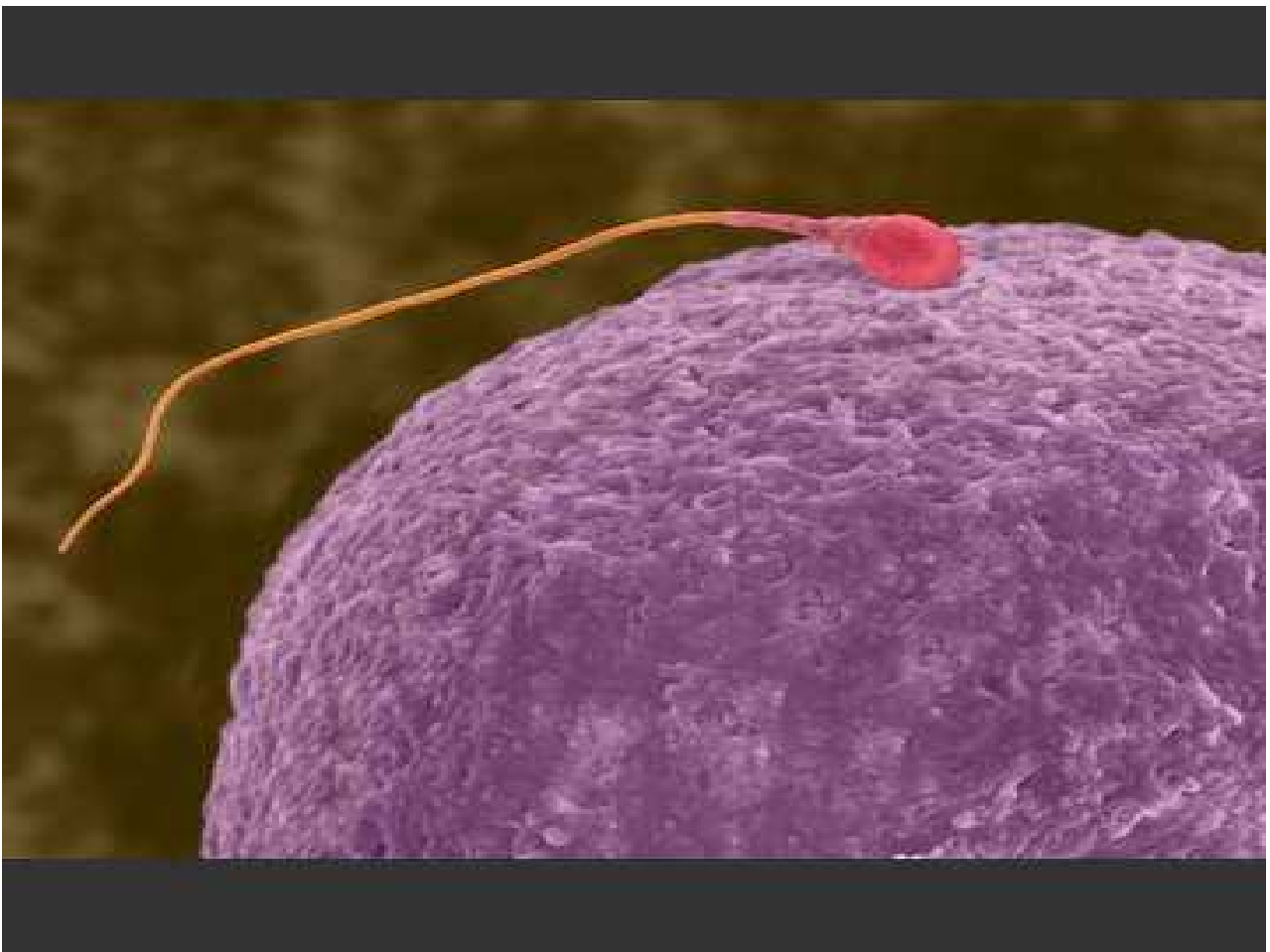


Salvatore Asero

specialista in ginecologia ed andrologia dirigente medico 1° livello reparto ginecologia c/o Azienda ospedaliera Cannizzaro - Catania

tel. 0957312737

Sidrome di Kartagener : implicazioni cliniche nella infertilità maschile e femminile



La sua natura di “malattia genetica” la pone in quel novero di patologie in cui il Medico si pone di fronte all’ impossibilità terapeutica per quanto attiene i meccanismi etiopatogenetici primari.

Ma è solo dalla precisa comprensione di tali meccanismi che l’approccio terapeutico al malato può diventare mirato e preciso, e fornire quelle risposte in termini di miglioramento del quadro sintomatologico e quindi della qualità della vita.

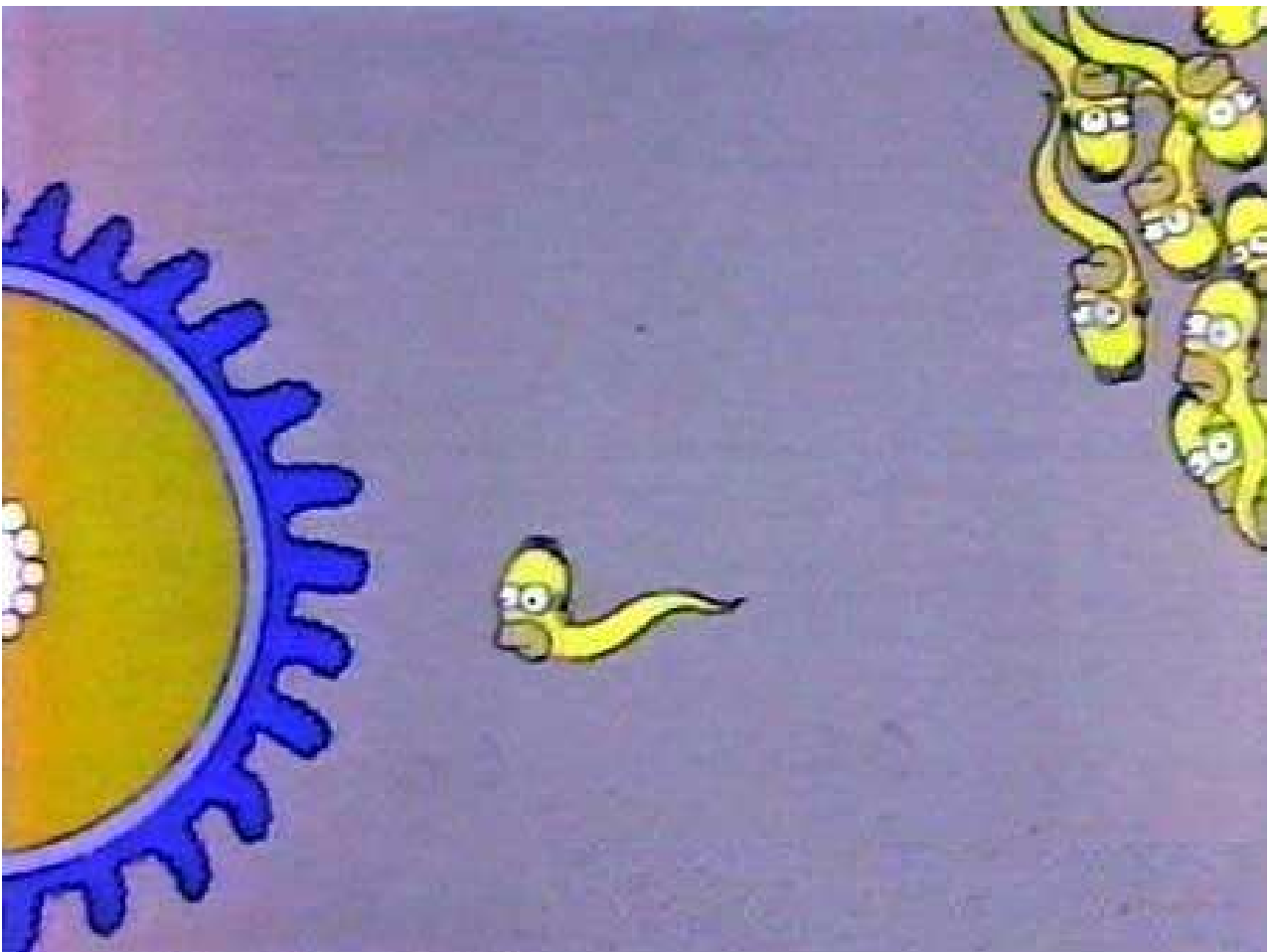
Rimane alta la speranza che in un futuro neanche troppo lontano, la terapia genica che rimane una delle frontiere più entusiasmanti, possa trovare applicazione anche in questa patologia.

Sembra inoltre strano che sia un ginecologo ad occuparsi di tale patologia, quando classicamente sono altre figure professionali che si imbattono nel malato con Sindrome di Kartagener e in alcuni casi in modo del tutto fortuito. Può accadere che un Paziente affetto da tale sindrome venga curato per anni per bronchiti ricorrenti, sinusiti, patologie comunque del tratto respiratorio e il riscontro occasionale di una destrocardia metta sulle tracce della malattia genetica.

Il ginecologo o meglio l'andrologo può anche in alcuni casi essere lo scopritore di una tale condizione genetica.

L'infertilità legata ad una totale o parziale acinesia degli spermatozoi può indurre il sospetto di una sindrome genetica, anche se va detto comunque che tantissime sono le cause di una immobilità a volte anche totale di una popolazione nemaspermica.

In questi casi quindi il fisiopatologo della riproduzione umana riveste un ruolo cardine nell'individuare tale patologia e nel gestirne insieme al paziente gli aspetti riproduttivi.



Un breve cenno su alcuni dati epidemiologici.

La Sindrome di Kartagener dal nome dello studioso che se ne occupò per primo agli inizi degli anni '30 è conosciuta anche con altri sinonimi

Afzelius' sindrome (osservazioni degli anni '70) alcune delle quali volte allo studio dell'endotelio tubarico di donne infertili

Kartagener's triad (1933)

Zivert's syndrome

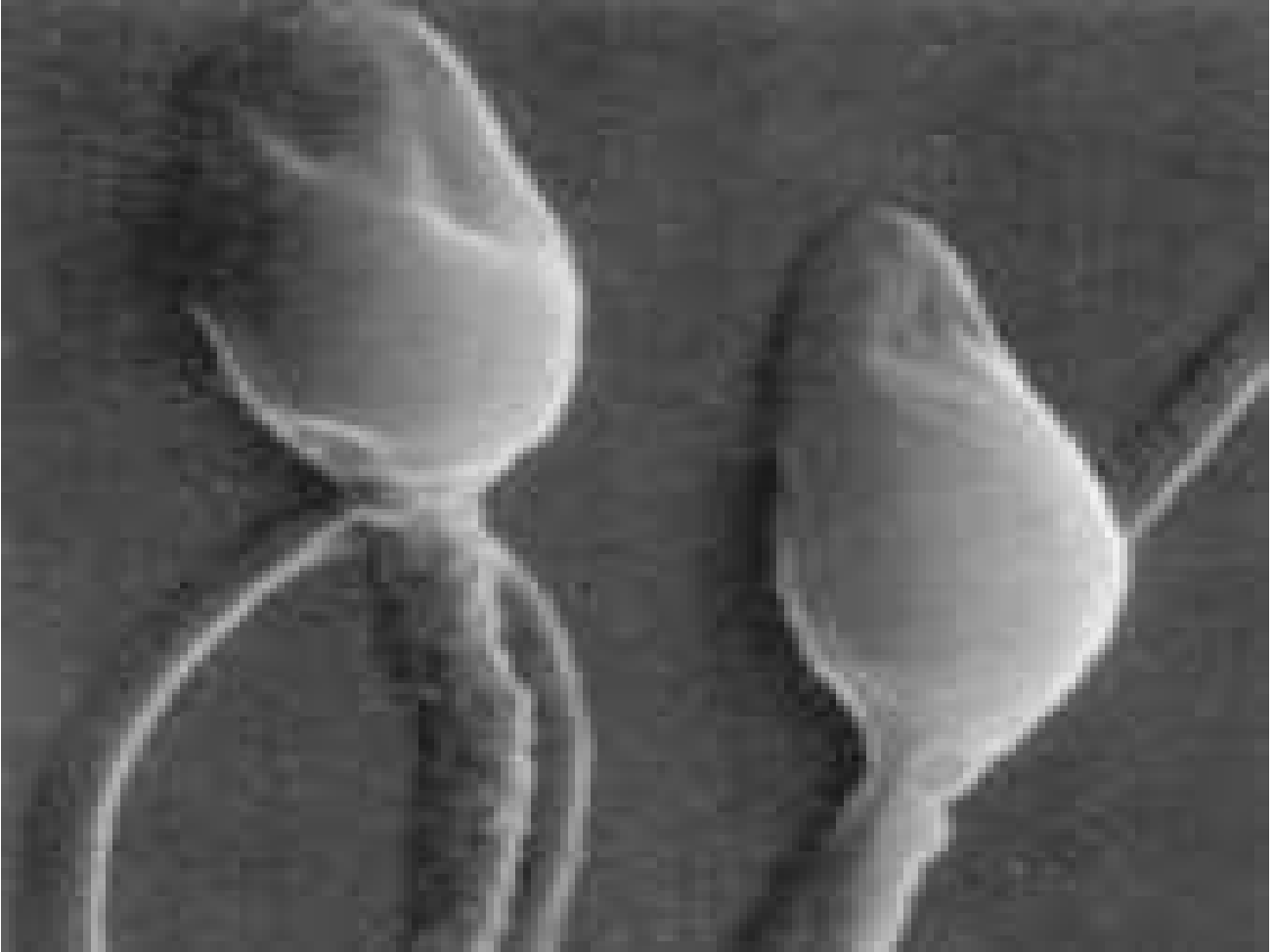
Zivert-Kartagener triad

dal nome dei vari studiosi che ne studiarono i complessi aspetti come sindrome genetica di tipo autosomico recessivo, si indica una condizione clinica su base genetica, caratterizzata da situs viscerum inversus con destrocardia, infezioni respiratorie ricorrenti e gravi delle alte e basse vie (sinusite e bronchiectasie) e fertilità ridotta o assente in entrambi i sessi

Il difetto di base consiste nella immobilità delle "cilia" o ciglia vibratili, che sono una specie di prolungamento sulla superficie libera delle cellule che rivestono gli epiteli (come quello delle vie respiratorie e delle vie genitali femminili o il flagello degli spermatozoi). Lo sviluppo delle ciglia nelle cellule somatiche e del flagello negli spermatozoi dipende da un complesso meccanismo genico. Quando esso viene alterato si ha una alterazione ultrastrutturale totale o parziale delle ciglia, che condiziona pesantemente il movimento, ma non si accompagna a morte cellulare

Questa sindrome è molto rara ,infatti, in Italia in base a dati epidemiologici recenti, si ha un'incidenza nella popolazione generale di 1/20000 . Dovrebbero esserci quindi all'incirca 2000 casi. Probabilmente alcuni di questi vengono curati per polmoniti o bronchiti, malattie inerenti all'apparato respiratorio, sfuggendo per molto tempo ad un corretto inquadramento diagnostico.

Ma possiamo ad esaminare brevemente gli aspetti morfologici e funzionali della Sindrome di Kartagener nella sfera riproduttiva.



Come si accennava prima, il problema principale è dato dalla immobilità della cellula nemaspermica.

Tale condizione comporta un insormontabile problema di trasporto del DNA maschile dalla vagina dove viene depositato con le spinte propulsive dell'eiaculazione alle alte vie genitali femminili. E' un viaggio lungo poco meno di 10 cm, ma che dalla prospettiva dimensionale dello spermatozoo è una distanza molto significativa. A tale scopo i milioni di anni di evoluzione hanno fatto sì che lo spermatozoo diventasse una perfetta "macchina" per il trasporto del DNA a distanza.

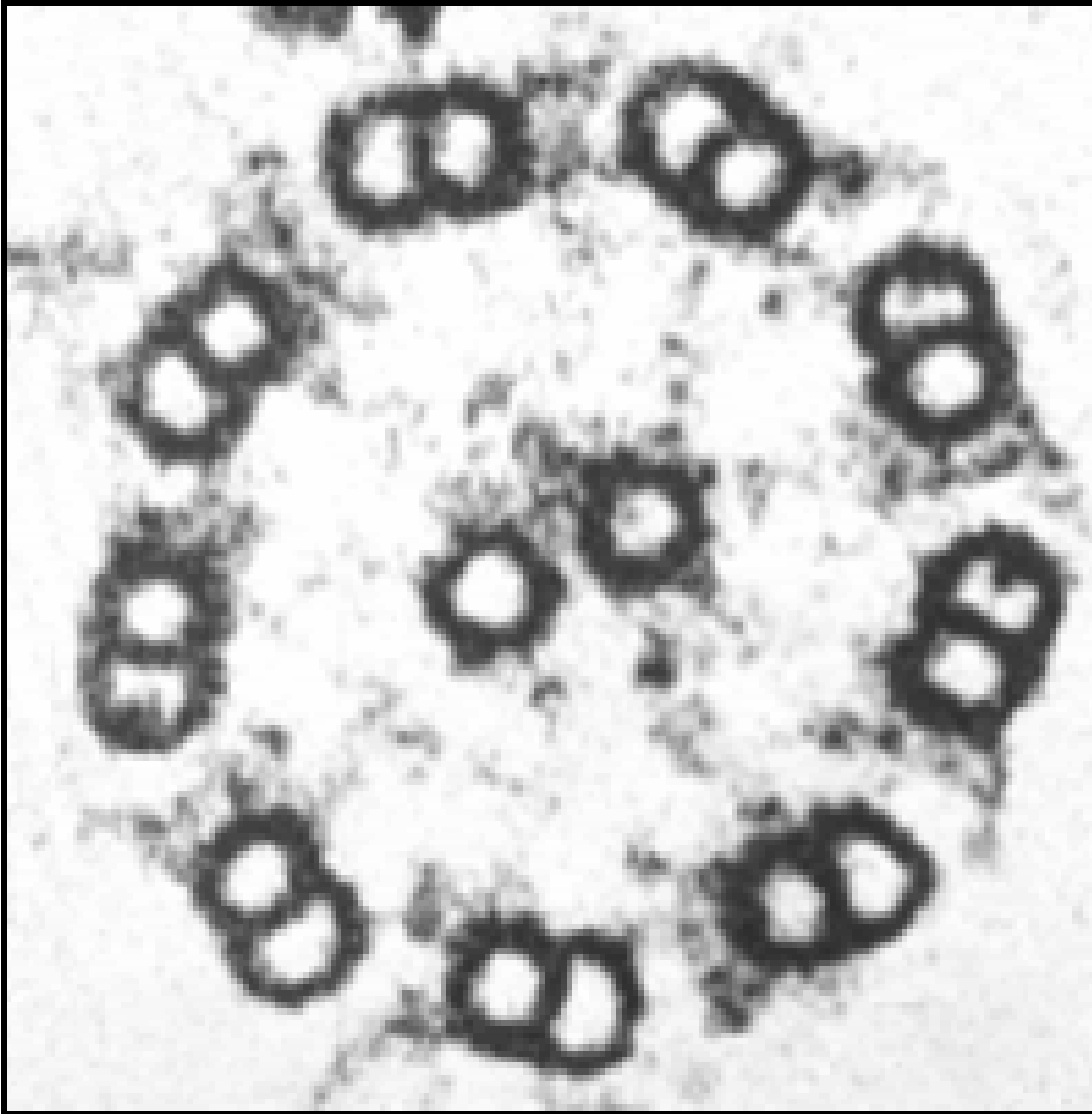
tutto ciò che non è necessario è stato eliminato fino a lasciare lo stretto indispensabile.

Attraverso un processo di maturazione progressiva “ spermiogenesi”dalla cellula progenitrice,lo spermatogonio, si originano per successive divisioni cellulari 4 spermatidi .

Il processo evolutivo comporta la progressiva perdita del citoplasma e la formazione del flagello, il “motore “ propulsore della cellula.

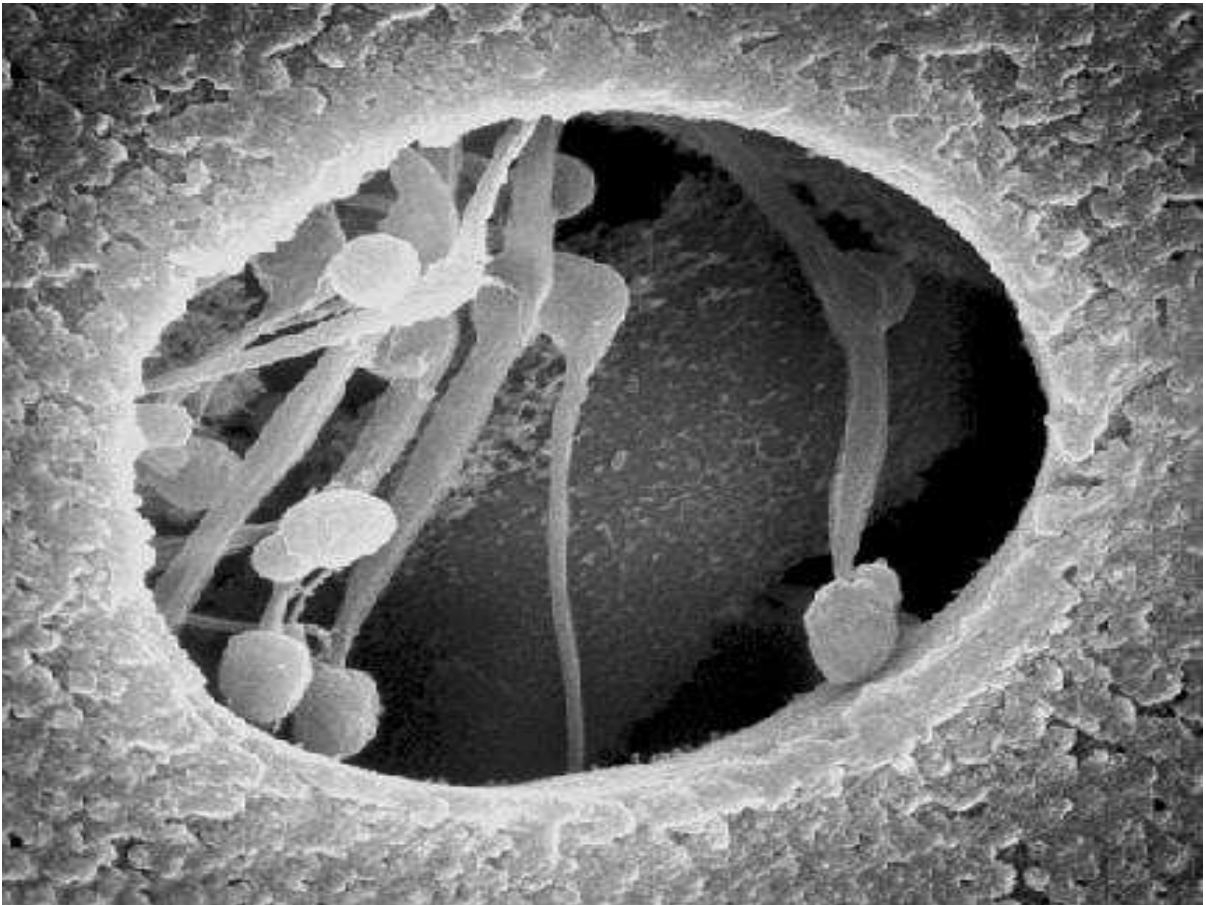
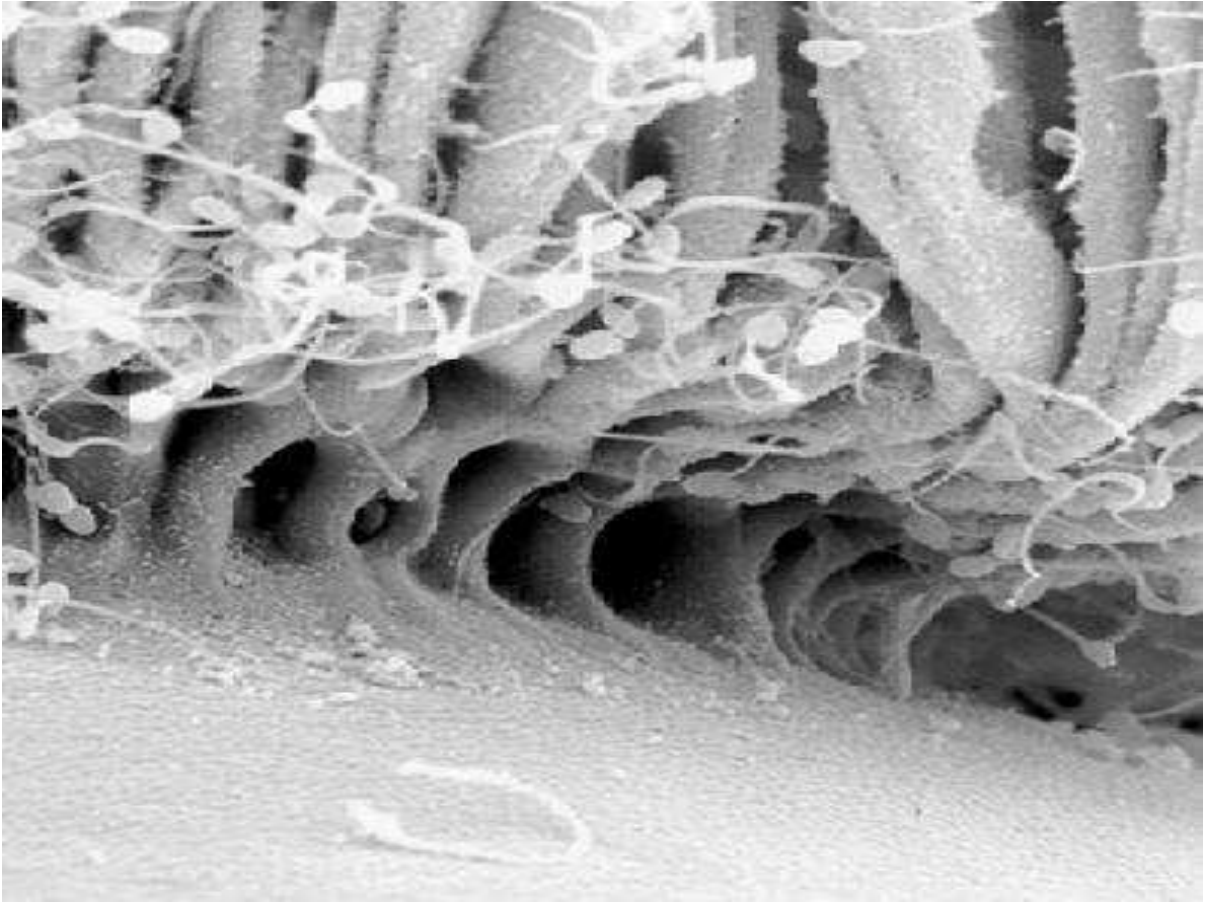


**Microfotografia elettronica,
sezione trasversale,
di coda di spermatozoo**



La perdita del citoplasma consente di minimizzare il volume cellulare, e tale obiettivo è raggiunto anche grazie al compattamento del DNA all'interno del nucleo.

L'acquisizione del meccanismo propulsore è realizzata grazie alla presenza del flagello la cui energia necessaria per i dislocamenti laterali è fornita da un colletto mitocondriale posto tra la base del nucleo ed il flagello stesso.



Si realizza così una cellula con delle caratteristiche uniche nel suo genere

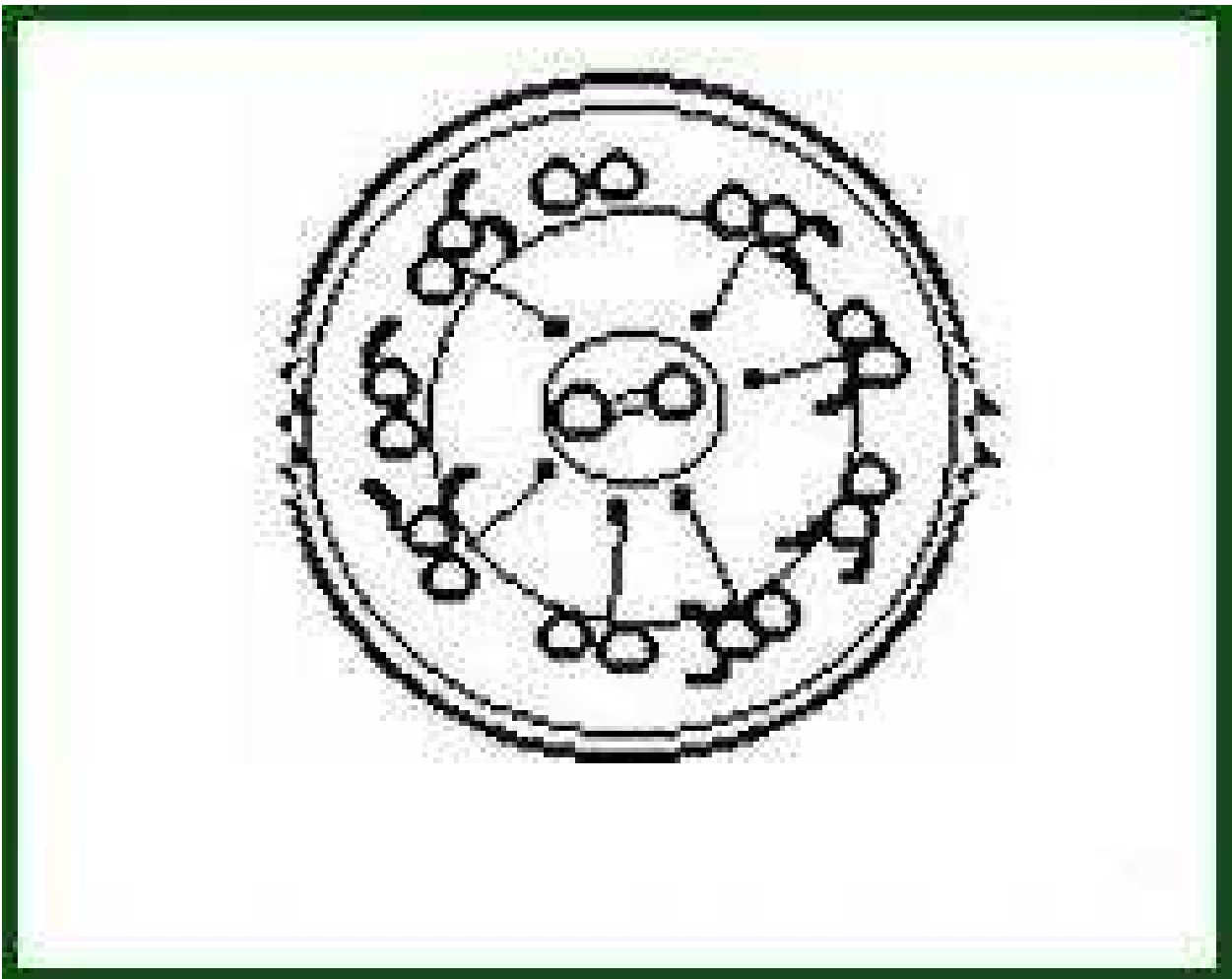
Una cellula metabolicamente inattiva se si eccettua l'attività mitocondriale del mid piece, ma una straordinaria struttura in grado di proiettare a distanza l'intero codice genetico dell'individuo nuotando nelle secrezioni genitali femminili.

Tali modifiche consentono pertanto l'acquisizione di una forma idrodinamica, e di un formidabile apparato di propulsione : il flagello e l'apparato mitocondriale.

Nel soggetto normale l'ultrastruttura del flagello è caratterizzata da 9 coppie di microtubuli più una coppia centrale.

Il movimento oscillatorio del flagello è consentito dall'interazione dei due bracci di natura proteica (dineina) che originano da uno dei due microtubuli di ogni coppia e che vanno ad interagire con la parete del microtubulo della coppia adiacente

Nelle cellule dei pazienti affetti da S.di kartagener tali bracci di dineina sono mancanti o possiedono una architettura fortemente anomala.



Tale condizione dal punto di vista morfologico, non ultrastrutturale, non comporta significative alterazioni morfologiche e biocomportamentali della cellula in esame

Infatti, negli spermatozoi, la alterazione ultrastrutturale dei microtubuli, (assenza dei bracci interni ed esterni di dineina, si accompagna nel 60% delle forme ad una normale vitalità cellulare (molto vicina alla percentuale di riferimento di una popolazione nemaspermica normale che si situa intorno al 70%).

Ovviamente in tali cellule si osserva una completa assenza di motilità.

Infertilità femminile

Per quanto attiene la patologia riproduttiva in donne affette da sdk essa va ricondotta essenzialmente nella alterazione della struttura ciliare dell'epitelio endotubarico.

Le prime osservazioni in tal senso sono state condotte da Afzelius in un lavoro pubblicato sulla prestigiosa *Fertility e Sterility* del 1978, in cui l'autore poneva in relazione l'infertilità femminile con la presenza della alterazione genetica tipica della sindrome di kartagener.

In un lavoro più recente del 1997 pubblicato su *Human reproduction* Halbert effettua uno studio istologico su biopsie endotubariche in donne che erano state sottoposte a prelievo ovocitario per fecondazione in vitro .

In tale studio effettuato utilizzando una sofisticata metodica di microscopia elettronica si dimostrava la presenza di ciglia anomale con una densità ridotta dell'80% rispetto alla norma e con pattern di motilità variabili tra 5 e 10 Hz, cioè dire il 70% in meno rispetto al normale.

Tale elegante dimostrazione di profonde alterazioni ultrastrutturali rende conto della grande difficoltà al concepimento che possono incontrare donne affette da sdk.

L'epitelio tubarico, infatti, non solo ha un ruolo attivo nel trasporto meccanico dei gameti all'interno della tuba, ma è ampiamente dimostrato che l'ambiente microciliare svolge un ruolo essenziale nel creare un microambiente in cui i delicatissimi meccanismi di binding ovocitario e successivo sviluppo embrionario possono avvenire.

Ma ritorniamo per un attimo al nostro spermatozoo. Abbiamo visto come la alterazione ultrastrutturale non porta grosse conseguenze sugli aspetti morfofunzionali della cellula.

Da tale premessa deriva la possibilità di utilizzare comunque il materiale genetico che abbiamo a disposizione a scopo riproduttivo.

La metodologia che ci permette di perseguire questo obiettivo è quella della riproduzione medicalmente assistita.

Tale insieme di tecnologie basate specialmente sulla coltura cellulare hanno subito nel corso dell'ultimo ventennio una spettacolare evoluzione.

Dalle prime esperienze di Edward e Steptoe con la nascita del primo test tube baby (Louise Brown) si è passati a tecniche di micromanipolazione cellulare che

permettono di effettuare cose che fino a non molti anni addietro sarebbero state impensabili.

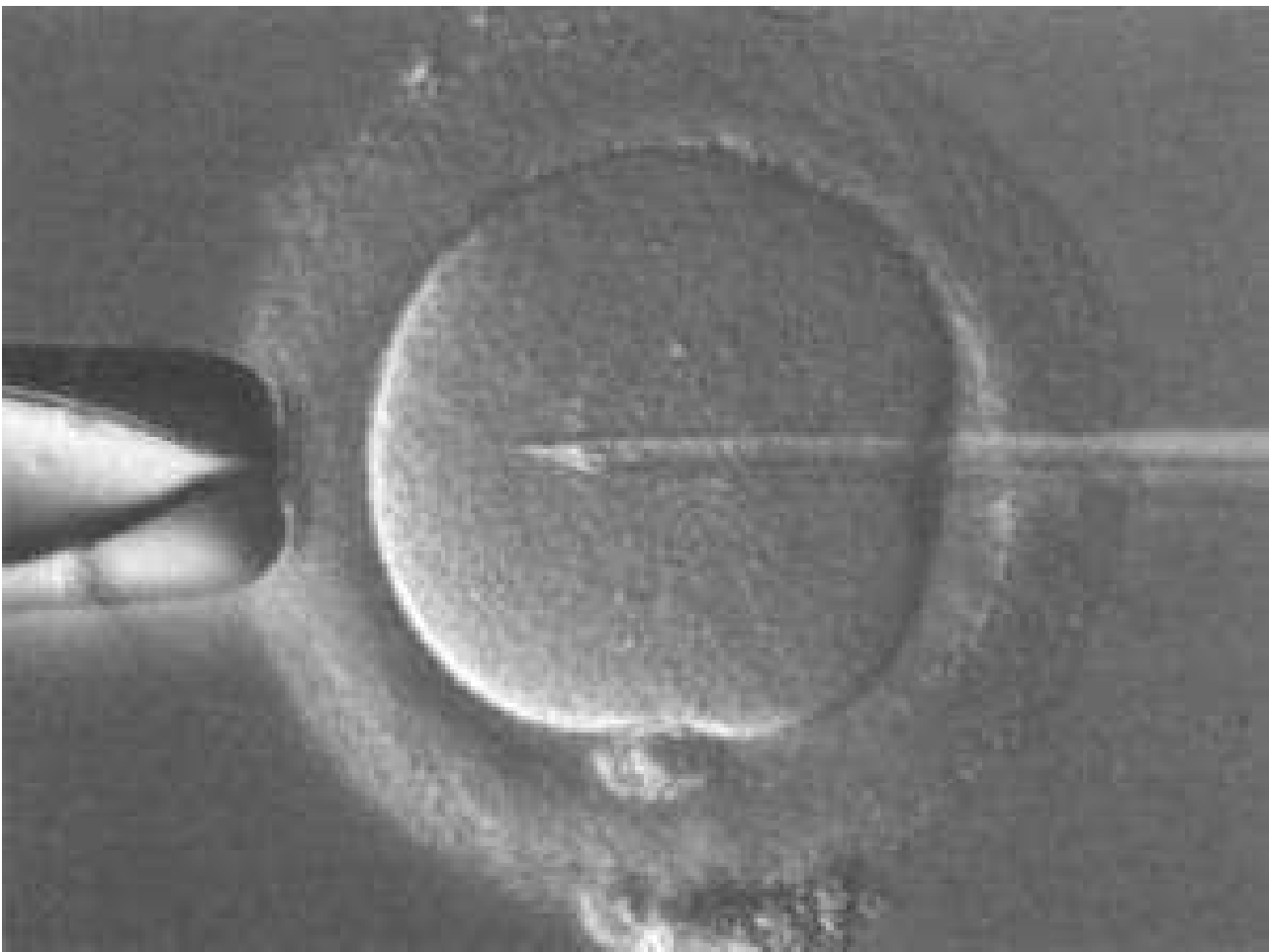
Nel '92 l'introduzione e la messa a punto della ICSI ha consentito la risoluzione su scala mondiale di numerosissimi casi di infertilità specie quando il problema principale era legato al fattore maschile.

Infatti la introduzione di un singolo spermatozoo dentro il citoplasma oocitario consente di bypassare tutti quei meccanismi di trasporto che necessitano una popolazione spermatica numericamente ben rappresentata e un apparato locomotore integro.

Per la riuscita di un' iniezione intracitoplasmatica, e per riuscita ovviamente intendiamo la fertilizzazione dell'ovocita e il successivo sviluppo di embrioni vitali, l'unico requisito richiesto è costituito dalla integrità del genoma spermatico.

Di fatto nei soggetti affetti da SDK la tecnica di riproduzione medicalmente assistita non presenta sostanziali differenze rispetto ai soggetti geneticamente normali

La vera difficoltà consiste nell'eleggere lo spermatozoo da microiniettare nell'ovocita.



I criteri normalmente utilizzati prendono in considerazione in prima istanza gli aspetti morfologici e cinetici degli spermatozoi. Dall'analisi integrata di questi due

parametri si ottengono dei criteri di scelta validi e che sono utilizzati in maniera sovrapponibile in tutti i laboratori FIV del mondo.

Nel caso di spermatozoi immobili le cose si complicano sensibilmente. Viene infatti a mancare un criterio importantissimo di scelta. Bisogna, quindi, ricorrere a dei criteri sussidiari che possano orientare la scelta dell'embriologo.

E' evidente che per ottenere la fecondazione bisogna iniettare uno spermatozoo che abbia una assoluta integrità del dna e questa caratteristica può essere sufficientemente ricavata dalla valutazione morfologica dello spermatozoo stesso.

Altra caratteristica irrinunciabile è la vitalità cellulare senza la quale i meccanismi biochimici che stanno alla base del binding e della fusione spermatozoo ovocita non sono realizzabili.

Detta così sembrerebbe troppo facile, di fatto l'anomalia genetica non comporterebbe su un piano epidemiologico grosse differenze con infertilità maschili, peraltro diffusissime, collegate a riduzione più o meno significativa del numero e della motilità degli spermatozoi.

Purtroppo non è così semplice. Ho ovviamente passato in rassegna la letteratura prodotta sull'argomento negli ultimi 10 anni.

I risultati sono piuttosto contrastanti. Il primo report di gravidanza da ICSI in paziente affetto da sdk risale al 1996. In un lavoro pubblicato da Schoysmann e coll. su Human Reproduction viene descritta una gravidanza ottenuta addirittura con una tecnica ormai desueta, una progenitrice della moderna icsi e cioè la cosiddetta SUZY inseminazione subzonale (al disotto della zona pellucida) dello spermatozoo

In altri due lavori più recenti rispettivamente del 2000 e 2001 di Cavan e Westlander vengono riportate gravidanze ottenute con spermatozoi testicolari.

In entrambe i lavori la valutazione della vitalità nemaspermica è affidata all'eosyn viability test, che sembra essere più affidabile rispetto al test di vitalità basato sullo stress di membrana.

Non è possibile trarre dei dati significativi sulle percentuali complessive di gravidanza nelle coppie affette, visto il numero esiguo dei trattamenti effettuati su scala mondiale. Dai dati presenti in letteratura sembrerebbe che la pregnancy rate non si discosti in modo significativo da quella riscontrata in serie analoghe di ICSI effettuate con spermatozoi testicolari, e perciò immobili, di soggetti geneticamente indenni.

Una considerazione importante va comunque fatta nei casi di ripetuto fallimento di fecondazione ovocitaria da parte di spermatozoi di soggetti affetti, in alcuni di questi casi la responsabilità del fallimento alla fecondazione potrebbe essere imputata alla struttura centriolare che si trova subito sopra il mid piece nello spermatozoo e che gioca un ruolo fondamentale nell'arrangiamento delle strutture microfilamentose dell'ovocita prima e dello zigote dopo.

In definitiva si può concludere che la scelta di una fecondazione in vitro deve essere attentamente ponderata e vanno messi in cantiere tutti quegli accorgimenti necessari ad individuare una condizione cellulare che abbia i minimi requisiti indispensabili per ottenere un minimo di probabilità di successo in una tecnica così

impegnativa, costosa, a tratti invasiva e con pesanti ripercussioni psicologiche sull'equilibrio psicofisico della coppia.

