



**Dal Neonato all'Adolescente**  
*Novità e vecchi problemi*  
IX Edizione

**IV Corso Nazionale SIMA**



**24-25 Novembre 2017**

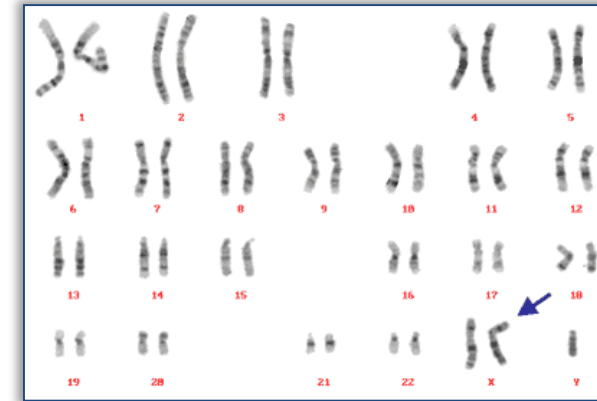
**Palermo, Mondello Palace Hotel**

**Preservazione della  
Fertilità nel Klinefelter  
adolescente**

**Adolfo ALLEGRA**

**ANDROS Clinica Day Surgery**  
**Unità di Medicina della**  
**Riproduzione**  
**Palermo**

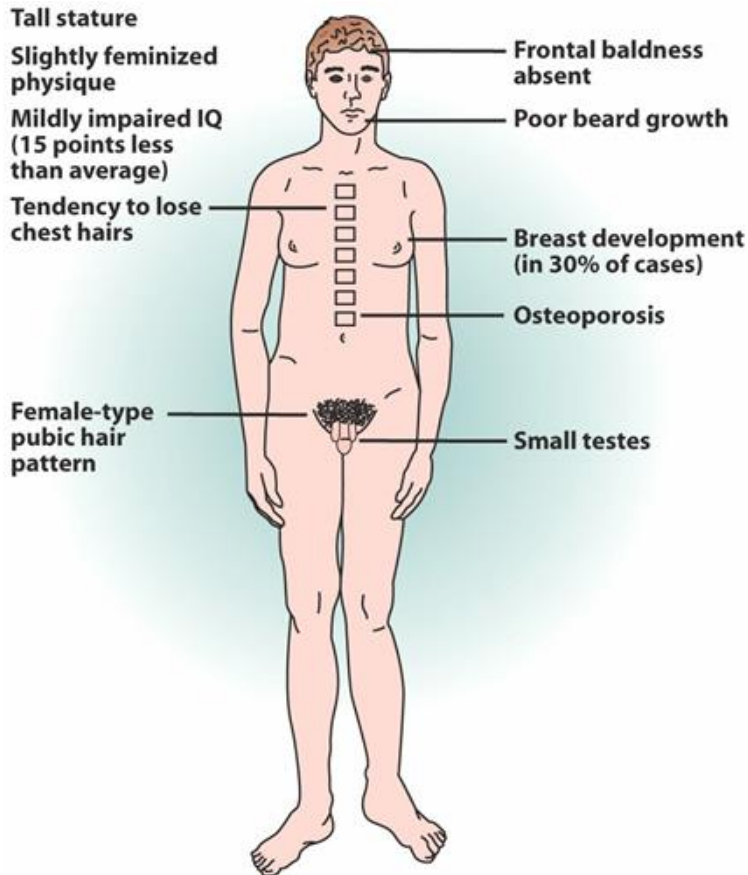
# Sindrome di Klinefelter



- **Aneuploidia cromosomica caratterizzata dalla triade sintomatologica:**
  - Ipogonadismo ipergonadotropo
  - Ginecomastia
  - Infertilità
- **Prevalenza:** 0.1-0.2% della popolazione maschile generale (in Italia 60.000 pazienti)  
2-3% della popolazione dei maschi infertili

Nell'80-90% dei casi la sindrome è caratterizzata da un cariotipo 47 XXY. Nel restante 10-20% dei casi, si riscontrano mosaicismi 46 XX/47 XXY e aneuploidie dei cromosomi sessuali di maggiore gravità con cariotipi 48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY o anomalie strutturali dei cromosomi X.

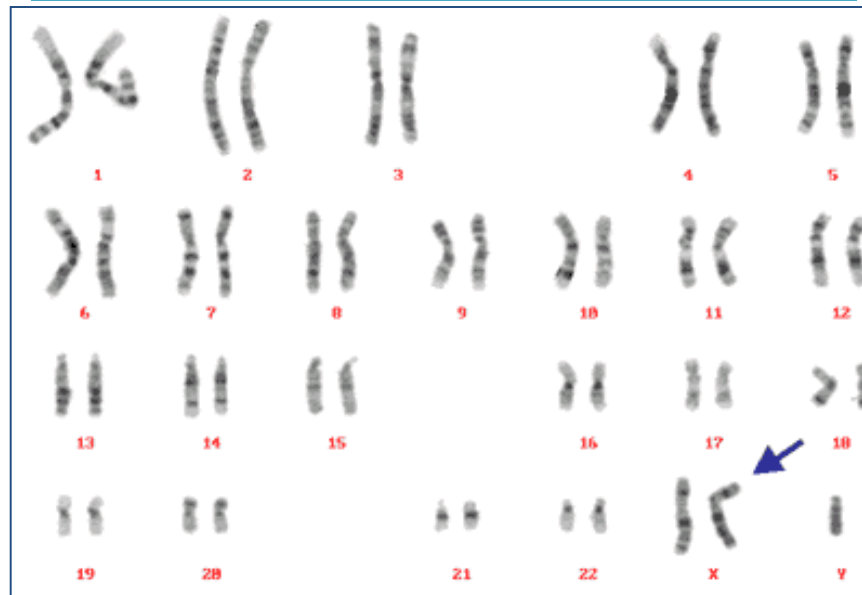
# SINDROME DI KLINEFELTER



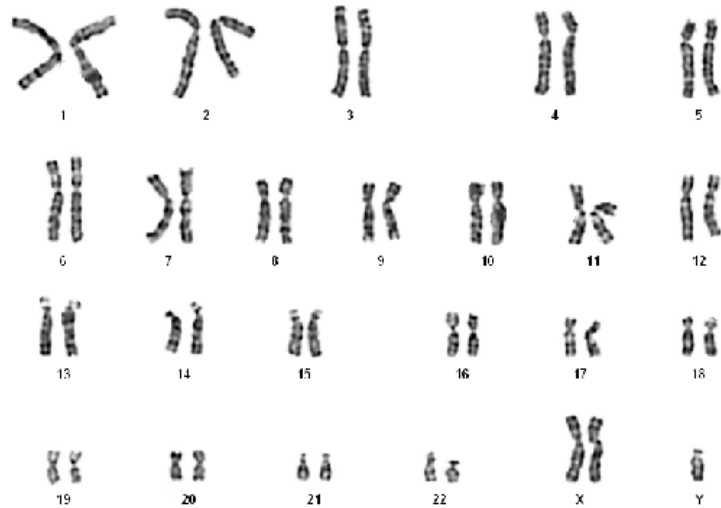
Feature	Frequency (%)
<b>Adults</b>	
Infertility <sup>7</sup>	>99
Azoospermia <sup>7</sup>	>95
Decreased facial hair <sup>7</sup>	60–80
Decreased pubic hair <sup>7</sup>	30–60
Abdominal adiposity <sup>31</sup>	~50
The metabolic syndrome <sup>31</sup>	46
Osteopenia <sup>52</sup>	~40
Type 2 diabetes <sup>31</sup>	10–39
Osteoporosis <sup>52</sup>	10
Mitral valve prolapse <sup>46</sup>	≤55
Breast cancer <sup>54,55</sup>	Increased risk (~50-fold <sup>a</sup> )
<b>Children</b>	
Learning disabilities <sup>6</sup>	>75
Gynecomastia <sup>6,26</sup>	38–75
Delayed speech development <sup>6</sup>	≥40
Increased height <sup>b,6</sup>	≥30
Decreased penis size <sup>6</sup>	10–25
Psychiatric disturbances <sup>6</sup>	25
Mediastinal cancers <sup>53</sup>	Increased risk (~500-fold <sup>a</sup> )
<b>All patients with Klinefelter syndrome</b>	
Small testes (<4 ml) <sup>7</sup>	>95
Increased gonadotropin levels <sup>7</sup>	>95
Decreased testosterone levels <sup>7</sup>	63–85
Cryptorchidism <sup>6,21</sup>	27–37
Congenital malformations (cleft palate and inguinal hernia) <sup>59</sup>	~18
Fractures <sup>9,45</sup>	Increased risk (2–40-fold <sup>a</sup> )

Karyotyping from lymphocyte culture of peripheral blood is the standard diagnostic technique.

## “Non-mosaic” 47, XXY



# “Mosaic” 47, XXY



Cognome:

Nome:

Data di nascita:

Inviante:

Cod. SP-0615 23562

Data prelievo: 16/06/2015

Campione: Sangue periferico

N. colture linfociti analizzate: 2

Bandeggio: GTG Risoluzione bandeggio: 400

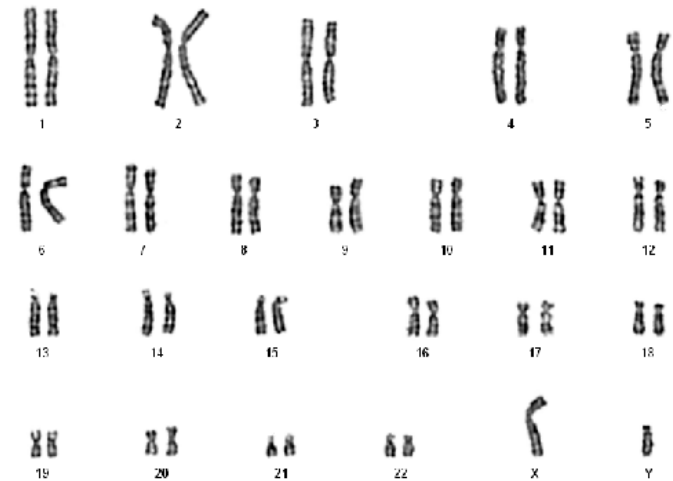
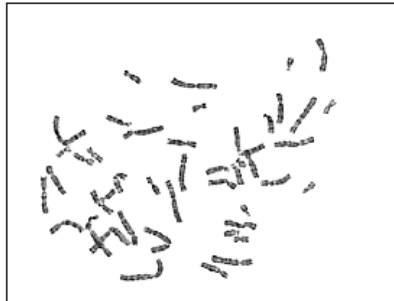
N.Metafasi: 20

Cariotipo: **mos47,XXY[24]/46,XY[76]**

Conclusioni: Cariotipo a mosaico con la presenza di due linee cellulari. Una linea cellulare a 47 cromosomi per la presenza di un cromosoma X sovrannumerario [24] ed una linea cellulare con cariotipo maschile normale [76]. Per una completezza prognostica relativa ai risvolti clinici del cariotipo osservato, si consiglia consulenza genetica clinica.

Data referto: 10/07/2015

*Specialista in Genetica Medica*



Cognome:

Nome:

Data di nascita:

Inviante:

Cod. SP-0615 23562

Data prelievo: 16/06/2015

Campione: Sangue periferico

N. colture linfociti analizzate: 2

Bandeggio: GTG Risoluzione bandeggio: 400

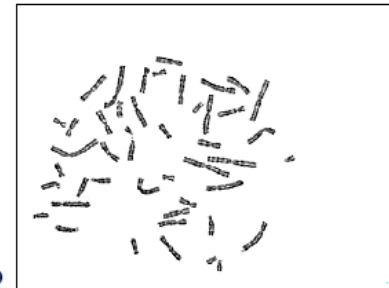
N.Metafasi: 20

Cariotipo: **mos47,XXY[24]/46,XY[76]**

Conclusioni: Cariotipo a mosaico con la presenza di due linee cellulari. Una linea cellulare a 47 cromosomi per la presenza di un cromosoma X sovrannumerario [24] ed una linea cellulare con cariotipo maschile normale [76]. Per una completezza prognostica relativa ai risvolti clinici del cariotipo osservato, si consiglia consulenza genetica clinica.

Data referto: 10/07/2015

*Specialista in Genetica Medica*



...in KS individuals the only cells that progress through meiosis are 46, XY cells, thus indicating that patients with spermatogenetic patches are individuals whose testicular tissue is mosaic.

Blanco et al., 2001

Bergere et al., 2002

Sciurano et al., 2009

Garcia-Quevedo et al., 2011

# Hidden mosaicism in patients with Klinefelter's syndrome: implications for genetic reproductive counselling<sup>†</sup>

L. Garcia-Quevedo<sup>1</sup>, J. Blanco<sup>1</sup>, Z. Sarrate<sup>1</sup>, V. Català<sup>2</sup>, L. Bassas<sup>3</sup>, and F. Vidal<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Unitat de Biologia Cel·lular, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, 08193 Barcelona, Spain <sup>2</sup>Prenatal Genetics, SL, 08036 Barcelona, Spain <sup>3</sup>Laboratori de Seminologia i Embriologia, Servei d'Andrologia, Fundació Puigvert, 08025 Barcelona, Spain

**BACKGROUND:** Most individuals with Klinefelter's syndrome (KS) are azoospermic but residual foci of spermatogenesis have been observed in some patients. However, no consistent predictive factors for testicular sperm extraction success have been established and mosaicism could be a factor to investigate. In this study, we have assessed the degree of mosaicism in somatic and germinal tissues in KS, the meiotic competence of 47,XXY germ cells and the aneuploidy rate of post-reductional cells.

**METHODS:** Five patients with KS previously diagnosed as pure 47,XXY have been studied. Samples from four donors were processed as controls. The chromosome constitution of lymphocytes, buccal mucosa and testicular tissue was assessed by interphase fluorescence *in situ* hybridization for chromosomes X, Y and 18. In meiotic figures, sex chromosome number and pairing was confirmed.

**RESULTS:** 46,XY cell lines were observed in all patients and tissues analysed. The degree of mosaicism (mean  $\pm$  SD) differed among tissues (lowest in lymphocytes:  $4.8 \pm 2.5\%$ ; highest in Sertoli cells:  $42.3 \pm 11.1\%$ ). Meiotic figures were found in three cases (KS1, KS2 and KS5), all of them showed an XY complement. Hyperhaploid post-reductional cells were found in all patients (range: 3.3–36.4%) and increased rates versus controls ( $P < 0.05$ ) were observed.

**CONCLUSIONS:** Diagnosis of homogeneous KS based on lymphocyte karyotyping should be contrasted in other tissues. Mucosa cells could help to better approximate the degree of germ cell mosaicism. Our results indicate that 47,XXY germ cells are not meiotically competent. Increased post-reductional aneuploidy rate is related to meiotic errors in 46,XY cells. Appropriate genetic counselling is recommended in KS.

# Effetti sullo sviluppo

- La degenerazione delle cellule germinali può essere causato da un effetto negativo dell'extra cromosoma X durante la segregazione dei cromosomi. Non è chiaro se lo sviluppo delle cellule germinali sia normale nell'embrione ai primi stadi di crescita.
- Nei neonati non affetti da SK, fino all'età di 6 mesi, l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadico è attivato in maniera significativa e si ha una produzione di FSH, LH, e, conseguenza. Si parla di un'attività normale. Si
- Dopo la nascita, il potenziale riproduttivo dei bambini pre-puberi con SK sembra essere già compromesso ma i meccanismi patogenetici che ne sono alla base non sono stati ancora elucidati
- Lo stesso fenomeno si osserva nei neonati SK, ma con valori di testosterone più bassi rispetto ai neonati con cariotipo normale, indicando un'alterata funzionalità delle cellule di Leydig (Lahlou et al, 2004).
- Successivamente, durante l'infanzia, nei soggetti SK, i livelli di testosterone, SHBG, FSH, LH, inibina B, AMH, E2 sono normali ma con un ridotto numero di spermatogoni.



# Effetti sulla pubertà

- Durante la pubertà, nei soggetti SK, si manifestano importanti modificazioni istologiche nei testicoli. Inizialmente, i testicoli aumentano di volume (fino ai 6 ml) grazie alla proliferazione delle cellule del Sertoli e di quelle interstiziali (Wikström et al, 2004).

**Non è chiaro se l'incremento delle concentrazioni plasmatiche o intratesticolari di testosterone, durante la pubertà, sia la causa della rapida distruzione dei tubuli seminiferi**

- La degenerazione dello stroma interstiziale è accompagnato da un decremento del volume testicolare fino alle dimensioni pre-puberale (2-4 ml).

# Sindrome di Klinefelter (SK)

**A causa del fenotipo estremamente variabile, spesso la diagnosi non viene effettuata precocemente:**

soltanto il 25% degli uomini adulti con SK ha ricevuto una diagnosi, e meno del 10% dei pazienti viene diagnosticato prima della pubertà.

**Molto spesso la diagnosi viene effettuata durante il work-up diagnostico dell'infertilità !**

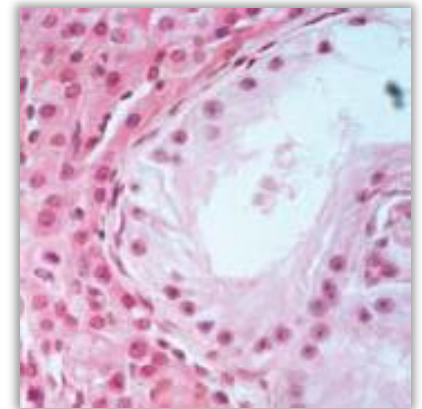
# IL PAZIENTE SK È INFERTILE (>99%)

## Liquido seminale:

azoospermia non ostruttiva (NOA) (95%)  
oligoastenoteratozoospermia severa (5%)

## Tessuto testicolare:

sclerosi e ialinosi dei tubuli seminiferi  
alterata funzionalità delle cellule del Leydig  
riduzione del numero di cellule germinali  
spermatogenesi focale



**Table III** Presence of spermatozoa in ejaculates of adult men with Klinefelter syndrome.

Study ID	Number of participants	Age of participants	Results (spermatozoa in ejaculate)
Boume <i>et al.</i> (1997)	1	29 years	1/1 (100%)
Kitamura <i>et al.</i> (2000)	25	28–37 years (TESE positive, others unknown)	4/52 (7.7%)
Crüger <i>et al.</i> (2001)	1	28 years	1/1 (100%)
Tachdjian <i>et al.</i> (2003)	1	27 years	1/1 (100%)
Kamischke <i>et al.</i> (2003)	57 (one mosaic)	Mean age 29 years	4/57 (7.4%)
Lanfranco <i>et al.</i> (2004)	131 (one mosaic)	18–74 years	11/131 (8.4%)
Aksglaede <i>et al.</i> (2008)	27	15–52 years	2/27 (7.4%)
Selice <i>et al.</i> (2010)	84	15–58 years	7/84 (8.3%)
Totals	328	15–74 years	31/327 (9%)

**media=9.1%**

Quindi, nella stragrande maggioranza dei casi, l'unica possibilità di concepimento per i pazienti SK è tentare di recuperare gli spermatozoi dai testicoli !!!

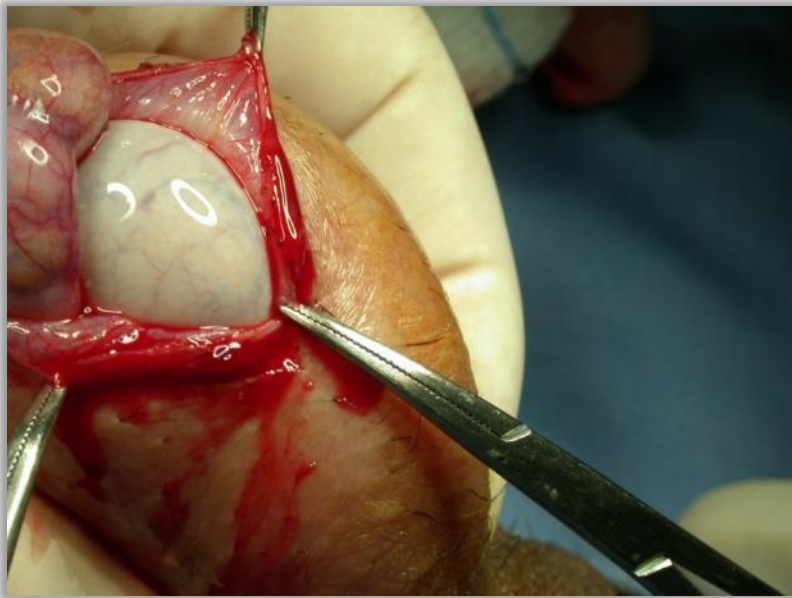
# COME SI FA?

**Le tecniche di prelievo chirurgico nei soggetti  
azoospermici con SK**

# LE TECNICHE DI PRELIEVO CHIRURGICO DI SPERMATOZOI DAL TRATTO GENITALE

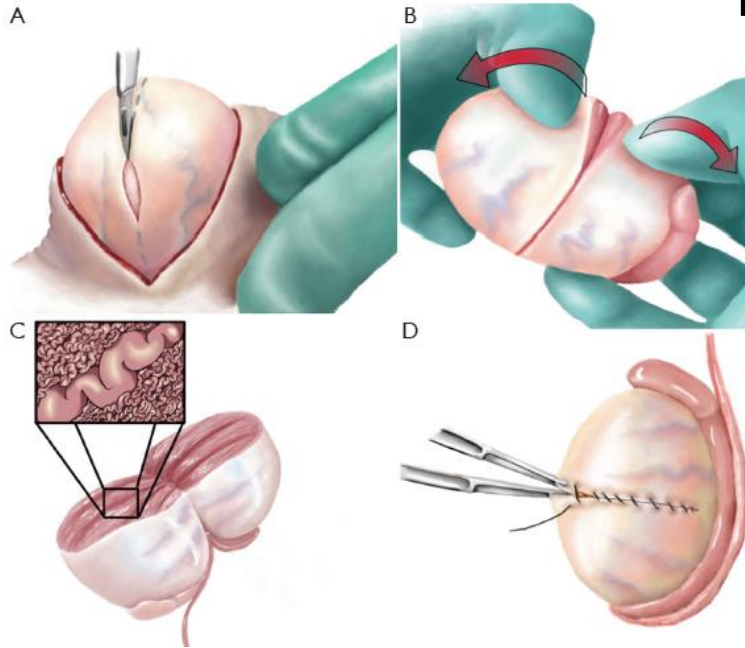
- **PESA**
- **MESA**
- **TESA/TEFNA**
- **ESE**
- **TESE**
- **microTESE**

# TESE: *testicular sperm extraction*



# microTESE

Flannigan et al, Transl Androl Urol 2017



In molti testicoli di pazienti affetti da NOA, foci di spermatogenesi residua sono distribuiti in maniera eterogenea nel parenchima testicolare. L'utilizzo del microscopio operatore a 15-24 ingrandimenti permette di identificare i tubuli più larghi ed opachi, molto probabilmente sede di spermatozoi. Questi tubuli vengono asportati e "passati" al biologo, che in maniera molto meticolosa, analizzerà il campione prelevato.

I testicoli vengono esposti per  $2/3$  o  $3/4$  della circonferenza attraverso una sezione equatoriale o para-equatoriale. In tal modo, si ottiene una vasta esposizione dei tubuli seminiferi, seguendo la fisiologica distribuzione dei vasi intratesticolari.

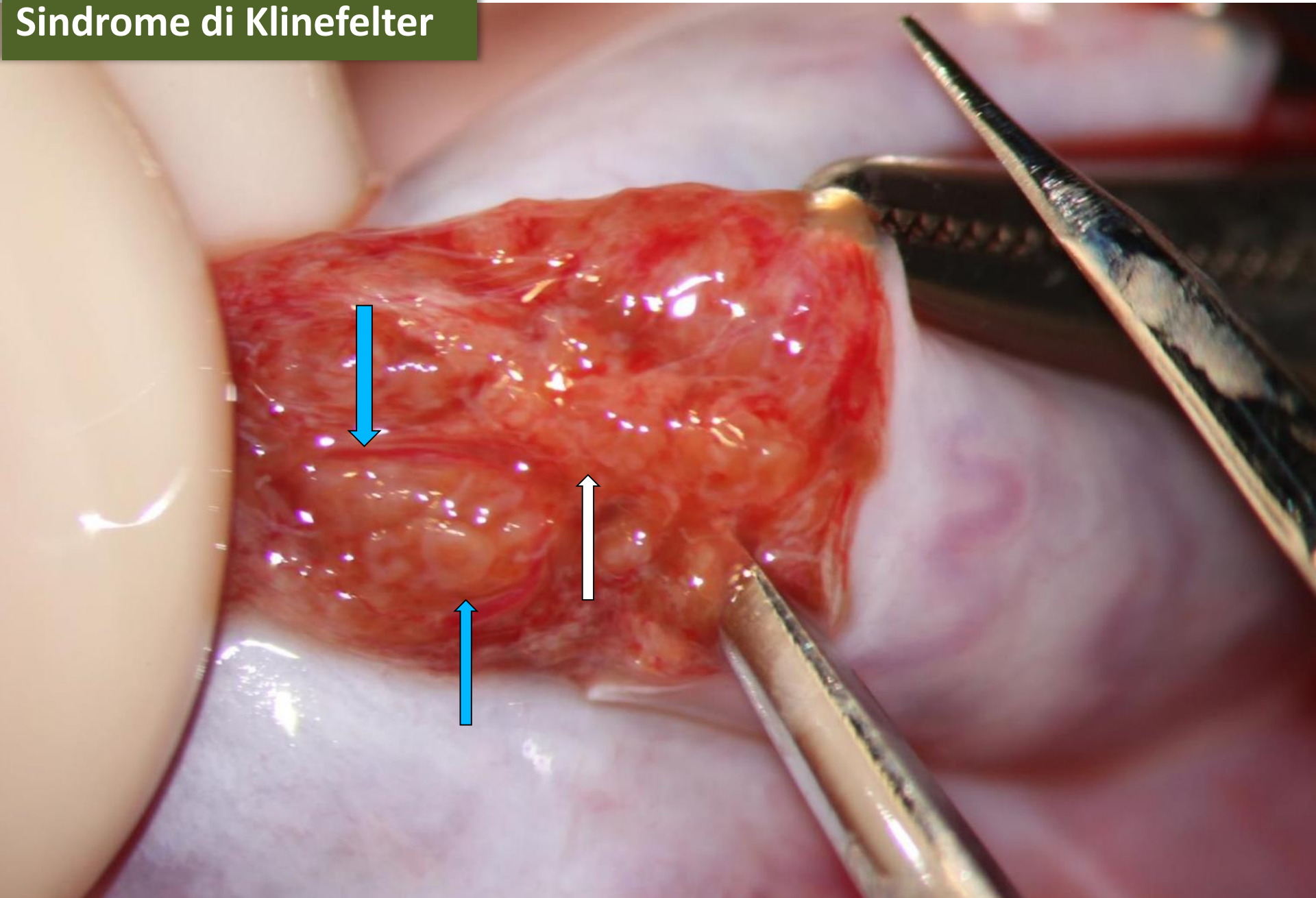




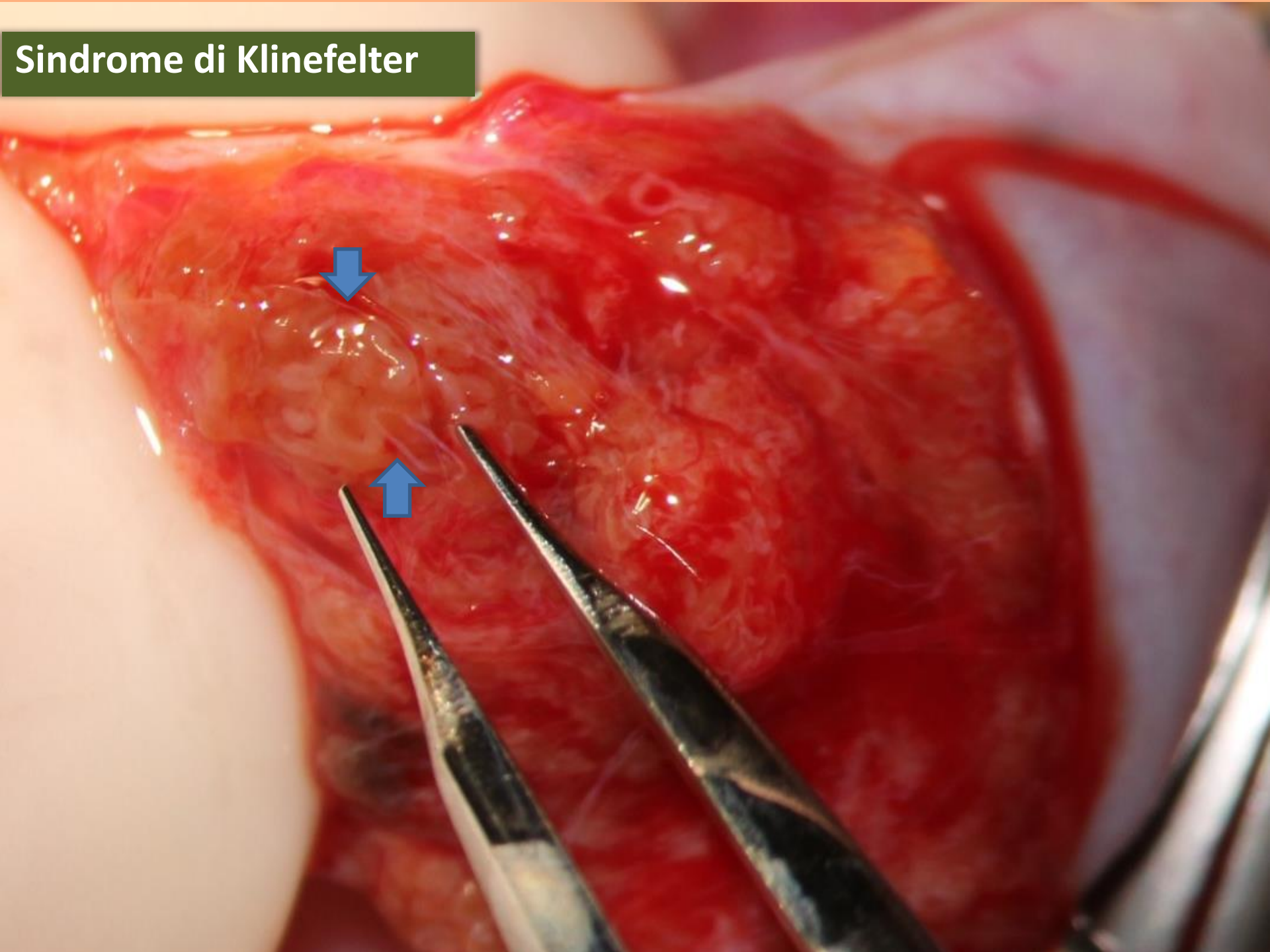
# Sindrome di Klinefelter



# Sindrome di Klinefelter

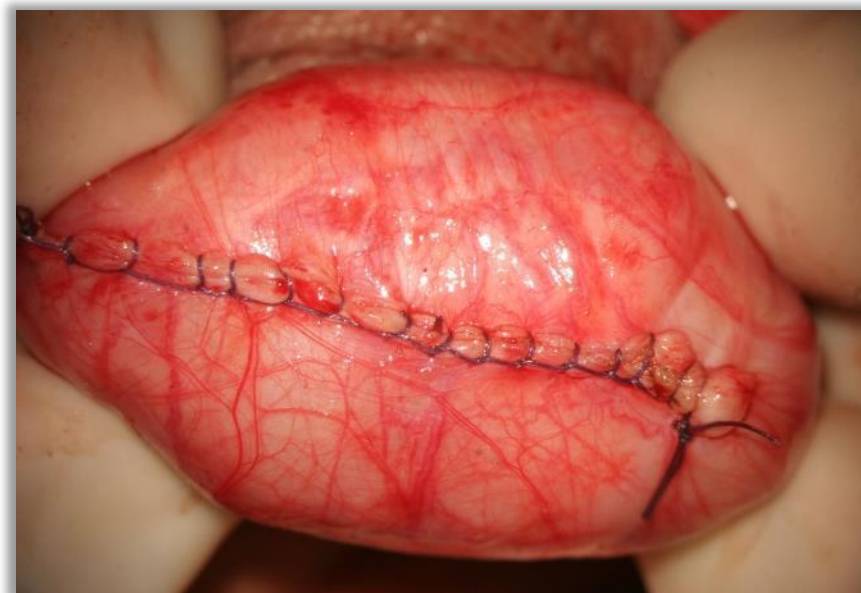
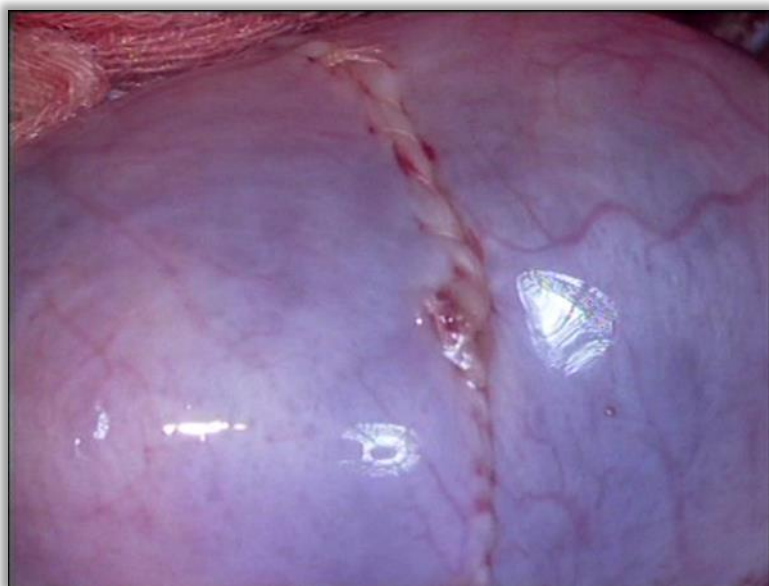


# Sindrome di Klinefelter



# microTESE

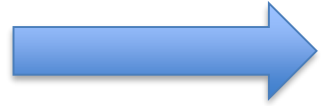
Esito finale della procedura chirurgica



Una volta prelevati, gli spermatozoi vengono crioconservati in azoto liquido (-190 °C)







Questa pagina è in [inglese](#) | Vuoi tradurla? [Traduci](#) [No](#) [Non tradurre mai inglese](#)

29 November 13 17:24:37 :: Andros

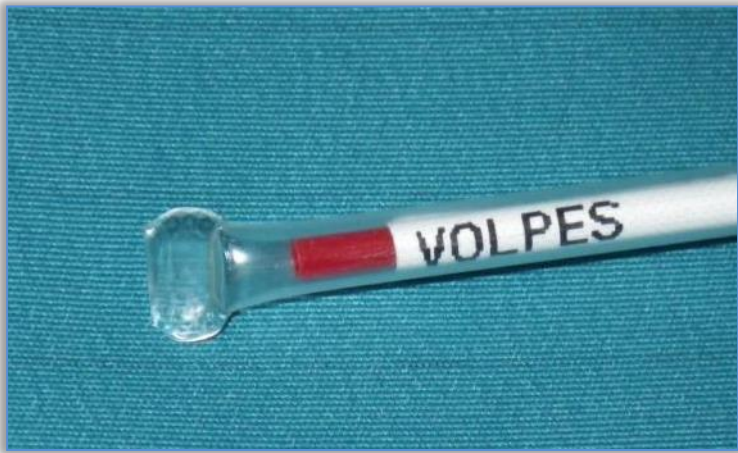
**PLANER**  
www.planer.com

**My Dashboard** | **Alarms/Events** | **Manager** | **Setup**

**Overview** | Refrigerated | Monitor Point | Scheduler | Information

Overview

Refrigerated 	Monitor Point 	Scheduler 
------------------	-------------------	---------------







**QUALE LA MIGLIORE TECNICA DI PRELIEVO  
CHIRURGICO NELLE AZOOSPERMIE NON OSTRUTTIVE  
“IN GENERALE” (“EVIDENCE BASED”) ?**



# Systematic review

Andrology, 2014

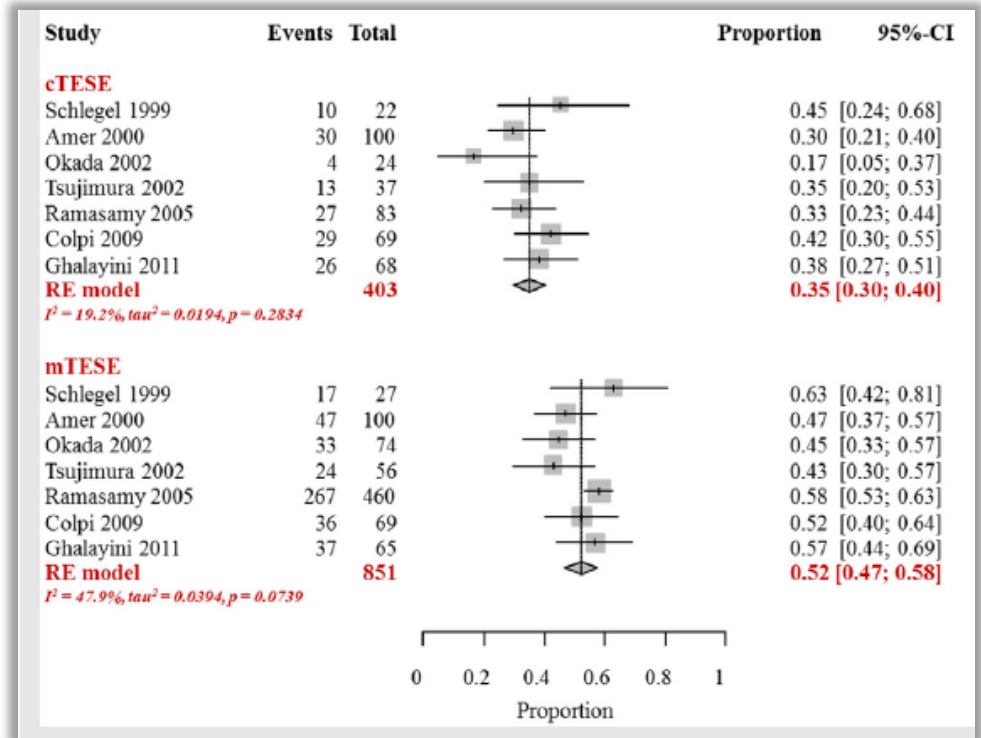
**Table 1** Summary of characteristics of included studies

Study	Design	Participants	Intervention	Outcome
Schlegel (1999)	Prospective, non-randomized	49 NOA patients	Conventional multiple TESE ( $n = 22$ attempts) MicroTESE ( $n = 27$ attempts)	Sperm retrieval rate (SRR), average retrieval per sample, fertilization rate
Amer <i>et al.</i> (2000)	Prospective, non-randomized	100 NOA patients with bilateral identical histopathology	On one side conventional single TESE ( $n = 100$ testes) On other side microTESE ( $n = 100$ testes)	SRR, weight of testicular tissue, sonographic FU at 1, 3 and 6 months
Okada <i>et al.</i> (2002)	Retrospective	98 NOA patients	Conventional multiple TESE ( $n = 24$ attempts) MicroTESE ( $n = 74$ attempts)	SRR according to histology, sonographic FU at 1 and 6 months
Tsujimura <i>et al.</i> (2002)	Retrospective	93 NOA patients	Conventional multiple TESE ( $n = 37$ attempts) MicroTESE ( $n = 56$ attempts)	SRR, mean operating time, SRR according to histology, microscopical findings during operation
Ramasamy <i>et al.</i> (2005)	Retrospective	435 NOA patients	Conventional multiple TESE ( $n = 83$ attempts) MicroTESE ( $n = 460$ attempts)	SRR according to histology, sonographic and endocrine FU at 3 and 6 months
Colpi <i>et al.</i> (2009)	Controlled, pseudo-randomized	154 NOA patients	Conventional single TESE ( $n = 117$ testes) MicroTESE ( $n = 78$ testes)	SRR according to histology, testicular volume and FSH
Ghalayini <i>et al.</i> (2011)	Controlled, pseudo-randomized	133 NOA patients	Conventional multiple TESE ( $n = 68$ attempts) MicroTESE ( $n = 65$ attempts)	SRR according to histology, testicular volume and endocrine factors

**SPERM RETRIEVAL RATE (SRR) significantly higher with microTESE (42.9-63%) versus TESE (16.7-45%)**

# Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis

Aaron M. Bernie, M.D., M.P.H.,<sup>a</sup> Douglas A. Mata, M.D., M.P.H.,<sup>b</sup> Ranjith Ramasamy, M.D.,<sup>c</sup> and Peter N. Schlegel, M.D., F.A.C.S.<sup>a</sup>



Meta-analysis of the association of cTESE vs. micro-TESE with SR outcome for men with nonobstructive azoospermia.

**MicroTESE was 1.5 times more likely to result in successful SR as compared with TESE !**



**QUALE LA PROBABILITÀ DI RECUPERO DI  
SPERMATOZOI CHIRURGICO MA NEI PAZIENTI AFFETTI  
DA SK ('EVIDENCE BASED') ?**



## Klinefelter syndrome: does it confer a bad prognosis in treatment of nonobstructive azoospermia?

Mustafa Emre Bakircioglu, M.D.,<sup>a,b</sup> Ulun Ulug, M.D.,<sup>a</sup> Halit Firat Erden, M.D.,<sup>b</sup> Suleyman Tosun, M.D.,<sup>a</sup> Asina Bayram, B.S.,<sup>a</sup> Nadir Ciray, M.D.,<sup>b</sup> and Mustafa Bahceci, M.D.<sup>b</sup>

**TABLE 1**

**Patient characteristics and sperm recovery.**

Parameter	Klinefelter syndrome	NOA	P value
Micro-TESE procedures, n	106	379	
Male age, y	34.3 ± 5.9	35.2 ± 5.9	.174
Female age, y	29.2 ± 5.5	30.9 ± 5.2	.005
Sperm recovery, n (%)	50 (47)	188 (50)	.723

*Note:* NOA = nonobstructive azoospermia; micro-TESE = microsurgical testicular sperm extraction.

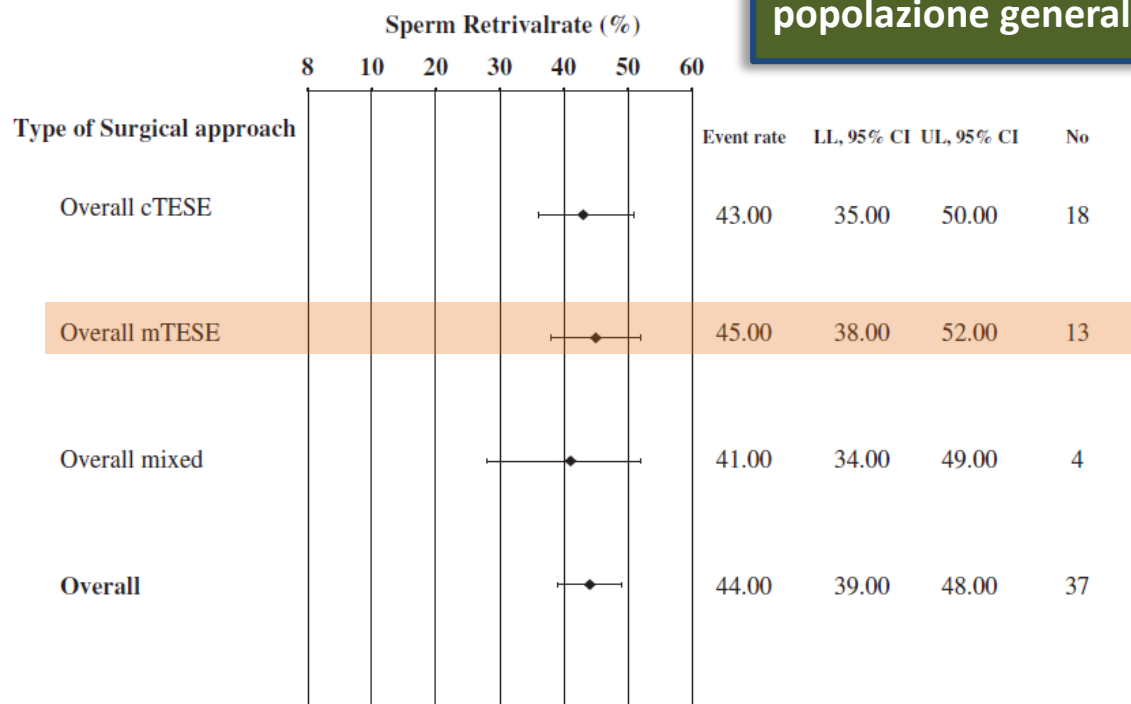
*Bakircioglu. TESE-ICSI is useful in Klinefelter syndrome. Fertil Steril 2011.*



## Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis

Giovanni Corona<sup>1,†</sup>, Alessandro Pizzocaro<sup>2,†</sup>, Fabio Lanfranco<sup>3,†</sup>,  
 Andrea Garolla<sup>4,†</sup>, Fiore Pelliccione<sup>2</sup>, Linda Vignozzi<sup>5</sup>,  
 Alberto Ferlin<sup>4</sup>, Carlo Foresta<sup>4</sup>, Emmanuele A. Jannini<sup>6</sup>,  
 Mario Maggi<sup>5</sup>, Andrea Lenzi<sup>7</sup>, Daniela Pasquali<sup>8</sup>, Sandro Francavilla<sup>9,\*</sup>,  
 and On behalf of the Klinefelter ItaliaN Group (KING)

Il fatto di non avere identificato una differenza statisticamente significativa con microTESE versus TESE può essere dovuto al fatto che il ridotto volume testicolare dei soggetti SK può limitare i vantaggi documentati della microTESE in una popolazione generale NOA



**Figure 2** Sperm retrieval rate (SRR) per testicular sperm extraction (TESE) cycle according to the type of surgical approach. cTESE = conventional TESE; mTESE = microsurgical-TESE.

**ANCORA OGGI PERO' NON SI DISPONE DI UN UNICO PARAMETRO CLINICO O  
LABORATORISTICO PREDITTIVO DEL RECUPERO DI SPERMATOZOI DAL  
TRATTO GENITALE!**

Non dire  
gatto se non  
ce l'hai nel  
sacco!



# PREDICTIVE FACTORS FOR SPERM RETRIEVAL IN PATIENTS NOA AFFECTED BY KLINEFELTER SYNDROME

Testosterone  
levels above  
7.5 nmol/L  
(positive  
effect)

LH levels  
below 17.5  
UI/L  
(positive  
effect)

Treatment with Testosterone  
(debated)

Current evidence does not  
justify postponing clinically-  
indicated androgen treatment  
in adolescent boys with KS for  
fear of reducing their future  
fertility and TESE prospects

Rohayem et al, Andrology 2015

Franik et al, Hum Reprod 2016



**PREDICTIVE FACTORS FOR SPERM RETRIEVAL IN PATIENTS NOA AFFECTED BY  
KLINEFELTER SYNDROME**

**RUOLO  
DELL'ETÀ  
(Controverso)**

# Klinefelter's syndrome

*Fabio Lanfranco, Axel Kamischke, Michael Zitzmann, Eberhard Nieschlag*

*Lancet* 2004; 364: 273–83

Institute of Reproductive  
Medicine of the University of  
Münster, Domagkstrasse 11,  
D-48129 Münster, Germany  
(F Lanfranco MD,  
A Kamischke MD,  
M Zitzmann MD,  
Prof E Nieschlag FRCP)

Correspondence to:  
Prof Eberhard Nieschlag  
[nieschl@uni-muenster.de](mailto:nieschl@uni-muenster.de)

Germ-cell depletion is evident even in the testes of 47,XXY infants and it progresses rapidly. Therefore, cryopreservation of semen samples might preserve future fertility in young men in whom Klinefelter's syndrome is identified before the time at which they present with infertility.<sup>117</sup> Cryopreservation of semen samples from boys in early puberty or containing very low numbers of spermatozoa is possible and should be offered to appropriate patients.<sup>118,119</sup>

Fertility and Sterility 2016; 105:249-255.

## **Testicular biopsy and cryopreservation for fertility preservation of pre-pubertal boys with Klinefelter syndrome: a pro/con debate**

Gies I, Oates R, de Schepper J, Tournaye H

*Given the expected increase in the number of diagnosed KS patients owing to the use of noninvasive prenatal testing, the probable questions of young KS patients and their parents regarding future fertility, and the fact that widespread apoptosis of spermatogonia occurs at onset of puberty, an attempt to increase the retrieval rates at TESE above those found in adult KS men by undertaking preservation techniques peripubertally has been initiated.*

*To date, however, only a limited number of KS adolescents have been examined, demonstrating no increases in the chances of finding sperm.*

# Adolescenti

**I tassi di recupero di spermatozoi dal tratto genitale negli adolescenti varia dallo 0 al 70% (studi molto piccoli), in maniera dipendente dall'età.**

**LA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NON DOVREBBE PERO' ESSERE OFFERTA AGLI ADOLESCENTI DI ETÀ INFERIORE AI 16 ANNI A CAUSA DEI BASSISSIMI TASSI DI RECUPERO DAL TRATTO GENITALE**

## O-015 Predictive factors of testicular spermatozoa retrieval in a population of 119 azoospermic males with Klinefelter syndrome

N. Rives<sup>1</sup>, M. Secco<sup>1</sup>, M. Bailly<sup>2</sup>, V. Mitchell<sup>3</sup>, A. Papaxanthos<sup>4</sup>, L. Sibert<sup>5</sup>, M. Albert<sup>6</sup>, J.M. Rigot<sup>3</sup>, F. Marcelli<sup>3</sup>, B. Clavier<sup>7</sup>, J. Selva<sup>8</sup>, C.H. Decanter<sup>3</sup>, B. Macé<sup>7</sup>

Of the 119 Klinefelter's patients biopsied, 47 (39.50%) patients had successful sperm recovery but only 2.8% of males with previous androgen treatment had spermatozoa.

**Conclusion:** In XXY males, the potential for successful sperm retrieval decreases with age and considering a previous androgen treatment. However, when spermatozoa are retrieved, a good pregnancy rate is obtained after ICSI. XXY pubertal males should be counseled for sperm banking as soon as the diagnosis is performed and any case before any substitutive androgen treatment.

*Abstracts of the 27th Annual Meeting of ESHRE, Stockholm, Sweden, 3 July – 6 July, 2011*

## Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis

Giovanni Corona<sup>1,†</sup>, Alessandro Pizzocaro<sup>2,†</sup>, Fabio Lanfranco<sup>3,†</sup>,  
Andrea Garolla<sup>4,†</sup>, Fiore Pelliccione<sup>2</sup>, Linda Vignozzi<sup>5</sup>,  
Alberto Ferlin<sup>4</sup>, Carlo Foresta<sup>4</sup>, Emmanuele A. Jannini<sup>6</sup>,  
Mario Maggi<sup>5</sup>, Andrea Lenzi<sup>7</sup>, Daniela Pasquali<sup>8</sup>, Sandro Francavilla<sup>9,\*</sup>,  
and On behalf of the Klinefelter ItaliaN Group (KING)

*“In contrast to this view, the present data show that successful  
SRR in KS is independent of age”*

*“Accordingly, it has been reported that the progressive hyalinization of seminiferous  
tubules which characterizes KS testes after puberty is not ubiquitous and it is possible to  
observe tubules with normal residual activity”.*

# PRESERVAZIONE FERTILITÀ NELL'ADOLESCENTE O RECUPERO SPERMATOZOI PRE-ICSI?

Possiamo concludere che, in relazione alla documentata e certa progressiva ialinizzazione dei tubuli seminiferi ed alla crescente deplezione delle cellule germinali, è comunque consigliabile crioconservare spermatozoi (eiaculati o testicolari) al fine di preservare la fertilità futura, negli adolescenti di età superiore a 16 anni.

# Le tecniche di fecondazione assistita



Fino all'avvento della ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection), circa 20 anni addietro, posta la diagnosi di azoospermia, l'unica possibilità per ottenere una gravidanza era quella di ricorrere al seme di donatore.

Oggi, invece, come ampiamente documentato, è possibile **prelevare i gameti dal tratto genitale** ed utilizzarli per la fecondazione in vitro.

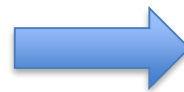


Poiché, come documentato, nelle azoospermie non si può avere certezza «a priori» di recuperare spermatozoi **NON È METODOLOGICAMENTE CORRETTO PER LE COPPIE CHE RIFIUTANO LA FECONDAZIONE ETEROLOGA** indurre la superovulazione in una partner di un paziente azoospermico prima di avere la certezza di avere recuperato gli spermatozoi !

Quindi, nei pazienti azoospermici che rifiutano la fecondazione eterologa è necessario eseguire sempre il prelievo testicolare in un tempo antecedente la stimolazione e crioconservare gli spermatozoi eventualmente recuperati, in attesa di poterli utilizzare.

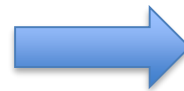
**PER LE COPPIE CHE, INVECE, ACCETTANO LA FECONDAZIONE ETEROLOGA, si può indurre la superovulazione nella partner ed eseguire il prelievo chirurgico di spermatozoi dal tratto genitale in maniera coeva al prelievo ovocitario.**

**Nel caso di recupero di spermatozoi**



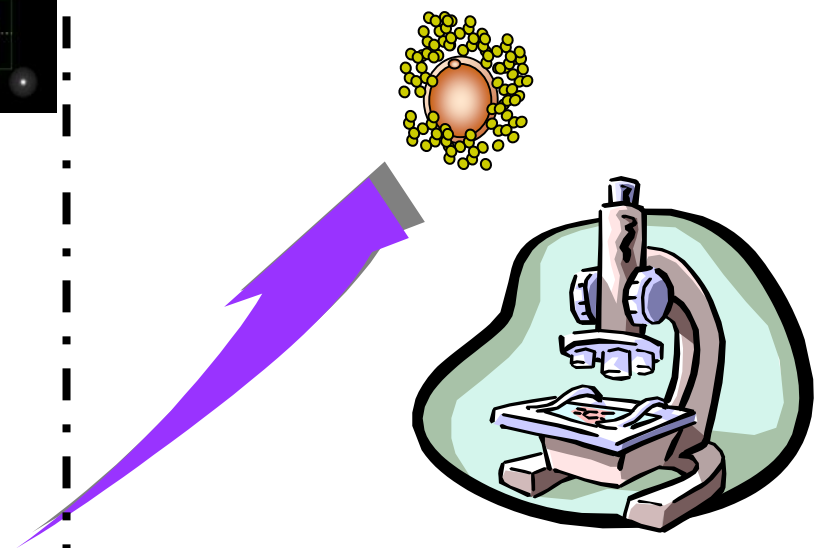
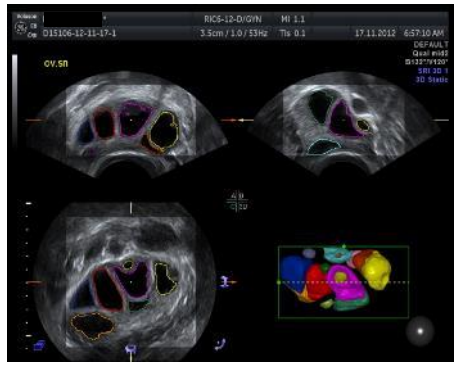
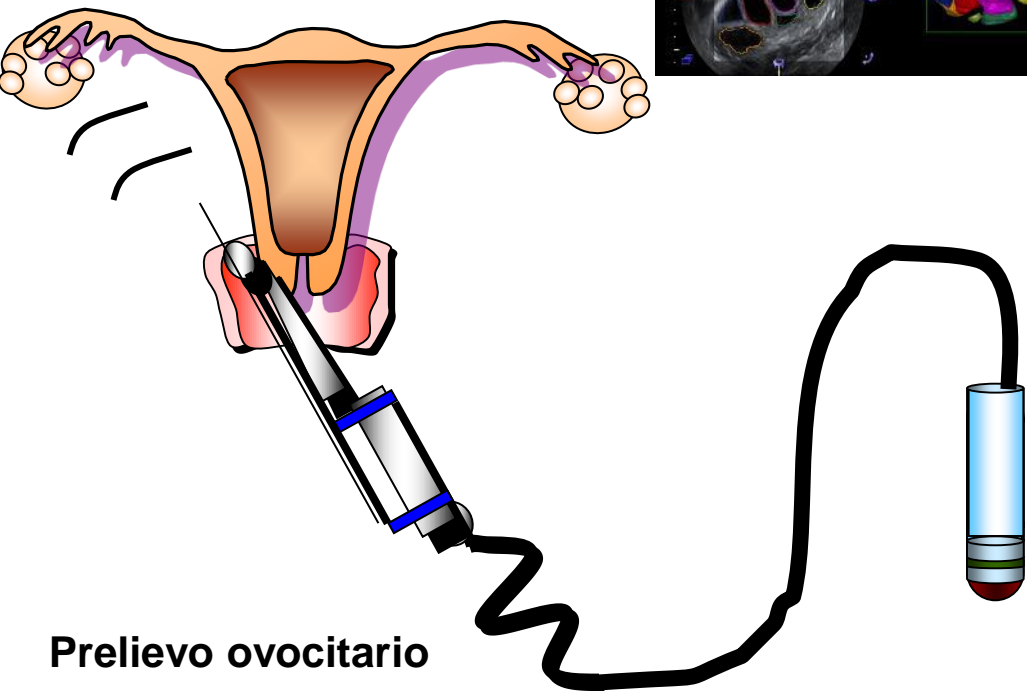
**ICSI CON SPERMATOZOI  
OMOLOGHI**

**Nel caso di mancato recupero di  
spermatozoi**



**ICSI CON SPERMATOZOI  
CRIOCONSERVATI DA DONATORE**



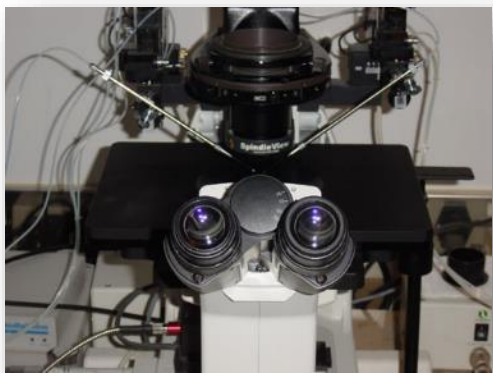


IVF Lab



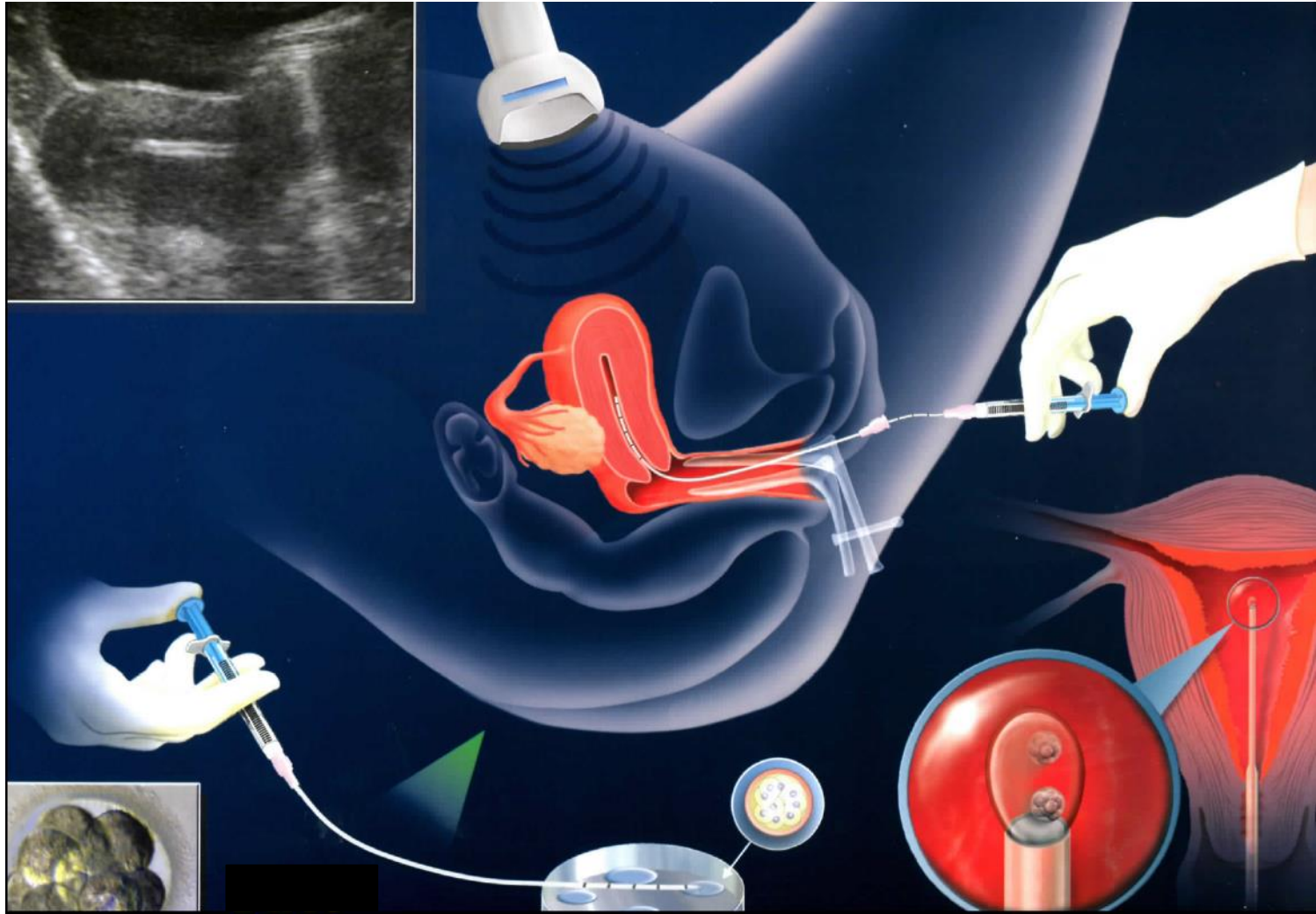
Inseminazione

ICSI



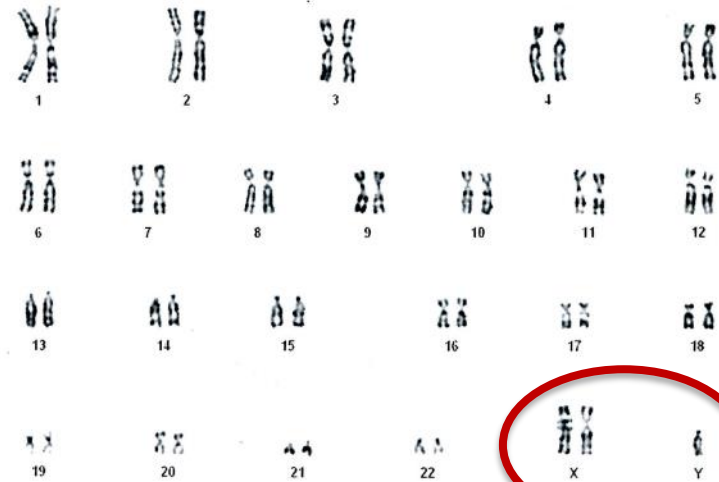
# Laser Assisted Zona Thinning (LAZT)







**RISULTATI DELLE TECNICHE DI  
FECONDAZIONE ASSISTITA IN VITRO  
EFFETTUATE CON SPERMATOZOI  
PRELEVATI DAL TRATTO GENITALE IN  
PAZIENTI KLINEFELTER**



Cognome:

Nome:

Cod. SP-0213 6406

Data prelievo:

Campione: Sangue periferico

N.culture linfociti effettuate: 2

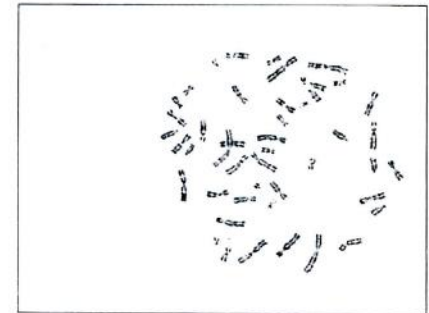
Bandeggio: GTG

N.Metafasi: 25

**Cariotipo: 47,XXY**

**Conclusioni:** Cariotipo maschile a 47 cromosomi con la presenza di un cromosoma X sovrannumerario. Tale anomalia cromosomica si correla al fenotipo clinico della S. di Klinefelter. Si consiglia consulenza genetica clinica.

Data referto: 04/03/2013



*Dott. Nicola Volpe*  
Specialista in Genetica Medica

UNILAB s.r.l.

Sede: Via Ausonia, 43 • 90144 Palermo • Tel. + 39 091 6785511 • Fax + 39 091 6785557 • Registro Imprese PA • Cod. Fisc. e P.Iva 05937390820

# Micro-TESE-ICSI IN NON-MOSAIC KLINEFELTER SYNDROME

**TABLE 2**

Intracytoplasmic sperm injection outcomes.

Bakircioglu et al, Fertil Steril 2011, 95, 1696-1699

Parameter	Klinefelter syndrome	NOA	P value
ICSI cycles	49	125	
Male age, y	32.5 ± 4.9	35.2 ± 5.5	.01
Female age, y	28.8 ± 4.9	30.2 ± 4.3	.07
MII oocytes, n	13.4 ± 7.0	12 ± 6.2	.64
Fertilization rate, %	57	65	.03
Embryos transferred, n	2.9 ± 0.9	2.9 ± 0.7	.98
Implantation rate, %	25	27	.6
Clinical pregnancy rate, n (%)	26/49 (53)	69/125 (55)	.8
Spontaneous abortion rate, n (%)	3/26 (12)	8/69 (11.5)	.9

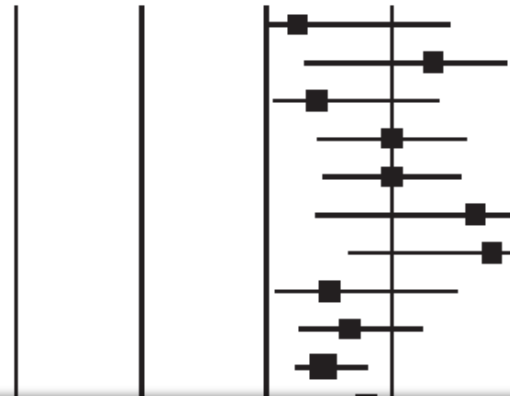
Note: ICSI = intracytoplasmic sperm injection; MII = metaphase II; NOA = nonobstructive azoospermia.

# Pregnancy rate

Study name

Event rate and 95% CI

Study name	Event rate	Lower limit	Upper limit
Tournaye et al., 1996	0.13	0.01	0.73
Palermo et al., 1998	0.67	0.15	0.96
Reubinoff, 1998	0.20	0.03	0.69
Levron et al., 2000	0.50	0.20	0.80
Friedler et al., 2001	0.50	0.22	0.78
Poulakis et al., 2001	0.83	0.19	0.99
Westlander et al., 2001	0.90	0.33	0.99
Bergere et al., 2002	0.25	0.03	0.76
Yamamoto et al., 2002	0.33	0.13	0.62
Staessen et al., 2003	0.23	0.11	0.40



Westl  
Ulug  
Gons  
Okad  
Okad  
Schif

**NO DIFFERENCE BETWEEN FRESH OR CRYOPRESERVED SPERM**

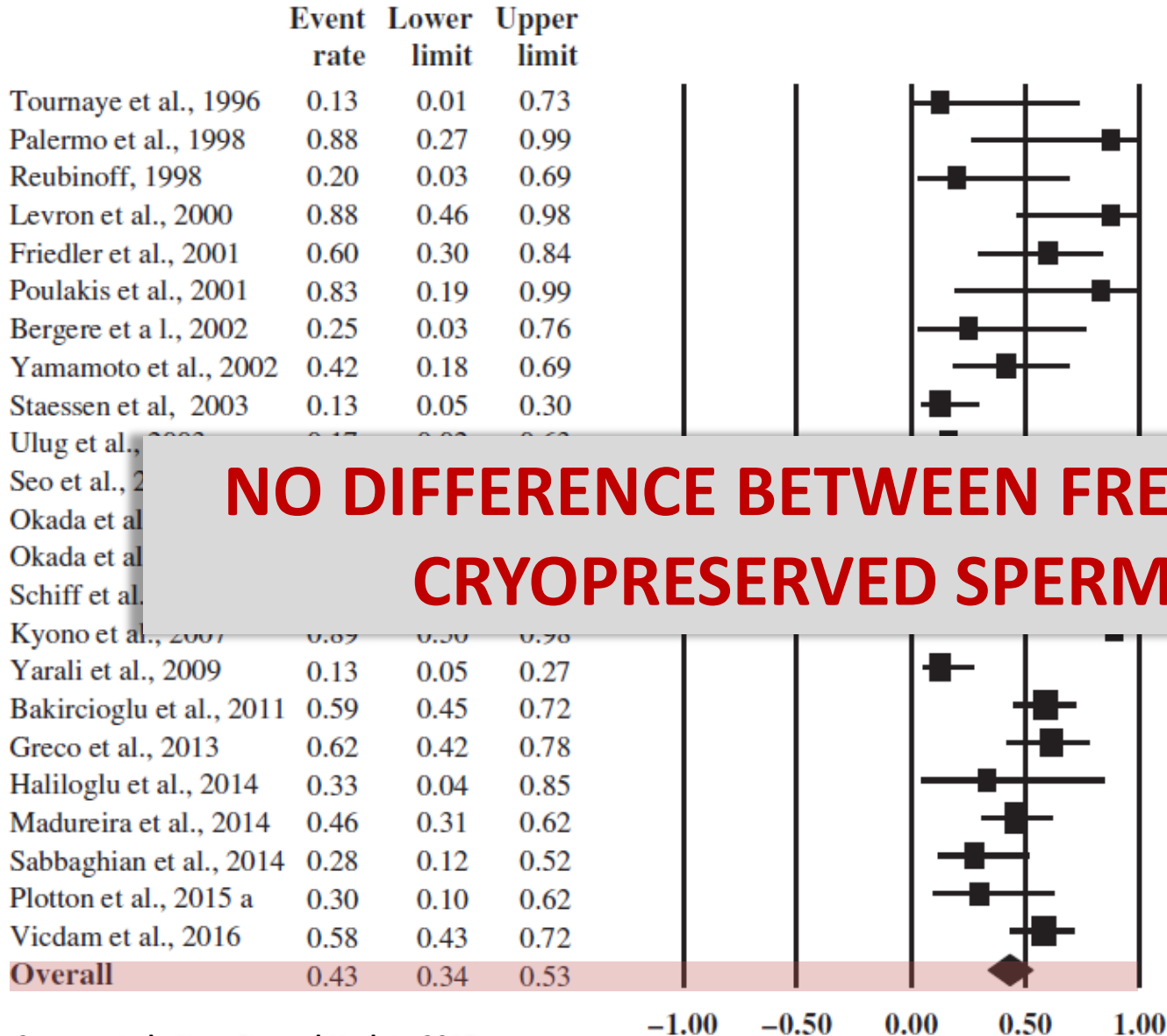
Kyono et al., 2007	0.78	0.42	0.94
Yarali et al., 2009	0.18	0.09	0.33
Bakircioglu et al., 2011	0.53	0.39	0.66
Greco et al., 2013	0.58	0.39	0.75
Haliloglu et al., 2014	0.33	0.04	0.85
Madureira et al., 2014	0.43	0.28	0.59
Sabbaghian et al., 2014	0.22	0.09	0.46
Plotton et al., 2015 a	0.40	0.16	0.70
Vicdam et al., 2016	0.53	0.39	0.68
<b>Overall</b>	<b>0.43</b>	<b>0.36</b>	<b>0.50</b>

-1.00 -0.50 0.00 0.50 1.00

Study name

Event rate and 95% CI

Live birth rate



**NO DIFFERENCE BETWEEN FRESH OR CRYOPRESERVED SPERM**

**Il follow-up dei ragazzi concepiti da padri affetti da  
Sindrome di Klinefelter non ha messo in evidenza  
un'aumentata incidenza di anomalie cromosomiche o  
fenotipiche.**

[Fertility and Sterility](#). 2016; 105:249-255.

**Testicular biopsy and cryopreservation for fertility preservation of pre-pubertal boys with Klinefelter syndrome: a pro/con debate**

[Gies I, Oates R, de Schepper J, Tournaye H](#)

# Esperienza microTESE Clinica ANDROS in pazienti con SK (1)

Pazienti trattati	Età (anni)	FSH (UI/L)	LH (UI/L)	T (ng/mL)	Volume testicolare (mL)	Esito istologico	Recupero spermatozoi	Gravidanza dopo ICSI	Trattamento pregresso con testosterone
M.L.	25	35,6	15,8	3,7	3,5 a sn; 2 a dx	Ialinosi tubulare. Iperplasia cellule Leydig	NO	//	NO
R.C.	30	26,2	17,1	2,9	3,2 a sn; 2,7 a dx	S. a sole cellule del Sertoli	Sì	Sì	Sì (fino a 6 mesi prima dell'intervento)
M.C.	28	21,9	12,9	3,4	3,6 a sn; 2,9 a dx	Ialinosi tubulare. Iperplasia cellule Leydig	NO	//	NO
M.D.	33	31,7	22,1	2,1	2,9 a sn; 2,1 a dx	S. a sole cellule del Sertoli	NO	//	Sì (fino a 9 mesi prima dell'intervento)
<b>A.S.</b>	<b>26</b>	<b>24,3</b>	<b>12,4</b>	<b>2,6</b>	<b>4,4 a sn; 3 a dx</b>	<b>Ialinosi tubulare. Iperplasia cellule Leydig</b>	<b>Sì</b>	<b>Sì (AB 9wks)</b>	<b>NO</b>

# Esperienza microTESE ANDROS Clinica in pazienti con SK (2)

Pazienti trattati	Età (anni)	FSH (UI/L)	LH (UI/L)	T (ng/mL)	Volume testicolare (mL)	Esito istologico	Recupero spermatozoi	Gravidanza dopo ICSI	Trattamento pregresso con testosterone
A.A.	23	31,6	13,8	5,7	3 a sn; 2 a dx	S. a sole cellule del Sertoli	NO	//	Sì (fino a 5 mesi prima dell'intervento)
<b>M.C.</b>	<b>34</b>	<b>30,2</b>	<b>20,1</b>	<b>2,6</b>	<b>3 a sn; 2,6 a dx</b>	<b>Ialinosi tubulare. Iperplasia cellule Leydig</b>	<b>Sì</b>	<b>Sì</b>	<b>NO</b>
A.T.	31	23,9	14,9	4,4	3 a sn; 2,8 a dx	Ialinosi tubulare. Iperplasia cellule Leydig	NO	//	NO
A.B.	35	29,7	16,1	2,2	4 a sn; 2 a dx	S. a sole cellule del Sertoli	NO	//	NO
R.P.	28	23,3	10,4	2,3	4 a sn; 3 a dx	S. a sole cellule del Sertoli	NO	//	Sì (fino a 9 mesi prima dell'intervento)

# CARATTERISTICHE CICLI ICSI ESEGUITI NELLA COPPIA IN CUI SONO STATI RECUPERATI SPERMATOZOI (PAZIENTE SK) E CON GRAVIDANZA PRESSO IL TERMINE!

CICLI ICSI	OVOCITI PRELEVATI	OVOCITI MATURI INSEMINATI	EMBRIONI OTTENUTI	EMBRIONI TRASFERITI	EMBRIONI NON CLIVATI	ESITO	NOTE
I (10/15)	7	7	1	1	Nessuno	Neg	
II (05/16)	8	8	4	2	2	Neg	
<b>III (03/17)</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>1 (blastocisti)</b>	<b>2</b>	<b>POS</b>	<b>Gravidanza singola (36<sup>a</sup> settimana gestazione)</b>



## TAKE-HOME MESSAGES

È utile preservare la fertilità negli adolescenti o giovani adulti SK mediante la crioconservazione di spermatozoi (dal liquido seminale o dopo prelievo testicolare)

La microTESE rappresenta la procedura “gold standard” per il recupero di spermatozoi nei soggetti SK

La percentuale di recupero chirurgico di spermatozoi nei pazienti SK è sovrapponibile a quella dei pazienti con azoospermia non ostruttiva con cariotipo normale.

Le percentuali di gravidanza nei pazienti SK sono sovrapponibili a quelle dei pazienti con azoospermia non ostruttiva con cariotipo normale



**Direttore**  
**Adolfo Allegra**

**Resp. dell'Unità di Medicina della Riproduzione**



*Aldo Volpes*

**Resp. dell'Unità di Medicina Fetale**



*Daniela Bagnasco*

**Resp. dell'Unità di Biologia Molecolare**



*Daniela Giambelluca*

**Biologi della Riproduzione**



*Francesca Sammartano*

**Anestesisti**

*Giovanni Licata*



*Alessia Toti*

*Eugenio Lo Duca*



*Martina Modica*

*Rossella Vitrano*



*Piero Scaglione*



**Psicologhe**



*Zaira Donarelli*



*Laura Salerno*

**Ginecologi**

*Francesco Coffaro*



*Angelo Marino*



**Urologo**

*Ignazio Gattuccio*



**Infermiera MdR**

*Giulia Fecarotta*



*Milena Gerbino*



**Coordinamento Ricerca**



***GRAZIE PER L'ATTENZIONE***

[adolfo.allegra@clinicaandros.it](mailto:adolfo.allegra@clinicaandros.it)

Grazie per  
l'attenzione e ...

Cerca persone, luoghi e cose

Home

OTTOBRE

... continuate a seguirci

THIS IS NOT A MIRACLE

ANDROS

Andros  
Medicina della  
Riproduzione  
@andros.clinica

Home

Recensioni

Foto

Informazioni

Persone a cui piace

Video

Newsletter App

Post

Gestisci tab

Crea una Pagina

Modifica informazioni del... + Crea e... Ti piace Altro Contattaci

Andros Medicina della Riproduzione  
7 h · €

FINALMENTE IN TRE.  
Tante coppie pensavano di poter vivere certi momenti solo in sogno. Invece, grazie alle tecniche di fecondazione assistita eseguite ad ANDROS, ce l'hanno fatta.  
Se vuoi saperne di più: <http://bit.ly/MedicinaDellaRiproduzione>

Medicina della Riproduzione  
Tecniche omologhe ed eterologhe

Medicina e salute · Palermo  
4.8 ★★★★★

Cerca post in questa Pagina

Piace a 2807 persone

234 persone sono state qui

Invita i tuoi amici a mettere "Mi piace" a questa Pagina

4.8 ★  
Visualizza recensioni

INFORMAZIONI

Ausegnis Viale Croce Rossa