

FERTILITA' MASCHILE: vecchie e nuove sfide in un ambiente a rischio



Cause endocrinologiche e genetiche

Enrico Ioverno

9 novembre 2024



DISCLOSURE

In qualità di RELATORE, ai sensi dell'art.76 sul Conflitto di Interessi dell'Accordo Stato-Regioni del 2 febbraio 2017, dichiaro che negli ultimi due anni ho avuto i seguenti rapporti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

NESSUNO

Dichiaro, inoltre, che i contenuti formativi esposti sono indipendenti da interessi commerciali.



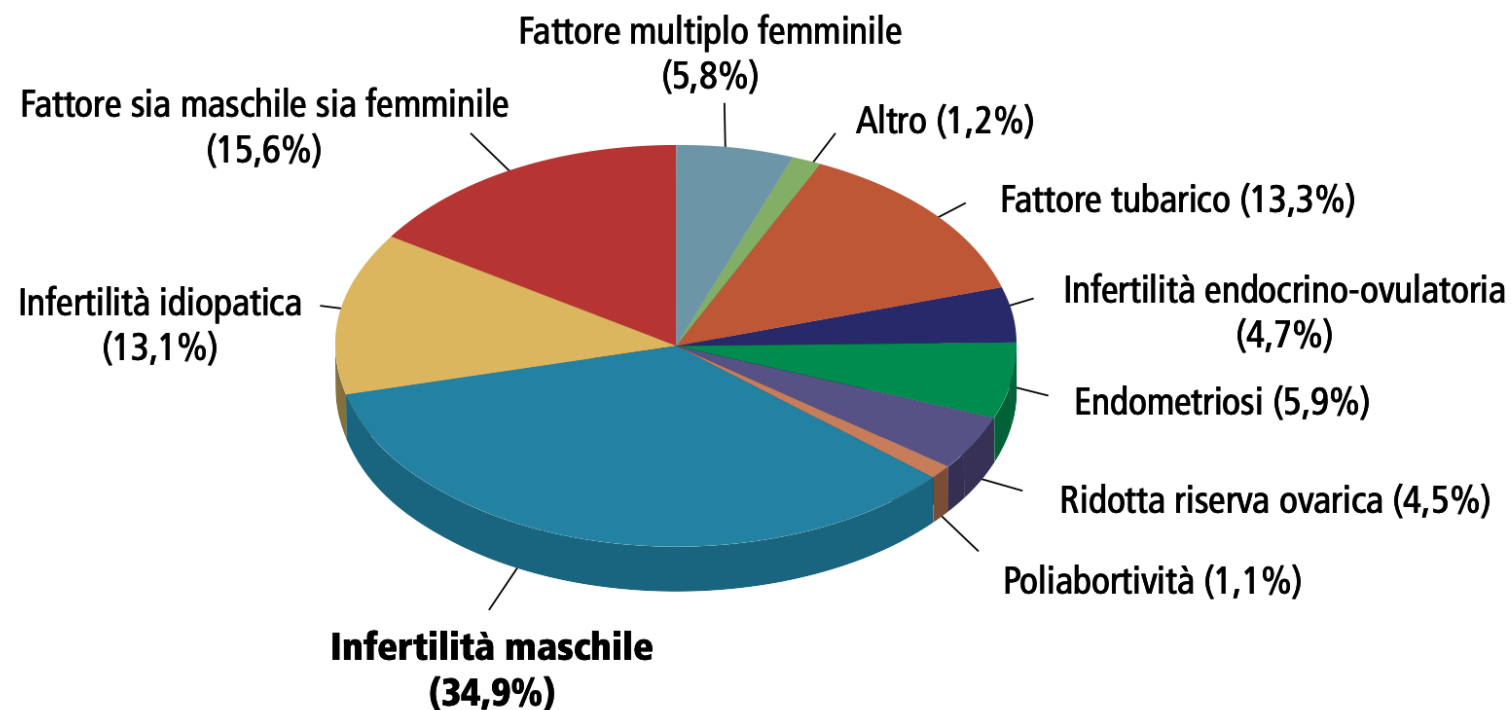


Figura 3.1 Distribuzione delle coppie infertili secondo le cause.

Cause principali di infertilità maschile

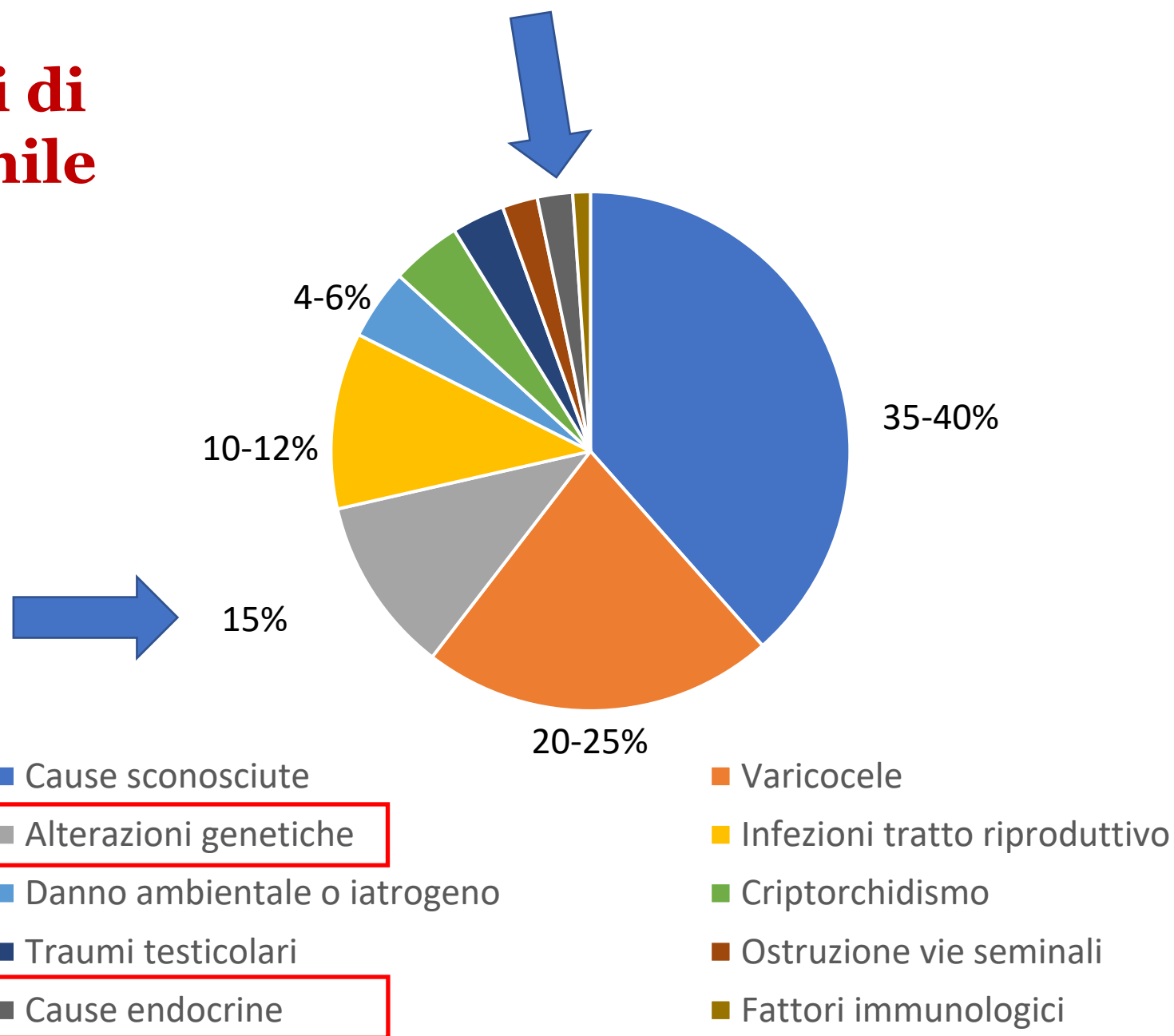


Tabella 2.1 Cause pre-testicolari di infertilità maschile

Genetiche

- Mutazioni di geni del cromosoma X (*X-linked*): sindrome di Kallmann, ipoplasia surrenalica congenita
- Mutazioni di geni non localizzati sui cromosomi sessuali (autosomiche): mutazioni del gene per il recettore del GnRH, mutazioni dei geni per l'LH o per l'FSH

Endocrine

- Ipogonadismo secondario
- Iperprolattinemia
- Ipopituitarismo
- Disfunzione tiroidea
- Ipercortisolismo
- Iperplasia surrenalica congenita

Iatrogene

- Assunzione di androgeni
- Assunzione di estrogeni

Malattie sistemiche croniche

- Diabete mellito
- Malnutrizione
- Insufficienza renale cronica
- Dialisi
- Epatopatie
- Emocromatosi

FSH, ormone follicolo-stimolante; LH, ormone luteinizzante.

Tabella 2.2 Cause testicolari di infertilità maschile

Genetiche

- Anomalie cromosomiche (47,XXY, 47,XYY, 46,XX, 45,X0, traslocazioni robertsoniane, traslocazioni reciproche, inversioni, duplicazioni e delezioni parziali, trisomia 21)
- Anomalie geniche (sindrome da insensibilità agli androgeni, sindrome dell'X fragile, microdelezioni della regione AZF del cromosoma Y)
- Anomalie cromosomiche confinate agli spermatozoi

Varicocele

Idrocele

Tumori testicolari

Traumi testicolari

Criptorchidismo

Torsione del funicolo spermatico

Iatrogene

- Chirurgia
- Radioterapia
- Chemioterapia

Infezioni del tratto urogenitale, orchite ed esiti post-orchitici

Malattie sistemiche

Autoimmunitarie

Tabella 2.3 Cause post-testicolari di infertilità maschile

Ostruzione congenita delle vie seminali

- Atresia dell'epididimo
- Atresia dei dotti deferenti
- Atresia delle vescicole seminali
- Agenesia del dotto eiaculatore
- Su base genetica per mutazione del gene *CFTR*

Infezione/inflammatione delle ghiandole sessuali accessorie maschili

- Prostatite
- Prostatite-vesciculite
- Prostatite-vescicolo-epididimite

Ostruzione acquisita delle vie seminali

- Postinfettiva
- Iatrogena

Disfunzioni eiaculatorie

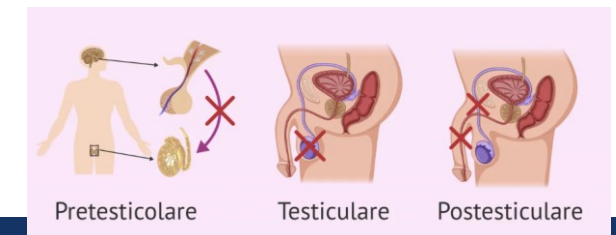
- Aneiaculazione
- Eiaculazione retrograda (diabete mellito; iatrogena)

Autoimmunitaria

- Presenza di anticorpi antispermatozoo

Malformazioni del pene e dell'uretra

Ipospadi

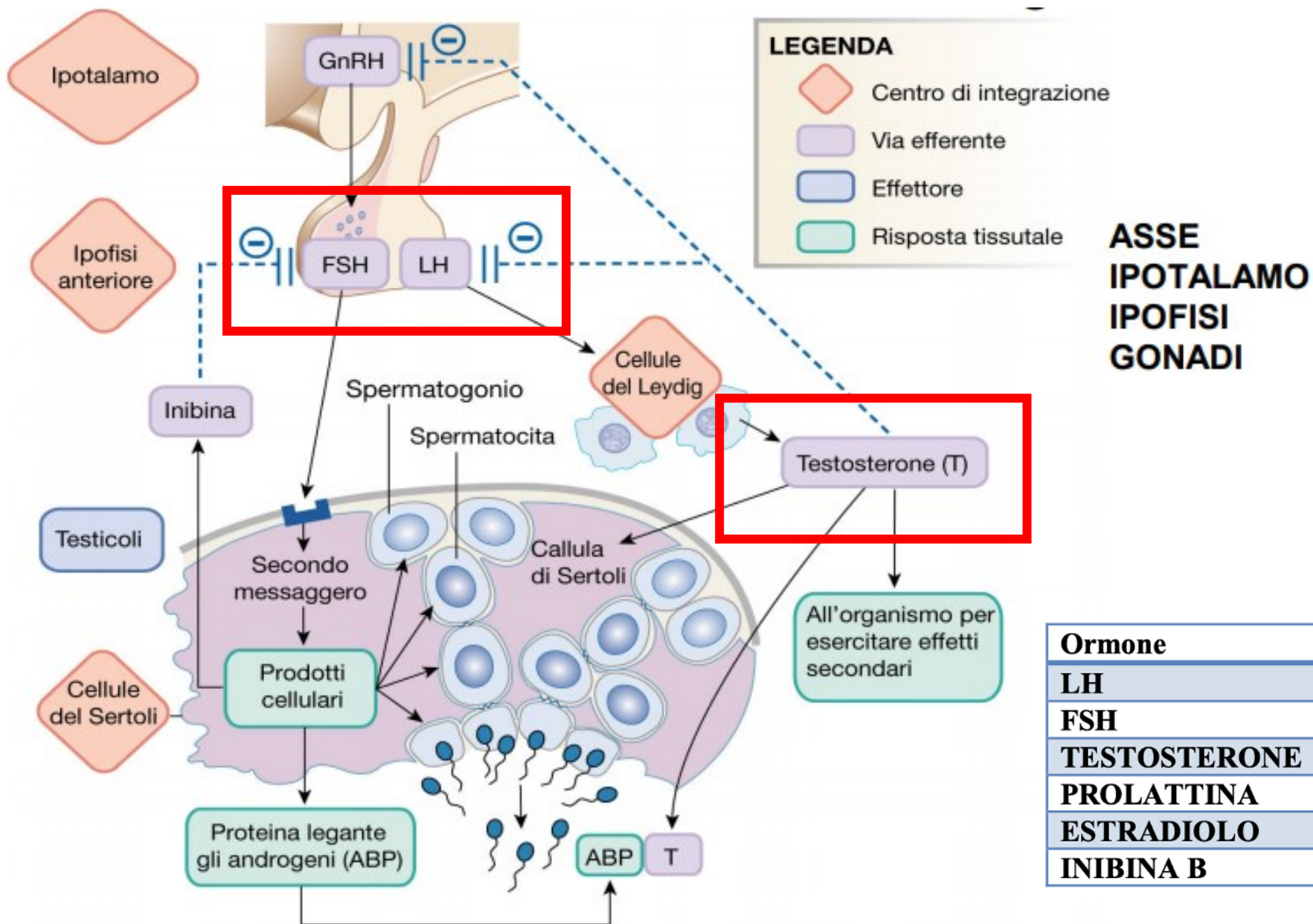


Criteria di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche

Cause endocrine

- Ipogonadismo primitivo/secondario
- Iperprolattinemia
- Ipopituitarismo
- Disfunzione tiroidea (ipo/ipertiroidismo)
- Ipercortisolismo
- Iperplasia surrenalica congenita
- Iatrogene: assunzione di androgeni/estrogeni
- Diabete mellito
- Obesità e disfunzione endocrina
- Endocrinopatie, stato ossidativo della riproduzione maschile





Ormone	Intervallo di normalità	
LH	1.70-8.60	mUI/mL
FSH	1.50-12.40	mUI/mL
TESTOSTERONE	10.4-38.20	mmol/L
PROLATTINA	4.00-15.20	ng/mL
ESTRADIOLO	25.00-107.00	pg/mL
INIBINA B	80.00-380.00	pg/mL



Rapporti sulle endocrinopatie e il loro impatto sulla riproduzione maschile.

Endocrinopatia	Cambiamenti nella riproduzione maschile
Ipogonadismo ipogonadotropo (Genetico: sindrome di Kallman)	Pubertà ritardata e infertilità causate da un malfunzionamento della migrazione dei neuroni che secernono GnRH; cessazione della secrezione di gonadotropine
Ipogonadismo ipergonadotropo	Aumento di FSH/LH, volume normale o ↓ testicolo, diminuzione dei peli pubici e delle dimensioni del pene, infertilità
Eccesso di androgeni	Inibizione della secrezione di GnRH, normale o ↓FSH, ↓LH,
Eccesso di estrogeni	↓T:E2, ↓parametri dello sperma
Iperprolattinemia	Normale o ↓FSH/LH, ↓testosterone
Disturbi da insulina	↓spermatogenesi, ↓ridotta vacuolizzazione nelle cellule del Sertoli, ↓fertilità, ↓parametri dello sperma, ↓conta delle cellule di Leydig, ↓testosterone

↓ = diminuzione; T:E2, rapporto testosterone/estradiolo.



Review

Endocrinopathies and Male Infertility

Pallav Sengupta ^{1,2,†}, Sulagna Dutta ^{2,3,†}, Ivan Rolland Karkada ¹ and Suresh V. Chinni ^{4,*}

Life 2022, 12, 10. <https://doi.org/10.3390/life12010010>



Tabella 2.1 Cause pre-testicolarie di infertilità maschile

Genetiche

- Mutazioni di geni del cromosoma X (*X-linked*): sindrome di Kallmann, ipoplasia surrenalica congenita
- Mutazioni di geni non localizzati sui cromosomi sessuali (autosomiche): mutazioni del gene per il recettore del GnRH, mutazioni dei geni per l'LH o per l'FSH

Endocrine

- Ipogonadismo secondario
- Iperprolattinemia
- Ipopituitarismo
- Disfunzione tiroidea
- Ipercortisolismo
- Iperplasia surrenalica congenita

Iatrogene

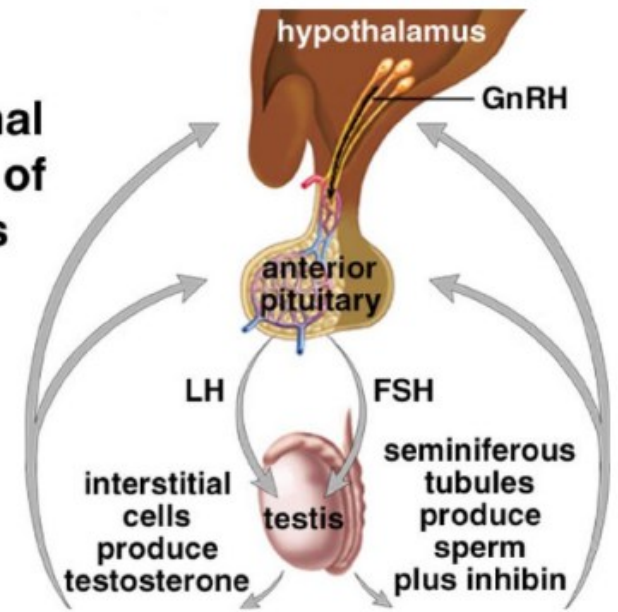
- Assunzione di androgeni
- Assunzione di estrogeni

Malattie sistemiche croniche

- Diabete mellito
- Malnutrizione
- Insufficienza renale cronica
- Dialisi
- Epatopatie
- Emocromatosi

FSH, ormone follicolo-stimolante; LH, ormone luteinizzante.

Hormonal Control of Testes



**IPOGONADISMO
IPOGONADOTROPO**

LH	FSH	T	
↓	↓	↓	Cause pre-test.
N	N	↓	Cause pre-test.

Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche



IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO

Causes of secondary hypogonadism

Secondary Congenital

Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism with or without anosmia

Gonadotropin or gonadotropin receptor mutations

Leptin or leptin receptor mutations

DAX1 mutations

PC1 mutations

Prader Willi syndrome

Secondary Acquired

Hyperprolactinemia

Medications (GnRH analogues, steroids, opioids)

Critical illness

Severe obesity

Eating disorders

Damage to gonadotroph cells

Tumors

Infiltrative diseases (sarcoidosis, Langerhans cell histiocytosis, hemochromatosis)

Infection

Pituitary apoplexy

Trauma



IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO

Genes associated with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism

Inheritance	Gene	Loss of Function Phenotype
<u>X-linked</u> (1:8000 M, 1: 40000 F)	<i>Kal1</i> <i>DAX1</i>	HH + anosmia HH + adrenal insufficiency
Autosomal dominant	<i>FGFR1</i>	Autosomal dominant form of HH
Autosomal recessive	<i>GnRHR</i> <i>KISS1R</i> <i>SF1</i> <i>NELF</i> <i>Prok2, Prok2R</i> <i>Tac3, Tac3R</i> <i>Leptin</i> <i>Leptin R</i> <i>GnRH</i> <i>CHD7</i>	HH, poor response to GnRH Impaired GnRH secretion Sex reversal + adrenal insufficiency HH + anosmia HH + anosmia HH Obesity + HH Obesity + HH Hpg mouse, IHH, one case of human mutation Anosmia, other features of CHARGE syndrome



Tabella 2.2 Cause testicolari di infertilità maschile

Genetiche

- Anomalie cromosomiche (47,XXY, 47,XYY, 46,XX, 45,X0, traslocazioni robertsoniane, traslocazioni reciproche, inversioni, duplicazioni e delezioni parziali, trisomia 21)
- Anomalie geniche (sindrome da insensibilità agli androgeni, sindrome dell'X fragile, microdelezioni della regione AZF del cromosoma Y)
- Anomalie cromosomiche confinate agli spermatozoi

Varicocele

Idrocele

Tumori testicolari

Traumi testicolari

Criptorchidismo

Torsione del funicolo spermatico

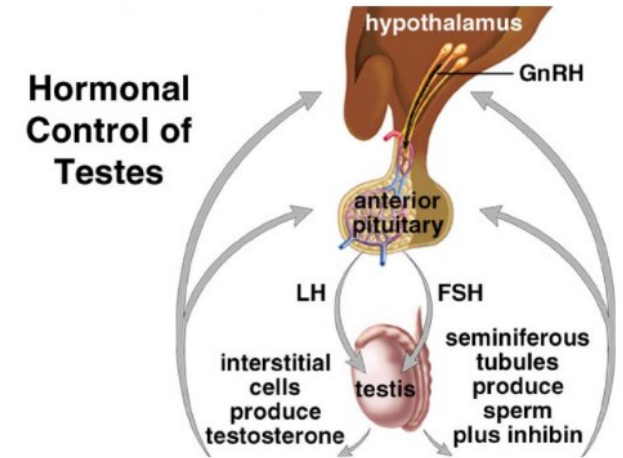
Iatrogene

- Chirurgia
- Radioterapia
- Chemioterapia

Infezioni del tratto urogenitale, orchite ed esiti post-orchitici

Malattie sistemiche

Autoimmunitarie



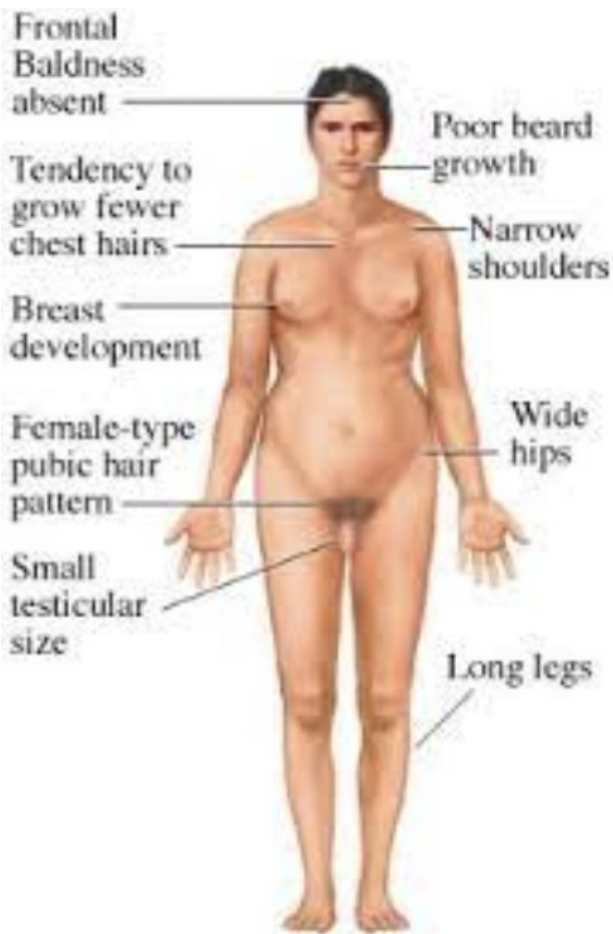
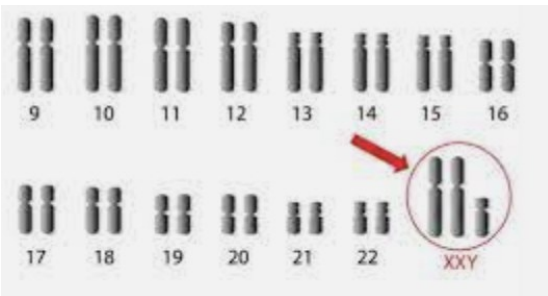
LH	FSH	T	
N/↑	N/↑	N	Cause test. (patologia unilaterale o bilaterale lieve)
N	↑	N	Cause test. (interessamento selettivo comp. tubulare)
↑	↑	↓	Cause test. (patologia bilaterale severa)

Criteria di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche



Ministero della Salute





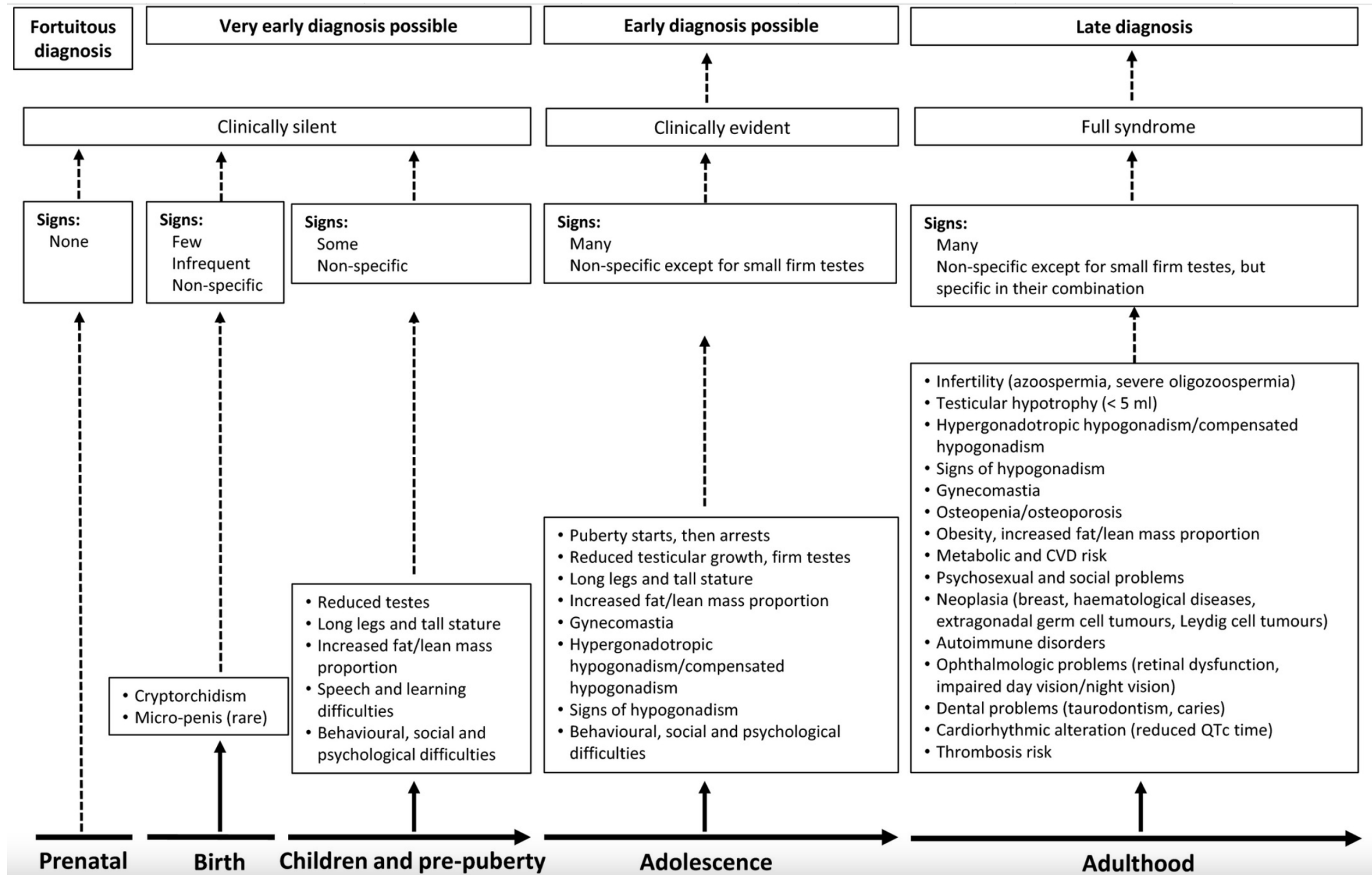
Sindrome di Klinefelter (1942)

Presenza di un **cromosoma supplementare** all'interno della coppia di cromosomi sessuali (eterocromosomi). L'uomo affetto, quindi, ha in totale **47 cromosomi**, e non i normali **46**, con tre eterocromosomi: due X e un Y (XXY). Sono stati segnalati nella letteratura medica anche persone con due, tre, quattro cromosomi soprannumerari (XXY, XXXY, o XXXXY)

La prevalenza del KS è di 1–2/1000 secondo studi che hanno coinvolto lo screening sistematico dei neonati maschi negli anni 1960-1970



FSH elevato	>95%
Ipotrofia testicolare	>95%
Ginecomastia	30-50%
Testosterone ridotto	50-60%
>rischio complicanze o comorbidità	30-50%
Presenza spermatozoi	9%





Parametro da testare e/o trattare

Infanzia e fanciullezza

Pubertà e adolescenza

Criptorchidismo	Trattati secondo le attuali linee guida	–
Esame fisico che include la valutazione dei testicoli e della ghiandola mammaria	Ogni due anni o quando ritenuto opportuno Ecografia testicolare se necessario	Annualmente o quando ritenuto opportuno Ecografia testicolare in tutti i pazienti
Valutazione cognitiva e/o consulenza specialistica	Monitorare lo sviluppo del linguaggio, le capacità di apprendimento e i problemi psicosociali. Supporto, se necessario	Monitorare i problemi educativi, di formazione sociale e i problemi psicologici Supporto, se necessario
Crescita, proporzioni corporee e peso	Valutato secondo SD o percentili: prestare attenzione alle proporzioni corporee e al sovrappeso o all'obesità	Valutato secondo SD o percentili: prestare attenzione alle proporzioni corporee e al sovrappeso o all'obesità

European Academy of Andrology Guidelines on Klinefelter Syndrome

Endorsing Organization: European Society of Endocrinology

2020



Parametro da testare e/o trattare	Infanzia e fanciullezza	Pubertà e adolescenza
Problemi di fertilità Informazioni Raccolta e crioconservazione dello sperma Biopsia testicolare e crioconservazione	Informare i genitori –	Informare i pazienti e i loro genitori se ritenuto adeguato Casi selezionati dopo attenta informazione Casi selezionati di azoospermia
Valutazione della vitamina D e del calcio	In tutti i pazienti Supporto, se necessario Stato minerale osseo in caso di carenza di vitamina D	In tutti i pazienti Supporto, se necessario Stato minerale osseo in caso di carenza di vitamina D
Valutazione di LH e testosterone	Solo in presenza di micro-pene	In tutti i pazienti
Terapia con testosterone	Casi selezionati con micropene	In presenza di ipogonadismo

European Academy of Andrology Guidelines on Klinefelter Syndrome

Endorsing Organization: European Society of Endocrinology

2020



Obesità

L'aumento di peso si associa a bassi livelli di testosterone circolante, a ridotta qualità seminale, a ridotta fertilità rispetto ai soggetti normopeso ed è stato calcolato che il rischio di infertilità aumenta del 10% ogni 9 kg nei soggetti sovrappeso.



Spermatogenesis 2:4, 253-263; October/November/December 2012; © 2012 Landes Bioscience

REVIEW

Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition

Nicole O. Palmer,¹ Hassan W. Bakos,^{2,3} Tod Fullston¹ and Michelle Lane^{1,3,*}

Table 1. Summary of the studies investigating paternal obesity and their effect on basic sperm parameters

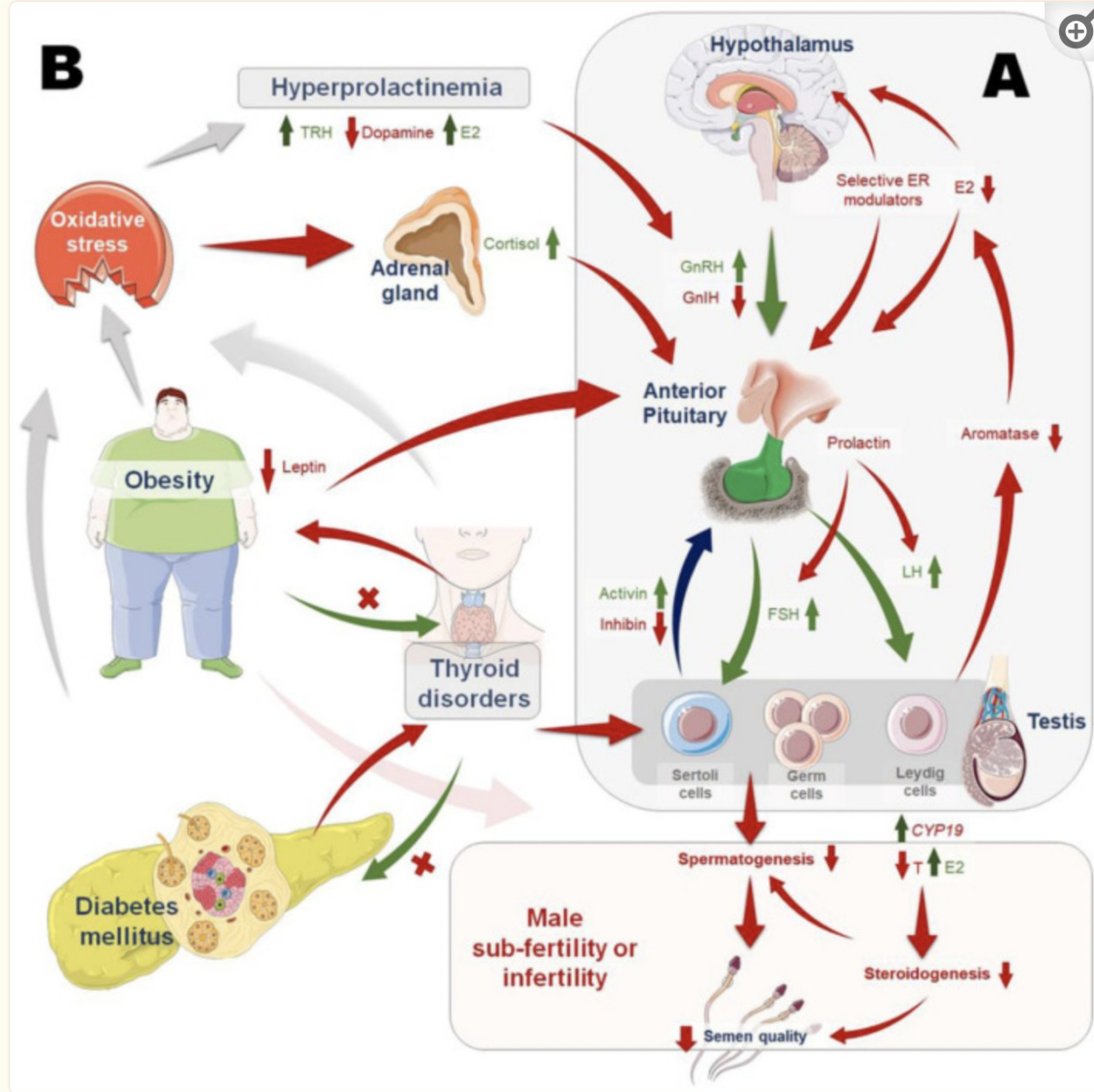
	Concentration	Motility	Morphology
Strain et al. ¹⁴⁶	Decreased	No change	n/a
Jensen et al. ⁵⁸	Decreased	No change	Decreased
Magnusdottir et al. ¹⁴⁷	Decreased	Decreased	n/a
Fejes et al. ¹⁴⁸	Decreased	No change	No change
Koloszar et al. ¹⁴⁹	Decreased	n/a	n/a
Kort et al. ⁴⁵	Decreased *	Decreased *	Decreased *
Qin et al. ¹⁵⁰	No change	No change	No change
Hammoud et al. ¹⁵¹	Decreased	Decreased	Decreased
Pauli et al. ⁵⁶	No change	No change	No change
Aggerholm et al. ⁵²	No change	No change	No change
Nicopoulou et al. ¹⁵²	Decreased	n/a	n/a
Hofny et al. ¹⁵³	Decreased	Decreased	Decreased
Stewart et al. ¹⁵⁴	Decreased	n/a	n/a
Chavarro et al. ¹⁵⁵	No change	No change	No change
Shayeb et al. ¹⁵⁶	No change	No change	Decreased
Koloszar et al. ¹⁴⁹	Decreased	n/a	n/a
Sekhvat et al. ¹⁵⁷	Decreased	Decreased	n/a
Paasch et al. ⁵⁴	Decreased	No change	Decreased
Tunc et al. ⁴⁹	Decreased	No change	No change
Rybar et al. ¹⁵⁸	No change	No change	No change
Bakos et al. ²⁰	Decreased	Decreased	No change
Kriegel et al. ⁴⁶	No change	No change	Decreased
Fariello et al. ⁴⁸	No change	Decreased	No change

*Significant for Normal Motile Sperm (NMS) = volume*concentration*% motility*%morphology.



L'obesità stimola il rilascio di ormoni dal tessuto adiposo:

- Leptina
- Grelina
- Orexina
- Obestatina
- Adiponectina



Review

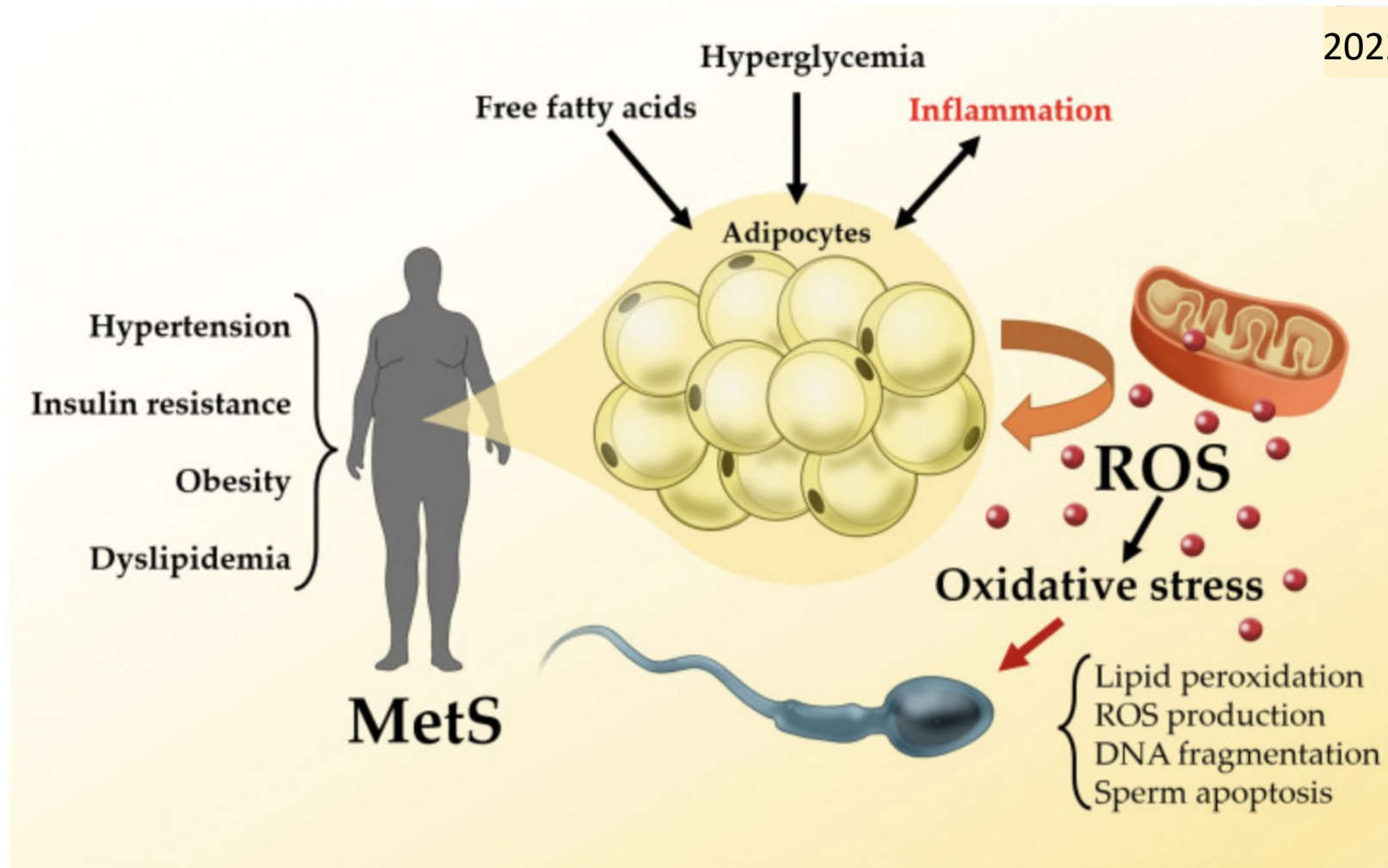
Endocrinopathies and Male Infertility

Pallav Sengupta ^{1,2,†}, Sulagna Dutta ^{2,3,†}, Ivan Rolland Karkada ¹ and Suresh V. Chinni ^{4,*}

Life 2022, 12, 10. <https://doi.org/10.3390/life12010010>



Sindrome metabolica



Sindrome metabolica

Table 2. Standard semen parameters: comparison of MetS versus no-MetS men.

Reference	Semen Volume	Sperm Concentration	Sperm Motility	Sperm Morphology	Sperm Vitality	SDF	MMP
Ventimiglia et al. [62]	↓	↓	=	↓	=	NE	NE
Leisegang et al. [63]	↓	↓	↓ Total and progressive motility	NE	NE	↑	↓
Saikia et al. [64]	↓	Lower total count	↓ Total and progressive motility	=	NE	NE	NE
Leisegang et al. [65]	=	↓	↓ Only progressive motility	NE	↓	↑	↓
Ozturk et al. [66]	NE	Lower total count	↓	=	NE	NE	NE
Chen et al. [67]	=	NE	↓	↓	↓	NE	NE
Lotti et al. [68]	=	=	=	↓	NE	NE	NE
Elsamanoudy et al. [69]	=	NE	↓	↓	↓	NE	NE
Elfassy et al. [75]	=	↑	↓	=	↓	=	NE

* MMP, Mitochondrial membrane potential; NE, not evaluated; SDF, Sperm DNA Fragmentation; ↓, decreased; ↑, increased; =, unchanged.

Effetti dell'ipo- e dell'ipertiroidismo sulle funzioni riproduttive maschili.

	Ipotiroidismo	Ipertiroidismo
Volume e funzione testicolare prepuberale	↑ Inizio precoce della spermatogenesi	↓
Numero di spermatozoi	Normale o ↓	↓
Conta delle cellule germinali testicolari	↓	
Motilità degli spermatozoi	↓	↓
Funzione sessuale	Compromesso	Alterata; eiaculazione precoce
Funzione erettile	↓	↓
Livello di testosterone libero	↓	↓
Livelli di LH e FSH	↓	↑ e SHBG
E2	↓	↑



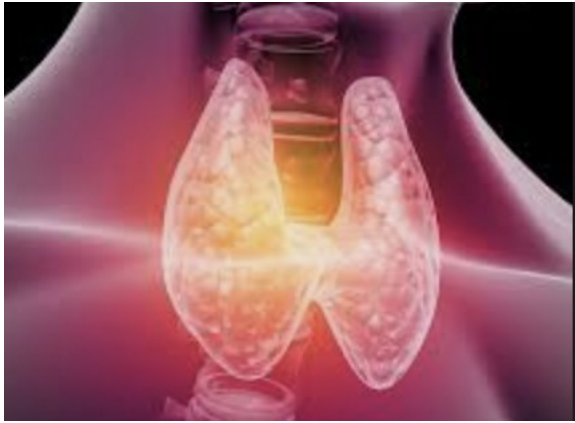
Review

Endocrinopathies and Male Infertility

Pallav Sengupta ^{1,2,†}, Sulagna Dutta ^{2,3,†}, Ivan Rolland Karkada ¹ and Suresh V. Chinni ^{4,*}

Life 2022, 12, 10. <https://doi.org/10.3390/life12010010>





Hyperthyroidism

Hypothyroidism

Testis

- Sertoli cells
- Germ cells

Rodents	Delayed spermatogenesis	Reduced sperm vitality Delayed sperm transit through epididymis
Humans	↓ sperm number ↓ sperm motility	↓ normal sperm morphology

Accessory glands

- Altered secretory activity
- Reduced weight

Reduced semen volume	Reduced semen volume ↓ sialic acid, fructose, fucose
----------------------	---

Editorial

Thyroid dysfunction and semen quality

Sandro La Vignera¹ and Roberto Vita²

International Journal of
Immunopathology and Pharmacology
Volume 32: 1-5
© The Author(s) 2018
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2058738418775241
journals.sagepub.com/home/iji
SAGE



Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Vicenza

Creati considerando:

- i parametri convenzionali dell'analisi dello sperma;
- le concentrazioni di FSH;
- le concentrazioni di testosterone totale (TT) nel siero.

Partendo dalle seguenti domande:

- 1. Come possono essere classificati i pazienti con infertilità maschile, soprattutto da causa sconosciuta, al fine di chiarire la loro condizione e guidare la gestione terapeutica?*
- 2. Qual è l'importanza del trattamento ormonale per l'infertilità maschile?*
- 3. Quali sono le attuali opzioni di terapia ormonale e con quali risultati o limitazioni?*

Esteves SC, Humaidan P, Ubaldi FM, et al. APHRODITE criteria: Addressing male Patients with Hypogonadism and/or infertility Owing to altered Idiopathic Testicular function. *Reprod Biomed Online* 2024, 48: 103647.

APHRODITE is a novel stratification system for infertile men with testicular dysfunction, for whom fertility prospects may improve after hormonal therapy

APHRODITE criteria aim to provide guidance on improving semen quantity and/or quality for natural or ART conception, based on:

1. Routine clinical history/ physical exam
2. Semen analysis parameters
3. FSH & TT profile

GROUP 1

Reduced FSH, LH and TT levels, azoospermia or severe oligozoospermia
(Hypo-Hypo - acquired or congenital)

TREATMENT:

Congenital: FSH + hCG
Acquired: hCG (FSH, if needed)

GROUP 2

Lowered semen parameters (including NOA), normal FSH and TT levels
(Reduced Gn action & functional hypogonadism)

TREATMENT: FSH monotherapy

GROUP 3

Lowered semen parameters (including NOA), normal FSH levels, & reduced TT levels
(Reduced Gn action & biochemical hypogonadism)

TREATMENT: FSH (+ hCG)

GROUP 4

Lowered semen parameters (incl. NOA), elevated FSH, normal or reduced TT levels
(Functional hypogonadism)

TREATMENT: hCG (+ FSH if needed)

GROUP 5

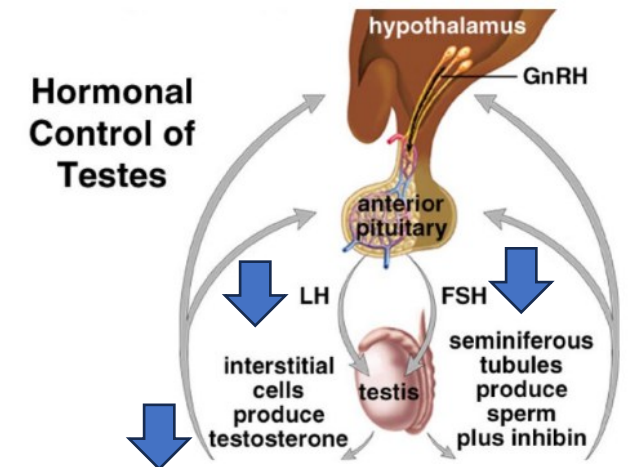
Normal FSH, TT, and semen analysis parameters
(Unexplained male infertility in the context of unexplained couple infertility)

TREATMENT: FSH monotherapy?

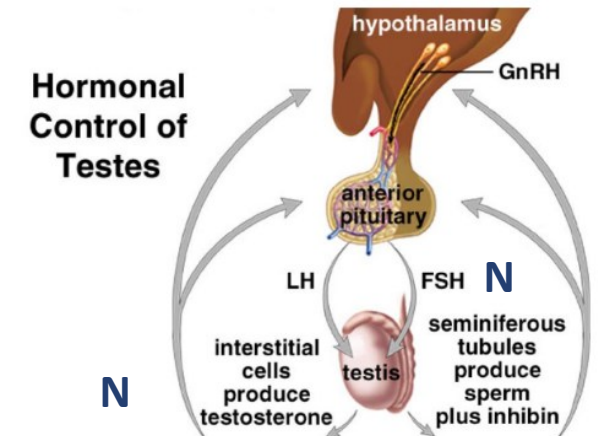
ART: Assisted Reproductive Technology; FSH: follicle-stimulating hormone; Gn: gonadotropin; hCG: human chorionic gonadotropin; Hypo-hypo: hypogonadotropic hypogonadism; NOA: non-obstructive azoospermia; TT: total testosterone



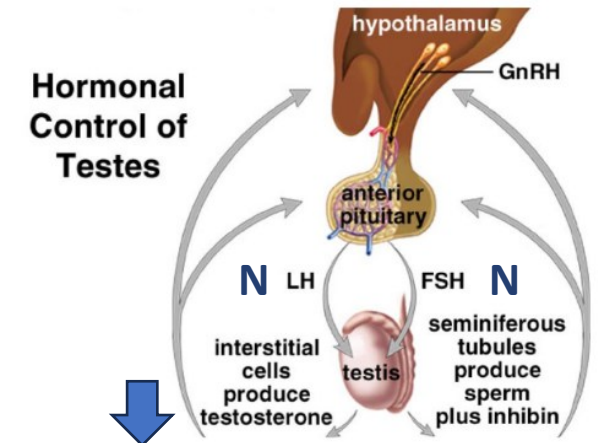
Classificazione	Definizione	Prevalenza	Trattamento con gonadotropine	Endpoint ^a
Gruppo 1: ipogonadismo ipogonadotropo (congenito e acquisito)	Insufficienza gonadica con ridotta spermatogenesi e ridotta produzione di steroidi gonadici, dovuta all'insufficiente produzione o azione delle gonadotropine; livelli di FSH e LH inferiori all'intervallo di riferimento, concentrazioni ridotte di TT (al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità del laboratorio utilizzato) e riduzione dei parametri dello spermioγραμμα (OAT o NOA).	1.9% dei casi di azoospermia; 1.6% dei casi di infertilità maschile	hCG (\pm FSH ^{b,c})	Parametri seminali, % di ritrovamento spermatozoi in corso di TESE e ICSI, concentrazioni di TT, QoL, tasso di gravidanza.



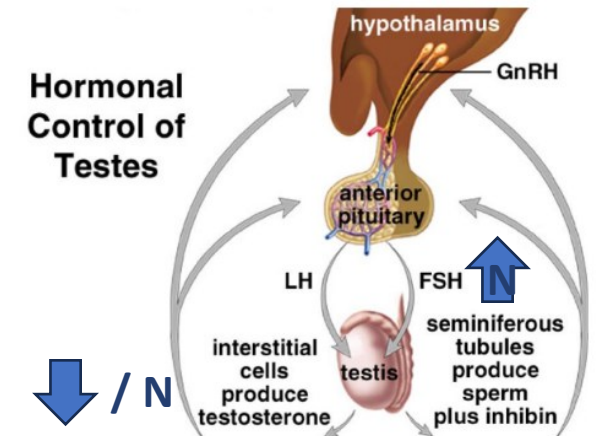
Classificazione	Definizione	Prevalenza	Trattamento con gonadotropine	Endpoint ^a
Gruppo 2: parametri seminali ridotti; FSH e testosterone totale nella norma	Ipogonadismo funzionale con ridotta azione delle gonadotropine; riduzione dei parametri dello spermogramma (compresa NOA); concentrazioni di FSH e TT al di sopra del limite inferiore dell'intervallo di normalità del laboratorio utilizzato.	Infertilità maschile idiopatica: 15-60% dei pazienti sottoposti a valutazione per infertilità	FSH ^{c,d}	Parametri seminali, % di ritrovamento spermatozoi in corso di TESE e ICSI, % di frammentazione del DNA spermatico, QoL, tasso di gravidanza.



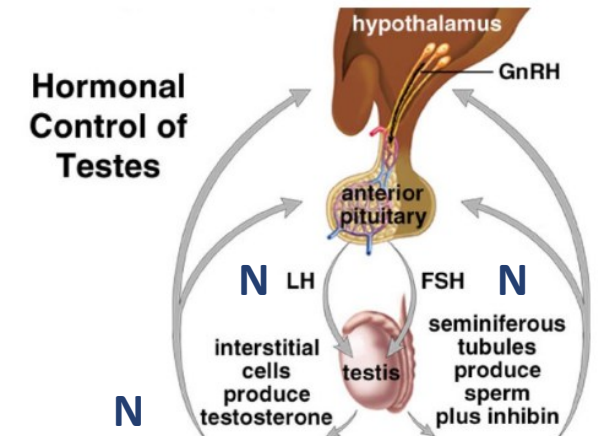
Classificazione	Definizione	Prevalenza	Trattamento con gonadotropine	Endpoint ^a
Gruppo 3: parametri seminali ridotti; FSH nella norma, testosterone totale ridotto	Ipogonadismo funzionale con ridotta azione delle gonadotropine e riduzione produzione testosterone; riduzione dei parametri dello spermioγραμμα (compresa NOA); concentrazioni di FSH nella norma e TT al di sotto del limite inferiore dell'intervallo normale del laboratorio utilizzato.	Circa 20% della popolazione maschile infertile trattata mediante terapia ormonale	FSH ^{c,d} (± hCG)	Parametri seminali, % di ritrovamento spermatozoi in corso di TESE e ICSI, livelli TT, % frammentazione DNA spermatico, QoL, tasso di gravidanza.



Classificazione	Definizione	Prevalenza	Trattamento con gonadotropine	Endpoint ^a
Gruppo 4: parametri seminali ridotti; FSH aumentato, testosterone totale normale o ridotto	Ipogonadismo ipergonadotropo funzionale; riduzione dei parametri dello spermogramma (compresa NOA); concentrazioni di FSH al di sopra del limite superiore dell'intervallo di normalità del laboratorio utilizzato, concentrazioni di TT normali o ridotte (dopo esclusione cause genetiche).	Fino al 10%	hCG (\pm FSH ^{c,d})	Parametri seminali, % di ritrovamento spermatozoi in corso di TESE e ICSI, livelli TT, % frammentazione DNA spermatico, QoL, tasso di gravidanza.



Classificazione	Definizione	Prevalenza	Trattamento con gonadotropine	Endpoint ^a
Gruppo 5: infertilità maschile idiopatica nel contesto di infertilità di coppia da causa ignota	Concentrazioni di FSH entro i valori di riferimento, concentrazioni di TT nel <i>range</i> di normalità e parametri spermioγραμμα nella norma.	15% delle coppie con infertilità inspiegata; 6-27% dei casi di infertilità maschile inspiegata	FSH ^{c,e}	% frammentazione DNA spermatico, tasso di gravidanza.



ALTERAZIONI CROMOSOMICHE

Attualmente si pensa che almeno il 15% di tutti i pazienti umani maschi con infertilità possa essere spiegato da difetti genetici ([Krausz e Riera-Escamilla, 2018](#))

Attualmente una diagnosi genetica viene raggiunta in circa il 4% di tutti i maschi sterili, un numero che non è aumentato dalla fine degli anni '90 ([Johnson, 1998](#) ; [Tuttelmann et al., 2018](#))



ALTERAZIONI CROMOSOMICHE

DOMANDA DI STUDIO

Quali geni sono collegati con sicurezza all'infertilità maschile monogenica umana?

RISPOSTA SINTETICA

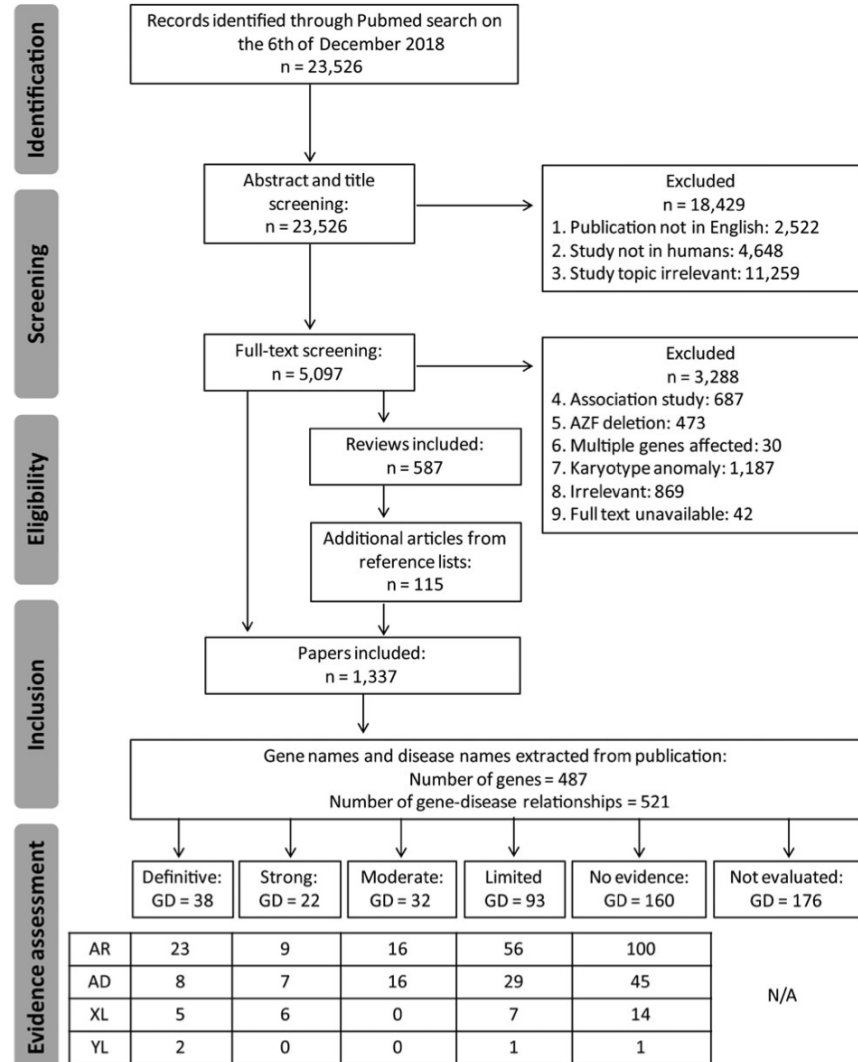
La nostra ricerca sistematica della letteratura e la valutazione della validità clinica rivelano che un totale di **78 geni sono attualmente collegati con sicurezza a 92 fenotipi di infertilità maschile umana**. Negli ultimi 5 anni sono stati descritti 84 nuovi geni di malattie di cui solo il 27% è stato ora almeno moderatamente legato all'infertilità maschile, lasciando il 73% con un'attuale classificazione di "prove limitate"

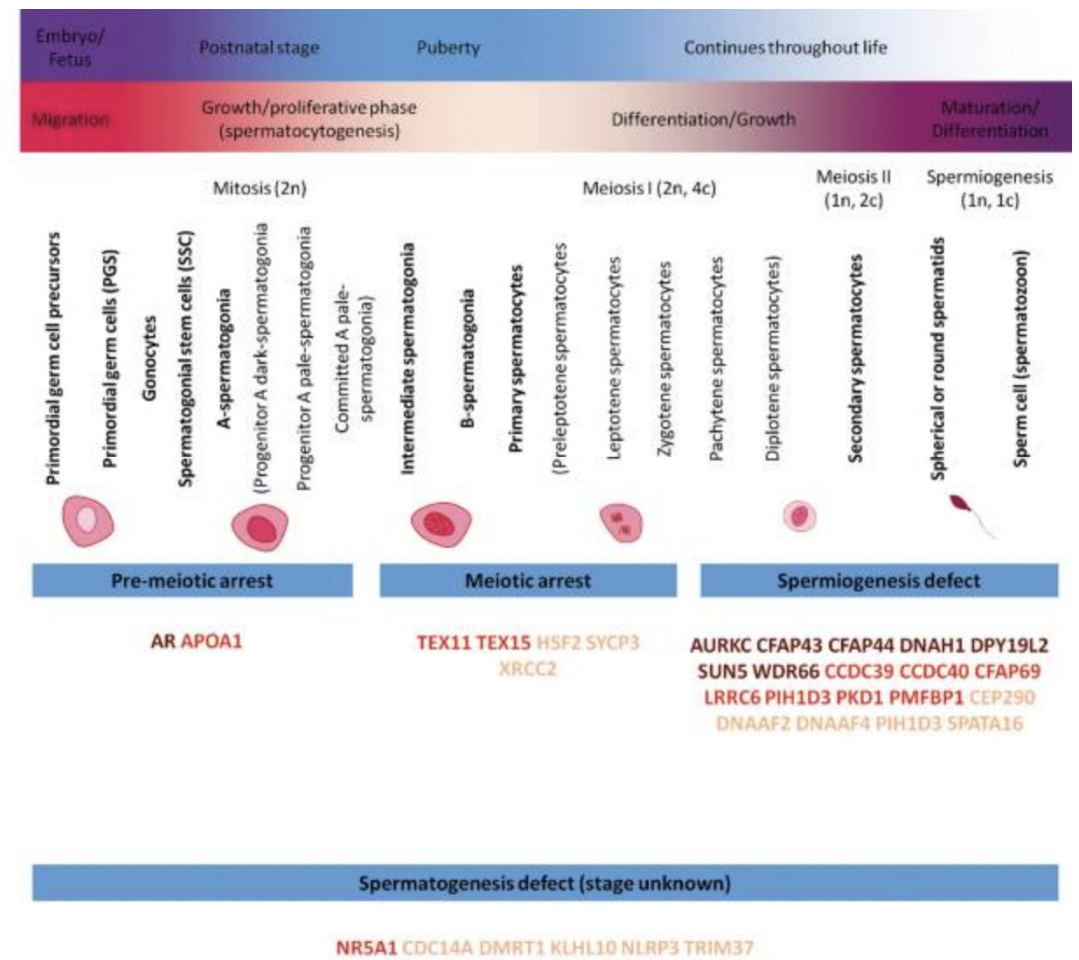
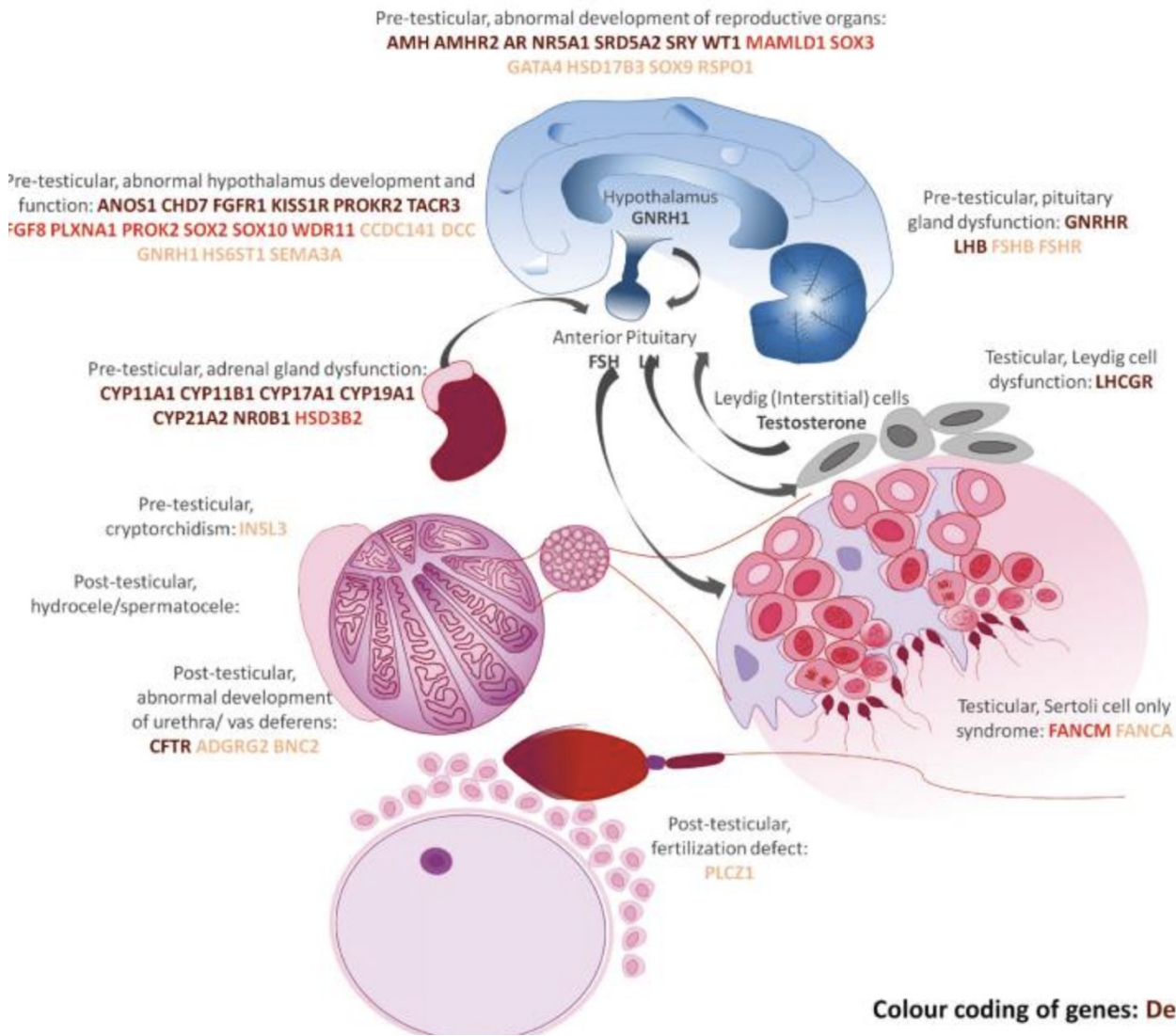
Human Reproduction, Vol.34, No.3 pp. 932-941, 2019
Advanced Access publication on March 11, 2019 doi:10.1093/humrep/dez022

human reproduction REVIEW Reproductive genetics

A systematic review and standardized clinical validity assessment of male infertility genes

Manon S. Oud¹, Ludmila Volozonoka^{2,3}, Roos M. Smits⁴, Lisenka E.L.M. Vissers¹, Liliana Ramos¹, and Joris A. Veltman^{1,2,*}





Colour coding of genes: Definitive Strong Moderate

Nonostante il fatto che le forme monomorfe di teratozoospermia siano estremamente rare, metà di tutti i geni noti per causare forme isolate di infertilità testicolare sono coinvolti nella teratozoospermia. Il numero di geni legati con sicurezza ai fenotipi più comuni oligozoospermia o azoospermia quando mutati rimane limitato



ALTERAZIONI CROMOSOMICHE

Human Reproduction, Vol.34, No.3 pp. 932-941, 2019
Advanced Access publication on March 13, 2019 doi:10.1093/humrep/der022

human reproduction REVIEW Reproductive genetics

A systematic review and standardized clinical validity assessment of male infertility genes

Manon S. Oud¹, Ludmila Volozonoka^{2,3}, Roos M. Smits⁴,
Lisenka E.L.M. Visser⁵, Liliana Ramos⁴, and Joris A. Veltman^{1,2,*}

Numero di geni che sono almeno moderatamente legati all'infertilità maschile o a fenotipi di sviluppo genitourinario anormali.

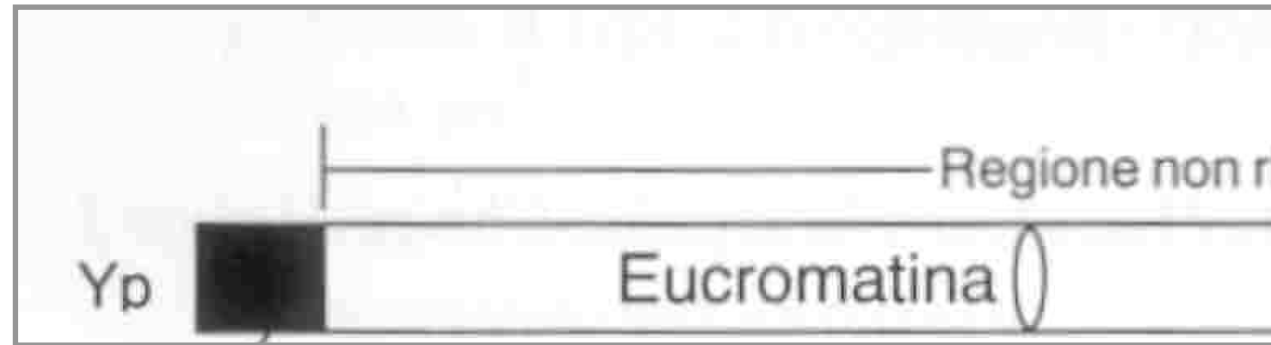
Descrizione	AR	AD	XL	YL	Total
Tipo di infertilità					
Sterilità isolata	16	4	4	0	24
Infertilità sindromica	9	3	1	0	13
Disturbo endocrino/sindrome del sistema riproduttivo	23	24	6	2	55
Fenotipo testicolare					
Sindrome delle sole cellule di Sertoli	2	0	0	0	2
Arresto premeiotico	0	1	0	0	1
Arresto meiotico	2	3	1	0	6
Difetto di spermiogenesi	16	1	1	0	18
Fase sconosciuta o più fasi interessate	3	3	1	0	7

AR, autosomica recessiva; AD, autosomico dominante; XL, legato all'X; YL, legato a Y.



Microdelezioni del cromosoma Y

Nei lavori presenti in letteratura sono stati riscontrati valori di incidenza che variano da 1,3% a 28% → [1,5-10,8 %]

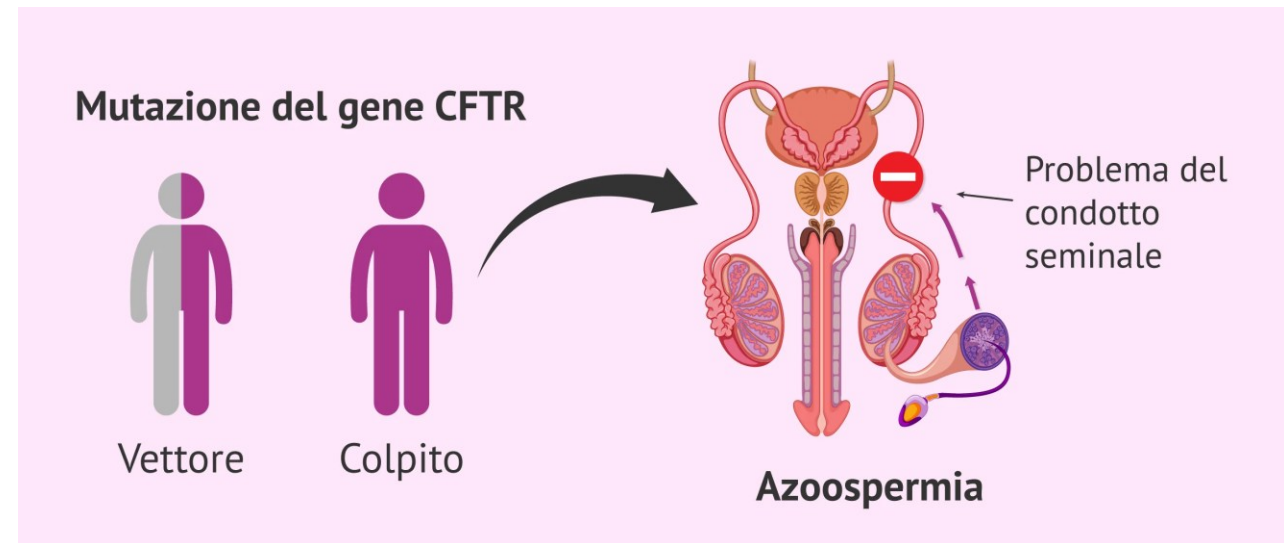


AZFa <4%	Azoospermia (SCOS tipo I)
AZFb 5%	Azoospermia (SGA)
AZFb, AZFb+c e AZFa+b+c 35%	
AZFc 60%	Oligozoospermia o azoospermia nel 50% dei casi con spz intratesticolari (SCOS tipo I- II, SGA, ISG)

Mutazioni monogeniche: gene *CFTR*

L'agenesia bilaterale dei vasi deferenti (CBAVD) è una condizione che comporta infertilità per ostruzione meccanica delle vie seminali e riconosce una natura genetica nell'alterazione del gene *CFTR* nel 70-80% dei casi.

Il gene coinvolto è il medesimo gene responsabile della fibrosi cistica (FC) e il quadro clinico di CBAVD in questi pazienti rappresenta una forma lieve o incompleta di mucoviscidosi.



Mutazioni monogeniche: gene *CFTR*

L'analisi molecolare di I livello del gene CFTR consiste in un pannello di ricerca di un numero variabile di mutazioni note. Nei soggetti con azoospermia ostruttiva da CBAVD questo test identifica nel 30- 40% dei casi la presenza di una mutazione (soggetto eterozigote portatore di fibrosi cistica); in un ulteriore 30-40% dei pazienti vengono individuate due mutazioni diverse, una mutazione FC classica ed una mutazione "mild" (soggetto eterozigote composto); nel 20-30% dei casi è presente il solo "allele 5T".

Le mutazioni del gene CFTR possono associarsi ad agenesia monolaterale dei dotti deferenti (CUAVD) con oligozoospermia o normozoospermia



Genetics in male infertility

• Chromosomal abnormalities

- Aneuploidies of sex chromosomes
 - 47,XXY and mosaicisms (Klinefelter syndrome)
 - 47,XYY and other YY-aneuploidies
 - 46,XX, 45,X males, 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenesis
- Structural Y chr aberrations (del, rings, inv, etc)
- Structural aberrations of autosomes
 - Translocations (Robertsonian, reciprocal)
 - Inversions
 - Other structural anomalies
 - Clinical syndromes (Trisomy 21, etc)

• Y chromosome microdeletions

• CNVs (copy number variations) on sex chromosomes and autosomes

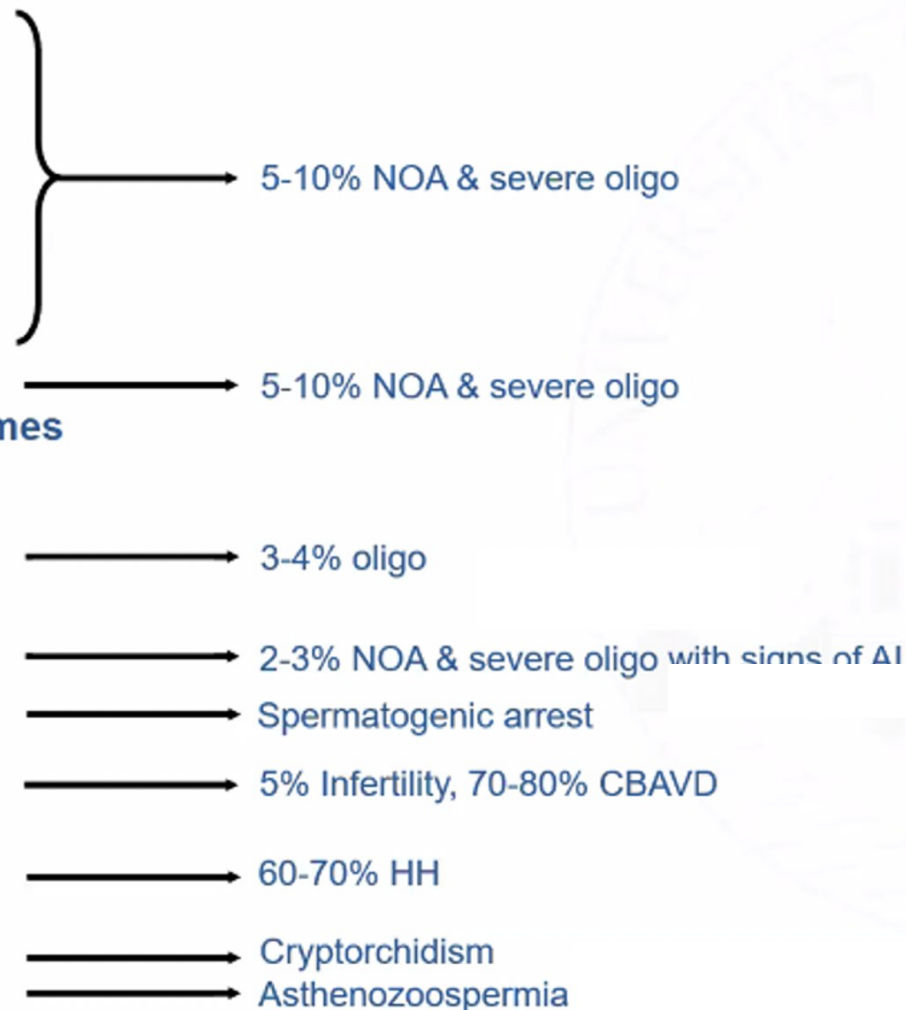
- 9p del incl. DMRT1
- X-chr CNVs
- AZFc CNVs (gr/gr deletion)

• X-linked gene mutations

- KAL1 (Kallmann syndrome)
- AR (Androgen insensitivity syndrome)
- TEX11

• Autosomal gene mutations

- CFTR
- NR5A1
- HH genes (FGFR1, FGF8, SOX10, PROK2, PROKR2, TAC3, TACR3, KISS1, KISS1R, GNRH1, GNRHR, etc)
- INSL3/RXFP2
- DNAH1, DNAH5, DNAH11



Linee Guida EAU sulle Disfunzioni riproduttive e sessuali maschili



5.2.5 – Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni

Sintesi delle evidenze scientifiche	Livello di evidenza
Negli uomini con ridotta spermatogenesi c'è una maggiore prevalenza di anomalie cromosomiche, raggiungendo la più alta frequenza negli uomini con NOA	1b
Le delezioni AZF sono cause evidenti di alterazioni spermatogenetiche con valore diagnostico e prognostico in previsione di TESE	1a
Le delezioni AZF saranno trasmesse al figlio	1a
La delezione di gr/gr è stata confermata come un fattore di rischio significativo per la ridotta spermatogenesi, mentre sono necessarie ulteriori prove del significato prognostico di gr/gr relativamente allo sviluppo di tumori a cellule germinali del testicolo	2b

Linee Guida EAU sulle Disfunzioni riproduttive e sessuali maschili



Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Ottenere l'analisi del cariotipo standard in tutti gli uomini con evidenza di danno a livello della spermatogenesi (spermatozoi <10 milioni/ml) a fine diagnostico	Forte
Fornire consulenza genetica a tutte le coppie con un'anomalia genetica riscontrata alle indagini cliniche o genetiche e in pazienti portatori di una (potenziale) malattia ereditaria	Forte
In tutti gli uomini con la sindrome di Klinefelter, fornire un follow-up endocrino a lungo termine e un trattamento medico appropriato, se necessario	Forte
Non testare le microdelezioni negli uomini con azoospermia ostruttiva (OA), poiché la spermatogenesi dovrebbe essere normale	Forte
Informare gli uomini con microdelezione Yq e i loro partner che desiderano procedere con ICSI che le microdelezioni saranno passate ai figli, ma non alle figlie	Forte
Negli uomini con anomalie strutturali a carico del dotto deferente (assenza unilaterale o bilaterale senza agenesia renale), testare l'uomo e la sua partner per le mutazioni del gene CFTR	Forte

Grazie!

