



Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON SINDROME DI KLINEFELTER (SK)

- 1 **SCOPO**
- 2 **CAMPO DI APPLICAZIONE**.....
 - 3.1.1 ESTERNI
 - 3.1.2 INTERNI
- 3 **RIFERIMENTI**
- 4 **RESPONSABILITA'**
- 5 **DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI**.....
- 6 **MODALITÀ DI GESTIONE**.....
- 7 **REFERENCES**.....

<i>redazione</i>	<i>verifica</i>	<i>Approvazione (firma e data)</i>		<i>Rev.</i>	<i>Descrizione modifica</i>
Gruppo di lavoro*	Dr. E. Ferrante	Prof. M. Arosio	10/01/2018	0	Prima emissione

*Gruppo di lavoro:

Dr.ssa Donatella Quagliarini, Dr. Nicola Persico, Dr. Emanuele Ferrante, Dr.ssa Claudia Giavoli, Dr. Eriselda Profka, Dr.ssa Vera Bianchi, Dr.ssa Faustina Lalatta, Dr. Lorenzo Colombo, Dr. Franco Gadda, Dr.ssa Mariapia Serrago, Dr.ssa Paola Ajmone, Dr.ssa Francesca Dall'Ara, Dr. Federico Monti, Dr.ssa Claudia Rigamonti, Dr.ssa Gaia Silibello, Dr.ssa Paola Vizziello, Dr.ssa Manuela Seia, Dr. Edgardo Somigliana, Dr.ssa Alice Mangiarini, Dr.ssa Stefania Ferrari, Dr.ssa Santa De Stefano, Dr.ssa Greta Montani.

L'attività del gruppo di lavoro è valorizzata dalla collaborazione con l'Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi di Milano, con l'Istituto Clinico Humanitas di Rozzano e con l'Istituto Scientifico Ospedale San Luca di Milano. Inoltre, il gruppo di lavoro fa parte del "Klinefelter ItaliaN Group" (KING) della Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità (SIAMS).



Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

Dal 2011 si è formata un'equipe multidisciplinare cui partecipano tutti gli specialisti coinvolti nel percorso diagnostico ed assistenziale dei pazienti con Sindrome di Klinefelter (vedi). L'equipe ha operato negli anni per perfezionare il percorso diagnostico e assistenziale offerto al paziente e alla sua famiglia.

L'equipe multidisciplinare riveste un ruolo fondamentale nel favorire il raggiungimento degli obiettivi sopra elencati. Il gruppo di lavoro rappresenta, infatti, una vera e propria risorsa prevedendo la collaborazione di più figure professionali che operano in maniera coordinata e integrata in ciascuna fase del percorso diagnostico-assistenziale. La presa in carico multidisciplinare garantisce pertanto interventi mirati e personalizzati durante il percorso diagnostico, nel momento della comunicazione della diagnosi e della programmazione delle cure, dall'epoca prenatale all'età adulta con particolare attenzione alle delicate fasi della transizione. Ciò contribuisce a garantire una migliore qualità di vita del paziente e della sua famiglia consentendo di riconoscere e valutare tutti i bisogni che richiedono attenzione: psicologici, chirurgici e ambulatoriali.

L'organizzazione di periodiche riunioni, durante le quali i diversi professionisti si confrontano e condividono le proprie informazioni rilevate, permette inoltre di avere una visione più globale e completa dei casi seguiti e pertanto di usufruire di un processo continuo di confronto, apprendimento e aggiornamento estendibile ai medici del territorio e ad altri operatori sanitari e sociali (MMG, PLS, infermieri, terapisti della riabilitazione, scuola).

1. SCOPO

Lo scopo del presente documento è descrivere le modalità di gestione (diagnosi, terapia e follow up) dei pazienti affetti da **Sindrome di Klinefelter** tutto in grassetto dall'epoca prenatale all'età adulta.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento si applica nel DH, DS, MAC e negli ambulatori dell'UO di Endocrinologia e al personale ad essi afferenti. Inoltre è rivolto alle seguenti UU.OO di Fondazione:

- Servizio di Medicina e Chirurgia Fetale: Donatella Quagliarini, Nicola Persico
- UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche: Maura Arosio, Emanuele Ferrante, Claudia Giavoli, Eriselda Profka
- UOSD Genetica Medica: Vera Bianchi, Faustina Lalatta
- UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale: Lorenzo Colombo, Fabio Mosca
- UOC Urologia: Franco Gadda, Mariapia Serrago
- UONPIA-UO Disabilità Complessa e Malattie Rare (UDCMR): Paola Ajmone, Francesca Dall'Ara, Federico Monti, Claudia Rigamonti, Gaia Silibello, Paola Vizziello
- UOS Laboratorio Genetica Medica: Manuela Seia





Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

- UOSD Procreazione Medicalmente Assistita: Edgardo Somigliana, Alice Mangiarini, Stefania Ferrari
- Sportello Malattie rare: Santa De Stefano, Greta Montani

Il presente protocollo si applica, inoltre, a tutti i pazienti con Sindrome di Klinefelter che si presentano in Fondazione, dall'epoca prenatale all'età adulta.

3. RIFERIMENTI

3.1.1 ESTERNI

- Per la compilazione del presente PDTA si è fatto riferimento alle più recenti review di gruppi nazionali e internazionali operanti nel campo della Sindrome di Klinefelter (vedi References)
- www.siams.info/king

3.1.2 INTERNI

- P.01.607. Procedura di gestione delle attività ambulatoriali.
- P.31.F Macroattività ambulatoriale complessa MAC passaggio da regime di ricovero a regime ambulatoriale per prestazioni mediche erogate precedentemente in regime di DH e Allegati.

4. RESPONSABILITA'

La responsabilità del presente documento è del RUO. La responsabilità della corretta applicazione del presente documento è delle funzioni coinvolte nel processo.

5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

DH	Day Hospital
DS	Day Service
LG	Linea Guida
PZ	Pazienti
MAC	Macro Attività Complessa
IO	Istruzione Operativa
RUO	Responsabile Unità Operativa
PAC	Paziente Ambulatoriale Complesso
RDA	Retinopatia Diabetica Assente
RD	Retinopatia Diabetica
VDC	Visita di controllo

La Sindrome di Klinefelter è determinata dal cariotipo 47, XXY. Questa condizione cromosomica è dovuta a un errore non ereditario nella divisione dei cromosomi XX o XY, definito 'non-



Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

disgiunzione'. Avviene durante la maturazione delle cellule germinali nella cellula uovo o nello spermatozoo.

Il **quadro clinico è molto variabile ma include, di regola, ipogonadismo ipergonadotropo e infertilità**. Nei casi in cui la sindrome non sia espressa in tutti i suoi aspetti, vi sono alcuni segni e sintomi che è importante conoscere e sorvegliare affinché non costituiscano fonte di difficoltà maggiori nel corso dello sviluppo.

CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA SINDROME DI KLINEFELTER

Epoca prenatale

Durante la gravidanza, l'**anomalia cromosomica** viene diagnosticata con certezza attraverso le tecniche invasive e l'analisi citogenetica su villi coriali o amniociti. Da circa tre anni è possibile sospettare l'anomalia anche mediante l'analisi non invasiva del DNA fetale nel plasma materno (cfDNA). L'esame ecografico fetale di regola non fornisce alcun sospetto, pertanto la diagnosi citogenetica è inaspettata e, in quanto tale, suscita sempre forte preoccupazione.

Nell'ambito del colloquio preparatorio alla diagnosi prenatale vengono illustrate le diverse aneuploidie dei cromosomi sessuali, la loro frequenza e le problematiche connesse con la diagnosi. Vengono descritte le modalità con cui verrà condotta la convocazione in caso di esito positivo, in generale entro 15 giorni dal prelievo del campione fetale.

Età neonatale

I neonati affetti da SK hanno un aspetto ed un comportamento del tutto simile agli altri. Il compito del neonatologo è quello di rafforzare questo concetto confermando quello che è stato comunicato prima della nascita. Prima della dimissione è utile verificare la comprensione della necessità di follow up riguardante le comorbidità della SK (vedi tabella 1)

Età pediatrica

Prima infanzia (0-6 anni)

Nei bambini affetti da SK la suscettibilità alle malattie infantili è sovrapponibile a quella della restante popolazione. Non è consigliabile nessuno scostamento dallo schema usuale di vaccinazioni e scelte terapeutiche per malattie intercorrenti.

Dal punto di vista dello sviluppo psicomotorio, nei primi anni di vita, esiste una forte variabilità individuale. In alcuni casi è possibile riscontrare un ritardo nell'acquisizione delle prime tappe dello sviluppo motorio e un lieve impaccio motorio. Dal punto di vista della comunicazione, a fronte di un intento comunicativo adeguato, è comune riscontrare un ritardo nell'acquisizione del linguaggio: ritardo nella comparsa delle prime parole e nella successiva produzione linguistica, spesso caratterizzata da difficoltà nel recupero lessicale, nell'articolazione dei suoni e nell'elaborazione fonologica. Le limitazioni a carico della comunicazione potrebbero avere ripercussioni sul piano delle relazioni e dei comportamenti.

Età scolare

I bambini tendono ad essere lievemente più alti dei coetanei. La maggior parte dei soggetti con SK presenta un livello intellettuale nella norma. Il profilo cognitivo tipico si caratterizza, principalmente,





Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

per la presenza di una discrepanza tra le capacità di performance e quelle verbali: quest'ultime risultano inferiori, anche in relazione a precedenti disturbi del linguaggio.

L'ingresso nella scuola può essere difficoltoso per alcuni bambini affetti da SK, in particolare se presenti pregresse difficoltà del linguaggio non adeguatamente trattate. La maggior parte dei bambini è in grado di frequentare la scuola senza il sostegno, anche se circa il 20-25% dei bambini richiede un certo aiuto scolastico. Tenendo sempre conto della forte variabilità individuale, tra i bambini con SK è possibile riscontrare la presenza di alcune difficoltà di apprendimento (prevalentemente nella lettura, nell'espressione linguistica e nella scrittura). Dal punto di vista neuropsicologico, è inoltre possibile rilevare alcune difficoltà a carico delle funzioni esecutive, in particolare nella memoria a breve termine verbale, nell'attenzione sostenuta e nel problem-solving. Tali caratteristiche spesso si possono associare a scarsa autostima, difficoltà comportamentali e relazionali.

Adolescenza

Durante l'infanzia l'accrescimento del bambino con Sindrome di Klinefelter è normale e sovrapponibile alla popolazione generale fino ai 2-3 anni di vita. Successivamente si assiste ad un incremento della velocità di crescita che determina un'alta statura già a 5-6 anni d'età e si associa ad una progressiva evidenza di sproporzioni corporee. La lunghezza del pene è generalmente nella norma; il volume testicolare in età prepuberale può essere ai limiti inferiori di normalità, ma generalmente sovrapponibile alla popolazione generale

Età adulta

Nei soggetti adulti con SK le 2 principali problematiche cliniche riguardano la gestione dell'ipogonadismo e dell'infertilità da un lato e la gestione delle comorbidità associate alla Sindrome di Klinefelter dall'altro.

I livelli di testosterone si riducono progressivamente in età adulta, e valori inferiori alla norma sono presenti nel 65-85% dei casi. Tuttavia, l'età di insorgenza dell'ipogonadismo è molto variabile. Alla riduzione dei livelli di testosterone è invariabilmente associato un aumento dei livelli di gonadotropine (LH, FSH) a determinare il classico quadro di ipogonadismo ipergonadotropo. In questi pazienti sono presenti i classici sintomi di ipogonadismo, quali la riduzione della libido, della potenza sessuale, della forza muscolare e in generale del benessere psico-fisico.

L'attività del gruppo si pone i seguenti obiettivi:

- 1) Diagnosi tempestiva di Sindrome di Klinefelter
- 2) Comunicazione efficace e personalizzata di diagnosi
- 3) Assistenza e trattamento medico/endocrinologico e chirurgico, se indicato
- 4) Prevenzione e trattamento delle complicanze mediante follow-up neuropsichiatrici e neuropsicologici
- 5) Inquadramento e sostegno psicologico per il paziente e il suo nucleo familiare
- 6) Collaborazione con le Associazioni
- 7) Attività di formazione dei medici (specialisti, MMG, PLS) e personale sanitario.





Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

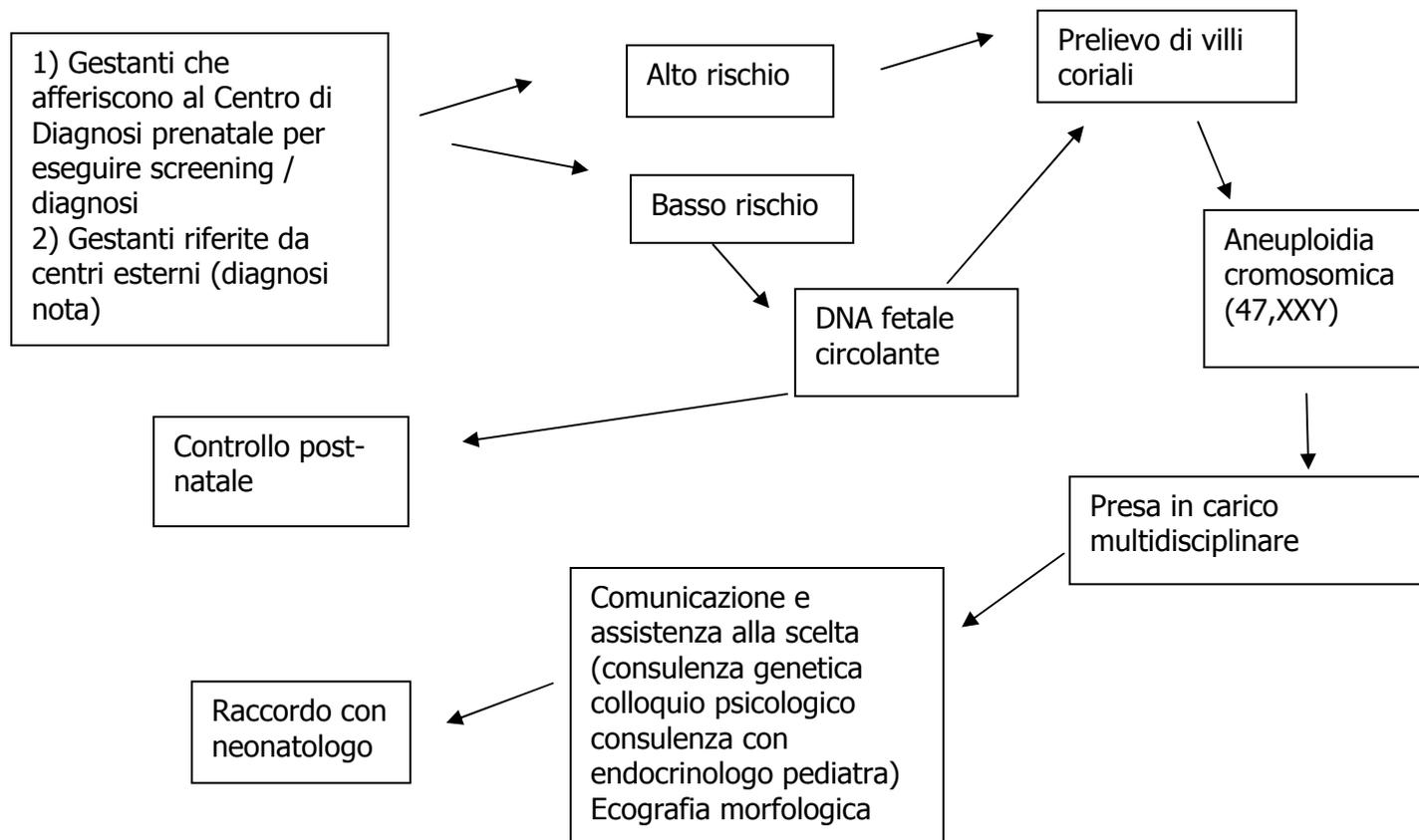
- 8) Attività di informazione e sensibilizzazione rivolti ai pazienti, loro familiari e alla popolazione generale.

6. MODALITA' DI GESTIONE

Età prenatale

La diagnosi in fase prenatale richiede una sollecita presa in carico da parte di un'equipe multidisciplinare per garantire alla donna/coppia le informazioni ed il supporto necessario affinché comprendano correttamente l'anomalia cromosomica, le sue implicazioni cliniche ed esprimano il loro orientamento nei confronti della prosecuzione o interruzione della gravidanza.

Destinatari del percorso di diagnosi prenatale:





Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

Prima comunicazione: secondo gli accordi presi durante il colloquio informativo, la donna viene convocata telefonicamente non appena disponibile l'esito. La prima comunicazione è condotta dal medico genetista che descrive l'anomalia cromosomica, la modalità di insorgenza e le conseguenze cliniche nelle diverse età della vita. Al termine del primo colloquio viene proposto un incontro con la psicologa clinica del Centro di Diagnosi Prenatale e, su indicazione della coppia viene organizzata una consulenza con l'endocrinologo pediatra.

Accertamenti successivi: ecografia della 20^a settimana. Raccordo con il neonatologo per le gestanti che desiderano partorire presso la Fondazione.

Età pediatrica

Prima infanzia (0-6 anni)

Nelle primissime epoche di vita è importante che la famiglia e il pediatra di famiglia monitorino lo sviluppo psicomotorio e della comunicazione, come per ogni altro bambino.

È importante porre particolare attenzione al benessere della famiglia e della relazione, considerando le ripercussioni che la diagnosi potrebbe avere sulla qualità della vita della famiglia.

A questo riguardo, il gruppo di lavoro che si occupa di Disabilità Complessa e Malattie rare (UDCMR) all'interno dell'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile (UONPIA) del nostro Ospedale propone gruppi di sostegno per genitori di bambini da 4 mesi a 24 mesi, a cadenza mensile, condotti da un neuropsichiatra e uno psicologo. Tali gruppi nascono dall'esperienza clinica effettuata negli ultimi cinque anni presso la Nostra Unità Operativa e hanno lo scopo di sostenere le competenze dei genitori, condividere le preoccupazioni e monitorare indirettamente il percorso di crescita del figlio.

Presso la nostra UO sono previsti, inoltre, degli incontri di valutazione volti a prevenire eventuali difficoltà dello sviluppo dopo il primo anno di vita e con una cadenza specifica, a 14 mesi, 2 anni e 4 anni. Sono stati individuati queste specifiche finestre temporali per la valutazione dei piccoli pazienti essendo questi i momenti evolutivi fondamentali nello sviluppo dei bambini affetti da SK, secondo un'ottica preventiva e di raccolta di eventuali bisogni.

Questi incontri, condotti da un neuropsichiatra e da uno psicologo clinico, hanno lo scopo di effettuare un inquadramento neuropsichiatrico e neuropsicologico del bambino, approfondendo aspetti specifici del suo sviluppo considerati rilevanti dalla letteratura scientifica e dalla nostra esperienza clinica. In particolare, la valutazione clinica si organizza per i bambini di 14 e 24 mesi nel seguente modo: colloqui clinici con i genitori, raccolta anamnestica, valutazione dello sviluppo, Esame Obiettivo Neurologico (E.O.N.), questionari per la valutazione della comunicazione, questionari ai genitori che approfondiscono i comportamenti del bambino e sul carico familiare. I follow-up per i bambini di 4 anni aggiungono alla precedente valutazione un approfondimento completo del linguaggio, insieme a questionari ai genitori che indagano le funzioni esecutive in epoca prescolare.

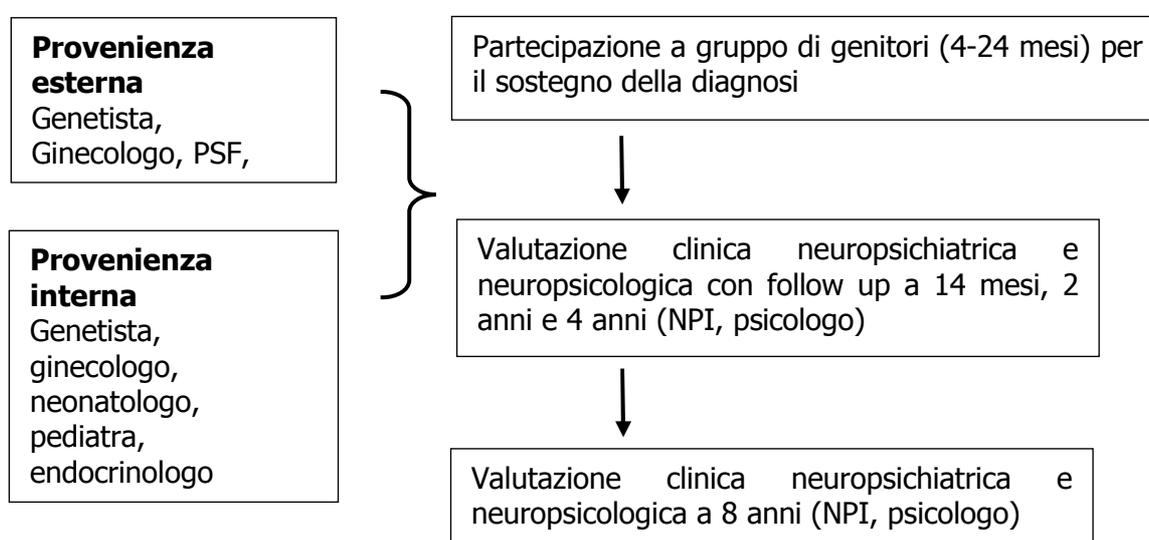




Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

Età scolare

L'UDCMR effettua, inoltre, una valutazione NPI e neuropsicologica approfondita nel corso dei primi anni di scolarizzazione. In particolare, la valutazione clinica degli apprendimenti viene effettuata da un NPI e da uno psicologo e si organizza all'età di 8 anni del bambino nel seguente modo: colloqui clinici con la famiglia e il bambino, raccolta anamnestica, valutazione cognitiva, valutazione degli apprendimenti, insieme a questionari ai genitori che indagano le funzioni esecutive in epoca scolare e questionari che approfondiscono il comportamento e il carico familiare.



Comunicazione della diagnosi al ragazzo

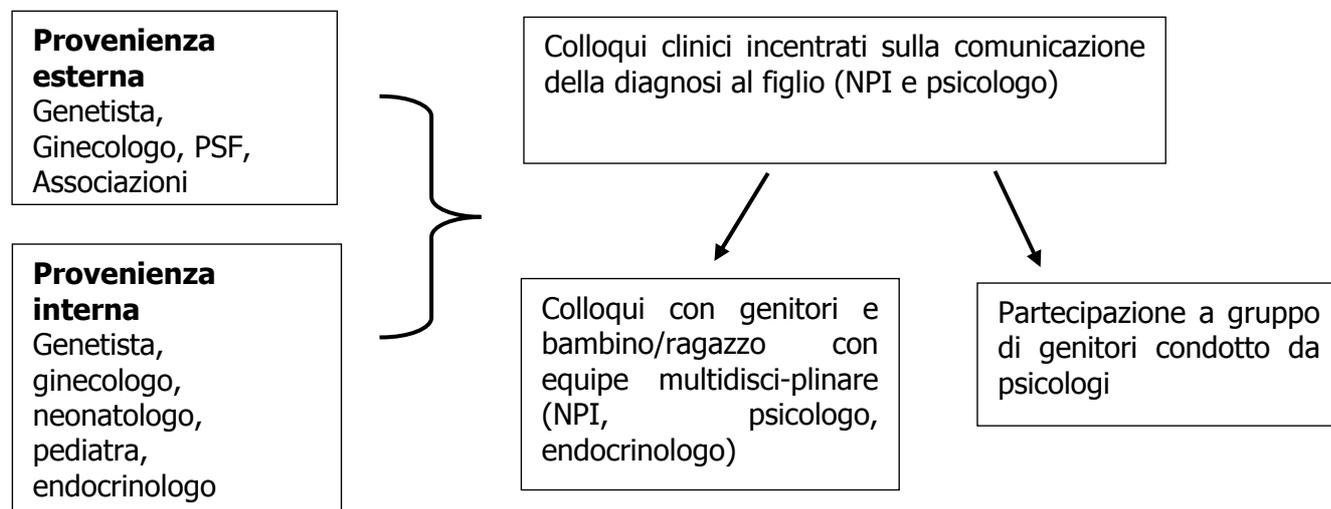
La comunicazione della diagnosi al ragazzo è un argomento particolarmente delicato, per cui è sempre necessario valutare caso per caso come procedere. Non è possibile definire un'età precisa nella quale il bambino possa dirsi in grado di comprendere il significato di una tale diagnosi, ma si ritiene importante trattare l'argomento in modo graduale molto prima che il soggetto inizi a sottoporsi a una serie di esami e valutazioni che lo porteranno molto probabilmente a iniziare la terapia sostitutiva con testosterone. È utile considerare anche che in età puberale la mente adolescente è già molto impegnata in molte scoperte, tra cui quella del proprio corpo e della propria sessualità: una comunicazione di questo tipo in quest'epoca potrebbe avere ripercussioni dannose sul benessere psicologico dell'adolescente.

Si ritiene che i genitori siano le figure più idonee ad effettuare tale comunicazione al proprio figlio. A sostegno di questa delicata fase, l'UDCMR offre, quindi, ai genitori che lo richiedono, il supporto di un'equipe multidisciplinare di specialisti (psicologi, endocrinologi, sessuologi, ecc.), per riflettere e interrogarsi sulle modalità della comunicazione, che sia il più graduale e precoce possibile, al fine di ridurre le ripercussioni psicologiche sul paziente.

Presso l'UDCMR, è inoltre attivo un gruppo di genitori, condotto da psicologi, a cadenza mensile, che affronta la tematica della comunicazione della diagnosi al figlio.



Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355



L'equipe UDCMR offre le attività precedentemente descritte (gruppi di sostegno per genitori di bambini da 4 mesi a 24 mesi, le valutazioni di follow-up neuropsichiatrico e neuropsicologico, il sostegno alla comunicazione diagnostica al ragazzo e il gruppo di genitori che affronta la tematica della comunicazione della diagnosi al figlio) a TUTTI gli utenti con sindrome di Klinefelter, che ne fanno richiesta, siano essi afferenti alla Zona di competenza territoriale della UONPIA (Zona 1 di Milano) oppure siano utenti Fuori Zona (anche fuori regione).

Nel caso si dovessero riscontrare difficoltà di tipo Neuropsichiatrico e/o Psicologico, nel corso delle nostre valutazioni, l'equipe dell'UDCMR è attiva per la presa in carico riabilitativa di famiglie residenti in zona 1 a Milano.

Per gli utenti fuori zona, si rilascia ai genitori una relazione e li si invita a prendere contatti con l'UONPIA della loro zona di residenza per una presa in carico e un'eventuale inizio di riabilitazione specifica. Un intervento precoce e un consolidato programma di assistenza con inizio nell'infanzia sembra avere infatti benefici di lunga durata.

In età scolare, nel caso in cui emerga un profilo associabile a un disturbo delle abilità scolastiche la nostra equipe si occupa di redigere una certificazione per la richiesta a scuola di un Piano Didattico Individualizzato (PDP) e di fornire le indicazioni, se necessario, per un trattamento neuropsicologico sia ai bambini della nostra zona di competenza che per quelli afferenti ad altre zone di residenza.

Anche in età scolare la nostra equipe è attiva per la presa in carico delle famiglie residenti in zona 1, che comprende un monitoraggio a ogni cambio di ciclo scolastico e una costante attenzione su eventuali disturbi comportamentali e emotivo-relazionali. Per gli utenti fuori zona si invitano i genitori a prendere contatti con l'UONPIA della loro zona di residenza, per consentire una presa in carico riabilitati e un miglior raccordo con gli insegnanti.



Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

Per accedere ai Servizi offerti dall'UDCMR è necessario telefonare al numero **0255034402** o mandare una mail all'indirizzo email: **gaia.silibello@policlinico.mi.it**

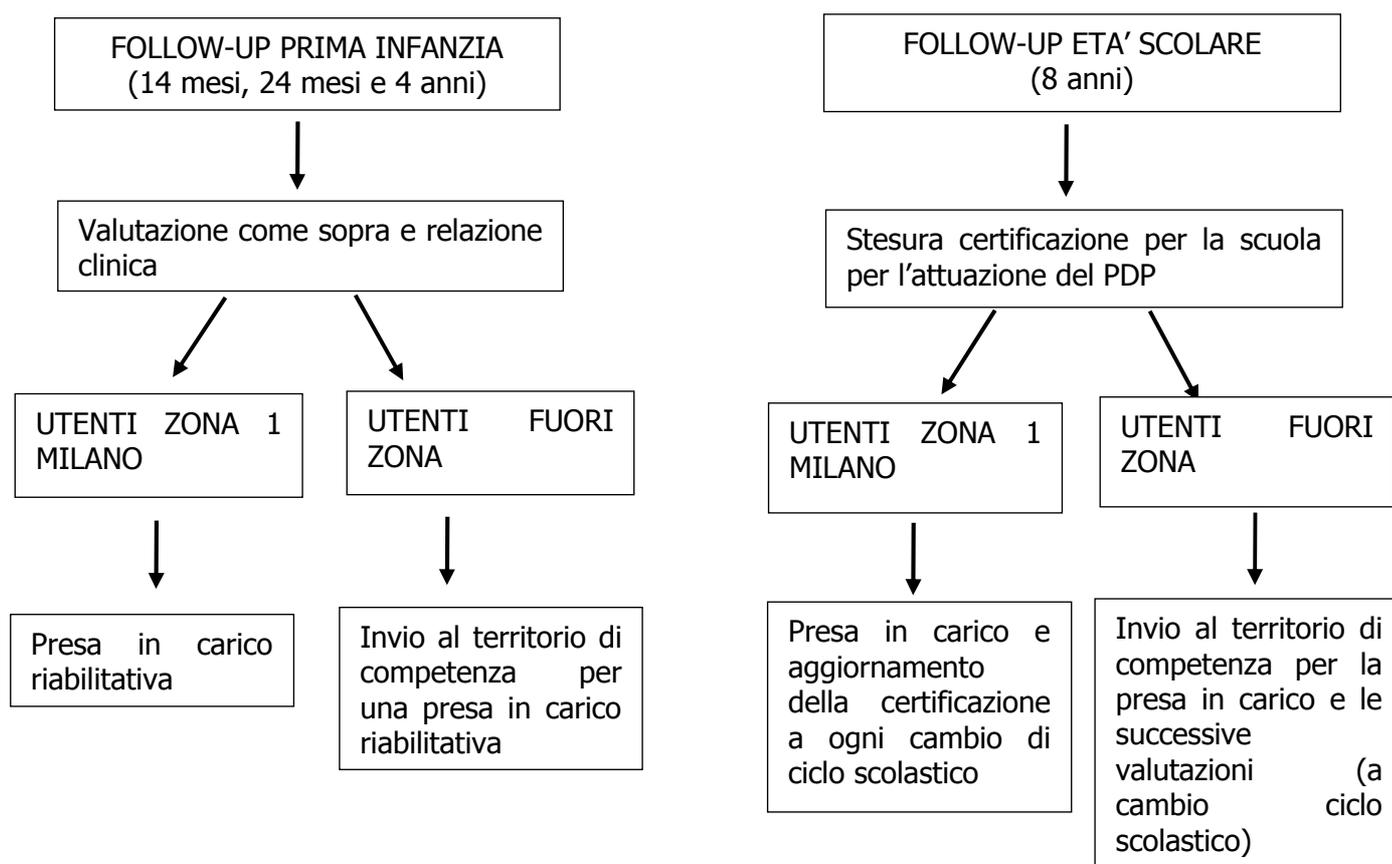
Per quanto riguarda tutti i bisogni o le preoccupazione rilevate da genitori, insegnanti o specialisti che non rientrino nelle fasce di età stabilite dai follow-up o inerenti gli aspetti della comunicazione diagnostica il Nostro Servizio accoglie e prende in carico i pazienti afferenti alla Nostra Zona di competenza (Zona 1) e si occupa di riorientare i pazienti fuori Zona alla Neuropsichiatria di riferimento territoriale.

PER TUTTI GLI UTENTI

GRUPPO GENITORI 4-24 MESI

SOSTEGNO ALLA COMUNICAZIONE DIAGNOSTICA DEL RAGAZZO

GRUPPO GENITORI PER LA COMUNICAZIONE DIAGNOSTICA





Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

Adolescenza

Durante i primi anni di vita, il bambino con SK può essere seguito dal punto di vista clinico-auxologico dal pediatra curante.

La presa in carico da parte dello specialista endocrinologo pediatra inizia in epoca peri-puberale. Anche in questa fase risulta fondamentale un approccio multidisciplinare soprattutto per quanto riguarda la comunicazione della diagnosi al ragazzo. Inoltre, dal punto di vista comportamentale, gli adolescenti affetti possono mostrare una ridotta fiducia in sé stessi, possono essere più riservati e possono avere difficoltà a contenere gli impulsi e ad accettare le regole. Questi sintomi hanno implicazioni a lungo termine sulla socialità e sulle attività scolastiche e possono persistere nell'età adulta pertanto il supporto psicologico in questa fase è fondamentale.

L'esordio della pubertà nel bambino con Sindrome di Klinefelter in genere avviene in linea con i coetanei o in alcuni casi in lieve ritardo. La produzione di testosterone in epoca puberale è inizialmente sufficiente allo sviluppo dei caratteri sessuali secondari e permette una completa saldatura epifisaria anche se ritardata (anche di 3-4 anni) rispetto ai coetanei 46,XY.

A partire dall'età puberale si verifica la degenerazione delle cellule germinali a livello testicolare che progredisce fino alla ialinizzazione testicolare portando a una riduzione del volume testicolare (4-6 ml) e ad un'aumentata consistenza dei testicoli. Come conseguenza si ha una compromissione della spermatogenesi: il 90% dei pazienti risulta azoospermico e solo alcuni presentano criptozoospermia. Il danno alla spermatogenesi è progressivo nel tempo e quindi una diagnosi precoce nel periodo peri-puberale può risultare assolutamente critica e di fondamentale importanza per la preservazione della fertilità.

Possibili altre alterazioni durante la fase dello sviluppo puberale:

- ginecomastia (50-80% dei casi), legata ad una riduzione dei livelli di testosterone con aumento compensatorio dei livelli di LH e degli estrogeni.
- tendenza al sovrappeso/obesità con localizzazione viscerale del grasso. In considerazione anche dell'aumentato rischio di sindrome metabolica in età adulta è importante incoraggiare uno stile di vita attivo e promuovere un corretto regime alimentare già in questa fase d'età.
- riduzione della densità minerale ossea e del picco di massa ossea legata alla ridotta produzione di androgeni durante la pubertà, per questo motivo è importante identificare e trattare i soggetti a rischio.

Follow-up (fondamentale per un corretto timing dell'inizio della terapia sostitutiva)

- monitoraggio dei livelli di LH, FSH e testosterone
- valutazione andamento crescita e pubertà

La decisione sull'inizio della terapia viene presa in genere quando i livelli di LH risultano essere > di 2 SD rispetto ai livelli medi per l'età e/o i livelli di testosterone risultano essere al di sotto del range di normalità per età. L'obiettivo del trattamento nel periodo peri-puberale e puberale nei pazienti con SK è quello di incrementare la massa muscolare, preservare la densità ossea, indurre lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, contenere le problematiche psicosociali in adolescenza e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Il primo accesso del paziente adulto può essere una prosecuzione del percorso già iniziato in epoca neonatale/pediatria oppure coincidere con una nuova valutazione.





Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

Per accedere ai servizi offerti in età adulta è necessario contattare:

1. UOC di Endocrinologia:

Dott.ssa Claudia Giavoli

02/55035575, dal lunedì al venerdì dalle ore 8.30 alle ore 12, specificando visita endocrinologica pediatrica

claudia.giavoli@policlinico.mi.it

Età adulta

La gestione del paziente affetto da Sindrome di Klinefelter richiede anche in età adulta un approccio multidisciplinare che vede coinvolti numerosi specialisti (Figura XX).

La **consulenza genetica** in quest'epoca prevede una valutazione che può essere una prosecuzione del percorso già iniziato in epoca adolescenziale oppure una nuova valutazione che emerge durante gli accertamenti mirati ad identificare la causa dell'infertilità di coppia. Nella maggior parte dei casi questa valutazione è richiesta per l'inquadramento diagnostico dell'azoospermia o della grave oligospermia.

Le anomalie cromosomiche nella popolazione dei maschi infertili hanno infatti una prevalenza che varia tra il 2 e l'8%, significativamente superiore alla prevalenza nella popolazione generale. Nella sottopopolazione dei maschi azoospermici la prevalenza di anomalie cromosomiche raggiunge il 15% e l'aneuploidia 47, XXY è quella maggiormente rappresentata.

L'intervento psicologico in età adulta è rivolto al soggetto coinvolto nell'iter diagnostico-terapeutico e alla sua famiglia, di origine o attuale. Ha lo scopo di sostenere il paziente dopo la diagnosi di malattia, o durante il periodo delle indagini finalizzate alla diagnosi, e far emergere così i bisogni spesso confusi e non facilmente riconoscibili legati alla presenza della condizione e alle eventuali terapie, chirurgiche e non, a cui si è sottoposto negli anni o alle quali dovrà sottoporsi. Ciò per contribuire ad aumentare il senso di consapevolezza del paziente e della famiglia nell'accettare e affrontare le conseguenze che la condizione genetica comporta.

Nei soggetti affetti da sindrome di Klinefelter è stata inoltre descritta un'aumentata prevalenza di episodi depressivi e di ansia. Qualora necessario, è prevista una valutazione da parte dell'UOC di Psichiatria con eventuale presa in carico o invio alle strutture territoriali di competenza.

Sebbene i livelli di gonadotropine risultino elevati in questi pazienti anche in presenza di normali livelli di testosterone, come a configurare un quadro di ipogonadismo subclinico, il timing preciso per l'inizio della terapia sostitutiva non è ancora stato definito e al momento sembra opportuno utilizzare i criteri delle linee guida per l'ipogonadismo maschile.

Tale terapia, che si avvale prevalentemente di preparati somministrati per via transdermica e intramuscolare, permette un miglioramento dei sintomi legati alla carenza androgenica.



Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

Quando il soggetto 47,XXY esprime la volontà di approfondire l'ambito della fertilità, dopo i colloqui psicologici, viene programmata una visita andrologica presso l'UOC di Urologia. Il paziente esegue una visita con esame obiettivo, ecografia testicolare ed approfondimento dei parametri ormonali. Ogni paziente esegue almeno un tentativo di crioconservazione del liquido seminale presso l'UOSD PMA; questo comporta l'esecuzione dell'analisi del liquido seminale del paziente, dove il biologo valuta la presenza di spermatozoi all'interno del campione. Qualora il liquido seminale risulti idoneo, il biologo procede alla crioconservazione dello stesso: il volume totale viene suddiviso in supporti di congelamento adeguatamente sigillati ed identificati secondo le procedure della UOSD PMA, prima dello stoccaggio definitivo in azoto liquido. Nel caso il tentativo di crioconservazione non vada a buon fine (assenza di spermatozoi o spermatozoi non vitali), il soggetto viene rivalutato per l'estrazione chirurgica degli spermatozoi testicolari. I pazienti candidati all'intervento sono di età minima di 18 anni.

Non è chiaro se una terapia con testosterone prima della microTESE possa influenzare la probabilità di successo del recupero di spermatozoi. Si suggerisce comunque la sospensione della terapia sostitutiva con testosterone sei mesi prima della biopsia oppure il posticipo dell'inizio della terapia dopo l'intervento.

Il paziente viene informato delle percentuali di successo e delle possibili complicanze. In Letteratura una recente metanalisi ha mostrato una percentuale di recupero degli spermatozoi pari a circa 43-45%, senza differenze significative tra tecnica convenzionale o con ausilio di dissezione microscopica (microTESE).

La tecnica eseguita presso UOC di Urologia di questa Fondazione è la micro TESE che prevede l'utilizzo del microscopio operatore come ausilio alla scelta delle sedi di biopsia della polpa testicolare. Generalmente la biopsia viene eseguita bilateralmente (micro TESE monolaterale e TESE convenzionale controlaterale). L'intervento viene eseguito in anestesia generale e prevede una notte di degenza ospedaliera. Il periodo di convalescenza è di circa 10 gg.

L'intervento chirurgico viene eseguito con la presenza di un biologo della UOSD PMA, il quale valuta in estemporanea la biopsia testicolare al microscopio per individuare la presenza di spermatozoi nel campione. Qualora il liquido seminale risulti idoneo, il biologo procede alla crioconservazione dello stesso secondo le modalità sopra descritte.

Per pazienti dei quali non sia stato possibile crioconservare spermatozoi in entrambe le procedure (esame del liquido seminale e prelievo chirurgico di biopsia testicolare), il paziente sarà informato del programma di fecondazione assistita eterologa, ad oggi consentito in Italia grazie alla modifica della legislazione vigente, il quale può rappresentare un'alternativa per il progetto riproduttivo della coppia grazie all'utilizzo di spermatozoi provenienti da liquido seminale di donatori anonimi.

E' giusto ribadire che un team multidisciplinare, composto da specialisti con esperienza nella preservazione della fertilità, è fondamentale per fornire sia al singolo che alla coppia le informazioni riguardo alle reali opportunità riproduttive mediante l'uso di tecniche di fecondazione assistita (omologa o eterologa) e per poter spiegare chiaramente ai soggetti il rischio riproduttivo correlato sia alla loro condizione clinica di base sia all'uso di queste metodiche.

Infine, la Sindrome di Klinefelter è potenzialmente associata a numerose comorbidity (Tabella 1), tra le quali:



Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

- Complicanze metaboliche: la sindrome di Klinefelter è associata a un'umentata prevalenza di sindrome metabolica, diabete mellito e dislipidemia
- Complicanze cardiovascolari: i pazienti affetti da sindrome di Klinefelter sono a più alto rischio di malformazione cardiache congenite e sono caratterizzati da una disfunzione sistolica e diastolica subclinica, da un'incompetenza cronotropa e da alterazioni elettrocardiografiche quali un accorciamento dell'intervallo QT. Inoltre, questi soggetti hanno un aumentato rischio di eventi tromboembolici.
- Osteopenia/osteoporosi: nella sindrome di Klinefelter vi è una alta prevalenza di osteopenia/osteoporosi, con un rischio di fratture di 2-40 volte superiore rispetto alla popolazione sana. In questi pazienti sembra che l'ipovitaminosi D abbia un ruolo importante e che la sua supplementazione sia da sola efficace nel migliorare la densità minerale ossea.
- Neoplasie: è stato dimostrato un rischio aumentato di circa 67 volte di sviluppare tumori a cellule germinali extragonadiche (in età inferiore ai 30 anni) e di circa 50 volte di sviluppare tumore della mammella.
- Patologie autoimmunitarie: i pochi dati in letteratura suggeriscono una maggiore prevalenza di autoanticorpi specifici per tiroidite di Hashimoto e diabete mellito di tipo 1

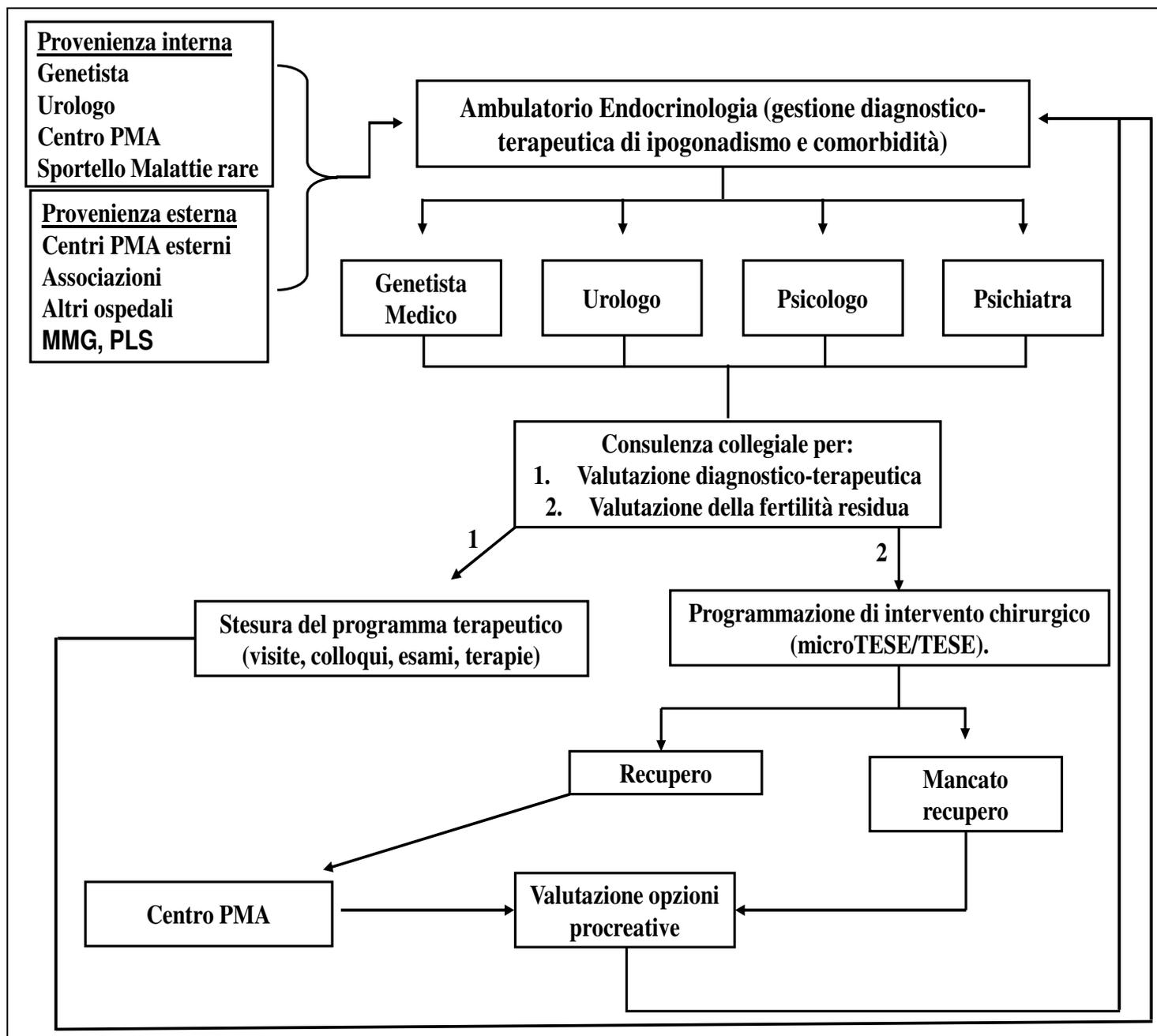
E' fondamentale precisare che non è chiaro quale sia il peso dell'assetto genetico e quale il peso dell'ipogonadismo nello sviluppo delle comorbidità. I dati in letteratura, che mostrano una scarsa reversibilità di tali comorbidità durante terapia sostitutiva con testosterone, suggerirebbero un ruolo principale dell'anomalia cromosomica rispetto a quelle ormonali.

Tabella 1. Gestione delle comorbidità della SK in età adulta

Complicanze metaboliche	Corretto stile di vita Dosaggio glicemia, Hb glicata, colesterolo totale, HDL, trigliceridi Controllo della pressione arteriosa
Complicanze cardiovascolari	ECG Ecocardiogramma Ecodoppler arterioso/venoso arti inferiori Valutazione del rischio cardiovascolare e tromboembolico
Osteopenia/osteoporosi	Densitometria ossea vertebrale e femorale Rx colonna dorso-lombo-sacrale Dosaggio calcio, fosforo, elettroforesi s-p, emocromo, creatinina, VES, ALP, 25OHVitD + raccolta urine 24 ore per calciuria
Neoplasie	Ecografia mammaria Rx torace Dosaggio hCG
Patologie autoimmunitarie	Screening autoanticorpale per tiroidite di Hashimoto e diabete mellito di tipo 1
Aspetti cognitivo/comportamentali	Consulenze specialistiche se necessario



Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355





Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

Il primo accesso del paziente adulto può essere una prosecuzione del percorso già iniziato in epoca adolescenziale oppure coincidere con una nuova valutazione presso le unità di:

- UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche
- UOSD Genetica Medica
- UOC Urologia
- UOSD Procreazione Medicalmente Assistita
- Sportello Malattie rare
- UOC Psichiatria

Ogni specialista si farà carico di avviare il percorso multidisciplinare descritto.
Per accedere ai servizi offerti in età adulta è necessario contattare:

1. UOC di Endocrinologia:

Dr. Emanuele Ferrante

02/55033356 dal lunedì al venerdì dalle ore 12.00 alle ore 14.30 (per appuntamento specificare "Visita in Ambulatorio ipogonadismo")

emanuele.ferrante@policlinico.mi.it

2. Unità Operativa Dipartimentale di Genetica Medica

Dott.ssa Vera Bianchi

02.55032321, dal lunedì al venerdì dalle ore 13.30 alle ore 15.30.

geneticamedica@policlinico.mi.it

3. UOC di Urologia

Dr. Franco Gadda, Dr.ssa Mariapia Serrago

02/55034501, segreteria della divisione di Urologia

urologia@policlinico.mi.it

4. Sportello Malattie Rare

dott.ssa Santa De Stefano – Psicologo Clinico

dott.ssa Greta Montani - Assistente Sociale

02.55032368, dal lunedì al venerdì dalle ore 9 alle ore 13

sportello.malattierare@policlinico.mi.it





Dipartimento di Medicina interna e Specializzazioni mediche
U.O.C. Endocrinologia, Prof. M. Arosio, pad. Granelli, 0255033355

7. REFERENCES

Lalatta F, Tint GS. Counseling parents before prenatal diagnosis: do we need to say more about the sex chromosome aneuploidies? *Am J Med Genet A*. 2013 Nov;161A(11):2873-9. doi: 10.1002/ajmg.a.36226.

Zampini L, Burla T, Silibello G, Dall'Ara F, Rigamonti C, Lalatta F, Vizziello P. Early communicative skills of children with Klinefelter syndrome. *Clin Linguist Phon*. 2017 Oct 16:1-10.

Zampini L, Draghi L, Silibello G, Dall'Ara F, Rigamonti C, Suttora C, Zanchi P, Salerni N, Lalatta F, Vizziello P. Vocal and gestural productions of 24-month-old children with sex chromosome trisomies. *Int J Lang Commun Disord*. 2017 Jul 20.

Rigamonti C, Vizziello P, Monti F, Dall'ara F, Ajmone PF, Giavoli C, Silibello G, Lalatta F. Klinefelter syndrome in preschool children: the importance of an early multidisciplinary approach for patients and families. *Minerva Pediatr*. 2016 Mar 23.

Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, Garolla A, Pelliccione F, Vignozzi L, Ferlin A, Foresta C, Jannini EA, Maggi M, Lenzi A, Pasquali D, Francavilla S; Klinefelter ItaliaN Group (KING). Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017 May 1;23(3):265-275.

Calogero AE, Giagulli VA, Mongioi LM, Triggiani V, Radicioni AF, Jannini EA, Pasquali D; Klinefelter ItaliaN Group (KING). Klinefelter syndrome: cardiovascular abnormalities and metabolic disorders. *J Endocrinol Invest*. 2017 Jul;40(7):705-712. doi: 10.1007/s40618-017-0619-9. Epub 2017 Mar 3. Review.

Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A; Klinefelter ItaliaN Group (KING). Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017 Feb;40(2):123-134.

Ferlin A, Schipilliti M, Foresta C. Bone density and risk of osteoporosis in Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2011 Jun;100(6):878-84.

Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):20-30.

Panimolle F, Tiberti C, Granato S, Semeraro A, Gianfrilli D, Anzuini A, Lenzi A, Radicioni A. Screening of endocrine organ-specific humoral autoimmunity in 47,XXY Klinefelter's syndrome reveals a significant increase in diabetes-specific immunoreactivity in comparison with healthy control men. *Endocrine*. 2016 Apr;52(1):157-64.

