

## Genetiska undersökningar vid infertilitetsutredningar och behandlingar

Den väsentliga frågan som man bör ställa sig inför beställningen av varje analys är hur resultatet kan påverka utredningen, behandlingen och den vidare informationen till patienten.

Vid den grundläggande utredningen av parets barnlöshet inleds den genetiska undersökningen med utförlig anamnes som omfattar upprättande av släkträd för att klarlägga förekomst av barnlöshet i släkterna samt eventuell släktskap mellan parterna (1).

I undersökningen av män från infertila par kan följande genetiska analyser utföras:

- a) Kromosomanalys
- b) Cystisk Fibros (CFTR) diagnostik
- c) Y kromosom mikrodeletionsdiagnostik;

Dessutom kan undersökning för mutationer i androgen receptorgen kan vara indicerad hos män med endokrinologisk profil (hög LH till trots för relativt hög testosteronkoncentration) indikerande minskad androgenkänslighet (Giwerzman, et al., 2000). Kliniska tecken på androgenokänslighet som t.ex. gynekomasti, retentio testis, hypospadi och/eller dålig virilisering kan representera ytterligare indikationer för androgenreceptoranalys.

### Kromosomanalys

Indikationen för kromosomanalys motsvarar, i stort sett, indikationerna för Y mikrodeletionsdiagnostik. De vanligaste kromosomaberrationer, som man försöker att diagnostisera är:

- a) Klinefelter's syndrom – dessa patienter har vanligtvis azoospermi, höga FSH och LH värden och testikelvolym om 5 mL eller mindre (Lanfranco, et al., 2004).
- b) Translokationer – syftet är att identifiera de fallen där det finns risk för obalanserad hos barn som blir till genom ICSI behandling (i dessa fall bör prenatal diagnostik eller även PGD övervägas).

Det diskuteras fortfarande vilken övre gräns för spermiekoncentration som bör användas när man ställer indikationen för Y mikrodeletionsdiagnostik/kromosomanalys. Här rekommenderar vi en spermiekoncentration om 1 milj/mL eller därunder(3). Andra har rekommenderat cut-off om 3 milj/mL eller 5 milj/mL.

### Y-kromosom-mikrodeletioner

När huvudfyndet från spermaanalysen är få eller inga spermier kan undersökning av Y-kromosom mikrodeletioner vara indicerad. I detta område pågår en snabb utveckling med relativt täta

upptäckter av nya gener. I en framtid är det tänkbart att man även kan analysera skador i spermiers mitokondrie-DNA som skulle kunna vara orsak till både dålig rörlighet och nedsatt antal.

Vid positiva fynd (förekomst av mikrodeletioner) är den genetiska rådgivningen väsentlig. Total avsaknad av AZFa eller AZFb respektive AZFb+c anses inte vara förenligt med spermiebildning överhuvudtaget. Därmed är inte TESE (testikelbiopsi i syfte att finna spermier till assisterad befruktning) indicerad. Vid deletioner begränsade till AZFc kan spermiebildning förekomma och testikelbiopsi kan ge spermier till behandling, men det är väsentligt att paret förstår risken att söner ärver de skadade generna (Simoni, et al., 2004).

Genetisk rådgivning är viktig då det finns risk för att deletionen förs över till nästa generation.

Indikation för undersökning av Y-kromosom-mikrodeletion:

- < 1miljon spermier/mL (deletioner är mycket ovanliga hos män med 1-5 miljoner spermier/mL)
- Par som är kandidater till assisterad befruktning, vanligen ICSI eller TESE/ICSI-behandling som en grund för genetisk rådgivning.

Undersökning av Y-kromosom-mikrodeletion är dock inte indicerad om något av följande föreligger:

- Annan känd kromosomdefekt/genetisk aberration
- Obstruktiv azospermi
- Hypogonadotrop hypogonadism
- Låg spermiekoncentration som följd av cancerbehandling eller annan sorts medicinsk behandling (t. ex. salazopyrin)

## CF mutationer

Med utgångspunkt från spermaprovsresultat kan laborativa genetiska undersökningar vara till hjälp. Vid tecken till agenesi av sädesledare är i första hand palpation av sädessträngen (funiculus spermaticus) indicerad för att konstatera om agenesi av sädesledarna föreligger eller ej. Det är en hög sannolikhet för mutationer relaterade till Cystisk Fibros (CF) vid agenesi av sädesledare. Eftersom

Eftersom variationen i de flesta parametrar i spermaanalysen är stor, finns inga exakta gränser för när en specifik genetisk undersökning är indicerad.

Misstanke om **agenesi av sädesledare** och sädesblåsor är rimlig vid azospermi och minst en av följande laboriefynd (Björndahl, et al., 2010)

- Låg ejakulatvolym (mindre än 1,5 mL)
- pH under 7,5
- Fruktos i seminalplasma under 13  $\mu$ mol/ejakulat och normal eller hög zinkmängd ( $\geq 2,4$   $\mu$ mol/ejakulat) samt nedsatt mängd  $\alpha$ -glukosidas (<20 mU/ejakulat).

Vid unilateralt transporthinder ses främst minskat innehåll av  $\alpha$ -glukosidas (<20 mU/ejakulat)

bärare av CF-relaterade mutationer är relativt vanlig i befolkningen (2-3%) bör den kvinnliga partnern testas, om man hos mannen hittar en CF mutation.

För provtagningsanvisningar (typ av provtagning, typ av rör, transporter osv) hänvisas till respektive laboratoriums instruktioner.

#### Referenser

Björndahl, L., Mortimer, D., Barratt, C., Castilla, J. A., Menkveld, R., Kvist, U., Haugen, T. B. and Alvarez, J. (2010) A practical guide to basic laboratory andrology, Cambridge University Press, Cambridge ; New York.

Giwerzman, A., Kledal, T. S., Schwartz, M., Giwerzman, Y. L., Leffers, H., Zazzi, H., Wedell, A. and Skakkebaek, N. E. (2000) Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. *JCEM*, 85, 2253-2259.

Lanfranco, F., Kamischke, A., Zitzmann, M. and Nieschlag, E. (2004) Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 364, 273-283.

Simoni, M., Bakker, E. and Krausz, C. (2004) EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *International journal of andrology*, 27, 240-249.

Lars Björndahl

2011-02-23