
ESTUDIOS CITOGENETICOS EN INFERTILIDAD MASCULINA

Autor: Dr. Roberto Coco

Prácticamente, desde el comienzo de la citogenética médica quedó demostrado que las anomalías cromosómicas pueden causar esterilidad y/o infertilidad por producir bloqueo meiótico con la consiguiente oligozoospermia o azoospermia y por originar gametas anormales viables o no viables, dando lugar a cigotas cromosómicamente anormales, la mayoría de las cuales se pierden antes o después de la implantación, y una minoría son las responsables de los nacidos malformados por cromosomopatías. Estas aberraciones pueden afectar a los cromosomas sexuales y/o autosómicos, algunas se originan por errores "de novo" de la gametogénesis y otras son transmitidas.

La existencia del factor cromosómico en la esterilidad masculina fue sospechada primero por Ferguson Smith y col. cuando en 1957 encuentran que el 11% de los pacientes azoospermicos y oligospermicos severos tenían cromatina sexual positiva. Unos años más tarde, con la posibilidad de la realización de los estudios cromosómicos, Jacobs y Strong en 1959 demostraron que esos pacientes con Síndrome de Klinefelter cromatina positiva, tenían una constitución 47, XXY. A partir de ahí, numerosos estudios se han realizado, una minoría corresponden a la época pre-bandeo cromosómico (Mc Ilree et al, 1966; Kjessler, 1972; Philip et al, 1970; Dutrillaux et al, 1971), mientras que la mayoría se hicieron con distintas técnicas de bandeo cromosómico (Luciani, 1973; Laurent et al, 1973; Koulischer & Schoysman, 1974; Millet et al, 1975; Hendry et al, 1976; Rao & Rao,

1977; Ford, 1977; Faed et al, 1979; Taillemite et al, 1979; Sulewski et al, 1980; Lambert et al, 1980; Warter, 1981; Mendez et al, 1982; Tiepolo et al, 1982; Abramsson et al, 1982; Retief et al, 1984; Micic et al, 1984; Chandley, 1984; Bourruillou et al, 1985; Rivas et al, 1985; Coco et al, 1986).

Una de las series más grandes estudiadas en la época prebandeo es la de Kjessler (Kjessler, 1972) quien encontró sobre 1263 pacientes estudiados, 90 con anomalías numéricas de los cromosomas sexuales, 16 con anomalías autosómicas y 4 con marcadores extras. El también demostró una correlación entre la concentración espermática y la frecuencia de anomalías cromosómicas, evidenciando que el 21.6% de los pacientes azoospermicos tenían un cariotipo anormal, mientras que 3.9% de los pacientes con oligozoospermia entre 1 - 10 millones de espermatozoides por ml, y 2.2% de los pacientes con una concentración de espermatozoides entre 21 - 40 millones por ml. tenían un cariotipo anormal.

En la tabla I, se muestran los resultados de las diferentes series publicadas. Como puede apreciarse la frecuencia de anomalías cromosómicas entre varones infértiles varía desde 2.1% hasta 29.8%, con una frecuencia promedio de 8.2%. La gran variación de los resultados de las diferentes series es debida a varios factores. En primer lugar, las diferentes poblaciones estudiadas, ciertamente no son comparables, a pesar que las características generales son similares (varones con problemas de fertilidad). De

Tabla I

ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN VARONES INFERTILES			
REFERENCIAS	n	A.C.	%
Mc Ilree et al, 1966	50	5	10.0
Philip et al, 1970	98	8	8.2
Dutrillaux et al, 1971	40	6	15.0
Kjessler, 1972	1263	90	6.6
Luciani, 1973	186	26	14.0
Laurent et al, 1973	70	10	14.3
Koulscher & Schoysman, 1974	202	22	10.9
Millet et al, 1975	281	75	26.7
Hendry et al, 1976	162	20	12.3
Rao & Rao, 1977	102	9	8.8
Ford, 1977	57	17	29.8
Faed et al, 1979	148	8	5.4
Taillemite et al, 1979	86	13	15.1
Sulewski et al, 1980	81	7	8.6
Lambert et al, 1980	67	7	10.4
Warter, 1981	153	22	14.4
Mendez et al, 1982	48	5	10.4
Tiepolo et al, 1982	2247	196	8.7
Abramsson et al, 1982	342	10	2.9
Retief et al, 1984	496	58	11.7
Micic et al, 1984	820	38	4.6
Chandley, 1984	2372	51	2.1
Bourruillou et al, 1985	952	98	10.3
Rivas et al, 1985	163	41	25.2
Coco et al, 1986	301	39	12.9
TOTAL	10.787	881	8.2

hecho los criterios de selección de pacientes, las técnicas citogenéticas empleadas y la falta de uniformidad de la interpretación de las anomalías mayores y menores, pueden ser los factores responsables de las variaciones observadas en los resultados. Por lo tanto, la incidencia promedio de 8.2% puede ser considerada como una estimación mínima de la incidencia de anomalías mayores en varones que consultan por desórdenes de fertilidad.

De los 10787 varones infértiles, 9207 tenían espermogramas anormales, 1450 tenían azoospermia, 2105 oligozoospermia y 5652 oligozoospermia - azoospermia.

La distribución de los tipos de anomalías cromosómicas también es variable y fundamentalmente depende de la calidad del espermograma, de la inclusión o no de los pacientes con cromatina positiva y de las diferentes técnicas de análisis cromosómico.

En las tablas II, III y IV se detallan la distribución de los tipos de anomalías cromosómicas en relación al espermograma.

Sobre 1440 pacientes estudiados con azoospermia (tabla II) 225 tenían un cariotipo anormal (15.52%), correspondiendo 159 (11%) a Síndrome de Klinefelter 47,XXY; 13 (0.9%) a mosaico de Klinefelter 46,XY/47, XXY; 11 (0.76%) a Síndrome de Varón - XX; 12 (0.8%) a otras anomalías numéricas de cromosomas sexuales; 15 (1.03%) a anomalías estructurales del cromosoma Y y 14 (0.97%) reordenamientos autosómicos equilibrados (fusiones céntricas 0.1%, translocaciones recíprocas 0.8%, inversiones 0.1% y 1 (0.1%) con un marcador cromosómico extra. Sobre 2110 pacientes oligozoospermicos (tabla III) 114 (5.42%) tenían un cariotipo anormal, correspondiendo 12 (0.57%) a Síndrome de Klinefelter, 9 (0.43%) a mosaico de Síndrome de Klinefelter, 14 (0.67%) a otras anomalías numéricas de cromosomas sexuales, 9 (0.43%) a anomalías estructurales del cromosoma Y, 62 (2.95%) a reordenamientos autosómicos equilibrados, (1.52% a fusiones céntricas, 0.95% a translocaciones recíprocas y 0.48% a inversiones) y 8 (0.38%) con cromosomas marcadores extras.

Sobre 5652 pacientes infértiles con azoospermia oligozoospermia (tabla IV) comunicados en literatura, 289 (6.88%) tenían cariotipo anormal, correspondiendo 253 (4.48%) a Síndrome de Klinefelter, 6 (0.10%) a Síndrome del Varón-XX, 6 (0.10%) a mosaicos de Síndrome de Klinefelter, 25 (0.44%) a otras anomalías numéricas de cromosomas sexuales, 24 (0.42%) con anomalías estructurales del Y, 67 (1.18%) con reordenamientos cromosómicos equilibrados (0.67% fusiones céntricas, 0.46% translocaciones recíprocas y 0.05% inversiones) y 8 (0.14 %) con cromosomas marcadores extras.

Entre los 9207 pacientes con espermogramas anormales (tabla V) 424 (4.6%) eran Síndrome de Klinefelter cariotipo 47,XXY, 28 (0.3%) mosaicos del Síndrome de Klinefelter 46, XY/47XXY, 17 (0.2 %) Síndrome del Varón-XX (variante del Síndrome de Klinefelter), 51 (0.5%) tenían diferentes anomalías numéricas de cromosomas sexuales tales como 45,X/46, XY; 45, X/47XYY; 45,X/46,XY/47,XYY, etc., 48 (0.5%) tenían diferentes anomalías estructurales del cromosoma Y (anillo del Y, delección Yq-, isodicéntricos del Y, etc).

Respecto a los reordenamientos estructurales equilibrados, 72 (0.8%) correspondieron a translocaciones Robertsonianas, 57 (0.6%) a translocaciones recíprocas y 14 (0.2%) a inversiones pericéntricas, excluyendo la del bloque

Tabla II

ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN AZOOSPERMICOS										
REFERENCIAS	n	XXY	XX	XY/XXY	Otras A.N.	A.E.Cr Y	F. Cent.	T. Recip.	Inv.	+ Marc.
Bourrouillou et al, 1985	383	49	3		1	1	1	4		
Retief et al, 1984	106	7	2	4	2	4				
Coco et al, 1986	68	12	2	1		1		1		1
Laurent et al, 1973	36	1		1	1	1	1			
Taillemite et al, 1979	33	6	1							
Mendez et al, 1982	53	13	1	1	2	1				
Rivas et al, 1985	163	31	1			7		1	1	
Sulewski et al, 1980	81	4			3					
Lambert et al, 1980	20	3		1	1					
Micic et al, 1984	356	21	1	4	2			2		
Faed et al, 1979	34	1						1		
Rao & Rao, 1977	53	9								
Hendry et al, 1976	54	2		1				2		
TOTAL	1440	159	11	13	12	15	2	11	1	1

Tabla III

ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN OLIGOZOOSPERMICOS										
REFERENCIAS	n	XXY	XX	XY/XXY	Otras A.N.	A.E.Cr Y	F. Cent.	T. Recip.	Inv.	+ Marc.
Bourrouillou et al, 1985	569	3		1	5	2	14	5	5	4
Retief et al, 1984	390	4		3	3	4	4	3	1	2
Coco et al, 1986	233	2		1	4	2	2	6	2	1
Laurent et al, 1973	34			2	1	1				
Taillemite et al, 1979	53	2					1	3		
Mendez et al, 1982	48	1		2				1		
Lambert et al, 1980	47						2			
Micic et al, 1984	464						6	1	1	
Faed et al, 1979	115				1		2	1	1	1
Rao & Rao, 1977	49									
Hendry et al, 1976	108	1					1			
TOTAL	2110	13		9	14	9	32	20	10	8

heterocromático del 9. Diecisiete (0.2%) evidenciaron un cromosoma marcador extra en línea pura o en mosaico.

En la tabla VI están resumidos los hallazgos de las diferentes anomalías clasificadas como aberraciones de cromosomas sexuales, reordenamientos equilibrados y marcadores extras. Si se comparan las frecuencias de las diferentes anomalías cromosómicas halladas, con las de la población general (ver tabla VII), todas resultaron significativamente aumentadas.

Si se tiene en cuenta el severo daño testicular que producen las anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas sexuales, se podría afirmar con certeza que la causa de la esterilidad de esos pacientes es debida a la anormal constitución de los cromosomas sexuales,

excepto la constitución 47,XYY en la cual el cuadro espermatogénico de esos hombres muestra una gran diversidad, variando desde daño severo hasta aparente normalidad (Chandley, 1984).

Con respecto a los reordenamientos estructurales equilibrados, a pesar de su alta incidencia en las diferentes series de varones infértiles estudiados, el rol que juega en fertilidad aún no está totalmente aclarado, siendo la expresión de estos rearrreglos altamente impredecible, variando desde fertilidad normal a total esterilidad, aunque en la mayoría de los casos, la espermatogénesis no parece estar tan afectada por la presencia del rearrreglo (Chandley, 1975). Sin embargo, es conocido que algunas translocaciones se asocian con deficiencia en

Tabla IV

ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN AZOOSPERMICOS Y OLIGOZOOSPERMICOS										
REFERENCIAS	n	XXY	XX	XY/XXY	Otras A.N.	A.E.Cr Y	F. Cent.	T. Recip.	Inv.	+ Marc.
Tiepolo et al, 1982	2247	139	3		6	15	25	5	1	2
Warter, 1981	153	9	1	3	2	3	2	2		
Abramsson et al, 1982	342	2		2	2		2	1	1	
Chandley, 1984	2372	24			7	2	4	10		4
Milet et al, 1975	281	57	2	1	6	1	3	5		
Ford, 1977	57	9			1	1		3	1	2
Koulisher & Schoysman, 1974	200	13			1	2	2			
TOTAL	5652	253	6	6	25	24	38	26	3	8

Tabla V

ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN PACIENTES CON ESPERMOGRAMAS ANORMALES											
REFERENCIAS	n	XXY	XX	XY/XXY	Otras A.N.	A.E.Cr Y	F. Cent.	T. Recip.	Inv.	+ Marc.	Total Anom. (%)
Azoospermicos	1450	159	11	13	12	15	2	11	1	1	225 (15.5%)
Azoospermicos/Oligoz.	5652	253	6	6	25	24	38	26	3	8	389 (6.9%)
Oligozoospermicos	2105	12		9	14	9	32	20	10	8	114 (5.4%)
TOTAL	9207	424	17	28	51	48	72	57	14	17	728 (7.9%)
(%)		(4.6%)	(0.2%)	(0.3%)	(0.5%)	(0.5)	(0.8)	(0.6)	(0.2)	(0.2)	

la producción de espermatozoides, con bloqueos en diferentes estadios meióticos siendo responsables de los bloqueos la imposibilidad de formación del multivalente, como así también el tipo de configuración del mismo durante la meiosis I, resultando la configuración en cadena más nociva que la anular (Chandley, 1984). Además la fertilidad puede disminuir como consecuencia de la producción de gametas anormales, las cuales conducen a abortos reiterativos, mortinatos, muertes perinatales o recién nacidos malformados. Por lo tanto, si los pacientes con reordenamientos cromosómicos equilibrados mejoran sus espermogramas y logran embarazar, ellos tendrían mayor riesgo de engendrar niños anormales con cromosomopatías.

La frecuencia de cromosomas marcadores extras también es mayor que el de la población general. La presencia de un univalente en la meiosis masculina parecería ser más drástico que en la meiosis femenina. La mayoría de los varones con cromosomas marcadores son estériles, mientras que las mujeres son fértiles y/o

subfértiles y tienen la posibilidad de transmitírselos a su descendencia. Por último, la incidencia de polimorfismos cromosómicos o variantes cromosómicas o anomalías menores es mucho más difícil de estimar debido a que hay pocos estudios realizados con técnicas especiales para evidenciarlos. A pesar que la mayoría de los autores (Hemming & Burns, 1979; Hamer et al, 1981) sostienen que no tienen efecto clínico, su rol en la meiosis masculina no está aún dilucidado. Sin embargo, para otros autores la incidencia de los polimorfismos sobre todo del 9 y del Y están aumentados respecto de poblaciones controles asociándolos con reducida producción de espermatozoides (Ford, 1978), pérdidas fetales (Kunze & Mau, 1975), abortos recurrentes (Gallego et al, 1983; Taillemite, 1979), fenotipos alterados (Gardner et al, 1974; Halbrecht & Shabtay, 1976) o predisponiendo diferentes no-disyunciones (Gallego & Coco, 1982). Como la mayoría fueron encontrados en varones infértiles, la fertilidad podría estar disminuida como consecuencia de una alta tasa de producción de gametas anormales.

Tabla VI

ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN PACIENTES CON ESPERMOGRAMAS ANORMALES					
PACIENTES	N	A.C.S.	R.C.E.	MAR	TOTAL
Azoospermicos	1450	210 (14.5)	14 (1.0)	1 (0.1)	225 (15.5)
Azoospermicos/ Oligozoospermicos	5652	314 (5.6)	67 (1.2)	8 (0.1)	389 (6.9)
Oligozoospermicos	2105	44 (2.1)	62 (2.9)	8 (0.4)	114 (5.4)
TOTAL	9207	568 (6.2)	143 (1.6)	17 (0.2)	728 (7.9)

A.C.S.: Aberraciones de cromosomas sexuales.

R.C.E.: Reordenamientos cromosómicos equilibrados.

MAR : Cromosomas marcadores.

Tabla VIII

ANOMALIAS MEIOTICAS EN VARONES INFERTILES		
REFERENCIAS	N	A.C.
Kjessler et al, 1966	30	1
Mc Ilree et al, 1966	50	5
Skakkebaeck et al, 1973	18	11
Hulten et al, 1974	50	3
Chandley et al, 1976	118	8
Ferguson-Smith, 1976	154	7
Hendry et al, 1976	200	34
Lamont et al, 1981	10	5
Micic et al, 1981	90	5
Koulischer et al, 1982	450	52
Egozcue et al, 1983	1100	48
Coco et al, 1992	112	35
TOTAL	2382	214 (8.98%)

ESTUDIOS MEIÓTICOS EN INFERTILIDAD MASCULINA

El estudio meiótico constituyó la primera metodología de estudio de los cromosomas en el humano. Con el advenimiento de las técnicas de cultivo de tejido somático ésta quedó relegada a partir del año 1960 hasta que se retomó nuevamente alrededor del año 1980.

Los estudios de los cromosomas meióticos en la infertilidad masculina son controvertidos. Para algunos autores su realización es de utilidad (Templado, 1980), en cambio para otros no (Shakkebaeck, 1981). Las principales dificulta-

Tabla VII

FRECUENCIA DE ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN RECIEN NACIDOS VIVOS	
ANOMALIAS CROMOSOMICAS	PORCENTAJE
Fusiones Céntricas	0.085
Translocaciones Recíprocas	0.092
Inversiones	0.012
Aneuploidia de Cromosomas Sexuales	
XXY	0.105
XYY	0.082
Marcadores extras	0.023

Datos provenientes de 59514 recién nacidos (Sergovich et al, 1969; Lubs & Ruddle, 1970; Waltzer & Gerald, 1972; Bockhov et al, 1974; Jacobs et al, 1974; Hamerton et al, 1975; Nielsen & Sillesen, 1975; Lin et al, 1976; Buckton et al, 1980.)

Tabla IX

ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN ESPERMATOZOIDES DE DONANTES NORMALES					
REFERENCIAS	n	Donan.	A.Num.	A.Estr.	TOTAL
		N	%	%	%
Martin et al, 1990	5629	83	1.4	9.4	10.8
Brandriff et al, 1985	2468	11	1.7	7.7	9.4
Kamiguchi & Mikamo, 1986	1091	4	0.9	13.0	13.9
Pellestor & Sele, 1989	787	6	7.3	2.0	9.3
Navarro et al, 1990	503	?	4.0	6.9	10.3

A. Num.: Anomalias numéricas

A. Estr.: Anomalias estructurales

des son la ausencia de datos en poblaciones normales y la realización de la biopsia testicular, si bien hay autores que realizan los estudios en muestras de semen (Templado et al, 1980). A pesar que algunos autores, a comienzo de la década del 80 sostenían que las anomalías meióticas en varones con cariotipo mitótico normal no jugaban un rol importante en infertilidad (Shakkebaeck, 1981), otros consideran que las anomalías meióticas pueden ser las responsables de la infertilidad (Menchini Fabris et al, 1981; Koulischer et al, 1982; Egozcue et al, 1983). Si bien aún hay problemas con la interpretación de los resultados, con la estandarización de la técnica a emplear y en la selección de los pacientes a estudiar, aunque la mayoría estudian a aquellos que tengan indicada la biopsia testicular diagnóstica, las principales anomalías encontradas son: contaje de quiasmas disminuido, asinapsis o desinapsis precoz, univalentes, bivalentes asimétricos, multivalentes y par sexual disociado. A pesar de estas objeciones en la tabla VIII figuran las principales series de estudios meióticos. En la

misma se aprecia que alrededor de un 10% de los pacientes, la anomalía podría explicar su infertilidad. Por lo tanto, el consenso actual es que su estudio es útil y debería formar parte de la evaluación del varón infértil cuando otra causa no se ha hallado a diferencia del estudio mitótico que debería ser uno de los primeros para poder legitimar las otras evaluaciones diagnósticas e instaurar tratamiento con el consentimiento o aceptación de los pacientes de correr riesgo genético en caso de tenerlos.

ESTUDIO DE CROMOSOMAS DE ESPERMATOZOIDES

El estudio del complemento cromosómico del espermatozoide es factible desde que Rudak y Jacobs en 1978 publicaron con la ingeniosa técnica en la cual los ovocitos de Hamster desnudos de su membrana pelúcida son usados para reactivar al espermatozoide humano. A partir de entonces, varios autores la han

utilizado para determinar la frecuencia y tipos de anomalías cromosómicas en la gameta masculina en individuos normales y luego en hombres con riesgo aumentado de producir espermatozoides anormales tales como exposición a radiaciones o a portadores de rearrreglos cromosómicos. En la tabla IX se muestran los resultados de las series más grandes de estudios cromosómicos de espermatozoides de hombres normales. De estos estudios se concluyó (evaluando hiperhaploidía solamente) una mayor frecuencia de hiperhaploidía para los cromosomas 1, 21 y cromosomas sexuales.

Varios autores han estudiado a individuos portadores de rearrreglos equilibrados en los cuales todas las segregaciones teóricas fueron observadas. La tabla X muestra el porcentaje de espermatozoides cromosómicamente anormales en portadores de diferentes anomalías cromosómicas. La frecuencia de espermatozoides anormales en portadores de translocaciones recíprocas, varió desde 19% hasta 77%, en las fu-

Tabla X

ANÁLISIS CROMOSÓMICOS EN ESPERMATOZOIDES DE HOMBRES CON ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS			
TIPO DE ANOMALIAS	REFERENCIAS		% Esperm. Anom.
TRANSLOCACIONES			
Recíprocas	t (5;18)	Balkan & Martin, 1983	19
	t (5;13)	Pellestor et al, 1989	23
	t (5;11)	Burns et al, 1986	30
	t (6;14)	Balkan & Martin, 1983	32
	t (2;5)	Templado et al, 1988	32
	t (4;7)	Pellestor et al; 1989	43
	t (7;14)	Martin et al; 1990	47
	t (6;7)	Pellestor et al; 1989	49
	t (12;20)	Martin et al; 1990	53
	t (4;6)	Martin et al; 1990	54
	t (2;9)	Martin et al; 1990	57
	t (1;2)	Templado et al; 1990	59
	t (9;10)	Martin, 1988	60
	t (2;12)	Brandriff et al; 1986	63
	t (8;15)	Brandriff et al; 1986	63
	t (9;18)	Pellestor et al; 1989	66
	t (7;14)	Burns et al; 1986	70
	t (11;12)	Martin, 1984	77
	Robertsonianas	t (13;14)	Pellestor et al, 1987
t (13;15)		Pellestor et al, 1990	10
t (14;21)		Balkan & Martin, 1983	13
t (13;14)		Pellestor et al, 1987	27
INVERSIONES			
Pericéntricas	inv (3)	Balkan et al, 1983	0
	inv (7)	Martin et al, 1986	0
	inv (3)	Martin et al, 1990	31
OTRAS			
Mosaico	+ mar	Martin et al, 1986	0
Fragilidad	10q25	Martin, 1986	?
	47,XYY	Benet & Martin, 1988	0

siones céntricas de 8 a 27% y en las inversiones de 0 a 31%, obviamente la cantidad estudiada hasta ahora no es suficiente como para sacar conclusiones, pero la realización de este tipo de estudio podría determinar si un individuo tiene mayor riesgo de originar gametas anormales y desde el punto de vista académico aclarar la segregación de los cromosomas de las diferentes anomalías cromosómicas en meiosis.

PROPUESTA DE ESTUDIO CITOGENÉTICO EN VARÓN INFÉRIL

De acuerdo con Elliasson (Elliasson, 1981) varón infértil es aquel que al cabo de un año de intentar tener un hijo no lo ha conseguido. En cambio varón estéril es aquel que después de la evaluación no tiene posibilidades de embarazar.

Primero: Estudio cromosómico en sangre a todo varón infértil, con espermograma normal y más aún si es anormal. Debería constituir el primer estudio por sus implicancias en el asesoramiento genético y para legitimar las otras evaluaciones diagnósticas y posterior instauración terapéutica.

Los resultados pueden ser normales o anormales. De resultar anormal, la anomalía podría

confirmar la esterilidad y/o explicar la infertilidad. Si es así da lugar a precisar el riesgo genético.

Segundo: Si el estudio mitótico en sangre es normal, y las demás evaluaciones conducen a una biopsia diagnóstica, aprovechar parte del material para estudio citogenético con microscopía óptica y eventualmente electrónica. En caso de no tener indicada la biopsia, intentar su estudio en semen, luego de repetidas eyaculaciones para facilitar la exfoliación de células espermatozoides. Si bien su aplicación en su principio tuvo un objetivo académico, hoy adquiere relevancia un estudio meiótico anormal, sobre todo en varones con estudio mitótico normal.

Tercero: Estudio cromosómico de los espermatozoides, especialmente en aquellos con anomalías cromosómicas de expresión incierta, para conocer si favorecen o no la producción de espermatozoides anormales. Además sería de utilidad para evaluar agentes potencialmente teratogénicos. Siempre que el paciente posea una cantidad suficiente de espermatozoides como para reactivarse en el ovocito de hamster, su realización no sólo cumpliría con un objetivo académico sino que adquiriría importancia para el asesoramiento genético.

REFERENCIAS

- Abramsson et al, 1982: J. Vrol. 128: 52.
 Balkan & Martin, 1983: Hum. Genet. 63: 345.
 Balkan & Martin, 1983: Am. J. Med. Genet. 16:169
 Balkan et al, 1983: Cytogenetic Cell Genet 35: 295.
 Benet & Martin, 1988: Hum. Genet. 78: 313.
 Burns et al, 1986: Avn. J. Hum. Genet. 38:467
 Bourrouillou et al, 1985: Hum. Genet. 71:366.
 Brandriff et al, 1986: Am. J. Hum. Genet. 38:197.
 Brandriff et al, 1985: Hum. Genet. 70:18.
 Bockhov et al, 1974: Hum. Genet. 22:139.
 Buckton et al, 1980: Ann. Hum. Genet. 43:227.
 Chandley, 1984: Oxford Rev. Reprod Biol. 6:1.
 Chandley et al, 1975: Ann. Hum. Genet. 39:231.
 Chandley et al, 1976: Ann. Hum. Genet. 40:165.
 Coco et al, 1986: Medicina (Bs. As) 46:303.
 Coco, 1992: datos no publicados.
 Dutrillaux et al, 1971: Presse Med. 79: 1231.
 Egozcue et al, 1983: Hum. Genet. 65:185.
 Elliasson, 1981: The Testis, Raven Press, N.Y.: pp 381.
 Faed et al, 1979: J. Reprod. Fertil 56: 209.
 Ferguson Smith, 1976: Chromosomes Today. Vol 5 Willey N.Y. pp 33.
 Ferguson Smith et al, 1957: Lancet ii : 167.
 Ford, 1977: Records Adelaide J. Child Hosp 1: 287.
 Ford, 1978: Infertility 1:167.
 Gardner et al, 1974: Clin. Genet. 6:383.
 Gallego & Coco, 1982: Medicina (Bs.As.) 42:776.
 Hemming & Burns, 1979: J. Med. Genet. 16:358.
 Hamer et al, 1981: Fertil Steril 36:81.
 Halbrecht & Shabtay, 1976: Clin. Genet. 10:113.
 Hamerton et al, 1975: Clin. Genet. 8:223.
 Hendry et al, 1976: Br. J. Vrol. 47: 899.
 Hulten et al, 1974: Hereditas 78: 105.
 Jacobs & Strong, 1959: Nature 183:302.
 Jacobs et al, 1974: Ann. Hum. Genet. 37:359.
 Kjessler, 1966: Monographs in Hum. Genet. Vol 2 S. Karger, Basel.
 Kjessler, 1972: Male Fertility and Sterility. Academic Press N.Y. pp. 231.
 Koulischer & Schoysman 1974: Clin. Genet. 5:116.
 Koulischer et al, 1982: J. Genet Hum. 30:81.
 Kunze & Mau, 1975: Lancet I: 273.
 Kamiguchi & Mikamo, 1986: Am. J. Hum. Genet 38:724.
 Luciani, 1973: Feuilles de Biologie 14:81.
 Lamont et al, 1981: J. Clin. Pathol 34:145.
 Laurent et al, 1973: Lyon Med. 229:883.
 Lambert et al, 1980: Rev. Medit. Sci. Med. 5:139.
 Lin et al, 1976: Hum. Genet. 31:315.

- Lubs & Ruddle, 1970: *Science* 169:495.
- Mc Ilree et al, 1966: *Lancet* ii:69.
- Menchini Fabris et al, 1981: *Oligozoospermia: Recent progress in Andrology* Raven Press N.Y. pp 267.
- Mendez et al, 1982: *J. Genet. Hum.* 30:5.
- Micic et al, 1983: *Clin. Genet* 25:33.
- Martin et al, 1990: *Preimplantation Genetics*. 1991 Plenum Press N.Y. pp. 91.
- Martin, 1984: *Clin. Genet.* 25:357.
- Martin, 1986: *Hum. Genet.* 73:97.
- Martin, 1986: *Am. J. Med. Genet.* 23:279.
- Martin, 1986: *Am. J. Med. Genet.* 25:381.
- Martin, 1988: *Citogenet. Cell. Genet.* 47:48.
- Martin et al, 1990: *Hum. Reprod.* 5:606.
- Martin, 1990: Comunicación personal.
- Martin et al, 1990: Comunicación personal.
- Millet et al, 1975: *J. Gyn. Obst. Biol. Reprod.* 4:689.
- Nielsen & Sillesen 1975: *Hum. Genet.* 30:12.
- Navarro et al, 1990 *Medicin & Sciences* 5:224.
- Pellestor et al, 1987: *Hum. Genet* 76:116.
- Pellestor & Sele, 1989: *Medicin & Sciences* 5:224.
- Pellestor et al, 1990: *Hum. Genet* 85:49.
- Pellestor et al, 1989: *Am. J. Hum. Genet.* 44:464.
- Philip et al, 1970: *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 49:235.
- Rao & Rao, 1977: *Fertil. Steril.* 28:209.
- Retief et al, 1984: *Hum. Genet.* 66:162.
- Rivas et al, 1985: *J. Genet. Hum.* 35:291.
- Rudak & Jacobs, 1978: *Nature* 274:911.
- Sulewski et al, 1980: *Obstet Gynecol.* 55:469.
- Skakkebaeck et al, 1973: *J. Reprod. Fertil.* 35:23.
- Skakkebaeck, 1981: *The Testis*. Raven Press N.Y. pp. 401.
- Sergovich et al, 1969: *New Engl. J. Med.* 280:851.
- Taillemite et al, 1979: *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 8:293.
- Templado, 1980: *Hum. Genet.* 53:335.
- Templado et al, 1990: *Hum. Genet.* 84:159.
- Templado et al, 1988: *Hum. Genet.* 79:24.
- Tiepolo et al, 1981: *Oligozoospermia: Recent. Progress. in Andrology*. Raven Press N.Y. pp. 233.
- Waltzer & Gerald, 1972: *Am. J. Hum. Genet.* 24:381.
- Warter, 1981: *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 10:133.