

SINDROME DI KLINEFELTER

Che cosa è?

La sindrome di Klinefelter (KS) è la più comune causa di ipogonadismo maschile, presentandosi in una percentuale tra 0.15 e 0.2% dei soggetti maschi, il che equivale a dire circa un uomo ogni 700.

Si tratta di una anomalia cromosomica caratterizzata dalla presenza di un cromosoma X soprannumerario (47 XXY anziché 46 XY come avviene nel maschio normale).

Esistono varianti della KS classica in cui, accanto al genotipo XXY coesiste il normale genotipo XY (mosaicismo), oppure sono presenti 2 o più cromosomi X soprannumerari (XXXY, XXXXY)

Tale anomalia cromosomica è responsabile di alterazioni a carico del testicolo, sia per quanto riguarda la produzione di testosterone che di spermatozoi.

Quali sono le cause?

Durante la divisione cellulare che porta alla formazione di ovociti e spermatozoi, in cui il numero di cromosomi si dimezza da 46 a 23 (divisione meiotica), nella cellula germinale femminile avviene una non disgiunzione della coppia di cromosomi sessuali (XX), per cui si forma una cellula uovo contenente un cromosoma X

in più. La fusione di questa cellula uovo con lo spermatozoo durante la fecondazione porterà quindi a un totale di 47 cromosomi.

La non disgiunzione meiotica si può verificare, ma molto più raramente, anche nella cellula germinale maschile.

Quali sono i sintomi?

Le manifestazioni cliniche sono considerevolmente diverse da paziente a paziente, a seconda dell'entità del danno testicolare, e quindi della produzione di testosterone, che in una notevole percentuale di casi è addirittura normale.

Nel periodo prepuberale è praticamente impossibile porre diagnosi di KS, dal momento che non esistono segni clinici ben definiti: le difficoltà nella carriera scolastica, di socializzazione e di comportamento spesso riscontrate sono troppo aspecifici per permettere l'identificazione del soggetto affetto da KS.

Il deficit di testosterone si manifesta clinicamente nell'epoca puberale. Il tipico paziente affetto da KS presenta disarmonie scheletriche (spalle tendenzialmente strette e bacino ampio).

Nella maggioranza dei casi, compatibilmente con la variabilità già citata, vi è riduzione dei peli pubici e corporei, rallentamento della crescita dalla barba, riduzione della massa e della forza muscolare, ginecomastia (sviluppo del tessuto mammario), riduzione della libido (desiderio sessuale) e della potenza, genitali esterni di dimensioni ridotte. È pressoché costante (tranne in rari casi di mosaicismo) azoospermia (assenza di spermatozoi nel liquido seminale), causa di sterilità.

Con il passare del tempo il deficit di testosterone, se non trattato, può condurre a osteoporosi.

Il quoziente intellettivo dei pazienti è nella norma; gli unici dati statisticamente significativi dimostrano vari gradi di difficoltà nell'apprendimento scolastico, recuperabili nelle fasi successive dell'apprendimento. Sono spesso presenti anomalie comportamentali (difficoltà alla socializzazione, sensazione di inadeguatezza ecc.).

Malattie associate frequentemente alla KS sono: ipotiroidismo primario, tumore alla mammella, intolleranza al glucosio, malattie polmonari croniche.

Come si fa la diagnosi?

La sindrome può presentarsi in maniera molto sfumata nelle sue manifestazioni cliniche, al punto tale che la diagnosi viene effettuata solo nel 25% dei casi, e solo nel 10% prima della pubertà. Nella maggior parte dei casi il paziente si rivolge al medico in età puberale avanzata per i problemi collegati al

deficit di testosterone (mancato sviluppo dei peli, volume testicolare ridotto, deficit della libido ecc.), o anche solo per indagini relative alla ricerca di prole.

La diagnosi viene posta attraverso il riscontro di elevati livelli di LH e FSH, con valori di testosterone basso o normale, azoospermia, ma la certezza diagnostica si ottiene solo con l'analisi del cariotipo (XXY).

Come si cura?

Il trattamento sostitutivo con testosterone (in presenza di valori inferiori alla norma), iniziato alla pubertà, assicura uno sviluppo sessuale soddisfacente ed una prospettiva di vita certamente normale, sebbene non sia efficace sull'infertilità. I preparati a disposizione sono molteplici, a seconda delle esigenze, e prevedono derivati depot del testosterone i.m. (1 fiala al mese o ogni tre mesi) oppure per via transdermica (cerotti o gel).

Per quanto riguarda l'infertilità, per lo meno nei casi in cui sia possibile estrarre attraverso biopsia testicolare alcuni spermatozoi (come può avvenire in casi di mosaicismo ma non solo), con l'aiuto di tecniche di fecondazione assistita (ICSI), il problema non appare insuperabile.

Se si affronta una scelta del genere occorre comunque essere consapevoli che la frequenza di anomalie nel numero dei cromosomi è maggiore negli spermatozoi dei pazienti affetti da S. di Klinefelter che in quelli degli individui normali. Ne consegue che

patologie legate a questo problema possono essere trasmesse alla prole.

Informazione sui farmaci in uso

I preparati di testosterone sono disponibili in diverse formulazioni: capsule per via orale (*Andriol*, classe A, solo su piano terapeutico, nota AIFA 36), compresse buccali per applicazione gengivale (*Striant*, classe A, solo su piano terapeutico, nota AIFA 36), gel (*Androgel*, *Testim*, *Testogel*, classe C), iniezioni intramuscolo (*Nebid*, *Sustanon*, *Testoviron*, classe C; *Testo Enant* classe A, solo su piano terapeutico, nota AIFA 36).

Informazioni di carattere amministrativo

La sindrome di Klinefelter è classificata fra le Malattie Rare secondo il Decreto Ministeriale 18 maggio 2001 n. 279, e pertanto i soggetti affetti sono esentati dal pagamento del ticket. Il codice della malattia è: RN0690

I pazienti affetti dalle malattie rare esenti incluse nell'apposito elenco ministeriale, hanno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per i farmaci necessari alla cura della malattia.

Possono essere forniti gratuitamente tutti i farmaci registrati sul territorio nazionale (sia di classe A che di classe

C) i farmaci inseriti negli elenchi speciali predisposti dall'AIFA (legge 648/96 e relativi allegati) e i farmaci registrati all'estero (qualora previsti da protocolli clinici concordati dai Presidi della Rete col Centro di Coordinamento).

La terapia farmacologica deve essere indicata dallo specialista che opera nel Presidio della Rete accreditato per la specifica malattia rara per mezzo della *Scheda per la Prescrizione dei Farmaci*. Tale scheda, conosciuta anche come Piano Terapeutico, ha validità massima di un anno ed è rinnovabile dal medico specialista del Presidio di Rete accreditato.

Ai fini dell'erogazione dei farmaci in regime di esenzione copie di detta scheda dovranno essere fatte pervenire al medico curante (Medico di Medicina Generale o Pediatra di Libera Scelta) e alla ASL di residenza dell'assistito.

A seconda dei casi la fornitura dei farmaci può avvenire tramite il Presidio di rete, tramite la ASL di appartenenza del paziente o tramite le farmacie aperte al pubblico. Il medico curante può prescrivere i farmaci indicati nella Scheda per la Prescrizione dei Farmaci sul ricettario regionale, indicando sulla ricetta il codice della patologia rara della quale il paziente è affetto.