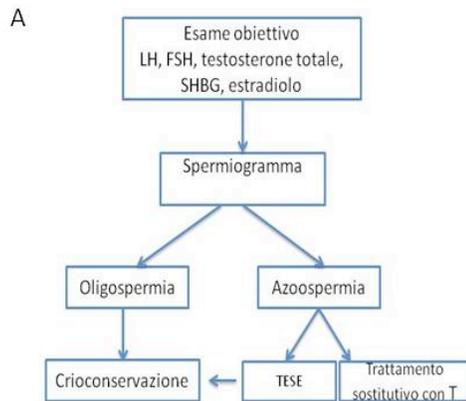


Gestire l'infertilità nel paziente Klinefelter

L'anomalia numerica dei cromosomi più comunemente riscontrata nei soggetti infertili è rappresentata dalla sindrome di Klinefelter (KS), le cui principali caratteristiche sono il cariotipo 47XXY, l'ipogonadismo ipergonadotropo e l'azoospermia (1). La gestione dell'infertilità nella KS è un problema complesso che richiede una gestione accurata e multidisciplinare in centri altamente specializzati. La SIAMS ha identificato negli istituti del gruppo KING (Klinefelter ItaliaN Group) le strutture di eccellenza per la gestione dei pazienti KS. Il testicolo del KS adulto presenta fibrosi e ialinizzazione dei tubuli seminiferi, compromissione della componente spermatogenetica testicolare con conseguente azoospermia (2). Tuttavia, nei soggetti KS possono essere presenti foci di spermatogenesi. Dopo estrazione testicolare di spermatozoi (TESE) e successiva tecnica di fecondazione assistita mediante ICSI, i pazienti KS possono essere padri genetici dei propri figli. La percentuale di successo del recupero spermatico dopo TESE è del 40% nei KS (3). In letteratura sono riportate 218 gravidanze biochimiche dopo 410 cicli di ICSI in coppie con partner KS (3). Eventuali markers di predittività di successo della presenza di spermatozoi intratesticolari prima della TESE, sia ormonali che clinici (FSH, inibina B, testosterone, LH, volume testicolare), non si sono dimostrati attendibili. L'unico marker predittivo di successo sembrava essere l'età del paziente alla TESE, non confermato da altri studi (3). Inoltre, non vi sono dati definitivi che dimostrino se la terapia sostitutiva con testosterone (T) prima della TESE possa influenzare in senso positivo o negativo il successo del recupero spermatico. I genitori di ragazzi KS diagnosticati prima della pubertà possono scegliere di sottoporre il figlio alla TESE, con l'intento di crioconservare le cellule spermatiche recuperate, da utilizzare successivamente. Tuttavia, studi recenti non mostrano risultati migliori in termini di recupero spermatico in età adolescenziale rispetto alla TESE praticata nei KS in età adulta, sia dopo crioconservazione che da prelievo a fresco (3,4). Studi istologici hanno evidenziato che nelle biopsie testicolari dei ragazzi KS sono presenti solo un numero esiguo di spermatozoi (5). Si presuppone che la perdita delle cellule germinali aumenti alla pubertà, sebbene questi dati siano scarsi e spesso basati sulla valutazione dei livelli ormonali che tendono a essere normali fino alla pubertà.

Gestione dell'infertilità nel paziente KS adolescente



Gestione dell'infertilità nel paziente KS adulto

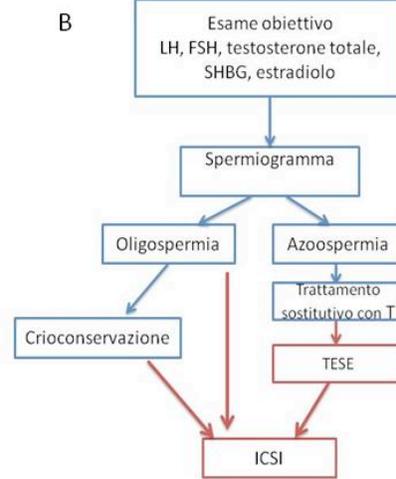


Tabella 1 – Gestione dell'infertilità nella KS: 1A: percorso diagnostico-terapeutico nell'adolescenza; 1B percorso diagnostico-terapeutico in età adulta.

Sulla base dei dati attuali della letteratura possiamo distinguere due percorsi per la gestione dell'infertilità, nel paziente adolescente (Tab 1A) e nell'adulto KS (Tab 1B). Questi percorsi sono in parte sovrapponibili. Nel KS adolescente (Tab 1A) insieme alla valutazione ormonale si consiglia di praticare lo spermiogramma tra i 15-18 anni. Il percorso diagnostico sarà volto, qualora richiesto dai genitori, alla crioconservazione di liquido seminale o di tessuto testicolare dopo TESE, se il campione è adeguato. Tale percorso deve essere gestito da centri di riferimento previo colloquio con i genitori del paziente KS atto a evidenziare i limiti e le realistiche aspettative di questa tecnica. Nel paziente adulto (Tab 1B) la gestione dell'infertilità prevede le stesse tappe del KS adolescente se non vi è desiderio di paternità. In caso di desiderio di paternità, dati recenti dimostrano risultati sovrapponibili se si utilizza, dopo tecnica TESE, il campione crioconservato o il prelievo a fresco per la ICSI. Si consiglia una sospensione precauzionale della terapia con T, da 3 a 6 mesi, in rapporto al regime terapeutico sostitutivo in atto.

In conclusione, per gestire adeguatamente l'infertilità nella KS, si consiglia di praticare lo spermiogramma nel KS adolescente tra 15 e 18 anni con crioconservazione del seme quando presente. Nel soggetto adulto la tecnica TESE va praticata quando vi è desiderio di paternità. Non vi sono controindicazioni nel praticare la TESE e crioconservare il tessuto in altri periodi della vita del KS ma non ci sono, ad oggi, riscontri significativi che l'outcome sia migliore in termini di gravidanze e bimbi nati.

Autori: Daniela Pasquali (NA), Giacomo Accardo (NA), Dario Giugliano (NA)

Commissione Linee Guida SIAMS: Elisa Giannetta (Roma), Sandro La Vignera (Catania), Sara Marchiani (Firenze)

Bibliografia

1. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A; Klinefelter ItaliaN Group (KING). Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017 Feb;40(2):123-134
2. Aksglaede L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Jan-Feb;12(1):39-48. Epub 2005 Sep 19. Review
3. Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, Garolla A, Pelliccione F, Vignozzi L, Ferlin A, Foresta C, Jannini EA, Maggi M, Lenzi A, Pasquali D, Francavilla S; Klinefelter ItaliaN Group (KING). Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017 May 1;23(3):265-275
4. Van Saen D, Vloeberghs V, Gies I, Mateizel I, Sermon K, De Schepper J, Tournaye H, Goossens E. When does germ cell loss and fibrosis occur in patients with Klinefelter syndrome? *Hum Reprod*. 2018 Jun 1;33(6):1009-102
5. Van Saen D, Pino Sánchez J, Ferster A, van der Werff ten Bosch J, Tournaye H, Goossens E. Is the protein expression window during testicular development affected in patients at risk for stem cell loss? *Hum Reprod*. 2015 Dec;30(12):2859-70.