

Genetiske årsaker til mannlig infertilitet

Sammendrag

Bakgrunn. Mannlig infertilitet skyldes genetiske faktorer i 15 % av tilfellene. Identifisering av de genetiske årsakene er viktig både for prognose og for behandling. Artikkelen gir en oversikt over de hyppigste genetiske årsaker til mannlig infertilitet.

Materiale og metode. Artikkelen bygger på litteratur funnet ved ikke-systematisk søk i PubMed.

Resultater og fortolkning. Klinefelters syndrom, 47,XXY, og mikrodelesjon i AFZ (azoospermia factor) c på den lange arm av Y-kromosomet er de hyppigste genetiske årsaker til mannlig infertilitet. Begge tilstander forekommer hos 10–15 % av menn med azoospermi. Andre viktige genetiske årsaker er cystisk fibrose og androgen insensitivitetssyndrom. Menn med azoospermi kan i dag bli fedre ved uthenting av spermier fra epididymis eller testis til bruk ved intracytoplasmatisk spermieinjeksjon. Infertiliteten kan derfor bli overført til neste generasjon.

Karen Helene Ørstavik
k.h.orstavik@medisin.uio.no
Rikshospitalet
Avdeling for medisinsk genetikk
0027 Oslo

Infertilitet rammer ca. 10 % av par i den vestlige verden (1). Genetisk betingede årsaker er hyppige og finnes hos 10 % av infertile kvinner og 15 % av infertile menn (2–4). Prognose og behandlingsmuligheter varierer med etiologi. Nye behandlingsmuligheter for mannlig infertilitet med uthenting av spermier fra epididymis og testikkel for så å bruke disse til intracytoplasmatisk spermieinjeksjon, gjør det mulig for menn med genetisk betinget infertilitet å bli fedre. Infertiliteten kan derfor bli overført til neste generasjon. Spermatogenesisen blir styrt av et komplisert system av fysiologiske og genetiske mekanismer. Fortyrrelser i disse mekanismene kan tenkes å gi opphav til infertilitet. I denne artikkelen vil jeg omtale de viktigste genetisk betingede årsaker til mannlig infertilitet med særlig vekt på de årsaker som det finnes analyser for til rutinebruk.

Materiale og metode

Artikkelen bygger på litteratur funnet ved ikke-systematisk søk i Pubmed med søkeordene «infertility», «male», «genetics», med hovedvekt på nyere oversiktsartikler.

Kromosomfeil

Kromosomfeil er en hyppig årsak til mannlig infertilitet. Forekomsten er omvendt proporsjonal med antall spermier i ejakulatet og er hos infertile menn anslått til å være 2–8 % og ved azoospermi så høy som 15 % (2, 3). Blodprøve til standard kromosomanalyse er derfor en enkel og viktig del i utredningen av azoospermi og oligospermi.

Kromosomfeil kan inndeles i numeriske feil (aneuploidier) og strukturelle feil, som for eksempel translokasjoner. Begge disse typer kromosomfeil kan være årsak til mannlig infertilitet.

Klinefelters syndrom, 47,XXY, forekommer hos 0,1–0,2 % av nyfødte gutter og er den hyppigste kromosomfeil ved mannlig infertilitet. De fleste menn med Klinefelters syndrom har azoospermi, men oligospermi kan også forekomme. Hos menn med azoospermi er forekomsten av Klinefelters syndrom så høy som 10 % og ved oligospermi 5 % (5). Det er rapportert 54 barn av menn med Klinefelters syndrom som er blitt fedre ved uthenting av spermier fra testis brukt til

intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (5). Disse spermier har høyere forekomst av kromosomfeil, særlig 24,XY og 24,XX, enn spermier fra fertile menn med normalt antall spermier (5–7). Det er derfor som ventet en økt risiko for barn med karyotype 47,XXY og 47,XXX når menn med Klinefelters syndrom får barn ved hjelp av intracytoplasmatisk spermieinjeksjon. Det er også påvist høyere forekomst av autosomale aneuploidier, det vil si spermier som har et ekstra kromosom 13, 18 eller 21. Det vil derfor også være en økt risiko for å få barn med trisomi 13, 18 eller 21 (8, 9). Noen menn med Klinefelters syndrom er mosaikker, det vil si at de har en cellelinje med 47,XXY og en normal cellelinje med 46,XY. Disse mennene kan ha oligospermi og har også en økt risiko for kromosomfeil hos eventuelle barn.

En annen hyppig kromosomfeil hos menn er 47,YYY. De fleste menn med karyotype 47,YYY har normal fertilitet, men karyotype 47,YYY er 3–5 ganger hyppigere hos menn med oligospermi enn hos nyfødte gutter (7). Det er imidlertid ikke vist noen økning i risiko for å få barn med kromosomfeil hos menn med 47,YYY ved naturlig befruktning. Om dette også gjelder for menn med 47,YYY som er behandlet med intracytoplasmatisk spermieinjeksjon, er ikke kjent.

Robertsonske translokasjoner oppstår når to akrosentriske kromosomer smelter sammen. De akrosentriske kromosomer er 13, 14, 15 og 21, og de hyppigste translokasjoner er mellom kromosomene 13 og 14 og mellom kromosomene 14 og 21. Det translokerte kromosomet består av den lange armen av de to originale kromosomene med tap av de korte armer. Personer med Robertsonske translokasjoner har derfor bare 45 kromosomer. Robertsonske translokasjoner forekommer hos ca. 0,1 % av nyfødte og gir

Hovedbudskap

- Genetiske årsaker til mannlig infertilitet finnes hos ca. 15 % av infertile menn
- De hyppigste årsaker er Klinefelters syndrom og mikrodelesjoner av AZFc subtype på Y-kromosomet
- Behandling av mannlig infertilitet med spermieuthenting betyr lite for overføring av infertilitet til neste generasjon

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 281

vanligvis normal fenotype (2, 3). Robertsonske translokasjoner forstyrrer imidlertid meiosen under spermatogenesis og medfører derfor nedsatt fertilitet. En Robertsonske translokasjon kan også føre til nedsatt fertilitet fordi avkom kan få ubalanserte kromosomfeil som fører til at svangerskapet ender i spontanabort. I en studie av infertile menn ble det funnet Robertsonske translokasjoner hos 0,8 % (2, 3).

Resiproke translokasjoner oppstår etter et gjensidig bytte av kromosommateriale mellom to kromosomer og forekommer hos 0,09 % av nyfødte (2, 3). Forekomsten av balanserte translokasjoner er ca. sju ganger høyere hos infertile menn enn hos nyfødte (2, 3). Som ved de Robertsonske translokasjoner vil det være økt forekomst av spontanabort ved ubalansert karyotype hos avkom. Videre antar man at tilstedeværelse av translokasjonen kan forstyrre spermatogenesis.

Mikrodelesjoner på Y-kromosomet

Y-kromosomet inneholder mange regioner med repetitive sekvenser, noe som disponerer for duplikasjoner og delesjoner. Mikrodelesjoner (delesjoner som ikke er synlige mikroskopisk) på Y-kromosomet er en hyppig årsak til mannlig infertilitet og forekommer så ofte som hos 10–15 % av menn med azoospermi og hos 5–10 % av menn med oligospermi (10, 11). Slike mikrodelesjoner er derfor en like hyppig årsak til mannlig infertilitet som Klinefelters syndrom. Disse mikrodelesjoner er lokalisert til tre ikke-overlappende regioner; AZF (azoospermia factor) a, AZFb og AZFc, på den lange arm av Y-kromosomet og kan påvises ved molekylærgenetiske metoder. Ca. 70 % av delesjonene er i AZFc-regionen. Mikrodelesjonene omfatter mange gener, men man vet fortsatt lite om hvilke funksjoner de deleterte genene har. Best studert er DAZ (deleted in azoospermia)-området, som inneholder en gruppe gener i AZFc-regionen, og som regulerer meiosen (12). I den senere tid er det vist at også partielle delesjoner i AZFc kan være knyttet til nedsatt spermatogenese (12).

De fleste mikrodelesjoner på Y-kromosomet opptrer de novo siden de medfører infertilitet. Det er imidlertid dokumentert overføring fra far til sønn ved naturlig befruktning (13). Det er også vist at infertile menn uten påvist mikrodelesjon har fått flere sønner med mikrodelesjon. Forklaringen er sannsynligvis at faren er gonademosaiikk, dvs. at han har både normale kjønnsceller og kjønnsceller med mikrodelesjon (14). Det er også vist at mikrodelesjonen kan ekspandere fra far til sønn (14). Effekten av en mikrodelesjon på fertiliteten øker med alderen, det vil si at infertiliteten kan vise seg sent i livet (14). Hos postpubertale gutter med nedarvede mikrodelesjoner har det derfor vært foreslått å fryse ned spermier til senere bruk i assistert befruktning.

I tillegg til en overføring av mikrodelesjonen ved bruk av intracytoplasmatiske spermieinjeksjon, ser det ut til at det kan være en økt risiko for at sønnen også kan få en kromosom-

Tabell 1 Forekomst av de vanligste genetiske årsaker til mannlig infertilitet (1)

Genetisk årsak	Fenotype	Prevalens (%)
Kromosomfeil	Azoospermi-normospermi	2–10
Klinefelters syndrom	Azoospermi Oligospermi	5–10 2–5
Robertsonske translokasjoner	Azoospermi-oligospermi	0,5–1,0
Resiproke translokasjoner	Azoospermi-oligospermi	0,5–1,0
Y-kromosomdelesjoner	Azoospermi-oligospermi	5–10
<i>Enkeltgenmutasjoner</i>		
CFTR	Obstruktiv azoospermi	60–70
Androgenreseptor	Azoospermi-oligospermi	2–3

feil. I en undersøkelse av 12 menn med karyotype 45,X/46,XY som var unnfanget uten medisinsk intervensjon, hadde hele fire av dem også en AZFc-delesjon i tillegg til kromosomfeilen (15). Dette kan tyde på at tilstedeværelse av mikrodelesjon på Y-kromosomet disponerer for kromosomavvik. Ved preimplantatorisk genetisk diagnostikk kan man unngå overføring av embryoer med 45,X, som i mange tilfeller vil bli spontant abortert.

Enkeltgenmutasjoner

I tillegg til kromosomfeil og mikrodelesjoner er mutasjoner i enkeltgener en viktig årsak til mannlig infertilitet. Slike mutasjoner kan sitte på både Y-kromosomet, X-kromosomet og på ett av autosomene.

X-bundne gener

Androgenreseptoren er kodet for av et gen på X-kromosomet. Mutasjoner i dette genet fører til androgen insensitivitet-syndrom (AIS). Syndromet viser betydelig fenotypisk variasjon der testikulær feminisering er den mest ekstreme form. Ved mild form kan infertilitet være eneste symptom. I en undersøkelse av 1 500 menn med azoospermi eller alvorlig oligospermi ble det funnet mutasjon i androgenreseptorgenet hos 1,7 % (16). Selv om mennene med mutasjon hadde mindre ejakulatvolum og høyere testosteron- og østradiolnivå, var spredningen stor og med overlapp med verdier hos menn uten mutasjon. Det var derfor ikke mulig å velge ut menn som hadde høy risiko for mutasjon.

Kallmanns syndrom er en form for hypogonadotrop hypogonadisme, som ofte også er forbundet med anosmi. Syndromet kan skyldes en mutasjon i genet *KAL1* på X-kromosomet eller i sjeldne tilfeller en mikrodelesjon som inkluderer genet. Selv om dette er et sjeldent syndrom, anbefales det genetisk testing for *KAL1* hos menn med azoospermi og hypogonadotrop hypogonadisme uten kjent årsak (17).

Autosomale gener

Cystisk fibrose (CF) er en hyppig recessivt arvelig sykdom i kaukasoid befolkning, med en forekomst på ca. en av 3 000 levende fødte. Sykdommen skyldes mutasjoner i *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance*

regulator)-genet. Det er hittil beskrevet over 1 000 ulike mutasjoner. Pasientene har progredierende lungesykdom, pancreassvikt og infertilitet. Nesten alle menn med cystisk fibrose er infertile på grunn av CBAVD (congenital bilateral absence of the vas deferens). CBAVD finnes imidlertid også hos menn uten andre symptomer eller tegn på cystisk fibrose. Mennene har en obstruktiv form for azoospermi og kan bli fedre etter uthenting av spermier fra epididymis. Siden alle barna blir arvebærere for cystisk fibrose, er det viktig å tilby genetisk veiledning og eventuell bærertesting av den kvinnelige partner for denne sykdommen.

Nyere studier har vist at CFTR også kan ha betydning for spermiefunksjonen (18, 19). Det er blant annet funnet høyere forekomst av mutasjoner i *CFTR*-genet hos menn med nedsatt spermiekvalitet enn hos menn med normale spermier (18).

Genetiske polymorfismer

En genetisk polymorfisme er tilstedeværelse av to eller flere genetiske varianter i et locus. Noen genetiske polymorfismer er forbundet med økt risiko for visse sykdommer eller tilstander.

Et eksempel på en polymorfisme som kan være knyttet til mannlig infertilitet, er trinukleotidrepetisjonene CAG og GGC i ekson 1 i androgenreseptorgenet. Spermiekonsentrasjonen hos fertile menn er korrelert med antall CAG-repetisjoner. Det er imidlertid ikke avklart hvilken betydning dette har for mannlig infertilitet (20). Andre polymorfismer som er gjenstand for forskning, er i følgende gener: *FSHR* (FSH-reseptor), *ER* (østrogenreseptor α), *MTHFR* (5-metyltetrahydrofolat-reduktase), *DAZL* (en autosomal homolog av det Y-bundne *DAZ*-genet) og *POLG* (DNA-polymerase γ) (2).

Sammenhengen mellom genetiske polymorfismer og mannlig infertilitet er et nytt forskningsfelt. Det er foreløpig for tidlig å trekke konklusjoner om eventuell klinisk betydning av disse genetiske variantene.

Vil behandling føre til økning av infertilitet i neste generasjon?

Ny teknologi gjør det mulig for menn med azoospermi og oligospermi å bli fedre. Den

genetiske årsak til infertiliteten vil derfor kunne overføres til neste generasjon. Et viktig spørsmål er om denne nye behandlingen vil føre til økt forekomst av infertilitet i befolkningen.

Som nevnt ovenfor har menn med Klinefelters syndrom en økt risiko for å få avkom med kromosomfeil, særlig sønner med samme kromosomfeil som de selv har, eller jenter med 47,XXX. Hvor stor denne risikoen er, vet man ikke. Mens eventuelle sønner med Klinefelters syndrom også vil være infertile, vil døtre med 47,XXX være fertile. Siden Klinefelters syndrom er sjeldent, og de fleste barn av fedre med Klinefelters syndrom har normale kromosomer (5), vil behandling av menn med Klinefelters syndrom ikke føre til en betydelig økning av infertilitet i kommende generasjoner.

Menn med mikrodelesjon på Y-kromosomet vil overføre mikrodelesjonen og derfor også infertiliteten til alle sønner, men ikke til døtre. Hvordan dette vil påvirke forekomsten av mikrodelesjon i fremtidige generasjoner, kan beregnes ved hjelp av matematiske modeller (21). Man må anslå et mål for reproduktiv fitness, det vil si hvor mange barn menn med mikrodelesjon på Y-kromosomet får i forhold til befolkningen. Forekomsten av mikrodelesjonen øker for hver generasjon for til slutt å nå et platå. Jo høyere fitness, jo høyere vil platået være, og jo lenger tid vil det ta før dette platået er nådd. Ved en fitness på 0,5, det vil si at menn med mikrodelesjon får halvparten så mange barn som andre menn, vil antallet menn med mikrodelesjon nå et platå med en fordobling av forekomsten i løpet av fem generasjoner (21). Beregninger i denne modellen viser at så lenge reproduktiv fitness hos mennene med mikrodelesjon er begrenset, vil også forekomsten av mikrodelesjoner være begrenset.

Ved infertilitetsbehandling av en mann med cystisk fibrose vil alle hans barn bli friske arvebærere forutsatt at hans kvinnelige partner ikke bærer en mutasjon i *CFTR*. Friske arvebærere overfører mutasjonen til halvparten av sine barn. De aller fleste overføringer av en mutasjon i *CF*-genet vil derfor skje fra friske arvebærere siden forekomsten av

friske arvebærere er hundre ganger så høy (ca. 1/30) som forekomsten av homozygot syke (ca. 1/3 000). Denne infertilitetsbehandlingen vil derfor ikke føre til noen betydelig økning av forekomsten av cystisk fibrose i befolkningen.

Genetisk veiledning

Ved genetisk utredning av mannlig infertilitet kan det være behov for genetisk veiledning. Etter bioteknologiloven er genetisk veiledning påbudt ved testing av friske personer, som for eksempel testing av kvinnelig partner ved CBAVD (22).

Konklusjon

Genetisk betingede årsaker til mannlig infertilitet forekommer hyppig. Standard kromosomanalyse og analyse for mikrodelesjoner på Y-kromosomet er de viktigste undersøkelser av infertile menn med azospermi eller oligospermi (17). Videre undersøkelser må vurderes ut fra de kliniske funn (tab 1). Selv om Klinefelters syndrom og mikrodelesjon på Y-kromosomet er hyppige årsaker til mannlig infertilitet, er det fortsatt mange tilfeller av mannlig infertilitet som har ukjent årsak. Ny mikromatriseteknologi som sammenlikner ekspresjonen av gener i normale testikler og i testikler fra infertile menn, vil kunne identifisere gener som er involvert i spermatogenese, og dermed bidra til årsaksdiagnose i flere tilfeller (2).

Litteratur

- Boivin J, Bunting L, Collins JA et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007; 22: 1506–12.
- Ferlin A, Raicu F, Gatta V et al. Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 734–45.
- Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 133–41.
- Carrell DT, De Jonge C, Lamb DJ. The genetics of male fertility: a field of study whose time is now. *Arch Androl* 2006; 52: 269–74.
- Ferlin A, Garolla A, Foresta C. Chromosome abnormalities in sperm of individuals with constitutional sex chromosomal abnormalities. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111: 310–6.
- Shi Q, Martin RH. Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men. *Reproduction* 2001; 121: 655–66.

- Mau-Holzmanna UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111: 317–36.
- Hennebicq S, Pelletier R, Bergues U et al. Risk of trisomy 21 in offspring of patients with Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2001; 357: 2104–5.
- Morel F, Bernicot I, Herry A et al. An increased incidence of autosomal aneuploidies in spermatozoa from a patient with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79 (suppl 3): 1644–6.
- Ferlin A, Arredi B, Speltra E et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 762–70.
- Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update 2006. *Front Biosci* 2006; 11: 3049–61.
- Reynolds N, Cooke HJ. Symposium: Genetic aspects of male (in)fertility. Role of the DAZ genes in male fertility. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 72–80.
- Chang PL, Sauer MV, Brown S. Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. *Hum Reprod* 1999; 14: 2689–94.
- Lee SH, Ahn SY, Lee KW et al. Intracytoplasmic sperm injection may lead to vertical transmission, expansion, and de novo occurrence of Y-chromosome microdeletions in male fetuses. *Fertil Steril* 2006; 85: 1512–5.
- Patsalis PC, Sismani C, Quintana-Murci L et al. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet* 2002; 360: 1222–4.
- Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 606–10.
- Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L et al. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 303–12.
- Xu WM, Shi QX, Chen WY et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is vital to sperm fertilizing capacity and male fertility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 9816–21.
- Schulz S, Jakubiczka S, Kropf S et al. Increased frequency of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in infertile males. *Fertil Steril* 2006; 85: 513–7.
- Von Eckardstein S, Syska A, Gromoll J et al. Inverse correlation between sperm concentration and number of androgen receptor CAG repeats in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 2585–90.
- Kremer JA, Tuerlings JH, Borm G et al. Does intracytoplasmic sperm injection lead to a rise in the frequency of microdeletions in the AZFc region of the Y chromosome in future generations? *Hum Reprod* 1998; 13: 2808–11.
- Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. [Bioteknologiloven]. www.lovdatab.no/all/hl-20031205-100 [6.8.2007].

Manuskriptet ble mottatt 6.8. 2007 og godkjent 26.11. 2007. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.