

## Agenesia del conducto deferente en un paciente con criptorquidia y fibrosis quística. Exposición de un caso y revisión de la bibliografía

M. Ruiz Hernández<sup>1</sup>, L.F. Rivilla Parra<sup>2</sup>, F.J. Burgos Revilla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Urología.<sup>2</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario «Ramón y Cajal». Madrid

### Resumen

Presentamos el caso de un varón de 20 meses de edad con fibrosis quística ( $\Delta F508/\Delta F508$ ) y agenesia del conducto deferente como hallazgo durante una orquidopexia. Se realiza una revisión bibliográfica de las alteraciones genéticas observadas en los pacientes con ausencia congénita bilateral y unilateral del conducto deferente (ACBCD y ACUCD), así como el papel del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística en otros aspectos relacionados con la fertilidad.

**Palabras clave:** Fibrosis quística, agenesia congénita bilateral del conducto deferente, agenesia congénita unilateral del conducto deferente, orquidopexia, criptorquidia.

### Abstract

*Title:* Deferens vas absence in a patient with cryptorchidism and cystic fibrosis. A case report and literature review

A 20-month-old boy with cystic fibrosis ( $\Delta F508/\Delta F508$ ) and deferens vas absence as a finding during an orchidopexy. We review the genetic variations observed in patients with bilateral and unilateral congenital absence of deferens vas, as well as the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator role in others aspects related to male fertility.

**Keywords:** Cystic fibrosis, congenital bilateral absence of vas deferens, congenital unilateral absence of vas deferens, orchidopexy, cryptorchidism.

Fecha de recepción: 7/01/15. Fecha de aceptación: 13/02/15.

**Correspondencia:** M. Ruiz Hernández. Hospital Universitario «Ramón y Cajal». Ctra. de Colmenar Viejo, km 9,100. 28034 Madrid. Correo electrónico: merh06@gmail.com

**Cómo citar este artículo:** Ruiz Hernández M, Rivilla Parra LF, Burgos Revilla FJ. Agenesia del conducto deferente en un paciente con criptorquidia y fibrosis quística. Exposición de un caso y revisión de la bibliografía. Acta Pediatr Esp. 2015; 73(6): e148-e153.

## Introducción

Es bien conocido que la mayoría de los pacientes con fibrosis quística (FQ) (variante clásica) presentan infertilidad, en el 98% de los casos debido a anomalías obstructivas en el conducto deferente o ausencia congénita bilateral del mismo (ACBCD), que determinan la aparición de azoospermia<sup>1,2</sup>.

Este hallazgo está relacionado con alteraciones en el gen *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). En función de los defectos genéticos observados en dicho gen, se describen distintas variantes<sup>3,4</sup> de FQ: forma clásica, no clásica y trastornos relacionados con el *CFTR* con afectación de un solo órgano, como es el caso de la ACBCD<sup>2,5</sup>, o ausencia congénita unilateral del conducto deferente (ACUCD)<sup>6,7</sup>. Asimismo, se cree que la alteración del *CFTR* influye en otros aspectos relacionados con la reproducción, como la espermatogénesis<sup>8-12</sup> y la viscosidad del semen, pues se ha descrito una mayor dificultad para la obtención de muestras de semen de calidad y un menor éxito en las técnicas de reproducción asistida<sup>11</sup>.

## Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 20 meses de edad, diagnosticado de FQ por cribado neonatal ( $\Delta F508/\Delta F508$ ) y con criptorquidia derecha. El paciente padecía una forma clásica de FQ, y había presentado clínica de insuficiencia pancreática al poco tiempo del nacimiento, con dificultad para la ganancia ponderal e infecciones respiratorias de repetición por *Pseudomonas aeruginosa*.

Tras el nacimiento se palpaba el testículo izquierdo en la bolsa escrotal y el testículo derecho en la zona inguinal. Se realizó un seguimiento del paciente en las consultas externas de cirugía pediátrica para valorar el descenso espontáneo del teste derecho. A los 19 meses la exploración física era similar a la descrita en el momento del nacimiento, por lo que se decidió efectuar una orquidopexia.

Durante la intervención quirúrgica se constató la presencia del testículo derecho en el tercio medio del conducto inguinal, de consistencia y aspecto macroscópico normal, con disociación epidídimo-testicular y sin evidencia de conducto deferente (figura 1). Se realizó una orquidopexia según la técnica de Murphy. No se exploró quirúrgicamente el testículo izquierdo, debido a su correcta localización anatómica, por lo que se desconoce si existía agenesia del conducto deferente contralateral.

## Discusión

La ACBCD es un hallazgo frecuente en los pacientes con genotipo grave de FQ (98%), aunque no constituye uno de los principales signos de la enfermedad. Sin embargo, se han descrito casos diagnosticados durante la infancia, sobre todo en intervenciones quirúrgicas por vía inguinal, como en las herniorrafias<sup>13,14</sup> y orquidopexias (como en este caso). De hecho, se ha sugerido una mayor incidencia de hernia inguinal, criptorquidia e hidrocele en este trastorno<sup>15</sup>. En estos casos sí puede ser el primer signo de la enfermedad y

sería recomendable realizar un cribado para descartar una FQ. Si bien es cierto que muchos de estos pacientes pueden tener genotipos leves de FQ y no desarrollar ninguna otra sintomatología *a posteriori*<sup>2,16,17</sup>, o incluso no tener ninguna alteración en el gen *CFTR*. En este último caso habría que descartar la presencia de una agenesia renal<sup>2,6,17,18</sup> asociada. Y lo mismo cabría decir de la ACUCD<sup>19</sup>, que, aunque con menos frecuencia, también se ha observado en pacientes con alteraciones en el *CFTR*.

Con respecto a la genética, la forma clásica de FQ se debe a dos mutaciones graves, mientras que las formas órgano-sintomáticas, como la ACBCD, presentan, al menos, una mutación leve, que permite una función parcial del gen *CFTR*<sup>4</sup>. En estos pacientes se ha descrito una gran heterogeneidad en las alteraciones genéticas<sup>3,4,6,8,16,20-23</sup>. La mayoría son heterocigotos, con una mutación grave y otra leve, y los genotipos más frecuentemente encontrados son el  $\Delta F508/5T$  y el  $\Delta F508/R117H$ . A su vez, la penetrancia del polimorfismo 5T es incompleta<sup>24</sup> y parece estar determinada por el número de repeticiones en una secuencia TG adyacente<sup>25</sup>, aunque existen importantes diferencias geográficas<sup>23</sup>. Por el contrario, las formas de ACBCD/ACUCD con agenesia renal no parecen estar relacionadas con alteraciones en el *CFTR*<sup>2,6,17-19</sup>.

La mayoría de los pacientes con ACBCD tienen un genotipo grave de FQ (con un riesgo de transmitirlo a la descendencia del 0,5%), y teniendo en cuenta que el porcentaje de portadores en la población general es de 1/25, el riesgo de tener un hijo con FQ es de 1/100. Por otro lado, los test comerciales detectan las mutaciones más frecuentes y no todas las leves. Así, sólo detectan alteraciones en el 60% de los casos de ACBCD<sup>21</sup>. Se ha propuesto, aunque no hay consenso al respecto, que se identifiquen todas las mutaciones del *CFTR* tanto en los pacientes como en sus parejas<sup>3</sup>. En cualquier caso, es necesario el consejo genético en este tipo de enfermos<sup>26,27</sup>.

En cuanto al papel del gen *CFTR* en la fertilidad, éste parece desempeñar funciones en distintas etapas del proceso. En primer lugar, en el desarrollo embrionario del conducto deferente<sup>28</sup>. También se ha observado una mayor expresión del gen durante la espermatogénesis<sup>9,10</sup>, apreciándose una menor maduración de las espermátidas en las biopsias testiculares de pacientes con mutaciones 5T<sup>8</sup>. Se ha sugerido que este gen regula la viscosidad del líquido seminal y puede intervenir en la maduración de los espermatozoides *in vitro*<sup>11</sup>, lo que ha propiciado un menor éxito de las técnicas de reproducción artificial.

Finalmente, insistimos en la importancia del diagnóstico de FQ en los pacientes con hallazgos fortuitos de ACBCD/ACUCD durante la exploración quirúrgica del conducto inguinal.

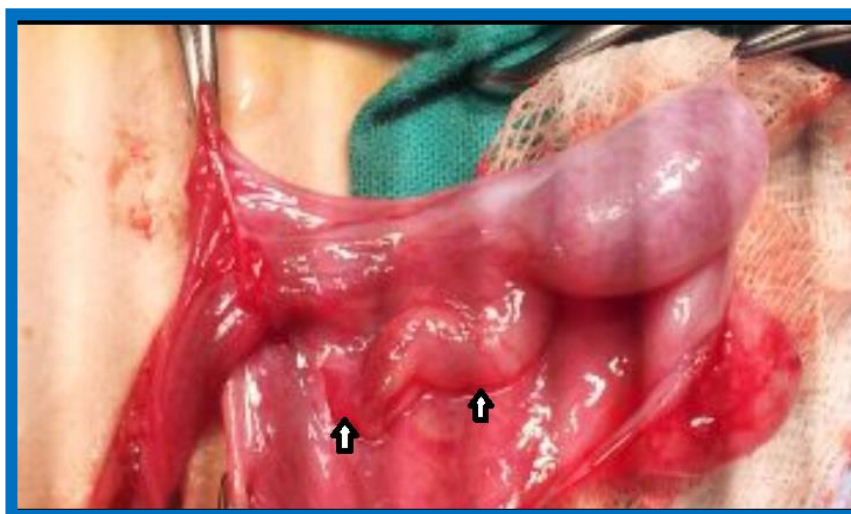
## Bibliografía

1. Lissens W, Mercier B, Tournaye H, Bonduelle M, Férec C, Seneca S, et al. Cystic fibrosis and infertility caused by congenital bilateral absence of the vas deferens and related clinical entities. Hum Reprod. 1996; 11: 55-80.

2. Anguiano A, Oates RD, Amos JA, Dean M, Gerrard B, Stewart C, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA*. 1992; 267: 1.794-1.797.
3. Claustres M, Guittard C, Bozon D, Chevalier F, Verlingue C, Ferec C, et al. Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum Mutat*. 2000; 16: 143-156.
4. Steiner B, Rosendahl J, Witt H, Teich N, Keim N, Schulz H, et al. Common CFTR haplotypes and susceptibility to chronic pancreatitis and congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum Mutat*. 2011; 32: 912-920.
5. López E, Viart V, Guittard C, Templin C, René C, Méchin D, et al. Variants in CFTR untranslated regions are associated with congenital bilateral absence of the vas deferens. *J Med Genet*. 2011; 48: 152-159.
6. Attardo T, Vicari E, Mollica F, Grazioso C, Burrello N, Garofalo MR, et al. Genetic, andrological and clinical characteristics of patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Int J Androl*. 2001; 24: 73-79.
7. Donohe RE, Fauver HE. Unilateral absence of the vas deferens. *JAMA*. 1989; 261: 1.180-1.182.
8. Larriba S, Bonache S, Sarquella J, Ramos MD, Giménez J, Bassas L, et al. Molecular evaluation of CFTR sequence variants in male infertility of testicular origin. *Int J Androl*. 2005; 28: 284-290.
9. Trezise A, Linder C, Grieger D, Thompson E, Meunier H, Griswold M, et al. CFTR expressions is regulated during both the cycle of the seminiferous epithelium and the oestrous cycle of rodents. *Nat Genet*. 1993; 3: 157-164.
10. Chen H, Ruan YC, Xu WM, Chen J, Chan HC. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male fertility. *Hum Reprod Update*. 2012; 18: 703-713.
11. Elia I, Mazzilli R, Delfino M, Piane M, Bozzao M, Spinosa V, et al. Impact of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations on male infertility. *Arch Ital Urol Androl*. 2014; 86: 171-174.
12. Rossi T, Grandoni F, Mazzilli F, Quattrucci S, Antonelli M, Strom R, et al. High frequency of (TG)<sub>m</sub>Tn variant tracts in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in men with high semen viscosity. *Fertil Steril*. 2004; 82: 1.316-1.322.

13. Merrot T, Delarue A, Chaumoitre K, Panuel M, Sigaudy S, Chazalotte JP, et al. Agénésie déférentielle bilatérale et hernie inguinale chez un enfant. Une présentation précoce rare de la mucoviscidose. *Arch Pédiatr.* 2001; 8: 728-730.
14. Escobar MA, Lau ST, Glick PL. Congenital bilateral absence of the vas deferens. *J Pediatr Surg.* 2008; 43: 1.222-1.223.
15. Mennicke K, Klingenberg RD, Bals-Pratsch M, Diedrich K, Schwinger E. Rational approach to genetic testing of cystic fibrosis (CF) in infertile man. *Andrologia.* 2005; 37: 1-9.
16. Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1.475-1.480.
17. Dork T, Dworniczak B, Aulehla-Scholz C, Wieczorek D, Böhm I, Mayerova A, et al. Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens. *Hum Genet.* 1997; 100: 365-377.
18. Kolettis PN, Sandlow JI. Clinical and genetic features of patients with congenital unilateral absence of the vas deferens. *Urology.* 2002; 60: 1.073-1.076.
19. McCallum T, Milunsky J, Munarriz R, Carson R, Sadeghi-Nejad H, Oates R. Unilateral renal agenesis associated with congenital bilateral absence of the vas deferens: phenotypic findings and genetic considerations. *Hum Reprod.* 2001; 16: 282-288.
20. Radpour R, Gourabi H, Dizaj AV, Holzgreve W, Zhong XY. Genetic Investigations of CFTR mutations in congenital absence of vas deferens, uterus, and vagina as a cause of infertility. *J Androl.* 2008; 29: 506-513.
21. Radpour R, Gilani MA, Gourabi H, Dizaj AV, Mollamohamadi S. Molecular analysis of the IVS8-T splice variant 5T and M470V exon 10 missense polymorphism in Iranian males with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod.* 2006; 12: 469-473.
22. Tamburino L, Guglielmino A, Venti E, Chamayou S. Molecular analysis of mutations and polymorphisms in the CFTR gene in male infertility. *Reprod Biomed Online.* 2008; 17: 27-35.
23. Jianmin Y, Zhanghui C, Ni Y, Zhongxiang L. CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis. *Human Reprod.* 2012; 27: 25-35.
24. Shin D, Gilbert F, Goldstein M, Schlegel. Congenital absence of the vas deferens: incomplete penetrance of cystic fibrosis gene mutations. *J Urol.* 1997; 158: 1.794-1.799.

25. Cuppens H, Cassiman JJ. CFTR mutations and polymorphisms in male infertility. *Int J Androl.* 2004; 27: 251-256.
26. Mocanu E, Shattock R, Barton D, et al. All azoospermic males should be screened for cystic fibrosis mutations before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2010; 94: 2.448-2.450.
27. Donat R, McNeill AS, Fitzpatrick DR, Hargreave TB. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol.* 1997; 79: 74-77.
28. Tizzano EF, Chitayat D, Buchwald M. Cell-specific localization of CFTR mRNA shows developmentally regulated expressions in human fetal tissues. *Hum Mol Genet.* 1993; 2: 219-224.



**Figura 1.** Flecha izquierda: epidídimo ectópico, disociación epidídimo-testicular. Flecha derecha: ausencia del conducto deferente