

Percorso diagnostico-terapeutico del paziente affetto da Sindrome di Klinefelter

PREMESSA

La Sindrome di Klinefelter è stata descritta nel 1942 da Harry Klinefelter come un'entità clinica caratterizzata da ginecomastia, testicoli piccoli e duri, ipogonadismo, azoospermia ed aumentati livelli sierici di FSH (1).

Attualmente è noto che le caratteristiche cliniche dei soggetti con Sindrome di Klinefelter differiscono a seconda dell'assetto cariotipico e dell'età del paziente. La diagnosi, pertanto, può avvenire in diverse fasi della vita. Data la variabilità del quadro fenotipico e delle complicanze di malattia il percorso diagnostico-terapeutico necessita dell'intervento di diverse figure specialistiche. Tutti gli specialisti coinvolti nelle varie fasi dell'iter diagnostico terapeutico collaboreranno nel supporto al paziente affetto da SK ed alla famiglia in stretta collaborazione con il pediatra di famiglia od il medico di medicina generale. E', inoltre, auspicabile durante il percorso diagnostico-terapeutico, se necessario, un supporto psicologico per il paziente e/o la famiglia del paziente.

A. PERCORSO ASSISTENZIALE OTTIMALE

- Occorre individuare delle strutture sul territorio dove possa essere effettuata la diagnosi (clinica, di laboratorio, strumentale e genetica), seguendo il percorso stabilito nel corso di questa conferenza dei presidi
- Le strutture che si propongono come presidi della rete devono avere una provata esperienza nella gestione e nella cura di pazienti affetti dalla patologia in oggetto.
- I presidi che si propongono come presidi di riferimento devono prendersi carico del paziente seguendolo in tutte le fasi del percorso diagnostico terapeutico, individuando le opportunità di cura migliori per il singolo paziente
- È opportuno che i presidi di riferimento siano quelli in cui opera personale con provata esperienza scientifica e attività di ricerca sulla patologia in oggetto, in modo da garantire ai pazienti le cure più aggiornate ed eventualmente l'accesso a protocolli di cura sperimentali internazionali

B. PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPAUTICO NEL PERIODO PRENATALE:

La diagnosi prenatale di anomalie dei cromosomi sessuali, tra cui la SK è, il più delle volte casuale nel corso di amniocentesi eseguite per l'età materna avanzata o per anomalie ecografiche o biochimiche non specifiche rilevate in gravidanza (2). La diagnosi prenatale permette l'individuazione del 10% dei casi, mentre solo il 26% viene diagnosticato in epoca post-natale, sulla base del quadro clinico ed addirittura il 64% dei casi non viene diagnosticato (3). La diagnosi in età prenatale può essere compiuta con metodiche invasive, tra cui:

- la villocentesi (effettuata tra la 10°-12° settimana);
- l'amniocentesi (effettuata alla 16° settimana);
- la cordocentesi (effettuata alla 18° settimana di gravidanza).

Indipendentemente dalla modalità del prelievo del materiale fetale, il test genetico che segue può essere un test tradizionale tramite cariotipo (15-20 giorni) o tramite QF-PCR

E' riportato che la % di aborti in seguito a diagnosi prenatale di sindrome di Klinefelter varia tra il 23 ed l'87.5% con percentuali che risultano significativamente maggior se a porre la consulenza prenatale erano medici non genetisti (4).

Pertanto, in questa fase vi è necessità delle seguenti prestazioni:

- **consulenza genetica e di supporto alla coppia.**

C. PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO NEL PERIODO NEONATALE ED INFANZIA

Alla nascita e nell'infanzia non sono rilevabili, nei soggetti con Sindrome di Klinefelter, sostanziali differenze nè psicologiche nè fisiche rispetto ai soggetti sani, anche se alcuni autori hanno descritto alcune rare anomalie genitali alla nascita (micropene, criptorchidismo, scroto bifido e ipospadia) (5), e, nel bambino, una tendenza ad un ridotto volume testicolare e ad arti più lunghi del normale (6). L'assetto ormonale dei bambini con SK non differisce da quello di bambini normali, né per quanto riguarda i livelli sierici di testosterone né per quelli di FSH e LH (7, 8). Durante l'infanzia e l'età scolare possono essere presenti difficoltà del linguaggio (6) o dell'apprendimento motorio (9), oltre a problemi comportamentali (10), che più frequentemente si rendono evidenti nella tarda infanzia o iniziale adolescenza (vedi paragrafo successivo).

In conclusione, per il soggetto SK in questa fase della vita vi può essere la necessità delle seguenti prestazioni:

- **Consulenza genetica da specialista genetista medico** (se la diagnosi viene effettuata in questo periodo della vita)
- **Presa in carico da parte dello specialista pediatra con competenze specifiche sulla malattia che coordina l'eventuale valutazione da parte di altri specialisti**

- **Visita da specialista neuropsichiatra infantile**
- **Valutazione da parte dello specialista con competenze andrologiche, se non presente un pediatra con tali caratteristiche**
- **Supporto logopedico**
- **Valutazione chirurgica dell'ipospadia (se presente)**
- **Valutazione chirurgica del criptorchidismo (se presente)**

D. PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO NELLA PUBERTÀ

Alla pubertà, il testosterone sierico aumenta raggiungendo valori ai limiti inferiori della norma (7), assicurando così una normale comparsa e progressione dei caratteri sessuali secondari, ad esclusione del volume testicolare, che non aumenta progressivamente; il testicolo risulta pertanto a partire dallo stadio 3-4 dello sviluppo puberale di volume ridotto e duro alla palpazione. Tale disaccoppiamento tra normale progressione dello sviluppo puberale (sviluppo dell'asta, pigmentazione scrotale, sviluppo dei caratteri sessuali secondari) e mancato incremento volumetrico dei testicoli rappresenta il dato clinico più importante ai fini di una diagnosi precoce di SK in età peripuberale e puberale. Solo una minoranza dei pazienti sviluppa un franco ritardo puberale. Durante la pubertà, circa il 40-50% dei pazienti con SK sviluppa una ginecomastia bilaterale; tale percentuale non è comunque superiore a quella riportata nella popolazione adolescenziale normale, ma può necessitare di un trattamento medico ed eventualmente, in assenza di risposta, di una correzione chirurgica. Nelle prime fasi della pubertà può comparire, o meglio rendersi evidente, un deficit delle abilità linguistiche, difficoltà di sviluppo del linguaggio e problemi comportamentali che spesso cominciano a presentarsi già in età infantile (6, 11-14).

Una volta appurata la diagnosi, in questa fase della vita deve essere effettuato un' accurata consulenza sul problema della fertilità. Infatti, la maggior parte dei soggetti con SK nasce con cellule germinali allo stadio di spermatogoni, che nelle prime fasi della pubertà vanno incontro ad un accelerato processo di apoptosi (7, 15). Per cercare di aumentare le possibilità di fertilità, si può ricorrere alla criopreservazione dello sperma (qualora fossero rilevati spermatozoi nell'eiaculato) o alla criopreservazione di tessuto testicolare prima dell'apoptosi delle cellule germinali (16) che si verifica alla pubertà ed opportunamente prima di iniziare il trattamento con androgeni. In conclusione, si propone la valutazione del liquido seminale ed eventuale criconservazione del seme da effettuarsi prima di iniziare un trattamento sostitutivo con testosterone. Bisogna considerare la limitata abilità dei prepuberi nel raccogliere il proprio seme unitamente agli aspetti etici connessi ai problemi di fertilità ed alla sessualità dei pazienti di minore età. Inoltre, un ritardo nell'inizio del trattamento con androgeni potrebbe esporre il ragazzo a un peggioramento del pattern accrescitivo,

a un deterioramento del processo di mineralizzazione ossea, a un aumento del rischio cardiovascolare e all'insorgenza o il peggioramento di problemi psico-comportamentali. Questo aspetto necessita quindi di essere attentamente approfondito con l'adolescente e i suoi genitori. Vista la complessità della procedura, anche operativa, sarebbe preferibile affidare i giovani pazienti a centri specializzati, che attuino gli stessi protocolli utilizzati per la conservazione del seme in bambini e ragazzi che devono sottoporsi a chemio o radioterapia (17).

In conclusione, per il soggetto SK in questa fase della vita ci può essere la necessità delle seguenti prestazioni:

- **Consulenza genetica da specialista genetista medico (se la diagnosi viene effettuata in questo periodo della vita)**
- **Gestione integrata tra specialista pediatra con competenze specifiche sulla sindrome e specialista con competenze andrologiche (con valutazione accurata di altezza, velocità di crescita, peso, BMI, progressione dello sviluppo puberale con metodo di Tanner, presenza o meno di ginecomastia, pressione arteriosa)**
- **Visita da specialista neuropsichiatra infantile**
- **Valutazione chirurgica del criptorchidismo (se presente e non effettuata in precedenza)**

e dei seguenti esami strumentali e di laboratorio:

- **Esami ematochimici: emocromo; dosaggi ormonali (testosterone totale, FSH, LH, SHBG, inibina B, 17 -estradiolo, TSH, fT4, fT3), esami del metabolismo glico-lipidico (glicemia, insulinemia, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, omocisteina) e fosfo-calcico (25-OH vitamina D, ed eventualmente calcemia, fosforemia, PTH, , fosfatasi alcalina ossea, calciuria) e dosaggio •-hCG.**
- **Analisi del liquido seminale e crioconservazione del liquido seminale**
- **Ecografia testicolare**
- **Densitometria ossea (DXA e/o QUS)**
- **Eventuali indagini specifiche per autoimmunità (se suggerite dal quadro clinico)**

E. PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO IN ETÀ ADULTA

Dopo la pubertà solitamente persiste un ipogonadismo ipergonadotropo. Il sintomo che più spesso porta il paziente adulto dal medico è l'infertilità dovuta in gran parte dei casi ad azoospermia, poiché solo poco più dell'8% dei soggetti affetti da SK presenta spermatozoi nell'eiaculato (6). Pertanto, se non è stata effettuata una crioconservazione del seme in età adolescenziale, si può

ricorrere all'estrazione di spermatozoi direttamente dal testicolo (TESE) seguita dall'iniezione intracitoplasmatica dello sperma nell'ovocita (ICSI). Nella maggior parte degli uomini con SK la ricerca di spermatozoi in biopsie testicolari ha successo e circa metà delle coppie può essere in grado di raggiungere la gravidanza (18). Tuttavia, qualora la ricerca degli spermatozoi abbia avuto successo, la percentuale di gravidanze portate a termine varia dal 20 al 46%, (2).

Una consulenza genetica è necessariamente prioritario durante l'esecuzione di tecniche di riproduzione assistita, a causa del rischio di produrre anomalie nei cromosomi sessuali nella progenie in uomini con SK (2).

Quando il testosterone sierico è al di sotto dei livelli di normalità possono comparire segni quali disfunzione erettile e calo del desiderio sessuale (19-20). Anche la densità minerale ossea può ridursi, con la conseguente insorgenza di osteopenia o, più raramente, di franca osteoporosi, che si associa ad una riduzione della massa muscolare, ad obesità con distribuzione ginoide del grasso corporeo. Inoltre i pazienti con SK presentano una più alta incidenza di intolleranza glucidica, dislipidemia, sindrome metabolica e diabete mellito di tipo II (6, 11-12).

Inoltre, esistono evidenze inequivocabili di una maggiore predisposizione del paziente SK verso due tipi tumorali: il cancro della mammella ed i tumori a cellule germinali extragonadici.

E' stato, inoltre, documentata una maggior prevalenza di prolasso della valvola mitrale ed una disfunzione ventricolare nei pazienti Klinefelter.

Recentemente è stato evidenziato che la SK si associa ad ipotiroidismo secondario, pertanto viene raccomandata la valutazione della funzione tiroidea nei pazienti SK.

Pertanto, per il paziente SK, in questa fase della vita ci può essere la necessità delle seguenti prestazioni specialistiche:

- **Consulenza genetica da specialista genetista medico da effettuarsi se: 1) la diagnosi viene effettuata in questo periodo della vita; 2) se il paziente entra in un programma di procreazione medicalmente assistita**
- **Valutazione e presa in carico da parte dello specialista con competenze andrologiche**
- **Consulenza dietologica**
- **Valutazione chirurgica della ginecomastia (se non effettuata in precedenza)**
- **Valutazione chirurgica del criptorchidismo (se non effettuata in precedenza)**
- **Visita presso il Centro di fecondazione assistita (se richiesta) e: (1) Analisi del liquido seminale e crioconservazione del liquido seminale (se non effettuato in precedenza); (2) valutazione chirurgica per eventuale TESE seguita da ICSI**
- **Valutazione cardiologica;**

e dei seguenti esami strumentali e di laboratorio:












- **Esami ematochimici: emocromo; dosaggi ormonali (testosterone totale, FSH, LH, SHBG, TSH, FT4, FT3), esami del metabolismo glico-lipidico (glicemia, insulinemia, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, omocisteina) e fosfo-calcico (25-OH vitamina D ed eventualmente calcemia, fosforemia, PTH, , fosfatasi alcalina ossea, calciuria) e dosaggio marcatori tumorali (•-hCG)**
- **OGTT (richiesto in base ai valori basali)**
- **DEXA (basale e follow up ogni 2 anni)**
- **Ecografia testicolare (se presente storia di criptorchidismo)**
- **Ecografia mammaria**
- **ECG, Ecocardiogramma**
- **RX torace (se presente alterazione dei livelli di •-hCG)**

TRADUZIONE DEL PERCORSO NELLA RETE DEI PRESIDI

La sindrome di Klinefelter è una malattia che si caratterizza per quadro fenotipico molto variabile. E' una malattia che sempre più frequentemente viene diagnosticata in modo precoce, sia nel periodo prenatale che nell'infanzia-adolescenza. Nella vita prenatale la comunicazione e diagnostica deve essere opportunamente conseguente ad una consulenza genetica medica. Il test genetico in questa fase della vita deve essere effettuato dalla specialista genetista di laboratorio. La scelta del tipo di test appropriato viene effettuata dallo specialista genetista medico al momento della consulenza genetica. Nella maggioranza dei casi la diagnosi avviene in adolescenza per alterazioni nella progressione dello sviluppo puberale o nell'età adulta in ambiente andrologico o comunque specialistico durante accertamenti per problemi di infertilità e/o disturbi della sessualità maschile. Pertanto, nella vita post-natale la richiesta di approfondimento diagnostico può essere espletata dallo specialista che valuta il paziente, ne sospetta la patologia e seguirà il paziente nel percorso diagnostico terapeutico. Una consulenza genetica medica è obbligatoria durante il percorso della fertilità medicalmente assistita dove si procede seguendo le leggi vigenti della Regione Toscana.

Le complicanze di malattia sono molteplici e necessitano l'intervento di più figure specialistiche. Pertanto si ritiene che debba essere individuata per ogni fase della vita una figura specialistica di riferimento che si prenda carico del paziente con KS in modo da scegliere all'interno del percorso diagnostico-terapeutico l'iter più appropriato in base al quadro clinico ed all'insorgenza delle diverse complicanze e comorbidità. E' inoltre auspicabile la realizzazione di protocolli di transizione che permettano un migliore percorso assistenziale nel passaggio dello specialista pediatra allo specialista dell'adulto al momento del raggiungimento della maggiore età.

tabella 1. Vantaggi della diagnosi precoce e del follow-up presso strutture sanitarie di riferimento per il paziente con Sindrome di Klinefelter.

- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  Migliore consapevolezza e conoscenza della malattia da parte dei genitori e/o del paziente. |
|  Migliore conoscenza scientifica della malattia e della sua storia naturale. |
|  Ridotta ansia legata alla consapevolezza di malattia se il paziente ha una struttura specialistica di riferimento. |
|  Precoce inserimento in follow-up. |
|  Rapido riconoscimento delle eventuali variazioni del quadro clinico (es. insorgenza di ipogonadismo). Adeguato |
|  approccio e supporto per la prevenzione e cura delle problematiche neuro-psicologiche e/o |
|  linguistiche. |
|  Adeguato approccio per la preservazione della fertilità: ricerca precoce ed eventuale crioconservazione dei |
|  gameti. |
|  Rapido inizio e/o adeguamento della terapia. |
|  Possibile prevenzione e cura delle comorbidità. |

RIFERIMENTI AD ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI

Unitask-Unione Italiana Sindrome di Klinefelter-Via Freschi, 29-33100 Udine. www.unitask.it

Klinefelter Italia Onlus- Via Nino Bixio, 68- 57122 Livorno. www.klinefelter.it

SINOSI

Percorso diagnostico terapeutico concordato alla riunione preparatoria della conferenza dei presidi:

FASE DEL PERCORSO	TIPO DI INTERVENTO	RIPETIZIONE DELL'INTERVENTO NEL FOLLOW-UP	LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE
In qualunque fase della vita:	Diagnosi genetica e consulenza genetica	Si, durante il percorso della fertilità	Obbligatoria
In età neonatale o in infanzia:	Presenza in carico da parte di spec. Pediatra con competenze in materia	Si	Obbligatoria
	Valutazione da parte di specialista con competenze andrologiche (se necessario)	Si	Obbligatoria
	Visita da spec. Neuropsich. Infantile	Si	Raccomandabile +++
	Supporto Logopedico	Si	Raccomandabile +++
	Valutazione chirurgica	/	Obbligatoria (se presente criptorchidismo e/o ipospadia)
Alla pubertà o in età adolescenziale	Visita da parte di specialista pediatra specifiche sulla malattia	Si	Obbligatoria
	Visita andrologica da parte di specialista con competenze andrologiche	/	Raccomandabile o obbligatoria (a seconda delle competenze disponibili)
	Valutazione chirurgica	Si	Obbligatoria (se presente criptorchidismo e/o ipospadia non corretti precedentemente)
	Visita da spec. Neuropsich. Infantile	Si	Raccomandabile +++
	Supporto Logopedico	/	Raccomandabile +++
	Analisi del liquido seminale e crioconservazione del seme	Si	Raccomandabile +++
	Consulenza dietologica	Si	Raccomandabile ++
	Esami ematochimici: emocromo; dosaggi ormonali (testosterone totale, FSH, LH, SHBG, TSH, fT4, fT3), esami del metabolismo glico-lipidico e fosfo-calcico (25-OH vitamina D		Obbligatorio

	<p>ed eventualmente calcemia, fosforemia, PTH, fosfatasi alcalina ossea, calciuria) omocisteina, dosaggio •-hCG.</p> <p>Ecografia testicolare</p> <p>Densitometria ossea (DXA e/o QUS)</p> <p>Protocollo di transizione dalle cure pediatriche alle cure dell'adulto</p>	<p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p>	<p>Raccomandabile (Obbligatoria se storia di criptorchidismo)</p> <p>Raccomandabile+++ (almeno ogni 2 anni)</p> <p>Raccomandabile ++++</p>
In età adulta	<p>Preso in carico da parte di specialista con competenze andrologiche</p> <p>Valutazione chirurgica della ginecomastia</p> <p>Valutazione cardiologia</p> <p>Analisi del liquido seminale</p> <p>Crioconservazione del liquido seminale</p> <p>Consulenza dietologico</p> <p>Esami ematochimici: emocromo; dosaggi ormonali (testosterone totale, FSH, LH, SHBG, TSH, fT4, fT3), PSA, esami del metabolismo glicolipidico e fosfo-calcico (25-OH vitamina D ed eventualmente calcemia, fosforemia, PTH, fosfatasi alcalina ossea, calciuria), omocisteina, dosaggio •-hCG.</p> <p>OGTT</p> <p>DEXA</p> <p>Ecografia testicolare</p> <p>Ecografia mammaria</p> <p>RX torace</p>	<p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p> <p>/</p> <p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p> <p>Si</p>	<p>Obbligatoria</p> <p>Raccomandabile ++ (nel caso di fallimento di terapia medica)</p> <p>Obbligatoria</p> <p>Raccomandabile +++</p> <p>Raccomandabile +++ (se non effettuata in precedenza)</p> <p>Raccomandabile++</p> <p>Obbligatoria</p> <p>Obbligatoria</p> <p>Obbligatoria</p> <p>Obbligatoria</p> <p>Obbligatoria (se presenza di alterazione dei valori di</p>

	ECG ed ecocardiogramma	Si	•-HCG) Obbligatoria
--	------------------------	----	------------------------

BIBLIOGRAFIA

1. **Klinefelter HF et al.** Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle stimulating hormone. *Journal of Clinical Endocrinology* 1942;2:615-627.
2. **Vaknin Z., et al.:** Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities: the 8-year Experience of a single medical center. *Fetal Diagn and Ther* 2008; 23: 76-81.
3. **Abramsky L. et Chapple J.:** 47,XXY (Klinefelter Syndrome) and 47,XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenatal Diagnosis*,1997, vol. 17:4: 363-368.
4. **DADA study Group** comprising Marteau T.M., Nippert I., Hall S., Limbert C., Reid M., Bodrow M., Cameron A., Cornel M., Van Diem M., Eiben B., Garcia- Miñaur S., Goujard J., Kiwan D., McIntosh K., Soothill P., Verschuuren-Bemelmans C., de Vigan C., Walkinshaw S., Abramsky L., Louwen F., Miny P., Horst J. *Prenat Diagn* 2002; 22: 562-566.
5. **Lee YS et al.** Genital anomalies in Klinefelter's syndrome. *Hormone Research* 2007;68:150-5.
6. **Lanfranco F et al.** Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364:273-283.
7. **Wikström AM et al.** Testicular function in Klinefelter syndrome. *Hormone Research* 2008;69:317-326.
8. **Wikström AM et al.** Are adolescent boys with Klinefelter syndrome androgen deficient? A longitudinal study of Finnish 47,XXY boys. *Pediatric Research* 2006;59:854-9.
9. **Shaffer BL et al.** Variation in the decision to terminate pregnancy in the setting of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2006;26:667-71.
10. **Geschwind DH et al.** Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disability Research Reviews* 2000;6:107-116.
11. **Bojesen A et al.** Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nature Clinical Practice Urology* 2007;4:192-204.

12. **Meschede D et al.** Klinefelter syndrome. In *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. Wass JAH & Shalet SM Eds; *Male Endocrinology* Section Editor Nieschlag E. Oxford University Press 2002;1292-4.
13. **Visootsak J et al.** Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006;1:42.
14. **Rochira V.** Clinical Issues in Management of Klinefelter's Syndrome. In: *Meet-the-Professor & Case Management Forum Handouts-ENDO09*. The 91st Annual Meeting of the Endocrine Society, Washington, DC, USA, June 10-13. 2009:207-216.
15. **Wikström AM et al.** Immunoexpression of androgen receptor and nine markers of maturation in the testes of adolescent boys with Klinefelter syndrome: evidence for degeneration of germ cells at the onset of meiosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:714-9.
16. **Westlander G et al.** Low levels of serum inhibin B do not exclude successful sperm recovery in men with nonmosaic Klinefelter syndrome. *Fertility and Sterility* 2003;79:1680-2.
17. **Tournaye H et al.** Preserving the reproductive potential of men and boys with cancer: current concepts and future prospects. *Hum Reprod Update* 2004;10:525-32
18. **Schiff JD et al.** Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;90:6263-7.
19. **Corona G, et al.,** Sexual dysfunction in subjects with Klinefelter's syndrome. *Int J Androl* 2009 In press
20. Yoshida A, et al., Sexual function and clinical features of patients with Klinefelter's syndrome with the chief complaint of male infertility. *Int J Androl* 1997, 20:80-85.