

il Pediatra

www.ilpediatranews.it

 **tecniche nuove**
www.tecnichenuove.com



Intervista
**La ricerca scientifica
come prassi costante**
Incontro con Raffaele Badolato,
Presidente SIRP

Inchiesta
**La sindrome
di Klinefelter**
Una condizione frequente
ma spesso dimenticata

Focus
**Disturbi dello
spettro autistico**
Approcci terapeutici
e prospettive

In questo numero

ECM

EDUCAZIONE CONTINUA
IN MEDICINA
20 CREDITI NEL 2018 ONLINE

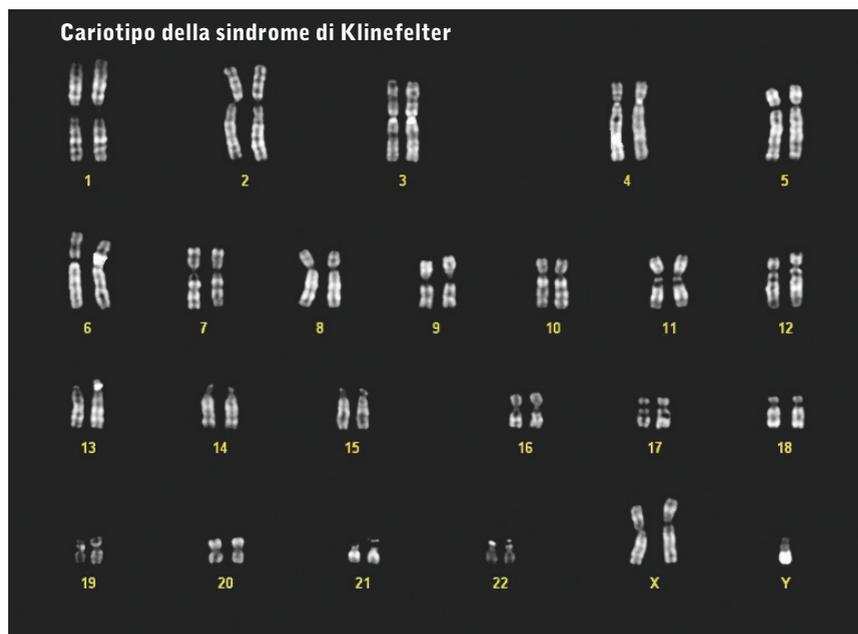
My Family

CARLOTTA



Carlotta 8 anni

La sindrome di Klinefelter



Una condizione frequente, ma spesso dimenticata (o non diagnosticata). I migliori dati epidemiologici (danesi) dimostrano infatti che solo il 25% dei maschi affetti riceve una diagnosi e di questi solo il 10% ha una diagnosi prima della pubertà.

La Sindrome di Klinefelter (SK) è caratterizzata dal cariotipo 47, XXY, dovuto a un'anomala non disgiunzione (non ereditaria) nella divisione dei cromosomi XX o XY nel corso della maturazione delle cellule germinali in ovociti o spermatozoi. Il fenotipo è maschile, spesso poco caratteristico soprattutto nei primi anni di vita. Sono descritte varianti della KS classica in cui, accanto al genotipo XXY coesiste il normale genotipo XY (mosaicismo), oppure sono presenti due o più cromosomi X soprannumerari (XXXY, XXXXY). Come suggerisce **Massimo Cresti**, presidente dell'Associazione "Nascere

Klinefelter", questa condizione dovrebbe essere preferibilmente denominata "condizione genetica" onde evitare di rimarcare le suggestioni negative comunemente evocate dalla parola "sindrome". Benchè ancora poco diagnosticata, la SK ha un'incidenza di circa 1 su 500-600/nati maschi, cosicché in Italia si può stimare una prevalenza di circa 50 mila persone. Con l'ultima revisione dei Lea, pubblicati il 18 marzo 2017, la SK, in precedenza inserita tra le malattie rare, è stata spostata tra le patologie croniche invalidanti esenti da ticket. Un dato rilevante è che, a seguito del mancato riconoscimento di buona parte dei soggetti affetti, soltanto meno di un terzo di queste persone hanno una diagnosi e sono

seguiti da centri specializzati. La SK dà luogo a una sintomatologia sfumata (per esempio, disturbi di apprendimento e linguaggio spesso lievi e del tutto aspecifici, difficoltà di socializzazione), al punto tale che la diagnosi viene posta solo in un caso su quattro e solo nel 10% prima della pubertà, momento in cui si rende più evidente il ridotto volume testicolare e possono comparire i segni del deficit di testosterone. In passato, la diagnosi veniva formulata per lo più in età adulta, a seguito dell'infertilità, mentre oggi è possibile già nel corso della gravidanza per una maggiore diffusione dei test genetici prenatali, ponendo nuove problematiche di comunicazione della diagnosi (vedi box pag. 17) e di follow-up.

“Per quanto riguarda, più in dettaglio, lo sviluppo cognitivo, va sottolineato che una parte dei bambini con SK può presentare disturbi delle sfere cognitive e motoria, oltre che linguistica. L'assoluta incostanza di questi disturbi, se da una parte consente al medico di rassicurare i genitori, dall'altra richiede attenzione nel valorizzarli come possibili segni diagnostici” commenta il prof. **Luigi Tarani**, del servizio di Genetica Clinica presso il Dipartimento di Pediatria all'Università “La Sapienza” di Roma. “L'interesse della ricerca per questa sindrome risiede nel fatto che i bambini con SK rivelano un profilo cognitivo e linguistico caratteristici, con una dissociazione tra le abilità linguistiche, che sono deficitarie e le abilità visuo-spaziali che sono preservate. Il Quoziente Intellettivo (QI) si situa in genere nel range di normalità (70-110); questi soggetti possono poi presentare dei deficit nelle prestazioni verbali, rispetto a



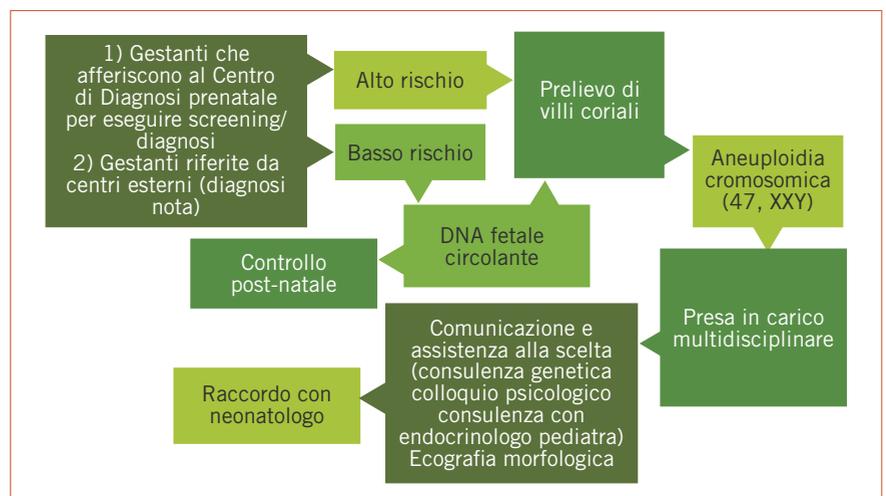
Faustina Lalatta

quelle non verbali. Viene quindi a crearsi una forbice tra **QI** linguistico e **QI** di performance, con un'ovvia riduzione, del **QI** globale, che resta comunque nella norma. Va detto con chiarezza che il ritardo mentale non è un segno caratteristico della **SK**". I disturbi della produzione e dell'elaborazione del linguaggio, se trascurati in epoca prescolare, possono portare a successive difficoltà nella lettura e nella scrittura; da qui l'importanza di un'individuazione precoce di questi disturbi, col fine di programmare un intervento riabilitativo logopedico mirato fin dai primi anni di vita. In età scolare, alcuni di questi bambini presentano disturbi specifici dell'apprendimento (difficoltà scolastiche, difficoltà di lettura e dislessia), nonché disturbi del comportamento, come la scarsa autostima, legata ai problemi linguistici e comportamentali, che si giovano del supporto psicologico. "In alcuni soggetti con **SK** è stata poi rilevata, in misura maggiore rispetto a soggetti di controllo, la presenza di duplicazioni di piccole regioni del cromosoma X, che condizionano alcune manifestazioni cliniche come l'accumulo di tessuto adiposo, la conformazione fisica (spalle tendenzialmente strette e bacino ampio). Nel 6% dei casi sussiste poi una maggiore espansione di specifiche regioni dell'esone 1 del gene per il recettore degli androgeni, localizzato appunto sul cromosoma

La diagnosi prenatale

L'approccio alla diagnosi prenatale è bene codificato dal Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) della Regione Lombardia, che è stato formulato nel 2018 da un'équipe multidisciplinare istituita nel 2011.

"La presa in carico multidisciplinare garantisce 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 alla delicata fase della transizione" osserva la Dott.ssa **Faustina Lalatta**, medico genetista Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano. "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: la diagnosi citogenetica è pertanto 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 e 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". La diagnosi in fase prenatale richiede dunque una presa in carico sollecita e rispettosa della coppia da parte di un'équipe multidisciplinare per garantire le informazioni e il supporto necessario a una comprensione corretta dell'anomalia cromosomica e delle sue implicazioni cliniche. Come illustrato nel citato PDTA, sulla base degli 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" precisa la dott.ssa Lalatta. "Al termine del primo colloquio viene proposto un incontro con la psicologa clinica del Centro di Diagnosi Prenatale; su indicazione della coppia, viene organizzata una consulenza con l'endocrinologo pediatrico, alla cui valutazione di approfondimento farà seguito il raccordo con il neonatologo, nel contesto di un fattivo sostegno alla coppia nella fase decisionale e in attesa della nascita. È prevista un'ecografia alla ventesima settimana".



Algoritmo della diagnosi prenatale del PDTA elaborato dalla Regione Lombardia per la SK

X, che possono determinare una minore sensibilità al testosterone e al diidrotestosterone concorrendo a una minore androgenizzazione del fenotipo, obesità e osteoporosi"

aggiunge il prof. Tarani. "Ulteriori elementi da segnalare sono dalla pubertà in poi rallentamento della crescita dalla barba, riduzione della massa e della forza muscolare,

ginecomastia, testicoli di volume ridotto, della libido e della potenza sessuale, maggiore incidenza rispetto alla popolazione generale di diabete mellito di tipo 1 e 2 e malattie autoimmuni”.

La gestione clinica: il ruolo del pediatra

Il follow-up della SK si differenzia in relazione alla fascia d'età. “Alla nascita, il neonatologo che assiste un bambino a cui è stata posta diagnosi prenatale di SK deve - come in tutti i neonati - valutare la lunghezza del pene, verificare la discesa dei testicoli nello scroto e l'eventuale presenza di ipospadia, ricordando però che questi neonati - se non vi sono complicanze del parto - non necessitano di procedure assistenziali particolari per cui non sono necessarie indagini specifiche” afferma la Dott.ssa **Natascia Liberati** del Servizio di Genetica Clinica presso il Dipartimento di Pediatria all'Università “La Sapienza” di Roma. “Verso il secondo-terzo anno è importante la valutazione dello sviluppo del linguaggio: il 45% dei bambini con SK presenta infatti una disprassia motoria, che incide sul coordinamento dei muscoli del linguaggio. Prima della pubertà non sono opportuni interventi, a parte tenere in considerazione il maggiore rischio di malattie autoimmuni e di obesità e dunque l'attenzione al regime alimentare e alla prevenzione della sindrome metabolica”. Dunque, “nei primi anni di vita il pediatra deve prestare attenzione ai segni anatomici, in particolare il criptorchidismo oltre i 12 mesi (fino al 3% dei bambini sono criptorchidi nel primo anno) e l'ipospadia: in tali eventualità è consigliabile il cariotipo, che è indicato anche in caso di disturbi del linguaggio, che sono talvolta accompagnati da dislessia e discalculia” conclude il Prof. Tarani. Il momento cardine è la pubertà, in cui sono opportuni dosaggi periodici dell'LH: un livello elevato di tale

ormone è un indice di ipogonadismo ipergonadotropo, con il rischio di un arresto dello sviluppo puberale, che usualmente si verifica in epoca del tutto normale. In una minoranza di bambini con SK, si può invece avere un ritardo puberale per mancata o carente produzione di androgeni, per cui può essere necessario indurre e mantenere tale processo con un'appropriata terapia sostitutiva con testosterone. In quest'epoca della vita, è poi opportuno ridiscutere il problema della fertilità con i genitori coinvolgendo anche il ragazzo. Infatti, “intorno ai 14 anni potrebbe essere già il momento opportuno per effettuare uno spermogramma. In genere, l'8% degli individui con SK sono fertili perché producono spermatozoi, che andrebbero crioconservati per una futura fecondazione in vitro” afferma il prof. Tarani.

La terapia

Il trattamento della SK è di tipo sostitutivo: la somministrazione per via orale, intramuscolare o transdermica di testosterone, ove carente, sin dalla pubertà consente uno sviluppo fisico e delle caratteristiche sessuali secondarie soddisfacente, sebbene non sia ovviamente efficace sull'infertilità. “Le linee guida dell'ipogonadismo e la nota AIFA 36, che regola in Italia la rimborsabilità dei farmaci a base di testosterone, indicano di iniziare la terapia sostitutiva a seguito del riscontro di bassi livelli di testosterone (per l'adulto < 12 nmoli/l o 350 ng/dl) e in presenza di sintomi specifici” precisa la Prof.ssa **Maria Rosaria Ambrosio**, della Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna, Università di Ferrara. “Va ricordato che bassi livelli di testosterone sono presenti in una percentuale variabile (65-85%) dei pazienti adulti con SK, che è la causa più frequente di ipogonadismo congenito. Tuttavia è sempre più diffusa l'idea che, in

queste persone, la valutazione del deficit androgenico basata sulla sola misurazione del testosterone, sottovaluti la prevalenza dell'ipogonadismo e che aumentati livelli di LH siano già indicativi di un quadro di ipogonadismo primario”. L'accuratezza della diagnosi di deficit androgenico è dunque migliorata dalla valutazione combinata di LH e testosterone, tenendo conto che i valori di LH e soprattutto quelli di testosterone variano in adolescenza in rapporto all'età e allo stadio puberale per cui i valori dell'adulto non sono adeguati a valutare lo status ormonale fino al raggiungimento dello stadio puberale 5 di Tanner. L'età a cui iniziare la terapia sostitutiva varia da persona a persona e la scelta va personalizzata: si può cominciare alla pubertà, nella tarda adolescenza oppure attendere l'età adulta a seconda del quadro clinico. “La maggior parte dei pazienti con SK nell'adolescenza ha una normale fase puberale e il testosterone endogeno in genere è in grado di determinare una normale virilizzazione” afferma la Dott.ssa **Sabrina Lupo** della Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna, Università di Ferrara. “La posologia è variabile da soggetto a soggetto e viene stabilita sulla base dei livelli di testosterone, dei sintomi e dei possibili effetti collaterali. Quando parliamo di obiettivi di terapia con testosterone, dobbiamo considerare che l'ipogonadismo è solo una delle cause delle caratteristiche cliniche della SK, infatti alcuni segni/sintomi sono dovuti alla presenza del cromosoma X soprannumerario”. Tra i principali effetti attesi dalla terapia vi sono:

- sviluppo e mantenimento dei caratteri sessuali secondari (barba e peluria, tono della voce, sviluppo del pene)
- aumento della libido
- riduzione dei livelli di LH

■ benessere psico-fisico
■ aumento della densità minerale ossea soprattutto a livello vertebrale. L'utilizzo della terapia con testosterone in età puberale può inoltre aiutare a ridurre la ginecomastia che si presenta durante l'adolescenza. Anche se vi sono evidenze scientifiche meno forti, la terapia con testosterone sembra avere effetti metabolici positivi agendo su dislipidemia, insulino-resistenza, sviluppo del diabete e distribuzione del grasso corporeo. Questi aspetti dovranno essere approfonditi da studi futuri. "Il principale effetto indesiderato della terapia ormonale sostitutiva può essere la poliglobulia con aumento dell'ematokrito, condizione da evitare soprattutto nei pazienti a rischio di sindrome delle apnee ostruttive notturne: per questa ragione è opportuno il monitoraggio dell'emocromo" spiega la prof.ssa Ambrosio. "Un altro possibile effetto indesiderato della terapia è la ginecomastia, disturbo già di per sé frequente nei pazienti con SK e spesso risolto dalla terapia con testosterone. Va sottolineato che tale terapia non favorisce lo sviluppo di tumore prostatico ma può 'slatentizzare' eventuali situazioni preesistenti e misconosciute: è pertanto consigliato un monitoraggio dei livelli di PSA e un follow-up urologico periodico soprattutto in età adulta. In commercio sono disponibili diverse preparazioni a base di testosterone. A oggi le più utilizzate sono la formulazione gel giornaliera e la formulazione intramuscolo che prevede una somministrazione ogni 3 mesi. Secondo la legislazione italiana, gli specialisti che possono prescrivere i farmaci a base di testosterone nell'uomo sono l'endocrinologo, l'urologo e l'andrologo, previo rilascio di piano terapeutico". La formulazione di testosterone gel 2%

è in fascia A, mentre il testosterone undecanoato è stato inserito di recente nell'elenco istituito ai sensi della legge 648/96 per il trattamento di pazienti con SK. Entrambi quindi sono rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale".

Risvolti psicologici, comunicazionali e sessuologici

Spesso, dopo l'inizio della terapia, i ragazzi avvertono un miglioramento delle manifestazioni cliniche (difficoltà di attenzione, affaticabilità, accrescimento della barba e cambiamento del timbro della voce più lenti, dimensioni del pene, scarsità di fantasie sessuali). "Per facilitare l'accettazione del trattamento, lo paragoniamo all'insulina per il diabetico e cerchiamo di intervenire sul regime alimentare, che è spesso sregolato" afferma il Dott. **Massimo Di Grazia** dell'Ospedale Materno-infantile, Burlo Garofolo (Trieste). "Un altro aspetto è che gli adolescenti con SK, quando nutrono una simpatia verso una ragazza, non fanno di solito il primo passo, in quanto temono il giudizio per via di testicoli più piccoli e - a volte - della mancanza di peluria e sono molto attenti agli aspetti relazionali con il partner. Per questa ragione è ottimale

avere una comunicazione della diagnosi e - se necessario - iniziare la terapia prima della ricerca di prole: l'apprendimento della diagnosi e della condizione di infertilità in età adulta, infatti, può essere devastante". Altrettanto delicato è il dialogo con i genitori, ai quali, soprattutto se la condizione viene scoperta prima della nascita, vanno esposti con chiarezza i problemi a cui i loro figli potranno andare incontro come: piccole disabilità motorie, linguistiche, di apprendimento e probabilità fondata di non poter procreare. Ma accanto a queste potenziali difficoltà va detto, con altrettanta chiarezza, che i loro figli potranno frequentare con profitto i percorsi scolastici, svolgere attività sportive, mantenere rapporti affettivi regolari e avere un'attività sessuale del tutto normale. È dunque compito del pediatra sfatare falsi miti o aspettative, spiegando in più riprese i concetti di identità di genere e sessuale ed evitando che si possano radicare preconcetti o paure, come per esempio quello di una futura omosessualità, e promuovere un'informazione corretta, orientando anche alla navigazione nel web, prestando attenzione ai termini impiegati e prestando il sostegno necessario nelle varie fasi dello sviluppo psico-emotivo. Aspetto,



Da sinistra: Walter Vena e Alessandro Pizzocarò

per esempio, da non sottovalutare è il rischio per i ragazzi con SK di essere vittima di atti di bullismo o viceversa, in alcuni casi, autori di azioni o comportamenti aggressivi. L'approccio alla sessualità non deve in ogni caso essere un dramma ed è fondamentale rispettare i tempi di ciascun individuo”.

Le opzioni di paternità

La SK, come accennato, determina infertilità per danno testicolare progressivo, con progressiva fibrosi e conseguente azospermia, che si

manifesta in oltre il 90% dei casi nei pazienti con cariotipo classico e in misura minore variabile in quelli con mosaicismo. “La paternità può avvenire spontaneamente o mediante procreazione medicalmente assistita (PMA): il concepimento spontaneo, infatti, è un evento estremamente raro, in quanto la presenza di spermatozoi nel liquido seminale è riportata in una percentuale di individui variabile del 7- 8 %, ma con una concentrazione molto inferiore rispetto alla norma: finora sono descritti pochissimi

casi in letteratura confermati dal test del DNA”, afferma il Dott. **Alessandro Pizzocaro**, dell'U.O. di Endocrinologia e Andrologia presso l'Istituto Clinico Humanitas di Rozzano (MI). “Le tecniche di PMA di secondo livello (cioè fecondazione *in vitro* con embryo transfer) vengono effettuate utilizzando spermatozoi eiaculati, nei rari casi in cui sono presenti, o spermatozoi recuperati chirurgicamente mediante tecnica TESE (TesticularSpermExtraction) o microTESE (microdissezione chirurgica): la chirurgia consente di recuperare spermatozoi in circa il 40% dei pazienti sottoposti alla procedura. Dalla metanalisi più recente pubblicata nel 2017, il successo della PMA in termini di bambini nati (Live Birth Rate) viene ottenuto complessivamente nel 16% delle coppie che iniziano tale percorso”. Poiché non vi sono al momento solide evidenze che il recupero chirurgico in fase puberale degli spermatozoi abbia risultati migliori che nell'adulto, non è necessario incoraggiare “precocemente” tale procedura, soprattutto in considerazione delle possibili ripercussioni psicologiche di un intervento chirurgico. “Un'altra opportunità - aggiunge il Dr. **Walter Vena**, della medesima UO dell'Istituto Humanitas - è la fecondazione eterologa (ossia l'utilizzo di spermatozoi da donatore) che però in Italia, nonostante la relativamente recente modifica legislativa che ora ne permette l'attuazione, non ha ancora preso piede: ci sono banche del seme e le strutture pubbliche consentono tentativi, con fasce di prezzo variabili (in Toscana, per esempio, è a carico del Servizio sanitario, mentre in altre regioni è necessario rivolgersi a strutture private). Un'ulteriore alternativa è infine la paternità con adozione, la cui procedura, benché di complessità variabile a seconda della zona di residenza, va comunque incoraggiata”. ■

L'Associazione “NascereKlinefelter”



ASSOCIAZIONE
NASCERE KLINEFELTER
ONLUS
**Saperne di più
per vivere meglio**

“Nascere Klinefelter” è una ONLUS iscritta al Registro Regionale del Volontariato della Regione Emilia Romagna (Determina N. 2046 del 15/02/2016), con sede legale a Rimini (RN) ma operatività sull'intero territorio nazionale. “È impegnata in maggior misura nell'informazione e nel sostegno ai settori prenatale, pediatrico e adolescenziale senza tralasciare l'età adulta” afferma Massimo Cresti, suo presidente. I suoi obiettivi istituzionali possono essere così sintetizzati:

- Informare, difendere, assicurare e sostenere moralmente e psicologicamente i futuri genitori che scoprono di essere in attesa di un bambino con SK al fine di scongiurare un'inopportuna interruzione di gravidanza
- Affiancare i genitori in ogni periodo di crescita del proprio figlio, dalla nascita all'età adulta, prestando particolare attenzione alle fasi di sviluppo dei primi anni di vita
- Assicurare totale disponibilità al dialogo con i minori e con le loro famiglie, facendo conoscere la SK come condizione genetica che interessa non solo chi ne è direttamente coinvolto, ma anche i parenti più stretti e tutti i cittadini
- Sorvegliare affinché siano sempre garantiti i massimi livelli di riservatezza e rispetto della privacy
- Mettere in contatto tra loro, qualora lo desiderino, le mamme di bambini e ragazzi con SK, favorendo lo scambio reciproco di esperienze, consigli e suggerimenti e creando una rete d'informazione stabile tra Associazione, genitori, adulti SK e medici specialisti del settore (a tale scopo sono stati attivati tre gruppi su whatsapp, da età prenatale a 3 anni, da 4 a 11 anni e oltre)
- Promuovere una corretta informazione sulla SK e la conoscenza della stessa attraverso i social network, con pubblicazioni e/o conferenze, collaborando con strutture pubbliche e private, scuole, autorità e professionisti
- Collegarsi nelle forme più opportune con altre Associazioni che si occupano di tutela dei diritti del malato per coordinare con esse le attività di sensibilizzazione dell'opinione pubblica.

I contatti dell'Associazione sono i seguenti: sito www.nascereklinefelter.it, tel. 334 8666176, e-mail: nascereklinefelter@gmail.com.