

SINDROME DI KLINEFELTER

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Genetica

La sindrome di Klinefelter (KS), o sindrome 47,XXY, è l'anomalia cromosomica numerica più frequente nell'uomo, con prevalenza di 152-223 casi per 100.000 maschi.

Oltre alla **forma classica 47,XXY**, presente nell'80-85% dei soggetti con KS, possono essere riscontrate **altre anomalie cromosomiche**: 48,XXXY, 48,XXYY, o mosaicismi quali ad esempio 46,XY/47,XXY. Il 50% dei cromosomi X soprannumerari ha origine materna, mentre non è ancora chiarito quale sia il ruolo dell'età dei genitori al momento del concepimento.

I pazienti con mosaicismo presentano solitamente una forma sindromica meno grave, mentre un'aneuploidia più complessa (per esempio con elevato numero di X) è associata a manifestazioni cliniche più gravi.

Si ritiene che l'espressione fenotipica della malattia sia conseguenza della mancata inattivazione e/o dell'eccessivo corredo di geni presenti sul cromosoma X soprannumerario, sebbene possano essere implicati anche meccanismi ormonali, come ad esempio il deficit di testosterone (T). Il numero delle ripetizioni della tripletta CAG sul recettore per gli androgeni sembra correlare con alcuni segni caratteristici della KS, quali micropene, ginecomastia e alta statura (1).

Diagnosi

Non esistono linee guide ben definite per la diagnosi di KS, ma gli esperti concordano sul riconoscimento di alcuni segni, sintomi e reperti di laboratorio presenti nella maggior parte dei pazienti (1), con espressione variabile anche in funzione dell'età, quali testicoli di volume ridotto (< 4 mL) e consistenza aumentata, ipogonadismo ipergonadotropo, ginecomastia, ritardo del linguaggio e infertilità (tabella 1).

La presentazione clinica del KS può essere anche simile a quella di un soggetto normale 47,XY, pertanto **l'analisi del cariotipo rimane il punto cardine** per porre diagnosi di KS. Lo studio del cariotipo è in particolar modo necessario nei soggetti che richiedono un consulto per infertilità e presentano volume testicolare ridotto, ipogonadismo ipergonadotropo e azoospermia. Nella quasi totalità dei casi è sufficiente uno studio classico del cariotipo linfocitario, ma in alcuni casi con esito negativo ma forte sospetto clinico può essere necessario lo studio complementare tramite FISH (ibridazione in situ mediante fluorescenza), con specifici

marcatori per i cromosomi X e Y in almeno 100 metafasi, al fine di evidenziare eventuali mosaicismi. In caso di dubbio si può ricorrere allo studio del cariotipo di fibroblasti in coltura o a biopsie testicolari.

La secrezione di T è normale nella maggior parte dei soggetti con KS sino all'inizio della pubertà, come pure lo sviluppo testicolare, salvo poi osservare un arresto dello sviluppo e in rari casi una sua involuzione (2). **La maggior parte** dei pazienti con KS ha quindi un **normale sviluppo puberale**, per poi presentare una condizione di ipogonadismo relativo durante la fase di transizione e in età adulta, con livelli di T ai limiti inferiori di norma. Per tali motivi solo un 10% di KS viene diagnosticato prima della pubertà, mentre **la maggior parte dei casi viene riscontrata in età adulta**, a seguito di infertilità o alterazioni della funzione sessuale.

Tabella 1 Frequenza dei segni e sintomi nella KS	
Reperto	Frequenza
Infertilità	91-99%
Riduzione del volume testicolare	95%
Aumento delle gonadotropine	95%
Azoospermia	95%
Riduzione del testosterone	63-85%
Riduzione dei peli della barba	60-80%
Ginecomastia	38-75%
Riduzione dei peli pubici	30-60%
Adiposità addominale	50%
Sindrome metabolica	46%
Criptorchidismo	27-37%
Alta statura	30%
Diabete di tipo 2	10-39%
Osteopenia	5-40%
Prolasso mitralico	0-55%



Vito Angelo Giagulli¹ (vitogiagulli@alice.it) & Mauro Schiesaro²

¹UOT di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, PTA "F Jaia", Conversano (BA)

²UO Medicina Generale, Ospedale Classificato Villa Salus, Mestre (VE)

La **diagnosi di KS in età adolescenziale** è particolarmente difficile da accettare da parte del giovane paziente. Infatti, sia la presenza di un cromosoma “femminile” aggiuntivo sia un fenotipo per certi versi evocativo di quello femminile (ginecomastia, diversa disposizione dei peli pubici, ecc.) possono essere considerati una sorta di “attentato” alla propria virilità e sessualità, con distorsione dell’immagine del sé. Per questo motivo è importante proporre al paziente con KS un **supporto psicologico**. Molti studi hanno, infatti, dimostrato come i soggetti adolescenti con KS risultino più frequentemente utilizzatori di droghe, più predisposti a depressione, deficit di attenzione e autismo, oltre che manifestare un minor interesse verso l’altro sesso (2). Per la maggior parte degli adolescenti, comunque, il problema maggiore resta quello dell’infertilità, per cui risulta di estrema importanza uno specifico **counseling** allo scopo di informare in maniera esaustiva il giovane paziente **sulle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA)**, precedute dall’estrazione degli spermatozoi dai testicoli (TESE).

Terapia

Per garantire un normale sviluppo sessuale e prevenire le complicanze a lungo termine dell’ipogonadismo su osso, profilo lipidico e glucidico, negli adolescenti con KS è stato proposto il precoce trattamento con T a scopo “preventivo”. Tuttavia, tale terapia non è sostenuta da sufficienti evidenze né da alcuno studio clinico randomizzato controllato. Tutti gli studi che hanno analizzato i soggetti con KS sottoposti a trattamento sostitutivo con T hanno utilizzato un disegno trasversale, senza standardizzazione del trattamento sostitutivo con T: non hanno mai dimostrato un miglioramento nelle *performance* cognitive, mentre due studi hanno evidenziato solamente una parziale correzione del rapporto massa magra/massa grassa.

Una recente revisione della letteratura ha confermato il ruolo incerto della terapia con T nei soggetti con KS, soprattutto se con T nella norma e gonadotropine elevate. L’unico dato rilevante emerso dagli studi di intervento è la raccomandazione di **dosare a cadenza annuale il T, dato che non è prevedibile l’insorgenza di un deficit secretivo conclamato** (3).

I preparati più utilizzati sono:

- le forme *depot* im, in particolare T undecanoato con somministrazione trimestrale;
- i gel trans-dermici, che garantiscono una maggiore stabilità della testosteronemia e trovano indicazione soprattutto nei soggetti che non tollerano la somministrazione im, sebbene siano gravati da una *compliance* inferiore da parte del paziente, data la necessità di utilizzo quotidiano.

Non esistono linee guida che stabiliscano un **dosaggio** della terapia ormonale sostitutiva, sebbene una buona parte degli esperti suggerisca dosaggi più elevati dell’usuale, in considerazione della possibile parziale insensibilità recettoriale agli androgeni che potrebbe essere riscontrata nei pazienti con KS. In realtà, l’**obiettivo del trattamento** non dovrebbe essere la normalizzazione dei parametri biochimici, quanto il **miglioramento della sintomatologia legata all’ipogonadismo**. In particolar modo, negli adolescenti la somministrazione di T dovrebbe avere come obiettivo il normale sviluppo genitale e la preservazione della salute dell’osso e della composizione corporea, evitando consensualmente effetti collaterali (per esempio ginecomastia).

Durante il trattamento è indicato il **monitoraggio** dei parametri ematochimici androgeno-dipendenti, quali ematocrito, funzione epatica e metabolismo glucidico, anche in considerazione dell’aumentata incidenza di diabete mellito nei soggetti con KS trattati con T. Per quanto riguarda il monitoraggio del PSA e dei possibili effetti proliferativi sulla prostata, anche nel KS vanno intrapresi gli stessi accorgimenti consigliati per tutti i soggetti con ipogonadismo, pur in assenza di sufficienti dati definitivi.

Fertilità

Per molti anni il paziente con KS è stato ritenuto infertile. Tuttavia, diversi studi osservazionali hanno riportato sia gravidanze spontanee in coppie con partner maschile affetto da KS, sia la presenza di spermatozoi nell’ejaculato di circa il 10% dei soggetti con mosaicismi (46,XY/47,XXY) e di almeno l’8% di quelli con forma classica (47,XXY). Queste evidenze hanno suggerito la possibilità che alcuni soggetti con KS abbiano alcune **isole di normale spermatogenesi**, rendendo possibile la TESE nell’ambito di un percorso di PMA con ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection*). Inoltre, è possibile eseguire uno **studio genetico pre-impianto** per le coppie il cui partner maschile sia affetto da KS, al fine di escludere spermatozoi aneuploidi tra quelli da utilizzare per la ICSI.

A oggi rimangono poco noti i fattori che possono influenzare il tasso di recupero di spermatozoi (SRR), il tasso di gravidanze (PR) e il tasso di nati vivi (LBR) dopo TESE in adulti con KS che eseguono ICSI. Una recente meta-analisi degli studi nei soggetti con KS suggerisce che la TESE, indipendentemente dalla tecnica utilizzata (micro-TESE/macro-TESE), permette un SRR del 50% circa e analoghi risultati per PR e LBR dopo ICSI, indipendentemente da età, volume testicolare, valori di T e gonadotropine (4).

Sessuologia

Ci sono pochi studi riguardanti la sessualità nel KS, che rilevano prevalentemente un **desiderio ipoattivo** e forme non severe di **disfunzione erettile**, la cui genesi non sembra legata alla sindrome, ma piuttosto al deficit di T. Uno studio controllato *versus* placebo, sebbene di piccole dimensioni, ha documentato che il trattamento sostitutivo con T è in grado di migliorare significativamente i disturbi lamentati. Un recente studio osservazionale ha, tuttavia, evidenziato che alcune caratteristiche comportamentali vanno considerate specifiche della sindrome e dovute alla presenza di un cromosoma X soprannumerario. I pazienti con KS, infatti, presentano un rischio più elevato rispetto alla popolazione di controllo di tratti autistici, comportamenti parafilici e disforia di genere, sostenuti da una personalità ossessiva-compulsiva (5).

Comorbilità metaboliche e cardio-vascolari

Rispetto ai soggetti della stessa età, i pazienti con KS hanno elevato rischio di ospedalizzazione, per l'aumentata prevalenza di malformazioni, disturbi psichiatrici, malattie metaboliche e cardio-vascolari (CV). L'**aspettativa di vita** risulta **ridotta** rispetto alla popolazione sana, con un aumentato tasso *standard* di mortalità (SMR) (6,7) (tabella 2).

Tabella 2 Mortalità correlata a KS		
Patologia	SMR	IC95%
Patologie CV (disfunzione ventricolare diastolica, cardiopatie congenite, trombosi degli arti inferiori, ecc.)	1.3	1.1-1.5
Malattie cerebro-vascolari (emorragie subaracnoidee, malformazioni artero-venose, ictus ischemico, ecc.)	2.2	1.6-3.0
Malattie metaboliche (obesità, sindrome metabolica, diabete conclamato, ecc.)	4.8	2.9-7.4

Fra i principali fattori patogenetici vanno considerati:

- malformazioni congenite (per esempio malformazioni vascolari);
- stato trombofilico (elevati livelli di PAI-1, fattori della coagulazione, iperreattività primitiva delle piastrine);
- disturbi metabolici (obesità, iperlipidemia, diabete mellito tipo 2, ecc.) (7).

Considerato l'elevato tasso di mortalità per malattie metaboliche e il noto legame fisiopatologico tra queste e il deficit di T, si è focalizzato un crescente interesse sulla **correlazione fra disturbi metabolici e KS**. Infatti, le malattie metaboliche sono molto frequenti negli adolescenti e ancor di più negli adulti con KS. Ragazzi e adolescenti con KS presentano riduzione della massa magra, con significativo incremento del grasso localizzato prevalentemente a livello del tronco, favorente l'insulino-resistenza e lo sviluppo di sindrome metabolica. Nonostante un tempestivo trattamento sostitutivo con T, spesso non si riesce a migliorare il grado di insulino-resistenza, la composizione corporea e il profilo metabolico (8). Questo suggerisce una patogenesi genetica piuttosto che esclusivamente metabolica legata all'ipogonadismo, verosimilmente dovuta a geni presenti sul cromosoma X soprannumerario espressi in eccesso, che causano uno stato infiammatorio e alterazioni del metabolismo glucidico (9).

Osteoporosi

La riduzione della densità minerale ossea, fino a un quadro di osteoporosi, è una delle principali stigmati della KS ed è associata ad aumentata morbilità e mortalità. Presenta eziopatogenesi complessa, non solo legata all'ipogonadismo ipergonadotropo, poiché il quadro di osteoporosi può essere presente anche in pazienti con normali livelli ematici di T. Sono stati proposti diversi altri fattori patogenetici, come la riduzione della forza muscolare, con conseguente riduzione della capacità di esercizio fisico, la riduzione di *Insulin Like Factor 3* (INSL 3) e una disfunzione del recettore per gli androgeni legato alla tripletta CAG (10). Ulteriori meccanismi aggiuntivi potrebbero essere l'ipovitaminosi D e livelli più elevati di PTH nei soggetti con KS anche in età adolescenziale, rispetto ai controlli. Sono, pertanto, necessari studi più approfonditi per dimostrare come il trattamento sostitutivo incida positivamente sulle fratture e sullo sviluppo di osteoporosi in generale.

Bibliografia

1. Bojesen A, et al. Genotype and phenotype in Klinefelter syndrome – impact of androgen receptor polymorphism and skewed X inactivation. *Int J Androl* [2011, 34: e642-8](#).
2. Bastida MG, et al. Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2007, 67: 863-70](#).
3. Gies I, et al. Management of Klinefelter syndrome during transition. *Eur J Endocrinol* [2014, 171: R67-77](#).
4. Corona G, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [2017, 23: 265-75](#).
5. Fisher AD, et al. Hypersexuality, paraphilic behaviors, and gender dysphoria in individuals with Klinefelter's syndrome. *J Sex Med* [2015, 12: 2413-24](#).
6. Bojesen A, et al. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 1254-60](#).
7. Calogero A, et al. Klinefelter syndrome: cardiovascular abnormalities and metabolic disorders. *J Endocrinol Invest* [2017, 40: 705-12](#).
8. Giagulli VA, et al. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology* [2015, 3: 1094-103](#).
9. Zitzmann M, et al. Gene expression patterns in relation to the clinical phenotype in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: E518-23](#).
10. Ferlin A, et al. Osteoporosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* [2010, 16: 402-10](#).