

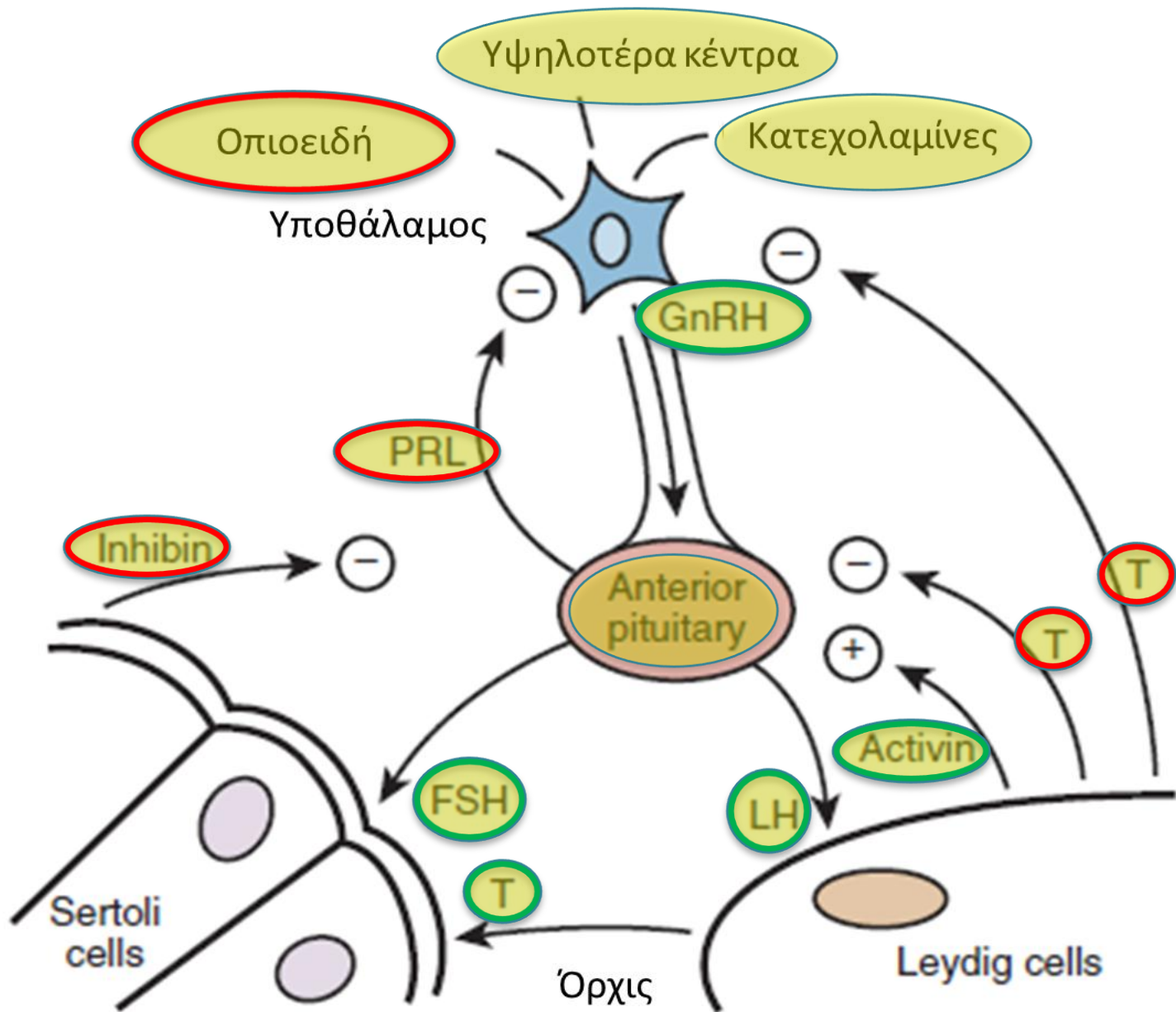
# Γενετική Διερεύνηση της Μη Αποφρακτικής Αζωοσπερμίας

Φώτης Δημητριάδης

# Δήλωση Συμφερόντων

| Περιγραφή οφέλους   | Υφίσταται τώρα ;<br>Εάν όχι,<br>συμπληρώστε έτος<br>διακοπής |
|---|--|
| <p style="text-align: center;"><b>I1A-MC-BPAE (a)</b></p> <p>1) Κλινική μελέτη φάσης II για την αξιολόγηση ημερησίων από του στόματος δόσεων του φαρμακευτικού σκευάσματος με κωδικό LY500307 για 24 εβδομάδες σε άνδρες με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα (LUTS) και διόγκωση του προστάτη αδένου, δευτερογενή στο πλαίσιο Καλοήθους Υπερπλασίας του Προστάτη (ΚΥΠ, Benign Prostate Hyperplasia, BPH). Χορηγός εταιρία Eli Lilly.</p>                         | 2010   |
| <p style="text-align: center;"><b>H6D-EW-LVIJ (a)</b></p> <p>Κλινική μελέτη φάσης IV Επίδραση της Ταδαλαφίλης (LY450190) χορηγούμενης άπαξ ημερησίως ή της Ταδαλαφίλης χορηγούμενης κατ' επίκληση σε σύγκριση με την κιτρική Σιλденаφίλη χορηγούμενη κατ' επίκληση στη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία που δεν έχουν λάβει κατά το παρελθόν αναστολείς PDE5. Χορηγός εταιρία Eli Lilly.</p>  | 2010   |
| <p style="text-align: center;"><b>H6D-CR-LVIW (a)</b></p> <p>Τυχαιοποιημένη, φάσης III, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλου σχεδιασμού κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ταδαλαφίλης, συγχρηγούμενης με φιναστερίδη επί 6 μήνες, σε άνδρες με συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού και δευτεροπαθή διόγκωση του προστάτη, οφειλόμενη σε καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Χορηγός εταιρία Eli Lilly.</p>     | 2010   |
| <p style="text-align: center;"><b>FDC114615</b></p> <p>Μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας του Duodart σε συνδυασμό με συμβουλές για τον τρόπο ζωής έναντι της προσεκτικής παρακολούθησης (Watchful Waiting) σε συνδυασμό με συμβουλές για τον τρόπο ζωής και δυνατότητα προσθήκης ταμσουλοσίνης, σε άνδρες με διόγκωση του προστάτη και μέτρια συμπτώματα καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη οι οποίοι δεν έχουν λάβει αγωγή στο παρελθόν. Χορηγός εταιρία Eli Lilly.</p> | 2011   |

- **Αζωοσπερμία**
  - Απουσία σπερματοζωαρίων μετά φυγοκέντρηση
- **Κρυπτοζωοσπερμία**
  - Παρουσία λίγων σπερματοζωαρίων μετά φυγοκέντρηση
- **Ασπερμία**
  - Απουσία σπέρματος



## Συχνότητα της αζωοσπερμίας

- Γενικός πληθυσμός: 1%
- Υπογόνιμοι άνδρες: 10 - 15%

Willott GM, 1982, Jarow et al, 1989

# Γενετική διερεύνηση

- Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τις γενετικές ανωμαλίες για να μπορούμε να συμβουλευόμαστε ανάλογα τα υπογόνιμα ζευγάρια
- Τα σπερματοζωάρια που εντοπίζονται επεμβατικά στον αζωοσπερμικό άνδρα έχουν αυξημένο κίνδυνο:
  - ανευπλοειδίας
  - δομικών χρωσωμιακών ανωμαλιών
  - βλάβης DNA



Κίνδυνος μετάδοσης χρωσωμιακών ανωμαλιών στο παιδί

| Gene or region                                  | Indication for testing  |
|---|---|
| <i>Pretesticular</i>                            |   |
| KAL1  | Kallmann syndrome   |
| KAL2 (FGFR1)                                    | Kallmann syndrome or normosmic IHH  |
| PROK2/PROK2R                                    | Kallmann syndrome or normosmic IHH  |
| GnRHR   | IHH (normosmic)   |
| KISS1/GPR54                                     | IHH (normosmic)   |
| FSH   | Isolated FSH deficiency   |
| LH  | Isolated LH deficiency  |
| <i>Post-testicular</i>                          |   |
| CFTR  | Congenital Absence of Vas Deferens (mono/bilateral) Idiopathic epididymal obstruction |
| <i>Testicular</i>                               |   |
| Chromosomal Anomalies (structural or numerical) | Azoospermia or spermatoza <10 million/mL  |
| Y chromosome microdeletions                     | Azoospermia or spermatoza <5 million/mL   |
| AR  | Hypoandrogenized infertile male   |
| gr/gr <sup>a</sup>                              | Oligozoospermia   |

<sup>a</sup>The diagnostic value of “gr/gr” deletions varies depending on the ethnic background; they are considered “risk factors” in certain populations. IHH: Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism.

# Χρωμοσωμιακές ανωμαλίες

- Αριθμητικές (π.χ. τρισωμία)
- Δομικές (π.χ. αναστροφές ή μεταγραφές)
- Συχνότητα σε υπογόνιμους άνδρες 5.8%
  - Φυλοσύνδετες 4.3%
  - Αυτοσωμικές 1.5%
- Η συχνότητα χρωμοσωμιακών ανωμαλιών αυξάνει με την σοβαρότητα της ορχικής βλάβης



# Χρωμοσωμιακές ανωμαλίες

- Άνδρες με σπέρμα  $< 5$  million/mL έχουν 10X (4%) αυτοσωμικών δομικών ανωμαλιών

(Vincent et al. J Androl 2002)

- Στην NOA είναι ακόμα μεγαλύτερη

(Foresta et al. Eur J Hum Genet 2002)

# Χρωμοσωμιακές ανωμαλίες

- Καρυότυπος πρέπει διερευνάται πάντα:
  - στην NOA
  - σε σπέρμα < 10 million/mL
  - ανεξάρτητα από τον αριθμό σε:
    - οικογενειακό ιστορικό αποβολών,
    - δυσμορφιών,
    - νοητικής υστέρησης

(Vincent et al. J Androl 2002,  
Dul et al. Hum Reprod 2012)

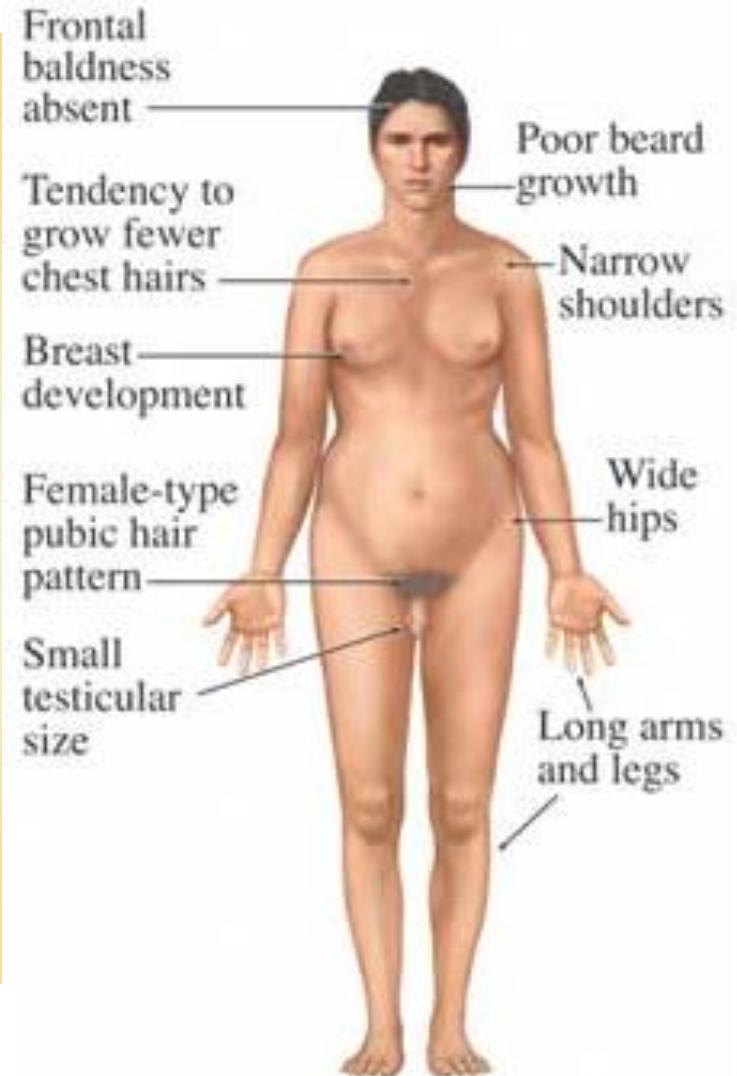
# Φυλοσύνδετες χρωμοσωμιακές ανωμαλίες

## *Klinefelter's syndrome (47,XXY; 46,XY/47,XXY mosaicism)*

-1:500 - 1:1000 αγόρια

- Η πιο συχνή είναι το σύνδρομο Klinefelter (47,XXY) περίπου 10% των αζωοσπερμικών ανδρών.

- Γυναικομαστία
- Hypergonadotropic hypogonadism
- Φαινότυπος ευνούχου (πιο σπάνια)
- Πολύ μικροί όρχεις με ιστολογικά χαρακτηριστικά tubular sclerosis
- Στο 60% των περιπτώσεων τα επίπεδα T μειώνονται με την ηλικία και η χορήγηση ανδρογόνων είναι απαραίτητη



## Φυλοσύνδετες χρωμοσωμιακές ανωμαλίες *Klinefelter's syndrome (47,XXY; 46,XY/47,XXY mosaicism)*

- Αυξημένα επίπεδα FSH
- σε Klinefelter's mosaicism σπερματοζωάρια 24,XY έχουμε σε ποσοστό **0.9%-7.0%**
- σε καρυότυπο 47,XXY σπερματοζωάρια 24,XY έχουμε σε ποσοστό **1.36-25%**

Φυλοσύνδετες χρωσωμιακές ανωμαλίες  
*Klinefelter's syndrome (47,XXY; 46,XY/47,XXY mosaicism)*

Σε αζωοσπερμία μπορούμε να βρούμε σπερματοζωάρια με TESE ή micro-TESE **σε ποσοστό 30%**

Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης φυλοσύνδετων χρωσωμιακών ανωμαλιών αυτοσωμικών ανευπλοειδιών (δισωμίες 13, 18 και 21)

Πρέπει να συμβουλευόμαστε πάντα **PGD** ή **αμνιοπαρακέντηση**

# Φυλοσύνδετες χρωσωμιακές ανωμαλίες

## 46,XX Male Syndrome

-1:20,000 αγόρια

-Μικροί όρχεις, γυναικομαστία, αζοοσπερμία, κοντά ανάστημα, υποσπαδία, φυσιολογικό νοητικό επίπεδο

-90% από μεταφορά του testis-determining (SRY) gene και ενός τμήματος του Υρ στο X χρωμόσωμα ή σε κάποιο αυτοσωμικό χρωμόσωμα με δημιουργία όρχεων

-Το υπόλοιπο ποσοστό 46,XX υποθέτουμε ότι φέρει κάποια γονίδια του Υ σε κάποιο χρωμόσωμα

-Η απουσία των AZF οδηγεί σε πλήρη αζωοσπερμία

-Δεν συνιστάται βιοψία



de la Chapelle, 1972, Vorona et al, 2007,  
Schiebel et al, 1997, (Rajender et al, 2006

# Φυλοσύνδετες χρωμοσωμιακές ανωμαλίες

## 47,XYY Syndrome

-0,1% των αγοριών

-Φυσιολογικός φαινότυπος και ενδοκρινολογικό προφίλ

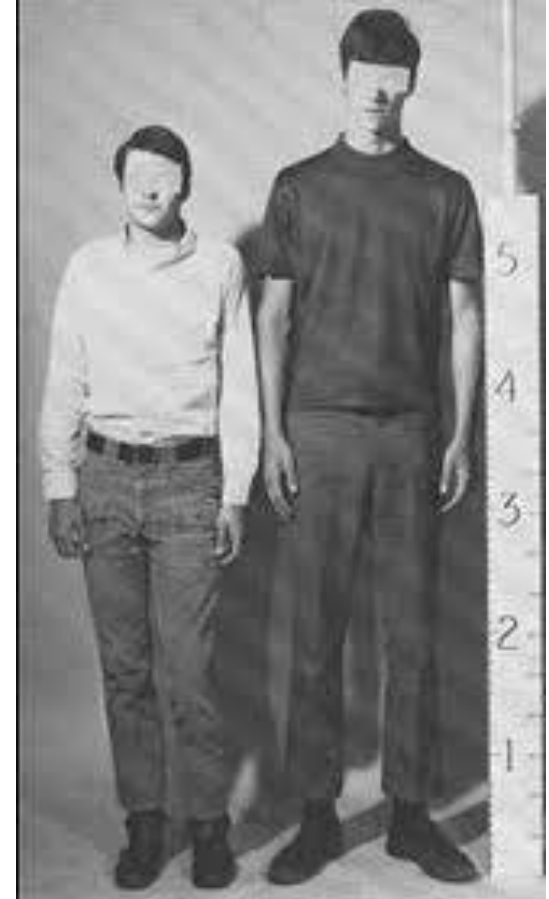
-Ήπια ή και καθόλου νοητική υστέρηση και επιθετική συμπεριφορά

-Από oligospermia μέχρι πλήρη αζωοσπερμία

-Τα σπερματοζωάρια τους έχουν μικρό ποσοστό ανωμαλιών

- 0,35% 24,XY
- 0,43% 24,YY

-Πριν την ICSI είναι απαραίτητη η γενετική ενημέρωση του ζευγαριού





# Γενετικές Ανωμαλίες

## *Χρωμόσωμα X και ανδρική υπογονιμότητα*

-Οι άνδρες έχουν μόνο ένα X χρωμόσωμα

-Μία υπολειπόμενη ανωμαλία γίνεται εμφανής μόνο στο άρρεν έμβρυο



# Χρωμόσωμα X και ανδρική υπογονιμότητα

## *Kallmann syndrome*

- Η πιο συχνή X-linked ανωμαλία
- Μετάλλαξη στο γονίδιο KALIG-1 στο Χρ22.3
- Μπορεί να προκληθεί και από αυτοσωμικές γονιδιακές μεταλλάξεις
- hypogonadotrophic hypogonadism, ανοσμία**, αλλά και αχρωματοψία, κώφωση, ασυμμετρία στο πρόσωπο, κρυπορχία, ετερόπλευρη απλασία νεφρού
- Αναστρέψιμη αζωοσπερμία



(Franco et al. Nature 1991)  
(Bianco et al. Nat Rev Endocrinol 2009)  
(Miyagawa et al. J Urol 2005)

# Χρωμόσωμα X και ανδρική υπογονιμότητα

## Σύνδρομο Ήπιας Υπαισθησίας στα ανδρογόνα

-Το γονίδιο AR στο Xq11-q12

-Πλήρης φαινότυπος: Γυναικεία έξω γενετικά όργανα και απουσία τριχών στο εφήβαιο (Morris syndrome)

-Μερικός φαινότυπος: Φαινότυπος γυναίκας με αμφιλεγόμενα γενετικά όργανα, ή ανδρικός φαινότυπος με μικροπενία, υποσπαδία, κρυπορχία (Reifenstein syndrome)

-Αδυναμία εύρεσης σπερματοζωαρίων και άρα η ανωμαλία δεν μπορεί να κληρονομηθεί.



## Χρωμόσωμα X και ανδρική υπογονιμότητα *Άλλες X-ανωμαλίες*

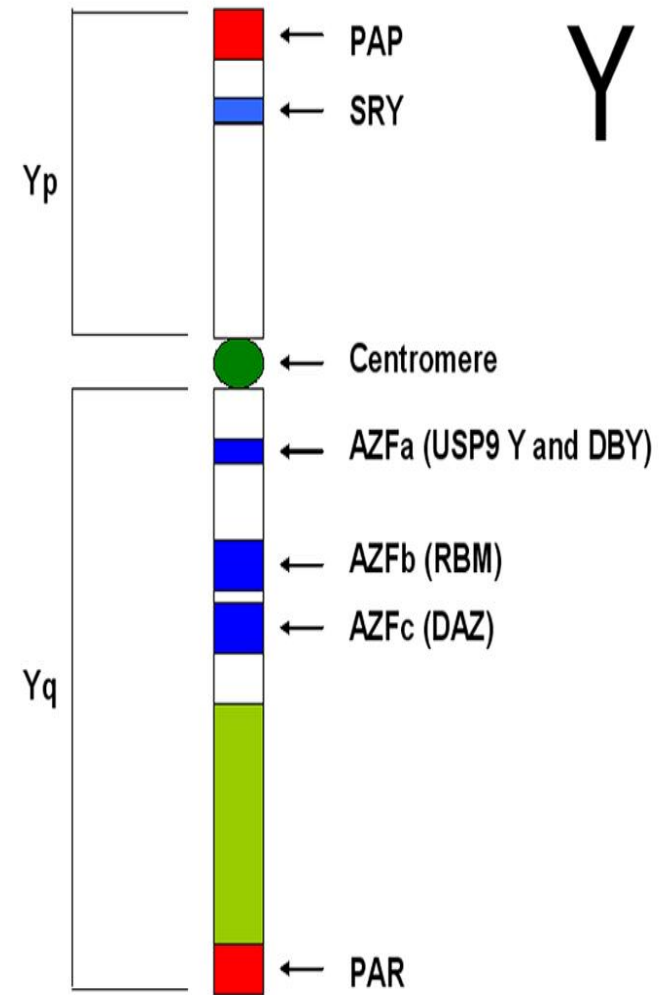
- Παρατηρείται αυξημένη προ-μειωτική έκφραση των γονιδίων του X χρωμοσώματος σε σχέση με τα αυτοσωμικά χρωμοσώματα.
- Δεν φαίνεται να σχετίζονται με υπογονιμότητα.

# Χρωμόσωμα Υ και ανδρική υπογονιμότητα

-Η πιο συχνή ανωμαλία είναι οι μικροελλείψεις στις περιοχές AZFa, AZFb και AZFc

-Λόγω του ότι πάντα διαγράφονται πολλά γονίδια μαζί δεν μπορεί να γίνει ξεκάθαρος ο ρόλος του κάθε ενός ξεχωριστά

-Διαγραφή ενός μόνο γονιδίου έχει αναφερθεί στην περιοχή AZFa (γονίδιο USP9Y) που φαίνεται να είναι ρυθμιστής της σπερματογένεσης



(Krausz et al. Front Biosci 2006  
(Tyler-Smith N Engl J Med 2009)

# Χρωμόσωμα Υ και ανδρική υπογονιμότητα

## Κλινική εφαρμογή των μικροελλείψεων Υ

- Δεν υπάρχουν σε νορμοζωοσπερμικούς άνδρες
- Η υψηλότερη συχνότητα είναι στους αζωοσπερμικούς (8-12%), ακολουθούμενη από τους ολιγοζωοσπερμικούς (3-7%)
- Σε σπέρμα με  $> 5$  million/mL η συχνότητα μικροελλείψεων Υ είναι πολύ χαμηλή (~0.7%)
- Οι πιο συχνές είναι:
  - **AZFc** (65-70%) > **AZFb** ή **AZFb+c** ή **AZFa+b+c** (25-30%) > **AZFa** (5%)
- Πλήρη διαγραφή της AZFa = Sertoli cell only syndrome
- Πλήρη διαγραφή της AZFb = spermatogenic rest
- Πλήρη διαγραφή της AZFc = ολιγοσπερμία έως αζωοσπερμία
- Πλήρη διαγραφή των AZF δεν σχετίζονται με κρυπορχία ή καρκίνο του όρχι

# Χρωμόσωμα Υ και ανδρική υπογονιμότητα

*Πότε ελέγχουμε για Y microdeletions*

-Μη αποφρακτική αζωοσπερμία

-Βαριά ολιγοσπερμία (< 5 million/mL)



# Χρωμόσωμα Υ και ανδρική υπογονιμότητα

## Τι λέμε στο ζευγάρι για τις διαγραφές AZF

- Μεταβιβάζονται αυτούσιες ή και σοβαρότερες σε κάθε άρρεν τέκνο
- Η έκταση της σπερματογενετικής βλάβης δεν μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια στο παιδί λόγω του διαφορετικού γενετικού υπόβαθρου και της έκθεσης σε άλλους τοξικούς παράγοντες
- Πολλά σπερματοζωάρια σε άνδρες με πλήρη διαγραφή της AZFc δεν έχουν κανένα φυλετικό χρωμόσωμα, κίνδυνος για έμβρυο με 45,X0 Turner's syndrome



(Mulhall et al. Hum Reprod 1997)  
(Siffroi aet al. Hum Reprod 2000)

# Χρωμόσωμα Υ και ανδρική υπογονιμότητα

## *Τι λέμε στο ζευγάρι για τις διαγραφές AZF*

-Ωστόσο ο κίνδυνος είναι θεωρητικός γιατί τα παιδιά είναι φαινοτυπικά φυσιολογικά (μειωμένη δυνατότητα εμφύτευσης εμβρύων 45,Χ0 και μεγαλύτερο ποσοστό παλινδρόμησης)

-Μετά από ICSI τα αγόρια πρέπει να παρακολουθούνται επί μακρόν και εάν η γονιμότητά τους είναι μειωμένη συστήνεται κατάψυξη σπέρματος





# Χρωμόσωμα Υ και ανδρική υπογονιμότητα

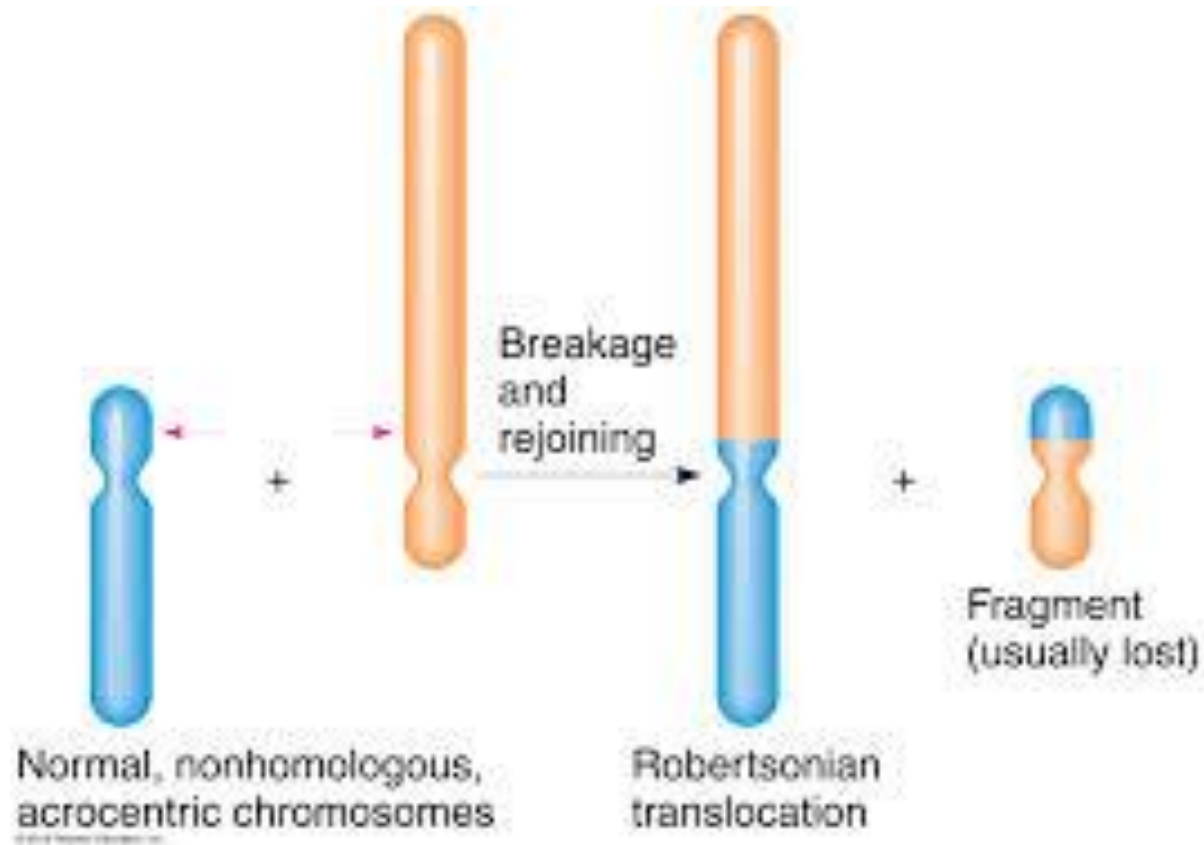
## *Y-chromosome: 'gr/gr' deletion*

- Νέα διαγραφή στην περιοχή AZFc
- Διαγράφονται τα μισά γονίδια από την AZFc
- 8X μεγαλύτερος κίνδυνος για ολιγοσπερμία
- Η συχνότητα στους ολιγοζωοσπερμικούς άνδρες είναι ~4%
- Ο τελικός φαινότυπος ωστόσο ποικίλει μέχρι και φυσιολογικής σπερματογένεσης
- Πιθανός παράγοντας επικινδυνότητας για Ca όρχι
- Το ζευγάρι πρέπει να ενημερώνεται ότι το έμβρυο μπορεί να παρουσιάσει πλήρη διαγραφή του AZFc

(Patsalis et al. Am J Med Genet A 2005)  
(Zhang et al. J Med Genet 2007)

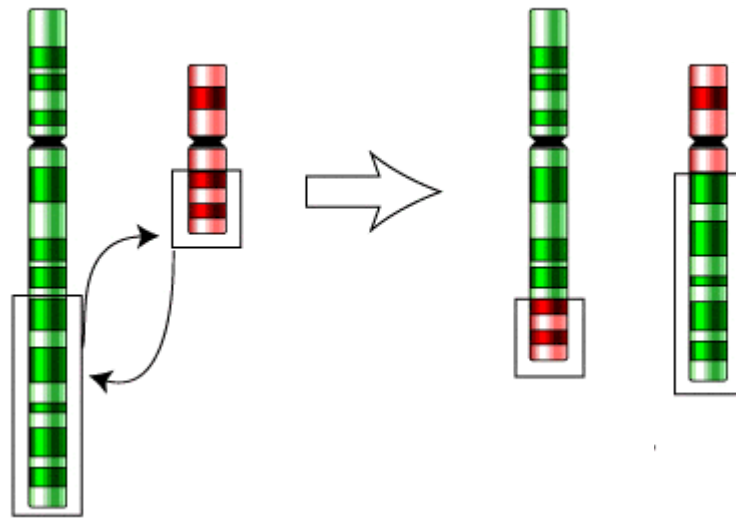
# Αυτοσωμικές ανωμαλίες

- Δομικές ανωμαλίες που μπορούν να κληρονομήσουν στο έμβρυο ανευπλοειδίες
- Οι πιο συχνές αυτοσωμικές ανωμαλίες είναι:
- Robertsonian translocations,



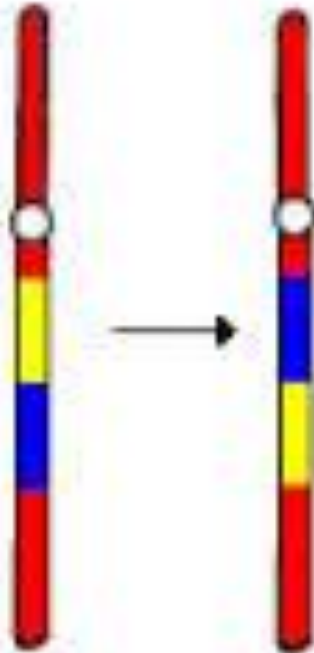
# Αυτοσωμικές ανωμαλίες

-reciprocal translocations,



# Αυτοσωμικές ανωμαλίες

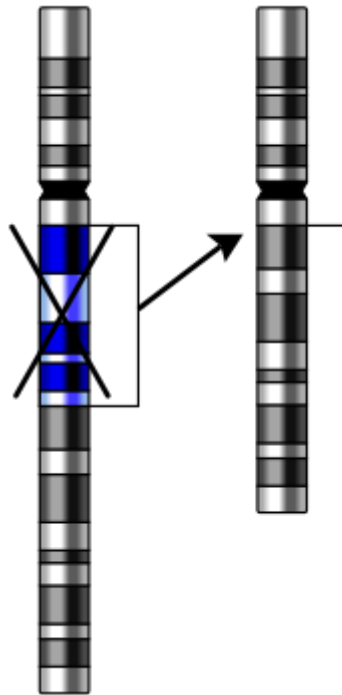
-paracentric inversions



**Paracentric Inversion**

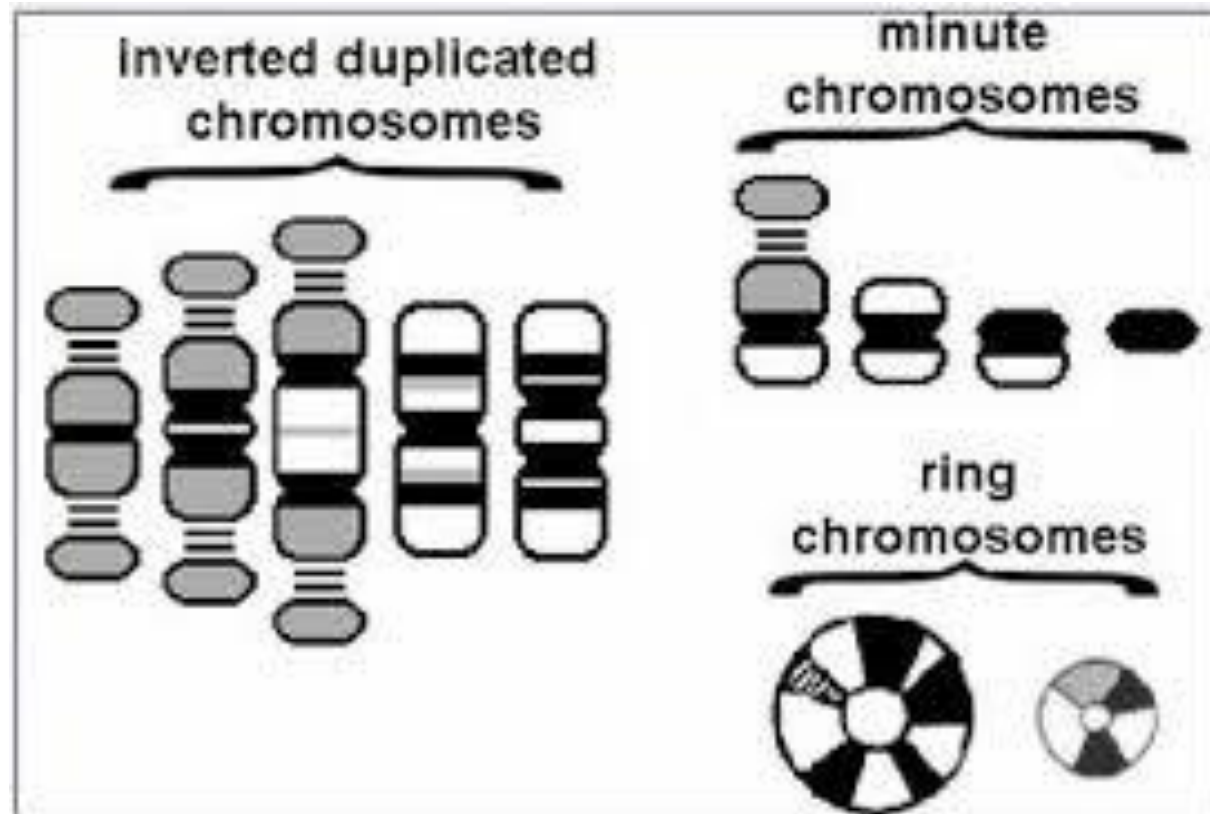
# Αυτοσωμικές ανωμαλίες

-deletions



# Αυτοσωμικές ανωμαλίες

-marker chromosomes



# Αυτοσωμικές ανωμαλίες

-Για τη διερεύνηση χρησιμοποιούμε sperm FISH analysis (ελάχιστα εργαστήρια μπορούν)

-PGD ή αμνιοπαρακέντηση

# Χρωμοσωμιακές ανωμαλίες στο σπέρμα

-Με τη μέθοδο multicolour FISH

-Φυλοσύνδετες χρωμοσωμιακές ανευπλοειδίες μπορούν να οδηγήσουν και σε αζωοσπερμία

-Ακόμα δεν υπάρχουν στανταρισμένες τεχνικές για το διαχωρισμό των παθολογικών σπερματοζωαρίων.

(Gianaroli et al. Hum Reprod 2005,  
Pang et al. Hum Reprod 2005)



# Αυτοσωμικές ανωμαλίες με σοβαρή επίπτωση στη γονιμότητα *Noonan's Syndrome*

-1/1.000 – 1/ 2.500

-Επικρατές

-Διαγραφή ή μη έκφραση του Chr 12q24.1

-Υπογονιμότητα

-Κρυπορχία

-Κοντό ανάστημα

-Καρδιο-αναπνευστικές ανωμαλίες

-Πλατύ λαιμό



# Αυτοσωμικές ανωμαλίες με σοβαρή επίπτωση στη γονιμότητα *Prader-Willi syndrome*

-1/25.000 έως 1/10.000 ζωντανά μωρά

-Διαγραφή ή μη έκφραση 7 γονιδίων στο  
Chr 15q12 του πατέρα

- Υπογονιμότητα
- Υπογοναδισμό
- Ατελής σεξουαλική ανάπτυξη
- Χαμηλός μυϊκός τόνος
- Μικρό ύψος
- Νοητική υστέρηση
- Προβλήματα συμπεριφοράς
- Βουλιμία – παχυσαρκία



# Αυτοσωμικές ανωμαλίες με σοβαρή επίπτωση στη γονιμότητα *Μυοτονική δυστροφία*

-1/100.000 – 3/100.000

-Επικρατές

-Διαγραφή ή μη έκφραση του Chr 19q13.3

-Ορχική ατροφία

-Μυϊκή ατροφία

-Καταρράκτη



# Αυτοσωμικές ανωμαλίες με σοβαρή επίπτωση στη γονιμότητα *Bardet–Biedl syndrome*

-1/140.000 – 1/160.000

-Υπολειπόμενο

-Διαγραφή ή μη έκφραση στο Chr 16q21

-Υπογοναδισμό

-Παχυσαρκία

-Νοητική υστέρηση

-Νεφρική δυσλειτουργία

-Πολυδακτυλία



# Αυτοσωμικές ανωμαλίες με σοβαρή επίπτωση στη γονιμότητα

## *Παρεγκεφαλιδική αταξία και υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός*

-Υπολειπόμενο

-Η συχνότητα είναι άγνωστη

-Δεν έχει διευκρινιστεί ακριβώς η γενετική ανωμαλία

-Προκαλεί υποθαλαμική ατροφία ή πρωτογενή ανεπάρκεια της πρόσθιας υπόφυσης

-Φαινότυπος ευνούχου

-Προβλήματα βάδισης και ομιλίας

# Αυτοσωμικές ανωμαλίες με σοβαρή επίπτωση στη γονιμότητα *Υπογοναδοτροφικός Υπογοναδισμός*

-Γενετικοί παράγοντες μπορεί δρουν σε υποθαλαμικό ή υποφυσιακό επίπεδο και να οφείλονται για τη μη σωστή παραγωγή LH, FSH

-Μεταλλάξεις στα γονίδια **GnRH-R** και **GPR54/KiSS1** στο χρωμόσωμα 1p προκαλούν υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό χωρίς ανοσμία και μεταλλάξεις στη β-υποομάδα των LH και FSH

-Αζωοσπερμία αναστρέψιμη

# Αυτοσωμικές ανωμαλίες με σοβαρή επίπτωση στη γονιμότητα *Ανεπάρκεια 5α- αναγωγάσης*

-Υπολειπόμενο

-Διαγραφή ή μη έκφραση του Chr 2 31.6

-Υπάρχει και στα δύο φύλα αλλά εκφράζεται μόνο στους άνδρες καθώς στις γυναίκες η DHT δεν έχει κάποια γνωστή δράση.

-Ανωριμότητα προστάτη και σπερματοδόχων κύστεων

-Παρουσία κόλπου με απουσία μήτρας και σαλπίνγων

-Κρυφορχία

-Περινεϊκό ή οσχεϊκό υποσπαδία

-Επικινδυνότητα για όγκο όρχι



# Αυτοσωμικές ανωμαλίες με σοβαρή επίπτωση στη γονιμότητα Επικρατής πολυκυστικός νεφρός

-1/400 – 1/ 1000

-Επικρατές

-Διαγραφή ή μη έκφραση του Chr 16p13.3  
και 4q

-Νεφρικές κύστες

-Κύστες επιδιδυμίδων – απόφραξη





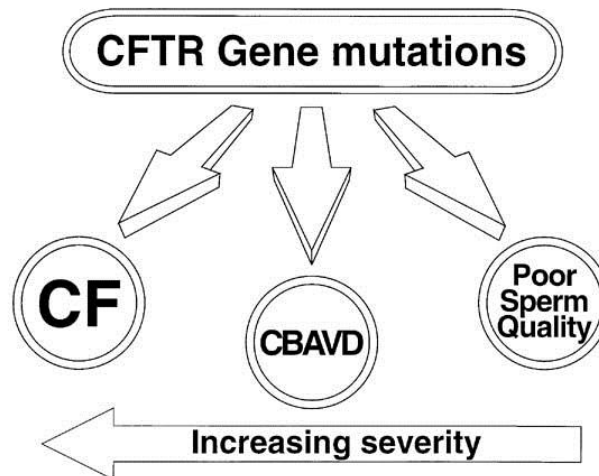
# Αυτοσωμικές ανωμαλίες με σοβαρή επίπτωση στη γονιμότητα Κυστική ίνωση και υπογονιμότητα

- Αυτοσωμική υπολειπόμενη γενετική ανωμαλία
- 4% της λευκής φυλής είναι φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου (CFTR στο Chr 7p)
- Σε ομοζυγοτία δεν σχηματίζεται εκσπερματιστικοί πόροι σπερματοδόχες κύστες, σπερματικοί πόροι, και τα κάτω 2/3 της επιδιδυμίδας (CBAVD ~2% των ΟΑ)
- Πρέπει να ελέγχεται σε όλους τους άνδρες με όγκο σπέρματος < 1.5 mL και pH < 7.0
- Η σύζυγος του άνδρα φορέα πρέπει να ελέγχεται απαραίτητα
- Εάν η γυναίκα φέρει το μεταλλαγμένο γονίδιο CFTR τότε τα παιδιά θα νοσήσουν από CF ή CBAVD σε ποσοστό 50%
- Εάν η γυναίκα είναι φυσιολογική τότε η πιθανότητα είναι ~0.4%.

# Γενετική διερεύνηση

Απουσία των σπερματικών πόρων κατά την ψηλάφηση

πιθανή CBAVD, (mutations of the cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene)



# Αυτοσωμικές μονο-γονιδιακές μεταλλάξεις που προκαλούν μη συνδρομική ανδρική υπογονιμότητα

Η μετάλλαξη ενός μόνο γονιδίου μπορεί να μην επιφέρει κάποιο σύνδρομο αλλά να δημιουργήσει πρόβλημα επιλεγμένα στη σπερματογένεση

# Αυτοσωμικές μονο-γονιδιακές μεταλλάξεις

## Μετάλλαξη γονιδίου **AURKC**

Χρωμόσωμα 19q13.43

μακροζωοσπερμία (μεγάλο κεφάλι πολλές ουρές)

## Μετάλλαξη γονιδίων **SPATA16** και **DPY19L2**

SPATA16: Χρωμόσωμα 3q26.31

DPY19L2: Χρωμόσωμα 12q14.2

Γλομποζωοσπερμία



## Μετάλλαξη γονιδίων **DNAI1**, **DNAH5**, **DNAH11**

DNAI1: Χρωμόσωμα 9p13.3

DNAH5: Χρωμόσωμα 5p15.2

DNAH11: Χρωμόσωμα 7p21

Ασθενοσπερμία

## Μετάλλαξη γονιδίου **CATSPER1**

Χρωμόσωμα: 11q12.1

OAT

## Μετάλλαξη γονιδίου **NR5A1**

Χρωμόσωμα: 9q33

Αζωοσπερμία

# Άγνωστες γενετικές ανωμαλίες

Πολλές ιδιοπαθείς αζωοσπερμίες οφείλονται σε μεταλλάξεις ή πολυμορφισμούς γονιδίων που ακόμα δεν έχουν εντοπιστεί επακριβώς

Μέχρι τώρα δεν υπάρχει κάτι άλλο εκτός από το Υq

Η μετάδοση αυτών των ανωμαλιών στα παιδιά των ART είναι 3X μεγαλύτερη από ότι εκείνα της φυσιολογικής σύλληψης

Μετά την ICSI αυξήθηκε το ποσοστό γεννήσεων με καρδιαγγειακές, μυοσκελετικές, ουρογενετικές και γαστρεντερικές ανωμαλίες και εγκεφαλική παράλυση

(Nutti et al. Biomed Online 2008)

(Van Steirteghem et al. Hum Reprod Update 2002)

(Davies et al. N Engl J Med 2012)

# Συμπεράσματα

Διαγραφή gr/gr σημαντικός παράγοντας επικινδυνότητας για υποσπερματογένεση, ενώ χρειάζεται περισσότερη επιβεβαίωση ο συσχετισμός της με όγκους όρχι (LE 2b)

Υιός με πλήρη έλλειψη AZF θα έχει ανώμαλη σπερματογένεση (LE 2a)

Στην εποχή της ICSI η βασική γνώση για τις γενετικές ανωμαλίες που επιφέρουν υπογονιμότητα είναι απαραίτητη (LE 3)

# Συστάσεις - Μηνύματα

Πρέπει να γίνεται καρυότυπος σε όλους του άνδρες με σπέρμα <10 million/ml που αποζητούν ART (GR B)

Είναι απαραίτητο να ενημερώνεται το ζευγάρι που φέρει κάποια γενετική ανωμαλία για τους κινδύνους μετάδοσης στην επόμενη γενιά (GR A)

Όλοι οι άνδρες με σύνδρομο Klinefelter χρειάζονται μακροχρόνια παρακολούθηση. Κάποιοι θα μπουν σε TRT (GR A)

Όταν εντοπίζονται ανωμαλίες στους σπερματικούς πόρους πρέπει να ελέγχεται το ζευγάρι για μεταλλάξεις στο γονίδιο της κυστικής ίνωσης (GR A)

# Συστάσεις - Μηνύματα

Δεν χρειάζεται να ελέγχουμε για μικροελλείψεις σε άνδρες με αποφρακτική αζωοσπερμία (LE A)

Άνδρες με σπέρμα < 5 million/mL πρέπει να ελέγχονται για μικροελλείψεις και να έχουν την κατάλληλη γενετική ενημέρωση (LE A)

Σε πλήρη διαγραφή AZFa ή AZFb η micro-TESE δεν είναι απαραίτητη (LE A)

Το ζευγάρι πρέπει να ενημερώνεται ότι η διαγραφή στο Υq θα περάσει στα αγόρια αλλά όχι στα κορίτσια