

Enfermedades genéticas y Enfermedades crónicas.

· Aspectos Inmunológicos del Proceso Reproductivo- 2020·

Grupo 2



Enfermedades genéticas

Los factores genéticos desempeñan un importante papel en la

aparición de una enfermedad. Si un individuo tiene una copia de un gen defectivo, puede tener

Trastornos cromosómicos

Aberraciones estructurales

- **Translocaciones recíprocas:** intercambio de segmento entre dos cromosomas no homólogos. Pueden provocar una reducción de la fertilidad, abortos espontáneos o defectos de nacimiento, según los cromosomas involucrados y la naturaleza de la translocación.
- **Inversiones:** se invierte 180° el orden lineal de un segmento cromosómico, como consecuencia de dos fracturas producidas en el cromosoma original.
- **Cromosomas marcadores y supernumerarios:** son cromosomas adicionales que no se identifican fácilmente por medios citogenéticos normales. Los portadores de cromosomas marcadores están en riesgo de infertilidad debido a la inestabilidad y la detención meiótica.

Aneuploidía constitucional

Constitución cromosomática de células que se desvían de la norma mediante adición o sustracción de cromosomas o pares de cromosomas.

Causas genéticas de infertilidad masculina

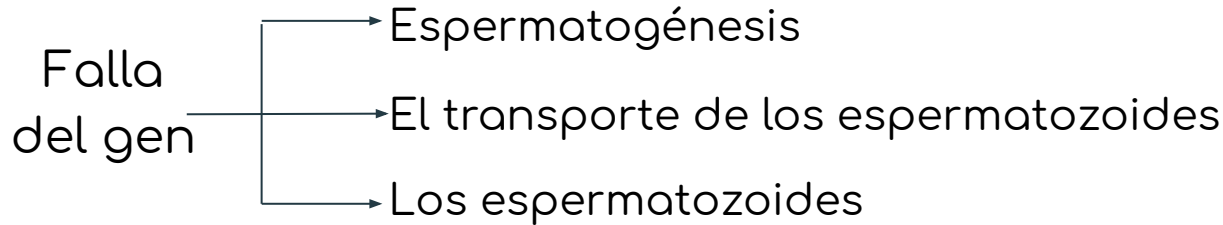
Clasificada según la localización del defecto genético:

-Defectos en un único gen

-Defecto numérico estructural de los cromosomas.



Herencia del defecto



Enfermedades genéticas que afectan al hombre

- Fibrosis quística
- Síndrome de Kallman
- Síndrome del cilio inmóvil
- Síndrome de Noonan
- Distrofia miotónica
- Síndrome de Usher
- Síndrome del sexo inverso
- Redistribución de cromosomas
- Translocaciones
- Aneuploidía
- Deleciones del cromosoma Y

Factores genéticos en la infertilidad masculina			
Patología	Frecuencia	Fenotipo	Herencia/genotipo
Síndrome de Kallman	1 en 30.000	Anosmia Pubertad retardada Azoospermia u oligozoospermia	Recesivo ligado al X
Fibrosis quística	1 en 2.500	Infecciones respiratorias Insuficiencia pancreática Desarrollo pobre del tracto de Wolff Azoospermia obstructiva	Autosómico recesivo Gen CFTR, cromosoma 7
Síndrome de la cilia inmóvil	1 en 30.000	Bronquiectasias <i>Situs inversus</i> Espermatozoides inmóviles	Autosómico recesivo Cromosoma 19
Distrofia miotónica	1 en 8.000	Debilidad muscular Atrofia testicular	Autosómico dominante Cromosoma 19
Insensibilización androgénica	1 en 60.000	Testículo feminizante	Ligado al X recesivo
Enfermedad poliquística renal	1 en 800	Riñón múltiple Quistes de epidídimo hígado	Autosómico dominante
Síndrome de Usher	1 en 30.000	Sordera Retinitis Defectos del anoxema espermático	Autosómico recesivo

Fibrosis Quística

-Enfermedad multisistémica, de evolución crónica, progresiva y letal

-Autosómica recesiva.

-Anomalía en el transporte de cloro mediado por el regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) → disminuye el flujo de agua hacia el espacio intraluminal e interfiere con la adecuada hidratación de las secreciones, provocando obstrucción.

Clínica: enfermedad pulmonar y sinusal crónica, insuficiencia pancreática exocrina, elevación de los niveles de sodio y cloro en sudor, e infertilidad.

Gen CFTR

- Ubicado en el brazo largo del cromosoma 7.
- Mutación → agenesia bilateral de los conductos deferentes → azoospermia obstructiva → infertilidad

La proteína CFTR participa en el transporte de electrolitos y agua a través del epitelio epididimario → entorno óptimo para la maduración y el transporte de los espermatozoides

Síndrome de Kallman

-Tipo de hipogonadismo hipogonadotrópico → falta de producción de testosterona y/o espermiogénesis.

-Recesiva asociada al cromosoma X.

Clínica: anosmia, aplasia renal unilateral, azoospermia, oligozoospermia.

Falla hipotalámica del agonista de GnRH → defecto en el gen que codifica para la proteína responsable de la migración neuronal desde la placa olfatoria hasta el diencéfalo.

Síndrome del cilio inmóvil

El más frecuente es el síndrome de Kartagener → mutación en el brazo corto del cromosoma 1.

Clínica: bronquiectasias, sinusitis, infecciones recurrentes del oído medio y situs inversus.

La ausencia de brazos de dineína en los flagelos del espermatozoide impiden la ruptura de las moléculas del ATP espermático, haciendo que el flagelo quede inmóvil → astenozoospermia

Síndrome de Noonan

Enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante.

Clínica: Talla baja, cardiopatía, dismorfia facial, alteraciones esqueléticas y criptorquidia, causando función gonadal anormal. La pubertad se retrasa.

Dismorfia miotónica

- Afección hereditaria con complicación multisistémica progresiva → infertilidad
- Errores en la copia del gen del cromosoma 19 durante la gametogénesis → codifica una proteína quinasa reguladora del músculo esquelético.

Clínica: atrofia testicular, testículos poco desarrollados, producción de esperma anormal, esclerosis de los túbulos contorneados seminíferos → azoospermia

Síndrome de Usher

Enfermedad autosómica recesiva.

Clínica: sordera, ceguera hereditaria, degeneración del axonema espermático → inmovilidad total de los espermatozoides → astenozoospermia

Síndrome del sexo inverso

Clínica: Azoospermia.

Redistribución de cromosomas

El núcleo de las células posee un número normal de cromosomas (46), pero se redistribuye el material genético → una parte del cromosoma cambia de lugar con otra → azoospermia, oligozoospermia

TRANSLOCACIONES

-*Translocación recíproca autosoma-X* → detención espermatogénica severa → azoospermia.

-*Translocación recíproca autosoma-Y* → espermatogénesis aberrante → apareamiento anormal de cromosomas sexuales.

-*Translocación robertsoniana* → comportamiento anormal de los autosomas reorganizados en la meiosis durante la espermatogénesis → infertilidad.

ANEUPLOIDÍA CONSTITUCIONAL

Síndrome de Klinefelter (47,XXY)

- 1 de cada 100 varones
- No disyunción meiótica II paterna del cromosoma Y → equilibrio hormonal aberrante en el entorno gonadal que afecta la función normal de la hCG
- Cariotipo 47,XXY → en todas las células / mosaico
- Hombres estériles (a menos que sean mosaicos).
- Entorno testicular comprometido → aumento de los errores de segregación cromosómica → si se reproducen > probabilidad de tener descendencia aneuploide.

Síndrome de Down (trisomía 21)

- 1 cada 700 nacimientos.
- Hombres estériles: detención espermatogénica, reducción del número de células germinales y túbulos hialinizados

GENES Y MICRODELECCIONES DEL CROMOSOMA Y

supresión o ausencia de pequeñas secciones del cromosoma Y



azoospermia / oligozoospermia.



Hijos varones infértiles

- Región Yq11 de AZF (factor de azoospermia) → genes vitales espermatogénesis.

Subdividida en AZFa, AZFb y AZFc → deleciones → fenotipos espermatogénicos y de infertilidad

* Deleciones en AZFa → Síndrome de Solo Células de Sertoli y azoospermia (u oligozoospermia grave). Frecuencia < que AZFb y AZFc.

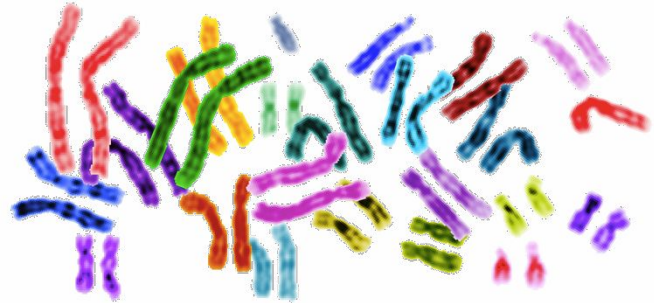
Causas genéticas de infertilidad Femenina

En las mujeres se pueden dividir las causas genéticas en:

- Trastornos cromosómicos.
- Mutaciones de los genes en las hormonas esteroideas sexuales
- Mutaciones de genes en los esteroides suprarrenales
- Mutaciones en los receptores hormonales nucleares
- Translocaciones.
- Síndrome del ovario Poliquístico.

Trastornos cromosómicos

- Aneuploidía constitucional
- Síndrome de Turner
- Deleción del brazo largo del cromosoma X.
- Deleción del gen ZFX
- Síndrome del X frágil
- Gen GnRH



Mutaciones en los genes en las hormonas esteroideas sexuales.

- Gen StAr

Mutaciones de los genes de los esteroides suprarrenales.

- Citocromos P450 C21 y P450 C11

Mutaciones en los receptores hormonales nucleares.

- Sf-1
- DAX - 1

Translocaciones

- Translocación recíproca Autosoma -X

Síndrome del ovario Poliquístico.



Dieta sana y
equilibrada



Tratamiento con
anticonceptivos



Tratamiento
antidiabético

Prevención y diagnóstico temprano de las enfermedades genéticas

El uso de nuevas técnicas de reproducción asistida presenta cierto riesgo de transmisión de padecimientos genéticos, pero junto a su desarrollo se han implementado técnicas que permiten diagnósticos tempranos e incluso su prevención (como el diagnóstico pre natal y pre o post implantacional).

Las enfermedades cromosómicas se pueden evaluar mediante estudios citogenéticos por biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis. En cuanto al diagnóstico preimplantacional, se puede ofrecer selección del sexo en caso de enfermedades ligadas al cromosoma X o al cromosoma Y. O detectar mutaciones como por ejemplo la fibrosis quística. Es importante que los equipos médicos informen de estas herramientas a los pacientes para ofrecerlo como opción. Esto permitirá moverse del tamizaje pre natal de aneuploidías al verdadero diagnóstico genético preimplantacional. El cual consiste en detectar gametos o embriones afectados y permitir a las parejas con alguna alteración genética tener un hijo sano.

Enfermedades crónicas



- **Fibrosis Quística:** enfermedad hereditaria, crónica y progresiva que se caracteriza por presentar una función glandular exocrina anormal.

98% de los hombres son infértiles

- **Enfermedades Gastrointestinales:**

- *Enteritis regional:*
- *Síndrome de mala absorción*
- *Enfermedad celíaca:*
- *Enfermedad de Crohn*
- *Colitis ulcerosa.*

En las mujeres se observa amenorrea.

- **Insuficiencia Renal Crónica (IRC) y Trasplante Renal:** hay una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. La anomalía de la secreción de gonadotrofinas estaría ocasionada por la uremia y los bajos niveles de albúmina, siendo también importante la severa malnutrición que presentan los pacientes.

Hombres: alteración de la espermatogénesis

- **Insuficiencia hepática y trasplante hepático:** la cirrosis hepática se asocia con un hipogonadismo, cuya gravedad se relaciona con el grado de compromiso hepático y es independiente de la etiología de la cirrosis.

Tratamiento → trasplante hepático

- **Enfermedades infecciosas:**

- ★ La ooforitis y falla ovárica precoz suelen presentarse como consecuencia de una infección bacteriana.
- ★ El virus de las paperas puede llevar a una inflamación de los testículos o desencadenar infertilidad.
- ★ ETS: pueden causar EIP y bloquear los epidídimos.

- **Enfermedades Inmunológicas: *Lupus Eritematoso Sistemático***

- ★ Tasas de fecundidad normales pero alto índice de abortos espontáneos.
- ★ Disminuye niveles de testosterona

Tratamiento con ciclofosfamida → falla ovárica precoz y altera producción de espermatozoides

- Enfermedades endocrinas: *Diabetes Mellitus*

- ★ Se presentan irregularidades menstruales

- ★ Disminución de la calidad y cantidad del esperma, trastornos de la eyaculación y disfunción eréctil.

- Enfermedades Mentales: *Depresión*

- ★ Se presentan alteraciones menstruales

- ★ Paroxetina → aumenta fragmentación de ADN espermático

Alteraciones hormonales femeninas y masculinas causadas por enfermedades crónicas.

- Anovulación Hipotalámica Funcional
- Hipogonadismo hipogonadotrófico
- Síndrome de Ovario Poliquístico:
- Hiperprolactinemia
- Trastornos Tiroideos
- Falla ovárica prematura

- Anovulación hipotálmica funcional

Se caracteriza por:

- una deficiencia estrogénica leve, asociado a niveles normales o bajos de gonadotrofinas.
- disminución en la secreción pulsátil de GnRH y una considerable variación en la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH.

Factores que lo provocan:

- malnutrición o restricción calórica, depresión, estrés, gasto excesivo de energía, medicamentos tales como sedativos, antidepresivos, estimulantes y antipsicóticos.

Tratamientos:

La base del tratamiento en los casos de anovulación crónica está en tratar la causa primaria que está provocando la disfunción ovulatoria. Si al corregir la causa primaria, aun persisten las alteraciones del ciclo, estará indicada la inducción de la ovulación.

- Hipogonadismo hipogonadotrófico

Se basa en tratar la causa primaria que está provocando una disfunción ovulatoria a nivel del sistema hipotálamo-hipofisiario. En la cual los ovarios en las mujeres producen pocas o ninguna hormona sexual.

Tratamiento:

- Muchas de estas pacientes recuperan su ciclicidad, modificando nada más que su sistema de vida cotidiana, sin necesidad del uso de medicamentos.
- Aquellas pacientes con anorexia y/o bulimia, deberán tratar su enfermedad de base con psicoterapia y terapia grupal, y regularizar su peso corporal, con lo que podrán empezar a ovular en forma espontánea.
- Pacientes deportistas extremas, deberán disminuir su entrenamiento, modificar su estilo de alimentación y tratar de aumentar en parte su tejido graso.

El hipogonadismo masculino:

Es una afección en la cual el cuerpo no produce suficiente cantidad de la hormona que desempeña un papel clave en el crecimiento y desarrollo masculino durante la pubertad (testosterona) o en la cantidad suficiente de espermatozoides o en ambos.

Una persona puede nacer con hipogonadismo masculino o esta afección puede presentarse más tarde en la vida, a menudo por lesión o infección. Algunos tipos de hipogonadismo masculino se pueden tratar con terapia de reemplazo de testosterona.

Síndrome de Ovario Poliquístico: tratamiento

Tratamiento:

En la pacientes con SOP está enfocado en mejorar su condición metabólica.

- Si la paciente se encuentra con sobrepeso, debe combinar dieta y ejercicio, lo cual puede afectar en forma positiva su perfil endocrino, la posibilidad de ovulación espontánea y un eventual embarazo.
- Si además la paciente presenta insulino-resistencia, el uso de insulino sensibilizadores como la Metformina, puede ayudar a corregir en parte el hiperandrogenismo, la anovulación, la infertilidad y la pérdida reproductiva temprana.

El drilling ovárico o técnica quirúrgica de inducción de la ovulación, puede ser un tratamiento alternativo a la terapia con gonadotrofinas para inducir la ovulación

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia produce una alteración en la secreción de GnRH, lo que se traduce en alteraciones que varían desde la disfunción ovulatoria con insuficiencia lútea con oligomenorrea a la amenorrea.

- Otras causa de hiperprolactinemia puede ser el hipotiroidismo, el Síndrome de Ovario Poliquístico y algunas drogas como los inhibidores selectivos de la recapturación de serotoninas, fenotiazidas antagonistas de dopamina, metoclopramida.

Tratamiento:

- La primera línea de tratamiento para los casos de hiperprolactinemia son los agonistas dopaminérgicos. La Bromocriptina o la Cabergolina son las drogas más ampliamente usadas.

La hiperprolactinemia en varones puede producir:

- Infertilidad.
- Disminución del deseo sexual.
- Alteraciones visuales si la alteración es consecuencia de un tumor hipofisiario.
- Galactorrea (secreción de leche por la mama); es infrecuente en los varones.

Si se mantiene en el tiempo, puede también producir osteoporosis, disminución de la masa muscular y reducción del crecimiento de la barba, todo ello como consecuencia de una bajada de las hormonas masculinas (testosterona).

Trastornos Tiroideos

Causan → alteraciones menstruales y anovulación

Hipertiroidismo → oligomenorrea y amenorrea

Hipotiroidismo → interfiere en la liberación del óvulo

Tratamiento:

Enfocado en regularizar los niveles de las hormonas tiroides.

- ★ Hipertiroidismo: terapia con Yodo radioactivo o medicamentos antitiroideos.
- ★ Hipotiroidismo: administración de tiroxina exógena

Disfunción tiroidea en varones

- ❖ Teratozoospermia
- ❖ Disfunción eréctil
- ❖ Disminución de la libido

Hipertiroidismo: teratozoospermia

Hipotiroidismo: disminuye el número de espermatozoides producidos.

Falla ovárica prematura

Pérdida de la función normal de los ovarios antes de los 40 años

Tratamiento de falla ovárica prematura

- *Inducción de la ovulación*

Para pacientes con infertilidad de origen ovulatorio.

- *Antiestrógenos*

Induce la ovulación a nivel hipotálamo-hipófisis



Muchas gracias!!!