



PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



ORIGINAL

Alteraciones cromosómicas y decisiones reproductivas en pacientes con infertilidad masculina de causa genética



E.A. Pérez-González^a, M. Domínguez-Castro^a, J. Castro-Llamas^a, M. Quintana-Palma^a, M.J. Zavaleta-Abreu^a, P. Grether-González^a, M.G. Echavarría-Sánchez^b, P.A.T. Rodríguez-Suárez^b y M. Aguinaga-Ríos^{*,a}

^aDepartamento de Genética, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México D.F.

^bClínica de Andrología, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México D.F.

Recibido el 9 de febrero de 2015; aceptado el 3 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Anormalidad cromosómica; microdelección del cromosoma Y; infertilidad masculina; alteraciones espermáticas

Resumen *Antecedentes:* Las causas genéticas más frecuentemente asociadas con infertilidad masculina son las anomalías cromosómicas y microdeleciones del cromosoma Y.

Objetivo: Determinar la frecuencia de alteraciones cromosómicas en pacientes con alteraciones seminales y de microdeleciones del cromosoma Y en aquéllos con una concentración espermática <5 millones/ml, así como conocer la decisión reproductiva.

Material y métodos: De enero de 2011 a agosto de 2014 se realizó cariotipo a 100 hombres infértiles referidos por el Servicio de Andrología; en 70 de ellos, que presentaban una concentración espermática <5 millones/ml y cariotipo normal, se estudiaron microdeleciones del cromosoma Y.

Resultados: Dos pacientes presentaron alteraciones cromosómicas estructurales, uno con criptozoospermia: 46,XY,t(13;18)(q11;p11) y otro con criptoteratozoospermia: 46,X,t(Y;6)(q12;p12). En cinco de estos 70 casos se detectaron microdeleciones del cromosoma Y cuatro de ellos presentaron delección de la región AZFc, de los cuales dos cursaban con oligoastenoteratozoospermia, uno con azoospermia y otro con criptozoospermia. Un paciente con azoospermia presentó delección de la región AZFa. Los pacientes con translocaciones cromosómicas abandonaron su seguimiento. Los dos hombres con delección de AZFc y el paciente con delección en AZFa solicitaron reproducción asistida con semen heterólogo; los otros dos pacientes con delección de AZFc optaron por embarazo con técnicas de reproducción asistida y semen homólogo.

Discusión: La valoración y los estudios genéticos de pacientes con infertilidad masculina son importantes para conocer la causa y otorgar un adecuado asesoramiento genético.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aguinagamonica09@gmail.com (M. Aguinaga Ríos).

KEYWORDS

Chromosomal abnormality;
Microdeletion of chromosome Y;
Male infertility;
Sperm abnormalities

Chromosome abnormalities and reproductive decisions in patients with genetically-caused male infertility

Abstract *Background:* Chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions are the genetic causes most frequently associated with male infertility.

Objectives: To determine the frequency of chromosomal abnormalities in patients with impaired seminal parameters, and Y chromosome microdeletions in those men with a sperm concentration <5 mill/ml, as well as to know their reproductive decision.

Material and methods: During the period from January 2011 to August 2014, karyotyping was performed on 100 patients referred from the Andrology Service. Y chromosome microdeletions were studied in 70 patients with a sperm concentration <5 mill/ml and a normal karyotype.

Results: Two patients had structural chromosome abnormalities: 1 with cryptozoospermia of 46,XY,t(13;18)(q11;p11) and 1 with cryptoteratozoospermia of 46,X,t(Y;6)(q12;p12). Five of the 70 had Y chromosome microdeletions and 4 of them had a deletion of the AZFc region; of these last 4, 2 presented oligoasthenoteratozoospermia, 1 azoospermia and another, cryptozoospermia. A patient with azoospermia presented deletion in the AZFa region. Patients with chromosomal translocations abandoned their medical follow-up. The 2 men with AZFc deletion and the patient with deletion in AZFa requested assisted reproduction with heterologous semen. Two patients with AZFc deletion opted for pregnancy with assisted reproductive techniques and homologous semen.

Discussion: The assessment and genetic studies of patients with male infertility are important to determine the cause and provide appropriate genetic counselling.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 10-15% de las parejas en edad reproductiva sufren infertilidad y el 40-50% de los casos de infertilidad se asocia con factores masculinos¹, entre los cuales las causas genéticas representan del 10 al 15% de los casos². Las alteraciones cromosómicas, las microdeleciones del cromosoma Y y las mutaciones monogénicas influyen, a diferentes niveles, en los procesos fisiológicos involucrados en la reproducción masculina principalmente en el eje hipotálamo-hipófisis-testículo y en la producción espermática³.

Las anomalías cromosómicas se presentan en, aproximadamente, el 5% de los hombres infértiles aunque aumentan a un 15% en varones con azoospermia. Dichas alteraciones incluyen tanto alteraciones numéricas como estructurales^{4,5}.

Las microdeleciones en el brazo largo del cromosoma Y (Yq) son la causa molecular más frecuente y la segunda causa genética de infertilidad masculina. Se detectan en el 10-15% de los casos con azoospermia no obstructiva^{6,7} y en el 5-10% de los pacientes con oligozoospermia grave^{7,8}.

La región del factor de azoospermia (AZF) en Yq11 desempeña un papel clave en la espermatogénesis, que incluye la regulación de la meiosis de las células germinales⁹. La región AZF se subdivide, según la ubicación, en AZFa, AZFb y AZFc. Las deleciones en estas regiones son responsables de diversos grados de disfunción de la espermatogénesis. El tipo de deleción más frecuente es el de la región AZFc (-80%), seguido por el de las regiones AZFb (1-5%), AZFa (0.5-4%) y AZFb/c (1-3%)¹⁰.

El objetivo principal de este estudio fue determinar la frecuencia y el tipo de anomalías cromosómicas en pacientes

con alteraciones en el seminograma, así como la frecuencia de microdeleciones del cromosoma Y en aquellos pacientes con una concentración espermática inferior a 5 millones/ml y cariotipo normal. El objetivo secundario fue conocer las decisiones reproductivas de los pacientes en que se determinó una causa genética de infertilidad masculina.

Material y métodos

Los pacientes con alteraciones en los parámetros seminales y valorados por el Servicio de Andrología fueron remitidos a la Consulta de Genética. Las alteraciones del semen se consideraron de acuerdo con las directrices de la OMS del año 2010. El estudio incluyó el período comprendido entre enero de 2011 y agosto de 2014, durante el cual 100 pacientes con alteraciones seminales fueron valorados por Genética (tabla 1).

A todos los pacientes se les realizó cariotipo de cultivos de linfocitos de sangre periférica estimulados por fitohemaglutinina. Para el análisis microscópico, los cromosomas en metafase se tiñeron con la técnica de tripsina-Giemsa (bandas GTG). Se analizaron 20 metafases por cada paciente. A los pacientes que cursaron con una cuenta espermática inferior a 5 millones/ml se les realizó también el estudio de la región AZF (Yq11) en búsqueda de microdeleciones.

El ADN genómico se extrajo de leucocitos de sangre periférica mediante procedimiento estándar. El ADN fue amplificado por reacción en cadena de la polimerasa multiplex (PCR multiplex). Se utilizaron los siguientes cebadores: para la región AZFa, SR82 de 264 pb, SR84 de 326 pb y SY87 de 252 pb; para la región AZFb, SY130 de 133 pb, SY132 de

Tabla 1 Resultados de cariotipo y el estudio de microdelección del cromosoma Y

Diagnóstico	Edad promedio (rango)	N.º	Cariotipo		Microdelección		
			NL	ANL	A	P	Total
Azoospermia	32,1 (24-42)	28	28	0	26	2	28
Oligozoospermia	31,41 (23-41)	14	14	0	14	0	14
Astenozoospermia	31,61 (26-38)	7	7	0	3	0	3
Teratozoospermia	32,27 (25-40)	6	6	0	0	0	0
Criptozoospermia	31,32 (24-35)	4	3	1	2	1	3
Oligoastenozoospermia	32,52 (26-42)	9	9	0	8	0	8
Oligoteratozoospermia	31,68 (24-36)	7	7	0	2	0	2
Oligoastenoteratozoospermia	32,43 (23-40)	19	19	0	9	2	11
Astenoteratozoospermia	31,83 (26-37)	4	4	0	0	0	0
Criptoteratozoospermia	31,57 (28-36)	2	1	1	1	0	1
Total	31,88 (23-42)	100	98	2	65	5	70

A: ausente; ANL: anormal; NL: normal; P: presente.

160 pb, SY125 de 200 pb, SY129 de 194 pb, SY134 de 301 pb, SY136 de 23 pb y SY143 de 311 pb; para la región AZFb/c, SY90 de 176 pb; para la región AZFc, SY148 de 202 pb, SY153 de 139 pb, SY154 de 245 pb, SY157 de 286 pb, SY158 de 231 pb, SY254 de 380 pb, SY277 de 312 pb y SY279 de 823 pb; SRY de 270 pb, y SY160 de 236 pb.

Una vez que se obtuvieron los resultados, se les brindó asesoramiento genético a todos los pacientes y en la Clínica de Andrología se les dio consejo reproductivo. La opción considerada por la pareja quedó consignada en cada expediente.

Resultados

Se estudió a un total de 100 hombres con alteraciones en los parámetros seminales, de los cuales 28 presentaron azoospermia; 19, oligoastenoteratozoospermia; 14, oligozoospermia; 9, oligoastenozoospermia; 7, astenozoospermia grave; 7, oligoteratozoospermia; 6, teratozoospermia; 4, criptozoospermia; 4, astenoteratozoospermia, y 2 criptoteratozoospermia (tabla 1).

Estudio citogenético. De los 100 casos, 98 presentaron cariotipo masculino normal (46,XY); dos casos (2%) presentaron cariotipo anormal, con alteraciones cromosómicas estructurales equilibradas. El primer paciente con diagnóstico de criptozoospermia presentó una translocación recíproca: 46,XY,t(13;18)(q11;p11). El otro paciente con diagnóstico de criptoteratozoospermia presentó una translocación entre

el cromosoma Y y un autosoma (tabla 1): 46,X,t(Y;6)(q12;p12). Ambos pacientes, después de recibir consejo genético y reproductivo, abandonaron su seguimiento en el Instituto.

Microdeleciones del cromosoma Y. El estudio de microdeleciones del cromosoma Y se realizó en 70 de los 100 pacientes, los cuales presentaron una concentración de espermatozoides inferior a 5 millones/ml. Los 70 pacientes mostraron cariotipos normales. En cinco (7.14%) se detectó microdelección del brazo largo del cromosoma Y. De estos cinco casos, dos presentaron azoospermia; dos, oligoastenoteratozoospermia, y uno, criptozoospermia. En cuatro de los cinco casos con microdelección del cromosoma Y, la delección se encontró en la subregión AZFc, de los cuales dos casos presentaron oligoastenoteratozoospermia, uno azoospermia y otro criptozoospermia. Dos pacientes consideraron la opción de semen heterólogo y dos, semen homólogo. En un caso con azoospermia, la delección se observó en la subregión AZFa. Éste optó por semen heterólogo.

Discusión

En este estudio se encontró que el 2% de los pacientes presentó alteraciones cromosómicas, cifra menor a la reportada en la literatura médica^{4,5}. Esto puede deberse al hecho de que los pacientes remitidos al Servicio de Genética son valorados previamente por el Servicio de Andrología, que sólo solicita la valoración si considera que existe alguna po-

sibilidad reproductiva para la pareja. En este estudio se analizaron 20 células de cada paciente, con lo cual excluimos un mosaico cromosómico del 14% con un intervalo de confianza del 95%¹¹.

Las translocaciones autosómicas son 4-10 veces más comunes en pacientes infértiles^{11,12}. Las translocaciones recíprocas ocurren en el 0,7% de los hombres con oligozoospermia grave o azoospermia¹³. Las dos translocaciones encontradas, 46,XY,t(13;18)(q11;p11) y 46,X,t(Y;6)(q12;p12), se han reportado en hombres infértiles aunque con diferentes puntos de ruptura de los cromosomas involucrados.

El paciente con cariotipo 46,XY,t(13;18)(q11;p11) presentaba criptozoospermia y ello podría deberse al hecho de que los puntos de ruptura causan interrupción de genes importantes en la espermatogénesis, a un efecto de posición en que un gen se transloca a una región en la cual su expresión ya no puede ser regulada por un elemento *trans* o *cis*, o a un silenciamiento meiótico y heterocromatización de la cromatina asináptica. Estos procesos podrían estar involucrando a uno o varios genes críticos para la progresión meiótica en la etapa de paquiteno de la espermatogénesis¹⁴⁻¹⁷. Existen reportes en la literatura médica de translocaciones que involucran a los cromosomas 13 y 18 en hombres con infertilidad. Uno de ellos presentaba aspermia¹⁸ y el otro, oligoastenoteratozoospermia¹⁹.

Las translocaciones entre el cromosoma Y y algunos autosomas tienen una frecuencia en la población general del 0.02%, pero la frecuencia aumenta al 0.2% en pacientes oligozoospermicos y al 0.9% en individuos sometidos a inyección intracitoplasmática de espermatozoides²⁰. En nuestro estudio, el paciente con la translocación 46,X,t(Y;6)(q12;p12) presentó criptoteratozoospermia. Uno de los mecanismos propuestos es la alteración durante la profase meiótica I masculina debido a un mal apareamiento entre los cromosomas X y Y en los espermatoцитos primarios en las etapas de cigoteno y paquiteno. Esto causa que el acto de recombinación obligatorio en el segmento homólogo de ADN situado en Xpter y Ypter durante la meiosis no se lleve a cabo de forma correcta, lo cual es esencial para promover el apareamiento meiótico y garantizar la producción de esperma²¹. La falta de dicho proceso ocasiona que se active el punto de control de paquiteno, el cual ocasiona el paro de las células germinales y provoca la degeneración de la mayoría de los espermatoцитos por apoptosis, lo que conduce a una pérdida progresiva de las células germinales en los túbulos seminíferos²²⁻²⁴. Otro mecanismo involucrado muestra que los segmentos del autosoma incluidos en la vesícula sexual experimentan hipercondensación y la consiguiente inactivación, lo cual puede ocasionar una degeneración del espermatoцитo después de la etapa de paquiteno por activación de una respuesta apoptótica²⁵⁻²⁷. Se ha reportado la translocación que involucra los cromosomas Y y 6 en pacientes con disminución en la concentración espermática²⁸, en oligoteratozoospermia, criptozoospermia²⁹ y azoospermia^{30,31}. A los pacientes portadores de la translocación recíproca equilibrada se les sugirió la realización de la prueba de hibridación *in situ* por fluorescencia en esperma para identificar la proporción de gametos desequilibrados y poder ofrecer asesoramiento genético más específico. Ambos pacientes abandonaron su seguimiento en el Instituto.

En nuestro estudio detectamos microdelección de Yq en cinco de los 70 pacientes estudiados con una concentra-

ción espermática de <5 millones/ml. La delección más frecuente involucra la región AZFc (80%). Esta microdelección puede producir una amplia gama de fenotipos, muchos de los cuales están asociados con una baja concentración de espermatozoides³². Se ha reportado que algunos pacientes con delección de AZFc pueden lograr la fertilización con técnicas de reproducción asistida³³ ya que más de la mitad de los pacientes con azoospermia tienen espermatozoides que pueden ser recuperados por extracción testicular³³. Los pacientes con esta microdelección transmiten la alteración al 100% de su descendencia masculina³⁴. Los pacientes de nuestro estudio que presentaban dicha delección recibieron asesoramiento genético y reproductivo, por lo cual los pacientes optaron por diferentes opciones reproductivas.

En un caso se detectó la delección de la región AZFa, donde se encuentran los genes *USP9Y* y *DDX3Y*⁵. Esta delección ocasiona el «síndrome de sólo células de Sertoli», enfermedad que se caracteriza por azoospermia y la única existencia de células de Sertoli en los testículos^{32,35}. A este paciente no se le ofreció extracción testicular de espermatozoides ya que implica la virtual imposibilidad de recuperación de éstos, por lo cual se le sugirió considerar la opción de semen heterólogo, opción aceptada tanto por el paciente como por su pareja.

Conclusión

La frecuencia de las anomalías cromosómicas en pacientes con alteraciones en los parámetros seminales, en especial en aquéllos con criptozoospermia y criptoteratozoospermia, así como de microdelecciones del cromosoma Y en varones con una concentración espermática inferior a 5 millones/ml, respalda la importancia de la valoración por el Servicio de Genética, así como realización de cariotipo y el estudio de microdelecciones de AZF. Los resultados y el asesoramiento genético son útiles para conocer la causa de la infertilidad masculina y para brindar un adecuado consejo reproductivo.

Bibliografía

1. Fox MS, Reijo Pera RA. Male infertility, genetic analysis of the DAZ genes on the human Y chromosome and genetic analysis of DNA repair. *Mol Cell Endocrinol* 2001;184:41-9.
2. Ferlin A. New genetic markers for male fertility. *Asian J Androl* 2012;14:807-8.
3. O'Flynn K, Varghese A, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review. *Fertil Steril* 2010;93:1-12.
4. Riccaboni A, Lalatta F, Calari I, Bonetti S, Somigliana E, Ragni G. Genetic screening in 2,710 infertile candidate couples for assisted reproductive techniques: results of application of Italian guidelines for the appropriate use of genetic tests. *Fertil Steril* 2008;89:800-8.
5. Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online* 2007;14:734-45.
6. Dohle G, Halley D, Van Hemel J, van den Ouwel A, Pieters M, Weber R, et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod* 2002;17:13-6.

7. Ferlin A, Moro E, Garolla A, Foresta C. Human male infertility and Y chromosome deletions: role of the AZF-candidate genes DAZ, RBM and DFFRY. *Hum Reprod* 1999;14:1710-6.
8. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, 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.
9. Vogt PH, Falcao CL, Hanstein R, Zimmer J. The AZF proteins. *Int J Androl* 2008;3:383-94.
10. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology* 2014;2:5-19.
11. Chandley A, Edmond P, Christie S, Gowans L, Fletcher J, Frackiewicks A, et al. Cytogenetics and infertility in man. I. Karyotype and seminal analysis: results of a five-year survey of men attending a subfertility clinic. *Ann Hum Genet* 1975;39:231-54.
12. Elliott D, Cooke H. The molecular genetics of male infertility. *Bioessays* 1997;19:801-9.
13. Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res* 2005;111:317-36.
14. Estop AM, Van Kirk V, Cieply K. Segregation analysis of four translocations, t(2;18), t(3;15), t(5;7), and t(10;12), by sperm chromosome studies and a review of the literature. *Cytogenet Cell Genet* 1995;70:80-7.
15. Martin RH. Cytogenetic determinants of male fertility. *Hum Reprod Update* 2008;14:379-90.
16. Nagvenkar P, Desai K, Hinduja I, Zaveri K. Chromosomal studies in infertile men with oligozoospermia & non-obstructive azoospermia. *Indian J Med Res* 2005;122:34-42.
17. Zhou-Cun A, Yang Y, Zhang S-Z, Zhang W, Lin L. Chromosomal abnormality and Y chromosome microdeletion in Chinese patients with azoospermia or severe oligozoospermia. *J Genet Genomics (Yi Chuan Xue Bao)* 2006;33:111-6.
18. Blattner WA, Kistenmacher ML, Tsai S, Punnett HH, Giblett ER. Clinical manifestations of familial 13;18 translocation. *J Med Genet* 1980;17:373-9.
19. Rosenbusch B. Somatic chromosomal abnormalities in couples undergoing infertility treatment by intracytoplasmic sperm injection. *J Genet* 2010;89:105-8.
20. Ferlin A, Garolla A, Foresta C. Chromosome abnormalities in sperm of individuals with constitutional sex chromosomal abnormalities. *Cytogenet Genome Res* 2005;111:310-6.
21. Mohandas TK, Speed RM, Passage MB, Yen PH, Chandley AC, Shapiro LJ. Role of the pseudoautosomal region in sex-chromosome pairing during male meiosis: meiotic studies in a man with a deletion of distal Xp. *Am J Hum Genet* 1992;51:526-33.
22. Delobel B, Djelati R, Gabriel-Robez O, Croquette MF, Rousseaux-Prevost R, Rousseaux J, et al. Y-autosome translocation and infertility: usefulness of molecular, cytogenetic and meiotic studies. *Hum Genet* 1998;102:98-102.
23. Vialard F, Nouchy M, Malan V, Taillemite J-L, Selva J, Portnoi M-F. Whole-arm translocations between chromosome 1 and acrocentric G chromosomes are associated with a poor prognosis for spermatogenesis: two new cases and review of the literature. *Fertil Steril* 2006;86:1001.e1-5.
24. Solari AJ. Synaptonemal complex analysis in human male infertility. *Eur J Histochem* 1999;43:265-76.
25. Laurent C, Chandley AC, Dutrillaux B, Speed RM. The use of surface spreading in the pachytene analysis of a human t(Y;17) reciprocal translocation. *Cytogenet Cell Genet* 1982;33:312-8.
26. Guichaoua MR, Quack B, Speed RM, Noel B, Chandley AC, Lucia-ni JM. Infertility in human males with autosomal translocations: meiotic study of a 14;22 Robertsonian translocation. *Hum Genet* 1990;86:162-6.
27. Jiang Y-T, Zhang H-G, Wang R-X, Yu Y, Zhang Z-H, Liu R-Z. Novel Y chromosome breakpoint in an infertile male with a de novo translocation t(Y;16): a case report. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:1427-30.
28. Bendikson KA, Neri Q V, Takeuchi T, Toschi M, Schlegel PN, Rosenwaks Z, et al. The outcome of intracytoplasmic sperm injection using occasional spermatozoa in the ejaculate of men with spermatogenic failure. *J Urol* 2008;180:1060-4.
29. Sciarano RB, Rahn MI, Rey-Valzacchi G, Coco R, Solari AJ. The role of asynapsis in human spermatocyte failure. *Int J Androl* 2012;35:541-9.
30. Viguié F, Romani F, Dadoune JP. Male infertility in a case of (Y; 6) balanced reciprocal translocation. Mitotic and meiotic study. *Hum Genet* 1982;62:225-7.
31. Yatsenko AN, Yatsenko SA, Weedin JW, Lawrence AE, Patel A, Peacock S, et al. Comprehensive 5-year study of cytogenetic aberrations in 668 infertile men. *J Urol* 2010;183:1636-42.
32. Vogt PH. Azoospermia factor (AZF) in Yq11: towards a molecular understanding of its function for human male fertility and spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 2005;10:81-93.
33. Hopps C V, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003;18:1660-5.
34. Vogt PH. Genomic heterogeneity and instability of the AZF locus on the human Y chromosome. *Mol Cell Endocrinol* 2004;224:1-9.
35. Nuti F, Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 2008;16:504-1.