XXIX SIMPOSI SOCIETAT CATALANA DE CONTRACEPCIÓ

13 de març de 2025

Preservació de la Fertilitat en les Persones Trans: Opcions I estratègies

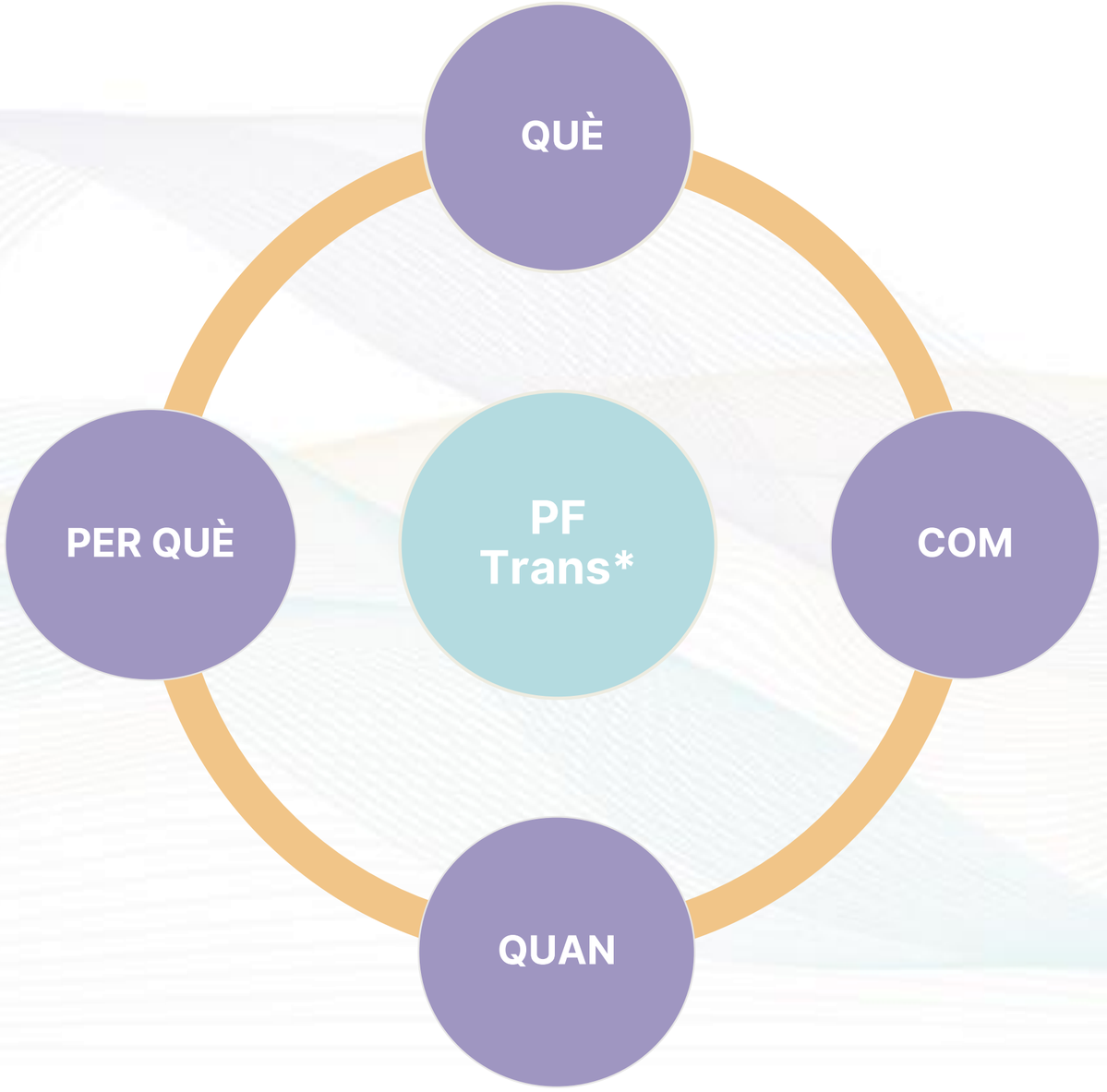
Aina Borrás Capó, MD PhD

Hospital Clínic de Barcelona

Coordinadora GIPF *Sociedad Española Fertilidad*

ESQUEMA

- Introducció
- Efectes de la THAG i desig genèsic
- Tècniques de PF en home trans*
- Resultats de les tècniques de PF
- Efecte de la testosterona sobre l'oòcit
- PF en dona trans*
- Missatges per emportar-se


QUÈ
PER QUÈ
PF
Trans*
COM
QUAN

INTRODUCCIÓ

- Canvi social creixent i millora de l'assistència tant social com médica de les persones trans*
- Increment de l'interès en l'efecte de la teràpia hormonal sobre l'ovari i la fertilitat
- Tot això recolzat per uns canvis legislatiu molt recents i de gran impacte

Efectes de la THAG i desig genèsic

Disfòria de gènere → THAG / CAG

Objectiu: "supressió de les hormones sexuals endògenes amb la reducció de les característiques sexuals secundàries del gènere designat de l'individu en néixer. A més, es reemplacen els nivells d'hormones sexuals endògens per les consistents amb la identitat de gènere de l'individu"

Home transgènere	Dona transgènere
• Aturar la menstruació i induir la virilització	• Disminució del funcionament testicular
•Induir el patró de pèl i morfotip masculí	•Disminució de la funció erèctil
•Augment de la massa muscular, amb disminució de la massa greixosa	•Distribució femenina del greix
•Clitoremegàlia	•Disminució del patró masculí del pèl corpora
•Augment del desig sexual	•Disminució del desig sexual

Gran variabilitat individual en la resposta al THAG

¿ Efectes sobre la fertilitat ?

Efectes del tractament sobre la fertilitat
Home trans*

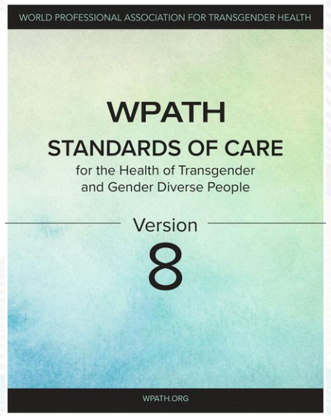
THAG: Testosterona

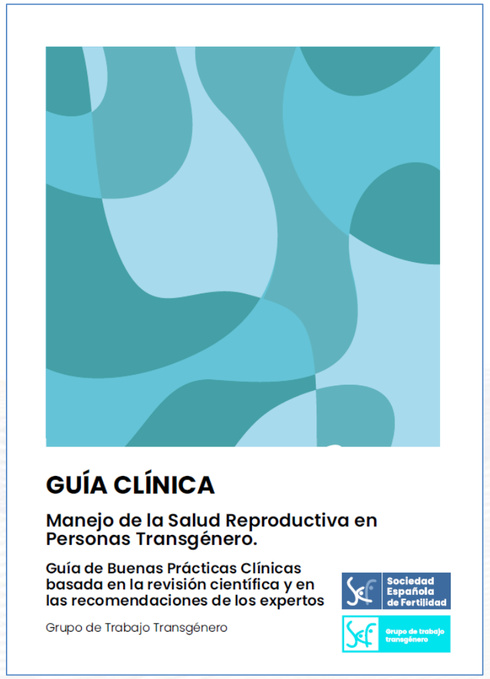
- Efecte desconegut. Possible gonadotoxicitat a llarg termini (?)
  - Amenorrea (82% individus als 3m i total a l'any de THAG)
  - Afectació a nivell de l'ovari: desconeixement sobre **reversibilitat** i **temps necessari** per aconseguir recuperació funcional

- Assessorament sobre la preservació de la fertilitat (PF) *(WPATH, ASRM, Endocrine Society , SEF)*

Assessorament sobre la preservació de la fertilitat

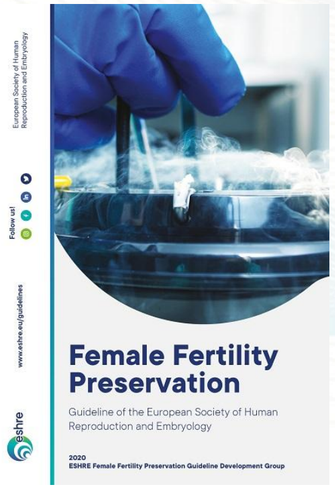
WPATH
WORLD PROFESSIONAL ASSOCIATION FOR TRANSGENDER HEALTH





ENDOCRINE SOCIETY

eshre
SCIENCE MOVING PEOPLE MOVING SCIENCE



asrm
American Society for Reproductive Medicine

Check for updates

Access to fertility services by transgender and nonbinary persons: an Ethics Committee opinion

Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama, USA.

Desig genèsic en població trans*

~ 50 % persones trasnsmasculines mostren desig gestacional futur

→ **38 %** realizaria tècniques de PF si se li hagués plantejat

Únicament un **6 %** persones transmasculines realitzen actualment tècniques de PF

LGBT Health
Volume 4, Number 2, 2017
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/lgbt.2016.0153

ORIGINAL ARTICLE

Parenting Intentions Among Transgender Individuals

Samantha L. Tornello, PhD,[1] and Henny Bos, PhD[2]

Prog Obstet Ginecol 2023;66:8-13

Trabajo Original

Deseo reproductivo y de preservación de gametos en personas transgénero: encuesta sobre el interés real en una cohorte de un hospital terciario español

Reproductive desire and gamete preservation in transgender people: Survey on real interest in a cohort from a Spanish tertiary hospital

Izabela Jalowiecka[1], Marcelino Gómez Balaguer[1], Patricia Cañete San Pastor[2], Felipe Hurtado Murillo[3], Guillermo Sebastián Martínez Fernández[2], Pablo Fernández Collazo[1], Gema Zomeño Bravo[2], Ana María de Gonzalo Santos[2] y Carlos Morillas Ariño[1]

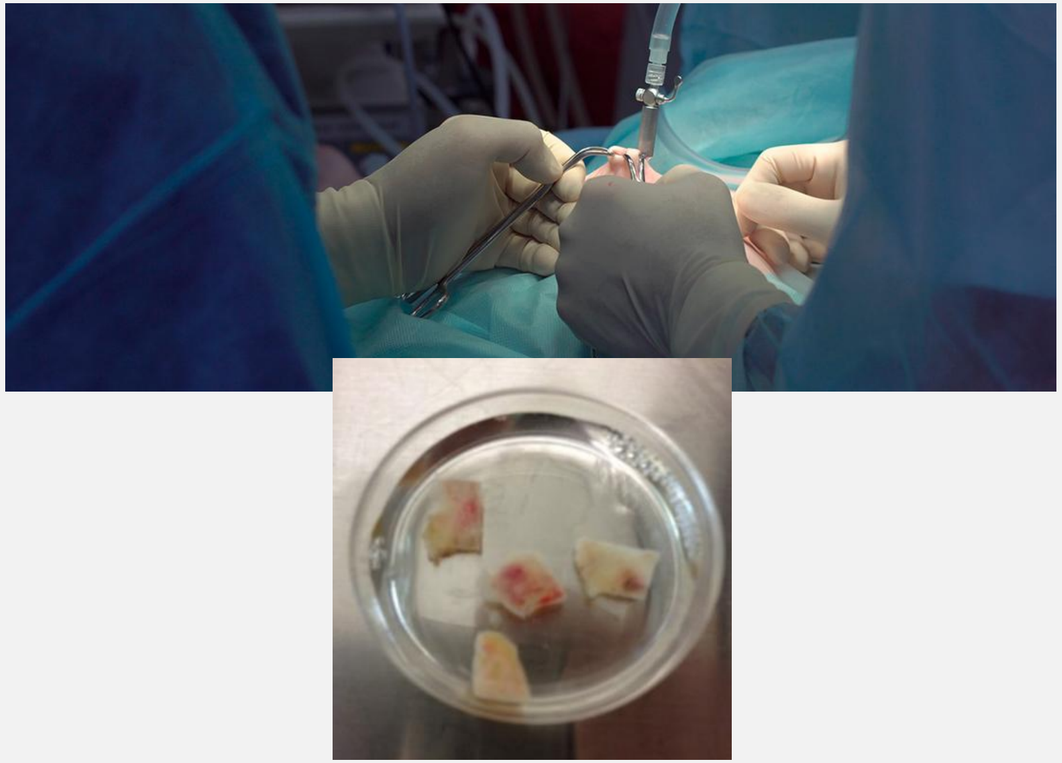
Barreres importants per a realizar tècniques de Preservació de la Fertilitat (**PF**):

- Cost econòmic o falta de cobertura sanitària del procés (36%)
- Interrupció o retard en l'inici de la THAG (19%)
- Disfòria important per l'estimulació ovàrica (11%)

Nahata 2017, Gomez Balaguer 2023

Tècniques de PF en homes transgènere

CP teixit ovàric

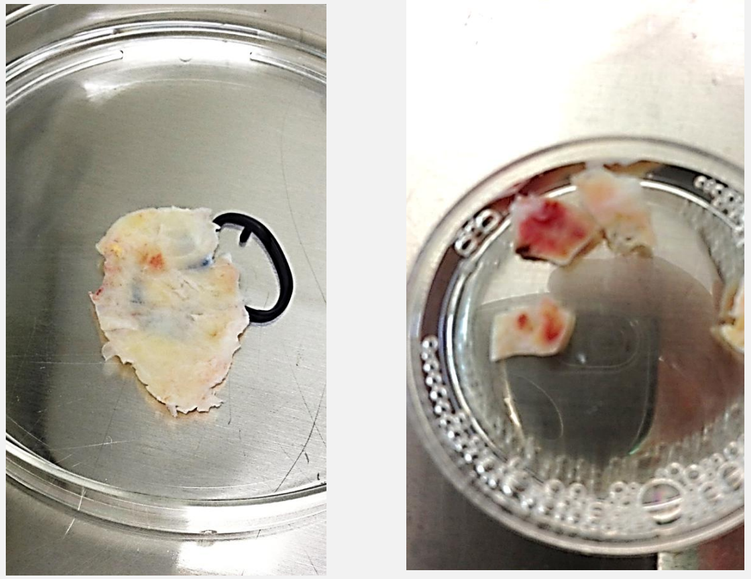


Vitrificació d’oòcits

Criopreservació de teixit ovàric (CTO)

- **Tècnica innovadora** en Europa *(ESHRE 2020)*
- Possible **ús** en individus:
  - Estimulació ovàrica no sigui aceptable
  - No s'havien plantejat la opció de PF

abans de l'inici de la THAG i GAS programada



OTC is not recommended as the primary FP procedure in trans-gender men but can be proposed as an experimental option when ovaries are removed during gender reassignment surgery.	GPP

ESHRE guideline: female fertility Preservation, 2020

- **Descripció** de la TÈCNICA

Extracció d'un fragmentde **teixit ovàric mitjançant LAPAROSCÒPIA**

Criopreservació posterior de la cortical ovàrica fragmentada

- **Ús futur**

Autotransplantament del teixit posterior i restauració de la funció ovàrica. Possibilitat de FIV

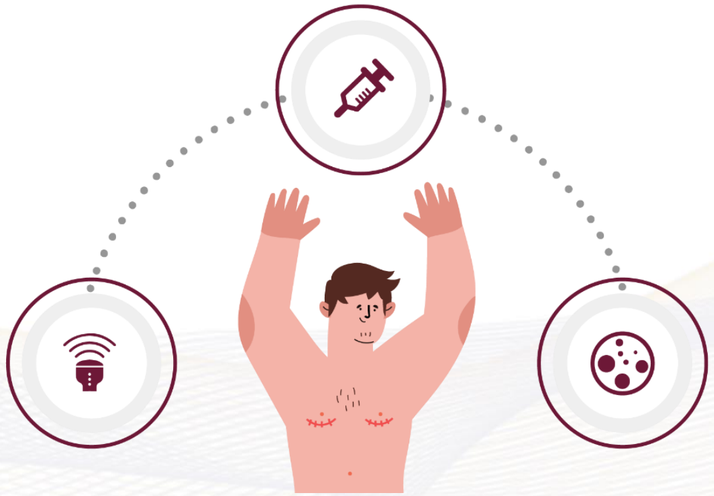
> There are no studies evaluating the effectiveness and the safety of OTC/OTT in transgender men. An important consideration in this patient group is the acceptability of ovarian tissue auto-transplantation.

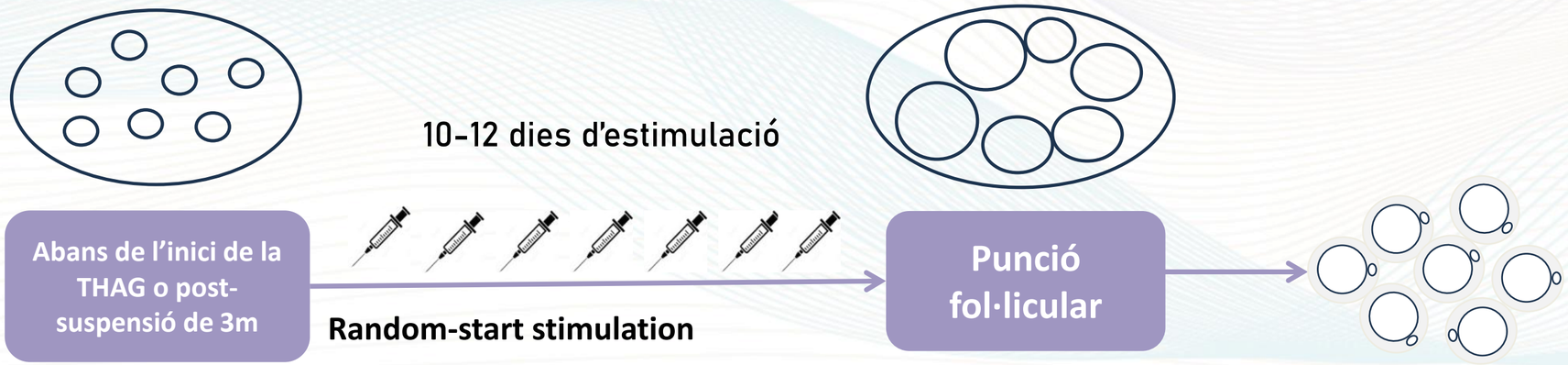
Si **no es desitja l'autotransplantament** del teixit: ús de tècniques ***experimentals*** como *In Vitro Growth (IGV)* i *In Vitro Maturation (IGM)*; FIV posterior i TE.

De Roo 2017, Bailie 2021, Telfer 2018

Criopreservació d'oòcits

- Tècnica establerta en dones cisgènere i persones transmasculines (*ESHRE, ASRM*)
- Idealment abans d'iniciar THAG
- **Suspensió de testosterona** 3-6 mesos (recomanat)





- Administració de gonadotropines subcutànies
- Controls ecogràfics / analítics cada 48h

- Sota sedació a quirófan
- Procediment ecoguiat d'aspiració de fol·licles ovàrics
- Vitrificació dels oòcitos madurs (MII)

Consideracions específiques

- ✓ *Random-start stimulation* (evitant així la menstruació)
- ✓ Minimitzar la suspensió de la testosterona, no está establert el període mínim de suspensió.
- ✓ Possibilitat de l'ús concomitant de LTZ durant l'estimulació ovàrica (↓E_2)
- ✓ Ús d'ecografíes abdominals durant els controls quan sigui factible.

For ovarian stimulation in transgender men aiming at oocyte cryopreservation, GnRH antagonist protocols can be considered as they have been shown to be feasible and with numbers of oocytes retrieved comparable to those obtained in cisgender women when individuals have stopped previous treatment with testosterone.	WEAK ⊕○○○
The addition of letrozole to the antagonist protocol can be considered as it may enhance treatment adherence for transgender men by reducing estrogenic symptoms.	GPP

ESHRE guideline: female fertility Preservation, 2020

RESULTATS DE LES TÈCNIQUES DE PF

❖ Homes trans* després de l'inici THAG i SUSPENSIÓ posterior

- ✓ Diverses sèries de casos
- ✓ Suspensió de la THAG prèvia (rang 3-9 mesos)
- ✓ Escàs nombre de casos globals (N~ 70 px) publicats
- ✓ Comparació amb dones cisgènere que realitzen preservació de la fertilitat (oncològica) o donants d'oòcits de la mateixa edat
- ✓ Bon nombre d'oòcits i diverses gestacions amb nens sans

RESULTATS

- ✓ Gran heterogeneitat entre estudis, dosis de Gn i nivells E_2
- ✓ Nombre d'oòcits obtinguts, variable segons població i estudi
- ✓ **Algun cas "outliers"**, MRO alterats i mals resultats (N =2/7)
- ✓ NO troben diferències en MII respecte a població control (dones cis)

- *Adeleye 2018* reporta bon nombre d'oòits, embrions i 3 gestacions (2 mitjançant método ROPA)

Table 3 Pregnancy outcomes after ovarian stimulation for three transgender men. Good quality embryos—number of embryos transferred or frozen; AFC—antral follicle count at start of cycle

	Testosterone use			Ovarian stimulation					IVF outcomes			
Patient	Dose (mg/week)	Time on (months)	Time off (months)	AFC	Length of cycle (days)	Total FSH (IU)	Total LH (IU)	Peak estradiol (pg/mL)	Oocytes retrieved	2PN	Good quality embryos	Pregnancy outcome
1[a]	160	46	11	15	9	2400	1200	967.3	10	6	6	Spontaneous abortion–patient
2[b]	150	108	6	27	14	1425	1050	1175	12	8	1	Live birth–partner
3[c]	200	26	2	21	8	1050	1050	2684	27	19	8	Ongoing pregnancy–partner

[a] ICSI fertilization, fresh transfer of day 3 embryo
[b] Conventional insemination, fresh transfer to partner

- *Leung 2019* reporta diverses transferències embrionàries (5 ROPA, 2 propis). Taxa gestació 83%, taxa RNV 58%

Cycle variable	All cycles (n = 29)	Oocyte cryopreservation (n = 17)	Embryo cryopreservation (n = 5)	IVF with transfer (n = 7)
Oocytes retrieved (n)	19.4 ± 8.4	22.7 ± 8.4	15.6 ± 7.3	14.3 ± 6.1
Mature oocytes (%)	75.4 ± 20.7	75.4 ± 22.5	59.0 ± 8.8	88.0 ± 11.7
Oocytes frozen (n)	–	17.7 ± 6.1	–	–
Embryos frozen (n)	4.2 ± 0.6	–	3.8 ± 4.2	4.7 ± 1.4
Embryos transferred (n)	–	–	–	1.3 ± 0.8
Pregnancy rate (%)[a,b]	–	–	–	83.3
Live birth rate (%)[b]	–	–	–	58.3

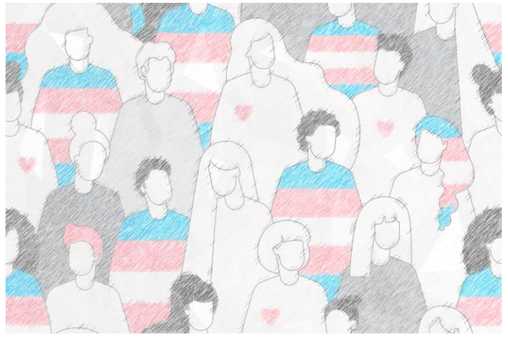
Note: Data are presented as mean ± standard deviation or %. AFC = antral follicle count; AMH = antimüllerian hormone; BMI = body mass index; IVF = in vitro fertilization.
[a] Clinical pregnancy defined as positive fetal heart beat on ultrasound.
[b] Rates calculated per transfer, including fresh and frozen (see Supplemental Table 1 [available online at www.fertstert.org] for more details).

Leung. ART outcomes in transgender male patients. Fertil Steril 2019.

- Gestacions espontánies post suspensió Testosterona, gestació normal i resultats perinatals normals

(Light 2014, Yaish 2021, Yoshida 2022, Hassan 2022)

❖ Persones transmasculines amb THAG i NO SUSPENSIÓ prèvia



- ✓ 6 case report, 9 casos en total
- ✓ Temps d'estimulació llarg i elevades dosis de gonadotropines requerides
- ✓ Bon nombre d'oòcits obtinguts, variable segons case report (9-25 oòcits madurs)
- ✓ TRES gestacions (mètode ROPA), nens sans

EFECTE DE LA TESTOSTERONA SOBRE L'OÒCIT

ESTUDIS EN MODEL ANIMAL

LIMITACIONS

- Diferents espècies (**murine**, rhesus monkeys), cicles fol·liculars ≠ humà
- Dosi testosterona ↑↑ variables, escasos estudis amb nivells elevats de testosterona (rang home cisgènere)
- Majoria estudis enfocats en valoració desenvolupament fol·licular en el contexte de SOP o baixa respondedora a la FIV, no aplicable a població trans*

Endocr (2010) 38:243–253
DOI 10.1007/s12020-010-9380-y

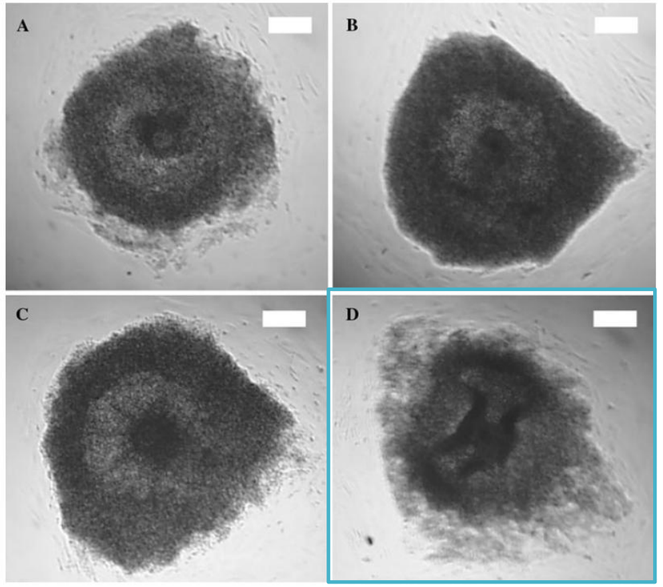
ORIGINAL ARTICLE

Exposing cultured mouse ovarian follicles under increased gonadotropin tonus to aromatizable androgens influences the steroid balance and reduces oocyte meiotic capacity

Sergio Romero · Johan Smitz

(Romero, 2010)

Fig. 1 Representative follicles on D12 of in vitro development. **a** Follicle from control group. **b** Follicle from the group exposed to elevated levels of gonadotropins. **c** Follicle from the group treated with elevated gonadotropins, supplemented by 200 nM androstenedione. **d** Follicle from the group treated with 2 μM testosterone. *Scale bar* 200 μm



ESTUDIS EN MODEL HUMÀ

- Efecte de la testosterona sobre el teixit ovàric *(Marshalek 2020, Bailie 2023)*
- OTO-IVM, valoració de la *maduració in vitro* i el fus meiòtic posterior *(de Roo 2017, Lierman 2017)*
- Dades fecundació oòcits post IVM (sense suspensió testosterona) *(Lierman 2021, Christodoulaki, ESHRE 2021 y 2022)*

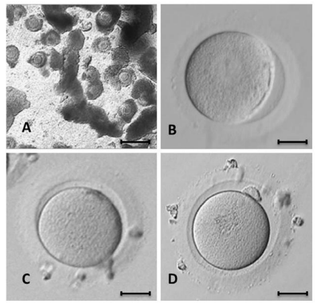
RBM ONLINE

Article

Ovarian tissue cryopreservation in female-to-male transgender people: insights into ovarian histology and physiology after prolonged androgen treatment

(a) (b) (c) (d) (e) (f)

Figure 1. Ovarian tissue preparation for cryopreservation: (**a**) Bisection of the ovary; (**b**) Bisected ovary with antral follicles displayed in the medulla; (**c**) Cortical tissue of which the medulla is removed; (**d**) Cortical tissue pieces ready for cryopreservation; (**e**) Residual medulla after it has been mechanically scraped from the cortical tissue; (**f**) Microscopic view of the Petri dish (**e**) showing cumulus–oocyte complexes.



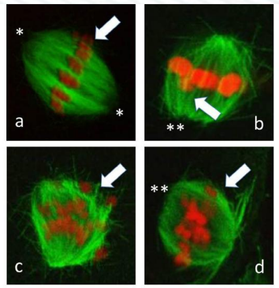


Figure 3 – Confocal imaging section of meiotic spindle configuration of in-vitro matured MII oocytes. Chromosomes were stained red and microtubuli stained green. Normal spindle formation (Figure 3a and 3b); (A) barrel shaped microtubuli, which formed two opposite pointed

De Roo, et al. RBMO 2017

OTO-IVM, valoració de la *maduració in vitro* i fus meiòtic posterior

Fertility preservation for trans men: frozen-thawed in vitro matured oocytes collected at the time of ovarian tissue processing exhibit normal meiotic spindles

Age	Patients (*n*)	Age mean ± SD	AMH mean (range)	Oocytes collected (*n*) (range)	Oocytes collected/ patient mean ± SD	IVM rate (%) (range)
<20 years	4	18.3 ± 0.5	8.4 (1.3–17.0)	245 (7–174)	61.3 ± 76.2	31.7 (14.3–46.2)
20–30 years	9	23.0 ± 2.9	5.5 (0.8–17.0)	369 (5–118)	41.0 ± 35.7	39.0 (20.5–63.6)
>30 years	3	35.0 ± 1.0	2.2 (2.0–2.4)	66 (17–27)	22.0 ± 5.0	30.2 (22.7–44.4)

No statistical significant differences were observed in the IVM rate after 44–48 h IVM culture, among the three groups.

Lierman S et al, JARG 2017

PF EN DONES TRANSGÈNERE

Persones transfemenines

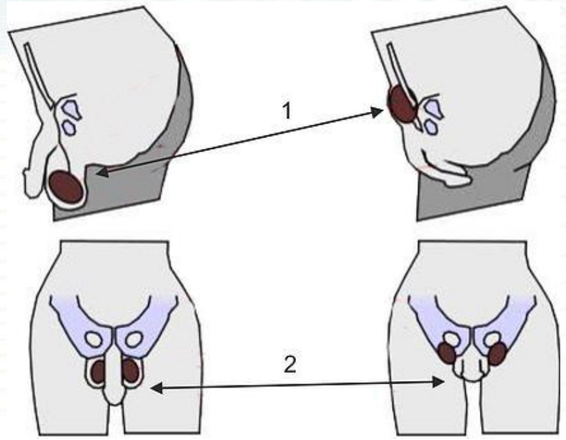
- Idealment abans d'iniciar la THAG. Si no, **STOP mínim 3 mesos abans**.

  - **ANTIANDRÒGENS + ESTROGENS ORALS / TRANSDÈRMICS**
  - Estudis reporten alteració seminal ja abans de la THAG *(Hamada et al., 2015; Li et al., 2018; Marsh et al., 2019)*

Table 3: Comparison of spermatogenesis abnormalities in transsexual women in various studies.

Year	Studies	N	Country	Normal	Spermatogenesis			
					Hypospermatogenesis	Maturation arrest	SCO	Seminiferous tubule hyalinization
1987	Thiagaraj et al. [5]	10	Singapore		⟵ 30% ⟶		⟵ 70% ⟶	
2013	Schneider et al. [6]	36	German	26%	28%	33%	11%	2%
2015	Schneider et al. [7]	108	German	24.07%	24.07%	35.17%	14.81%	1.85%
2017	Current study	173	Thailand	11%	26%	36.4%	20.2%	6.4%

SCO, Sertoli cell-only.

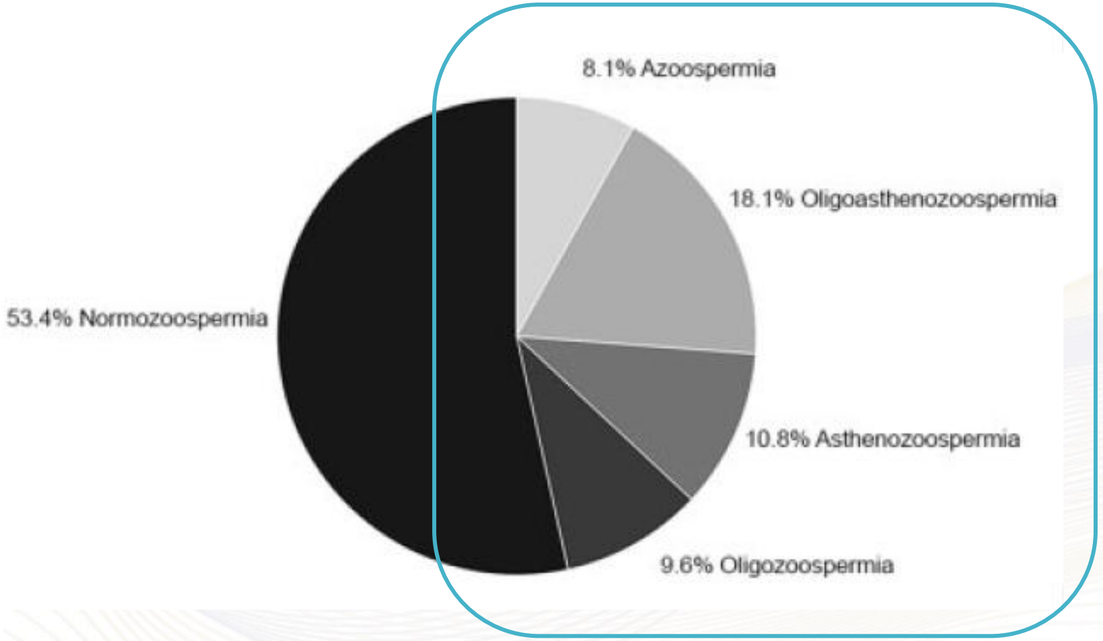


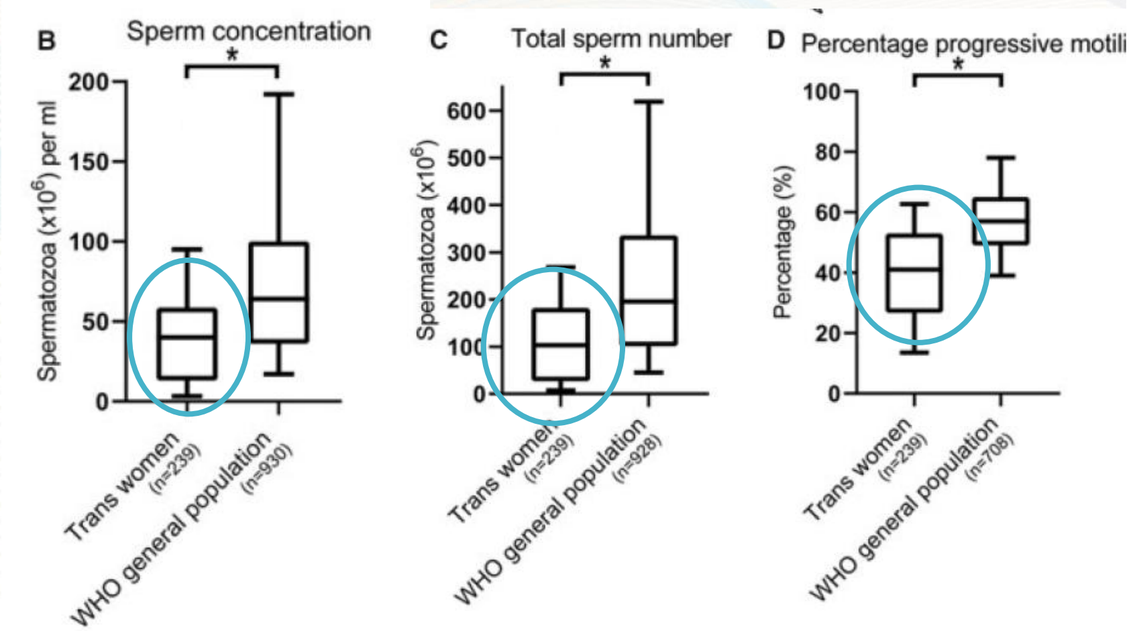
"Tucking"

- Arrest maduratiu (36.4%)
- Hipoespermatogènesi (26%)
- Hialinització dels túbuls seminífers (7%)
- Espermatogènesi normal (11%)

(Jinkdarak, BioMed Research International, 2018)

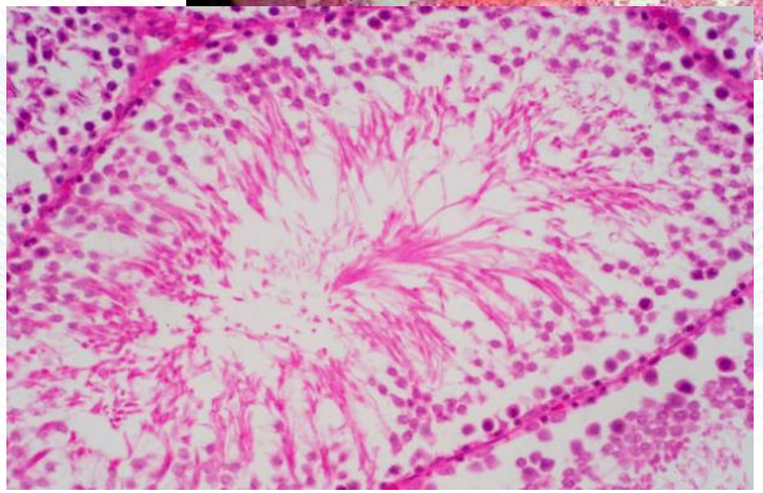
- **Preservació mostres seminals** :
  - Abans de la THAG
  - Post suspensió THAG (mínim 3-6 mesos)





Nie, 2020

- **Biòpsia testicular** (azoospèrmia, aneyaculació...)



- **Altres tècniques** més experimentals encara:

reimplant testicular, maduració in vitro espermatozoides...

MISSATGES PER EMPORTAR-SE

Missatges per emportar-se

- **Efecte desconegut** de la THAG sobre la fertilitat a llarg termini i reversibilitat
- **Assessorar** sobre la preservació de la fertilitat, abans de l'inici de la THAG
- **Vitrificació d'oòcits** com a primera opció en homes trans*
- Dades clares de **l'efecte de la testosterona** sobre l'oòcit i l'embrió
- **Recomanació clara de suspendre** la testosterona abans de PF
- **Criopreservació seminal** com a opció en dones trans*, alternatives experimentals