

ABSTRACT

De novo genmutaties bij subfertiliteit.

Brenda Vanlaer, Dr. S. Lie Fong¹, Prof. I. Vergote²

¹Staflid gynaecologie en verloskunde UZ Leuven, ² Diensthoofd gynaecologie en verloskunde UZ Leuven

Vraagstelling

In deze studie wil men kijken welke genetische problemen het vaakst voorkomen bij koppels die consulteren met een fertiliteitsprobleem. Vervolgens wil men nakijken welke patiënten het meest gebruik maken van pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Als laatste wil men ook nakijken hoeveel mannen azoöspermie of oligoasthenoteratozoöspermie (OAT) hebben en welke genetische problemen bij deze mannen gevonden wordt.

Methode

Eerste werd een literatuurstudie uitgevoerd om na te gaan welke genetische problemen beschreven worden in de literatuur.

Hierna werd er een retrospectieve studie uitgevoerd met koppels van het Leuvens Universitair Fertiliteitscentrum. Enkel koppels waar een vruchtbaarheidsprobleem en een genetisch probleem aanwezig waren, daterend van 2007 tot 2017, werden geselecteerd voor de studie. 877 dossiers konden geïncludeerd worden.

Van de 877 koppels, waren er 566 koppels die consulteerden omwille van een fertiliteitsprobleem. Hiervan waren er 22 koppels waar het genetisch probleem niet goed gerapporteerd werd, van 1 koppel waren er te weinig gegevens en van 3 koppels werd het genetisch probleem dat gevonden werd, niet genoemd. Er bleven 540 dossiers over voor analyse.

Resultaten

Men zag dat bij koppels, waar een vruchtbaarheidsproblematiek aanwezig was, het vaakst een Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator-gen mutatie (CFTR-gen) gevonden werd (bij 145 mannen en 22 vrouwen).

Ook bij mannen met azoöspermie en oligoasthenoteratozoöspermie (OAT) zag men dat CFTR genmutaties het vaakst gevonden werden.

Conclusie.

In de onderzochte populatie is er een hogere prevalentie van genetische afwijkingen dan wordt beschreven in de algemene populatie of hogere prevalentie van in andere subfertiele populaties beschreven in de literatuur. Bij de mannen met een extreme OAT of azoöspermie is er een hogere prevalentie in het aantal genetische afwijkingen dat hieraan ten grondslag kan liggen in vergelijking met de algemene populatie beschreven in de literatuur. PGD is een optie om te voorkomen dat deze afwijkingen doorgegeven worden aan het nageslacht.

Masterproef aangeboden binnen de opleiding
master in de geneeskunde

De novo genmutaties bij subfertiliteit



Brenda Vanlaer

Promotor: prof. dr. Ignace Vergote
Begeleider: Dr Sharon Lie Fong

Academiejaar 2017-2018

“Dit proefschrift is een examendocument dat na verdediging niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. In publicaties mag naar dit werk gerefereerd worden, mits schriftelijke toelating van de promotor(en) die met naam vermeld zijn op de titelpagina.”

Inhoudstabel

Abstract	p 1
Titelblad	p 2
Verplichte tekst	p 3
Titelblad	p 4
Inhoudstabel	p 5
Artikel	p 6
○ Samenvatting	p 6
○ Inleiding	p 6
○ Methodologie	p 7
○ Resultaten	p 8
▪ Literatuurstudie	p 8
▪ Retrospectieve studie	p 10
• Aanwezigheid van mutaties bij subfertiliteit	p 10
• PGD bij subfertiliteit	p 12
• Genetische problemen gevonden bij azoöspermie	p 12
• Behandeling bij azoöspermie	p 13
• Genetische problemen bij oligoasthenoteratozoöspermie	p 14
• Behandeling bij oligoasthenoteratozoöspermie	p 15
○ Discussie	p 16
○ Conclusie	p 17
○ Referenties	p 18

De novo genmutaties bij subfertiliteit

Samenvatting

Subfertiliteit komt bij 1 op de 6 koppels voor. In 50% van de gevallen gaat het om een gedeelde problematiek, in 25% van de gevallen ligt het probleem bij de man, in 25% van de gevallen bij de vrouw. Dossiers, opgesteld in het Leuvens Universitair Fertiliteitscentrum, werden bestudeerd om na te kijken hoe vaak verschillende mutaties voorkwamen. Ook werd er nagekeken hoe vaak het spermastaal van de mannen wees op azoöspermie of oligoasthenoteratozoöspermie (OAT). CFTR genmutaties kwamen het meest voor binnen de 540 bestudeerde dossiers. Ook bij azoöspermie en OAT was de Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator-gen mutatie (CFTR-gen) het meest voorkomend, gevolgd door Klinefelter bij azoöspermie en translocaties bij OAT.

Inleiding

Subfertiliteit is een probleem dat voorkomt bij 15% van de koppels. Men spreekt van subfertiliteit wanneer een koppel na 1 jaar regelmatig onbeschermd coïtus nog niet zwanger is geraakt. In 50% van de gevallen gaat het om een gedeelde problematiek. In 25% van de gevallen ligt het probleem enkel bij de man, in de andere 25% van de gevallen ligt het probleem bij de vrouw. (1,2)

Eén percent van de mannelijke populatie zou azoöspermie hebben, dit zou oplopen tot 10% of zelf 15% bij de subfertiele mannen. (3,4) Volgens de beschikbare literatuur zou er 15% kan zijn om een genetische mutatie te vinden bij mannen met niet-obstructieve azoospermie, en 5-7% kan op een genetische aandoening bij oligoasthenoteratospermie (OAT) (5,6,7,8)

Er zijn verschillende genetische afwijkingen of mutaties beschreven die gepaard kunnen gaan met fertiliteitsstoornissen, of de kans verhogen op verminderde vruchtbaarheid, namelijk Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator-genmutaties (CFTR gen), microdeleties in het Y chromosoom, Klinefelter en translocaties bij de man en het Fragiele X syndroom, het syndroom van Turner, translocaties en CFTR genmutaties bij de vrouw. Om deze reden zijn dit genetische problemen waarvoor elk koppel, dat consulteert omwille van een vruchtbaarheidsprobleem, in het Leuvens Universitair Infertiliteitscentrum gescreend wordt.

Doormiddel van deze retrospectieve studie wil men aan de hand van een literatuur studie nagaan welke genetische problemen het vaakst voorkomen binnen een subfertiele populatie.

Vervolgens wil men aan de hand van een selectie van patiëntendossiers, na gaan hoe vaak een genetisch probleem, dat nog niet gekend was binnen een koppel met vruchtbaarheidsproblematiek, gevonden wordt. Ook wil men graag weten om welk genetisch probleem het dan gaat. Verder is men geïnteresseerd hoe vaak pre-implantatie genetische diagnose (PGD) behoorde tot de behandeling en bij welke genetische problemen PGD vooral gebruikt werd. Als laatste wil men ook nakijken welke mutaties vooral voorkomen bij mannen met azoospermie en OAT.

Methodologie

literatuurstudie

Voor de literatuurstudie werd gezocht in de MEDLINE- databank door middel van Pubmed. Er werd gezocht op MESH terms “genetic screening” en “infertility”. Hiermee werden 378 artikels gevonden. Vervolgens werd er gezocht naar artikels tussen 2012 en 2018. Hierna bleven er nog 108 artikels over. Van deze 108 artikels werden titel en abstract gelezen. Op basis hiervan werd er beslist welke artikels nuttig waren voor dit onderwerp. Veertien artikels konden uiteindelijk weerhouden worden.

Vervolgens werd er nog gezocht op MESH terms “genetic screening” en “female infertility”. Er konden 49 dossiers gevonden worden. Ook hier werd gezocht naar artikels tussen 2012 en 2018. Hierna bleven 18 artikels over. Van al de overblijvende artikels werden titel en abstract gelezen. Op basis hiervan werd beslist om 1 extra artikel te weerhouden.

Er werd nog gezocht met MESH terms “subfertility” en “fragile X syndrome” en de MESH terms “Turner syndrome” en “subfertility. Er werden respectievelijk 11 en 139 artikels gevonden, maar bij respectievelijk slechts 4 en 19 artikels was de volledige tekst verkrijgbaar. Na het lezen van de titels en abstracten werd bij beide zoekopdrachten telkens 1 extra artikel weerhouden. In de lijst van “similar articles” kon nog 1 extra artikel weerhouden worden.

Als laatste werd er nog gezocht of MESH terms “ female infertility” en ‘genetic translocation”. Vijfenvertig artikels konden gevonden worden. Na het lezen van titels en abstracten kon 1 artikel extra weerhouden worden.

Retrospectieve studie

Hierna werd er een retrospectieve studie uitgevoerd, waarbij 877 dossiers bestudeerd werden. Het gaat om patiënten van het Leuvens Universitair Fertilitateitscentrum.

In het Leuvens Universitair Infertilitateitscentrum worden er, bij een koppel dat consulteert omwille van subfertiliteit, verschillende onderzoeken gedaan om de etiologie van het

vruchtbaarheidsprobleem te achterhalen.

Bij een vrouw wordt onder andere bloed afgenomen voor een karyotype bepaling, wordt er getest naar dragerschap voor fragiele X en naar dragerschap van een CFTR genmutatie.

Bij de man gebeurt er als eerste een sperma-analyse. Hierna gebeurt eveneens een bloedname voor een karyotype bepaling, wordt er getest op dragerschap van een CFTR genmutatie en op dragerschap van microdeleties van het Y chromosoom.

Voor de huidige studie werd gezocht naar koppels met zowel een vruchtbaarheidsprobleem en een genetisch probleem. Vervolgens werden enkel koppels geïncludeerd in de retrospectieve studie die consulteerde in de periode tussen 2007 en 2017.

Resultaten

Literatuurstudie

Verschillende genetische mutaties gerelateerd aan subfertiliteit worden besproken. Deze informatie werd verkregen door middel van de literatuurstudie.

De prevalentie van dragerschap van mutaties van het CFTR gen bedraagt 4% in de Caucasische populatie. De Delta-F508 (D508F) CFTR genmutatie is volgens verschillende auteurs de meest frequente CFTR mutatie (8,9). Het gaat om een deletie van 3 nucleotiden op plaats 507 en 508 van het CFTR gen, waardoor er een verlies is van een codon dat codeert voor het aminozuur fenylalanine. Mutatie van het CFTR gen kan aanleiding geven tot het ontstaan van OAT of obstructieve azoöspermie, door een bilaterale congenitale afwezigheid van de vas deferens (CBAVD). (8,10)

De prevalentie van fragiele X bedraagt ongeveer 1/4000 bij mannen. Op basis hiervan werd de prevalentie van fragiele X bij vrouwen geschat op 1/8000 tot 1/9000. Er zijn namelijk veel minder gegevens beschikbaar over de prevalentie bij vrouwen. Dit omdat de meeste studies naar het voorkomen van fragiele X, gebeurd zijn in groepen van patiënten met een symptoom, zoals mentale retardatie. Deze groepen van patiënten bestonden meestal uit mannen omdat mannen met fragiele X hier vaker aan lijden dan vrouwen. De prevalentie van premutaties bij de mannen bedraagt 1 op 1000, bij vrouwen is dit 1/246 tot 1/468. Vrouwen die draagster zijn fragiele X of een premutatie van fragiele X, kunnen subfertil zijn doordat zij vaker aan premature ovariële insufficiëntie (POI) lijden. (9,10)

Het syndroom van Turner komt bij ongeveer 1 op de 2500 pasgeboren meisjes voor. Het is een aandoening die uitsluitend bij meisjes voorkomt. Vijftig percent van de meisjes met het

syndroom van Turner missen een volledig X chromosoom en hebben als karyotype 45X, ongeveer 25% heeft een gedeeltelijke deletie van een X chromosoom, terwijl 20% van de aangetaste vrouwen mozaïek draagster is van het syndroom van Turner. Bij vrouwen met het syndroom van Turner die een volledig X chromosoom missen, is er steeds een afname van het aantal oocyten, waardoor subfertiliteit veroorzaakt wordt. Bij vrouwen die mozaïek drager zijn van het syndroom van Turner kan dit ook, maar dit is niet altijd het geval. (11)

Klinefelter is een syndroom dat enkel bij mannen voorkomt. Het heeft een prevalentie van 1 op 1000 pasgeboren jongens. Bij het syndroom van Klinefelter is er een extra X chromosoom aanwezig, met als karyotype 47 XXY. Dit is het geval in 80-90% van alle mannen met Klinefelter. Bij de overige 10-20% is er sprake van mozaïcisme met als karyotype 47 XXY, 46 XY. Klinefelter leidt bij de meeste mannen tot een extreme OAT of zelfs azoöspermie. (7,12)

Microdeleties van het Y chromosoom zijn een belangrijke oorzaak van subfertiliteit bij de man. Ze komen namelijk frequent voor bij subfertiele mannen. Ongeveer 10% van de subfertiele mannen zou drager zijn van een microdeletie van het Y chromosoom. Wanneer men specifiek naar mannen kijkt, waarbij er een non-obstructieve azoöspermie aanwezig is, zou dit zelfs tot 20% kunnen oplopen. In de literatuur zijn tegenstrijdige gegevens over de frequentie van elke mutatie. Volgens sommige auteurs komt de AZFb deletie het vaakst voor, andere zeggen de AZFc deletie. Wel zijn de auteurs het er over eens dat de AZFa deletie het minst vaak voorkomt. (5,6,13)

Verschillende regio's op het Y chromosoom kunnen, wanneer er een deletie van de regio ontstaat, aanleiding geven tot azoöspermie of OAT. De AZFb, AZFc en AZFa deleties zijn de belangrijkste deleties die men kent. AZFc deleties zouden het vaakst bijdragen tot het ontstaan van azoöspermie of oligospermie.(5)

Translocaties hebben een lage prevalentie. Ze zouden bij 1/1000 mannen voorkomen. Bij subfertiliteit zou de prevalentie wel gestegen zijn (0.8%). De prevalentie bij azoöspermie en oligospermie is nog hoger, respectievelijk 0.9% en 1.6%. (13) Bij vrouwen bij wie men onderzoeken uitvoert om IVF of ICSI te doen, zou bij respectievelijk 0.7% tot 1.0% een somatische translocatie gevonden worden (15)

Retrospectieve studie

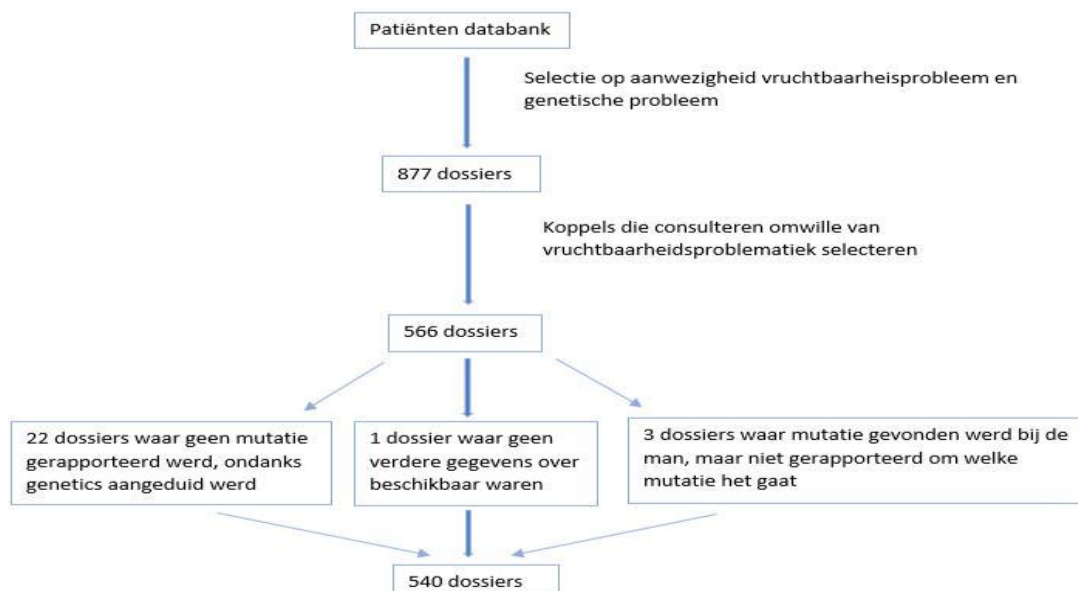
Aanwezigheid van mutaties bij subfertiliteit

Er konden 877 dossiers van koppels weerhouden worden nadat er geselecteerd werd op de aanwezigheid van vruchtbaarheidsproblematiek en de aanwezigheid van genetische problemen tussen 2007 en 2017.

Van deze 877 koppels waren er 566 koppels die geconsulteerd hadden omwille van een fertiliteitsprobleem. Dit komt overeen met 64,5%. Bij de overige 311 koppels was het dragerschap van een genetische aandoening reeds gekend en wensten hiervoor informatie of een behandeling, zonder dat er een infertiliteitsprobleem was. Deze 311 koppels werden niet geïncludeerd in deze studie.

Van de 566 koppels waren er 7 koppels met een fertiliteitsproblematiek door een vasectomie in de voorgeschiedenis van de man. Bij 6 koppels was de subfertiliteit veroorzaakt door een salpingectomie bij de vrouw.

Als laatste waren er nog 3 koppels waar de man HIV positief was. Toch werden deze koppels geïncludeerd in de studie, aangezien er bij elk van de koppels bij de man of bij de vrouw een genetisch probleem gevonden werd of gekend was.



Figuur 1. Selectie van de dossiers die gebruikt worden ter onderzoek van de mutaties bij een fertiliteitsprobleem

Van de 566 koppels, waren er 22 koppels waarbij, ondanks dat er in het dossier “genetics” aangeduid was, geen mutatie gerapporteerd werd. In het dossier van 1 koppel was aangegeven dat het koppel kwam voor fertiliteitsproblematiek, maar er waren geen verdere gegevens

beschikbaar. Als laatste waren er ook nog 3 dossiers van koppels waar uit de onderzoeken bleek dat de man drager was van een genmutatie of van een atypisch karyotype, maar dit werd niet verder gedefinieerd. De dossiers van deze koppels werden niet geïncludeerd in de studie, aangezien er geen correcte analyse kon gebeuren door het ontbreken van data of van een diagnose. (Figuur 1) Uiteindelijk waren er 540 koppels geschikt voor analyse (tabel 1).

Bij genetisch onderzoek, binnen deze 540 koppels, werd er bij 145 mannen en bij 22 vrouwen een mutatie in het CFTR-gen gevonden. Dit wil zeggen dat er bij 15.50 % een CFTR genmutatie gevonden werd. Dit werd berekend als volgt: $(145+22)/(540*2)$. De meest voorkomende mutatie was de D508F-CFTR mutatie.

Bij 47 vrouwen werd, na onderzoek, aangeduid dat de vrouw positief was voor dragerschap van fragiele X. Dit komt overeen met 7.40 % ($47/540$). Van deze 47 vrouwen, waren er 40 drager van een premutatie. Dit wil zeggen dat het aantal CGG repeats in het FMR gen meer dan 55 en minder dan 200 bedroeg. Van de overige 7 vrouwen is het onduidelijk of het over fragiele X dan wel over een premutatie gaat, omdat het aantal CGG repeats niet vermeld werden.

Bij 7 vrouwen werd er een nieuwe diagnose van mozaïek dragerschap voor Turner gesteld. Dit komt overeen met 1.30% ($7/540$). Analoog waren er 15 mannen waarbij een nieuwe diagnose van Klinefelter gesteld werd (dit is bij 2.80% van de mannen). De berekening verliep hier als volgt: $15/540$.

Bij 14 mannen kon er een microdeletie van het Y chromosoom vastgesteld worden. Het betrof 8 keer een AZFbc deletie en 3 keer een AZFa deletie. In 3 dossiers werd niet gespecificeerd welke microdeletie van het Y-chromosoom het betrof.

Bij 36 mannen en bij 22 vrouwen werd dragerschap van een translocatie vastgesteld. De meest voorkomende translocatie was deze van chromosomen 13 en 14. Deze kwam voor bij 10 mannen en bij 4 vrouwen. Bij 44 patiënten vond men een afwijking van het karyotype. Het gaat het dan om bijvoorbeeld Triple X, pericentrische inversies of de aanwezigheid van marker chromosomen.

Bij 17 patiënten werd er dragerschap van andere genetisch aandoeningen vastgesteld. Voorbeelden hiervan zijn de ziekte van Duchenne, Factor V leiden, mutaties in het Methyleentetrahydrofolaatreductasegen (MTHFR gen).

NIEUWE MUTATIES	MAN	VROUW	TOTAAL
CF MUTATIE	145	22	167
T5 ALLEL			9
Y DELETIES			
AZFBC	8		8
AZFA	3		3
ANDERE	3		3
KLINEFELTER	15		15
FRAGIELE X/ INTERMEDIAR*		48	48
TURNER		7	7
TRANSLOCATIES	36	22	58
KARYOTYPE			44
GEEN MUTATIE GERAPPORTEERD			22
GEEN GEGEVENS			1
MUTATIE ONBEKEND			3

Tabel 1. In deze tabel staat weergegevens hoe vaak elke mutatie voorkomt bij de mannen, vrouwen en in het totaal.

* intermediair aantal CGG repeats van het FMR1 gen.

PGD bij subfertiliteit

In de dossiers werd nagekeken bij hoeveel koppels PGD uitgevoerd werd, naar aanleiding van de nieuw gediagnosticeerde genetische afwijking.

Elf koppels, waar bij één of beide partners een CFTR genmutatie gevonden werd, kozen ervoor een behandeling te starten met PGD.

Vervolgens maakten 13 koppels met een afwijkend karyotyper maakten gebruik van PGD. Bij 38 koppels met een translocatie bij één of beide partners, werd PGD gebruikt ter behandeling.

Slechts bij 1 koppel met een microdeleties op het Y chromosoom werd een PGD behandeling verricht.

PGD werd bij 6 koppels toegepast, waarvan de vrouw draagster was van fragiele X of van een premutatie voor fragiele X. 1 keer werd de procedure opgestart, maar werd deze stopgezet door de patiënt.

Genetische problemen gevonden bij azoospermie

In de dossiers werd ook gekeken naar het aantal mannen met azoöspermie of OAT. Van 2007 tot 2017 waren er 107 mannen met een

azoöspermie. Deze azoöspermie was nog niet gekend bij 60 mannen, bij de overige 47 mannen was dit een gekend probleem (tabel 2).

AZOOSPERMIE TOTAAL 107	TRANSLOCATIES	CF MUTATIES	Y DELETIES	KLINFETER	KARYOTYPE	ANDERE MUTATIES	GEEN MUTATIES GEVONDEN
NIEUW	6*	23* ^o	AZFbc: 7 AZFa: 2 NG: 1	15	1	0	5*
GEKEND	1	Muco: 12 CF: 12	AZFbc: 2* AZFa: 0 NG:1	17	1	1	
TOTAAL	7	47	13	32	2	1	5

Tabel 2. In deze tabel is te zien welke genmutaties gevonden werden bij mannen met azoöspermie. Bij nieuw staan de nieuw gediagnosticeerde azoöspermies, bij gekend staan de azoöspermies die vooraf gekend waren.

* tot deze groep behoren ook mannen met een vasectomie

^o 1 man met anorgasmie door een dwarslaesie.

NG: niet gespecificeerd om welke Y chromosoom deletie het gaat.

Van deze 60 mannen leidde genetisch onderzoek tot de diagnose van een CFTR genmutatie dragerschap bij 23 mannen. 7 keer vond men een AZFbc deletie van het Y chromosoom, 2 keer een AZFa deletie en 1 keer een deletie van het Y chromosoom die niet nader gediagnosticeerd werd. Bij 15 mannen werd klinefelter vastgesteld. Vervolgens vond men bij 6 mannen een translocatie en bij 1 man een abnormaal karyotype. Als laatste waren er ook 5 mannen met azoöspermie waar men geen CFTR genmutatie, noch een microdeletie ter hoogte van het Y chromosoom gevonden had.

Van de 47 mannen met een gekende azoöspermie, waren er 12 met mucoviscidose, 12 met een gekende CFTR genmutatie, 17 mannen met Klinefelter, 1 man met een translocatie, 1 man met een afwijkend karyotype en 1 man met een GBJ2 genmutatie. Ook waren er nog 3 mannen met een deletie van het Y chromosoom, waarvan 2 een AZFbc deletie hadden. Bij de andere werd de deletie weer niet nader genoemd.

Behandeling bij azoöspermie

In totaal waren er 79 mannen die een medisch geassisteerde vruchtbaarheidsbehandeling kregen omwille van azoöspermie (40 mannen waarbij de azoöspermie pas vastgesteld was en 39 mannen waarbij het een gekend probleem was) (tabel 3).

In de groep patiënten die drager was van een CF mutatie, ondergingen 41 koppels een behandeling. Bij 39 koppels (17 met een nieuwe diagnose van een CFTR mutatie en 22 met een gekend dragerschap) werd er ICSI met testiculaire sperma-extractie (TESE) uitgevoerd. Bij 2 koppels met een gekend dragerschap was IUI met donorsperma de behandelingsoptie.

BEHANDELING AZOOSPERMIE	TRANSLOCATIES	CF MUTATIES	Y DELETIES	KLINEFELTER KARYOTYPE	ANDERE MUTATIES	GEEN MUTATIES GEVONDEN
NIEUW:						
ICSI TESE	2*	17		2		
IUI DONOR			6	6		
IVF DONOR	1				1	
ICSI DONOR			3	1		
PGD	1					
GEKEND:						
ICSI TESE		22	1*	2	1	1
IUI DONOR	1	2		4		
IVF DONOR						
ICSI DONOR				3		
PGD			1			

Tabel 3. In deze tabel staat weergegeven welke behandelingen toegepast werden bij de afzonderlijke genetische problemen. Bij nieuw staan de behandelingen die uitgevoerd werden bij de nieuw gediagnosticeerde azoospermies. Bij gekend staan de behandelingen uitgevoerd bij de gekende azoospermies.

* bij deze therapie was er telkens 1 koppel waar PGD toegevoegd werd aan de therapie.

Verder werd gezien dat de mannen met een deletie van het Y chromosoom of de mannen met Klinefelter bijna allemaal voor een behandeling met donorsperma kozen. Dit waren er 9 in de groep van de nieuw vastgestelde Y deleties en 7 bij de nieuw vastgestelde Klinefelters. In deze laatste groep waren er ook 2 koppels waarbij ICSI en TESE als behandeling plaats vond. Als laatste was er ook 1 koppel dat voor PGD koos bij de nieuw vastgestelde Y-chromosoom deleties en 1 bij de nieuw gediagnosticeerde Klinefelters.

Bij de mannen met gekende Klinefelter waren er 7 koppels die gebruik maakten van donorsperma en 2 koppels van ICSI en TESE. In de groep van de gekende Y-chromosoom deleties was er naast het koppel met PGD, nog een koppel met als therapie ICSI en TESE.

Genetische problemen bij oligoasthenoteratozoöspermie

Uit sperma-analyses, kon men afleiden dat er tussen 2007 en 2017, 108 mannen waren met OAT. Men vond bij 56 mannen een nieuwe mutatie, terwijl er 21 mannen waren met een gekende mutatie en 32 waarbij er geen mutatie gevonden werd.

Genetisch onderzoek toonde bij 8 van de 56 mannen een translocatie aan, bij 36 mannen een CFTR genmutatie, bij 1 man was er een AZFbc deletie van het Y chromosoom en 2 mannen waren drager van een andere deletie op het Y chromosoom. Als laatste waren er nog 9 mannen waarbij men een afwijkend karyotype vastgesteld had.

In de groep van mannen met gekende mutaties hadden 12 mannen een translocatie en 3 mannen een CFTR genmutatie.

Vervolgens waren er nog 6 mannen met OAT waarbij andere genetische aandoeningen gekend waren. 2 mannen waren drager van een PKD1 genmutatie, 1 man had hereditaire hemochromatose, 1 man was gekend met een MSH2 genmutatie, 1 man was drager van een BRCA2 genmutatie en nog 1 man leed aan de ziekte van Steinert (tabel 4).

OAT TOTAAL 108	TRANSLOCATIES	CF MUTATIES	Y DELETIES	KLINFELTER	KARYOTYPE	ANDERE MUTATIES	GEEN MUTATIES GEVONDEN
NIEUW	8	36	AZFbc:1 AZFa: / NG: 1		9		32
GEKEND	12	Muco:/ CF: 3				6	
TOTAAL	20	39	2	0	9	6	32

Tabel 4. In deze tabel ziet met hoe vaak elk genetisch probleem voor komt bij mannen met OAT. Bij nieuw staan de genetische problemen van mannen waarbij OAT nieuw gediagnosticeerd werd. Onder gekend staan de genetische problemen van de mannen waarbij de OAT gekend was.

NG: niet gespecificeerd om welke Y-chromosoom deletie het gaat.

Behandeling bij oligoasthenoteratozoöspermie

Van de 35 koppels waar een nieuwe CFTR genmutatie bij de man vastgesteld werd, zijn er 26 koppels waar ICSI plaats vond. Hiervan was er 1 koppel waar PGD verricht werd. Er waren ook nog 5 koppels die IVF ondergingen en 1 koppel waarbij de therapie bestond uit IUI met donorsperma. 3 koppels met een gekende CFTR mutatie wensten een therapie, namelijk ICSI.

Er waren in totaal 20 koppels met een translocatie, waarvan 8 nieuw gevonden en 12 gekende translocaties. 5 van de 8 koppels, met een nieuw gediagnosticeerde translocatie, ondergingen een behandeling. Hiervan ondergingen 5 koppels een PGD behandeling. Eveneens ondergingen 11 koppels met gekende translocaties een behandeling, waarvan 10 ICSI met PGD en 1 koppel IUI met donorsperma.

Vervolgens kregen 3 koppels met nieuw vastgestelde Y chromosoom deleties, een behandeling (allen ICSI). Ook ondergingen 7 koppels met een nieuwe diagnose van een afwijkend karyotype, een therapie, bestaande uit ICSI, waarvan 4 met PGD.

Als laatste bij de 26 koppels, waarbij geen verklarende mutatie voor OAT gevonden werd, werd bij 22 koppels ICSI en bij 4 koppels IVF verricht. 13 van de 22 koppels combineerden de ICSI behandeling met PGD. Twaalf keer werd deze PGD behandeling uitgevoerd omwille van een genetisch probleem bij de vrouw. (Tabel 5)

BEHANDELING OAT	TRANSLOCATIES	CF MUTATIES	Y DELETIES	KLINEFELTER	KARYOTYPE	ANDERE MUTATIES	GEEN MUTATIES GEVONDEN
NIEUW:							
IUI		1					
IVF	1*(1)	5					4
ICSI	4*(4)	26*(1)	3		7*(4)		22*(13)
PGD	5	1			4		13
DONORSERPMA		1					
GEKEND:							
IUI	1°(1)						
IVF							
ICSI	10*(10)	3				6*(3)	
PGD	10					3	
DONORSERMA	1						

Tabel 5. In deze tabel is af te lezen welke behandeling toegepast werd bij de afzonderlijke genetische problemen. Bij nieuw staan de behandelingen die toegepast, bij patiënten met nieuw vastgestelde OAT. Bij gekende staan de behandelingen, toegepast bij patiënten met gekende OAT.

*(#) hier zijn telkens # koppels die ook PGD toepasten

°(#) hier zijn telkens # koppels die gebruik maakten van donorsperma

Discussie

In de periode van 2007 en 2017 waren er 877 koppels waarbij er een gekend genetisch probleem aanwezig was, of waarbij er na de onderzoeken een genetisch probleem ontdekt werd. Van deze 877 koppels waren er 566 koppels die te kampen hadden met een vruchtbaarheidsproblematiek. Uiteindelijk konden 540 koppels geïncludeerd worden in de studie.

Bij de interpretatie van de resultaten die door deze retrospectieve studie verkregen werden is het belangrijk om in het achterhoofd te houden dat de dossiers geselecteerd werden op de aanwezigheid van genetische problemen en subfertiliteit. Men ziet dan ook dat de prevalenties van de genetische mutaties verkregen in deze studie, hoger zijn dan de prevalenties die over het algemeen worden gevonden in een caucasische bevolking.

Er waren 32 mannen met OAT waar er geen genetisch probleem gevonden werd. Toch behoorde PGD 13 keer tot de therapie bij deze mannen. Hieruit kan men concluderen dat de PGD therapie gebeurde voor een genetisch probleem, aanwezig bij de vrouw. Dit was bij 8 koppels het geval. Hier gebeurde de PGD therapie in het kader van een translocatie bij de vrouw (6 koppels) en bij 2 koppels in het kader van mozaïek dragerschap van het Fragiele X syndroom bij de vrouw. Bij de overige 5 koppels ziet men dus dat er waarschijnlijk onderrapportage is van de gegevens. Deze onderrapportage vond plaats bij de koppels die consulteerden tussen 2007 en 2011. Hiertoe kunnen verschillende factoren bijdragen.

Bij de 22 dossiers waar er geen mutatie genoteerd werd, ondanks men wel aangeduid had dat er een genetisch probleem was, is er waarschijnlijk iets mis gelopen met het adequaat noteren van de gegevens. Van de 22 koppels waar de rapportage van de gegevens niet adequaat verliep, consulteerden 18 koppels tussen 2007 en 2011.

Als laatste kan gezegd worden dat het aantal koppels met azoöspermie of OAT in de totale populatie van het Leuven Universitair Fertiliteitscentrum verhoogd is ten opzichte van de aantallen die gevonden worden in de literatuur. Ook dit kan waarschijnlijk teruggebracht worden naar het feit dat we zoeken naar koppels met infertiliteit en de aanwezigheid van een genetisch probleem, aangezien veel van de genetische problemen aanleiding kunnen geven tot azoöspermie en OAT.

Conclusie

In de onderzochte populatie is er een hogere prevalentie van genetische afwijkingen dan wordt beschreven in de algemene populatie of hogere prevalentie van in andere subfertiele populaties beschreven in de literatuur. Bij de mannen met een extreme OAT of azoöspermie is er een hogere prevalentie in het aantal genetische afwijkingen dat hieraan ten grondslag kan liggen in vergelijking met de algemene populatie beschreven in de literatuur. PGD is een optie om te voorkomen dat deze afwijkingen doorgegeven worden aan het nageslacht.

Referenties

1. Stegen C, van Rumste M, J. Mol B, et al. The value of chromosomal analysis in oligozoospermic men. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959453>
2. Abu-Halima M, Hammadeh M, Backes C, et al. Panel of five microRNAs as potential biomarkers for the diagnosis and assessment of male infertility. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108464>
3. Esteves S. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. [Internet]. Asian journal of andrology. 2015. Available from: https://www.researchgate.net/publication/309917745_Management_of_Infertile_Men_with_No_nobstructive_Azoospermia_due_to_Spermatogenic_Failure
4. Li Z, Huang Y, Li H, Hu J, et al Excess of Rare Variants in Genes that are Key Epigenetic Regulators of Spermatogenesis in the Patients with Non-Obstructive Azoospermia - Pubmed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25739334>
5. Yuen RK R, Merkoulouvitich A, Macdonald J, et al. Development of a high-resolution Y-chromosome microarray for improved male infertility diagnosis. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462061>
6. Vicdan A, Vicdan K, Günalp S. Genetic aspects of human male infertility: the frequency of chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in severe male factor inferti... - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2004 [cited 24 April 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474244/>
7. Dávila G, Patrizio P. Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm, dysplasia fibro... - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23587797>
8. Hamada A, Esteves S, Argawal A, et al. A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia - Semantic Scholar [Internet]. Semantic scholar.org. 2013. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-comprehensive-review-of-genetics-and-genetic-in-Hamada-Esteves/efa789ecdd584bdc1398dd0604c7d81c0e0ad428>
9. Crawford D, Acuña J, Sherman S, et al. FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 200. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11545690>
10. Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, et al. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12082505>
11. Folsom L, Fuqua J. Reproductive Issues in Women with Turner Syndrome. - Pubmed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26568488>
12. Alhalabi M, Kenj M, Monem F, et al. High prevalence of genetic abnormalities in Middle Eastern patients with idiopathic non-obstructive azoospermia [Internet]. springermedizin.de. 2013. Available from: <https://www.springermedizin.de/high-prevalence-of-genetic-abnormalities-in-middle-eastern-patie/8900364>
13. Krausz C, Chianese C. Genetic testing and counselling for male infertility. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739313>
14. Hotaling J, Carrell D. Clinical genetic testing for male factor infertility: current applications and future directions. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24711280>
15. Mau-Holzmann U. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2005. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192711>
16. RS C, CB J. Thrombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2009. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930220>
17. Kang S, Li J, Li B, et al. Genetic variation of the E-cadherin gene is associated with primary infertility in patients with ovarian endometriosis. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150394>

18. Barratt C, Björndahl L, De Jonge C, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. - Semantic Scholar [Internet]. Semantic Scholar.org. 2017. Available from:<https://www.semanticscholar.org/paper/The-diagnosis-of-male-infertility%3A-an-analysis-of-Barratt-Bj%C3%B6rndahl/5c529c01084a01525d99a21c45a35ff4d6f21d09>

