

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

KLINEFELTER SINDROME DI

Codice esenzione RN0690

Definizione

La Sindrome di Klinefelter (SK) è caratterizzata dalla presenza di un cromosoma Y e due o più cromosomi X in un maschio fenotipico. In circa l'80% dei casi si riscontra un cariotipo 47, XXY, nel restante 20% dei casi sono presenti diversi tipi di aneuploidie (48, XXXY; 48,XXYY; 49, XXXXY), mosaicismi 46, XY / 47, XXY o anomalie strutturali del cromosoma X.

La SK è la più frequente causa genetica di infertilità maschile. Ha una prevalenza stimata dello 0,1-0,2% nella popolazione generale (circa 150:100.000 o 1:660) e del 3,1% nei maschi sterili, rappresentando la causa più frequente di ipogonadismo primario maschile. Si stima che solo il 26% venga diagnosticato in epoca postnatale e addirittura il 64% dei casi non venga diagnosticato, indice probabilmente di un difetto diagnostico e/o di ridotte manifestazioni cliniche, tali da non indurre il sospetto diagnostico.

La variabilità del fenotipo dei soggetti affetti da SK potrebbe essere dovuta all'inattivazione di un cromosoma X sul quale si trova il gene del recettore degli androgeni. Tale gene contiene un polimorfismo di ripetizione della tripletta CAG, la cui lunghezza è inversamente proporzionale all'azione degli androgeni. L'inattivazione del cromosoma X avviene preferenzialmente a livello del cromosoma con la tripletta CAG più corta, contribuendo all'ipogonadismo.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti con SK variano a seconda dei soggetti e in relazione all'età. Data l'assenza di caratteristiche cliniche distintive evidenti alla nascita o durante l'infanzia, la diagnosi spesso viene posta nel periodo puberale o in età adulta. La maggior parte dei soggetti Klinefelter vengono, infatti, diagnosticati in età fertile quando, dopo aver tentato il concepimento ed essersi rivolti ad un centro per la sterilità di coppia, ricevono una diagnosi di infertilità da azoospermia. La successiva esecuzione del cariotipo permette l'identificazione diagnostica.

Talvolta la diagnosi può essere sospettata nei primi anni di vita in presenza di segni quali ipospadia, criptorchidismo, micropene.

Tuttavia i cambiamenti fisici legati alla sindrome si rendono di solito evidenti dopo la pubertà che, in questi soggetti, inizia in genere normalmente ma la crescita testicolare si arresta a un volume di circa 4-6 ml.

Il quadro ormonale di questi pazienti è caratterizzato da innalzamento dei valori delle gonadotropine (in particolare l'ormone follicolostimolante - *Follicle-Stimulating Hormone FSH*) con testosterone basso o ai limiti inferiori della normalità.

La spermatogenesi è presente in una bassa percentuale di pazienti con SK: solo il 50% dei ragazzi con SK di età compresa tra 10 e 14 anni presenta cellule germinali alla biopsia testicolare e sono stati riportati rari casi di paternità spontanea. Negli ultimi anni l'avvento delle procedure di estrazione spermatica e di fecondazione in vitro, ha dato alle persone con SK la possibilità di essere fertili.

Al momento della pubertà cambiano anche le proporzioni del corpo. I pazienti sono generalmente alti, con un'augmentata lunghezza degli arti (elevato rapporto arti/tronco). Sviluppano un aspetto eunucoide con

adiposità addominale, spesso compare ginecomastia (38-75%) e, nella metà dei casi, la crescita della barba è ridotta. A 25 anni circa il 70% dei pazienti non trattati presenta un calo della libido.

Anomalie minori sono presenti nel 26% di questi bambini, la più frequente delle quali è la clinodattilia del quinto dito. Tra le anomalie maggiori, presenti nel 18% dei casi, le più frequenti sono la palatoschisi, l'ernia inguinale e la ritenzione testicolare.

Come conseguenza del deficit androgenico, sono a maggior rischio di bassa densità minerale ossea e osteoporosi, ridotta tolleranza glucidica e diabete mellito di tipo 2, fino allo sviluppo di una vera e propria sindrome metabolica. Circa un terzo dei soggetti adulti con SK presenta vene varicose, ulcere da stasi venosa e malattie tromboemboliche, il cui rischio è legato all'ipofibrinolisi dovuta alla carenza di androgeni. È stata notata anche un'aumentata prevalenza di malattie autoimmuni; in particolare, per quanto riguarda il lupus eritematoso sistemico, con una frequenza sovrapponibile a femmine con cariotipo 46, XX.

La maggior parte dei soggetti con SK presenta un livello intellettivo nella norma. Tuttavia il profilo cognitivo dei soggetti SK che hanno avuto diagnosi prenatale, e che pertanto è possibile seguire longitudinalmente, si caratterizza per difficoltà nel linguaggio e nelle competenze linguistiche, evidenziabili in vario grado nel 70-80% dei soggetti con SK durante l'età scolastica. A tali disturbi del linguaggio si associa un aumentato rischio per altri disturbi dello sviluppo e comportamentali: è necessario pertanto uno screening accurato per i disturbi dell'apprendimento, il disturbo da deficit di attenzione ed iperattività (*Attention Deficit-Hyperactivity Disorder - ADHD*) e i disturbi dello spettro autistico. Nelle diverse varianti clinico-citogenetiche di SK è stato rilevato che il numero delle "X" soprannumerarie, correla negativamente con il livello intellettivo: per quanto riguarda il quoziente intellettivo (QI), nei soggetti con aneuploidie atipiche rispetto ai soggetti con "XXY", risultano ulteriormente ridotte le scale verbali, mentre il QI *performance* è meno ridotto. È stata riscontrata un'incidenza dell'1,2% di soggetti maschi in età prepuberale con "XXY" in un gruppo di soggetti con disabilità intellettiva da causa non nota, pertanto vi è un'ulteriore indicazione per effettuare un cariotipo nei soggetti maschi con disabilità intellettiva di natura da determinare.

Gli adulti con SK presentano un aumentato rischio di tumore mammario, mentre l'incidenza di tumori a cellule germinali prevalentemente a sede extratesticolare, in particolare mediastinici e intracranici, è maggiore nei bambini e nei giovani adulti con SK di età inferiore a 30 anni.

Infine, alcuni studi hanno mostrato un'aumentata morbilità e mortalità. In particolare è stato riscontrato un aumento del rischio di morte di 1,4-1,5 volte dei soggetti affetti da SK dovuto a varie cause, tra cui quelle cardiovascolari, infezioni, malattie respiratorie, malattie neurologiche, disordini endocrini (in particolare diabete, obesità, sindrome metabolica) e malformazioni congenite.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)

I principali segni clinici della SK non sono patognomonic, spesso sono presenti in associazione, ma soprattutto debbono essere messi in relazione con l'età del paziente.

Le seguenti caratteristiche costituiscono utili elementi clinici diagnostici, specie nel giovane e nell'adulto:

- discordanza tra la normale progressione dello sviluppo puberale (sviluppo dell'asta, pigmentazione scrotale, sviluppo dei caratteri sessuali secondari) e il mancato incremento volumetrico dei testicoli
- disturbi del linguaggio
- disturbi dell'apprendimento
- disturbi comportamentali
- alta statura in relazione all'età
- ginecomastia e aspetto eunucoide
- ipogonadismo
- infertilità

Epoca neonatale

In genere non sono evidenti segni della sindrome ed i neonati SK sono per lo più indistinguibili dai controlli normali.

Possono talvolta essere presenti:

- anomalie genitali (le più frequenti sono micropene, criptorchidismo, scroto bifido e ipospadia)

Infanzia

Per lo più non sono evidenti segni clinici. Possono essere presenti:

- disturbi del linguaggio
- lieve ritardo psicomotorio e/o impaccio psicomotorio
- difficoltà attentive e della relazione
- disturbi dell'apprendimento
- alta statura in relazione all'età e al target genetico
- alterato rapporto tra segmento scheletrico superiore e segmento scheletrico inferiore
- ginecomastia
- anomalie genitali (le più frequenti sono micropene, criptorchidismo, scroto bifido e ipospadia)

Adolescenza

Molti ragazzi con SK entrano normalmente nella pubertà, ma tendono ad avere concentrazioni di testosterone progressivamente decrescenti durante l'adolescenza e l'età adulta.

In genere sono presenti:

- discordanza tra la normale progressione dello sviluppo puberale (sviluppo dell'asta, pigmentazione scrotale, sviluppo dei caratteri sessuali secondari) e il mancato incremento volumetrico dei testicoli
- ipogonadismo ipergonadotropo
- ginecomastia e aspetto eunucoide
- alta statura in relazione all'età
- scarso sviluppo dell'apparato pilifero
- scarso sviluppo muscolare

Possono essere presenti:

- difficoltà nel linguaggio
- disturbi dell'apprendimento
- disturbo depressivo e d'ansia
- disturbi psicotici (non correlati al livello intellettivo)

Età adulta

- infertilità (azoospermia, oligozoospermia)
- disturbi sessuali (calo della libido e/o disfunzione erettile)
- ipogonadismo ipergonadotropo
- ipotrofia testicolare (<5 ml)
- ginecomastia
- riduzione caratteri sessuali secondari
- statura superiore al target genetico
- disturbi dell'umore
- disturbi psicotici

I principali segni clinici e le patologie d'organo che possono essere variamente associati tra di loro, sono riassunti nella tabella in Appendice I.

Criteria diagnostici

Criteria di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

ELEMENTI CLINICI

Non applicabile.

DATI LABORATORISTICI

Non applicabile.

ELEMENTI STRUMENTALI

Non applicabile.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Il criterio essenziale per stabilire la diagnosi di SK è il riscontro, in un soggetto con fenotipo maschile, di due o più cromosomi X e almeno un cromosoma Y all'esecuzione del cariotipo sui linfociti periferici.

Tutti i soggetti con sospetta SK devono eseguire un cariotipo dopo la nascita, senza limite di età, anche se eseguito in epoca prenatale.

Secondo le linee guida europee (*European Cytogeneticists Association - ECA*) e italiane (*Società Italiana di Genetica Umana - SIGU*) il cariotipo standard prevede l'analisi di 16 metafasi. Nel caso di riscontro di uno o più cromosomi X sovrannumerari in tutte le cellule, non è necessario procedere all'analisi di altre metafasi. Nel caso di sospetto mosaicismo, si procede fino all'analisi di almeno 50-100 metafasi.

Semberebbe essere utile la determinazione della lunghezza delle triplette CAG del gene AR ed il loro stato di inattivazione ai fini terapeutici, ma le evidenze sono limitate a pochi studi.

In Appendice II è presentato un approfondimento in merito alla diagnosi prenatale di SK.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: ***"L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara"***.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE

Non applicabile.

Criteria terapeutici

TERAPIE MEDICHE

Ipogonadismo

- Androgeni

Alla pubertà, quando i livelli di gonadotropine aumentano e i livelli di testosterone tendono a diminuire, è necessario instaurare un trattamento sostitutivo con testosterone per favorire lo sviluppo e il mantenimento dei caratteri sessuali secondari e assicurare una mineralizzazione ossea e uno sviluppo muscolare adeguati. Tale terapia, da effettuarsi per tutta la vita, dovrebbe essere iniziata il più precocemente possibile per evitare i sintomi e le sequele legate al deficit di androgeni, quali osteoporosi, obesità, diabete e sindrome metabolica.

La terapia sostitutiva con testosterone determina un aumento della mascolinità, della forza, della libido, della densità minerale ossea e lo sviluppo di peluria sul corpo. Inoltre, da alcuni studi è emersa un'azione positiva sul comportamento e sull'autostima, anche se non sempre confermata.

Le preparazioni di testosterone attualmente in uso si basano sulla somministrazione per via intramuscolare, orale, transdermica o con impianti subdermici. Da alcuni anni è stata introdotta una formulazione di testosterone undecanoato che permette l'iniezione a intervalli di 3 mesi.

La terapia sostitutiva, nonostante corregga i sintomi legati al deficit di androgeni, non ha un effetto positivo sulla fertilità, anzi è stato riportato in letteratura un possibile effetto negativo del testosterone sulla fertilità, in quanto il testosterone bloccherebbe la spermatogenesi allo stadio della differenziazione degli spermatozoi.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteria per iniziare la terapia	Criteria per terminare la terapia
Testosterone undecanoato capsule (Andriol®)	80-160 mg/die	Terapia sostitutiva	Vedi testo
Testosterone undecanoato soluzione iniettabile (Nebid®)	1 g ogni 10-14 settimane, i.m.	Terapia sostitutiva	Vedi testo
Testosterone adesivo buccale (Striant®)	60 mg/die	Terapia sostitutiva	Vedi testo
Testosterone gel cutaneo (Testim®; Testogel®; Androgel®; Tostrex®)	50 mg/die oppure 40-60 mg/die a seconda del prodotto utilizzato	Terapia sostitutiva	Vedi testo
Testosterone cerotto (Testopatch®)	4.8 mg/die	Terapia sostitutiva	Vedi testo
Testosterone enantato fiale 250 mg/2 ml (Testoenant®)	250 mg i.m. ogni 2-3 settimane	Terapia sostitutiva	Vedi testo
Testosterone propionato (Testovis®)	250 mg i.m. ogni 2-3 settimane	Terapia sostitutiva	Vedi testo
Testosterone esteri in associazione (Testoviron®; Sustanon®)	250 mg i.m. ogni 2-3 settimane	Terapia sostitutiva	Vedi testo

NOTA

Il dosaggio da utilizzare indicato in tabella è quello per l'adulto.

In età adolescenziale, per l'induzione dello sviluppo puberale, la dose di partenza di testosterone dovrà essere minore (50-100 mg i.m./mese) per evitare una rapida virilizzazione e un'eccessiva maturazione

ossea e gradualmente aumentata in 2-5 anni fino a raggiungere la dose definitiva dell'adulto.

Altri trattamenti medici:

Trattamento per ridotta tolleranza glucidica o diabete, se presenti (dieta povera di zuccheri, ipoglicemizzanti orali, insulina)

Trattamento per sovrappeso/obesità, se presente (schema dietetico ipocalorico, regolare attività fisica aerobica)

Dieta povera di lipidi, se presente dislipidemia ed eventualmente trattamento medico

Trattamento antipertensivo, se presente ipertensione arteriosa

Trattamento per problematiche cardiache, se presenti

Trattamento con ormoni tiroidei, se presente ipotiroidismo

Trattamento per ginecomastia (diidrotosterone, antiestrogeni – clomifene e tamoxifene, inibitori dell'aromatasi – testolattone): non sempre la terapia medica è efficace

Trattamento dell'anemia: l'anemia migliora con la terapia ormonale

Trattamento dentistico/ortodontico, se problemi odontoiatrici

Profilassi antibiotica nei soggetti con malformazioni cardiache

Trattamento/prevenzione di osteopenia/osteoporosi:

- incoraggiare assunzione adeguata di calcio nella dieta (almeno 1000 mg/die di calcio < 10 anni; 1200 - 1500 mg/die dopo gli 11 anni); questo può comportare assunzione di supplementazione orale di calcio e vitamina D;

- non indicato l'utilizzo dei bifosfonati in età pediatrica; può essere indicato in età adulta.

Trattamento farmacologico con neurolettici e/o antidepressivi nei pazienti con importante presenza di patologia psichiatrica

Trattamento con antiepilettici, se necessario (possibile associazione con epilessia)

INTERVENTI CHIRURGICI

Infertilità

Gli spermatozoi dovrebbero essere ricercati in primis nell'eiaculato e, successivamente, se non individuati, recuperati con tecniche di estrazione testicolare. Meno del 10% delle diagnosi di SK sono fatte prima della pubertà e solo una minoranza degli uomini con SK ha una conta variabile di spermatozoi nell'eiaculato tale

da consentire la criopreservazione per future gravidanze. Se gli spermatozoi non sono presenti nell'eiaculato e i livelli di FSH continuano ad aumentare, l'alternativa per il recupero degli spermatozoi è fornita dall'estrazione intratesticolare (testicular sperm extraction - TESE), soprattutto dalla tecnica microchirurgica (micro-TESE).

Attualmente non è noto quale sia il periodo ottimale per l'estrazione degli spermatozoi e quale il più adeguato trattamento ormonale da effettuare prima. Alcuni dati sembrano evidenziare che il testosterone iniettabile possa ridurre la percentuale di estrazione spermatica perché può favorire la degenerazione testicolare e sopprime i livelli di LH e FSH. Nei casi in cui il soggetto con SK abbia bisogno di una terapia con testosterone, alcuni suggeriscono l'uso di testosterone topico che, a differenza del primo, non sopprime in eccesso LH e FSH.

Per aumentare i livelli di testosterone intratesticolare, e quindi la possibilità di estrazione spermatica con la TESE, è stato proposto l'uso di gonadotropina corionica umana (HCG). Dato che l'HCG aumenta anche i livelli di estradiolo, è stato consigliato di utilizzarlo in concomitanza con un inibitore dell'aromatasi.

Il successo delle procedure di estrazione degli spermatozoi nei pazienti affetti da SK nella variante senza mosaico è del 44% (con una variabile, a seconda degli studi, compresa tra il 16 e il 60%) con una percentuale maggiore con la micro-TESE. L'impiego di queste tecniche ha permesso la nascita di bambini da pazienti affetti da tale forma, con un tasso di nati vivi del 20-46%.

La maggior parte dei bambini nati dopo iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI) di uomini affetti da SK, presenta un cariotipo normale. L'incidenza di iperplodia dei cromosomi sessuali varia dallo 0,9% al 2,5% nelle forme con mosaicismo e dal 2,5% al 21,6% nelle forme senza mosaicismo.

Inoltre, è stata riscontrata un'aumentata frequenza di aneuploidie cromosomiche negli spermatozoi degli uomini con SK, soprattutto a carico dei cromosomi 13, 18 e 21. Si ritiene quindi fondamentale un adeguato counselling genetico.

Altri interventi chirurgici

Chirurgia cardiaca e vascolare, quando necessario

Chirurgia urologica, quando necessario

Chirurgia plastica (mastectomia o liposuzione per ginecomastia)

Chirurgia otorinolaringoiatrica (palatoschisi)

PIANO RIABILITATIVO

Una buona riabilitazione è strettamente dipendente da un'accurata valutazione.

La maggior parte dei soggetti con SK presenta un livello intellettuale nei limiti di norma. Il profilo cognitivo si caratterizza da un quoziente verbale (QIV) più compromesso rispetto al quoziente di performance (QIP). Nel 65-70% di questi soggetti si osservano infatti diverse difficoltà nel linguaggio e nelle competenze linguistiche. A fronte di una buona intenzionalità comunicativa e di buone competenze non verbali, i soggetti con SK presentano scarse abilità sia nel linguaggio espressivo che recettivo, sebbene quest'ultimo appaia meno compromesso dell'espressivo. Tali fragilità possono avere delle ricadute sulle abilità comunicative e sociali di questi soggetti. In età scolare possono essere evidenziate difficoltà negli apprendimenti sia nella lettura, sia nella scrittura e nelle abilità matematiche (spesso meno compromesse rispetto la lettura). Diversi

studi segnalano una compromissione delle funzioni esecutive con un aumentato rischio di sviluppare un disturbo dell'attenzione ed iperattività (nel 65% dei casi). Si osservano, inoltre, difficoltà nella memoria verbale a breve termine e nella memoria visiva associate a difficoltà visuospaziali e visuoperceptive. I pazienti con SK, indipendentemente dall'età, possono presentare una motricità poco modulata con un impaccio psicomotorio più evidente nella motricità grossolana. Possono essere presenti una difficoltà di coordinazione con problemi di equilibrio e difficoltà di coordinazione motoria fine, ridotte velocità e abilità manuale, aggravate dal tremore, che compare frequentemente nella SK. In letteratura sono inoltre segnalati disturbi comportamentali dello spettro autistico e disturbo dell'attenzione ed iperattività. Durante l'adolescenza sono frequenti i comportamenti di isolamento, ansia e fragilità emotive con vissuti depressivi. Una bassa stima di sé può essere osservata in alcuni pazienti che hanno un maggior rischio di sviluppare un disturbo d'ansia, depressione e difficoltà nelle relazioni interpersonali. La SK costituisce inoltre un fattore di rischio per disturbi dello spettro psicotico.

In Appendice III è presentata la valutazione neuropsichiatrica e neuropsicologica per i pazienti con SK.

In Appendice IV vengono elencati interventi riabilitativi che andranno via via modulati a seconda delle caratteristiche del soggetto, ma soprattutto integrati tra loro nell'ottica di una presa in carico globale che tenga conto della partecipazione dei genitori/caregiver e del paziente, laddove possibile.

Aspetti assistenziali

Prevista invalidità civile (età adulta)

Prevista indennità integrativa (età pediatrica)

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta il documento: ***"Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara"***.

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Il protocollo di follow-up può essere suddiviso a seconda della fase maturativa del paziente: fase prepuberale, puberale e adulta.

Follow up per l'età pre-puberale (<10 anni):

Valutazione auxo-antropometrica (altezza, peso, proporzioni corporee, circonferenza addome, volume testicolare, stadio puberale, ginecomastia): ogni 1-2 anni

Determinazione della pressione arteriosa (PA): almeno una volta prima dei 10 anni. Se alterata, monitoraggio PA delle 24 ore

Valutazione neuropsichiatrica (NPI): dai 2-3 anni, poi su indicazione clinica

Valutazione logopedica: dai 2-3 anni, poi su indicazione clinica

Consulenza psicologica: su indicazione clinica

Consulenza genetica

Esami emato-biochimici:

- emocromo e funzionalità epatica almeno una volta prima dei 10 anni

Valutazione endocrino-metabolica:

- Ormone tireostimolante (Thyroid-stimulating hormone, TSH): almeno una volta prima dei 10 anni; tetraiodotironina libera (FT4), anticorpi anti-tiroide ed ecografia tiroidea, se alterazione della funzionalità tiroidea
- Glicemia, insulinemia: almeno una volta prima dei 10 anni, eventualmente test da carico orale di glucosio (Oral Glucose Tolerance Test - OGTT) ed emoglobina glicata (HbA1c)
- Metabolismo lipidico: almeno una volta prima dei 10 anni
- Beta-HCG (gonadotropina corionica umana): su indicazione clinica
- Calcio, fosforo, 25-OH-vitamina D: almeno una volta prima dei 10 anni
- Densitometria assiale a raggi X (DEXA): almeno una volta prima dei 10 anni
- Radiografia (Rx) mano-polso sinistro per valutazione età ossea: su indicazione clinica

Valutazione cardiologica, elettrocardiogramma (ECG) ed ecocardiogramma: almeno una volta prima dei 10 anni in assenza di patologia cardiovascolare, altrimenti in base a valutazione cardiologica

Ecografia testicolare: su indicazione clinica

Ecografia mammaria: su indicazione clinica

Rx torace e/o Tomografia Computerizzata (TC) torace: su indicazione clinica

Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) encefalo: su indicazione clinica

Follow up specifico per l'età puberale (10-18 anni):

Valutazione auxo-antropometrica (altezza, peso, proporzioni corporee, circonferenza addome, volume testicolare, stadio puberale, ginecomastia): ogni 6-12 mesi

Determinazione della PA: 1 volta/anno. Se alterata, monitoraggio PA delle 24 ore

Esami emato-biochimici:

- Emocromo e funzionalità epatica: 1 volta/anno

Valutazione endocrino-metabolica:

- TSH: 1 volta/anno. FT4, Anticorpi anti-tiroide e ecografia tiroidea se alterazione della funzionalità tiroidea

- Glicemia, insulinemia: 1 volta/anno, eventualmente OGTT e HbA1c
- Metabolismo lipidico: 1 volta/anno
- Beta-HCG : 1 volta/anno
- LH, FSH, testosterone, estrogeni, globulina legante gli ormoni sessuali (Sex Hormone Binding Globulin - SHBG), inibina B:
 - se pubertà spontanea ogni 6-12 mesi
 - se inizio terapia sostitutiva ogni 3-6 mesi
- Calcio, fosforo, 25-OH-vitamina D: 1 volta/anno
- DEXA: 1 volta/anno
- Rx mano-polso sinistro per valutazione età ossea: 1-2 volta/anno fino a raggiungimento della statura definitiva

Spermiogramma: da valutare con il paziente

Valutazione cardiologica, ECG ed ecocardiogramma: su indicazione clinica

Ecografia testicolare: su indicazione clinica

Ecografia mammaria: su indicazione clinica

Rx torace e/o TC torace: su indicazione clinica

RMN encefalo: su indicazione clinica

Valutazione NPI: su indicazione clinica

Valutazione logopedica: su indicazione clinica

Consulenza psicologica: su indicazione clinica

Consulenza genetica

 Follow up per l'età adulta (> 18 anni):

Esame fisico (altezza, peso, proporzioni corporee, circonferenza addome, volume testicolare, ginecomastia):
 1 volta/anno

Esplorazione rettale: 1 volta/anno

Determinazione della PA: 1 volta/anno. Se alterata monitoraggio PA delle 24 ore

Esami emato-biochimici:

- Emocromo e funzionalità epatica: 1 volta/anno

Valutazione endocrino-metabolica:

- TSH: 1 volta/anno. FT4, anticorpi anti-tiroide e ecografia tiroidea se alterazione della funzionalità tiroidea
- Glicemia, insulinemia: 1 volta/anno, eventualmente OGTT e HbA1c
- Metabolismo lipidico: 1 volta/anno
- LH, FSH, testosterone, estrogeni, SHBG, inibina B: 1 volta/anno
- Beta-HCG: 1 volta/anno
- Calcio, fosforo, 25-OH-vitamina D: 1 volta/anno
- DEXA: ogni 4-5 anni (a cadenza biennale se T score < -2.0)

Spermiogramma: su indicazione clinica

Antigene prostatico specifico (PSA): 1 volta/anno

Valutazione cardiologica, ECG ed ecocardiogramma: su indicazione clinica

Ecografia mammaria: su indicazione clinica

Ecografia testicolare e prostatica: su indicazione clinica

Rx torace e/o TC torace: su indicazione clinica

RMN encefalo: su indicazione clinica

Consulenza psicologica: su indicazione clinica

Consulenza psichiatrica: su indicazione clinica

Consulenza genetica

Consulenza per la fertilità per Testicular Sperm Extraction (TESE) ed Intracytoplasmatic Sperm Injection (ICSI)

Legenda:

TSH = Thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante

FT4 = tetraiodotironina libera

OGTT = Oral Glucose Tolerance Test; test da carico orale di glucosio

HbA1c = emoglobina glicata

Beta-HCG = human chorionic gonadotropin; gonadotropina corionica umana

SHBG = Sex Hormone Binding Globulin

DEXA = Densitometria assiale a raggi X

TC = Tomografia Computerizzata

RMN = Risonanza Magnetica Nucleare

Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica

Indicazioni

- Pediatra
- Endocrinologo pediatra
- Endocrinologo dell'adulto
- Urologo/Andrologo
- Genetista
- Neuropsichiatra infantile
- Psicologo
- Psichiatra
- Cardiologo
- Chirurgo
- Oncologo
- Radiologo
- Specialista di sterilità
- Dentista, ortodontista
- Personale paramedico: infermiere, dietista, logopedista, fisioterapista, psicomotricista
- Assistenti sociali

Secondo indicazione clinica.

Appendice I

TABELLA 1 - PRINCIPALI SEGNI CLINICI E PATOLOGIE D'ORGANO NELLA SINDROME DI KLINEFELTER

(Modificata da: Bojesen A and Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. Nat Clin Pract Urol. 2007; 4:192-204 e Foresta C, Lenzi A. La sindrome di Klinefelter. Commissione SIAMS per le malattie rare, CLEUP SC 2010).

CARATTERISTICHE	FREQUENZA (%)
ADULTI	
Infertilità	> 99
Testicoli piccoli (< 4 ml)	> 95
Azoospermia	> 95
Livelli aumentati di gonadotropine	> 95
Livelli ridotti di testosterone	63-85
Ridotta peluria facciale	60-80
Ridotta peluria pubica	30-60
Ginecomastia	38-75
Ridotta forza muscolare	70
Calo della libido e/o disfunzione erettile	70
Adiposità addominale	circa 50
Intolleranza glucidica o diabete mellito di tipo 2	10-40
Sindrome metabolica	46
Osteopenia	circa 40
Osteoporosi	10
Fratture femorali	rischio aumentato di 2-40 volte
Prolasso della valvola mitralica Altri (difetto del setto interventricolare, tetralogia di Fallot, pervietà del dotto arterioso, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva)	< = 55
Vene varicose	40
Taurodontismo	40
Tumore mammario	rischio aumentato di circa 50 volte
Tumore mediastinico	rischio aumentato di circa 500 volte
Linfoma non-Hodgkin	rischio aumentato di circa 3-4 volte
Ipotonia del tronco	68
Iperlassità legamentosa di gomito e anche	50
BAMBINI	
Disabilità nell'apprendimento	> 75
Ritardo nello sviluppo del linguaggio	> = 40
Deficit di memoria uditivo-verbale	50-80
Disabilità di lettura, scrittura, aritmetica	50
Ginecomastia	38-75
Maggiore altezza	> = 30
Ridotta dimensione peniena	10-25
Disturbi psichiatrici	25
Cancro mediastinico	rischio aumentato di circa 500 volte
Criptorchidismo	27-37
Piede piatto	30-40
Ritardo dello sviluppo puberale	50

CARATTERISTICHE	FREQUENZA (%)
Pseudotorcicollo	20
Malformazioni congenite (pectus excavatum, palatoschisi, ernia inguinale, ipertelorismo, clinodattilia o displasia del gomito, micropene, scroto bifido e ipospadia)	circa 18

Appendice II

DIAGNOSI PRENATALE DI SINDROME DI KLINEFELTER

Circa 1 individuo maschio su 600-800 presenta cariotipo 47 XXY e tuttavia, se pure tali maschi sono infertili, è possibile che molti di loro, se non la maggior parte, non riferiscano altri problemi/segni/sintomi associati con la sindrome di Klinefelter e possano vivere un'esistenza del tutto normale.

Questo dato va tenuto presente nella comunicazione di una diagnosi prenatale citogenetica, eseguita per altri motivi (età materna avanzata, ansietà...), e che rilevi fortuitamente un cariotipo 47, XXY.

L'informazione alla coppia del rilevamento di una "anomalia cromosomica" ed una descrizione incorretta del possibile fenotipo, possono infatti grandemente influenzare le scelte della coppia.

Per questi motivi è indispensabile che la prima informazione del risultato di una diagnosi prenatale venga fornita dallo specialista con specifica esperienza e preferibilmente nell'ambito di una consulenza genetica.

Un'ampia letteratura concorda che l'informazione corretta e fornita nell'ambito di una consulenza genetica è in grado di supportare in modo significativo le scelte riproduttive della coppia.

Appendice I

VALUTAZIONE NEUROPSICHIATRICA E NEUROPSICOLOGICA NEI SOGGETTI CON SINDROME DI KLINEFELTER

I test di valutazione devono essere scelti a seconda dell'età dei pazienti e delle loro specifiche condizioni cliniche, che verranno valutate durante il colloquio e l'osservazione clinica preliminare.

Per bambini fino ai 10 anni di età, il protocollo di valutazione è così composto:

Valutazione del livello di sviluppo cognitivo

- Scala Griffiths': 0-8 anni
- WPPSI III: 3,9 – 6,8 anni
- WISC III (IV): a partire dai 6 anni

Valutazione della comunicazione

- Mac Arthur (questionario per i genitori): 0-3 anni
- TPL (vocabolario interno): 1-3 anni
- Peabody (vocabolario interno): dai 2,6 anni
- TVL (vocabolario espressivo e comprensione): 2,6 – 6 anni
- Boston Naming Test (vocabolario espressivo): dai 4 anni
- TCGB (comprensione morfosintattica): 3,6 – 8 anni
- TROG 2 (comprensione morfosintattica): dai 4 anni
- PVM (capacità metalinguistiche): 8-12 anni

Valutazione neuropsicologica e degli apprendimenti (dai 5 anni in poi)

- BVN (Memoria BT verbale)
- BVN (test di Corsi: memoria visuo-spaziale)
- CPT (attenzione)
- BVN (attenzione visiva selettiva)
- VMI (integrazione visuo-motoria e percettiva): dai 3 anni
- Figura di REY semplice o complessa
- Test per la valutazione dei DSA (lettura- scrittura- calcolo)

Valutazione del comportamento e degli aspetti emotivi

- CBCL (questionario comportamentale per i genitori): dall'anno e mezzo
- CONNERS' (questionario su ADHD per i genitori): dai 3 anni
- SAFA (questionario autosomministrato per ansia e depressione): dai 6 anni

Per ragazzi dai 10 ai 18 anni di età, il protocollo di valutazione è così composto:

Valutazione del livello cognitivo

- WISC: fino ai 16 anni
- WAIS: dai 16 anni

Valutazione della comunicazione

- Peabody (vocabolario interno)

- TROG 2 (comprensione morfosintattica)
- Boston Naming Test (vocabolario espressivo)
- BVN (denominazione lessicale): dai 12 anni
- PVCMM (capacità metalinguistiche): fino ai 12 anni

Valutazione neuropsicologica e degli apprendimenti

- BVN (Memoria BT verbale)
- BVN (test di Corsi: memoria visuo-spaziale)
- BVN (attenzione visiva selettiva)
- CPT (attenzione)
- VMI (integrazione visuo-motoria e percettiva)
- Figura di Rey semplice e complessa
- Test per la valutazione dei DSA (lettura-scrittura e calcolo)

Valutazione del comportamento e degli aspetti emotivi

- CBCL (questionario comportamentale per i genitori)
- CBCL (questionario autosomministrato): dagli 11 anni
- CONNERS' (questionario su ADHD autocompilato): fino ai 17 anni
- SAFA (questionario autosomministrato per ansia e depressione)

Appendice I

INTERVENTI RIABILITATIVI

Di seguito vengono elencati gli interventi riabilitativi usualmente opportuni, che andranno via via modulati a seconda delle caratteristiche del soggetto ma soprattutto integrati tra loro nell'ottica di una presa in carico globale, che tenga conto della partecipazione dei genitori/caregiver e del paziente, laddove possibile.

Sarà anche da considerare l'impostazione di piani di trattamento nell'ottica della transizione attraverso le diverse età della vita e verso l'età adulta, in modo tale che la famiglia e i pazienti possano contare su centri di riferimento dedicati, e si sentano accompagnati nel proprio territorio favorendo l'avvio degli interventi riabilitativi più opportuni nei luoghi di vita.

Il raccordo stabile e costante tra centri di riferimento e servizi territoriali è fondamentale per garantire l'adeguatezza degli interventi.

Gli interventi, inoltre, devono poter essere sempre personalizzati in base alle caratteristiche dell'utente, della sua famiglia, dell'ambiente, dell'età, degli appuntamenti evolutivi e delle priorità conseguenti, in un'ottica di prevenzione delle sequele in base a quanto noto della storia naturale della patologia. L'obiettivo evolutivo non deve infatti essere la normalizzazione dei deficit esistenti, ma la qualità di vita del soggetto e dei familiari, la partecipazione e l'inclusione scolastica e sociale.

- Terapia neuropsicomotoria.

In generale, superato il trattamento fisioterapico può consentire al bambino uno sviluppo/integrazione delle componenti psicomotorie ed in particolare di equilibrio statico e dinamico, integrazione del sé corporeo, lo sviluppo di processi attentivi e dello scambio comunicativo. Spesso sono inoltre presenti alterazioni di dominanza manuale e di lateralizzazione funzionale, che si avvantaggiano di terapia psicomotoria.

- Terapia logopedica

L'intervento logopedico precoce è indicato nei bambini con ritardo del linguaggio più o meno associato a ritardo/disabilità intellettivo/cognitiva, qualora siano assolti i pre-requisiti alla comunicazione. Nei soggetti con competenze più evolute, pur nella consistente variabilità dei quadri, l'intervento rieducativo in ambito logopedico potrà prevedere obiettivi sia per il miglioramento del pattern articolatorio che, nei limiti del possibile, della comprensibilità dell'eloquio. Inoltre, in considerazione della frequente compromissione della comprensione grammaticale e sintattica, potrà essere previsto un intervento specifico su questi obiettivi, differenziato in funzione di età e competenze cognitive generali.

Per quanto riguarda il linguaggio espressivo, in diverse situazioni può essere utile un intervento volto a migliorare la pianificazione sequenziale (sequenza fonemi anche all'interno della parola) e l'organizzazione della frase e soprattutto del discorso.

L'intervento relativo alla dimensione dell'apprendimento del linguaggio scritto, ha spesso una dimensione più legata alla individuazione di specifiche facilitazioni esecutive (specie per l'aspetto di produzione).

Lavoro di sostegno agli apprendimenti.

- Riabilitazione neuropsicocognitiva (ad esempio: Metodo Feuerstein)

Sul piano cognitivo è indicato il trattamento con il metodo Feuerstein, un trattamento di riabilitazione cognitiva carta-matita indirizzato al potenziamento delle funzioni cognitive carenti o emergenti.

E' molto utilizzato anche nei disturbi dell'apprendimento. L'applicazione sistematica del metodo ha ricadute sul versante del controllo comportamentale e sulle prestazioni cognitive dei soggetti, in linea con le evidenze tratte dall'esperienza delle neuroscienze a sostegno della modificabilità cognitiva strutturale.

Lo scopo è di promuovere un atteggiamento di controllo sui propri comportamenti e abituare ad adottare sistematicamente una procedura che preveda di stabilire obiettivi, considerare varie possibilità d'azione,

fissare l'attenzione, scegliere una risposta e verificare il risultato. Parallelamente, vengono suggeriti accorgimenti per contenere l'impulsività e l'incapacità di attendere, evitare la caduta dell'attenzione durante le attività, evitare la mancanza di partecipazione e l'incostanza nel terminare i compiti, completare in tempo i compiti assegnati, ovviare ad una scarsa abilità manuale alla scrittura, migliorare la scarsa stima di sé.

- Ambito neuropsicologico

L'intervento rieducativo potrà prevedere – specie in una prima fase e con bambini più piccoli - interventi mirati a migliorare l'integrazione delle competenze, la motivazione all'apprendimento, l'organizzazione di modelli di apprendimento anche grazie a ri-abilitazione cognitivo-comportamentale dell'integrazione percettiva.

In una fase successiva gli obiettivi sono da individuare in prevalenza nel miglioramento dell'integrazione (sia in entrata, che in uscita).

- Intervento di sostegno psicologico

Tali interventi sono indicati per prevenire, soprattutto in età adolescenziale, lo sviluppo di comportamenti ansiosi e depressivi e sostenere l'autostima, in particolare nei soggetti che hanno avuto una diagnosi tardiva.

- Tecniche di rilassamento

Per la gestione dei sintomi ansiosi, sono utili l'insegnamento del rilassamento neuromuscolare e del controllo della respirazione.

- Terapia comportamentale

L'approccio comportamentale è finalizzato ad aiutare il paziente a modificare i propri comportamenti/sintomi problematici, avvalendosi di tecniche d'intervento basate sul concetto di condizionamento e decondizionamento. Tali tecniche risultano appropriate al fine di ottenere l'estinzione o la rimodulazione di risposte comportamentali e psicofisiologiche avverse.

- Sostegno a genitori, fratelli e sorelle, e al contesto di vita attraverso l'attivazione di gruppi di consultazione condivisa, auto-mutuo aiuto e percorsi di Educazione Terapeutica, come richiesto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization - WHO).

- Gli interventi psicoeducazionali centrati sulla famiglia e sulla scuola hanno lo scopo di modificare il comportamento ed insegnare l'autocontrollo e si basano sull'apprendimento:

- 1) di tecniche cognitive, metacognitive e comportamentali rivolte al minore
- 2) di strategie per la strutturazione dell'ambiente, rivolte sia a genitori che ad insegnanti.

- Gli "Spazi sollievo" per la gestione del tempo libero dei pazienti, concedendo tempi di riposo alle famiglie, sono facilitatori del miglioramento della qualità di vita per tutto il nucleo.

- Difficoltà neurocognitive e psicosociali

La maggior parte dei pazienti ha un'intelligenza nella norma, tuttavia oltre la metà dei soggetti affetti presentano problemi relativi alle funzioni linguistiche ed esecutive. Spesso sono infatti presenti ritardo dello sviluppo del linguaggio, disabilità linguistiche, difficoltà scolastiche nelle materie letterarie, ma anche in matematica e nel problem solving. Tali aspetti devono pertanto essere attentamente seguiti da figure competenti.

Durante l'adolescenza sono frequenti i comportamenti di isolamento, ansia e immaturità. Una bassa stima di sé può essere osservata in alcuni pazienti che hanno un maggior rischio di ansietà, depressione, difficoltà

nelle relazioni interpersonali, in particolare affettive.

Inoltre possono essere riscontrati dei disturbi psichiatrici. È noto da tempo che la SK costituisce un rischio significativo per disturbi dello spettro psicotico, ad insorgenza in età tardo adolescenziale-adulta.

In caso di importanti difficoltà neurocognitive, è indicato un percorso terapeutico assistenziale specialistico.

- Difficoltà di sviluppo motorio

Possono essere presenti una difficoltà di coordinazione con problemi di equilibrio e difficoltà di coordinazione motoria fine, ridotte velocità e abilità manuali, aggravate dal tremore, che compare frequentemente nella SK. Questi aspetti necessitano di kinesiterapia e psicomotricità.

Bibliografia essenziale

- Ross JL, Roeltgen DP, Kushner H, Zinn AR, Reiss A, Bardsley MZ, et al.
Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome.
Pediatrics. 2012 Apr;129(4):769-78.
- Savic I.
Advances in research on the neurological and neuropsychiatric phenotype of Klinefelter syndrome.
Curr Opin Neurol. 2012 Apr;25(2):138-43.
- Bojesen A, Gravholt CH.
Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY).
Acta Paediatr. 2011 Jun;100(6):807-13.
- Turriff A, Levy HP, Biesecker B.
Prevalence and psychosocial correlates of depressive symptoms among adolescents and adults with Klinefelter syndrome.
Genet Med. 2011 Nov;13(11):966-72.
- Sawalha AH, Harley JB, Scofield RH.
Autoimmunity and Klinefelter's syndrome: when men have two X chromosomes.
J Autoimmun. 2009 Aug;33(1):31-4.
- Boada R, Janusz J, Hutaff-Lee C, Tartaglia N.
The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: a review of the literature including genetic and hormonal factors.
Dev Disabil Res Rev. 2009;15(4):284-94
- Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, Takenaka A, Fujisawa M.
Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome.
Urology. 2008 Jun;71(6):1109-13.
- Bojesen A, Gravholt CH.
Klinefelter syndrome in clinical practice.
Nat Clin Pract Urol. 2007 Apr;4(4):192-204.
- DeLisi LE, Maurizio AM, Svetina C, Ardekani B, Szulc K, Nierenberg J, et al.
Klinefelter's syndrome (XXY) as a genetic model for psychotic disorders.
Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2005 May 5;135B(1):15-23.
- Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA; United Kingdom Clinical Cytogenetics Group.
Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study.
J Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;90(12):6516-22.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E.
Klinefelter's syndrome.

Lancet. 2004 Jul 17-23;364(9430):273-83.

Foresta C, Lenzi A.

La sindrome di Klinefelter.

Commissione SIAMS per le Malattie Rare.

C.L.E.U.P. Coop. Libreria Editrice Università di Padova; feb 2010.

Il presente documento è stato prodotto nell'ambito del progetto: Sviluppi della rete regionale per le malattie rare in Lombardia - d.g.r. n. VII-9459 del 20/05/2009

**Redazione a cura degli specialisti dei Presidi di Rete
Contenuti aggiornati a Giugno 2012**

*Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento
"Composizione del gruppo di lavoro"*

Per ulteriori informazioni:

*Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: raredis@marionegri.it
Telefono: 035-4535304 - Fax: 035-4535373*

Riferimenti bibliografici

*I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:
Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:
KLINEFELTER SINDROME DI - codice esenzione RN0690
A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia
Contenuti aggiornati a Giugno 2012
<http://malattierare.marionegri.it/content/view/111/107>*

Stampato il: 23/06/2015



*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle
malattie rare ai sensi del d.m. 18 maggio 2001, n. 279*