

ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

ΚΟΥΒΙΔΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ
Βιολόγος - Κυτταρογενετίστρια, MSc, PhD

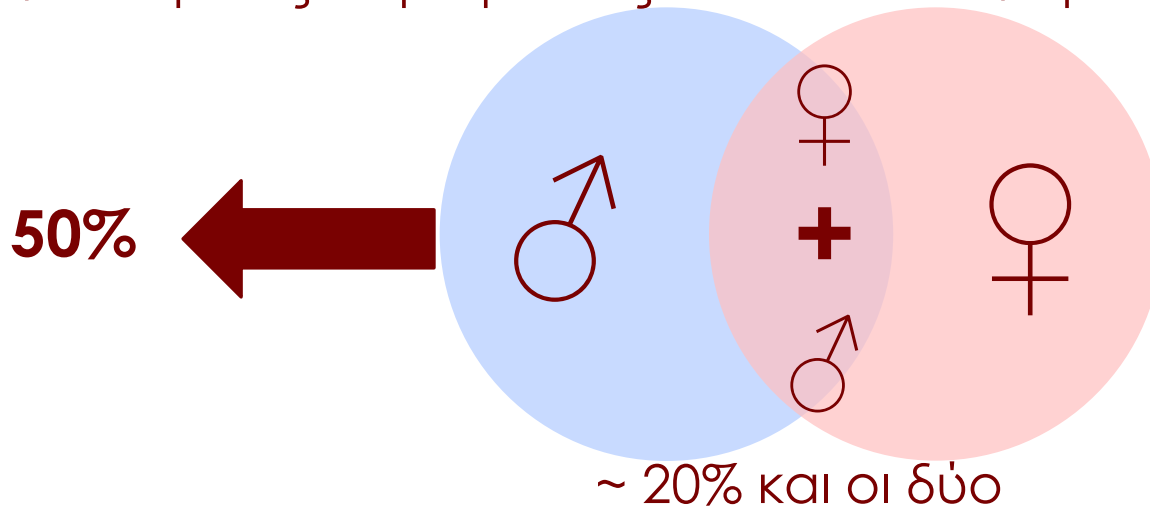
ΑΘΗΝΑ, 2 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2019

ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

- Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), **υπογονιμότητα** ορίζεται η αποτυχία ενός ζευγαριού να επιτύχει σύλληψη και να τεκνοποιήσει, μετά από 12 μήνες ελεύθερων και τακτικών σεξουαλικών επαφών
- Απασχολεί περίπου **10 - 15% των ζευγαριών**

~ 30% ανδρικός παράγοντας

~ 30% γυναικείος παράγοντας



~ 20% άγνωστης αιτιολογίας

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΣΠΕΡΜΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

Συγκέντρωση σπέρματος $< 15 \cdot 10^6/\text{ml}$: ΟΛΙΓΟΣΠΕΡΜΙΑ
Συγκέντρωση σπέρματος $< 5 \cdot 10^6/\text{ml}$: ΣΟΒΑΡΗ ΟΛΙΓΟΣΠΕΡΜΙΑ
Απουσία σπερματοζωαρίων: ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ

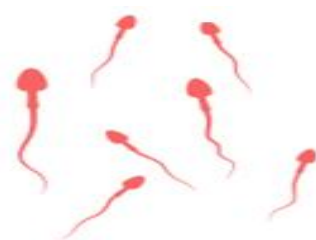
Αποφρακτική αζωοσπερμία: καλύπτει το **40%** των περιπτώσεων αζωοσπερμίας
Μη αποφρακτική αζωοσπερμία: καλύπτει το **60%** των περιπτώσεων αζωοσπερμίας

Προοδευτική κινητικότητα $< 32\%$: ΑΣΘΕΝΟΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ

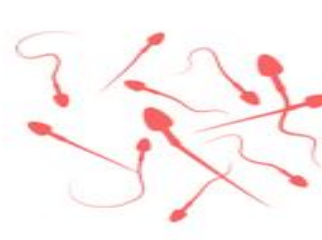
Μορφολογία $< 4\%$ φυσιολογικές μορφές: ΤΕΡΑΤΟΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ
ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΑ



ΧΑΜΗΛΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ



ΧΑΜΗΛΗ Η΄ ΛΑΘΟΣ
ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ



ΜΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ
ΜΟΡΦΕΣ

Ολιγοσπερμία + ανωμαλίες σε κινητικότητα και μορφολογία

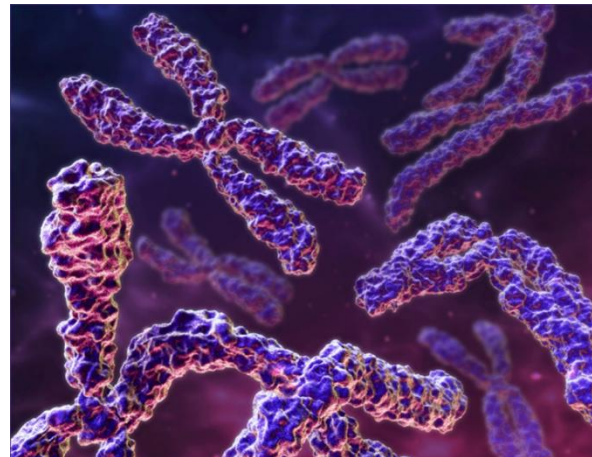


ΟλιγοΑσθενοΤερατοζωοσπερμία (OAT)

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Υπεύθυνες για ~ 10 - 15% **ανδρικής** υπογονιμότητας

- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες
- Μικροελλείμματα στην περιοχή q11 του Y χρωμοσώματος “παράγοντας αζωοσπερμίας” (AZoospermia Factor - AZF)
- Μονογονιδιακές διαταραχές (π.χ. μεταλλάξεις γονιδίου κυστικής ίνωσης (CFTR) → Συγγενής αμφοτερόπλευρη απουσία σπερματικού πόρου)



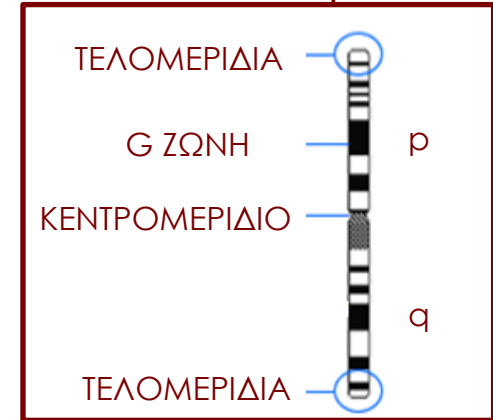
ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ



- Οργανωμένη δομή DNA και πρωτεϊνών στον πυρήνα των κυττάρων

- Τα χρωμοσώματα διακρίνονται με βάση:

1. μέγεθος
2. πρότυπο ζώνωσης
3. θέση κεντρομεριδίου



- G- banding (χρωστική Giemsa) → χαρακτηριστικό πρότυπο ζώνωσης

- Σκουρόχρωμες ζώνες: πλούσιες σε A-T, ετεροχρωματικές περιοχές
- Ανοιχτόχρωμες ταινίες: πλούσιες σε G-C, ευχρωματικές περιοχές, περιέχουν γονίδια

- International System for Cytogenetic Nomenclature (ISCN)

- Βραχύ σκέλος χρωμοσώματος = p
- Μακρύ σκέλος χρωμοσώματος = q
- Σύμβολα – συντομογραφίες



ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

- Συχνότητα σε υπογόνιμους άνδρες: 2 - 19.6% (<1% σε νεογέννητα αγόρια)

↑ χρωμοσωμικές ανωμαλίες → ↓ αριθμού σπερματοζωαρίων

- Ολιγοσπερμικοί άνδρες: 2.1 – 6.6%
- Σοβαρά ολιγοσπερμικοί άνδρες: 10.6%
- Αζωοσπερμικοί άνδρες: 13.1 – 23.1%

- Πιο συχνές: ανωμαλίες φυλετικών χρωμοσωμάτων

- Αζωοσπερμία: ανωμαλίες **φυλετικών** χρωμοσωμάτων
- Ολιγοσπερμία: ανωμαλίες **αυτοσωματικών** χρωμοσωμάτων

ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

- **ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ:** Αλλαγές στον αριθμό, οφείλονται σε μη διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση I ή II
 - Σύνδρομο Klinefelter (47,XXY) και μωσαϊκά του συνδρόμου
 - Σύνδρομο 47,XYY
 - Υπεράριθμα χρωμοσώματα δείκτες
- **ΔΟΜΙΚΕΣ:** Ισοζυγισμένες αλλαγές στη δομή, οφείλονται σε θραύση και λανθασμένη επανένωση τμήματος χρωμοσώματος

- Αμοιβαίες μεταθέσεις
- Μεταθέσεις κατά Robertson
- Αναστροφές

ΦΟΡΕΙΣ: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

ΑΛΛΑ

↑ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΓΑΜΕΤΩΝ

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΛΙΝΕΦΕΛΤΕΡ

- Πιο συχνή αιτία ανδρικής υπογονιμότητας

Καρυότυπος	Συχνότητα
47,XXY	1-2/1000
48,XXYY	1/17.000
48,XXXYY	1/50.000
49,XXXXYY	1/85.000-100.000
Σοβαρά ολιγοσπερμικοί άνδρες	5%
Αζωοσπερμικοί άνδρες	10-15%



47,XXY

- 80 – 90% ανδρών με σ. Klinefelter: 47,XXY
- Υπόλοιπο: άλλες μορφές, μωσαϊκό 47,XXY/46,XY

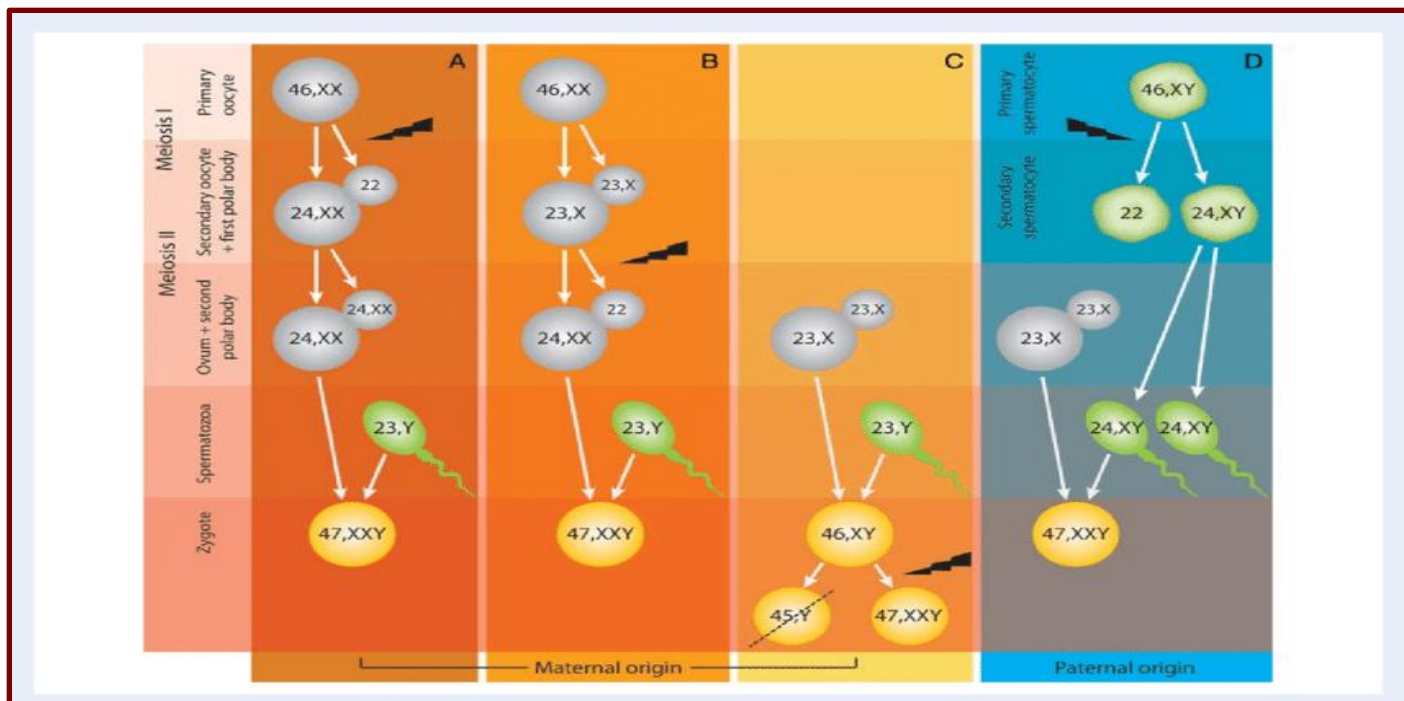
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΛΙΝΕΦΕΛΤΕΡ

Επιπλέον X χρωμόσωμα → Μη φυσιολογική σπερματογένεση

- > 50% λάθη στην πατρική μείωση I

- ~ 40% λάθη στη μητρική μείωση I ή II (συσχέτιση με ηλικία μητέρας)

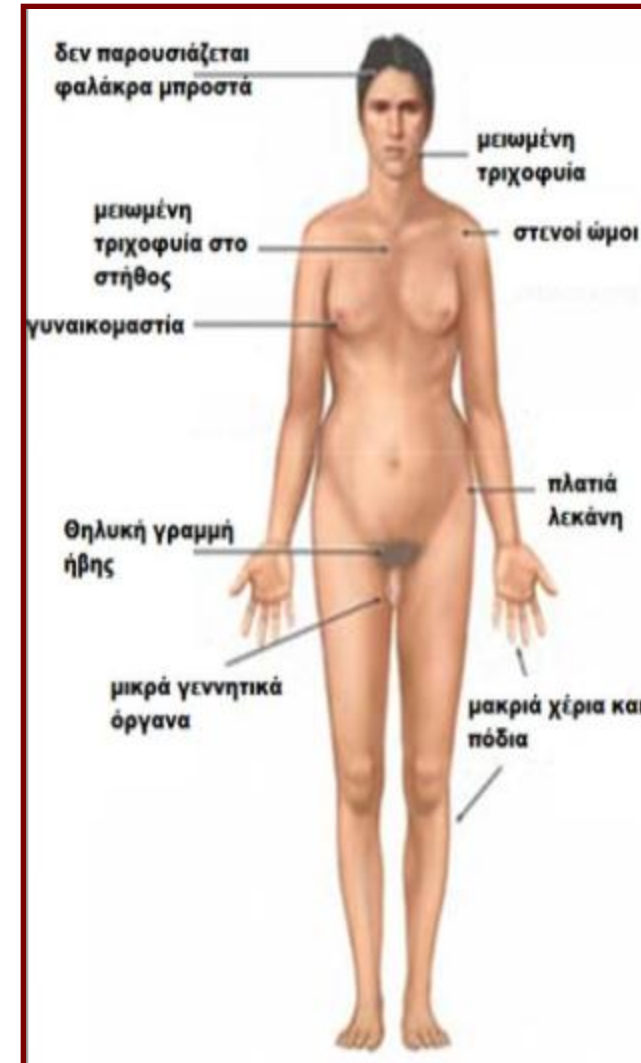
- ~10% μεταζυγωτικά λάθη στη μίτωση → μωσαϊκά 47,XXY/46,XY



Επιπλέον X χρωμόσωμα → Αδρανοποιείται (περιοχές που δεν αδρανοποιούνται)

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΛΙΝΕΦΕΛΤΕΡ

- Διάγνωση συνήθως στην εφηβεία
- Ποικίλος φαινότυπος
 - υψηλό ανάστημα, μειωμένη τριχοφυία
 - μακρυά χέρια και πόδια, πλατιά λεκάνη
 - γυναικομαστία, μικρού μεγέθους όρχις
 - ↓ επίπεδα τεστοστερόνης, ↑ επίπεδα FSH και LH
 - συνήθως χαμηλότερο IQ από τα αδέρφια τους
 - δυσκολίες στο λόγο, μαθησιακές δυσκολίες
- Μωσαϊκά → ηπιότερος φαινότυπος



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΛΙΝΕΦΕΛΤΕΡ

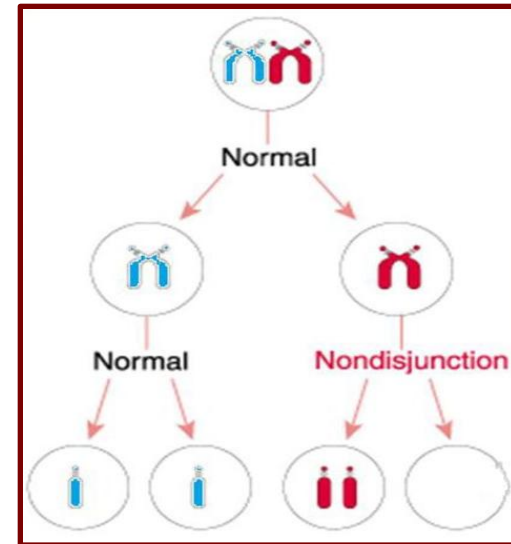
- 47,XXY: συνήθως στείροι
- Με τεχνική TESE (βιοψία όρχεος): σπερματοζωάρια σε ~ 50% ανδρών με σ. Klinefelter
- **ΌΜΩΣ** ↑ συχνότητα χρωμοσωμικών ανευπλοειδιών
 - άνδρες με καρυότυπο 47,XXY: 1.5 – 25% σπερματοζωαρίων είναι δισωμικά για τα φυλετικά χρωμοσώματα
 - άνδρες με μωσαϊκό Klinefelter: 0.9 – 7%
- TESE + ICSI + Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (PGS) → φυσιολογικούς απογόνους

ΣΥΝΔΡΟΜΟ 47,XYΥ

- Συχνότητα στο γενικό πληθυσμό: 1/1000 αγόρια
- Συχνότητα σε υπογόνιμους άνδρες: 0.2 - 0.3%
(~ 4 φορές υψηλότερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό)
- Μη διαχωρισμός Y χρωμοσώματος στην πατρική μείωση II



47,XYΥ



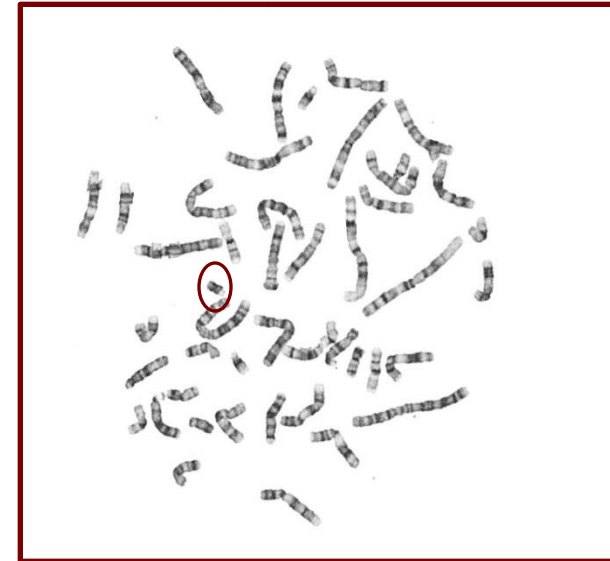
- Μωσαικά 47,XYΥ/46,XY: μεταζυγωτικά λάθη στη μίτωση

ΣΥΝΔΡΟΜΟ 47,ΧΥΥ

- Η διάγνωση γίνεται συνήθως αργά
- Όχι εμφανής παθολογικός φαινότυπος
 - Ψηλοί
 - Πολύ έντονη ακμή
 - Πιθανά προβλήματα συμπεριφοράς
 - Μαθησιακές δυσκολίες
 - Υπερκινητικότητα, παρορμητικότητα
 - Φυσιολογική νοημοσύνη
- Συνήθως γόνιμοι
- Έρευνες έχουν δείξει μια συσχέτιση με υπογονιμότητα
 - σπερματογένεση: φυσιολογική μέχρι και σοβαρές ανωμαλίες
 - 0.11 – 14.36% ανευπλοειδικά σπερματοζωάρια

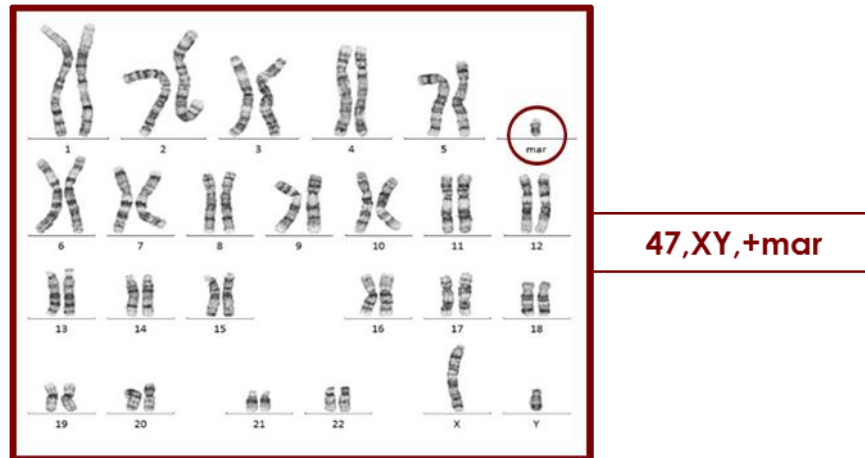
ΥΠΕΡΑΡΙΘΜΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ ΔΕΙΚΤΕΣ (sSMC)

- Μικρού μεγέθους χρωμοσώματα: μη ταυτοποίηση με κλασικό καρυότυπο
- ~ 70% μητρικής προέλευσης
- ~ 50 - 60%: προέρχονται από χρωμόσωμα 15
- Ποικίλος φαινότυπος:
 - προέλευση και μέγεθος sSMC
 - ποσοστό φυσιολογικών/μη φυσιολογικών κυττάρων στα λεμφοκύτταρα
 - ποσοστό ευχρωματινής



ΥΠΕΡΑΡΙΘΜΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ ΔΕΙΚΤΕΣ (sSMC)

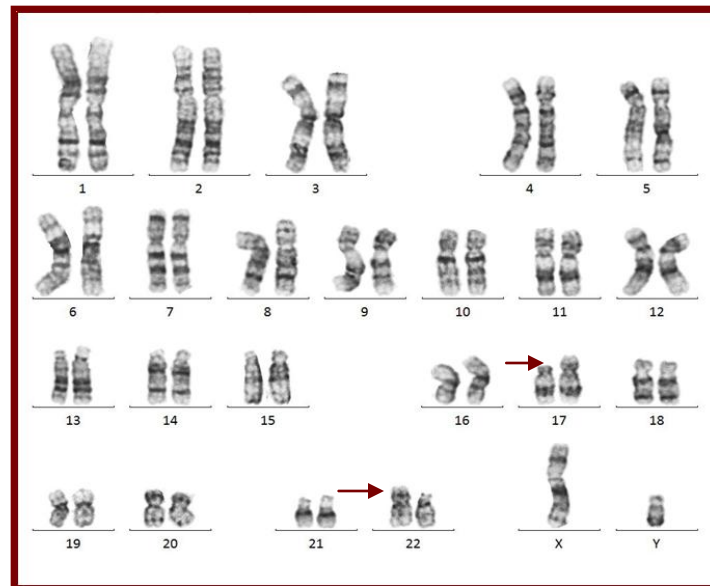
- Συχνότητα σε υπογόνιμους άνδρες: 0.125% (~ 2.9 φορές υψηλότερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό)
- Πιο συχνά στους άνδρες, προκαλούν κυρίως OAT
 - μερική τρισωμία κάποιων γονιδίων,
 - σε παρεμπόδιση μείωσης



- Ταυτοποίηση → Array-CGH ή M-FISH

ΑΜΟΙΒΑΙΕΣ ΜΕΤΑΘΕΣΕΙΣ

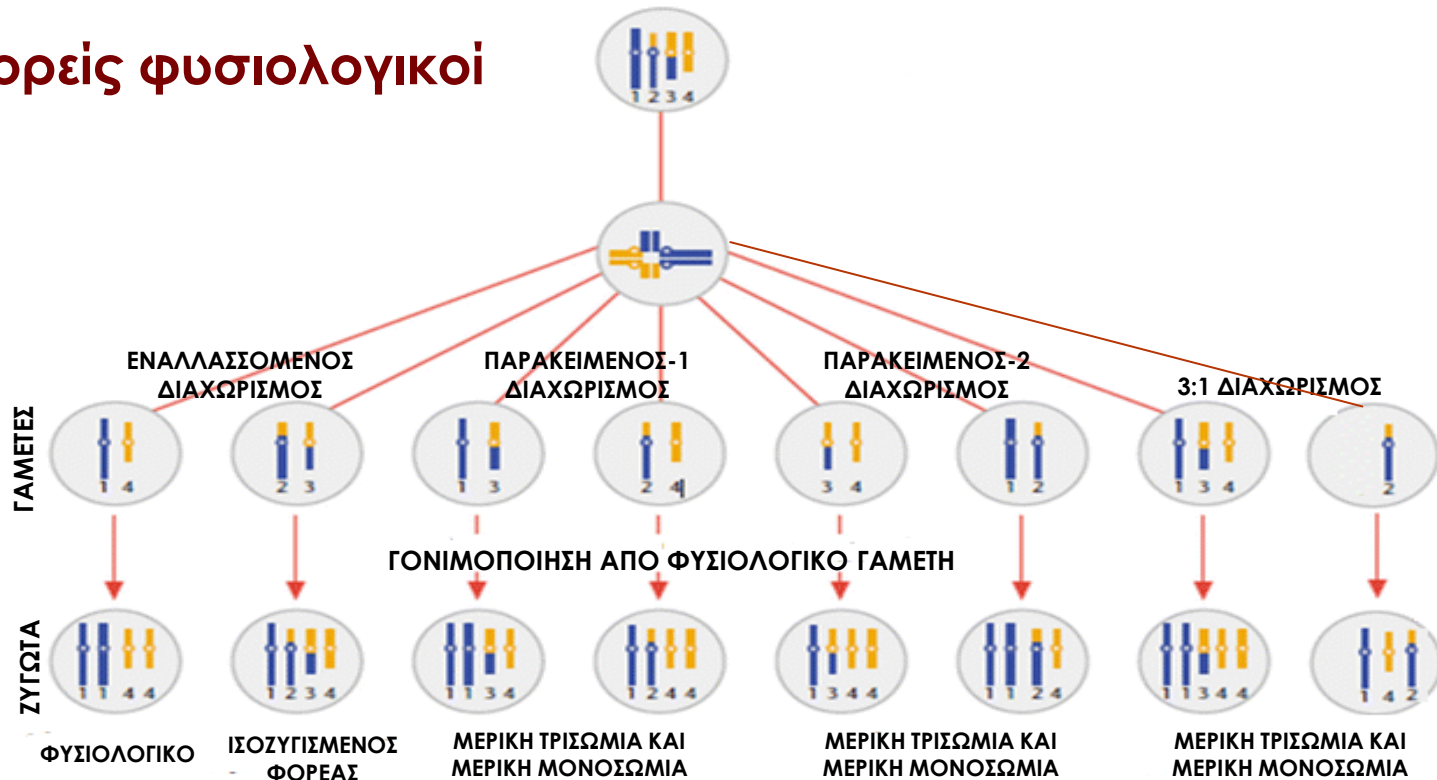
- Συχνότητα σε υπογόνιμους άνδρες: 0.5 - 1.6%
(~ 7 φορές υψηλότερη σε σχέση με γενικό πληθυσμό)
- Σοβαρά ολιγοσπερμικοί άνδρες: 1.3 - 1.7%
- Αζωοσπερμικοί άνδρες: 0.6 - 0.9%



46,XY,t(17;22)(p11;q11)

ΑΜΟΙΒΑΙΕΣ ΜΕΤΑΘΕΣΕΙΣ

Φορείς φυσιολογικοί



29 – 81% παθολογικά σπερματοζωάρια

ΑΜΟΙΒΑΙΕΣ ΜΕΤΑΘΕΣΕΙΣ

Case report

Γυναίκα: 45 ετών / μη-φυσιολογική ανατομία σαλπίνγγων ➔ 46,XX

Άνδρας: 43 ετών ➔ ισοζυγισμένη μετάθεση μεταξύ χρωμοσωμάτων 2, 8

Ιστορικό: 1 παλίνδρομη κύηση και 1 αποτυχημένη IVF



46,XY,t(2;8)(q13;q24.1)

Γενετική συμβουλευτική: Προγεννητικός έλεγχος ή Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (PGS) για επιλογή εμβρύων με φυσιολογική χρωμοσωμική σύσταση

ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

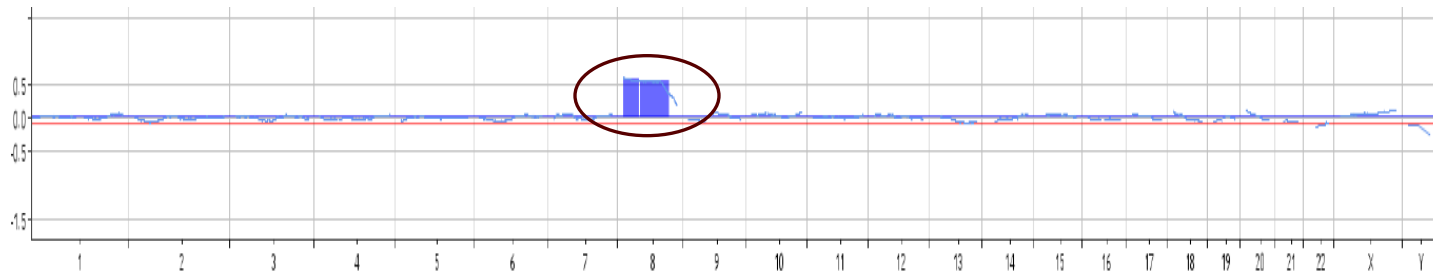
Μοριακός Καρυότυπος

	Χρωμοσώματα																						Διάγνωση	Κατάλληλο για εμβρυομεταφορά			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22			X	Y	
Εμβryo 1		+																								Τρισωμία 2	ΟΧΙ
Εμβryo 2								-																		Μονοσωμία 8	ΟΧΙ
Εμβryo 3								+																		Τρισωμία 8	ΟΧΙ
Εμβryo 4																										Ευπλοειδικό	ΝΑΙ
Εμβryo 5		+																								Τρισωμία 2	ΟΧΙ
Εμβryo 6																										Ευπλοειδικό	ΝΑΙ
Εμβryo 7																					+					Τρισωμία 21	ΟΧΙ

+ : Τρισωμία, - : Μονοσωμία, p+ : Μερική Τρισωμία, p- : Μερική Μονοσωμία, Γ.Σ.: Γενετική Συμβουλευτική

INTERCHROMOSOMAL EFFECT (ICE):

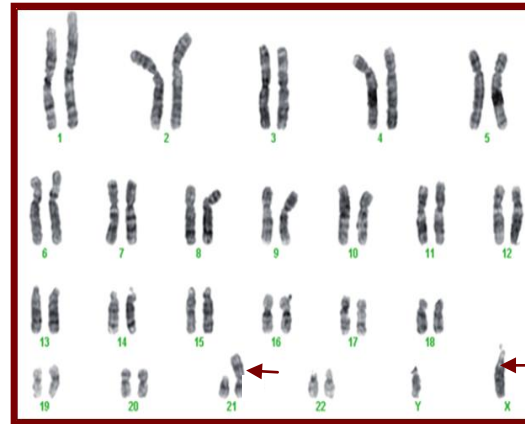
Ανωμαλίες και σε άλλα χρωμοσώματα εκτός αυτών που εμπλέκονται στην μετάθεση



ΜΕΤΑΘΕΣΗ Χ/Υ – ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΟΣ

- Πολύ σπάνιες
- Παρεμποδίζεται η διαδικασία της μείωσης

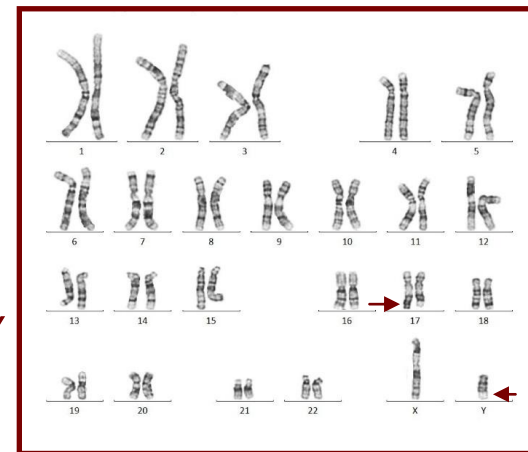
- t(X;A): Αζωοσπερμία



46,XY,t(X;21)(q13;q11)

- t(Y;A): υπογονιμότητα εξαρτάται από σημείο θραύσης στο Y χρωμόσωμα

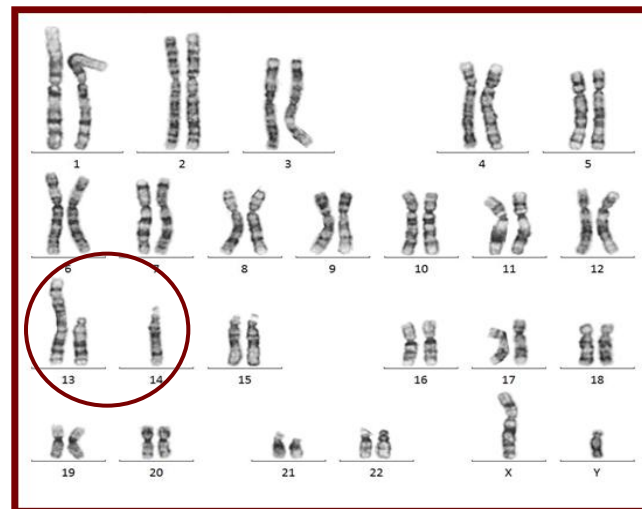
- στην Yq περιοχή, όπου βρίσκεται ο AZF
- στην Yr περιοχή, όπου βρίσκεται το SRY
- στην ετεροχρωματίνη Yq12



46,XY,t(Y;17)(q11.23;q23.1)

ΜΕΤΑΘΕΣΕΙΣ ΑΚΡΟΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ (ΚΑΤΑ ROBERTSON)

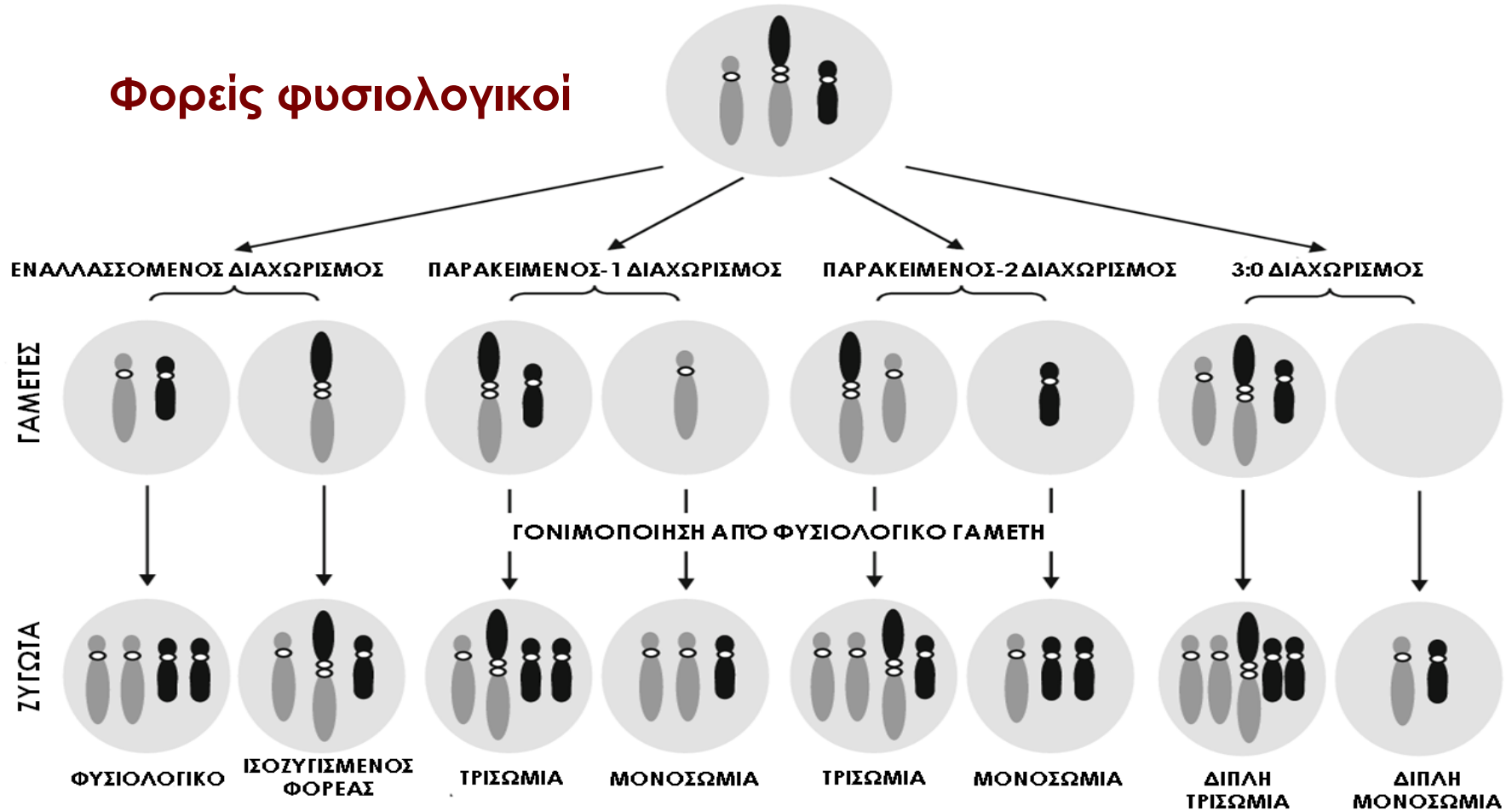
- Σύντηξη των μακρών άκρων 2 ακροκεντρικών χρωμοσωμάτων 13, 14, 15, 21, 22
- Συχνότητα σε υπογόνιμους άνδρες: 0.5 - 2.0%
(~ 9 φορές υψηλότερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό)
- Ολιγοσπερμικοί άνδρες: 1.6 – 3.4%
- Αζωοσπερμικοί άνδρες: 0.09 – 0.6%
- Πιο συχνή μετάθεση: t(13;14)



45,XY,der(13;14)(q10;q10)

ΜΕΤΑΘΕΣΕΙΣ ΑΚΡΟΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ (ΚΑΤΑ ROBERTSON)

Φορείς φυσιολογικοί



3 – 36% παθολογικά σπερματοζωάρια

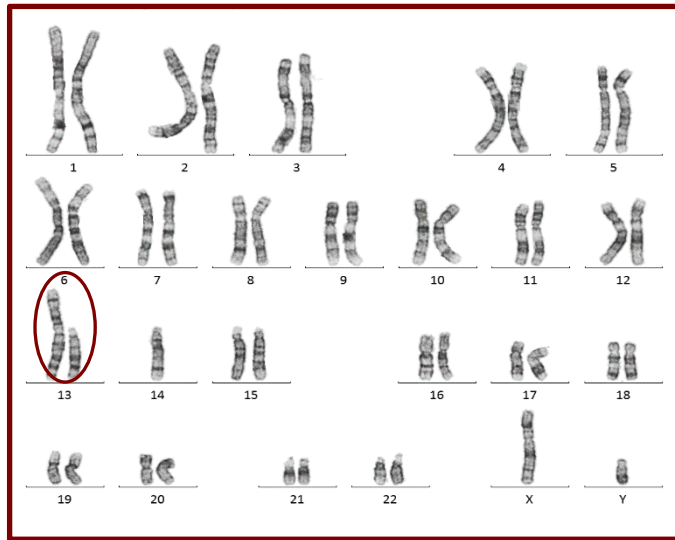
ΜΕΤΑΘΕΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ROBERTSON

Case report

Γυναίκα: 38 ετών → 46,XX

Άνδρας: 42 ετών → μετάθεση κατά Robertson μεταξύ χρωμοσωμάτων 13, 14

Ιστορικό: 2 αποβολές 1^{ου} τριμήνου

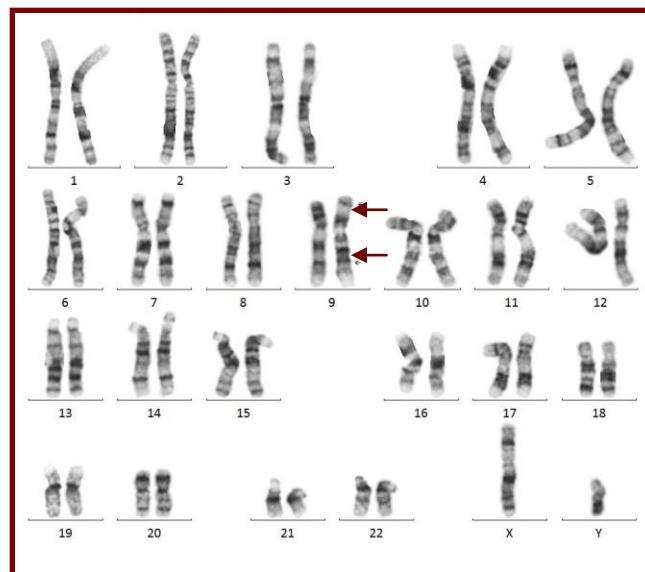


45,XY,der(13;14)(q10;q10)

Γενετική συμβουλευτική: Προγεννητικός έλεγχος ή Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (PGS) για επιλογή εμβρύων με φυσιολογική χρωμοσωμική σύσταση

ΑΝΑΣΤΡΟΦΕΣ

- Συχνότητα σε υπογόνιμους άνδρες: 1 – 1.5% (~ 8 φορές υψηλότερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό)
- Ολιγοσπερμικοί άνδρες: 0.9%
- Αζωοσπερμικοί άνδρες: 0.1 – 0.3%
- Υπογονιμότητα εξαρτάται από το μέγεθος της αναστροφής και τα σημεία θραύσης

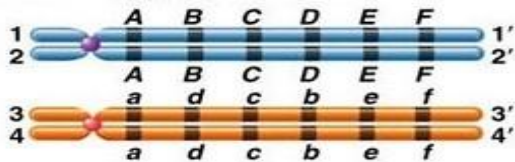


46,XY,inv(9)(p24q31)

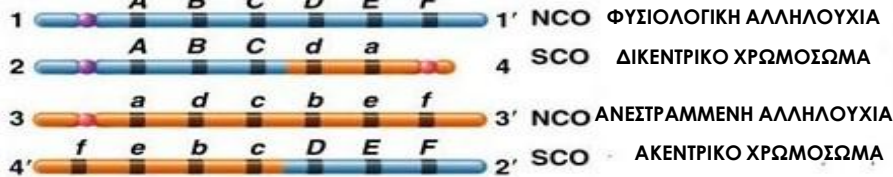
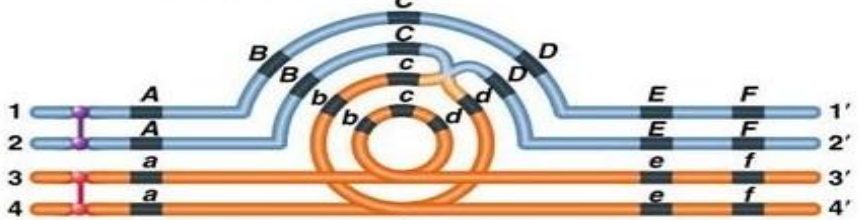
ΑΝΑΣΤΡΟΦΕΣ

Φορείς φυσιολογικοί

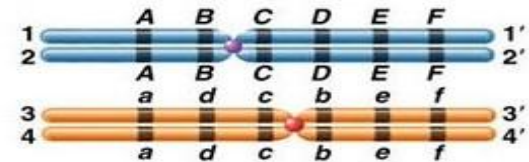
α) ΠΑΡΑΚΕΝΤΡΙΚΗ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ



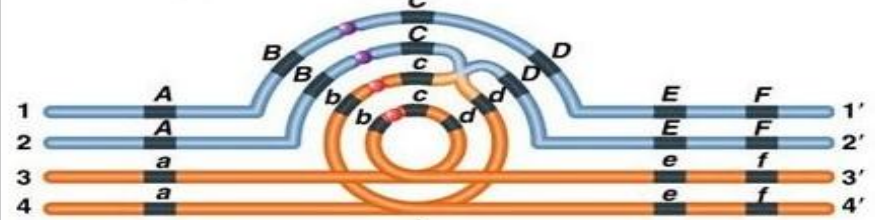
ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΒΡΟΧΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ



β) ΠΕΡΙΚΕΝΤΡΙΚΗ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ



ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΒΡΟΧΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ



1 – 54% παθολογικά σπερματοζωάρια

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΦΥΛΟΥ (46,XX)

- Συχνότητα σε υπογόνιμους άνδρες: 0.9%
(1/20.000 νεογέννητα αγόρια)
- Αζωοσπερμία
- Στις περισσότερες περιπτώσεις: άνδρες με φυσιολογικά γεννητικά όργανα,
 - συνήθως λόγω μετάθεσης του SRY γονιδίου στο X χρωμόσωμα
 - μετάλλαξης σε κάποιο γονίδιο που επιτρέπει την ανάπτυξη όρχεων
 - μη ανιχνεύσιμα μωσαϊκά για Y χρωμοσωμικό υλικό

ΑΛΛΕΣ ΣΠΑΝΙΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

▪ ΜΩΣΑΪΚΟ 45,X/46,XY (ΜΙΚΤΗ ΔΥΣΓΕΝΕΣΙΑ ΓΟΝΑΔΩΝ)

- Συχνότητα σε υπογόνιμους άνδρες: 0.1 – 0.2%
(1.7/10000 νεογέννητα αγόρια)
- Ευρύ φαινοτυπικό φάσμα, από γυναίκες με σ. Turner, νεογέννητα με αμφίβολα γεννητικά όργανα και φυσιολογικό αρρεν άτομο
- de novo, οφείλεται σε μεταζυγωτικά λάθη στη μίτωση
- Συχνά συνοδεύεται από δομική ανωμαλία του Y χρωμοσώματος

▪ ΔΟΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ Y ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΟΣ

- Ελλείψεις μεγάλου βραχίονα Y
- Περικεντρικές Αναστροφές
- Δικεντρικό Y
- Δακτυλιοειδές Y

ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

- Θεωρούνται φυσιολογικοί, παρατηρούνται πιο συχνά στην ετεροχρωματίνη, δεν έχουν κλινική σημασία, δεν αναφέρονται στην απάντηση (ISCN, 2016)
 - Μεγάλο ή μικρό Y χρωμόσωμα (Yqh+/Yqh-)
 - Κεντρομεριδιακή ετεροχρωματίνη ή περικεντρική αναστροφή χρωμοσωμάτων 1, 9, 16
 - Δορυφόροι ακροκεντρικών χρωμοσωμάτων
- Μελέτες συσχετίζουν παρουσία πολυμορφισμών με υπογονιμότητα



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες αποτελούν σημαντική αιτία της ανδρικής υπογονιμότητας → κλασικός καρυότυπος σε υπογόνιμους άνδρες
- Γενετική συμβουλευτική και σωστή καθοδήγηση
- Πρέπει να συνεκτιμώνται με τον υπόλοιπο γενετικό έλεγχο υπογονιμότητας για την επιλογή κατάλληλης τεχνικής υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (IVF, ICSI, TESE) → υπογόνιμοι άνδρες μπορούν να αποκτήσουν απογόνους
- Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση → ανίχνευση γενετικών ανωμαλιών στα έμβρυα → ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΑΠΟΓΟΝΟΙ

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

