

C O N F E R E N C E R E P O R T



Alan D. Rogol, M.D., Ph.D.

Professor of Pediatrics and Pharmacology, Department of Pediatrics, Division of Endocrinology/Diabetes, Charlottesville, University of Virginia, VA, USA (adr@virginia.edu). Clinical interest: Growth and development at puberty.

Conference date and venue: 13 November 2002, University of Parma, Faculty of Medicine, Canuto Hall. Introduced by Prof. Sergio Bernasconi, Department of Pediatrics, University of Parma, Parma, Italy

Klinefelter syndrome

Klinefelter Syndrome is the most common sex-chromosome disorder causing primary hypogonadism in the male (1). It occurs in 1:1000 to 1:500 live born males. Affected individuals carry an additional X ("classical") or multiple additional X chromosomes. Although the chromosomal complement 47, XXY is the most common, there are a number of karyotypes that have been determined: 46, XY/47 XXY—with great variability in physical and behavioral dysfunction, 48 XXXY, 49, XXXXY, and 46, XX with a translocated portion of the Y chromosome containing the testis-determining factor from the Y chromosome. The altered chromosomal complement occurs by non-dysjunction of the sex chromosomes: meiotic, mitotic, or mosaic with double non-dysjunction (meiotic and mitotic).

There is an association with advanced paternal age and the mosaic form is found in about 10% of males with the Klinefelter syndrome. The greater the number of additional X chromosomes, the greater is the phenotypic consequences to the gonads and the extragonadal tissues.

The fetal hypothalamic-pituitary-gonadal axis is apparently within the broad range of normal with an increase in the circulating testosterone levels in the fetus at 10 to 20 weeks gestation, at least as determined by normal amniotic fluid steroid hormone levels (2). In addition, because the external genitalia and internal ducts are normal, one must conclude that there is normal function with reference to the production of

Sindrome di Klinefelter

La sindrome di Klinefelter è il più comune disordine a carico dei cromosomi sessuali causa di ipogonadismo primitivo nel maschio (1). La sua incidenza varia tra 1:1000 e 1:500 maschi nati vivi. Gli individui affetti sono portatori di un cromosoma X soprannumerario ("forma classica") o multipli cromosomi X soprannumerari. Sebbene l'assetto cromosomico 47, XXY sia il tipo più comune, sono stati riscontrati numerosi altri cariotipi: 46, XY/47, XXY- con grande variabilità nelle alterazioni fenotipiche e comportamentali, 48, XXXY, 49, XXXXY e 46, XX con la traslocazione di una porzione del cromosoma Y contenente il fattore testicolare determinante.

L'assetto cromosomico alterato deriva da una non disgiunzione dei cromosomi sessuali: meiotica, mitotica o mosaicismismo con non disgiunzione duplice (meiotica e mitotica).

L'associazione tra la forma a mosaico e l'età paterna avanzata è stata riscontrata in circa il 10% dei maschi con Sindrome di Klinefelter. Maggiore è il numero di cromosomi X addizionali, maggiori sono le conseguenze fenotipiche sulle gonadi ed i tessuti extragonadici.

L'Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi fetale è apparentemente normofunzionante con un incremento dei livelli di testosterone circolante nel feto alla 10° e 20° settimana di età gestazionale, come si deduce dai livelli di ormoni steroidei nel liquido amniotico (2). Inoltre, poiché i genitali esterni e i dotti interni sono normali, si deve concludere che è presente una normale produzione di testosterone (dotti interni), diidrotestosterone (genitali esterni) e fattore inibitorio Mulleriano (MIF), da cui deriva una normale re-

testosterone (internal ducts), dihydrotestosterone (external genitalia) and mullerian inhibiting substance (MIS), since there is normal regression of the Mullerian structures. At birth there is a slight decrease in body weight and head circumference and a slight increase in congenital anomalies, especially clinodactyly. The testes are apparently normal but the phallus may be of subnormal length, but not considered in the category of "microphallus". A neonatal surge of testosterone occurs in normal males within the first 2 months of life (3). It has been demonstrated in boys with the Klinefelter syndrome (4).

The height percentile increases with age, even before the onset of puberty, indicating a non-sex hormone component of the tall stature after delayed or decreased tempo of puberty. The increased height is mostly from a disproportionately long lower segment leading to a discrepancy between the upper body segment-to-lower body segment ratio and the arm span. Due to the inadequate completion of pubertal development, the proportions become more eunuchoid later in the second decade of life.

Although the testes appear normal at birth, they become increasingly abnormal through childhood and early adolescence with smaller than normal tubules and a reduction in spermatogenesis and there is excessive loss of germ cells. In biopsies it may appear that there are excessive Leydig cells, but that is only because of the loss of gonadocytes and tubules. The rising gonadotropin levels (especially FSH) lead to the common finding in adolescence and adulthood of hyalinized tubules.

In addition there are developmental and behavioral phenotypes (see...) as well as alterations in body composition and motor control. As noted above the sex hormone levels are relatively normal during fetal life, infancy and childhood. Pubertal development often begins at a normal age, but the tempo of pubertal development is slowed with sex hormone levels reaching only one-half those of fully developed males. Because the boys are relatively tall and begin pubertal development with their age peers, the diagnosis of Klinefelter syndrome is not often considered until much later than pubertal onset. The key physical finding is diminished testicular volume, since the tubules are vastly diminished. At puberty gynecomastia is

gressione delle strutture Mulleriane. Alla nascita è riportato una lieve riduzione del peso corporeo e della circonferenza cranica rispetto ai neonati di pari età gestazionale ed un lieve aumento di anomalie congenite, specialmente clinodattilia. I testicoli sono apparentemente normali, ma il pene può essere di lunghezza subnormale, anche se non tale da rientrare nella categoria di "micropene". Il normale picco neonatale di testosterone che si verifica nei maschi normali entro i primi due mesi di vita (3) è presente anche nei pazienti con Sindrome di Klinefelter (4).

Il percentile dell'altezza aumenta con l'età ed inizia anche prima della pubertà, indicando una componente ormonale non sessuale dell'alta statura nonostante il ritardato ed alterato andamento puberale. L'alta statura deriva principalmente dalla lunghezza sproporzionata del segmento inferiore che porta ad una discrepanza nel rapporto tra la parte superiore del corpo e quella inferiore e la lunghezza delle braccia. In seguito, nella seconda decade di vita, le proporzioni corporee diventano sempre più eunuchoidi a causa dell'inadeguato completamento dello sviluppo puberale.

Sebbene i testicoli appaiano normali alla nascita, questi diventano progressivamente alterati durante l'infanzia e la prima adolescenza con tubuli più piccoli del normale ed una riduzione nella spermatogenesi con eccessiva perdita di cellule germinali. Alle biopsie può risultare un eccesso di cellule di Leydig, ma solo a causa della perdita di gonadociti e tubuli. L'aumento dei livelli di gonadotropine (soprattutto FSH) porta al comune riscontro nell'adolescenza e nella vita adulta di tubuli ialini.

Oltre alle alterazioni sovra-citate, sono presenti caratteristici fenotipi comportamentali e di sviluppo ed alterazioni nella composizione corporea e controllo motorio. Come accennato sopra, i livelli di ormoni sessuali sono relativamente normali durante la vita fetale, prima e seconda infanzia. Lo sviluppo puberale spesso inizia ad un'età normale, ma la sua durata è ridotta con livelli di ormoni sessuali che raggiungono livelli ematici pari alla metà di quelli presenti nei maschi adulti normali. Poiché i pazienti sono relativamente alti ed iniziano lo sviluppo puberale ad un'età simile a quella dei loro coetanei, la diagnosi di Sindrome di Klinefelter non è spesso tardiva rispetto all'inizio della pubertà. Tra i segni fisici caratteristici è incluso il volume testicolare ridotto per diminuite dimensioni della componente tubulare. Alla pubertà la ginecomastia è più prominente che nella fisiologica ginecomastia puberale

more prominent than the normal physiological variety because of a variable degree of androgen deficiency. The body habitus can become more feminine in nature and there appears to be a diminished amount of muscle, especially in the upper body, especially the chest. In concert with diminished motor control the boys and adolescents with the Klinefelter syndrome may do poorly at athletic endeavors. Obesity and varicose veins (later in life) are more common than in the normal male and there is at least a 20-fold increase in breast cancer (5). Primary mediastinal germ cell tumors are more common than in the general population (6).

Those with the 48, XXXY chromosomal complement have moderate-to-severe mental retardation, normal to tall stature and a number of dysmorphic features of the face, a short neck, epicanthal folds, clinodactyly and radio-ulnar synostosis. With 49, XXXXY there is short stature, small penis, hypospadias and an underdeveloped scrotum. The incidence of congenital heart disease is increased, especially patent ductus arteriosus. Mental retardation is often profound. The skeletal abnormalities include radio-ulnar synostosis, genu valgum, pes cavus and clinodactyly (7).

a causa di un grado variabile di deficit androgenico. L'habitus corporeo può diventare più femminile e questo sembra essere dovuto ad una ridotta massa muscolare, soprattutto nella parte superiore del corpo, in particolar modo al torace. Per il ridotto controllo motorio, i ragazzi e gli adolescenti con Sindrome di Klinefelter non riescono ad affrontare sforzi atletici di una certa intensità. Obesità e vene varicose (più tardi nella vita) sono più comuni che nei maschi normali e c'è un rischio di almeno 20 volte maggiore di sviluppare un tumore mammario (5). I tumori primitivi a cellule germinali del mediastino sono molto più comuni che nella popolazione generale (6).

I pazienti con assetto cromosomico 48, XXXY hanno un ritardo mentale di grado da moderato a severo, statura normale o alta e un certo numero di tratti dismorfici del volto quali collo corto, pieghe epicanthiche, clinodattilia e sinostosi radio-ulnare.

Associato al cariotipo 49, XXXXY si riscontra bassa statura, pene piccolo, ipospadia ed uno scroto non sviluppato. L'incidenza di anomalie cardiache congenite è aumentata, in particolar modo la pervietà del dotto arterioso. Il ritardo mentale è spesso grave. Le anomalie scheletriche includono sinostosi radio-ulnare, ginocchio valgo, petto escavato e clinodattilia (7).

References

1. Robinson A, Bender BG, Linden MG, Salbenblatt JA, . Sex chromosome aneuploidy: the Denver prospective study. *Birth Defects: Original Article Series* 1991; 26 (number 4): 59-115.
2. Ratcliffe SG, Read G, Pan H, Fear C, Linderbaum R, Crossley J. Prenatal testosterone levels in XXY and XYY males. *Horm Res* 1994; 42: 106-109.
3. Forest MG, Cathiard AM, Bertrand J. Evidence of testicular activity in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 148-151.
4. Ratcliffe SG. The sexual development of boys with the chromosome constitution 47, XXY (Klinefelter's syndrome). *Clin Endocrinol Metab* 1982; 11: 703-716.
5. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, Alberman F, Beral V, Daker M, Fordyce A, Youings S. *Ann Hum Genet* 2001; 65 (part 2): 177-188.
6. Hainsworth JD, Greco FA. Germ cell neoplasms and other malignancies of the mediastinum. *Cancer Treat Res* 2001; 105: 303-325.
7. Peet J, Weaver DD, Vance GH. 49, XXXXY: a distinct phenotype. Three new cases and reviews. *J Med Genet* 1998; 35: 420-424.