

Anomalías meióticas. Implicaciones en la esterilidad masculina

Susana Egozcue Vilarasau^a y Francesca Vidal Domínguez^b

^aLaboratorio Egozcue Genetics. Barcelona. España.

^bUnitat Biologia Cel·lular. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

RESUMEN

Las anomalías meióticas son anomalías cromosómicas limitadas a la línea germinal que no se pueden detectar mediante el estudio del cariotipo. Desde el punto de vista clínico, la mejor aproximación para evaluar anomalías meióticas es el estudio de preparaciones cromosómicas obtenidas a partir de tejido testicular. Los estudios de FISH (del inglés, *fluorescent in situ hybridization*) en espermatozoides también muestran evidencias indirectas de su presencia.

Las anomalías meióticas se reflejan en una disminución generalizada de quiasmas entre bivalentes cromosómicos, desinapsis de bivalentes, presencia de univalentes de pequeño tamaño, separación de los cromosomas sexuales, metafases I hiperploides, metafases II diploides o poliploides. Estas anomalías pueden presentarse de forma individual o combinadas entre sí. Su frecuencia es variable intra e interindividualmente.

La incidencia de las anomalías meióticas en varones infértiles es del 6-8%, que aumenta hasta el 17,6% en casos de oligozoospermia severa y alcanza el 27% en normozoospermias con uno o más fallos de fertilización in vitro.

Las consecuencias clínicas son la producción de espermatozoides cromosómicamente anormales que pueden dar lugar a embriones portadores de anomalías cromosómicas.

En este artículo se presentan las indicaciones para realizar un estudio de meiosis y la interpretación clínica de los resultados obtenidos.

Palabras clave: Estudios citogenéticos. Esterilidad masculina. Meiosis. Consejo reproductivo.

ABSTRACT

Meiotic anomalies. Implications in male sterility

Meiotic anomalies are synaptic chromosome abnormalities, limited to the germ cells, that cannot be detected through the study of the karyotype. Meiotic anomalies can be studied by classical meiotic preparations from testicular tissue, and from a clinical point of view, is still the best approach. Sperm chromosome FISH (fluorescent in situ hybridization) studies also provide indirect evidence of their presence.

Meiotic anomalies can produce achiasmate small univalents, partially achiasmate medium-sized or large bivalents, or affect all bivalents in the cell. The frequency is variable, interindividually and intraindividually. The baseline incidence of synaptic anomalies is 6-8%, which may be increased to 17.6% in males with a severe oligozoospermia, and to 27% in normozoospermic males with one or more previous IVF (in vitro fertilization) failures.

The clinical consequences are the production of chromosomally abnormal spermatozoa, that will produce a higher number of chromosomally abnormal embryos.

The indications for a meiotic study in testicular biopsy and the clinical interpretation of the results obtained are provided.

Key words: Cytogenetic studies. Male infertility. Meiosis. Reproductive counselling.

INTRODUCCIÓN

El estudio de la meiosis en biopsia testicular forma parte de los protocolos de exploración del varón estéril desde que en los años setenta se describió que alre-

dedor del 6% de los pacientes estudiados presentaba anomalías en este importante proceso celular¹. Los resultados obtenidos^{2,3} ponen de relieve su importancia en el estudio del factor masculino en parejas con esterilidad/infertilidad o que son candidatos a técnicas de reproducción asistida (TRA). El diagnóstico de anomalías en alguna de sus fases permite establecer un pronóstico, ofrecer un adecuado consejo genético y orientar a la pareja en la toma de decisión entre las alternativas terapéuticas que se les pueden ofrecer.

Correspondencia: Dra. S. Egozcue Vilarasau.
Laboratorio Egozcue Genetics. Numancia, 95-97. 08029 Barcelona. España.
Correo electrónico: 31059sev@comb.cat

El objetivo de este trabajo de revisión es presentar una interpretación diagnóstica de los estudios meióticos y sus implicaciones en el consejo reproductivo.

ESTUDIOS MEIÓTICOS

Los estudios meióticos con finalidad diagnóstica se basan en el análisis de las 3 fases más representativas del proceso de meiosis: profase I, metafase I y metafase II.

- Profase I. Su valoración permite determinar la presencia o no de anomalías de apareamiento de los cromosomas homólogos (sinapsis) y del par de cromosomas sexuales (XY).

- Metafase I. Su análisis permite valorar las anomalías sinápticas, que se ponen de manifiesto por una baja frecuencia de quiasmas entre bivalentes, la presencia de univalentes y otras alteraciones del patrón esperado^{1,3,4}.

- Metafase II. Es una fase de corta duración y, por lo tanto, su número suele ser escaso. Aunque su valoración es compleja, el análisis del número total de cromosomas que presentan (ploidía) ofrece información del resultado final de la primera división meiótica.

En todas las fases observadas, el aspecto de las figuras meióticas (normal o degenerativo) aporta información acerca de las características generales del proceso.

Parte de la dificultad que conllevan los estudios meióticos reside en la identificación y caracterización de las anomalías que pueden presentarse. Las anomalías meióticas son variadas: disminución generalizada de quiasmas entre bivalentes cromosómicos; desinapsis de bivalentes; presencia de univalentes de pequeño tamaño; separación de los cromosomas sexuales; metafases I hiperploides, metafases II diploides o poli-

ploides; etc. Por otra parte, estas anomalías pueden presentarse de forma individual o combinadas entre sí dificultando la valoración de los estudios meióticos^{3,4}.

En cuanto a sus consecuencias, las anomalías meióticas pueden afectar a distintos niveles en el proceso de espermatogénesis: provocar un bloqueo meiótico de las células afectadas, dar lugar a la producción de espermatozoides portadores de anomalías cromosómicas (aneuploides o diploides) o incluso traducirse en la obtención de espermatozoides cromosómicamente normales que provengan de la coexistencia de líneas celulares no afectadas por anomalías meióticas (fig. 1).

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La dificultad en la interpretación de los resultados de los estudios meióticos deriva de la propia complejidad del proceso de meiosis (figs. 1 y 2).

En los casos en que las profases I, las metafases I o las metafases II observadas presentan características *normales*, la conclusión será de meiosis normal y es de esperar la producción de espermatozoides normales.

La presencia casi exclusiva de estadios de profase I temprana es indicativa de un *bloqueo* en fases iniciales espermatocono primario. Los bloqueos meióticos constituyen uno de los capítulos más intrigantes en la patología de la esterilidad masculina. La presencia de bloqueos en las distintas fases de la espermatogénesis es un problema bien conocido por los anatomopatólogos, pero su etiología aún no se ha dilucidado. Aunque los bloqueos meióticos se han relacionado con la activación de puntos de control del ciclo celular debido a anomalías sinápticas⁵, la ausencia de imágenes o datos que lo confirmen no permite un diagnóstico completo a partir del estudio meiótico.

La observación de profases I, metafases I y/o metafases II con *anomalías sinápticas*, lleva a la conclusión

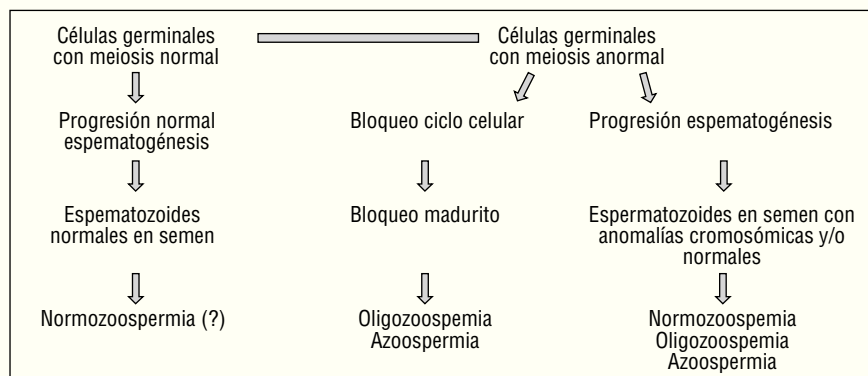


Figura 1. Relación entre el proceso meiótico y las consecuencias esperadas.

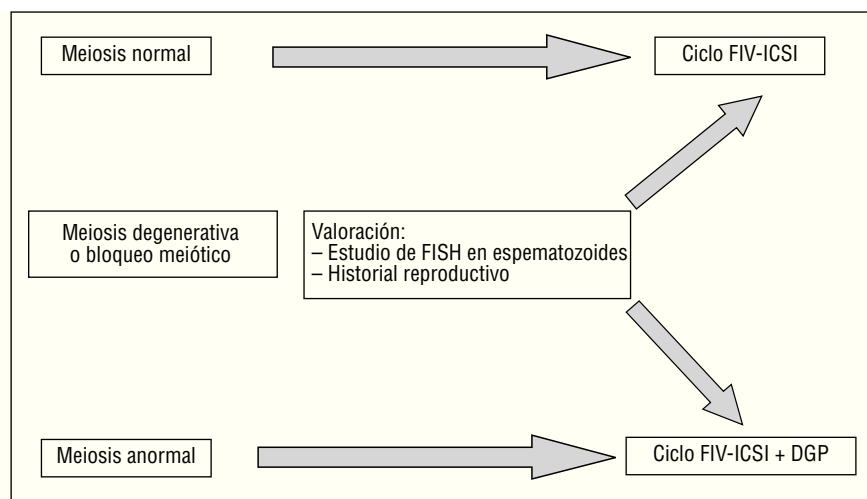


Figura 2. Diagnóstico, interpretación y orientación terapéutica. DGP: diagnóstico genético preimplantacional; FISH: *fluorescent in situ hybridization*; FIV: fecundación in vitro; ICSI: inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

evidente de que el proceso de meiosis es anormal. En función del grado de afectación y de activación de los sistemas de control del proceso de meiosis/espermatogénesis, puede producirse un bloqueo del ciclo celular y un proceso marcado de apoptosis (pudiendo derivar en un bloqueo madurativo, azoospermia, oligozoospermia e incluso normozoospermia), dar lugar a la producción de espermatozoides con anomalías cromosómicas o resultar en la producción de espermatozoides normales.

Las imágenes de metafases I y/o metafases II de *aspecto degenerativo* son difíciles de valorar en cuanto a la normalidad del proceso de meiosis. La imposibilidad de diferenciar entre fenómenos de apoptosis (que sería indicador de un control celular estricto, que implicaría no progresión meiótica y riesgo mínimo de producción de espermatozoides anormales) y la presencia de múltiples anomalías sinápticas (que pueden permitir la progresión meiótica de algunas células y dar lugar a espermatozoides aneuploides o diploides) complican la interpretación de estos resultados. Especialmente en esta última situación, los estudios citogenéticos de FISH (del inglés, *fluorescent in situ hybridization*) en espermatozoides podrían ser un complemento especialmente útil para establecer un diagnóstico^{6,7}.

En todos los casos, para poder ofrecer un consejo genético y reproductivo adecuado, los resultados de los estudios meióticos deben integrarse y valorarse en el contexto de la historia clínica de cada pareja.

INDICACIONES

Como se ha citado anteriormente, la incidencia de anomalías sinápticas en la meiosis de varones infértiles

o estériles es de un 6-8%^{1,2}. En pacientes con oligoastenoatozoospermia severa ($< 1,5 \times 10$ móviles/ml) se ha descrito una incidencia de 17,6%^{8,9}. Estudios recientes^{10,11} ya indican una incidencia del 20,4% en oligoastenoatozoospermias, del 18% en astenoatozoospermias y de hasta un 27% en pacientes normozoospermicos con uno o más fallos previos de fecundación in vitro.

La presencia de anomalías sinápticas se ha relacionado con la producción de espermatozoides aneuploides o diploides en casos de abortos de repetición, fracasos de fecundación, bajas tasas de fecundación, anomalías cromosómicas en embriones, desarrollo embrionario lento, bloqueo embrionario y abortos preclínicos¹²⁻¹⁶. Por ello, las indicaciones para realizar un estudio meiótico serían:

A. Según el patrón seminológico.

- Oligoastenoatozoospermia severa/moderada.
- Astenoatozoospermia severa/moderada.
- Azoospermia (especialmente no obstructiva).

B. Con independencia del patrón seminológico.

- Esterilidad de larga evolución sin diagnóstico.
- Abortos de repetición.
- Fracasos repetidos en TRA.

El estudio de meiosis en biopsia testicular es de utilidad en el diagnóstico de la esterilidad de causa masculina. En muchos casos resolverá interrogantes de la historia reproductiva previa de la pareja, en otros muchos evitará que la pareja se agote psicológica, física y económicamente pudiendo decidir, tras un diagnóstico, un pronóstico y un consejo genético apropiado

entre las diferentes opciones reproductivas que se presentan (donación de gametos, diagnóstico genético preimplantacional, donación de embriones, adopción, etc.).

A pesar de la información que aportan los estudios meióticos, es evidente que no se debe olvidar el papel de otros estudios (cariotipo, análisis de deleciones en el cromosoma Y, estudio del gen *CFTR*, FISH en espermatozoides, valoración de fragmentación del ácido desoxirribonucleico [ADN] espermático, etc.)^{17,18} para orientar cada caso particular e intentar aumentar la probabilidad de que la pareja alcance su objetivo que no es un embarazo sino un hijo nacido sano.

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio de meiosis en biopsia testicular ponen de relieve la importancia del estudio del factor masculino y permiten obtener un diagnóstico etiológico y establecer un pronóstico de fertilidad. Integrados en la historia clínica de cada pareja, ofrecen información relevante para orientar el consejo genético y ayudar en la toma de decisiones de alternativas terapéuticas.

Bibliografía

- Egozcue J, Templado C, Vidal F, Navarro J, Morer-Fargas F, Marina S. Meiotic studies in a series of 1100 infertile and sterile males. *Hum Genet.* 1983;65:185-8.
- Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, García F, Veiga A, Aran B, et al. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod Update.* 2000;6:93-105.
- Egozcue J, Sarrate Z, Codina-Pascual M, Egozcue S, Oliver-Bonet M, Blanco J, et al. Meiotic abnormalities in infertile males. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111:337-42.
- Templado C, Vidal F, Marina S, Pomerol JM, Egozcue J. A new meiotic mutation: desynapsis of individual bivalents. *Hum Genet.* 1981;59:345-8.
- Odorisio T, Rodríguez TA, Evans EP, Clarke AR, Burgoyne PS. The meiotic checkpoint monitoring synapsis eliminates spermatocytes via p53-independent apoptosis. *Nat Genet.* 1998;18:257-61.
- Egozcue J, Blanco J, Vidal F. Chromosome analysis in human spermatozoa using FISH. *Hum Reprod Update.* 1997;3:441-52.
- Sarrate Z, Blanco J, Antón E, Egozcue S, Egozcue J, Vidal F. FISH studies of chromosome abnormalities in germ cells and its relevance in reproductive counseling. *Asian J Androl.* 2005;7:227-36.
- Vendrell JM, García F, Veiga A, Calderón G, Egozcue S, J, et al. Meiotic abnormalities and spermatogenic parameters in severe oligoasthenozoospermia. *Hum Reprod.* 1999;14:375-8.
- Vendrell JM, Aran B, Veiga A, García F, Coroleu B, Egozcue S, Egozcue J, et al. Spermatogenic patterns and early embryo development after intracytoplasmic sperm injection in severe oligoasthenozoospermia. *J Assist Reprod Genet.* 2003;20:106-12.
- Egozcue S, Vendrell JM, García F, Veiga A, Aran B, Barri PN, et al. Increased incidence of meiotic anomalies in oligoasthenozoospermic males preselected for intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17:307-9.
- Egozcue S, García F, López Teijón ML, Olivares R, Serra O, Aura M, et al. Estudio de meiosis en biopsia testicular y su correlación con el patrón seminológico. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana.* 2004; Supl 1:252.
- Giorlandino C, Calugi G, Iaconianni L, Santoro ML, Lippa A. Spermatozoa with chromosomal abnormalities may result in a higher rate of recurrent abortion. *Fertil Steril.* 1998;70:576-7.
- Rubio C, Simón C, Blanco J, Vidal F, Mínguez Y, Egozcue J, et al. Implications of sperm chromosome abnormalities in recurrent miscarriage. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16:253-8.
- Aran B, Blanco J, Vidal F, Vendrell JM, Egozcue S, Barri PN, et al. Screening for abnormalities of chromosomes X, Y, and 18 and for diploidy in spermatozoa from infertile men participating in an in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril.* 1999;72:696-701.
- Aran B, Vidal F, Vendrell JM, García F, Egozcue S, Egozcue J, et al. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in relation to the meiotic pattern in patients with severe oligoasthenozoospermia. *Fertil Steril.* 2003;80:91-5.
- Aran B, Veiga A, Vidal F, Parriego M, Vendrell JM, Santaló J, et al. Preimplantation genetic diagnosis in patients with male meiotic abnormalities. *Reprod Biomed Online.* 2004;8:470-6.
- Küpker W, Schwinger E, Hiort O, Ludwig M, Nikolettos N, Schlegel PN, et al. Genetics of male subfertility: consequences for the clinical work-up. *Hum Reprod.* 1999;14 Suppl 1:24-37.
- Álvarez J. Aplicaciones clínicas del estudio de fragmentación del ADN espermático. *Rev Int Androl.* 2007;5:354-63.