

10 FEBBRAIO 2022

La sindrome di Klinefelter: conoscere, capire, trattare

DOTT. PAOLO FACONDO

Medico specializzando in
Endocrinologia presso
l'Università degli Studi di
Brescia

paolo.facondo@libero.it

Tale testo è tratto dal libro "La Sindrome di Klinefelter" (Foresta & Lenzi, 2010).

DEFINIZIONE, EPIDEMIOLOGIA E CAUSA

La sindrome di Klinefelter (KS) è una malattia genetica caratterizzata dalla presenza di un cromosoma supplementare all'interno della coppia di cromosomi sessuali e colpisce il sesso maschile. L'uomo affetto, quindi, ha in genere in totale 47 cromosomi (XXY), e non i normali 46 (XY). Nei Paesi Europei ed in Italia, questa patologia ha una frequenza di circa 1 nascita su 500.

La causa della sindrome di Klinefelter è rimasta sconosciuta sino al 1959, anno in cui fu dimostrata la presenza di un cromosoma X sovrannumerario nel cariotipo (=corredo genetico di cromosomi). Da allora, è classificata nell'ambito delle aneuploidie dei cromosomi sessuali, ovvero un'alterazione al normale numero dei cromosomi sessuali (XY). Nel dettaglio, come anticipato, la forma classica e più frequente prevede la presenza di un cromosoma X sovrannumerario (cariotipo 47 XXY, forma classica di KS), ma esistono anche forme più rare dove i cromosomi X sovrannumerari sono più d'uno (48 XXXY, 49 XXXXY ecc) o forme più blande di mosaicismo (46 XY/ 47 XXY, ovvero condizioni in cui una parte del corredo cromosomico è normale, mentre un'altra parte prevede una aneuploidia). La gravità del fenotipo della KS sembra correlare in modo diretto con la quantità di cromosomi X sovrannumerari (a maggiori X sovrannumerari corrisponde un fenotipo più severo di KS). Alla base della patogenesi di questa sindrome genetica vi è una alterazione dei normali processi antecedenti allo sviluppo dell'embrione, in particolare un'alterazione nelle fasi di disgiunzione alla I o alla II divisione meiotica (tappa importante antecedente all'embriogenesi).

QUADRO CLINICO DI KS

La KS, qualora non sia stata diagnosticata in epoca prenatale, può rimanere misconosciuta fino all'adolescenza o anche all'età adulta, in quanto in genere fino al periodo puberale (preadolescenza) il quadro clinico è normale o sfumato. Più raramente invece si pone il sospetto di KS in età infantile per la presenza di criptorchidismo (=mancata discesa dei testicoli nella sacca scrotale), ipospadia (=anomalia anatomica peniena) o micropene o (ancora più raramente) sintomi neurologici-motori. Periodo più critico per i soggetti affetti da KS è invece l'adolescenza, dove tale sindrome può presentarsi con una clinica più o meno sfumata. Nel dettaglio, in genere, i ragazzi con la KS iniziano lo sviluppo puberale a un'età simile a quella dei loro coetanei e sono generalmente di statura più alta rispetto ai coetanei. In particolare, essi presentano alta statura con arti superiori ed inferiori di lunghezza superiore alla norma (segno caratteristico può essere lo span delle braccia maggiore dell'altezza del ragazzo, ovvero una distanza tra le due dita indici dei due arti superiori in estensione maggiore che l'altezza). Si ritiene che questo segno (arti allungati) sia dovuto ai ridotti valori di testosterone dopo lo sviluppo puberale. I soggetti con questa sindrome generalmente sono magri durante il periodo adolescenziale mentre in età adulta tendono a divenire obesi.

Il quadro clinico caratteristico dei pazienti con Sindrome di Klinefelter è l'alterazione della funzionalità dei testicoli; in genere, questo aspetto si evidenzia dopo in adolescenza o in età adulta, in base all'entità del quadro clinico. In particolare, dato caratteristico della KS è che l'extra cromosoma X ha scarsi effetti sui testicoli prima della pubertà mentre, successivamente, ne determina una involuzione tale da ridurre notevolmente le dimensioni testicolari; sul piano istologico si ha sclerosi e ialinosi dei tubuli seminiferi (strutture testicolari che compongono la maggior parte del volume testicolare e sono implicate nella spermatogenesi), con soppressione della linea spermatogenetica. Nella maggior parte dei casi, sono pazienti con ipotrofia testicolare (testicoli piccoli e duri), ipogonadismo primario (=bassi valori di testosterone a causa di disfunzione testicolare, caratterizzato da ipotestosteronemia e elevate gonadotropine LH e FSH) e infertilità. In particolare, in molti casi i soggetti affetti da KS presentano severa ipotrofia testicolare (per ridotte dimensioni della componente tubulare gonadica a causa dell'involuzione e ialinizzazione dei tubuli seminiferi) e sono azoospermici (=assenza di spermatozoi nel liquido seminale) o severamente oligozoospermici (=spermatozoi nel liquido seminale severamente ridotti). Inoltre, in particolare per la presenza di ipogonadismo e anche per la condizione clinica di per sé, è riportato che sono pazienti a maggior rischio di sviluppo di diabete mellito tipo 2, sindrome metabolica, iper-insulinemia, osteoporosi e ridotta massa muscolare (soprattutto nella parte superiore del corpo). Altri segni clinici caratteristici della KS sono la ginecomastia (aumento di volume di natura benigna della ghiandola mammaria maschile), che può essere mono o bilaterale, l'obesità centripeta, l'aspetto eunucoide (alta statura, arti inferiori lunghi, arti superiori lunghi la cui apertura supera di > 2-5 centimetri l'altezza) e la ridotta androgenizzazione (poca peluria, voce acuta).

In aggiunta, i pazienti con questa sindrome spesso presentano un aumentato rischio di comorbidità associate alla patologia, quali patologie autoimmuni (in particolare patologie tiroidee e lupus

eritematoso sistemico), pneumopatie, eventi cardiovascolari e tromboembolici; altre comorbidità che possono essere associate sono disturbi cognitivi o neuropsichiatrici (deficit dell'attenzione, ritardo dell'apprendimento e del linguaggio). Non è ad oggi chiaro se queste comorbidità associate alle KS siano da ricondursi alla patologia di base o ad altri meccanismi patogenetici.

DIAGNOSI

La diagnosi di KS può essere fatta in età prenatale, in età infantile o in età adolescenziale-adulta. Si stima che la diagnosi prenatale permette l'individuazione del 10% dei casi, mentre il 26-35% viene diagnosticato in epoca post-natale (sulla base del quadro clinico) ed addirittura il 55-64% dei casi non viene diagnosticato. Questi dati dimostrano che la sindrome è gravemente sotto diagnosticata, soprattutto a causa dell'elevata variabilità del fenotipo, che a volte consiste esclusivamente nell'infertilità; non è infatti inusuale fare diagnosi di KS solamente in età adulta in corso di accertamenti per infertilità di coppia.

- Diagnosi prenatale: tramite le tecniche utili a valutare il benessere del feto (screening ginecologico, villocentesi, amniocentesi) è possibile rilevare anomalie genetiche in fase prenatale, tra cui la KS. Le tecniche di diagnosi prenatale sono indicate per le coppie che hanno un elevato rischio di concepire figli con anomalie genetiche (età materna >35 anni; anomalie ecografiche ginecologiche o biochimiche non specifiche rilevate in gravidanza; coppie con precedenti figli affetti da anomalie cromosomiche; anamnesi familiare o personale positiva per patologia cromosomica). Laddove si identifichi in fase prenatale una anomalia genetica (tra cui la KS), è necessario un counseling genetico prenatale per informare la coppia in modo completo sul quadro della gravidanza e sulla prognosi del nascituro.

- Diagnosi in età infantile: in età infantile (0-6 anni), il sospetto di KS può sorgere in caso di criptorchidismo ed ipospadia, specie se associate tra loro o di micropene e di ritardo del linguaggio o alterazioni motorie o cognitive. La notevole variabilità delle manifestazioni cliniche, spesso sfumate o aspecifiche, rende tuttavia spesso difficile porre tale diagnosi in fase infantile. È necessaria una maggior "sensibilità" dei pediatri per rilevare i segni di sospetto in merito. In questa fase, una volta confermata la diagnosi, è compito del pediatra-genetista inquadrare la patologia, anche a seconda dell'età del paziente, e farne diagnosi mediante test genetico (studio del cariotipo).

- Diagnosi in adolescenza-età adulta: come anticipato, non è infrequente porre diagnosi di KS solamente in adolescenza o in età adulta. Questo perché non sempre viene eseguita diagnosi prenatale (che è da suggerire in coppie a rischio per anomalie cromosomiche) e perché il quadro clinico in età infantile resta nella maggior parte dei casi sfumato o aspecifico o del tutto normale. Il sospetto diagnostico sorge quindi in una parte dei casi in età adolescenziale, quando si manifesta in modo più conclamato il quadro clinico della KS; in genere, infatti, i soggetti affetti da KS vanno incontro ad un iniziale normale sviluppo puberale, ma successivamente ad esso manifestano alterazioni cliniche (più o

meno conclamate) dovute in particolare al deficit di testosterone (che si manifesta in genere a seguito della pubertà). Non da ultimo, spesso la diagnosi di KS viene posta solamente in età adulta, quando il paziente si presenta in valutazione andrologica per infertilità o per sintomi da deficit di testosterone (quali disfunzione erettile o calo del desiderio sessuale). Per porre tale diagnosi, come anticipato, vi è necessità di sottoporre il paziente a test genetico (studio del cariotipo), che in genere viene proposto in caso di sospetto clinico di KS o di severa alterazione nei parametri seminali (in particolare < 10 mil/ml di concentrazione spermatica).

FOLLOW-UP E TRATTAMENTO

Il management clinico di follow-up andrologico e generale (una volta posta diagnosi) può essere distinto in:

- 1) esami di base per inquadrare la sindrome ed indirizzare la terapia: anamnesi ed esame obiettivo generale e andrologico, esame del liquido seminale, assetto ormonale gonadico ed ecografia testicolare. E' inoltre necessario che, una volta posta diagnosi, vi sia una consulenza genetica, che spieghi al paziente il rischio di trasmissione della condizione alla eventuale prole;
- 2) esami di approfondimento per inquadrare e trattare le comorbidità associate alla sindrome: esami ematochimici e strumentali (quali assetto calcico, emocromo, esami metabolici, PSA, valutazione cardiovascolare, funzione tiroidea, ecografia mammaria, MOC DEXA);
- 3) diagnostica e terapia della infertilità: nei pazienti con KS, la spermatogenesi è quasi sempre compromessa, ma esiste la possibilità di reperire rari spermatozoi nel liquido seminale (5-10% dei soggetti) e/o nei testicoli mediante biopsia testicolare (30-40% dei soggetti), al fine di utilizzare questi ultimi per procedure di fecondazione assistita (laddove il paziente ricerchi fertilità). Nella KS, il danno alla spermatogenesi è progressivo nel tempo e quindi una diagnosi precoce di patologia è di fondamentale importanza per preservare la fertilità di questi soggetti prima che sia del tutto compromessa. Per tale motivo, è suggerito la ricerca (ed annessa crioconservazione) degli spermatozoi nel liquido seminale o, principalmente, nella biopsia testicolare in età adolescenziale-giovane adulta (indicativamente 18-20 anni);
- 4) terapia dell'ipogonadismo: essa va gestita come la tradizionale terapia sostitutiva con testosterone, suggerita nel paziente affetto da ipogonadismo. Le formulazioni di testosterone maggiormente utilizzate sono gel transdermici (applicazione giornaliera) o iniezioni intramuscolari a lunga durata d'azione (mensili o ogni 12-15 settimane). Accortezza importante è non supplementare in eccesso tale terapia fino a che il paziente non è stato sottoposto a biopsia testicolare (per recupero degli spermatozoi), al fine di non andare incontro ad un ulteriore effetto deprimente sulla spermatogenesi. Nel tempo, la terapia sostitutiva con testosterone può migliorare il desiderio sessuale, la densità minerale ossea, l'anemia, i caratteri sessuali secondari (androgenizzazione), l'obesità, la forza muscolare,

la sindrome metabolica e il diabete mellito/insulinoreistenza. Insieme alla terapia con testosterone, in questi soggetti è indispensabile dal punto di vista clinico un corretto stile di vita (attività fisica, dieta equilibrata, astensione dal fumo). Il paziente con KS necessita di controlli andrologici annuali per la gestione ottimale della terapia con testosterone.