

La sindrome di Klinefelter: aspetti anamnestici, clinici ed auxologici di una casistica diagnosticata in età pediatrica

Klinefelter syndrome: clinical and auxological features of 14 patients diagnosed in childhood

M. F. Messina,¹ D. Corica,¹ S. Santucci,¹ E. Pitrolo,¹ M. Romeo,¹ F. De Luca¹

Key words: *Klinefelter syndrome, hypergonadotropic hypogonadism, neurocognitive profile, speech disorders, behavioral disorders, learning disabilities*

Abstract

Klinefelter syndrome (KS) is the most frequent chromosomal aneuploidy with a prevalence of 1: 500 men but it often remains a largely undiagnosed condition and only 10% of cases are identified in childhood and adolescence.

We report the anamnestic, clinical and auxological findings of 14 KS patients diagnosed in paediatric age. 3/14 patients (21%) with KS were diagnosed in prenatal age by amniocentesis, 1 patient was diagnosed at birth due to genital ambiguity and the remaining 10/14 (71.4%) were diagnosed at a chronological age younger than 15 years old for a clinical picture characterized by a peculiar cognitive and behavioral pattern or genital anomalies and abnormalities of pubertal development.

The classical karyotype 47 XXY was present in 10/14 subjects (72%), a mosaic form (46 XY/47 XXY) was present in 2/14 (14%) and a complex aneuploidy (48 XXYY and 48 XXXY) was present in the remaining 2/14 (14%) patients. All KS patients diagnosed in childhood and adolescence (10/14 = 71.4 %) showed a stature taller than the respective target height and also the predicted final height (calculated from a chronological age older than 7 years old) and the reached final height were significantly taller than target height.

Conclusion: according to our retrospective data we can assert that KS in paediatric age is characterized by a stature taller than target

height, often associated with a characteristic cognitive and behavioral pattern while the typical clinical signs and symptoms of KS are lacking and manifest only in late adolescence or adulthood.

Riassunto

Introduzione: la sindrome di Klinefelter è la più frequente aneuploidia cromosomica con una prevalenza pari a 1: 500 nati di sesso maschile ma nonostante ciò spesso rimane misconosciuta e solo il 10 % dei soggetti affetti viene riconosciuto in età pediatrica.

Casistica: il nostro studio di tipo retrospettivo include 14 pazienti diagnosticati entro i 15 anni di vita.

La diagnosi è stata posta in 3/14 pazienti (21%) in epoca prenatale, in 1 paziente in epoca neonatale e nei rimanenti 10/14 (71.4%) entro i 15 anni per la presenza di un quadro clinico caratterizzato da turbe del comportamento, disturbi specifici dell'apprendimento o una patologia a carico della sfera genitale e/o dello sviluppo puberale.

In 10/14 soggetti (72%) era presente il cariotipo classico 47 XXY, in 2/14 (14%) era presente un mosaicismo (46 XY/47 XXY) ed in 2/14 (14%) è stata riscontrata una aneuploidia cromosomica complessa (48,XXXYY e 48,XXYY).

Se si escludono i pazienti diagnosticati in età prenatale e neonatale, tutti gli altri al momento della diagnosi presentavano una statura nettamente superiore al bersaglio genetico familiare e nei pazienti che hanno raggiunto l'altezza finale, anche quest'ultima era nettamente superiore al bersaglio genetico.

Conclusioni: l'analisi dei nostri dati dimostra come i soggetti KS in età pediatrica presentino una statura nettamente superiore al bersaglio genetico familiare nel 100% dei casi e molto spesso un quadro cognitivo/comportamentale peculiare mentre i classici segni e sintomi della sindrome possono spesso mancare. Se i suddetti dati venissero adeguatamente ricercati e valorizzati, consentirebbero in molti casi di porre una diagnosi corretta già in età pediatrica, offrendo a

¹ Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche, Università di Messina, Messina, Italia

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Prof. Filippo De Luca

Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche, Policlinico Universitario
Via Consolare Valeria 1, 98124 Messina, Italia- Tel. 090. 221 31 57 - Fax 090.221 21 43
e-mail: filippo.deluca@unime.it; francesca.messina@unime.it

tali pazienti la possibilità di ricevere tempestivamente un adeguato trattamento sia di tipo psicocomportamentale che farmacologico.

Introduzione

La sindrome di Klinefelter (KS) è stata descritta per la prima volta da Harry Klinefelter nel 1942, come un'entità clinica caratterizzata da ginecomastia, testicoli di piccole dimensioni ed azoospermia.¹ Nel 1959 è stata individuata, per la prima volta, l'anomalia cromosomica responsabile della sindrome, cioè la presenza di un cromosoma X soprannumerario in soggetti con fenotipo maschile.² Nell'ambito della popolazione KS il cariotipo classico 47,XXY è presente nell'80% dei casi mentre nel restante 20% sono state riscontrate forme di mosaicismi (46,XY/47,XXY) o altre aneuploidi cromosomiche complesse (48 XXYY, 48 XXXY e 49 XXXXY).³ L'incidenza della KS con cariotipo classico 47,XXY è di circa 1 su 500 nati di sesso maschile.³

Le caratteristiche fenotipiche della sindrome sono state ampiamente descritte, ma nonostante ciò la diagnosi è spesso tardiva e circa il 64% dei soggetti non riceverà mai una diagnosi corretta; questo potrebbe essere dovuto al fatto che il fenotipo classico della sindrome può manifestarsi tardivamente o il quadro clinico può risultare in molti casi particolarmente sfumato.^{4,6}

Nel presente articolo descriviamo le caratteristiche clinico-auxologiche ed i motivi di consultazione di una popolazione di pazienti affetti da KS, diagnosticati in età pediatrica, e seguiti presso il nostro Centro di Endocrinologia Pediatrica.

Casistica

Nel nostro studio di tipo retrospettivo sono stati inclusi 14 pazienti affetti da KS, i cui dati anamnestici, clinici ed auxologici sono riassunti nella tabella 1. La diagnosi è stata confermata attraverso lo studio del corredo cromosomico in tutti i pazienti. In 10/14 soggetti (72%) era presente il cariotipo classico 47 XXY, in 2/14 (14%) era presente un mosaicismo 46 XY/47 XXY ed in 2/14 (14%) è stata riscontrata una aneuploidia cromosomica complessa 48,XXXXY e 48,XXYY. In 3/14 soggetti (21%) la diagnosi è stata posta in epoca prenatale ed in un paziente è stata effettuata alla nascita per la presenza di anomalie dei genitali.

5 dei 14 pazienti (36%) inclusi nel nostro studio sono stati inviati inizialmente presso il servizio di Neuropsichiatria infantile per turbe del comportamento, ritardo mentale, disturbi specifici dell'apprendimento (dislessia, discalculia e disgrafia severa), disturbi del linguaggio ed epilessia. Gli altri 5/14 pazienti (36%) sono stati inviati presso il Servizio di Endocrinologia pediatrica per una patologia a carico dei genitali o delle anomalie dello sviluppo puberale (tabella 1).

In 8/14 pazienti (57%) erano presenti anomalie genitali quali criptorchidismo mono- o bilaterale, scroto ipoplasico, micropene e testicoli di piccole dimensioni per l'età, scroto bifido, ipospadia scrotale.

Se si escludono i pazienti diagnosticati in epoca prenatale e neonatale, tutti gli altri (10/14 = 71.2%) presentavano al momento della diagnosi una statura nettamente superiore al bersaglio genetico familiare ed anche la previsione di statura finale (calcolata a partire dai 7 anni) o la statura finale (quando raggiunta) erano nettamente superiori al bersaglio genetico familiare.

In 5/14 pazienti (35.7%) era presente una ginecomastia mono- o bilaterale.

Tutti i pazienti a partire da un'età cronologica superiore ai 12 anni hanno presentato una condizione di ipogonadismo ipergonadotropo (livelli basali di FSH ed LH patologici), e tale riscontro era presente anche in coloro i quali avevano presentato uno avvio spontaneo dello sviluppo puberale.

Discussione

La KS ha un'incidenza molto elevata, pari a 1:500 nati di sesso maschile³ ma nonostante ciò la sindrome rimane spesso misconosciuta ed in particolare: il 10% dei soggetti viene diagnosticato nel periodo prenatale, il 10% in fase pre-puberale, il 25% in età adolescenziale/adulta ed oltre il 50% non viene mai riconosciuto.^{4,6}

Il motivo di un tale ritardo diagnostico o addirittura della mancata diagnosi in molti soggetti affetti è probabilmente imputabile al fatto che il classico quadro clinico, caratterizzato da ipogonadismo ed alta statura con aspetto eunucoide, descritto sui testi di pediatria è presente solo in una piccola percentuale dei soggetti affetti e tende a manifestarsi nella tarda adolescenza o in età adulta, mentre è del tutto assente in età pediatrica.⁴

E' inoltre importante sottolineare come i segni e/o sintomi clinici che potrebbero far nascere il sospetto diagnostico siano diversi in base all'età del soggetto e quindi sarebbe opportuno distinguere tre diverse fasce di età con proprie peculiarità cliniche, ed esattamente: una fase prenatale/perinatale, una fase prepuberale ed una fase adolescenziale/adulta.

Nel primo gruppo troviamo tutti quei pazienti che hanno avuto una diagnosi prenatale grazie all'esecuzione dell'amniocentesi e che comprende pertanto il 10% dei soggetti affetti,³ o quei soggetti che presentavano già alla nascita delle anomalie fenotipiche (anomalie genitali, clinodattilia del 5° dito, palatoschisi, ernia inguinale) tali da richiedere l'esecuzione di una mappa cromosomica.⁷ Anche nella nostra casistica erano presenti quattro pazienti diagnosticati in epoca pre/perinatale per la presenza di alcuni dei suddetti elementi e la nostra percentuale è risultata superiore a quella della letteratura internazionale.⁴

Il secondo gruppo comprende quei pazienti che ricevono una diagnosi in età pediatrica, ma in questo caso i motivi di consultazione spesso non sono riconducibili al classico quadro clinico della KS e quindi la diagnosi giunge in modo inaspettato. In realtà, analizzando con attenzione i dati dei soggetti KS di età compresa tra i 4 e i 12 anni emerge un quadro clinico-auxologico molto caratteristico ed esattamente: una statura sempre superiore al bersaglio genetico familiare con progressivo aumento della velocità di crescita a parti-

re dai 5 anni di vita, la presenza di anomalie genitali quali lo scroto ipoplasico e/o il criptorchidismo mono- o bilaterale ed un profilo comportamentale molto peculiare, caratterizzato da immaturità, aggressività, eccessiva timidezza e spesso associato a disturbi specifici dell'apprendimento con cognitivà generale normale.⁸⁻¹⁰

Solo in un'età successiva i segni clinici tipici della suddetta sindrome iniziano a palesarsi ed a partire dall'epoca peripuberale, quando sul piano biochimico si manifesta l'ipogonadismo ipergonadotropo, su quello clinico si rende evidente l'alta statura disarmonica con rapporto statura seduta /statura eretta patologico per l'eccessiva lunghezza degli arti rispetto al tronco, la dissociazione adrena/gonadarca per il ridotto volume testicolare rispetto al grado di androgenizzazione periferica e la presenza di ginecomastia.^{11,12} In questi casi il sospetto diagnostico può essere avanzato con una certa facilità ma non bisogna dimenticare che nelle forme con mosaicismo il quadro clinico può essere particolarmente sfumato e tali soggetti possono raggiungere uno sviluppo puberale completo senza che si renda necessario un supporto farmacologico ed in casi molto rari possono anche risultare fertili in età adulta.³

Anche alcuni soggetti con cariotipo classico, 47 XXY, possono presentare livelli di testosterone accettabili nella fase puberale iniziale e questo comporta la comparsa di un discreto grado di virilizzazione spontanea che se presente non dovrebbe mai allontanare il sospetto diagnostico. A dimostrazione di quanto detto nelle nostra casistica era presente un paziente, giunto alla nostra osservazione all'età di 7 anni per un pubarca precoce, che solo dopo diversi anni ha manifestato il quadro clinico classico dell'ipogonadismo ipergonadotropo.

Una correlazione positiva è stata riscontrata tra il numero di cromosomi X soprannumerari e la gravità del quadro clinico.¹³

L'infertilità rappresenta il motivo di consultazione più frequente in età adulta. Nonostante alcuni pazienti KS possano presentare aree

normali di spermatogenesi, nella maggior parte dei casi essi risultano affetti da infertilità ed azoospermia, queste ultime secondarie alle alterazioni strutturali dei testicoli. Sul piano biochimico sono presenti bassi livelli di testosterone, segno di disfunzione delle cellule di Leydig e bassi livelli di inibina B, indice di ridotta funzionalità delle cellule del Sertoli con conseguente e parallelo aumento delle gonadotropine.³ Inoltre, l'ipogonadismo ipergonadotropo risulta essere un fattore di rischio per lo sviluppo precoce di osteopenia ed osteoporosi,¹⁴ sindrome metabolica e patologie cardio-vascolari.¹⁵ L'analisi della nostra casistica conferma alcuni dati già noti in letteratura quali la presenza di un ipogonadismo ipergonadotropo a partire dall'età peripuberale ma fa emergere anche alcune peculiarità del quadro clinico della KS ancora poco noti nella letteratura scientifica ed ancor meno diffusi nella cultura del pediatra generalista. Risulta, infatti, dai nostri dati come i soggetti KS già in età pediatrica presentino una statura superiore al bersaglio genetico familiare nel 100% dei casi ed una progressiva e netta accelerazione staturale a partire dai 5 anni di vita. Inoltre, un altro elemento particolarmente frequente ma spesso non adeguatamente valorizzato nei bambini con KS è un profilo comportamentale molto peculiare e la presenza in un'elevata percentuale dei casi di disturbi specifici dell'apprendimento. Se questi elementi venissero adeguatamente rilevati potrebbero consentire un aumento significativo della percentuale delle diagnosi corrette in età pediatrica. L'importanza di una diagnosi precoce è stata ampiamente sottolineata, infatti consentirebbe ai pazienti di ricevere un adeguato supporto psicologico ed educativo già in età pediatrica¹⁶ ed avere, quando necessario, un trattamento farmacologico con testosterone. Tale terapia è in grado di prevenire il disagio psicologico conseguente alla ridotta androgenizzazione, di consentire il raggiungimento di un adeguato picco di massa ossea¹⁷ e di ridurre il rischio a lungo termine di sviluppare una sindrome metabolica o una patologia cardio-vascolare.¹⁵ La

Tabella 1

DATI ANAMNESTICI, CLINICI ED AUXOLOGICI DEI 14 PAZIENTI KS INCLUSI NEL NOSTRO STUDIO.

Pazienti	Cariotipo	Età alla diagnosi	Motivo di consultazione	Statura diagnosi (SDS)	Target staturale (SDS)	Anomalie genitali
1	46XY/47XXY	Prenatale	Amniocentesi			Scroto ipoplasico, criptorchidismo
2	47 XXY	Prenatale	Amniocentesi			Cisti didimo, epididimo dx
3	47 XXY	Prenatale	Amniocentesi			Nessuna
4	48 XXYY	Neonatale	Genitali ambigui			Scroto bifido, trasposizione peno-scrotale, ipospadia scrotale
5	46XY/47XXY	5.9 anni	Disturbi del linguaggio	-0.1	-0.6	Nessuna
6	47 XXY	7.9 anni	Disturbi del linguaggio, insicurezza e timidezza	1.0	-1.3	Scroto ipoplasico, testicoli 1cc, micropene
7	48 XXXY	8.6 anni	Turbe comportamento, ritardo mentale	1.0	-1.3	Cisti epididimo idrocele
8	47 XXY	10 .5 anni	Criptorchidismo	1.0	-1.2	Criptorchidismo
9	47 XXY	13 anni	Dislessia, discalculia, disgrafia severa	1.1	-1.4	Nessuna
10	47 XXY	14 anni	Disturbi comportamentali; alta statura disarmonica con aspetto eunucoide	2.2	- 1.3	Nessuna
11	47 XXY	14.8 anni	Ginecomastia	1.7	1.3	Nessuna
12	47 XXY	14.9 anni	Pubertà tarda	1.2	0.5	Criptorchidismo
13	47 XXY	15 anni	Criptorchidismo	0.2	-1.0	Criptorchidismo
14	47 XXY	15 anni	Epilessia	0.5	-2.3	Nessuna

diagnosi precoce potrebbe, inoltre, consentire la criopreservazione dello sperma, prima che si realizzi l'azoospermia e quindi garantire a questi pazienti anche la fertilità in età adulta ed un miglioramento della qualità di vita.¹⁸

Bibliografia

- ¹ Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942; 2: 615–617
- ² Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959; 183: 302–303
- ³ Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–283
- ⁴ Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 622–626
- ⁵ Radicioni AF, De Marco E, Gianfrilli D, Granato S, Gandini L, Isidori AM, Lenzi A. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010; 16: 434–440
- ⁶ Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates of indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn* 1997;17:363–368
- ⁷ Lee YS, Cheng AW, Ahmed SF, Shaw NJ, Hughes IA. Genital anomalies in Klinefelter's syndrome. *Horm Res* 2007;68:150–155
- ⁸ Messina MF, Sgrò DL, Aversa T, Pecoraro M, Valenzise M, De Luca F. A characteristic cognitive and behavioral pattern as a clue to suspect Klinefelter syndrome in prepubertal age. *J Am Board Fam Med* 2012; 25:745–749
- ⁹ Visootsak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis* 2006, 1:42–46
- ¹⁰ Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 239–250
- ¹¹ Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999; 80:192–195
- ¹² Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med* 1998; 158:1309–1314
- ¹³ Linden MG, Bender BG, Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics* 1995; 96:672–682
- ¹⁴ Breuil V, Euller-Ziegler L. Gonadal dysgenesis and bone metabolism. *Joint Bone Spine* 2001; 68:26–33
- ¹⁵ Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, Takenaka A, Fujisawa M. Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome. *Urology* 2008; 71:1109–1113
- ¹⁶ Girardin CM, Lemyre E, Alos N, Deal C, Huot C, Van Vliet G. Comparison of adolescents with Klinefelter syndrome according to the circumstances of diagnosis: amniocentesis versus clinical signs. *Horm Res* 2009;72:98–105
- ¹⁷ Seo JT, Lee JS, Oh TH, Joo KJ. The clinical significance of bone mineral density and testosterone levels in Korean men with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *BJU Int* 2007; 99:141–146
- ¹⁸ Maggi M, Schulman C, Quinton R, Langham S, Uhl-Hochgraeber K. The burden of testosterone deficiency syndrome in adult men: economic and quality-of-life impact. *J Sex Med* 2007; 4:1056–1069