

Strokovni prispevek/Professional article

GENETIKA ŽENSKE NEPLODNOSTI

GENETIC CAUSES OF WOMEN INFERTILITY

Ksenija Geršak

Inštitut za medicinsko genetiko, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *V prispevku želimo opozoriti na nekatere genetske vzroke, ki so povezani z diagnostično obravnavo ženske neplodnosti.*
- Metode** *V retrospektivno analizo smo vključili vse ženske, ki so bile napotene na Inštitut za medicinsko genetiko Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana zaradi diagnostične obravnave neplodnosti v obdobju med letoma 1994 in 2008. Vsem preiskovankam smo naredi genetske preiskave, ki so bile odvisne od anamnestičnih podatkov in kliničnih ugotovitev.*
- Rezultati** *Na genetski posvet je prišlo 254 bolnic zaradi prezgodnje menopavze ali motenj menstrualnega ciklusa. Kromosomske nepravilnosti smo našli pri 62 (24,4 %) ženskah, genske pa pri 14. Najpogostejša nepravilnost je bil mozaik kromosoma X.*
- Zaključki** *Iskanje genetskih vzrokov ženske neplodnosti naj se začne s prepoznavanjem dejavnikov tveganja v čim zgodnejšem obdobju, ki mu sledi genetsko svetovanje in genetske preiskave.*

Ključne besede *neplodnost; nepravilnosti kromosomov X; premutacija fragilnega X*

Abstract

- Background** *We would like to emphasize some genetic causes of female infertility.*
- Methods** *The retrospective study included all women referred to Department of Obstetrics and Gynaecology, Division of Medical Genetics, in the period between 1994 and 2008 due to infertility. Cytogenetic studies and DNA analysis were carried out.*
- Results** *254 women were included in genetic counselling due to irregular menstrual cycle or premature ovarian failure. Chromosome abnormalities were found in 62 (24.4 %) women, 14 women had various gene mutations. The most common abnormality was X chromosome mosaicism.*
- Conclusions** *The recognition of risk factors is the first step in the search of genetic causes of female infertility, followed by genetic counselling and diagnostic procedures.*
- Key words** *infertility; X chromosome abnormalities; Fragile X premutation*

Uvod

Kljub novim diagnostičnim postopkom in razvoju asistiranе reprodukcije ostaja velik delež zmanjšane rodnošči in neplodnosti nepojasnen. V njem se skrivajo tudi neprepoznani genetski vzroki. Preučuje jih

klinična genetika, ki s svojim intenzivnim razvojem neposredno vpliva na razumevanje humane reprodukcije in posega v zdravljenje neplodnosti.¹ Prva stopnja v iskanju genetskih vzrokov ženske neplodnosti je prepoznavanje dejavnikov tveganja (Tab. 1).

Tab. 1. *Prepoznavanje rizičnih dejavnikov v usmerjeni ginekološki anamnezi.*Table 1. *The recognition of risk factors.*

Usmerjena ginekološka anamneza Gynecologic history	
Menarha Menarche	Starost Years-of-age
Prisotnost sekundarnih spolnih znakov Secondary sexual characteristics	Starost ob pojavu Years-of-age
Menstruacijski cikelus Menstrual cycle	Redni/neredni Regular/irregular Amenoreja Amenorrhoea
Gonade, spolovilo Internal, external genitalia	Primerno razviti Normal development Nepravilnosti v razvoju Congenital anomalies
Ovulacija Ovulation	Prisotna Present Odsotna Absent

Ugotavljanje vzrokov neplodnosti vodi žensko skozi številni rutinske diagnostične postopke na področju endokrinologije in ginekologije. Klinične ugotovitve in laboratorijski rezultati so skupna podlaga za napotitev h kliničnemu genetiku in za načrtovanje genetskih preiskav.

V genetski diagnostiki neplodnosti se združujeta obe temeljni dejavnosti klinične genetike: genetsko svetovanje in genetske preiskave. Prvi razgovor je prilagojen kliničnim ugotovitvam. Sestavljen je iz natančne reproduktivne anamneze in usmerjene družinske anamneze na področju neplodnosti. Svetovalec pomaga preiskovancu, da izbere in sprejme odločitve o genetskem testiranju. Pomembne so tudi informacije o možnih rezultatih, saj je genetski izvid dokončen in se s časom ne spreminja.

V prispevku želimo opozoriti na nekatere genetske vzroke, ki so bili povezani z diagnostično obravnavo ženske neplodnosti.

Material in metode

V retrospektivno analizo smo vključili vse ženske, ki so bile napotene na Inštitut za medicinsko genetiko (preje Službo za medicinsko genetiko) Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana zaradi diagnostične obravnave neplodnosti v obdobju med letoma 1994 in 2008. Bolnice s primarno amenorejo, s sekundarno amenorejo zaradi suma na PCO ali napotene skupaj s partnerji kot neplodni par smo izključili iz analize.

Glede na anamnestične podatke smo jih razdelili v 3 skupine: bolnice z nerednim menstruacijskim ciklusom, s sekundarno amenorejo ali s prezgodnjo menopavzo. Kot prezgodnjo menopavzo smo opredelili amenorejo, ki je trajala več kot 6 mesecev s serumskimi vrednostmi FSH nad 40 IE/l. Če so bile vrednosti FSH med 15 in 40 IE/l ali nihajoče, smo motnjo menstruacijskega ciklusa obravnavali kot sekundarno amenorejo. Vsem preiskovankam smo naredili genetske preiskave, ki so bile odvisne od anamnestičnih podatkov in kliničnih ugotovitev (kariotipizacija, FISH, molekularno genetske preiskave).

Rezultati

V 15-letnem obdobju je prišlo na genetski posvet 254 bolnic zaradi ženske neplodnosti, povezane z motnjami menstruacijskega ciklusa ali s prezgodnjo menopavzo (Tab. 2).

Tab. 2. *Indikacije za genetski posvet v obdobju med 1994 in 2008 in rezultati citogenetskih preiskav.*Table 2. *Cause of genetic counselling and chromosome abnormalities.*

Indikacije za genetski posvet Cause of genetic counselling	Število žensk No. of patients	Patološki kariotip Chromosome abnormalities
Prezgodnja menopavza Premature ovarian failure	158	42 (26,6 %)
Sekundarna amenoreja Secondary amenorrhoea	70	12 (17,1 %)
Nereden menstruacijski cikelus Irregular menstrual cycle	26	8 (30,8 %)
Skupaj Total	254	62 (24,4 %)

Med patološkimi kariotipi smo našli 9 primerov translokacij, pri katerih je bil udeležen kromosom X, 3 primere turnerjevega sindroma, 43 primerov mozaikov kromosoma X in 7 primerov strukturnih nepravilnosti kromosoma X.

V istem obdobju smo našli tudi 14 žensk s FRAXA premutacijami, mutacijami v *FOXL2* in *inhibin INH4* genih.

Razpravljanje

Glavni vzrok napotitve na genetski posvet zaradi ženske neplodnosti je bila prezgodnja odpoved delovanja jajčnikov z zvečanimi vrednostmi FSH.

Izbira genetskih preiskav je bila odvisna od kliničnega statusa in biokemičnih izvidov.^{2,3} Še vedno ostaja osnovna diagnostična preiskava pri neplodni ženski kariotipizacija (Tab. 2).

Pojavnost kromosomskih nepravilnosti pri ženskah v splošni populaciji je med 1:1000 do 1:5000 (Tab. 3).⁴ V naši skupini so kromosomske nepravilnosti predstavljale skoraj 25 % vseh vzrokov ženske neplodnosti. Najpogostejša kromosomska napaka je bilo nepravilno število spolnih kromosomov, predvsem mozaik. Ženske z mozaikom kromosoma X so imele normalni predpubertetni razvoj, motnje menstruacijskega ciklusa in menopavza so se pojavili prej, med 22. in 38. letom. Vzrok neplodnosti in motenj menstruacijskega ciklusa je v zmanjšanem številu primordianih celic zaradi pospešene apoptoze in pospešenega propada jajčnih foliklov. Z neplodnostjo in motnjami menstruacijskega ciklusa so povezane tudi delecije in duplikacije v dolgem kraku kromosoma X, predvsem v regiji Xq13-q26 in delecije terminalnih delov dolgega kraka X.^{6,7}

Pri bolnicah s translokacijo X kromosoma na enega od avtosomnih kromosomov lahko pride od delecije dela X kromosoma ali samo do loma v kritičnih predelih,

Tab. 3. Pogostost nekaterih kromosomskih nepravilnosti pri novorojenčkih.

Table 3. Frequency of some chromosome aberrations in newborns.

Kromosomska nepravilnost Chromosome aberrations	Pogostost Frequency
47,XXX	1:1000 rojenih deklic female births
45,X	1:5000 rojenih deklic female births
Robertsonove translokacije Robertsonian translocations	1:1500–1:5000 novorojenčkov newborns
Recipročne translokacije in inverzije Reciprocal translocations and inversions	1:7000 novorojenčkov newborns
Ostale numerične aberacije pri ženskah Other numerical aberrations in females	1:2700 rojenih deklic female births
Vse kromosomske nepravilnosti Total	1:160 novorojenčkov newborns

ki so povezani z ovarijsko funkcijo. Ženske imajo zato motnje menstruacijskega ciklusa ali sekundarno amenorejo, ki preide v prezgodnjo menopavzo.^{6,7} Med genskimi nepravilnostmi želimo opozoriti na sindrom fragilnega kromosoma X. To je monogen-ska dedna oblika mentalne retardacije s prevalenco 1:2000–4000. Povezana je s povečanim številom trinukleotidnih ponovitev (CGG_n) v genu *FMR-1*, lokaliziranem na distalnem delu dolgega kraka kromosoma X (Xq27.3). O polno izraženi mutaciji govorimo, ko število trinukleotidnih ponovitev preseže 200. Zdrave osebe imajo do 50 trinukleotidnih ponovitev, o premutaciji pa govorimo, če je število trinukleotidnih ponovitev med 50 in 200. Premutacija ne vpliva na fenotip. Vendar imajo ženske, ki so nosilke premutacije, 10-krat večjo prevalenco prezgodnje menopavze v primerjavi s splošno populacijo, že zelo zgodaj (med 20–30 letom starosti) se lahko pokažejo motnje menstruacijskega ciklusa. Ker premutacija v oocitih lahko preide v polno mutacijo, je predvsem pomembno informiranje nosilk o tveganju za rojstvo otroka s sindromom fragilnega X in o možnostih prenatalne diagnostike. Med slovenskimi bolnicami s prezgodnjo menopavzo najdemo premutacijo v 4–5 %.⁸

Zaključki

Iskanje genetskih vzrokov ženske neplodnosti naj se začne s prepoznavanjem dejavnikov tveganja v čim zgodnejšem obdobju, ki še omogoča ukrepanje in varovanje delovanja jajčnikov (Tab. 4).

Tab. 4. Indikacije za citogenetske preiskave.

Table 4. Indications for karyotyping.

Indikacije za kariotipizacijo Indications for karyotyping
Nepravilnosti v razvoju gonad in/ali zunanega spolovila Congenital anomalies of internal/external genitalia
Motnje menstruacijskega ciklusa Menstrual cycle disorders
Nepojasnjena neplodnost Unexplained infertility
Spontani splavi Pregnancy losses
Neuspešni postopki asistirane reprodukcije Failure during assisted reproductive technologies

Zgodnje odkrivanje vzrokov nam omogoča individualno prilagajanje zdravljenja in s tem izboljševanje reproduktivnega zdravja vsake posamezne bolnice.

Literatura

- Geršak K. Genetska diagnostika neplodnosti. In: Vrtačnik-Bokal E, Jančar N, eds. Sodobne oblike zdravljenja neplodnosti. Zbornik. 4. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras; 2007 nov 30; Ljubljana. Ljubljana: Slovensko društvo za reproduktivno medicino; 2007. p. 33–8.
- Geršak K, Veble A. X chromosome abnormalities in women with premature ovarian failure or recurrent abortion. In: Meden-Vrtovec H, ed. 3rd International Symposium on Assisted Reproduction. Proceedings. Ljubljana: Slovensko društvo za reproduktivno medicino; 2003. p. 82–4.
- Wong MS, Lam ST. Cytogenetic analysis of patients with primary and secondary amenorrhoea in HongKong: retrospective study. Hong Kong Med J 2005; 11: 267–72.
- Simpson JL, Golbus MS. Spectrum of autosomal chromosome abnormalities. In: Simpson JL, Golbus MS, eds. Genetics in Obstetrics & Gynecology. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 61–78.
- Morel F, Gallon F, Amice V, Le Bris MJ, Le Martelat MT, Roche S, et al. Sex chromosome mosaicism in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 2002; 17: 2552–5.
- Devi A, Benn PA. X-Chromosome abnormalities in women with premature ovarian failure. J Reprod Med 1999; 44: 321–34.
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update 2005; 11: 391–410.
- Gersak K, Meden Vrtovec H, Peterlin B. Fragile X premutation in women with sporadic premature ovarian failure in Slovenia. Hum Reprod 2003; 18: 1637–40.