



# (On)Vruchtbaarheid bij Klinefelter syndroom

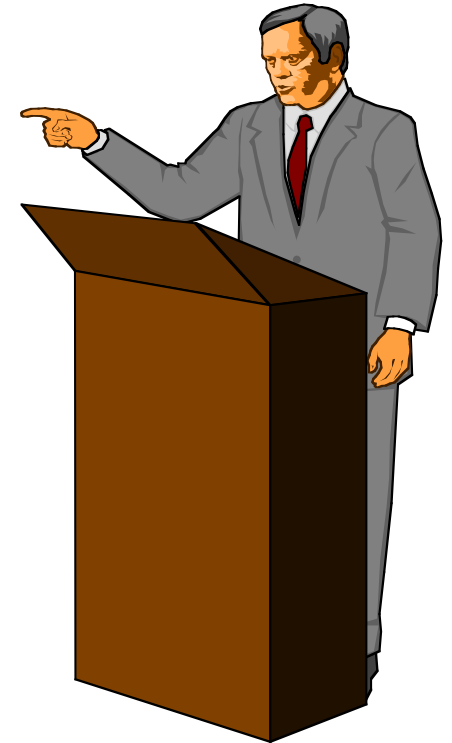
Prof. Dr. Herman Tournaye

Centrum voor Reproductieve Geneeskunde (CRG)



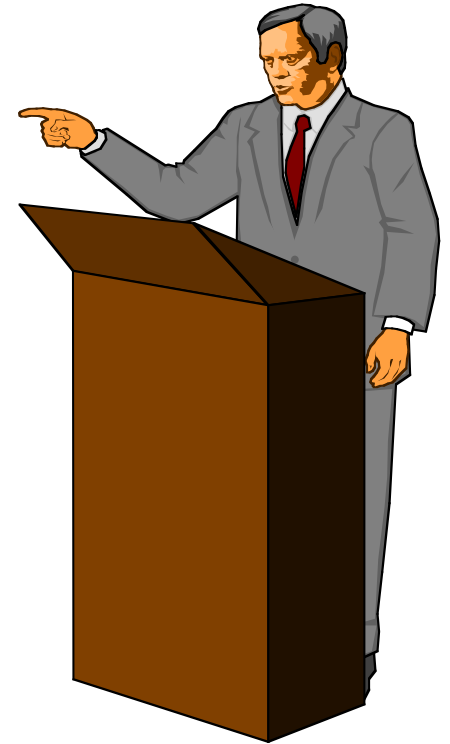
# Inhoud

- ✓ de aanmaak van zaadcellen
- ✓ (on)vruchtbaarheid en Klinefelter
- ✓ wat kunnen we bieden anno 2018
  - ✓ als behandeling
  - ✓ als preventie
- ✓ Besluit



# Inhoud

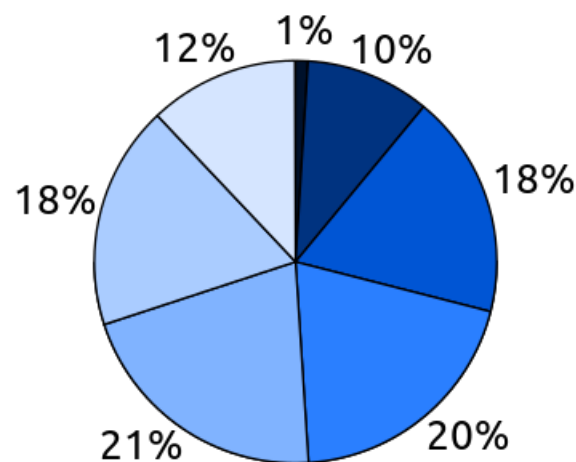
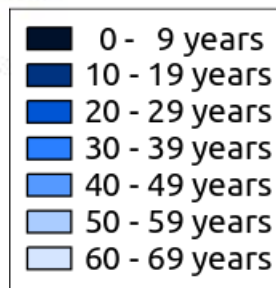
- ✓ de aanmaak van zaadcellen
- ✓ (on)vruchtbaarheid en Klinefelter
- ✓ wat kunnen we bieden anno 2018
  - ✓ als behandeling
  - ✓ als preventie
- ✓ Besluit



## DIFFERENT REASONS FOR DIAGNOSIS:

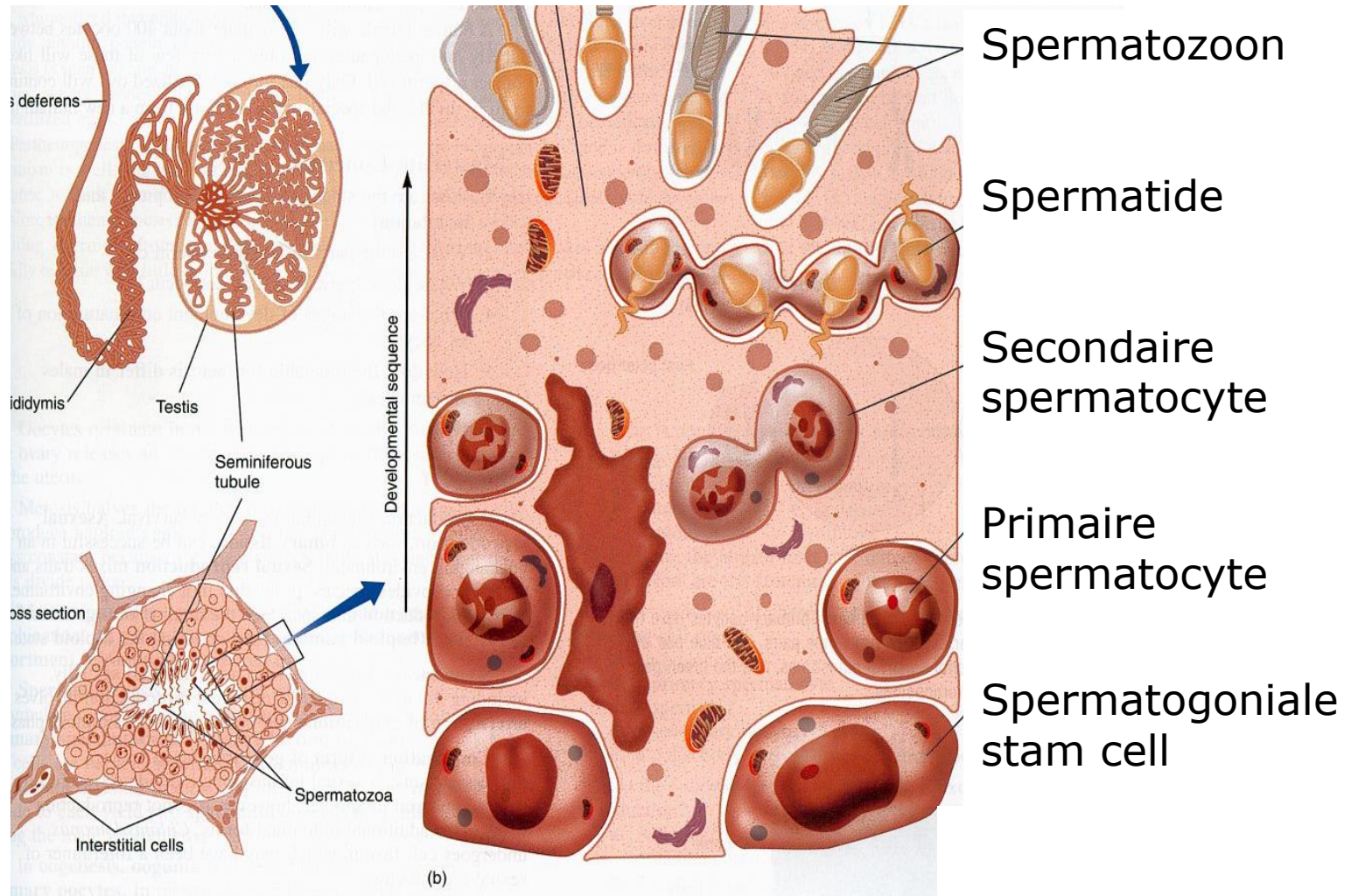
At age 48 - was complaining of a hernia, went to see a urologist, who ordered a karyotype.  
At age 52 - in emergency during a near fatal heart attack. At age 40 - during a medical examination for a job.  
At age 38 - failure to impregnate wife.  
At age 55 - due to tiny testes.  
At age 37 - urinary tract infection.  
At age 47 - due to no strength, tiny penis and testes and no interest in females.  
At age 15 - trying to exclude Marfan syndrome.  
At age 49 - new doctor giving a medical exam and noticed differences from a typical male.  
At age 32 - attempting to impregnate wife. At age 64 - to correct breast development.  
At age 21 - re-enlistment physical for the Navy.  
At age 19 - noted the tiny testes during a physical exam.  
At age 49 - underdeveloped body, tiny testes, gynecomastia.  
At age 17 - depression, anxiety over body shape, total confusion.  
At age 29 - infertile.  
At age 43 - could not impregnate wife.  
At age 34 - testing for infertility.  
At age 28 - investigating for no testes growth.  
At age 19 - investigating reason for undescended testes.  
At age 62 - confirmation of Klinefelter Syndrome.  
At age 21 - Army doctor noticed tiny testes and small penis.  
At age 17 - typical symptoms of Klinefelter Syndrome.  
At age 15 - doctor noticed tiny testes.  
At age 38 - due to severe reaction to testosterone.  
At age 19 - very shy and low self-esteem.  
At age 20 - tiny testes and lack of facial hair.  
At age 39 - low testo count.  
At age 34 - dissolving of marriage.  
At age 48 - Gender dysphoria.  
At age 15 gynecomastia.  
At age 19 - doctor was concerned about tiny testes.  
At age 50 - depression.  
At age 9 - undescended testes.

## Klinefelter syndrome - postnatal diagnosis -





# De zaadproductie

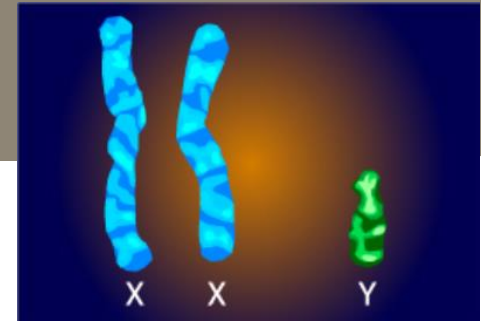


# De zaadproductie bij 47,XXY

- verlies van spermatogoniale stamcellen
- fibrose van de zaadbuisjes
- verlies van Sertoli cellen
- hyperplasie van Leydig cellen

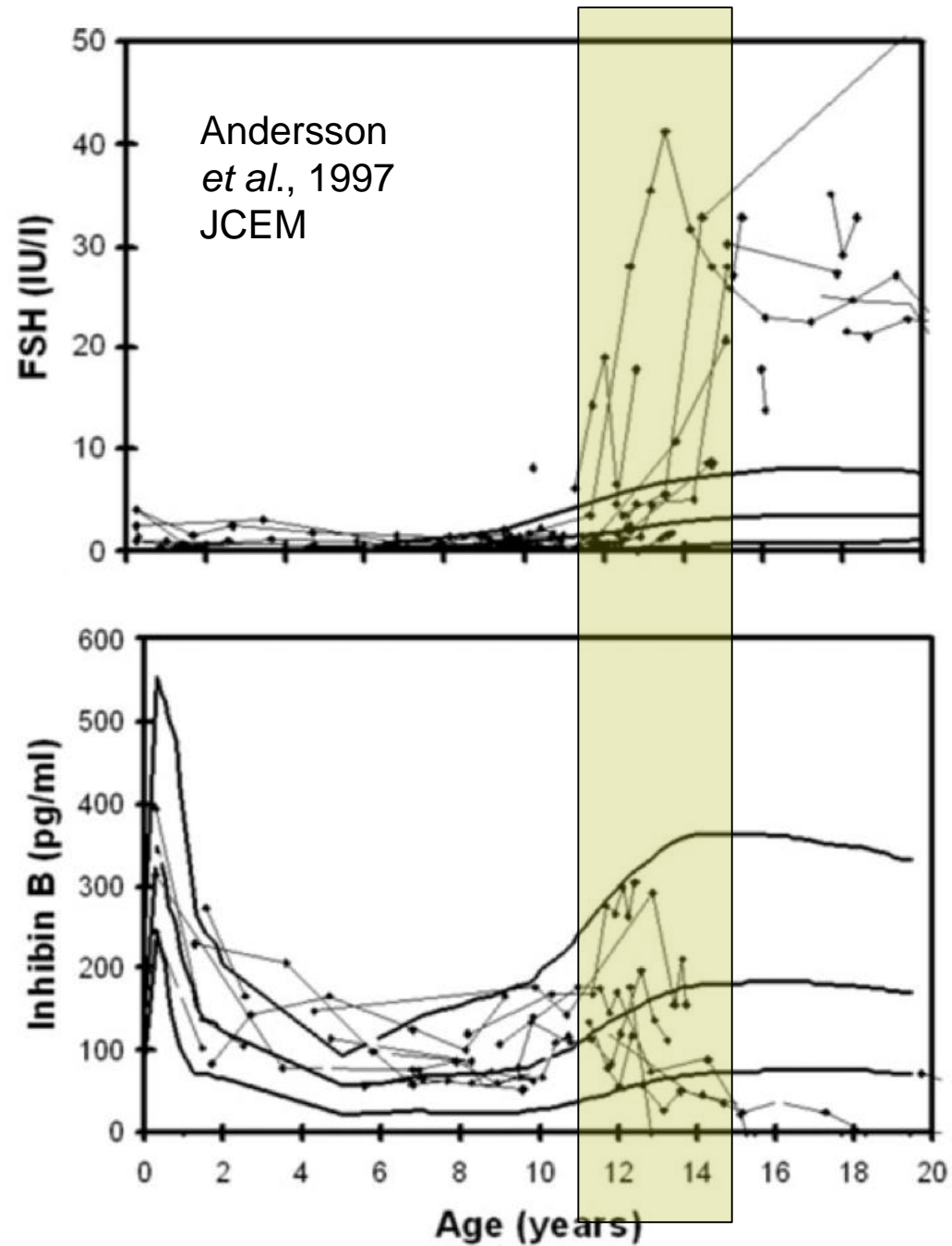
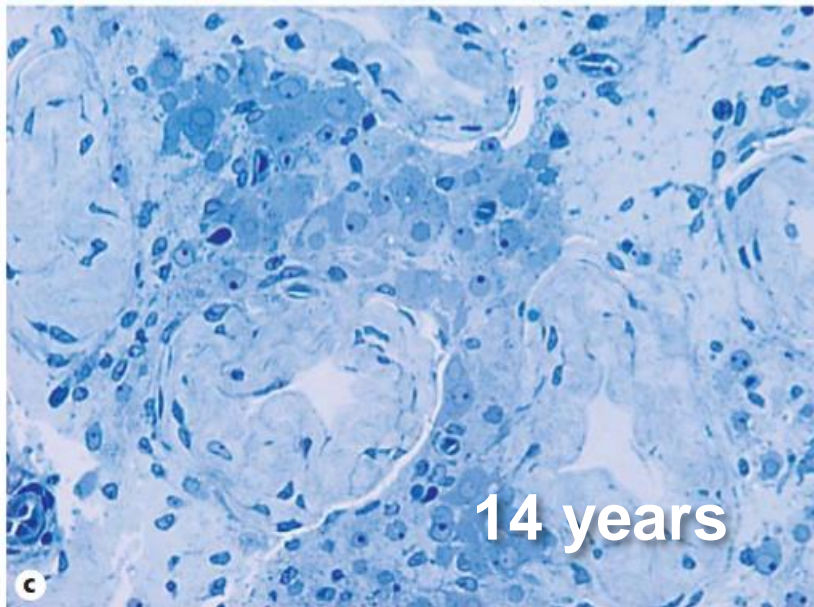
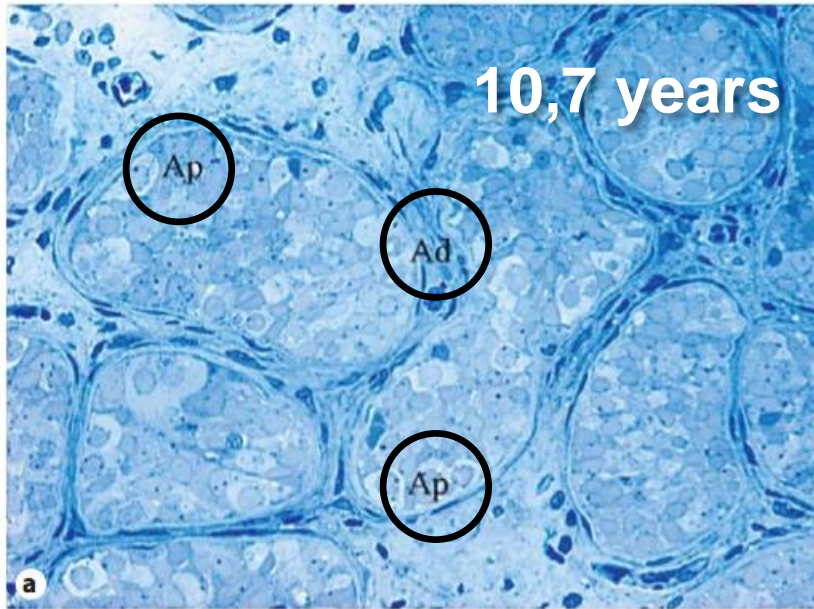


# De zaadproductie bij 47,XXY



- < 10% Klinefelter mannen maken (enkele) zaadcellen aan
- 10% van de mannen zonder zaadcellen vertonen een 47,XXY karyotype
- uitzonderlijk spontane zwangerschap, (meestal bij mosaic karyotype)

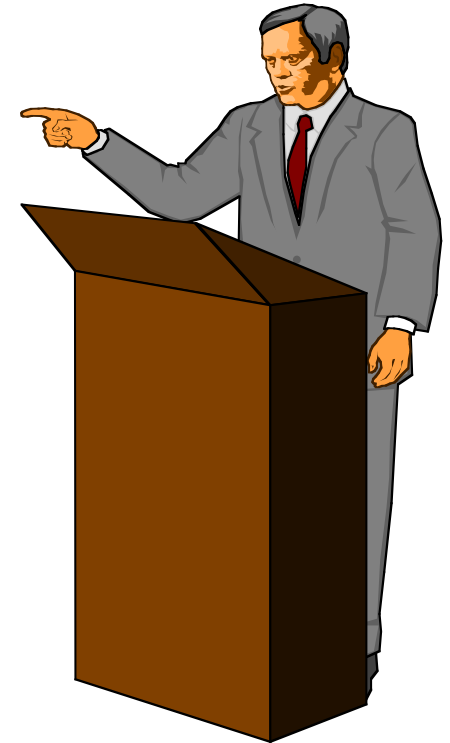






# Inhoud

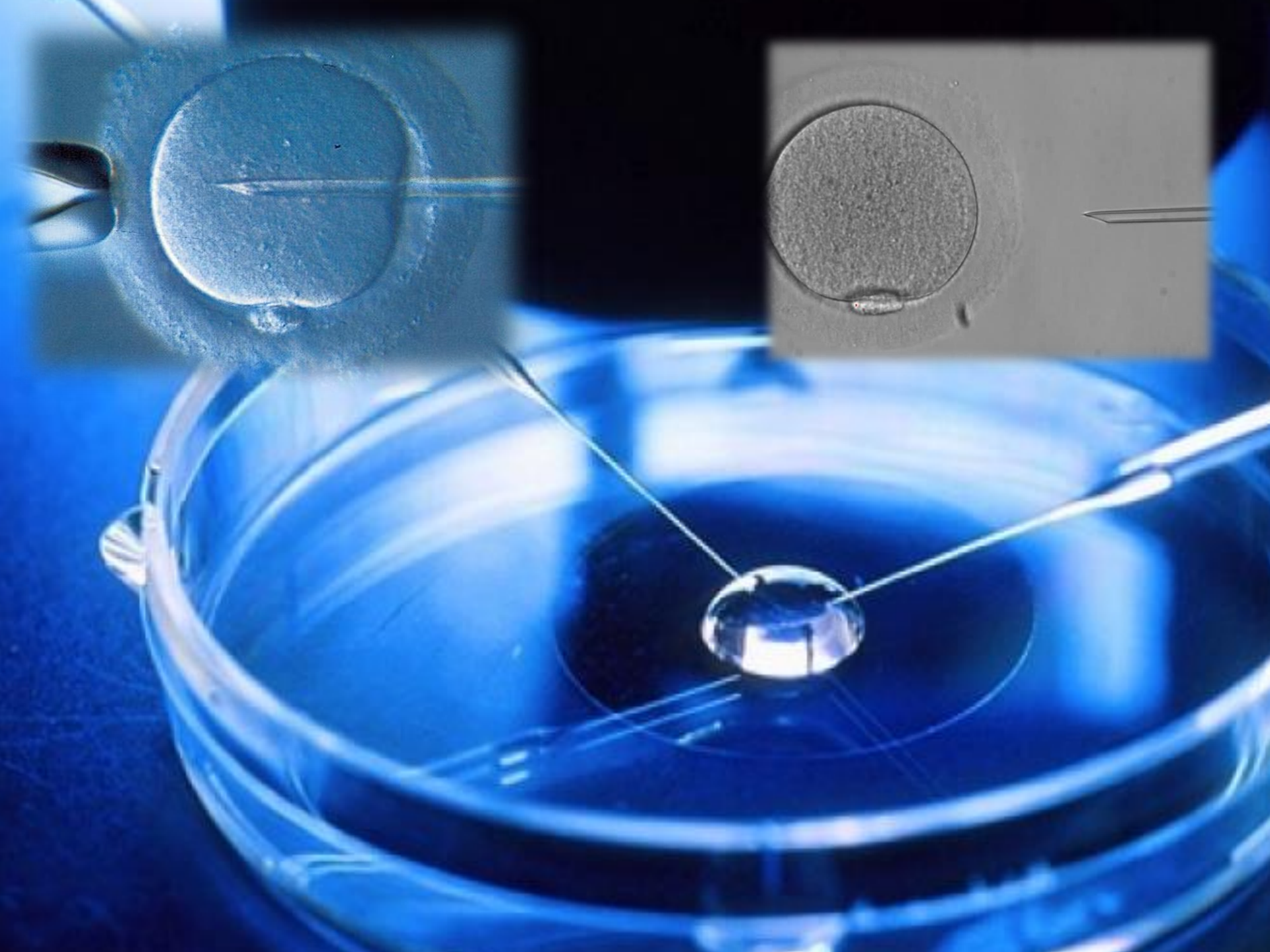
- ✓ de aanmaak van zaadcellen
- ✓ (on)vruchtbaarheid en Klinefelter
- ✓ wat kunnen we bieden anno 2018
  - ✓ als behandeling
  - ✓ als preventie
- ✓ Besluit



# Welke oplossingen bestaan er bij kinderwens?



- als er enkele zaadcellen zijn (uitzonderlijk)
- als er geen zaadcellen zijn (meestal)

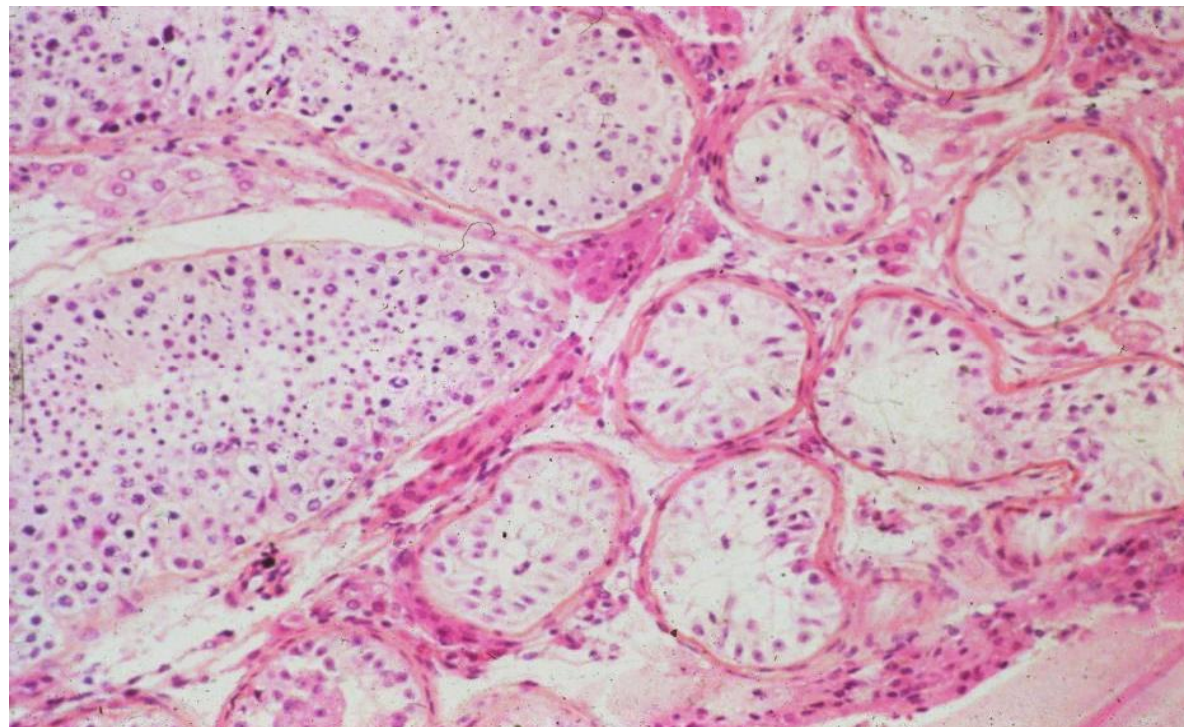




# Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients

Herman Tournaye<sup>1,3</sup>, Catherine Staessen<sup>1</sup>,  
Inge Liebaers<sup>2</sup>, Elvire Van Assche<sup>2</sup>, Paul Devroey<sup>1</sup>,  
Maryse Bonduelle<sup>2</sup> and André Van Steirteghem<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre for Reproductive Medicine and <sup>2</sup>Centre for Medical Genetics University Hospital, Dutch-speaking Brussels Free University (Vrije Universiteit Brussel), Laarbeeklaan 101, B-1090 Brussels, Belgium

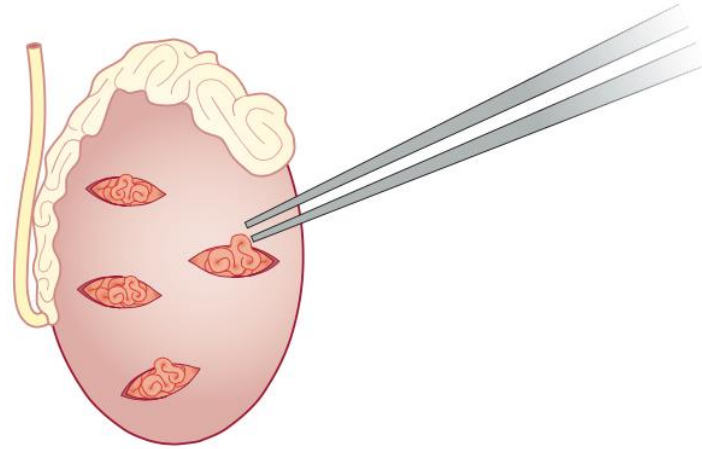
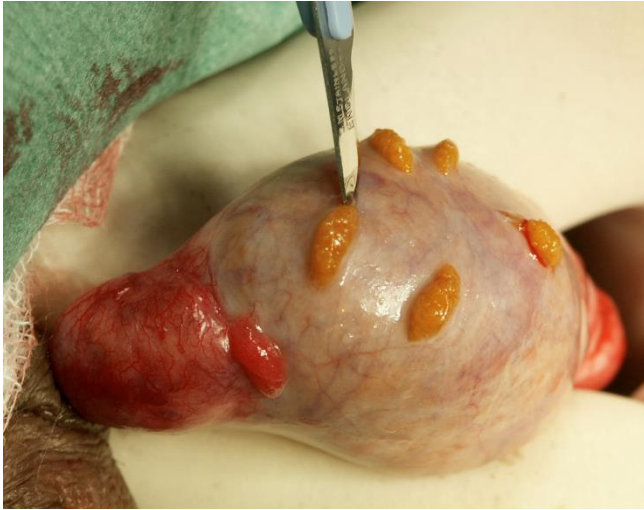




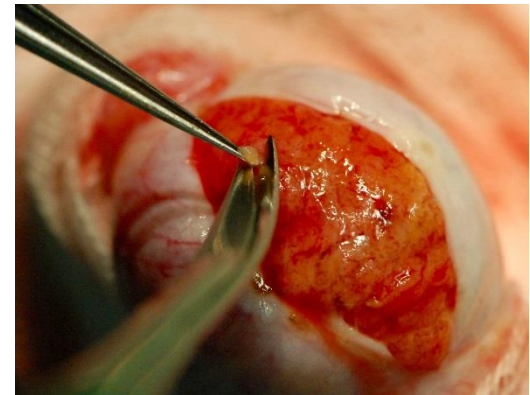
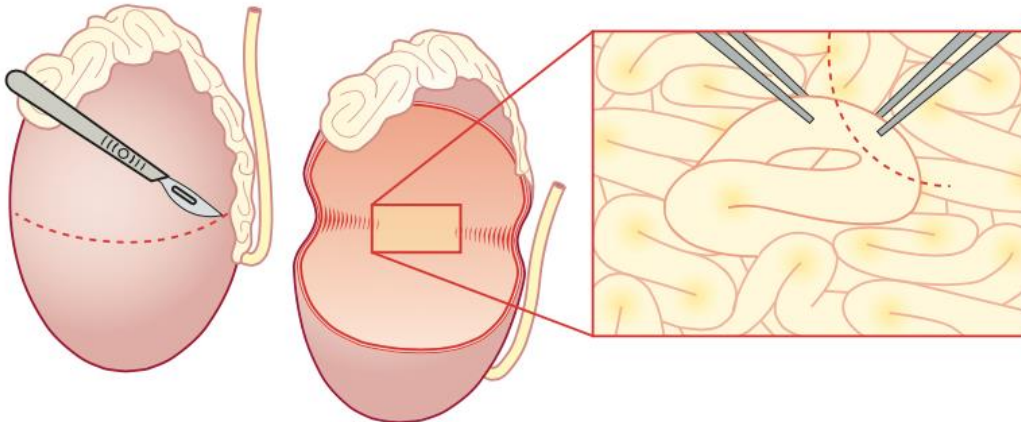




- cTESE: conventional testicular sperm extraction



- mTESE: microsurgical testicular sperm extraction



*Herman Tournaye, Csilla Krausz, Robert D Oates  
Lancet Diabetes Endocrinol 2016*

testiculaire sperma extractie of TESE

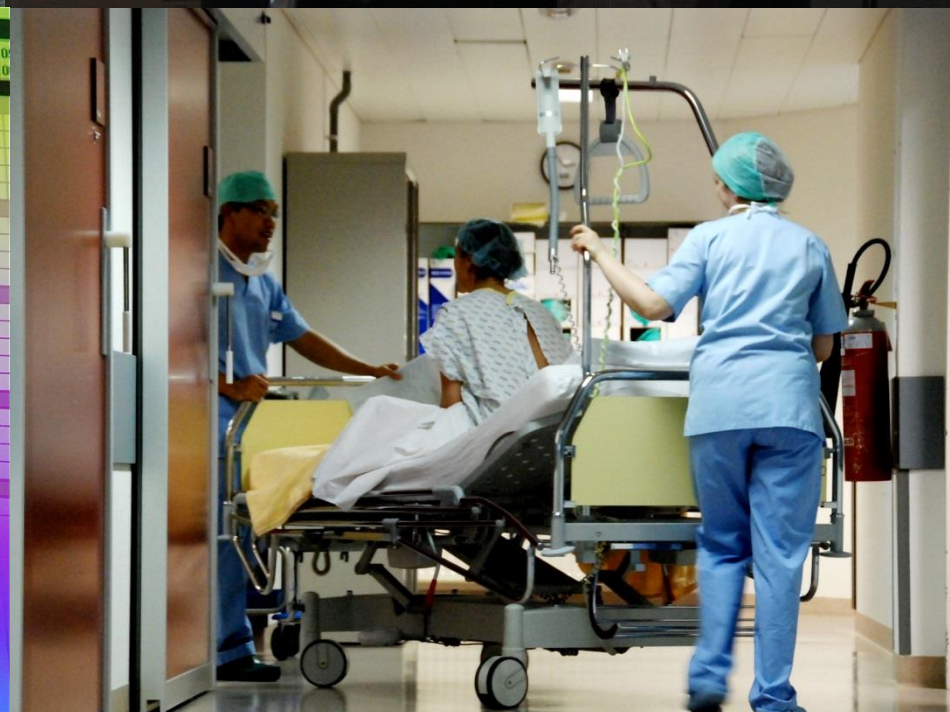


# Waarom zaadcellen bij adulte 47, XXY mannen

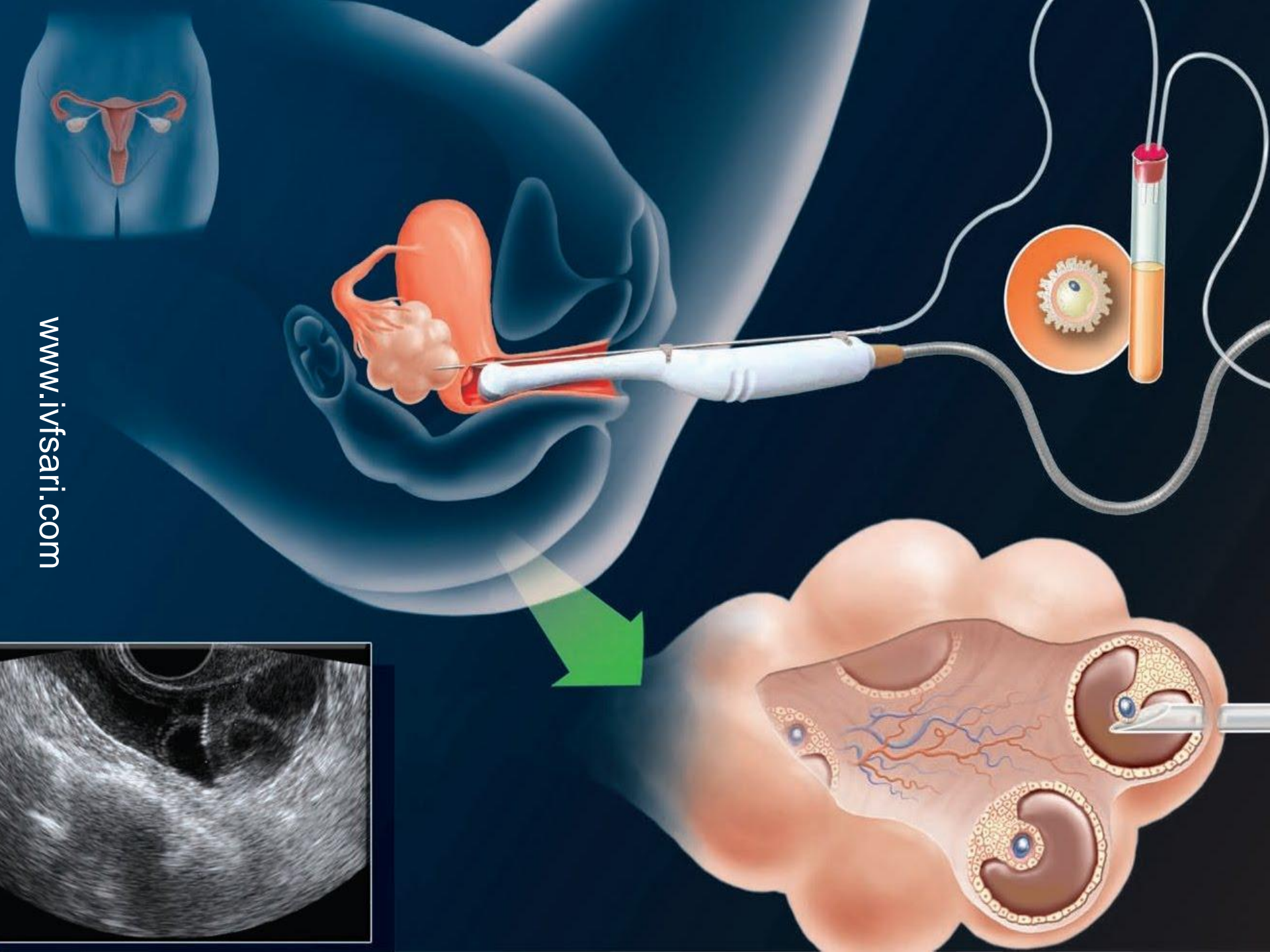
- XXY spermatogoniale stamcellen maken opnieuw een fout bij self-renewal: verlies van X
- deze XY spermatogoniale stamcellen overleven
- ze produceren mogelijk (in beperkte mate) zaadcellen

(Sciurano et al 2009; Maiburg et al. 2012 for review)



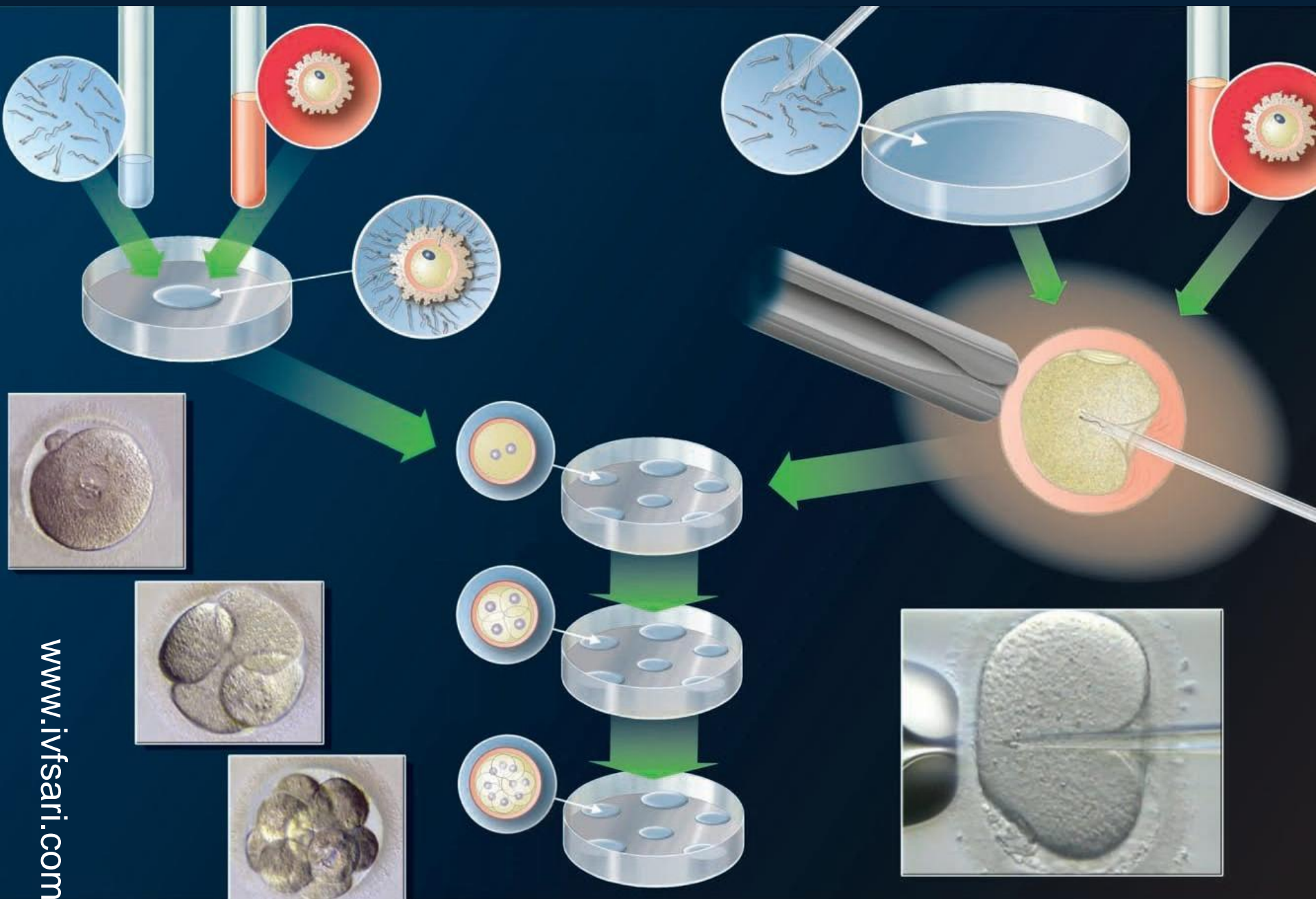




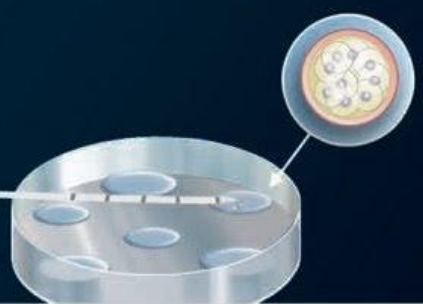


[www.ivfsari.com](http://www.ivfsari.com)









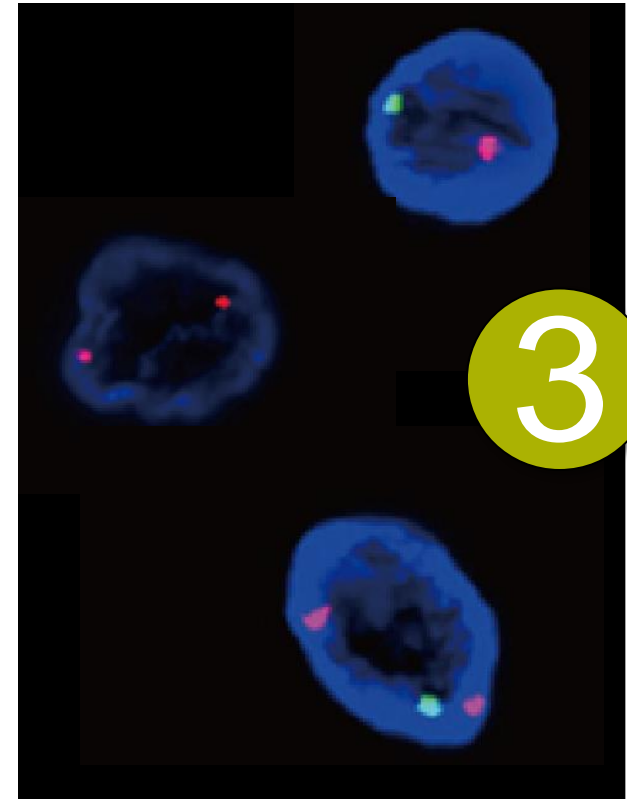
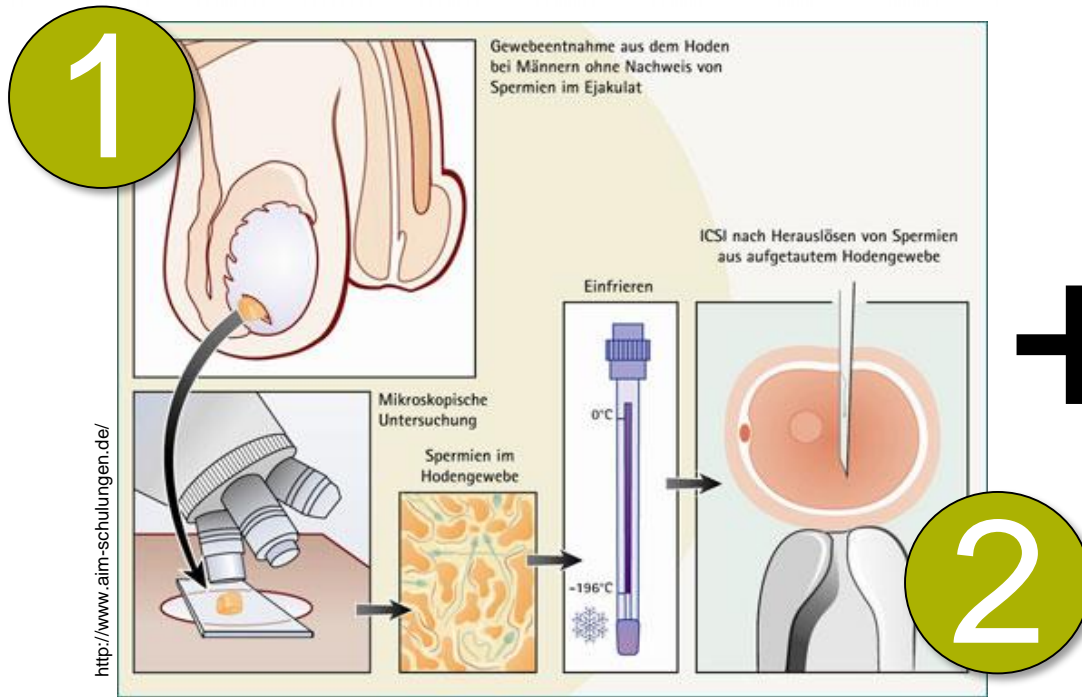
[www.ivfsari.com](http://www.ivfsari.com)



# Preimplantation diagnosis for X and Y normality in embryos from three Klinefelter patients\*

Catherine Staessen<sup>1,4</sup>, Edith Coonen<sup>3</sup>,  
Elvire Van Assche<sup>2</sup>, Herman Tournaye<sup>1</sup>,  
Hubert Joris<sup>1</sup>, Paul Devroey<sup>1</sup>,  
André C. Van Steirteghem<sup>1</sup> and Inge Liebaers<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centre for Reproductive Medicine and <sup>2</sup>Centre for Medical Genetics, University Hospital, Dutch-speaking Brussels Free University (Vrije Universiteit Brussel), Laarbeeklaan 101, B-1090 Brussels, Belgium and <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Academic Hospital, Maastricht, The Netherlands

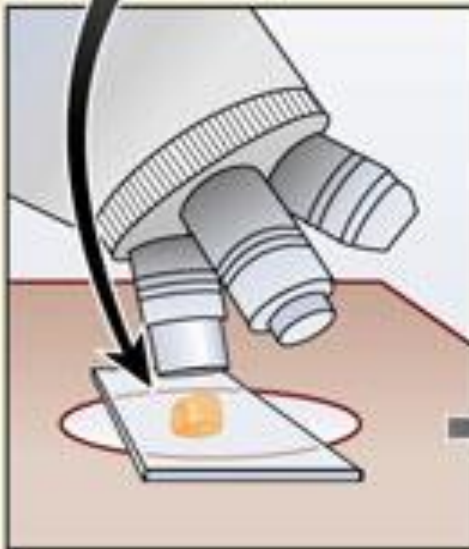




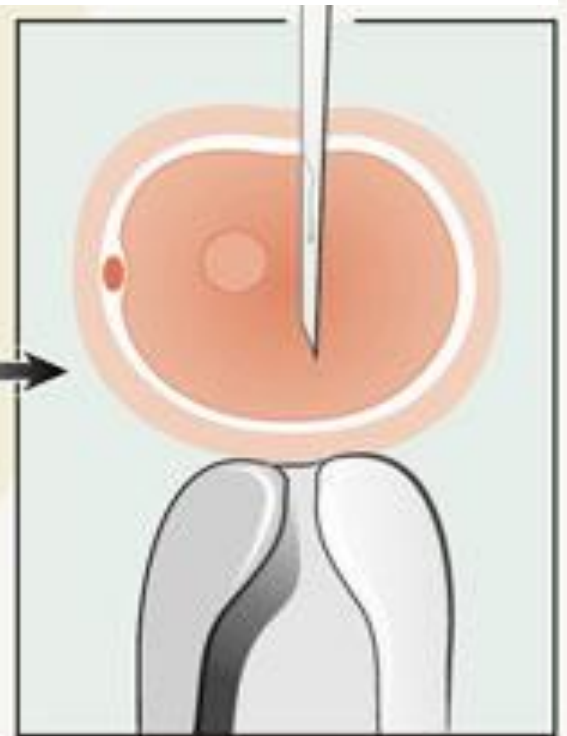
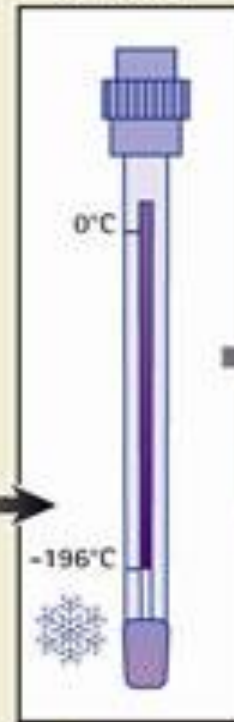
TESE (multiple c-TESE or microTESE)

40% succes

ICSI with fresh or cryopreserved sperm 40% succes



wet prep and histology



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

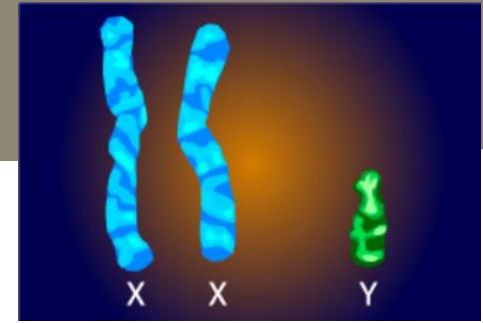
Human Reproduction Update, pp. 1–11, 2017

Giovanni Corona<sup>1,†</sup>, Alessandro Pizzocaro<sup>4,†</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)

chemical parameters, including age, testis volume and hormonal status at baseline. In addition, the use of retrieved sperm allows live children to be born in ~40% of ICSI cycles meaning a final LBR of 16% for the couples who initiated the assisted reproductive techniques.

In 1996, Tournaye *et al.* reported a successful recovery of spermatozoa by cTESE in men with azoospermia and KS for the first time.

# Alternatief: zaaddonor



- indien geen zaadcellen te vinden zijn
- indien testiculaire sperma extractie met in-vitro fertilisatie en ICSI faalt
- soms als eerste of enige keuze





## Spermadonor worden? Jij kan het ook!

Jaarlijks doen tal van paren een beroep op donorsperma om hun kinderwens te vervullen. Of beter: ze hebben donorsperma nodig, maar kunnen niet altijd vlot geholpen worden. Want er is een nijpend tekort aan spermadonoren.

Jij kan een handje helpen, als je dat wil.



### Wie?

Iedere meerderjarige man die niet ouder dan 44 is en in goede gezondheid verkeert. Het maakt niet uit of je klein of groot bent, donker of blond, blank of zwart, blauwe ogen hebt of bruine...



### Hoe?

Hier lees je wat de gang van zaken is als je spermadonor wil worden...



### Consequenties

Noch je gezondheid in het algemeen, noch je eigen vruchtbaarheid worden negatief beïnvloed als je sperma doneert. We zouden zelfs durven zeggen: eerder het tegendeel...



### Contact

Je kunt voor meer informatie over spermadonatie of om je aan te melden als donor ook terecht in een van de erkende centra. Hier vind je een overzichtelijke lijst.

# Inseminatie met donorzaad

**Art. 56.** Vanaf de inseminatie van de gedoneerde gameten spelen de afstammingsregels als bepaald in het Burgerlijk Wetboek in het voordeel van de wensouder(s) die de gameten ontvangen heeft (hebben).

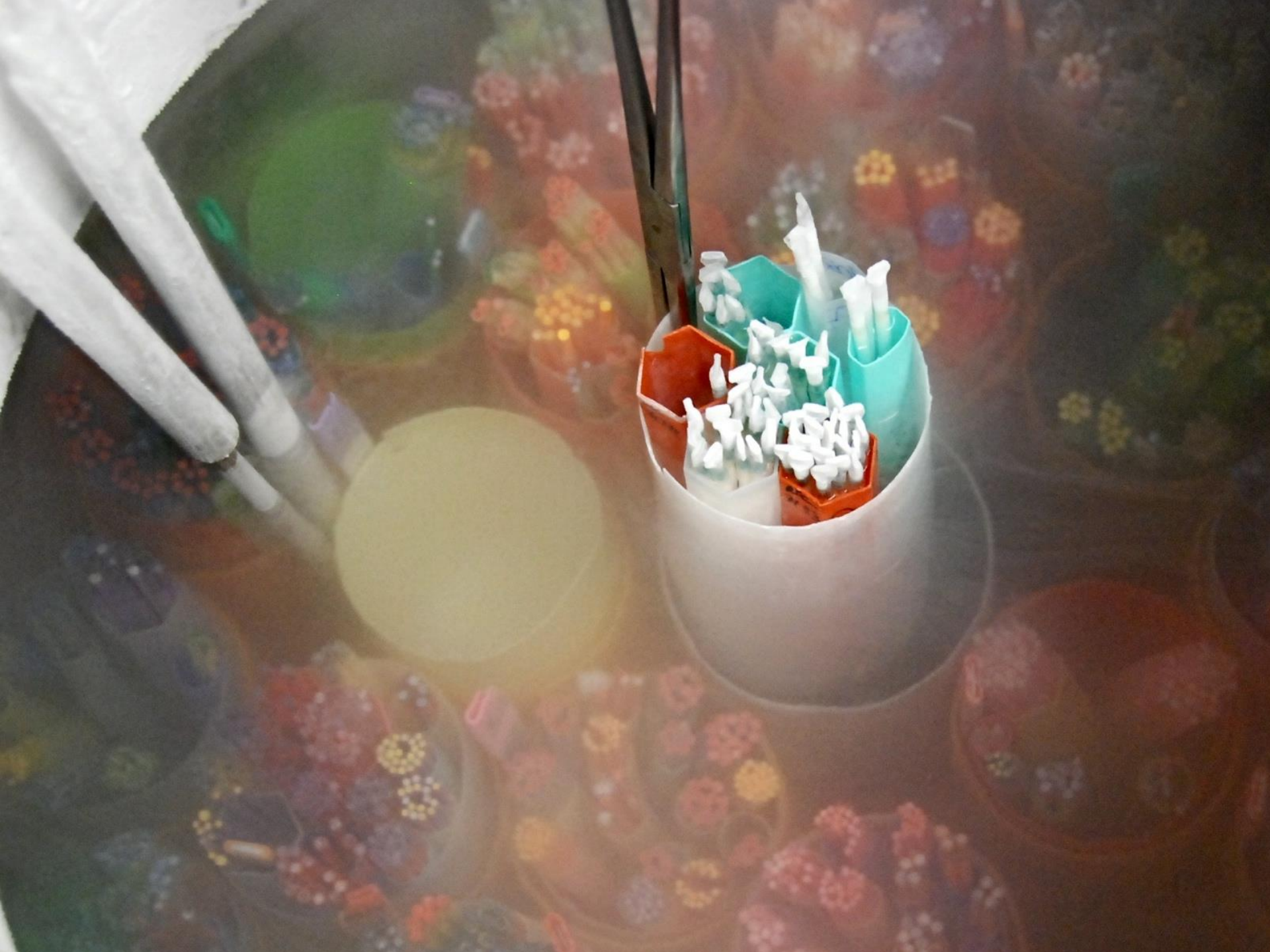
Donoren van gameten kunnen geen rechtsvordering instellen betreffende de afstamming of de daaruit voortvloeiende vermogensrechtelijke gevolgen. Ook de ontvanger(s) van gameten en het kind geboren dankzij de inseminatie van gameten kunnen geen rechtsvordering instellen betreffende de afstamming of de daaruit voortvloeiende vermogensrechtelijke gevolgen tegen de donor(en) van gameten.

**Art. 57.** Wanneer gameten gebruikt worden voor een donatieprogramma, moet het geraadpleegde fertiliteitscentrum alle gegevens die zouden kunnen leiden tot de identificatie van de donor, ontoegankelijk maken. De niet-anonieme donatie berustend op de toestemming van de donor en de ontvanger(s) is toegestaan.

# Donorinseminatie: Belgische wetgeving

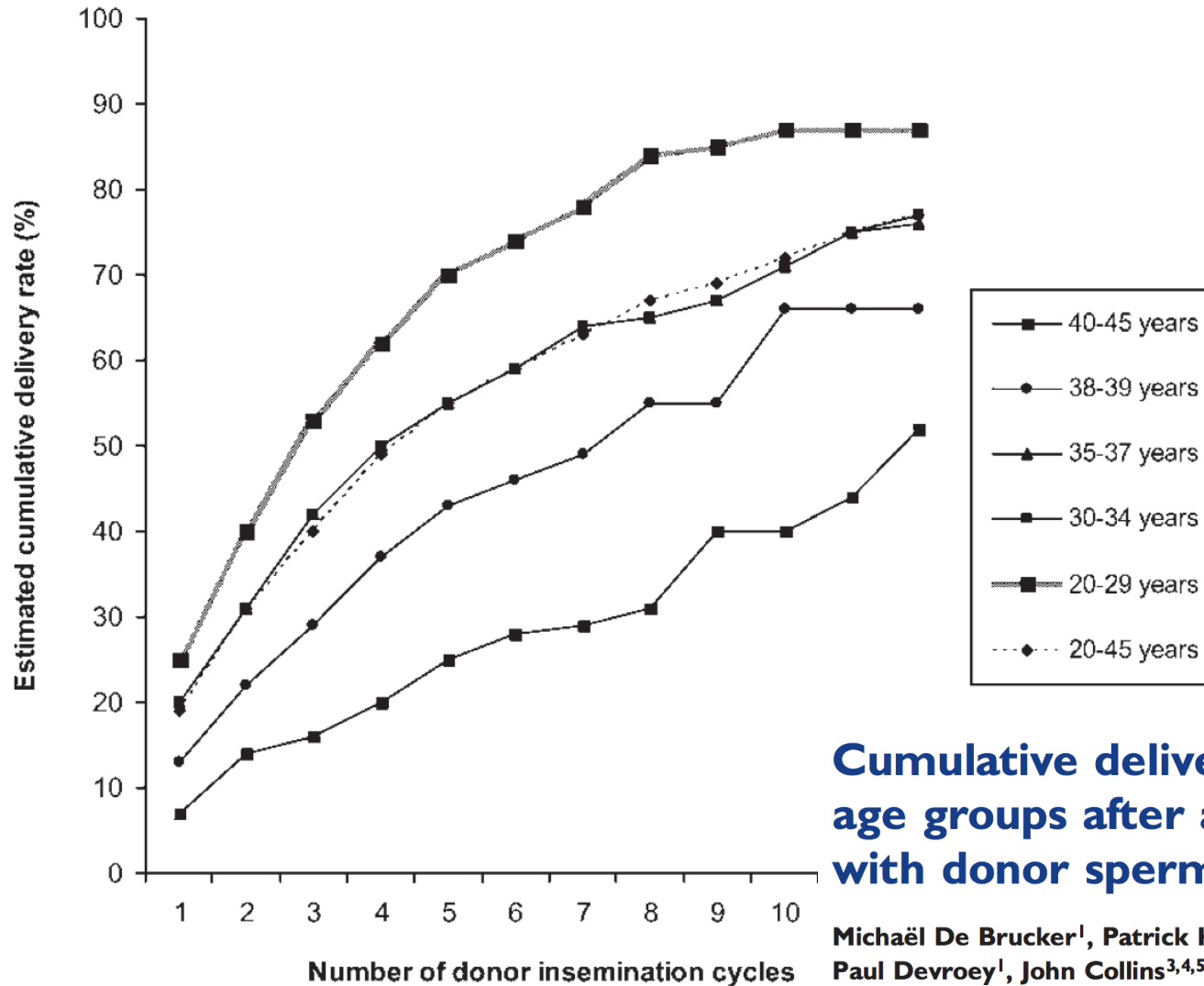
- in principe “anoniem”
- per uitzondering “gekend” (incl. intergenerationeel)
- maximum 6 vrouwen zwanger/donor
- donor moet vergoed worden voor onkosten
- steeds via erkende weefselbank
- screening donor volgens Europese weefseldirective











## Cumulative delivery rates in different age groups after artificial insemination with donor sperm

Michaël De Brucker<sup>1</sup>, Patrick Haentjens<sup>2</sup>, Jan Evenepoel<sup>1</sup>,  
Paul Devroey<sup>1</sup>, John Collins<sup>3,4,5</sup>, and Herman Tournaye<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Centre for Reproductive Medicine, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Laarbeeklaan 101, B 1090 Brussels, Belgium

<sup>2</sup>Centre for Outcomes Research and Laboratory for Experimental Surgery, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Laarbeeklaan 101, B 1090 Brussels, Belgium <sup>3</sup>McMaster University, 1280 Main Street West, Hamilton, ON, Canada L8S 4L8 <sup>4</sup>Dalhousie University, Halifax, Canada B3H3J5 <sup>5</sup>Present address: 400 Mader's Cove Road, RR 1, Mahone Bay, Canada NS B0J 2E0

<sup>6</sup>Correspondence address. Tel: +32-2-477-66-99; Fax: +32-2-477-66-49; E-mail: tournaye@uzbrussel.be

# Is preventie van onvruchtbaarheid bij 47,XXY mogelijk?

Doel: inbanken van gameten of gametogene cellen voor verlies





# Spermatogonial stem cell preservation in boys with Klinefelter syndrome: to bank or not to bank, that's the question

Inge Gies, M.D.,<sup>a</sup> Jean De Schepper, M.D., Ph.D.,<sup>a</sup> Ellen Goossens, Ph.D.,<sup>b</sup> Dorien Van Saen, M.Sc.,<sup>b</sup> Guido Pennings, Ph.D.,<sup>c</sup> and Herman Tournaye, M.D., Ph.D.<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup> Department of Pediatrics, UZ Brussel, Brussels; <sup>b</sup> Research Group Biology of the Testis, Department of Embryology and Genetics, Vrije Universiteit Brussel, Brussels; <sup>c</sup> Bioethics Institute Ghent, Ghent University, Ghent; and <sup>d</sup> Centre for Reproductive Medicine, UZ Brussel, Brussels, Belgium

Although early development of testis appears normal in boys with Klinefelter syndrome (KS), spermatogonial stem cell (SSC) depletion occurs in midpuberty, leading to infertility. Therefore, freezing of semen samples or testicular tissue sampling could be offered to boys with KS at onset of puberty. However, only in about half of patients with KS, adult or prepubertal, spermatozoa or SSCs can be observed, and to date, no clinical parameters are available to detect patients who might benefit from these techniques. Furthermore, strategies for the further use of the cryopreserved material are still under investigation. Retrieval of spermatogonial cells in prepubertal boys with KS should therefore still be viewed as experimental and patients and their parents must be counseled accordingly. (Fertil Steril® 2012;98:284–9. ©2012 by American Society for Reproductive Medicine.)

**Key Words:** Klinefelter syndrome, fertility preservation, spermatogonial stem cells

**Discuss:** You can discuss this article with its authors and with other ASRM members at <http://fertstertforum.com/giesi-spermatogonial-stem-cell-preservation-klinefelter-boys/>



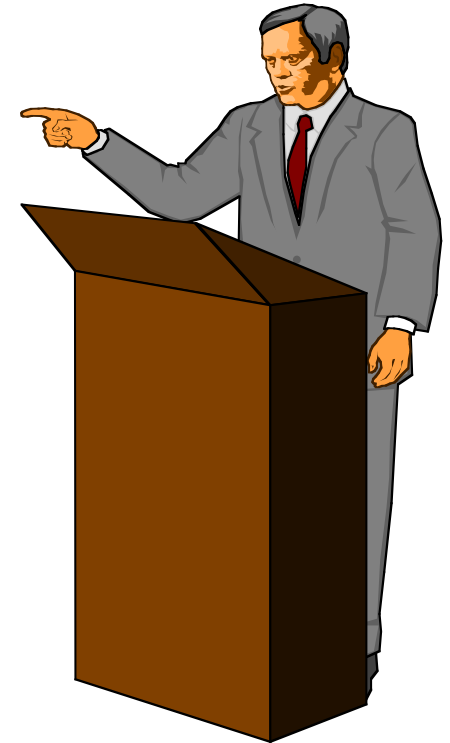
Use your smartphone to scan this QR code and connect to the discussion forum for this article now.\*

\* Download a free QR code scanner by searching for "QR scanner" in your smartphone's app store or app marketplace.



# Inhoud

- ✓ de aanmaak van zaadcellen
- ✓ (on)vruchtbaarheid en Klinefelter
- ✓ wat kunnen we bieden anno 2018
  - ✓ als behandeling
  - ✓ als preventie
- ✓ **Besluit**



# Besluit

- ✓ Diagnose zeer vaak wegens “zaadbalproblemen”
- ✓ Doorgaans geen zaadcellen op volwassen leeftijd
- ✓ We weten niets over het waarom hiervan
- ✓ Ook niet waarom sommige toch zaadcellen hebben
- ✓ TESE-ICSI door CRG geïntroduceerd 20 jaar geleden
- ✓ Nu ‘mainstream’ maar 8 op 10 mannen niet geholpen
- ✓ Vaak donorinseminatie als oplossing
- ✓ Pre-pub banking: blijft experimenteel