

Assistert befruktning ved Klinefelters syndrom

Sammendrag

Bakgrunn. Klinefelters syndrom er det vanligste kromosomavviket hos menn med azospermi. Etter at bioteknologiloven ble endret i 2004, har ufrivillig barnløse par der mannen har fått dette syndromet diagnostisert, mulighet til å bli genetiske foreldre. For å påvise en eventuell spermieproduksjon må det utføres en kirurgisk uthenting av tubuli fra testiklene. Den midlertidige godkjenningen i bioteknologiloven til å benytte denne metoden ble forlenget i 2007. I denne artikkelen gis det en kort oversikt over infertilitetsutredning og behandling av menn med ikke-mosaikk Klinefelters syndrom.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på mer enn ti års erfaring med utredning og behandling av ufrivillig barnløse par der mannen har Klinefelters syndrom. I tillegg er det foretatt ikke-systematiske søk i PubMed og Medline.

Resultater. Bruk av mikroskop ved kirurgisk uthenting av testikkeltubuli øker sjansen for å påvise spermier hos menn med dette syndromet. Denne mikrokirurgiske metoden reduserer dessuten risikoen for komplikasjoner. Har man funnet spermier en gang, er sjansen stor for at man også finner spermier ved eventuelle senere operasjoner.

Fortolkning. Den optimale metoden for å påvise spermier hos menn med Klinefelters syndrom innebærer bruk av mikrokirurgisk teknikk. Operasjonsmetoden bør derfor vurderes etablert i Norge.

Erling Ekerhovd

erling.ekervovd@obgyn.gu.se

Kvinneklinikken

Førde sentralsjukehus

og

Kvinneklinikken

Sahlgrenska Universitetssjukhuset

S-413 45 Göteborg

Azospermi innebærer at det ikke finnes spermier i ejakulatet i minst to sædprøver. Tilstanden forekommer hos cirka 1 % av alle menn og påvises hos cirka 10 % av menn som gjennomgår infertilitetsutredning. Hos 10–15 % av disse mennene påvises et numerisk kromosomavvik som gir opphav til diagnosen Klinefelters syndrom (1). Ved dette syndromet foreligger vanligvis testikulær azospermi, som betyr at det ikke er noen produksjon av spermier i testiklene eller at produksjonen er så liten at det ikke finnes spermier i ejakulatet.

Syndromet forekommer hos cirka en av 600 nyfødte guttebarn (2). Omtrent 80 % av mennene med dette syndromet har den klassiske karyotypen 47,XXY, mens ulike former for mosaikkmønstre diagnostiseres hos de resterende 20 % (3). Noen menn med mosaikkmønstret 47,XXY/46,XY er fertile. Hos et fåtall med karyotypen 47,XXY påvises enkelte spermier i ejakulatet. I disse tilfellene vil det vanligvis dreie seg om et meget lavt antall spermier hvorav de fleste er immotile.

Introduksjonen av intracytoplasmatiske spermieinjeksjon (ICSI), hvor man ved in vitro-fertilisering (IVF) fører en spermie inn i egget, gjorde det mulig for menn med sterkt nedsatt sædkvalitet å bli genetiske fedre. Den etterfølgende utviklingen av kirurgiske teknikker for å påvise spermatogenese i testiklene hos menn med azospermi, la grunnlaget for at blant annet menn med Klinefelters syndrom kunne oppnå genetisk farskap. De første barna der det ble benyttet testikulære spermier fra menn med syndromet, ble født for rundt ti år siden (4, 5). I nordisk sammenheng ble de første barna som har genetiske fedre med ikke-mosaikk Klinefelters syndrom født i Sverige noen år senere (6, 7).

Norske menn med Klinefelters syndrom hadde ikke mulighet til å få hjelp til å bli genetiske fedre før bioteknologiloven ble endret i 2004. I fjor ble den midlertidige godkjenningen vedtatt forlenget, noe som betyr at det juridiske grunnlaget for behandling av denne pasientgruppen opprettholdes (8).

Rådet for legeetikk har nylig vurdert om et par der mannen har Klinefelters syndrom, bør ha rett til assistert befruktning. Rådet konkluderte med at syndromet ikke kan oppfattes som en alvorlig funksjonshemming, og at det ikke finnes grunnlag for å nekte denne pasientgruppen fertilitetsbehandling (9). Det skal imidlertid tilbys genetisk veiledning før eventuell behandlingsstart. I tillegg gjennomgår alle par som ønsker assistert befruktning, uansett årsak til infertiliteten, en psykososial vurdering der blant annet parets omsorgsevne evalueres.

Målet med denne artikkelen er å gi en kort oversikt over hvordan infertilitetsutredningen og behandlingen av menn med ikke-mosaikk Klinefelters syndrom kan gjennomføres og samtidig fremheve de sider som gjør behandlingen best mulig.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på mer enn ti års erfaring ved Sahlgrenska universitetssjukhuset i behandling av ufrivillig barnløse par der mannen har Klinefelters syndrom. Det gis derfor et innblikk i hvordan utredningen og behandlingen foregår i Sverige. I tillegg er det foretatt ikke-systematiske søk i PubMed og Medline for å få frem hva som anbefales internasjonalt for at behandlingen skal bli vellykket.

Utredning

Diagnosen Klinefelters syndrom stilles ofte først i forbindelse med infertilitetsutredningen. De kliniske trekkene som karakteriserer syndromet, er vanligvis lite uttalt. Redusert skjeggvekst og sekundær kroppsbehandling, gynecomasti og små testikler utgjør de vanligste kliniske funnene. Praktisk talt alle menn med ikke-mosaikk Klinefelters syndrom har svært små testikler, oftest med et

Hovedbudskap

- Kirurgisk uthenting av testikkeltubuli som inneholder spermier kan hjelpe menn med Klinefelters syndrom å bli genetiske fedre
- Bruk av mikroskop ved testikulær spermieekstraksjon øker sjansen for at man finner spermier
- Kompetanse i mikrokirurgi for å lokalisere testikkeltubuli som inneholder spermier, bør vurderes etablert i Norge

volum på bare 1,5–8 ml (6). Blodprøver vil typisk vise høye nivåer av follikkelstimulerende hormon, luteiniserende hormon og lavt nivå av testosteron, men disse verdiene varierer betydelig fra person til person. Syndromet diagnostiseres ved å ta en blodprøve til standard kromosomanalyse.

I infertilitetsutredningen av menn med azospermi inngår anamnese, klinisk undersøkelse, visse blodprøver og skrotal ultralydundersøkelse før man utfører en diagnostisk testikulær spermieekstraksjon (testicular sperm extraction, TESE) for å påvise en eventuell spermieproduksjon. Skrotal ultralyd viser typisk høy grad av fokale områder med økt testikulær ekkogenisitet og nedsatt intratestikulær blodgennemstrømning (10). Ultralydundersøkelse bør gjøres rutinemessig preoperativt for å kartlegge skrotalinneholdet med henblikk på blant annet eventuelle varicer, hydrocele og tumordanning (6, 10).

Etter at diagnosen er stilt, er det viktig at paret får informasjon om syndromet og genetisk veiledning. De bør blant annet informeres om sannsynligheten for å oppnå graviditet og fødsel av et friskt barn dersom man påviser spermier i testiklene. Samtidig er det viktig at risikoen for kromosomavvik og misdannelser ved en eventuell graviditet diskuteres. Dessuten bør det gis informasjon om alternative måter å bli foreldre på, som assistert befruktning med donorsæd og adopsjon.

Testikulær spermieekstraksjon er en poliklinisk operasjon som vanligvis utføres i lokalanestesi. Denne typen kirurgi kan benyttes for å påvise spermieproduksjon hos menn med dette syndromet og er nå en etablert metode i Norge (11). De små testiklene ved Klinefelters syndrom representerer imidlertid en kirurgisk utfordring. Det er størst sjans til å påvise fokal spermatogenese ved å benytte mikroskop ved operasjonen (12). Ettersom den totale mengden testikkelvev er begrenset, er det samtidig av stor betydning at man fjerner så lite testikkelvev som mulig. Det er typisk hos menn i denne pasientgruppen at testikkeltubuli er degenererte og fibrotiske. Ved mikroskopi kan man lete seg frem til tubuli med normalstor eller tilnærmet normalstor diameter. Det er størst sjans for å finne spermier ved å ta vevsprøve av tubuli med normal diameter (12–14). Påviser man først spermier ved den diagnostiske utredningen, er sannsynligheten stor for at man også ved en senere fertilitetsbehandling vil kunne finne spermier (6). Parene kan derfor aksepteres for in vitro-fertilisering med intracytoplasmatiske spermieinjeksjon. Ikke sjelden finner man tilstrekkelig med spermier til at de kan fryses ned for å benyttes ved den kommende behandlingen. Som del av utredningen bør det i tillegg alltid tas vev til histologisk undersøkelse, blant annet for å få en histopatologisk diagnose og utelukke premalignitet/malignitet.

Behandling

Hos par som er blitt akseptert for in vitro-fertilisering, utføres en ny testikulær spermieekstraksjon dagen før eller samme dag som kvinnen er til eggthenting.

Ved en del klinikker gjennomføres ingen diagnostisk testikulær spermieekstraksjon. I stedet velger man å gjøre operasjonen for første gang i forbindelse med eggthenting. Ved denne behandlingsstrategien reduseres antallet testikkeloperasjoner til et minimum. I de fleste av disse tilfellene er det på forhånd avklart om det kan benyttes spermier fra en sæddonor eller ikke, dersom man ikke påviser spermier. Bruk av donorsæd ved in vitro-fertilisering har siden januar 2004 vært tillatt i Norge. Siden januar 2005 har det kun vært lov å benytte donorsæd fra identifiserbar giver. Dette betyr i praksis at den som er født etter assistert befruktning ved hjelp av donorsæd, ved fylte 18 år har rett til å få informasjon om sædgiverens identitet.

Diskusjon

Ved Klinefelters syndrom skjer det en degenerasjon av testikkeltubuli. Denne utviklingen starter allerede i fosterlivet, men akseleterer dramatisk i forbindelse med puberteten (15). Resultatet blir fibrotiske, hyaliniserte tubuli uten germinalceller. Klinisk manifesterer den degenerative prosessen seg ved at menn med syndromet typisk har små testikler med fast konsistens.

Ettersom en del av disse mennene har fokal spermatogenese og følgelig kan bli genetiske fedre, har man satset mye på å påvise kliniske og biologiske faktorer som skulle kunne bekrefte spermieproduksjon uten at man behøvdde å foreta kirurgiske inngrep. Så langt har man ikke klart å finne slike prediktive faktorer (16, 17). Uansett hvor små testiklene er, kan man ikke utelukke at det finnes fokal spermatogenese (6, 18). Resultat fra visse studier tyder imidlertid på at sjansen for å påvise spermier hos disse mennene reduseres med mannens alder (13, 18).

En del menn er blitt satt på substitusjonsbehandling med testosteron på grunn av generell tretthetsfølelse, redusert libido eller nedsatt sekundær behåring. Siden eksogen testosterontilførsel hemmer spermatogenesen, bør denne behandlingen seponeres minst fire måneder før testikulær spermieekstraksjon utføres (12, 17). Sjansen for å påvise spermier hos menn som jevnlig har fått testosteronsubstitusjon er redusert sammenliknet med menn som ikke har fått hormonbehandling. Det er derfor viktig å drøfte dette med pasienten før man starter medisineringen.

Bruk av mikroskop ved testikulær spermieekstraksjon ikke bare øker sjansen for å finne spermier, men reduserer også risikoen for skade av viktige blodkar ettersom man ved hjelp av mikroskopet kan visualisere små blodårer (12). Operasjonsmetoden ser derfor ut til å være forbundet med lavere

forekomst av postoperativ devaskularisering, hematom og fibrose, komplikasjoner som alle gir ytterligere testikkelatrofi (12).

Parallelt med utredningen av mannen er det viktig at også kvinnen gjennomgår en infertilitetsutredning. Påvises testikulære spermier slik at in vitro-fertilisering kan utføres, er kvinnens alder den viktigste prognostiske faktoren for ukomplisert graviditet og fødsel av et friskt barn.

Barn av fedre med Klinefelters syndrom har sannsynligvis en forhøyet risiko for kromosomfeil og misdannelser. Denne antakelsen er basert på at spermier fra menn med slikt syndrom har vist seg å ha en økt forekomst av kromosomfeil, spesielt 24,XY og 24,XX, sammenliknet med spermier fra menn med normal karyotype (19, 20). Ettersom forekomsten av spermier med et ekstra kromosom 13, 18 eller 21 også er forhøyet, antar man at risikoen for trisomi 13, 18 eller 21 er økt (19, 20). Man har i tillegg sett at embryoer som er blitt til ved bruk av spermier fra menn med syndromet har en forhøyet forekomst av kromosomavvik (21). Par som oppnår graviditet etter fertilitetsbehandling med testikulære spermier anbefales derfor å få utført prenatal diagnostikk. Denne består i visse blodprøver av den gravide kvinnen og ultralydundersøkelse av fosteret som en screeningsmetode. Så langt er det ikke rapportert om kromosomfeil eller misdannelser hos barn som er født etter at det har vært utført testikulær spermieekstraksjon hos menn med Klinefelters syndrom (22). Et tilfelle der fosteret hadde syndromet, er imidlertid beskrevet (23). Tallmaterialet er imidlertid begrenset. Frem til 2006 var det registrert rundt 60 fødte barn av fedre med ikke-mosaikk Klinefelters syndrom (22).

Mikrodisseksjon ved testikulær spermieekstraksjon representerer en avansert form for fertilitetskirurgi. Sjansen for å påvise spermier ved denne operasjonsmetoden hos menn med syndromet ligger på cirka 50% (14, 18, 22). Graviditetsfrekvensen og risikoen for spontanabort i denne pasientgruppen har så langt ikke vist seg å være statistisk signifikant forskjellig fra andre pasientgrupper med sterkt nedsatt sædkvalitet (18). Forlengelsen av den midlertidige godkjenningen i bioteknologiloven legger grunnlaget for at også norske menn med Klinefelters syndrom kan dra nytte av denne operasjonsmetoden og derved ha økt sjans til å bli genetiske fedre.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Matsumiya K, Namiki M, Takahara S et al. Clinical study of azoospermia. *Int J Androl* 1994; 17: 140–2.
2. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 622–6.
3. Nieschlag E, Behre HM, Meshede D et al. Disorders at the testicular level. I: Nieschlag E, Behre HM, red. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. Heidelberg: Springer, 2000: 133–59.

>>>

4. Palermo GD, Schlegel PN, Sillis ES et al. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 588–90.
5. Reubinoff BE, Abeliovich D, Werner M et al. A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1887–92.
6. Westlander G, Ekerhovd E, Granberg S et al. Testicular ultrasonography and extended chromosome analysis in men with nonmosaic Klinefelter syndrome: a prospective study of possible predictive factors for successful sperm recovery. *Fertil Steril* 2001; 75: 1102–5.
7. Rosenlund B, Hreinsson JG, Horvatta O. Birth of a healthy male after frozen thawed testicular spermatozoa from a man with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19: 149–51.
8. MESA/PESA/TESA som metode i assistert befruktning. www.shdir.no/vp/multimedia/archieve/00004/MESA-PESA-TESA_4036a.doc [17.12.2007].
9. Markestad T. Assistert befruktning ved arvelig sykdom. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 220.
10. Ekerhovd E, Westlander G. Testicular sonography in men with Klinefelter syndrome shows irregular echogenicity and blood flow of high resistance. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19: 517–22.
11. Hanevik HI, Friberg UM, Bergh A et al. Spermiethenting fra testikkel for assistert befruktning ved azoospermi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 2504–6.
12. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14: 131–5.
13. Emre Bakircioglu M, Erden HF, Kaptançan T et al. Aging may adversely affect testicular sperm recovery in patients with Klinefelter syndrome. *Urology* 2006; 68: 1082–6.
14. Koga M, Tsujimura A, Takeyama M et al. Clinical comparison of successful and failed microdissection testicular sperm extraction in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome. *Urology* 2007; 70: 341–5.
15. Aksglæde L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E et al. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 39–48.
16. Westlander G, Ekerhovd E, Bergh C. Low levels of serum inhibin B do not exclude successful sperm recovery in men with nonmosaic Klinefelter syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79 [suppl 3]: 1680–2.
17. Vernaev V, Staessen C, Verheyen G et al. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients? *Hum Reprod* 2004; 19: 1135–9.
18. Okada H, Goda K, Yamamoto Y et al. Age is a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2005; 84: 1662–4.
19. Morel F, Bernicot I, Herry A et al. An increased incidence of autosomal aneuploidies in spermatozoa from a patient with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79 [suppl 3]: 1644–6.
20. Hennebicq S, Pelletier R, Bergues U et al. Risk of trisomy 21 in offspring of patients with Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2001; 357: 2104–5.
21. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 319–30.
22. The ESHRE Capri Workshop Group. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 515–26.
23. Friedler S, Raziel A, Strassburger D et al. Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 2616–20.

Manuskriptet ble mottatt 17.12. 2007 og godkjent 11.4. 2008. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.