

VÉGE A KŐKORSZAKNAK!

Blemaren® N

- Bizonyos típusú vesekövek feloldására
- Recidiva megelőzésére
- Egyszerű adagolás, kellemes íz
- Indikátorpapírral és kontrollnaprárral

Bővebb információért kérjük forduljon irodánkhoz vagy olvassa el az alkalmazási előíratot.



esparma • 1118 Budapest, Somlói út 9. Tel./Fax: 209 3117

ESETISMERTETÉS

Magyar Urológia, XV. évfolyam, 3. szám (2003)

¹Debreceni Egyetem OEC, Urológiai Klinika (igazgató: Tóth Csaba dr.)

²Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet, Debrecen
(igazgató: Muszdek László dr.)

„Idiopátiás” azoospermia háttérében észlelt Y-kromoszóma mikrodeléció kimutatása

Szűcs Miklós dr.^{1*}, Sümegi Andrea^{2*}, Tóth Csaba dr.¹

ÖSSZEFOGLALÁS: Az Y-kromoszóma mikrodeléciók kimutatása új diagnosztikai eljárás, amelynek alkalmazásával korábban idiopátiásnak minősített azoospermiák, illetve súlyos oligozoospermiák oka tisztázható. A szerzők egy azoospermiás eset bemutatásán keresztül tárgyalják az Y-kromoszóma mikrodeléciók kimutatásának jelentőségét, valamint javasolják ennek az intézetükben ma már rutin diagnosztikai eljárásnak az alkalmazását.

IDENTIFICATION OF Y CHROMOSOME MICRODELETION IN AN „IDIOPATHIC” AZOOSPERMIC CASE

SUMMARY: Identification the microdeletions of the y chromosome is a new diagnostic procedure, with the help of which the etiology of previously idiopathic cases of azoospermia and severe oligospermia can be detected. The authors discuss the importance of the detection of the Y chromosome microdeletions of an azoospermic case and recommend this diagnostic procedure routinely used in their institution.

KEY WORDS: Y chromosome, microdeletion, azoospermia

A férfi infertilitás háttérében számos ok állhat: fertőzés, hormonális okok, immunológiai tényezők (pl. spermium ellenes antitestek termelődése), iatrogen ártalmak, anatómiai malformációk, kémiai behatások és genetikai tényezők.

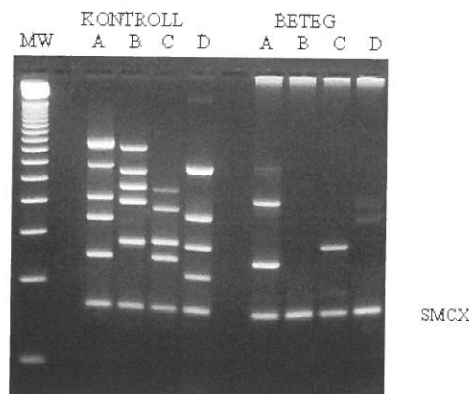
Irodalmi adatok szerint az azoospermia háttérében sokszor nem sikerül a pontos okot tisztázni (6), de az korábban is sejthető volt, hogy ezen esetek háttérében bizonyos százalékban genetikai okok állhatnak. A rendellenes kariotípus és a cisztikus fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor génben található mutációk, polimorfizmusok mellett gyakori, infertilitáshoz vezető genetikai tényező az Y-kromoszóma hosszú karján lévő, mikroszkóposan nem detektálható mikrodeléciók kialakulása (2, 7).

A molekuláris genetikai diagnosztika rohamos fejlődése lehetővé tette az Y-kromoszóma egyre finomabb szerkezeti vizsgálatát, amelynek során az Y-kromoszóma hosszú karján felismerésre kerültek ún. azoospermia faktorok (AZF) – olyan régi-

*Szűcs Miklós és Sümegi Andrea a közlemény elkészítésében egyenlő mértékben vettek részt, ezért mindketten első szerzőknek tekintendők (Miklós Szűcs and Andrea Sümegi participated equally in this work, therefore they are both considered as first author of this article)

1. táblázat: A különböző régiók deléciójához társuló különböző mértékű spermiogenetikus zavarok

AZFa delécia	A legritkább (1-2%), általában azoospermiával, Sertoli-cell only-szindrómával (SCOS) jár együtt
AZFb delécia	Részleges: oligozoospermia Teljes: azoospermia (SCOS, Spermatogenetic arrest SGA)
AZFc delécia	Azoospermia, súlyos v. kp. oligozoospermia, spermium-érési zavar A spermiumszám a kor előrehaladtával csökken



1. ábra: Kiterjedt delécia az AZFb, AZFc és AZFd régióban

ók, amelyek deléciója azoospermiás és súlyos oligozoospermiás esetekben kimutatható volt (8). A fellelhető és sokszor eltérő irodalmi adatok szerint az azoospermiás betegek 2-20%-a, míg az oligozoospermiás betegek 5-10%-a hordoz Y-kromoszóma deléciót.

Az Y-kromoszóma mikrodelécióinak vizsgálata

Perifériás vérből izolált genomiális DNS-t mintaként használva, polimeráz láncreakcióval 18, az Y-kromoszóma AZF régióiban található, infertilitással összefüggést mutató lókuszt vizsgáljuk. A négy multiplex PCR mixben (A, B, C, D) elosztott 18, Y-kromoszómára specifikus PCR primer pár mellett minden mix tartalmaz egy X-kromoszómára specifikus primer párt is, amely a kimutatás során internális kontroll fragment (SMCX) amplifikációját teszi lehetővé.

A különböző régiók deléciója különböző mértékű spermiogenetikus zavarral jár együtt, amelyet az 1. táblázat foglal össze (3, 5).

Esetbemutató

V.I. 28 éves férfit

7 éves gyermektelen házasság után jelentkezett a Debreceni Egyetem Urológiai Klinikájának andrológiai szakrendelésén. Anamnézisében komolyabb megbetegedés nem szerepelt, fizikális- és ultrahangvizsgálattal normál urogenitális státuszt észleltünk. Kilencnapos kárencia után végzett spermatogramm azoospermiát mutatott, hormoneredményeiben kis fokban emelkedett (9,1 mIU/ml) LH érték mellett normális FSH és tesztoszteron értéket találtunk. Mapping (mindkét oldali heréből 3-3) perkután tűbiopsziát vettünk, amelynek szövettani eredménye mind a hat biopsziás anyagban Sertoli-sejtek mellett elvéve egy-egy spermatogoniumot mutatott (Johnsen-score 3) Leydig-sejt hiperpláziával. Az elvégzett kariotipizálás normál kariotípust mutatott. 4,5 ml, citráttal alvadásgátló perifériás vérből DNS-t izoláltunk és elvégeztük az Y-kromoszóma mikrodelécia vizsgálatát.

A Promega cég – Y Chromosome Deletion Detection System, Version 1.1 – kitjével végzett multiplex PCR analízis az AZFb, AZFc és AZFd régiót érintő kiterjedt deléciót mutatott ki (1. ábra).

Megbeszélés

A korábban idiopátiásnak véleményezett azo- és súlyos fokú oligozoospermia hátterében az irodalmi adatok 2-20% között írják le valamely AZF delécióját (2, 3, 4, 5).

Saját tapasztalataink szerint (2003 június 20-ig) 36 esetben végzett vizsgálat során (8 súlyos oligozoospermiás és 28 azoospermiás beteg) 1 esetben (2,77%) sikerült mikrodeléciót igazolnunk.

A deletálódott gének spermiogenezisben betöltött szerepe tökéletesen még nem ismert, így a delécia lokalizációja alapján a fenotípust pontosan még nem tudjuk meghatározni, de általános megállapításokat tehetünk (1. táblázat).

A negatív lelet természetesen nem zárja ki egyéb genetikai eltérés lehetőségét.

A vizsgálat jelentősége mégis abban rejlik, hogy – tekintve a genetikai eredetet – további stimulációnak és ismételt biopsziáknak nincs értelme, valamint azoospermia esetén rutinszerűen elvégzett Y-kromoszóma mikrodelécia vizsgálat sok, korábban idiopátiásnak minősített azoospermiás esetben segíthet az etiológia tisztázásában. A bemutatott eset is bizonyítja, hogy kariotipizálás esetén kapott normál lelet nem zárja ki az Y-kromoszóma abnormalitását. Azoospermia esetén a beteg számára inváziót jelentő ismételt herebiopszia pozitív esetben szükségtelenné válhat. Súlyos oligozoospermiás esetben végzett ICSI-t követően pedig, amennyiben az apánál korábban kimutatták az Y-kromoszóma mikrodelécióját, feltétlenül fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a fiú utód is örökölni fogja azt, így a későbbiekben nála is fertilitási zavarok jelentkezhetnek (1, 7). Fontos megjegyezni, hogy további nagyszámú vizsgálat finomabb-összefüggések felismeréséhez vezethet.

Irodalom

- Holló Zs. A diagnosztikai ösvény keresése az AZF régió speciális genetikai tulajdonságainak rengetegében. Magyar Andrológia 8 (1): 26–30.
- Kónya M, Mátyás Sz, et al. Y-kromoszóma mikrodelécia kimutatásának és kariotípus meghatározásának jelentősége azoospermiás és oligozoospermiás férfiaknál. Magyar Andrológia 8 (1): 21–26.
- Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis. What is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? Human Reproduction. 2000.
- László Zs, Horváth E, Szölösi J, et al. Y-kromoszóma mikrodelécia vizsgálatok azo- és oligozoospermiás férfiakban. Magyar Andrológia 8 (1): 09–13.
- Nabeel A, Affara. The role of the Y chromosome in male infertility. Exp Rev Mol Med 2001.
- Papp Gy. A férfi fertilitászavarainak okai és vizsgálata. Az andrológia tankönyve Papp Gy, editor. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2000. p. 54.
- Tóth A, Erdei E, Papp Gy. A genetikai tanácsadás szerepe a meddőség kivizsgálásában. Magyar Andrológia 8 (1): 30–34.
- Tiepolo I, Zuffardi O. Localisation of factor controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. Hum Genet 1976; 34 (2): 119–124.