

FERTILITÀ NELLA S. DI KLINEFELTER

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

COMMENTO A: Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review". Eur J Endocrinol 2013, 168: R67-76.

Introduzione

La sindrome di Klinefelter (SK) rappresenta la più frequente aberrazione cromosomica maschile (47,XXY; circa 1 neonato affetto ogni 660 nati). La sindrome, descritta nel 1942 da Klinefelter come un quadro caratterizzato da ginecomastia, azoospermia e iper-increzione di FSH, resta a tutt'oggi una condizione sotto-diagnosticata: solo un quarto degli uomini adulti affetti dalla sindrome riceve adeguata diagnosi, e generalmente questa avviene tardivamente, spesso a seguito di visite specialistiche per infertilità.

Molti organi e apparati possono risentire della presenza di uno o più cromosomi X soprannumerari: nonostante molti soggetti affetti dalla SK siano in grado di condurre vite perfettamente nella norma, altri possono riferire disturbi del comportamento, dell'apprendimento o dello sviluppo, o alterazioni fisiche.

Nei soggetti affetti da SK la ridotta funzionalità testicolare è diretta conseguenza di alterazioni istologiche progressivamente ingravescenti: la degenerazione inizia già nell'utero materno, prosegue nell'infanzia, per accelerare in fase puberale, fino a esitare in fibrosi diffusa e ialinizzazione dei tubuli seminiferi nel soggetto adulto. In passato, questo dato prettamente istologico si traduceva in una quasi sicura "condanna" all'infertilità.

Nei soggetti affetti da SK il riscontro di testosterone nei limiti di norma non è inusuale; è inoltre di comune riscontro l'iper-gonadotropinemia, che si evidenzia nella fase medio-puberale, immediatamente dopo l'inizio del deterioramento testicolare e l'iniziale declino dell'inibina B. L'FSH aumenta tipicamente in maniera più precoce e marcata dell'LH: in età adulta la concentrazione di testosterone è nella metà inferiore dei valori di riferimento, portando a una caratteristica condizione di **ipogonadismo ipergonadotropo**. I livelli dei soggetti con cariotipo 47,XXY sono in media di 3 mL, ovvero notevolmente ridotti di dimensioni rispetto a quelli di uomini adulti che hanno un volume testicolare medio di circa 22 mL.

TESE e micro-TESE: nuove speranze per la fertilità

Le procedure di prelievo biotico e di microchirurgia del testicolo, rispettivamente definite TESE (*testicular sperm extraction*) e micro-TESE, permettono oggi di ricercare a livello testicolare cellule appartenenti alla linea germinale, aumentando le possibilità che un uomo 47,XXY riesca a soddisfare un desiderio di paternità. Per garantire di migliorare le probabilità di reperire cellule della linea germinale, è stato suggerito di **sospendere l'eventuale trattamento con androgeni**: un tempo di "wash-out" di **almeno 6 mesi** è opportuno al fine di offrire le maggiori possibilità di recuperare spermatozoi.

L'età pare essere un importante fattore predittivo del riscontro di spermatozoi nel liquido seminale: più giovani sono i soggetti, maggiori sono le possibilità di individuare spermatozoi vitali. Qualora sia possibile individuare spermatozoi nel liquido seminale, specie in soggetti giovani, è opportuno suggerire al paziente la possibilità della **crio-conservazione**. Questa procedura, normalmente prevista per pazienti che devono sottoporsi a trattamenti chemio- o radioterapici per neoplasia, permette di conservare gli spermatozoi per un tempo indefinito mediante congelamento e di riutilizzarli anche a distanza di anni per procedure di procreazione medicalmente assistita (PMA). Gli spermatozoi ottenuti mediante TESE o micro-TESE possono analogamente essere utilizzati nell'ambito di procedure di PMA.

La giovane età al momento del prelievo è un fattore predittivo positivo del riscontro di cellule viventi utili per la procedura. Non esiste, apparentemente, associazione fra aspetto ultrasonografico, valori di testosterone, grado di virilizzazione e risultati della TESE o della micro-TESE. Dalla *review* emerge come il tasso di reperimento complessivo dalle due metodiche si aggiri intorno al 50%, con circa il 42% di successo per la TESE e il 75% per la micro-TESE.

Rischi e complicanze di TESE e micro-TESE

Il rischio di **trasmissione di alterazioni cromosomiche** è aumentato nei soggetti affetti da SK, con incremento anche della frequenza di altre aneuploidie come la trisomia dei cromosomi 13, 18 e 21; complessivamente, si stima che sia esente da atipie circa il 54% degli embrioni concepiti da coppie in cui il partner maschile è affetto da SK.

Interessante è anche come alcuni studi citati dagli autori abbiano riportato un calo del testosterone nei mesi successivi all'intervento di micro-TESE, probabilmente conseguente al danno inferto alle cellule di Leydig durante la procedura.

Conclusione

Il quadro ormonale caratteristico della sindrome – aumento di FSH ed LH, a fronte di testosterone nella norma o ridotto – si associa istologicamente a ialinizzazione dei tubuli seminiferi, con azoospermia nella stragrande maggioranza dei casi.

La possibilità di ricorrere a interventi bioptici, anche in microchirurgia, ha permesso di recuperare dai testicoli cellule della linea germinale in circa il 50% dei casi, garantendo così un potenziale di fertilità in molti soggetti affetti dalla sindrome; **prima di suggerire un intervento bioptico, è comunque indicato richiedere un esame del liquido seminale per valutare la presenza o meno di spermatozoi nell'eiaculato**, di modo da poter procedere eventualmente a crio-conservazione.

Una **diagnosi precoce** permette di effettuare il prelievo bioptico in un'età più giovanile: in considerazione della progressione del grado di involuzione dei testicoli, è evidente come un'età più avanzata sia un fattore predittivo negativo nella ricerca di spermatozoi.

I casi di gravidanza accertata da genitore 47,XXY sono almeno 149: in circa il 46% dei casi, l'embrione presenta aberrazioni cromosomiche, tra cui le trisomie dei cromosomi 13, 18, e 21.

Nella SK l'infertilità, condizione precedentemente considerata incurabile, appare oggi sotto un'altra luce: **una paternità biologica è oggi possibile mediante metodiche di estrazione di materiale cellulare spermatogenetico dai testicoli**.

Bibliografia

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* [1942, 2: 615-27](#).
2. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, et al. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [2005, 90: 6263-7](#).
3. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* [1999, 14: 131-5](#).
4. Maiburg M, Repping S, Giltay J. The genetic origin of Klinefelter syndrome and its effect on spermatogenesis. *Fertil Steril* [2012, 98: 253-60](#).
5. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, et al. Clinical review: Klinefelter syndrome - a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 20-30](#).