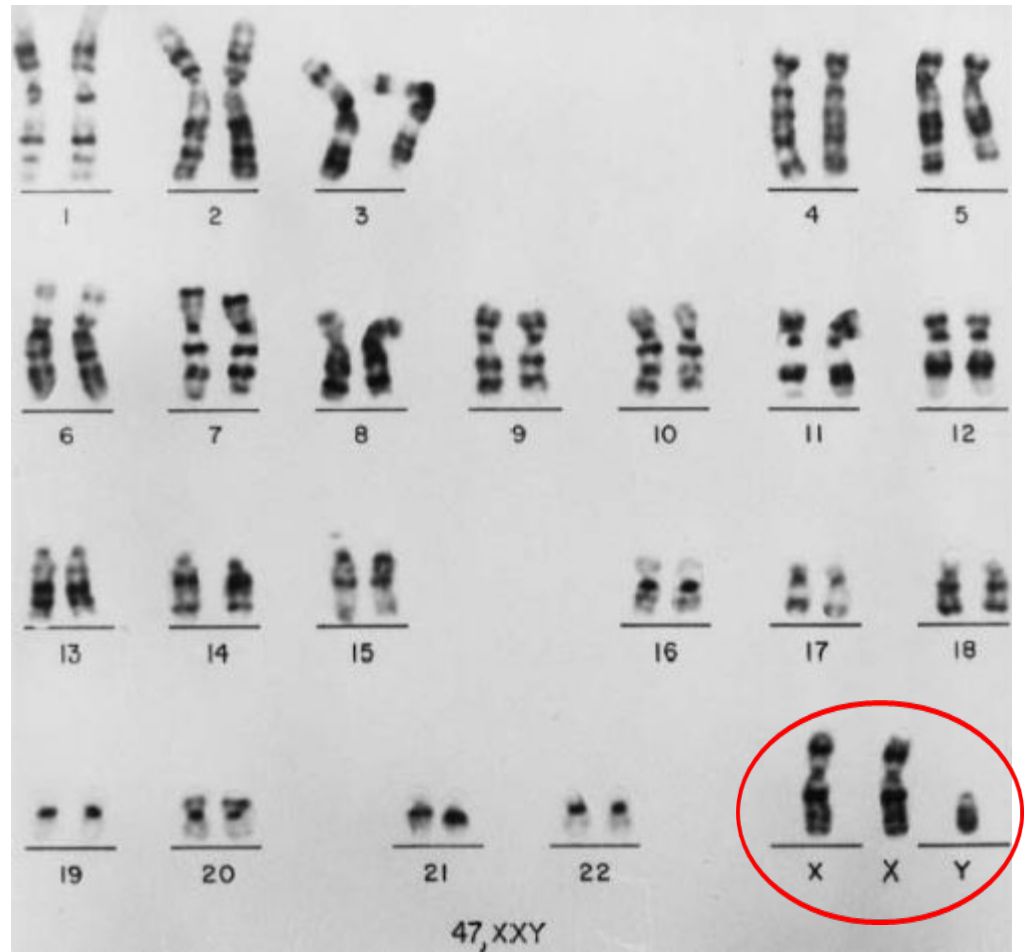


La Sindrome di Klinefelter

Dr Guido Almerighi



Ame Day

Firenze 20-21 Maggio 2016

Sindrome di Klinefelter

- Forma più frequente di aneuploidia cromosomica nella popolazione generale
- La più comune anomalia dei cromosomi sessuali
- **Causa genetica nota più comune di infertilità e di ipogonadismo maschile**
- Si riscontra nel 2-4% dei maschi infertili e nel 10-12% dei soggetti azoospermici - *Vincent et al, J Androl 2002;23: 18-22* -
- Frequenza 1:500-1:1000 nati vivi (0.1-0.2%)

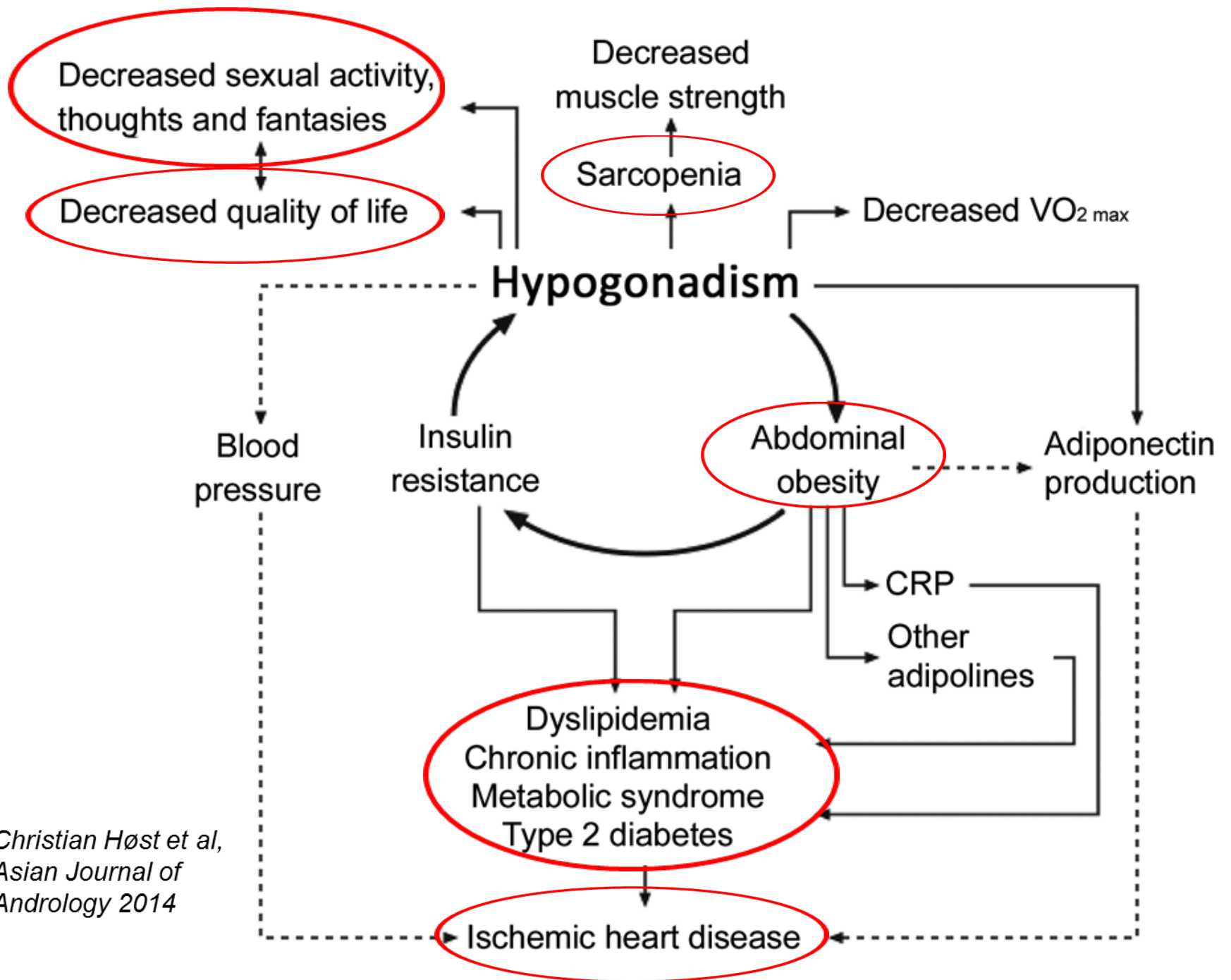
Sindrome di Klinefelter

- La gravità del fenotipo della sindrome sembra correlare in modo diretto con la quantità di cromosomi X sovranumerari
- Quadro clinico francamente evidente solo dopo la pubertà
- Ampiamente **sottodiagnosticata**: solo 1/3 (35%) dei casi;
10% epoca prenatale
25% postnatale (prevalentemente postpuberale)
Abransky L. et al. Prenatal Diagnosis 1997; 17(4):363-8
- **La diagnosi è di solito effettuata in seguito alla valutazione di una coppia infertile**

Estrema variabilità fenotipica

Estrema variabilità fenotipica dovuta a:

- Mosaicismo
- Corredo genico: differente inattivazione del cromosoma x soprannumerario (unico gene chiaramente dimostrato SHOX)
- Quadro endocrino polimorfo
- Polimorfismo gene recettore androgenico (lunghezza tratto CAG)



*Christian Høst et al,
Asian Journal of
Andrology 2014*

Ipogonadismo, rischio cardiovascolare e aumento di mortalità

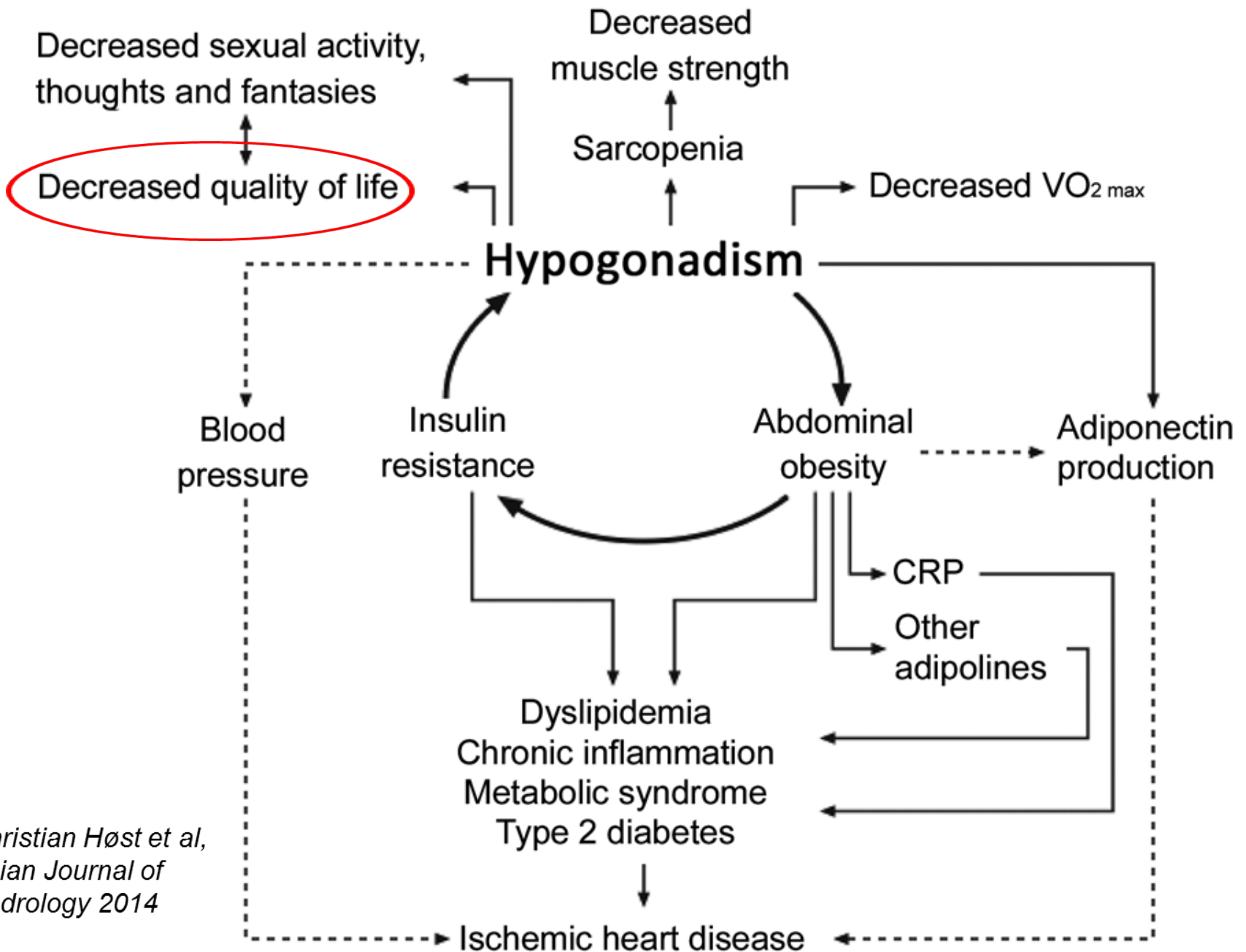
Il Testosterone esercita effetti positivi su:

- reattività vascolare
- infiammazione
- produzione di citochine
- espressione di molecole di adesione
- livelli sierici di lipidi
- fattori della coagulazione (PAI I, Fbg, Fatt. VII)

Ruolo protettivo su aterosclerosi e complicanze CV

Rischio cardiovascolare

- L'aumentato rischio cardiovascolare dovuto alla S. metabolica è dovuto principalmente al **fenotipo cromosomico**, piuttosto che a bassi livelli sierici di Testosterone.
- La risposta clinica alla terapia con testosterone è influenzata dal **polimorfismo del gene AR** (lunghezza delle CAG)



Christian Høst et al,
Asian Journal of
Andrology 2014

Qualità di vita

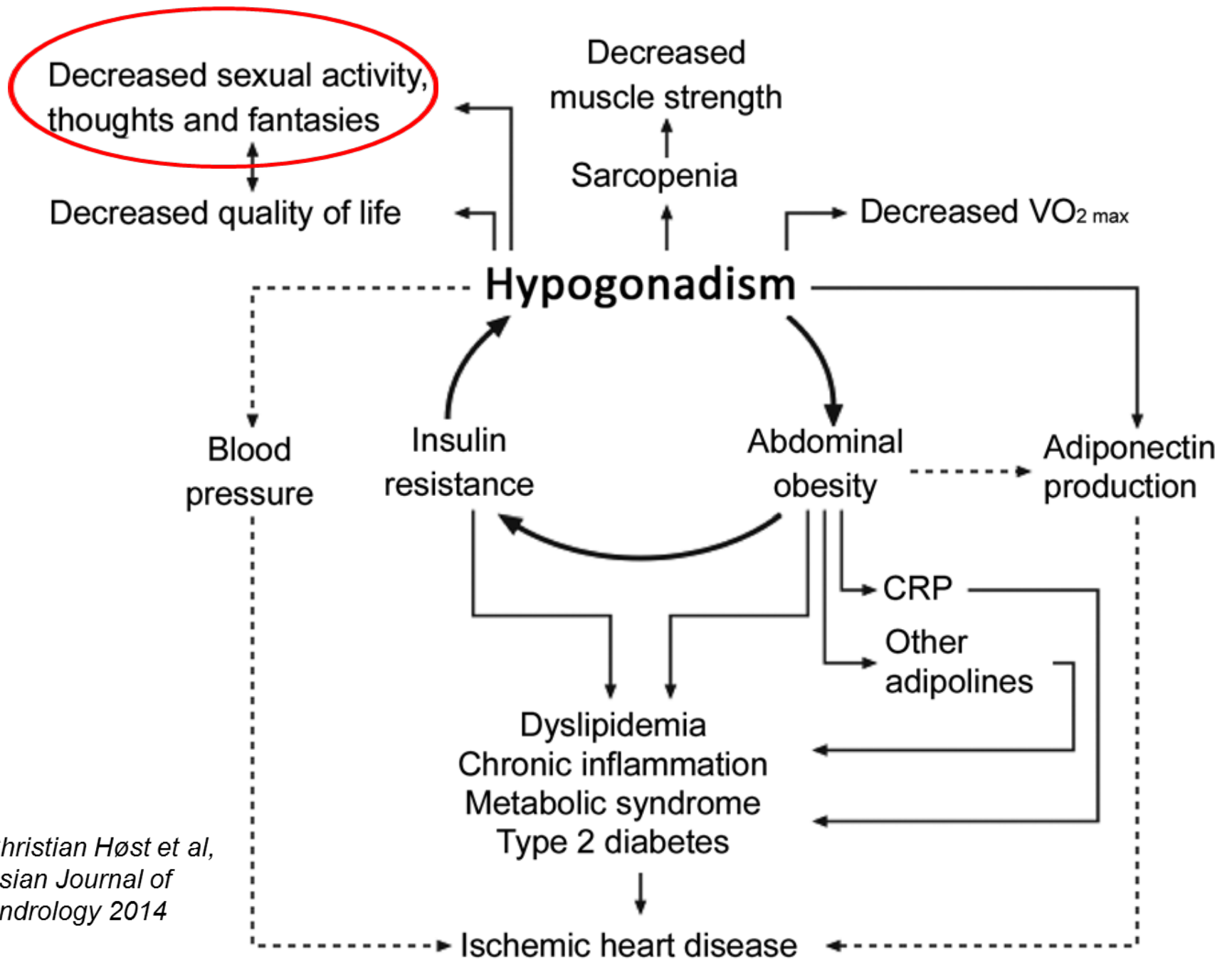
- I **bambini** con **SK** sembrano essere a rischio di problemi nello sviluppo sociale e del linguaggio, come anche nella regolazione delle emozioni e del comportamento.
- Il disordine prevalente è rappresentato dai **disturbi del linguaggio**, seguito dal **deficit di attenzione** (ritardo dell'apprendimento scolastico) e dallo spettro dei disturbi dell'autismo.

Klinefelter Syndrome - A Clinical Update

Clinical Review

Kristian A. Groth et al, *J Clin Endocrinol Metab* 98: 20–30, 2013

Gli adulti KS sono caratterizzati da formazione scolastica più breve, più basso reddito, più alta disoccupazione, pensionamento anticipato, matrimonio meno frequente e minor prole.

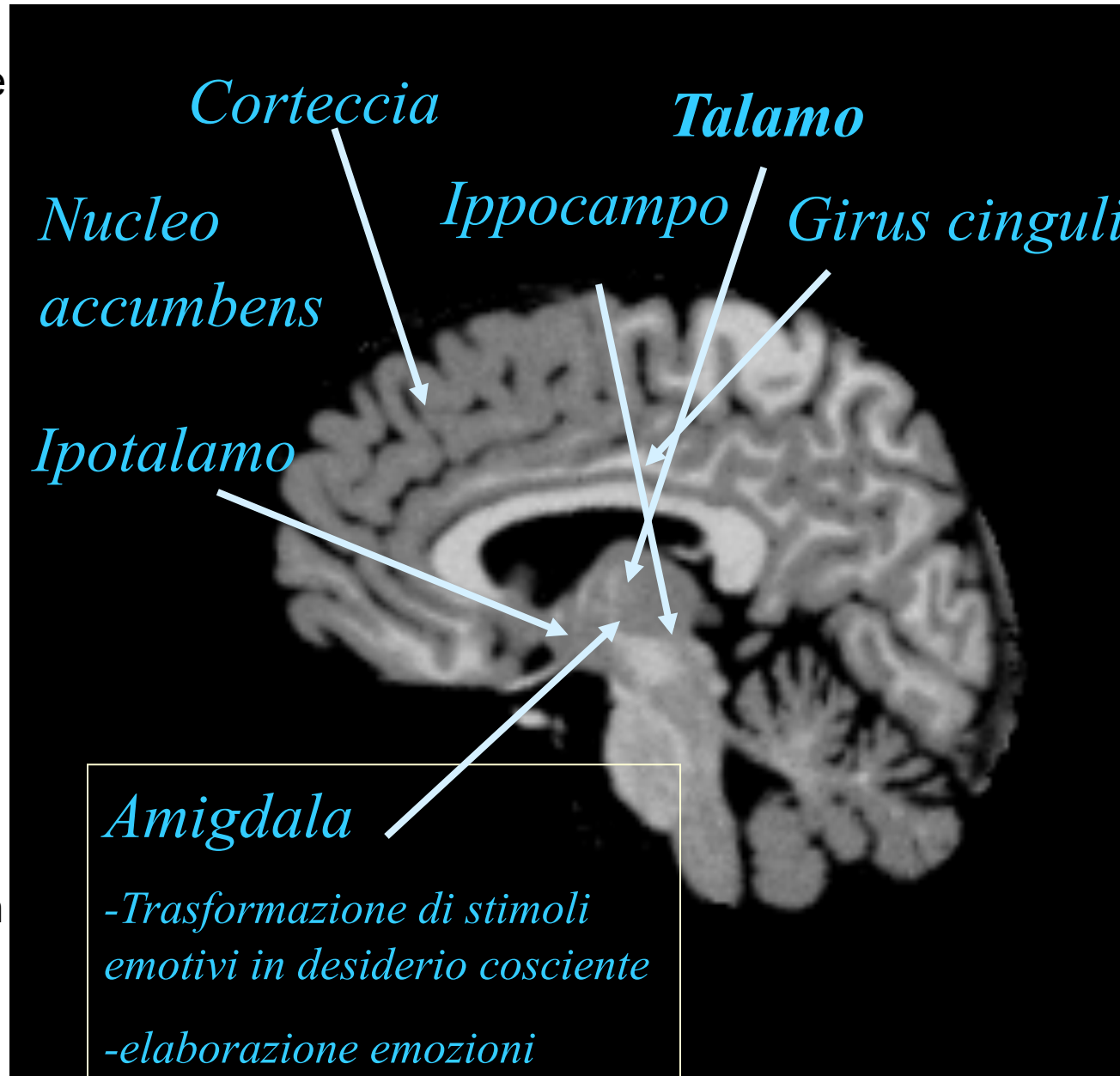


Christian Høst et al,
Asian Journal of
Andrology 2014

La sessualità: il cervello sessuale

Il comportamento sessuale è controllato da un insieme di aree cerebrali che agiscono in maniera interconnessa tra loro (**network neuronale**)

Già nel **periodo fetale** il Testosterone determina **l'imprinting**, “mascolinizzazione” (effetto morfogenetico) di alcune **aree cerebrali** preposte anche alla risposta sessuale (“**emotional brain**”), ricche in recettori per gli steroidi sessuali



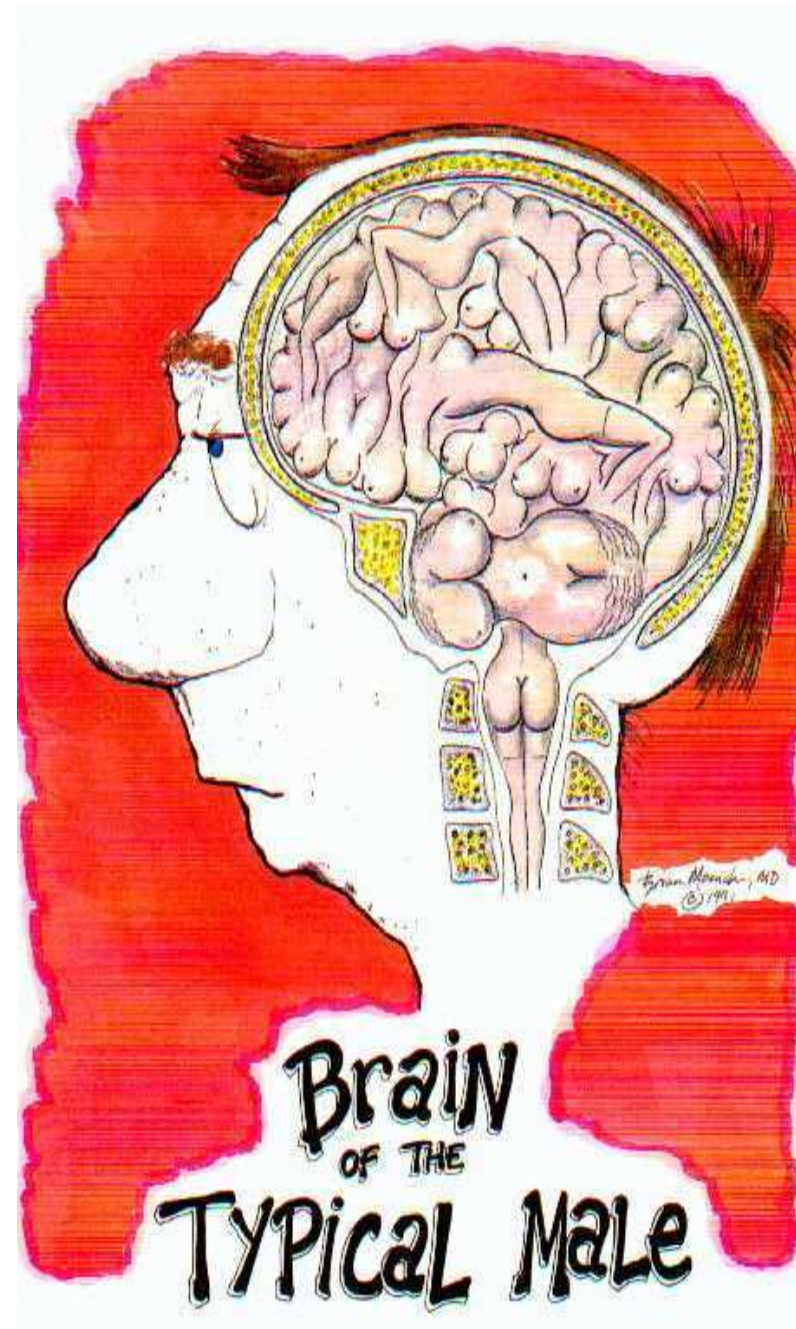
Sessualità, “emotional brain” e testosterone

Il volume dell'amigdala varia con la progressione dei vari stadi puberali

la somministrazione di testosterone nei soggetti ipogonadici ne aumenta l'attività

Neufang 2009, Cereb Cortex 19: 464-473

Hermans 2008 Bil Psychiatry 63: 263-270



Reduced Size of the Amygdala in Individuals With 47,XXY and 47,XXX Karyotypes

Anil J. Patwardhan,¹ Wendy E. Brown,¹ Bruce G. Bender,² Mary G. Linden,² Stephan Eliez,¹ and Allan L. Reiss^{1*}

¹Stanford Psychiatry Neuroimaging Laboratory, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California

²Department of Pediatrics, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado

Sessualità ed “emotional brain” nella SK

- Studi di **RMN** funzionale hanno mostrato una **riduzione del volume e della attività** di alcune aree del “cervello sessuale” (amigdala, sostanza grigia temporale e girus cinguli) in soggetti con **SK**, anche in età pediatrica
- La **riduzione del volume dell’amigdala** è **meno evidente** e parzialmente reversibile in soggetti con **SK ipogonadici**, se **trattati con testosterone**
- Gli studi nei pazienti con SK hanno evidenziato una **plasticità morfofunzionale** di queste strutture in conseguenza di una **impregnazione androgenica** non solo nel periodo fetale-neonatale ma **anche nel periodo puberale e nell’adulto**

Sessualità nella SK

- Durante **l'infanzia** i soggetti con SK tendono ad essere più frequentemente **timidi, introversi e remissivi**

-Walzer 1991, Birth Defects Orig Artic Ser 26(4): 45-58

- Durante la **pubertà** possono presentare **minore autostima** e maggiore **frustrazione**, ricorrono meno frequentemente alla **masturbazione** e sono meno interessati alle ragazze rispetto ai pari età con 46 xy

-Bender 1995, Pediatrics 99: 302-308-

- E' stata inoltre riscontrato un **minor "senso di mascolinità"** e maggiore prevalenza di **"disturbo di identità di genere"** e di disturbo dell' **immagine corporea**

-Thilgaard 1984, Acta Psychiatr Scand 69 (Suppl 31): 70

-Wiler 1979, Arch Neurol Neurochir Psychiatr 124(1): 43-58-



Sessualità nella SK

La SK si associa alla presenza di desiderio sessuale ipoattivo ed a disfunzione erettile

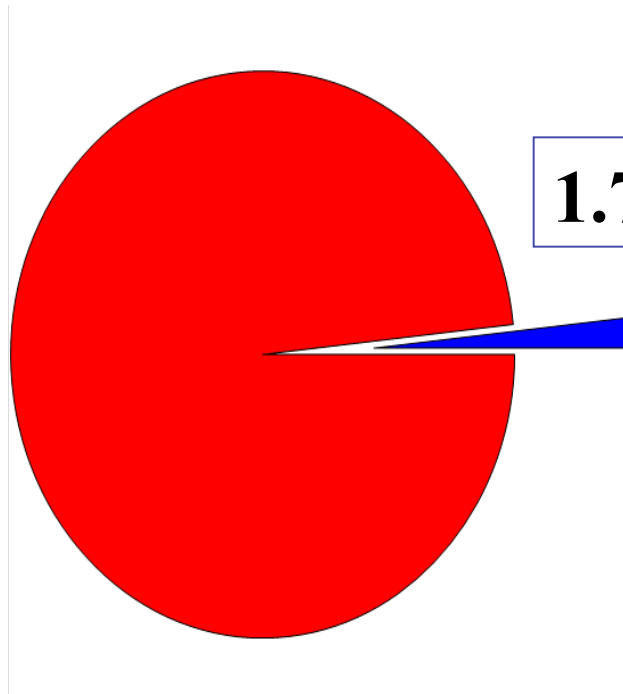
(Paduch 2008, Curr Opin Urol 18: 621-627)

Fino al 2010, solo uno studio ne aveva indagato le caratteristiche, peraltro **non** riportando **differenze** rispetto alla popolazione di controllo
(Yoshida 1997, Int J Androl 20: 80-85)

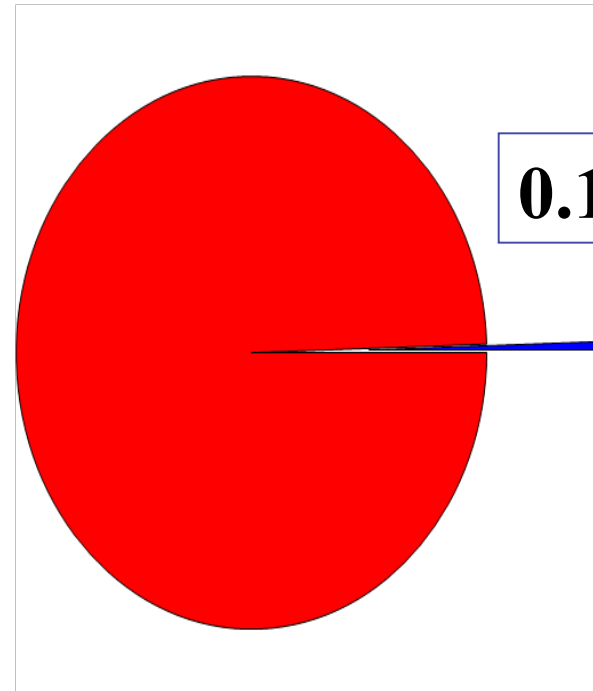


La prevalenza di SK nei soggetti con disfunzione sessuale è almeno 3 volte maggiore rispetto a quanto atteso

La disfunzione sessuale è un problema comune nella SK



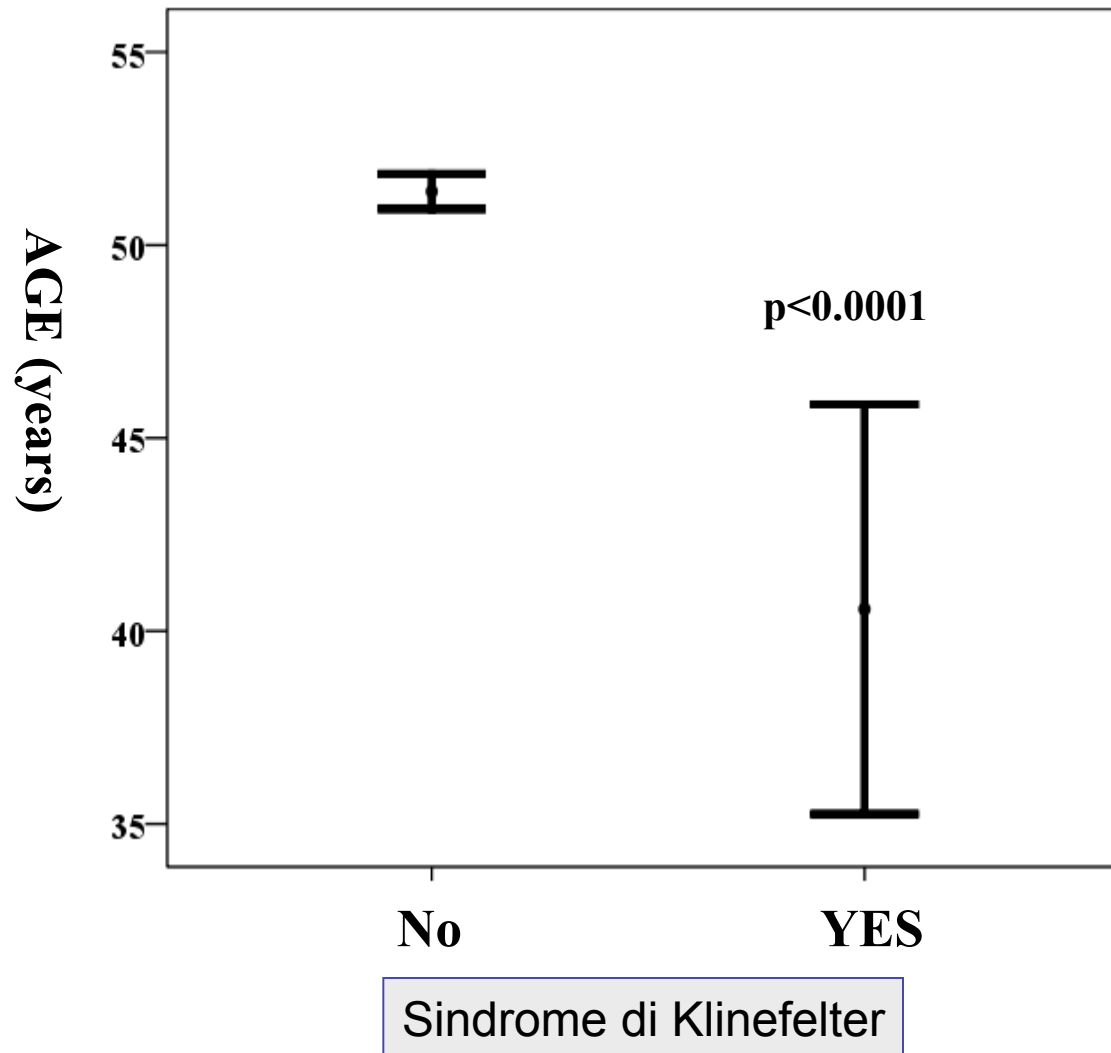
1386 pazienti con disfunzione sessuale
23/1386 con SK



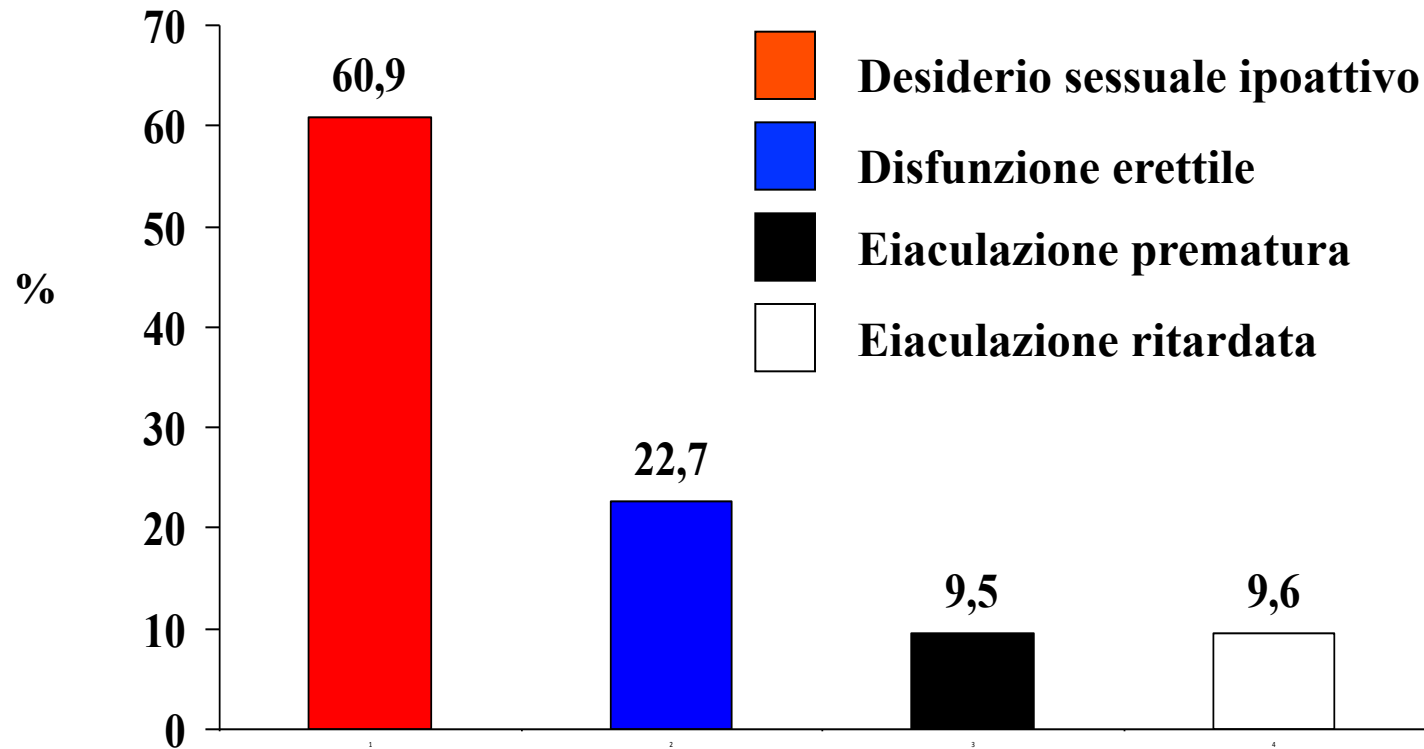
Popolazione generale



I pazienti con SK erano più giovani del resto del campione



Prevalenza di disfunzioni sessuali nella SK



Parametri sessuali dopo correzione per età

Disfunzione erettile

Eiaculazione prematura

Eiaculazione ritardata

Desiderio sessuale ipoattivo

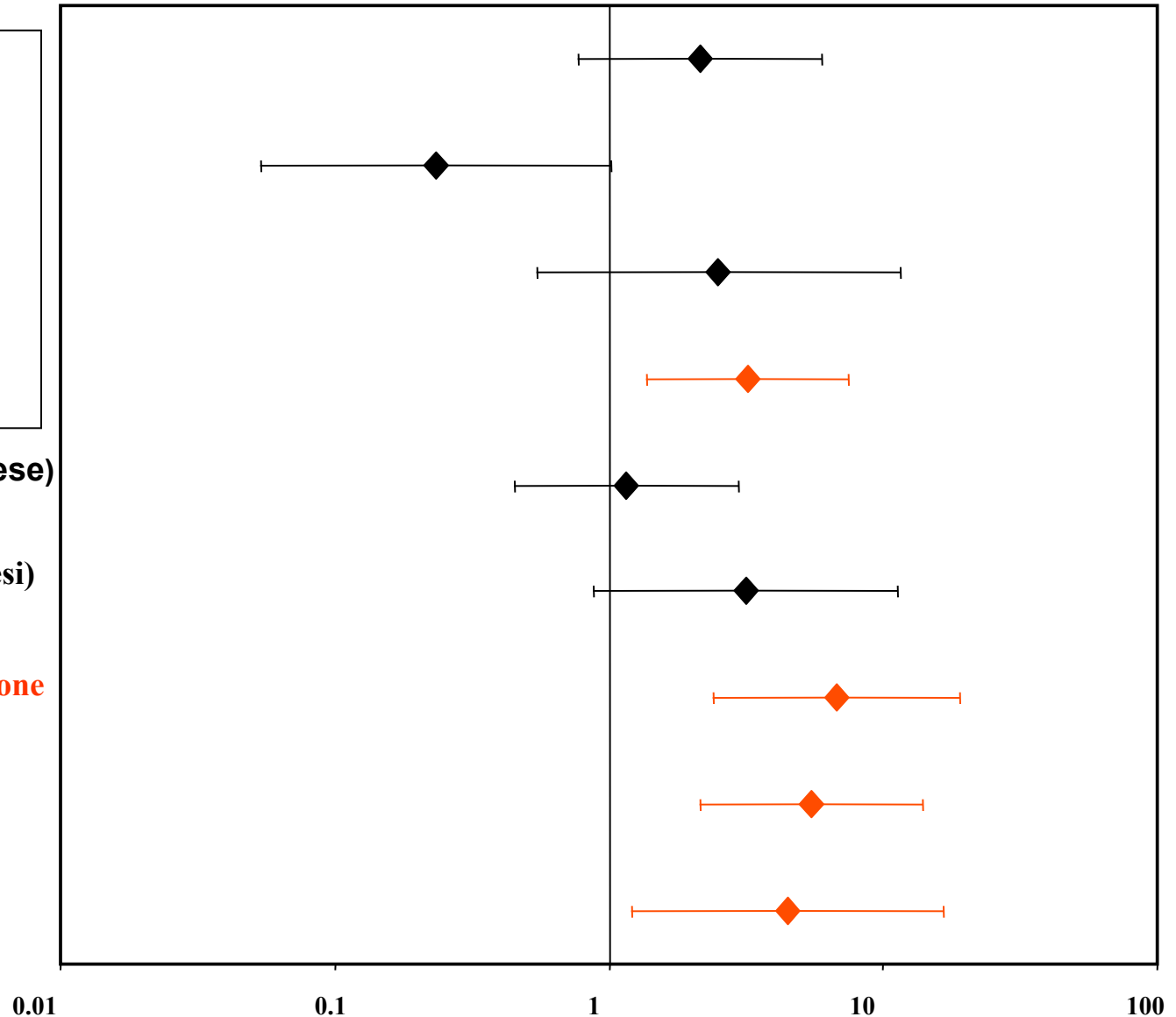
↓ Frequenza di rapporti (< 3/mese)

↓ Freq. masturbazione (< 3/mesi)

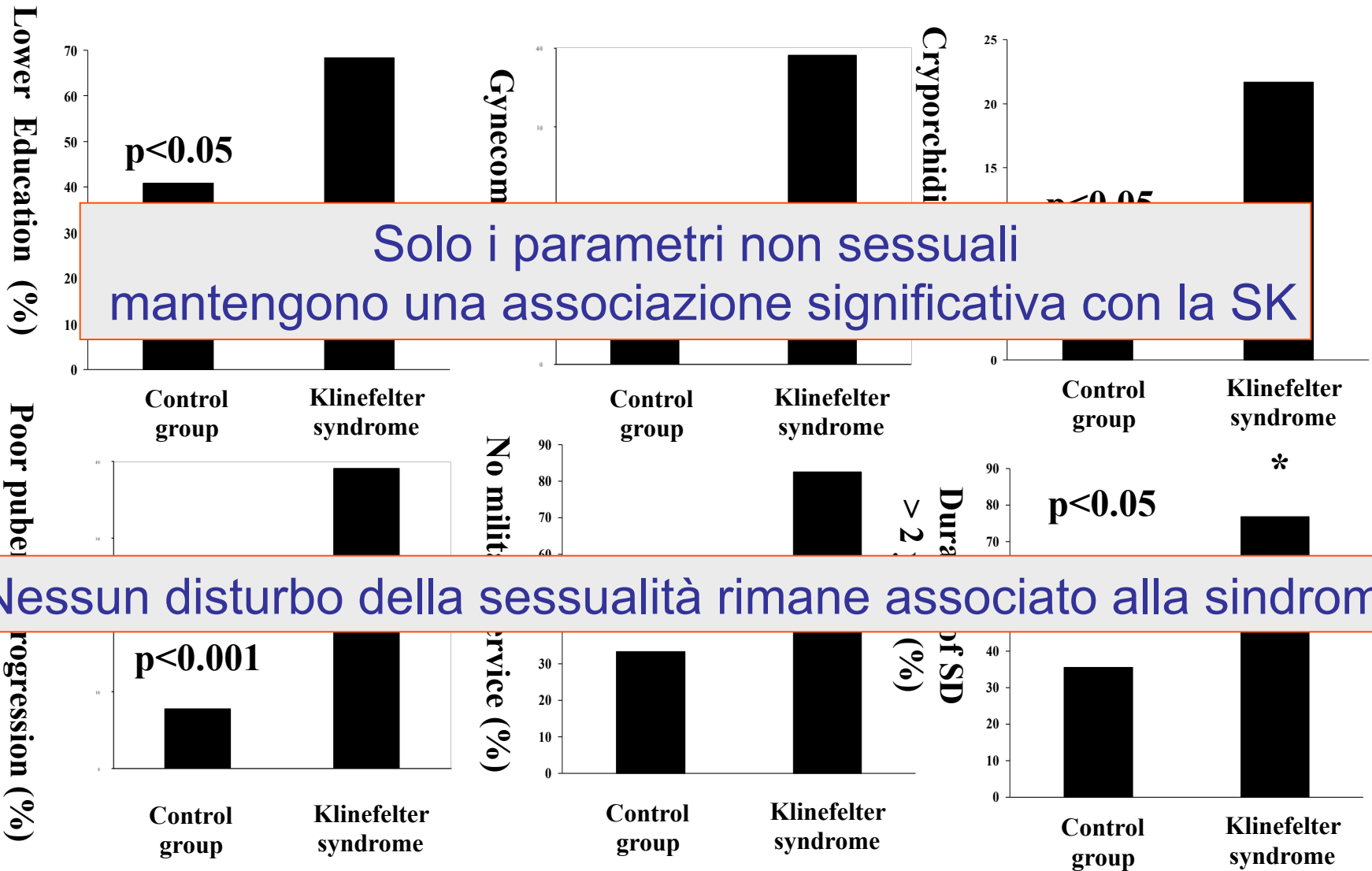
Senso di colpa con masturbazione

↓ Volume eiaculato

Durata DS > 2 anni



Parametri sessuali e non sessuali dopo correzione per età e livelli di testosterone

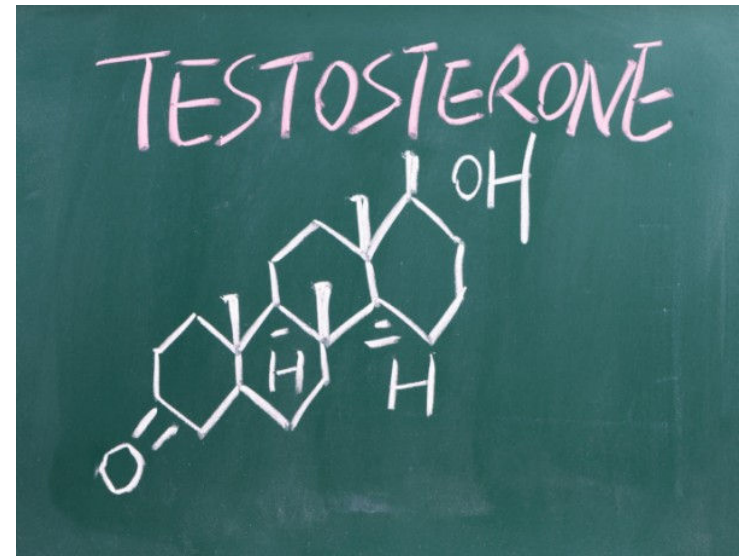


Solo i parametri non sessuali mantengono una associazione significativa con la SK

Nessun disturbo della sessualità rimane associato alla sindrome

Sessualità nella SK

- Questi dati indicano che i disturbi della sessualità nella SK sono conseguenti alla condizione di ipogonadismo
- Pertanto la terapia sostitutiva con testosterone deve essere il primo presidio terapeutico da adottare in questi pazienti



[J Sex Med.](#) 2015 Dec;12(12):2413-24. doi: 10.1111/jsm.13048. Epub 2015 Nov 27.

Hypersexuality, Paraphilic Behaviors, and Gender Dysphoria in Individuals with Klinefelter's Syndrome.

[Fisher AD](#)¹, [Castellini G](#)^{1,2}, [Casale H](#)¹, [Fanni E](#)¹, [Bandini E](#)¹, [Campone B](#)², [Ferruccio N](#)², [Maseroli E](#)¹, [Boddi V](#)¹, [Dèttore D](#)³, [Pizzocaro A](#)⁴, [Balercia G](#)⁵, [Oppo A](#)⁶, [Ricca V](#)², [Maggi M](#)¹.

46 individui **KS** e 43 **controlli sani** di sesso maschile sono stati studiati per mezzo di vari test psicometrici.

CONCLUSIONI:

La KS è associata ad ipersessualità, comportamenti parafilici e disforia di genere (DIG).

Sono altresì presenti tratti ossessivo-compulsivo e autistici.

Ipogonadismo nella SK

- **Periodo fetale**

- Le misurazioni dei livelli di T sul liquido amniotico di feti con SK alla **16°-20° settimana** non hanno mostrato differenze significative rispetto ai controlli sani

- **Periodo neonatale**

- Nonostante vi siano alcune segnalazioni su casistiche ridotte, al momento attuale **non ci sono dati univoci sulla presenza di ipoandrogenismo** in pazienti con SK durante il periodo neonatale
- E' stata segnalata una maggiore frequenza di criptorchidismo rispetto ai controlli (27% vs 8 %) in una ampia casistica di pazienti

Ipogonadismo nella SK

- **Infanzia e periodo pre-puberale**

- Nel periodo pre-puberale sono descritti **livelli normali** di T, FSH, LH, inibina B ed una normale risposta del T allo stimolo con gonadotropina corionica umana (HCG)
- *Salbenblaff 1985, Pediatr Res; 19: 82-86*
- E' descritta una **statura superiore alla media**, espressione di una **lunghezza maggiore degli arti**, verosimilmente non legata all'ipogonadismo ma alla **alterazione cromosomica**

Ipogonadismo nella SK

- **Pubertà**

- Nei primi stadi puberali si osserva una iniziale normale attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi con assetto ormonale normale e con incremento volumetrico testicolare (fino a 5-6 ml)
 - Negli stadi successivi (**a partire da G3**) si osserva:
 - Stabilizzazione dei livelli di T nel range medio basso
 - Stabilizzazione di INSL3 nel range medio basso (marker sensibile di funzione cell. Sertoli)
- Si configura il quadro tipico dell'ipogonadismo ipergonadotropo**
- Soppressione dei livelli di inibina B (marker di funzione cell. Sertoli)
 - Lieve incremento dei livelli di E_2 e del rapporto E_2/T
 - Riduzione del volume testicolare (1-4 ml)
 - Incremento dei livelli di FSH (decisamente più marcato) e di LH
 - Esagerata risposta di FSH e LH allo stimolo con GnRH

Ipogonadismo nella SK

- **Adulto**

- Quadro tipico dell'ipogonadismo ipergonadotropo:
 - FSH e LH costantemente elevati (FSH marcatamente elevato)
 - T nel 65%-85% modicamente ridotto
 - INSL3 al di sotto della norma
 - E₂ e SHBG normali o lievemente elevati (*sovra stimolazione delle cellule di Leydig*)
 - Inibina B bassa-indosabile (danno tubulare più marcato di quello Leydigiano) *scomparsa delle cellule germinali e della maggior parte delle cellule del Sertoli*

Ampia variabilità del quadro sindromico

- Sviluppo puberale ad un'età simile a quella dei loro coetanei
- I soggetti sono magri durante il periodo adolescenziale mentre tendono a divenire obesi in età adulta (30-50%)
- Ridotta massa muscolare, soprattutto nella parte superiore del corpo
- Elevata statura media (50-60%) - (↑ lung. arti inferiori precede la pubertà)
- S. Metabolica e rischio C.V.

Ampia variabilità del quadro sindromico

- Ipogonadismo ipergonadotropo di grado variabile
 - da aspetto eunucoide a virilizzazione quasi normale
- Testicoli piccoli (2-4 ml) e duri
- Infertilità
 - azoospermia e molto raramente grave oligozoospermia nei più giovani
- Ginecomastia (30%-50%)
- Problemi cognitivi e comportamentali, disturbi apprendimento e linguaggio

Varianti fenotipiche della s. di Klinefelter



Terapia dell'ipogonadismo nella SK

- ✓ I dati in letteratura suggeriscono un **trattamento precoce con testosterone** (in genere **periodo medio puberale**)
- ✓ Si consiglia di iniziare la terapia al momento di un **innalzamento** patologico delle **gonadotropine**

Terapia: obiettivi

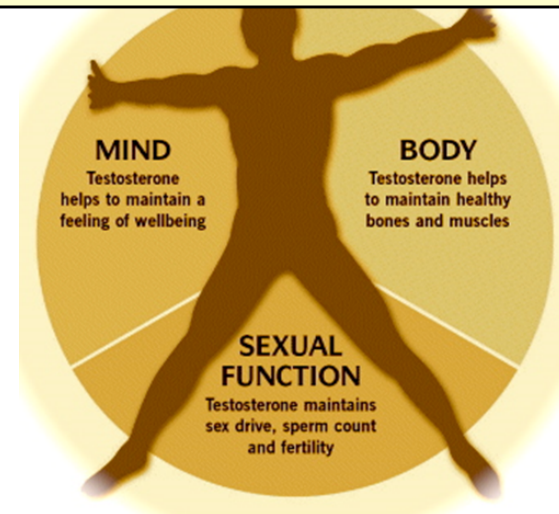
1) Ripristinare la funzione sessuale

2) Ridurre le **complicanze dell'ipogonadismo**



Il trattamento sostitutivo con T deve essere previsto per l'intero arco della vita

- aumento della massa grassa
- insulino resistenza e diabete
- sindrome metabolica
- aumentato rischio cardio-vascolare
- osteoporosi



Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone

JOHANNES NIELSEN, BJARNE PELSEN AND KURT SØRENSEN

The Cytogenetic Laboratory, Århus Psychiatric Hospital, Risskov, Denmark

Il 77% dei soggetti trattati mostrava:

- aumento tono umore
- aumento forza muscolare
- aumento capacità di concentrazione
- miglioramento capacità relazionali



The psychosocial impact of Klinefelter Syndrome, a 10 years review

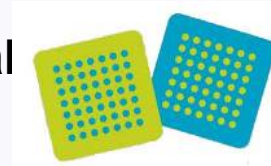
Simm PJ et al, J Ped Endoc Metab, 2006; 19: 499-505

L'assenza di trattamento determina, oltre alle complicanze dell'ipogonadismo, un incremento delle **problematiche psico-sociali**

Testosterone: modalità terapeutiche

a) Transdermico gel: livelli costanti, fisiologici di T, rarissimi effetti collaterali

b) Transdermico cerotti: irritazione local



c) Compresse: assorbimento variabile, scarsa efficacia, livelli fluttuanti di T

d) Sistemi ad assorbimento gengivale
frequente irritazione gengivale



e) Parenterali short-acting: fluttuazioni eccessive dei livelli di T



f) Parenterali long-acting: livelli fisiologici di T

Terapia con Testosterone: controindicazioni

Assolute:

(altissimo rischio di aggravamento)

- **Carcinoma prostatico presente o sospetto** (non vi è evidenza che il T abbia effetto carcinogenetico ma è un fattore di crescita per un Ca prostatico preesistente)
- **Carcinoma mammario**

Relative:

(moderato-alto rischio di aggravamento)

- **Eritrocitosi** (Ht > 50%)
- **Sintomi di ostruzione delle basse vie urinarie associati a IPB (IPSS >19)**
- **Elevati livelli di PSA (> 3 ng/ml) non ancora indagato**
- **Scompenso cardiaco** (classe NYHA III-IV)
(in realtà alcuni studi mostrano un miglioramento della prestazione cardiaca)
- **Sleep apnea** (soprattutto in obesi e/o BPCO)

Monitoraggio della terapia con T

Primo controllo a 3 mesi:

- esplorazione rettale digitale
- ematocrito e PSA
- livelli ematici di T
- sintomi clinici

Controllo successivo a 6 mesi

Se adeguata risposta clinica e assenza di effetti collaterali
controllo a 12 mesi

Conclusioni

- ❑ La SK è la causa genetica nota più comune di infertilità e di ipogonadismo maschile
- ❑ Quadro clinico francamente evidente solo dopo la pubertà
- ❑ Estrema variabilità fenotipica per cui è sottodiagnosticata (solo 1/3 dei casi !!)
- ❑ La disfunzione sessuale (DS) è un problema comune nella SK (causata dal sottostante ipogonadismo)
- ❑ E' importante riconoscerla per effettuare una diagnosi precoce ed istituire il più presto possibile una terapia sostitutiva con testosterone al fine di prevenire le complicanze dell'ipogonadismo e trattarne i sintomi

Grazie per l'attenzione



Rettifica degli specialisti prescrittori dei medicinali contenenti testosterone (16/02/2016)

Determinazione AIFA n.199 del 5 febbraio 2016, relativa alla rettifica degli specialisti prescrittori dei medicinali a base di testosterone precedentemente definiti con la determinazione AIFA n. 1327 del 16.10.2015 (pubblicata nella GU n. 259 del 06.11.2015).

Ha confermato la ricetta non ripetibile limitativa (medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti) per tutti i medicinali e per tutte le confezioni, includendo anche medicinali non ricompresi nella precedente determinazione AIFA.

ANDRIOL, TESTOVIRON, SUSTANON, TESTOGEL, ANDROGEL, TESTIM, NEBID, TOSTREX, INTRINSA, TESTOPATCH, AXXERON.

Rettifica degli specialisti prescrittori dei medicinali contenenti testosterone (16/02/2016)

I medici specialisti che possono prescrivere i medicinali:

ANDRIOL, TESTOVIRON, SUSTANON, TESTOGEL, ANDROGEL, TESTIM, NEBID, TOSTREX, INTRINSA, TESTOPATCH, AXXERON, le cui indicazioni terapeutiche esclusivamente l'uso nell'uomo, sono i seguenti: **endocrinologo, urologo, andrologo.**

I medici specialisti che possono prescrivere i medicinali TESTOVIS e TESTO ENANT, le cui indicazioni terapeutiche prevedono l'uso anche nella donna, sono i seguenti: **endocrinologo, urologo, andrologo, ginecologo, oncologo.**

La Nuova Nota 36

Determinazione del 29 luglio 2010 (**GU 18 novembre 2010, n. 270**):
modifica alla nota AIFA 36 di cui alla determinazione del 4 gennaio 2007.

*Prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e **piano terapeutico di strutture specialistiche**.*

ipogonadismi maschili primitivi e secondari caratterizzati da ridotte concentrazioni di **testosterone totale (< 12 nmoli/L o 350 ng/dL)** in presenza di **sintomi tipici** (riduzione del desiderio e potenza sessuale, osteoporosi, riduzione forza muscolare, obesità viscerale, alterazioni del tono dell'umore).

In presenza di questi sintomi è giustificata la **terapia sostitutiva con testosterone**. Il paziente deve essere poi opportunamente seguito per verificare i risultati terapeutici e ottimizzare le dosi.