



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

Policlinico "Umberto I"

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Sindrome di Klinefelter

Medico responsabile: Dott. Antonio Radicioni - tel. 06/49970708 - antonio.radicioni@uniroma1.it

Viale del Policlinico, 155 - Roma

(Dipt. Medicina Sperimentale Sez. Fisiopatologia Medica ex V Clinica Medica, piano terra stanza 3, piano seminterrato stanza 33)



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Sindrome di Klinefelter

Medico responsabile: Dott. Andrea Bartuli / Dott. Marco Cappa - tel. 06/68592227-2935

andrea.bartuli@opbg.net / marco.cappa@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione Giovanni Palo II, piano -1 / Padiglione Salvati, piano 2)



Ospedale S. Eugenio – Azienda USL Roma C

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Sindrome di Klinefelter

Medico responsabile: Dott. Andrea Fabbri - tel. 06/51002523 - andrea.fabbri@uniroma2.it

Via S. Nemesio, 21 - Ospedale CTO A. Alesini - Roma

SINDROME DI KLINEFELTER

(elaborato nel mese di ottobre 2012)

1. Inquadramento della malattia	2
1.1 Definizione.....	2
1.2 Epidemiologia	2
1.3 Eziopatogenesi	2
2. Diagnosi	2
2.1 Quadro clinico	2
2.2 Criteri diagnostici.....	3
3. Terapia	5
4. Implementazione del PDTA	5
4.1 Percorso clinico	5
4.2 Aspetti socio-assistenziali.....	6
Bibliografia	8

1. Inquadramento della malattia

1.1 Definizione

La Sindrome di Klinefelter (KS) è stata descritta per la prima volta nel 1942 come un disordine endocrino caratterizzato da ipotrofia testicolare, ginecomastia, ipogonadismo ed elevate concentrazioni di FSH (Klinefelter et al.). Attualmente, con il termine di S. di Klinefelter si intende un gruppo di disordini cromosomici, con fenotipo maschile, legati alla presenza di almeno un cromosoma X soprannumerario rispetto al cariotipo maschile normale 46,XY. A causa della estrema variabilità fenotipica molti di questi pazienti non vengono diagnosticati, o lo sono solo tardivamente, con possibili gravi complicanze legate sia alla bassa concentrazione androgenica, frequente in questa condizione, sia ad alcune importanti co-morbidità spesso descritte in questi pazienti.

1.2 Epidemiologia

Numerosi studi epidemiologici in differenti paesi e popolazioni hanno permesso di stimare una prevalenza di 152 casi per 100.000 uomini, corrispondente a 1/660 maschi nati vivi (Bojesen et al 2003). La KS è quindi la forma di aneuploidia cromosomica più frequentemente rilevabile in popolazioni di pazienti infertili, presente nel 10-15% degli uomini con azoospermia e nel 5% di quelli con criptoospermia; inoltre, costituisce la forma più comune di ipogonadismo maschile congenito.

A causa della estrema variabilità del fenotipo clinico e biochimico, la KS risulta drasticamente sotto-diagnosticata: solo il 25% dei casi vengono identificati dopo la nascita e circa il 10% con diagnosi pre-natale (Abramsky 1997).

Il cariotipo più frequente risulta essere 47,XXY presente in circa 80-90% dei casi. Molto più rare risultano le forme legate a più cromosomi X soprannumerari (48,XXX, 49,XXXX) o i mosaicismi con due diverse linee cellulari di cui una normale (46,XY) ed una 47,XXY, o anche cellule 47,XXY con altre più complesse (ad es. 47,XXY/48,XXX). Studi recenti hanno permesso di individuare varianti citogenetiche con anomalie strutturali dei cromosomi oltre all'aneuploidia.

1.3 Eziopatogenesi

La causa della KS fu dimostrata nel 1959, anno in cui è stato identificato un cromosoma X soprannumerario nel cariotipo di un paziente già clinicamente diagnosticato (Jacobs e Strong 1959). L'extra-cromosoma X deriva da una non-disgiunzione cromosomica che può verificarsi durante la prima o la seconda divisione meiotica nelle cellule germinali materne, o durante la prima divisione meiotica paterna, oppure, molto più raramente (3-10% dei casi), durante una delle primissime divisioni mitotiche post-fertilizzazione. Questa ultima condizione è responsabile delle forme di mosaicismo. Delle due situazioni, quella maggiormente esposta al rischio di errore è la divisione meiotica, con incidenza simile nei gameti paterni e materni.

La severità del fenotipo nella KS è direttamente correlata al numero degli extra cromosomi X, suggerendo un effetto dipendente dal dosaggio genico. Si stima che ogni X soprannumerario possa determinare un decremento medio del quoziente intellettivo (QI) di circa 15-16 punti, con maggiore compromissione del linguaggio e della capacità espressiva. I mosaicismi generalmente presentano un fenotipo clinico intermedio e comunque significativamente più sfumato, tale che la reale prevalenza delle forme di mosaicismo risulta nettamente sotto-stimata e spesso la diagnosi può essere casuale in occasione di esami del cariotipo eseguiti per altri motivi.

Oltre all'aneuploidia *per se*, all'effetto del diverso dosaggio dei geni del cromosoma X soprannumerario, alla presenza del mosaicismo ed al numero dei cromosomi soprannumerari, altri possibili modulatori delle manifestazioni cliniche nella KS, possono essere la derivazione materna o paterna dell'extra X, l'epoca in cui si stabilisce l'androgeno-deficienza, l'attività del recettore per gli androgeni (AR), lo stato di inattivazione dei geni del cromosoma X e l'attività dei geni localizzati nelle regioni pseudo-autosomali dei cromosomi sessuali (Radicioni et al., 2010).

2. Diagnosi

2.1 Quadro clinico

Classicamente l'uomo affetto da KS viene descritto come alto, con testicoli piccoli e di consistenza aumentata, ginecomastia, fianchi larghi, riduzione dei peli corporei e della barba. In realtà, in epoca puberale/post-puberale la caratteristica di questa sindrome è la estrema variabilità clinica che può andare da un "fenotipo classico" fino ad un *habitus* con caratteristiche sostanzialmente "normali".

Il quadro clinico del paziente con sindrome di Klinefelter che arriva all'osservazione del medico varia in accordo all'età (Radicioni et al., 2010; A. Ferlin, G. Balercia et al.)

Prima dell'avvento della pubertà possono essere rilevati solo lievi segni, peraltro non patognomonicamente della sindrome. Quasi tutti i pazienti con cariotipo 47, XXY appaiono perfettamente normali alla nascita. Peraltro, viene documentata una maggior incidenza di malformazioni genitali quali il micropene ed il criptorchidismo nel 5,3% dei casi. È utile ricordare che la KS è considerata la causa genetica più comune di criptorchidismo.

Si stima che solo il 10% dei pazienti con KS viene identificata prima della pubertà. Durante l'infanzia la maggior parte dei soggetti con KS non mostra sostanziali differenze, né psicologiche né fisiche, rispetto ai soggetti sani. Si deve comunque segnalare che in una parte non trascurabile di questi sono presenti una statura superiore rispetto al target familiare, deficit della coordinazione, difficoltà nell'apprendimento del linguaggio e frequentemente dislessia che richiedono un tempestivo trattamento del logopedista. Se non adeguatamente corretto il disturbo del linguaggio può comportare un aumento delle difficoltà di apprendimento e socializzazione che possono ulteriormente peggiorare durante la fase iniziale dell'adolescenza.

Normalmente, nella tarda pre-pubertà questi pazienti mostrano un regolare progressivo incremento del testosterone sierico che si mantiene su valori normali o ai limiti inferiori del range, assicurando così un fisiologico inizio della maturazione puberale con normale comparsa dei caratteri sessuali secondari (peli pubici, dimensioni e morfologia del pene e volume testicolare). Peraltro, la crescita della gonade si arresta precocemente e nella fase intermedia della pubertà – stadio puberale G3 – ciascuna gonade non supera il volume di 4-5 ml, rispetto a valori normali di circa 8-10 ml. Questa costituisce la fase critica per una diagnosi realmente precoce della sindrome. Contrariamente ad altre forme di ipogonadismo, in molti pazienti con la KS il testosterone sembra essere sufficiente per ottenere una progressione della maturazione fino alla completa chiusura delle epifisi, con soddisfacente, anche se variabile, sviluppo dei caratteri sessuali secondari come le dimensioni dell'asta, la morfologia dello scroto e la distribuzione del vello pubico. Solo in una minoranza di pazienti si può sviluppare un ipogonadismo franco con ritardo puberale e/o evidenti segni e sintomi di scarsa virilizzazione già in età adolescenziale.

Lo sviluppo fisico può essere caratterizzato da alta statura, sproporzione tronco/arti con arti inferiori lunghi rispetto al tronco, ed apertura braccia che supera l'altezza di almeno 2 cm (*habitus eunucoide*). Vi è tendenza al sovrappeso/obesità con localizzazione viscerale del grasso ed una ridotta massa muscolare. Durante la pubertà, una percentuale variabile tra il 50 e l'80% dei pazienti con KS sviluppa una ginecomastia bilaterale.

A causa del danno della gonade, clinicamente evidenziato dalla grave ipotrofia testicolare, a partire dalla fase puberale intermedia la concentrazione serica di LH e soprattutto di FSH cresce progressivamente fino ai livelli caratteristici dell'ipogonadismo ipergonadotropo franco.

Durante le fasi tardive della pubertà si completa il processo che conduce all'apoptosi/aplasia delle cellule germinali con atrofia e fibro-ialinosi dei tubuli seminiferi. Per tale motivo, caratteristicamente i testicoli di questi pazienti sono gravemente ipotrofici e di consistenza aumentata ("testicoli piccoli e duri"). Conseguentemente la spermatogenesi è sempre compromessa: 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 poter preservare la fertilità di questi soggetti.

Molti pazienti con KS, diagnosticati in età adulta risultano affetti da infertilità e/o ipogonadismo. Oltre ai segni di danno gonadico, possono essere presenti disfunzioni sessuali e co-morbidità come il diabete, la sindrome metabolica, l'osteoporosi e le patologie cardiovascolari. Il fenotipo di KS adulti è spesso caratterizzato da alta statura, spalle strette, fianchi larghi, ginecomastia, diminuzione dei peli corporei e della barba, e testicoli francamente ipotrofici. I dati della letteratura riportano che una percentuale variabile tra il 65 e l'85% dei pazienti KS mostrano valori di testosterone inferiori al range di normalità con LH frequentemente elevato e concentrazioni di FSH costantemente alte, o molto alte. (Lanfranco et al. 2004). Peraltro, la notevole variabilità dell'espressione clinica dei sintomi e dei segni, se non attentamente valutata, può rendere la diagnosi molto difficile: molti casi rimangono non diagnosticati e solo il 26% del numero stimato di pazienti con l'aneuploidia dei cromosomi sessuali viene individuato tardivamente in epoca adulta causando severe complicanze ed una più complessa e costosa gestione della patologia.

2.2 Criteri diagnostici

Per quanto sopra detto, l'inquadramento diagnostico più appropriato nel sospetto di KS dipende dall'età alla quale il paziente giunge al Centro.

Neonati

Nei neonati con diagnosi prenatale di aneuploidia cromosomica, sarà necessaria un'attenta visita neurologica al fine di escludere problemi legati ad una ipotonia neonatale. L'esame clinico generale dovrà valutare la possibile presenza di dismorfismi. L'esame obiettivo genitale dovrà considerare la posizione testicolare, le dimensioni e la morfologia dell'asta

PDTA _____ Policlinico "Umberto I", OPBG ed Ospedale "S. Eugenio" e l'eventuale presenza di ipospadia. Appena possibile è opportuno ripetere il cariotipo su almeno 40 cellule per valutare l'eventuale presenza di un mosaicismo.

Nei neonati che giungono al Centro con il solo sospetto di patologia per la presenza di un criptorchidismo e/o micropene e/o anomalie genitali più complesse si dovrà procedere con il dosaggio di FSH, LH e testosterone ed eseguire comunque l'esame del cariotipo per la verifica/conferma diagnostica.

Infanzia

Durante la prima e la seconda infanzia i segni più frequenti di sospetto possono essere:

- le già ricordate alterazioni dell'apparato genitale per le quali è richiesto il dosaggio ormonale (FSH, LH e testosterone), eventuale ecografia della regione inguino-scrotale e la conferma diagnostica con il cariotipo;
- la difficoltà/ritardo nell'apprendimento del linguaggio, richiede la consulenza del logopedista e se vengono escluse altre cause, diagnosi di conferma con il cariotipo;
- le problematiche di coordinazione dei movimenti, comportamentali e cognitive che richiedono la consulenza del neuropsichiatra infantile ed eventualmente il cariotipo.

Durante la pre-pubertà soltanto un ritardo dell'esordio puberale o un'anamnesi positiva per le condizioni precedentemente esposte possono costituire motivo di sospetto diagnostico. In questa fase l'esame auxologico ed i dosaggi ormonali (FSH, LH e testosterone) possono dare un importante contributo diagnostico che dovrà essere confermato con l'esame del cariotipo.

Pubertà

Durante la pubertà, la patologia può essere sospettata dall'endocrinologo/pediatra competente già durante una visita accurata del giovane paziente. In questa fase il ragazzo può giungere al Centro con diverse indicazioni:

- controllo di crescita e sviluppo;
- dismorfismo dei genitali con particolare rilievo per testicoli ipotrofici e/o micropene;
- ritardo dello sviluppo puberale;
- sproporzione nel rapporto dei segmenti corporei con elevata statura e predominanza degli arti sul tronco;
- presenza di ginecomastia;
- sviluppo di una obesità centrale;
- segni biochimici di ipogonadismo ipergonadotropo.

In questo stadio di sviluppo il dosaggio di FSH, LH e testosterone potrà facilmente dimostrare la condizione di ipogonadismo ipergonadotropo cui dovrà seguire l'analisi del cariotipo su linfociti periferici per verificare la presenza di uno o più cromosomi X soprannumerari ed avere quindi la diagnosi definitiva.

Adulti

In età adulta il paziente può giungere al Centro per diversi motivi:

- condizione di infertilità e/o azoospermia o criptoospermia;
- disfunzioni sessuali;
- depressione e/o alterazione del ritmo sonno-veglia e/o astenia;
- dismorfismo dei genitali con particolare rilievo per le ridotte dimensioni dell'asta e/o testicoli ipotrofici;
- sproporzione nel rapporto dei segmenti corporei con elevata statura e predominanza degli arti sul tronco;
- presenza di ginecomastia;
- sviluppo di una obesità centrale e/o sindrome metabolica;
- segni biochimici di ipogonadismo ipergonadotropo.

Anche in questa fase, un'accurata anamnesi ed un attento esame obiettivo generale e genitale non può che confermare facilmente il sospetto diagnostico che impone il dosaggio preliminare di gonadotropine e testosterone e, successivamente, l'esecuzione del cariotipo per la conferma diagnostica definitiva.

Studio del paziente

- Esame clinico generale con rilievo dei principali parametri [peso, altezza, BMI o body mass index (indice di massa corporea), WHR o waist-hip ratio (rapporto circonferenza vita/fianchi), circonferenza addominale, ginecomastia, distribuzione del tessuto adiposo, rapporto arti/tronco] e genitale con valutazione della volumetria testicolare, mediante orchidometro di Prader, lunghezza e diametro dell'asta, distribuzione pilifera, valutazione prostatica.
- Studio della densitometria ossea della colonna lombare, del collo del femore, total body (DEXA) e valutazione rapporto massa magra/massa grassa.
- Dosaggi ormonali: FSH, LH, testosterone totale e testosterone biodisponibile, inibina B (InhB), estradiolo (E2), delta 4-androstenedione ($\Delta 4$ -A), deidroepiandrosterone (DHEA), deidroepiandrosterone solfato (DHEAS), proteina legante gli steroidi sessuali (SHBG, *sex hormone binding globulin*).

PDTA _____ Policlinico "Umberto I", OPBG ed Ospedale "S. Eugenio"

- Esami generali: glicemia e insulina a digiuno e post-prandiale, emoglobina glicata, emocromo completo, sideremia, colesterolo totale, HDL ed LDL, trigliceridi, protidogramma e proteine totali, studio della funzione epatica, renale e prostatica ed eventuale inquadramento della sindrome metabolica.
- Esame del liquido seminale: volume, pH, parametri macroscopici (viscosità e fluidificazione), concentrazione nemaspermica per ml e numero totale per eiaculato, motilità e morfologia nemaspermica, concentrazione leucocitaria, presenza di elementi della linea spermatogenetica.
- Ecocolordoppler scrotale, della ghiandola mammaria e della tiroide

Obiettivi

Intervenire, ove necessario, più precocemente possibile al fine di correggere le difficoltà di apprendimento e la dislessia. Ciò consente un migliore inserimento scolastico, aumento dell'autostima e adeguata socializzazione. Inoltre, la valutazione della capacità riproduttiva, mediante l'esecuzione dello spermioγραμμα, nella fase intermedia della pubertà offre maggiori probabilità di prevenire la completa apoptosi delle cellule germinali con possibilità di recupero di spermatozoi seminali o testicolari o, comunque, di cellule aploidi e crioconservazione in banche del seme opportunamente collegate al Centro. Un accurato e completo studio della funzione endocrina consente, in caso di deficit, di intervenire adeguatamente con opportuna terapia sostitutiva consentendo all'adolescente un corretto sviluppo sessuale e la possibilità di prevenire le co-morbidità legate anche alla ridotta androgenizzazione.

3. Terapia

Nel paziente KS, quando i valori ematici di testosterone scendono al di sotto del range di normalità, o i livelli di FSH ed LH sono superiori a +2 DS rispetto ai livelli medi per l'età, è necessario mettere in atto un'adeguata e personalizzata terapia sostitutiva cronica, da iniziare il più precocemente possibile. Il trattamento è indicato per prevenire i sintomi e le conseguenze del deficit di androgeni, e di conseguenza risulta fondamentale per ottimizzare la qualità di vita del paziente.

Il momento più opportuno per attuare la terapia sostitutiva dei pazienti KS è l'inizio della pubertà, a un'età di circa 11-14 anni.

L'inizio nei tempi corretti, infatti, è fondamentale per la crescita e lo sviluppo psicofisico dell'individuo e una efficace terapia consente ai ragazzi KS di vivere con disinvoltura il confronto con i propri coetanei e fa sì che il testosterone produca i suoi progressivi effetti sulla densità minerale ossea.

Le preparazioni farmaceutiche di testosterone utilizzate nel trattamento sono:

- testosterone enantato e cipionato, per la somministrazione intramuscolare;
- testosterone undecanoato a lunga durata d'azione per la somministrazione intramuscolare;
- somministrazione subdermica o transdermica.

L'introduzione del testosterone undecanoato, a lunga durata d'azione, ha certamente rivoluzionato la modalità di trattamento, consentendo somministrazioni trimestrali che meglio vengono accettate dai giovani pazienti KS, migliorandone la compliance alla terapia.

4. Implementazione del PDTA

4.1 Percorso clinico

Il follow-up clinico-strumentale dei pazienti con KS prevede diversi momenti:

- Prima visita con presa in carico (T0): esame clinico, dosaggi ormonali, esami generali, esame del liquido seminale, DEXA, ecocolordoppler scrotale, test di valutazione conoscitiva. Analisi del cariotipo. Inizio eventuale terapia sostitutiva con testosterone
- 3° mese: controllo clinico generale e genitale
- 6° mese (T1): controllo clinico, dosaggi ormonali, emocromo ed antigeni prostatici (se in terapia sostitutiva), test di valutazione conoscitiva.
- 9° mese: controllo clinico.
- 12° mese (T2): controllo clinico, dosaggi ormonali, esami generali compreso emocromo, esame liquido seminale, test di valutazione conoscitiva, DEXA, ecocolordoppler scrotale.

Una volta stabilizzata l'eventuale terapia, ed in assenza di problematiche diverse, sarà sufficiente un controllo del paziente ogni 1-2 anni al fine di monitorare gli aspetti legati alla prevenzione/controllo delle co-morbidità con particolare attenzione alla sindrome metabolica ed al metabolismo osseo.

Elenco consulenti e strutture appartenenti al Centro o ad esso strettamente collegati

Il Centro per la S. di Klinefelter, per le peculiarità proprie della patologia e per le caratteristiche comuni ad altre malattie rare deve essere collegato in "rete" con una serie di specialisti che permettono un approccio olistico al paziente:

- pediatra, per la valutazione clinica e auxologica dei pazienti in età infantile, pre- e peri-puberale;
- endocrinologo, per la valutazione clinico-metabolica e dello sviluppo peri-puberale, e nell'adulto per affrontare le problematiche riproduttive, sessuologiche e metaboliche;
- logopedista, per il ritardo del linguaggio e i disturbi di espressività;
- neuro-psichiatra, per i disturbi comportamentali;
- psicologo, per l'aspetto relazionale ed emozionale;
- genetista;
- chirurgo per la correzione di eventuali dismorfie genitali;
- ematologo, per i disturbi della coagulazione;
- cardiologo;
- ortopedico.

Elenco strutture facenti parte della rete per le malattie rare:

- laboratorio di endocrinologia, per la diagnostica e il follow-up laboratoristico dell'ipogonadismo e delle possibili alterazioni endocrinologiche associate.
- laboratorio di chimica clinica, per la valutazione del metabolismo glicidico e lipidico, della funzionalità renale ed epatica e per lo studio emocromocitometrico;
- laboratorio di genetica per l'analisi del cariotipo;
- laboratorio di seminologia e banca del seme per la crioconservazione degli spermatozoi e/o di pezzi testicolari;
- servizio di ecografia per lo studio delle gonadi e della prostata;
- servizio di ecografia per lo studio della tiroide e della ghiandola mammaria;
- servizio per la DEXA, per la valutazione iniziale ed il follow-up della densità minerale ossea e della composizione corporea;
- servizio di ecocardiologia;
- laboratorio di genetica molecolare per lo studio delle mutazioni del recettore per gli androgeni.

4.2 Aspetti socio-assistenziali

Nella Regione Lazio i Centri o Presidi di riferimento per la diagnosi e la presa in carico clinico-riabilitativa dei pazienti con sindrome di Klinefelter sono:

- Policlinico "Umberto I" - responsabile: Prof. Antonio F. Radicioni, antonio.radicioni@uniroma1.it
- Ospedale S. Eugenio (Azienda USL Roma C) – responsabile: Prof. Andrea Fabbri, andrea.fabbri@uniroma2.it
- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Servizio di Genetica Medica – responsabile: Dott. Andrea Bartuli, andrea.bartuli@opbg.net
- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, U.O.C. Endocrinologia e Diabetologia – responsabile: Dott. Marco Cappa, marco.cappa@opbg.net

Durante il processo diagnostico i pazienti con sospetto di patologia rara usufruiscono del codice di esenzione R99, per le prestazioni volte alla conferma/esclusione della diagnosi. Una volta accertata la diagnosi viene rilasciata apposita certificazione dal Centro di Riferimento, con cui il paziente può recarsi alla ASL di riferimento e richiedere il codice di esenzione specifico per malattia rara (RN0690). Tale codice serve al malato per avere gratuitamente esami utili nel follow-up clinico, biochimico e strumentale, per i farmaci relativi alla patologia di base elencati nel piano terapeutico di ogni singolo paziente. Sulla base della gravità della patologia, potrà altresì essere richiesta la possibilità di usufruire dei diritti previsti dalla legge 104/1992 per il paziente o per suoi i genitori (se paziente minorenni).

Associazioni dei pazienti

Nelle patologie rare il ruolo delle Associazioni dei pazienti risulta critico in diversi momenti.

- Condividere le ansie del paziente e/o dei genitori rispetto alla patologia cromosomica creando una rete di comunicazione fra i pazienti e/o i loro familiari.
- Indirizzare ai Centri con maggior competenza.
- Organizzare, di concerto con il Centro, attività culturali ed informative di tipo scientifico per migliorare le conoscenze sulla singola patologia rara.
- Iniziative sociali finalizzate alla conoscenza/difesa dei diritti del paziente affetto da malattia rara.

La stretta collaborazione con l'Associazione di pazienti UNITASK (UNione ITALiana Sindrome di Klinefelter) iniziata già da qualche anno ci consente di disporre di una consistente casistica nonostante si tratti di una sindrome con bassa prevalenza ed ancor più bassa diagnosi.

PDTA _____ Policlinico "Umberto I", OPBG ed Ospedale "S. Eugenio"

Le principali Associazioni dei pazienti attualmente operanti sul territorio nazionale sono:

- UNITASK (UNione ITALiana Sindrome di Klinefelter) – Presidente Dott. Maurizio Fornasari - <http://www.unitask.it>
- XXY Klinefelter Onlus – Presidente: Sig. Gennaro Petriccone - <http://www.klinefelteronlus.it/>

Bibliografia

1. Klinefelter HF, Refenstien EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a leydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1942, 2: 615-27.
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of Human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959, 183: 302-303.
3. Bojesen A, Juul S, Højbjerg Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 622–26.
4. Abramsky L, Chapple J. 47, XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counseling. *Prenat Diagn* 1997, 17: 363-68.
5. Radicioni AF., E. De Marco, D. Gianfrilli, S. Granato e al. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome. *Molecular Human Reproduction*, Vol.16, No.6 pp. 434–440, 2010.
6. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004, 364: 273-83.