

Le Syndrome de Klinefelter chez l'enfant

Ch. SULTAN^{*1**}, J.M. LOBACCARO^{**}, S. LUMBROSO^{**}, S. MISSOV^{*}, CH. BELON^{**},
M. BOST^{***}, R. DUMAS^{*}

** Endocrinologie-Gynécologie Pédiatriques, Service de Pédiatrie 1, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier ; ** Unité BEDR, Hôpital Lapeyronie, Montpellier ; *** Service de Pédiatrie, CHU la Tronche, Grenoble*

RESUME

Le syndrome de Klinefelter se caractérise, chez l'adulte, par un ensemble de manifestations cliniques et biologiques typiques. Chez l'enfant, en dépit d'une incidence élevée (1 à 2/1000 garçons nouveau-nés), le syndrome de Klinefelter reste peu diagnostiqué, de par une symptomatologie peu évocatrice: dysmorphie faciale, anomalie des organes génitaux, troubles du langage, avance staturale. Pendant ou après la puberté, ce syndrome est reconnu devant une atrophie testiculaire, constante, une grande taille, une gynécomastie principalement.

Dans la mesure où une androgénothérapie en période pubertaire est susceptible d'améliorer significativement le pronostic péjoratif de ces adolescents, il faut souligner la nécessité de réaliser un diagnostic précoce et une prise en charge en période pubertaire.

Mots clés : Syndrome de Klinefelter. Hypogonadisme. Diagnostic précoce. Androgénothérapie.

INTRODUCTION

Le syndrome de Klinefelter se définit comme une dysgénésie testiculaire associée, chez l'adulte, à un ensemble de manifestations cliniques et biologiques caractéristiques: gynécomastie, stérilité, sclérohyalinose des tubes séminifères, hypogonadisme hypergonadotrope.

En dépit d'une incidence élevée (1 à 2/1000 garçons nouveau-nés), le syndrome de Klinefelter reste peu diagnostiqué avant la puberté à cause, sans doute, d'une expression clinique peu évocatrice.

Cette méconnaissance du syndrome de Klinefelter avant la puberté est d'autant plus regrettable que de nombreux auteurs s'accordent pour reconnaître qu'une amélioration du pronostic dépend d'une prise en charge et donc d'un diagnostic précoce.

EXPRESSION CLINIQUE

Dans la mesure où la symptomatologie clinique est pauvre avant la puberté (Tableau 1), il faut savoir accorder toute son attention à de petits signes, banals en apparence, mais qui doivent imposer la demande d'un caryotype, tels que :

- une dysmorphie faciale, avec épicanthus, hyperthélorisme, rétrognathisme ;
- une anomalie des organes génitaux : micropénis, hypospadias, cryptorchidie ;
- des troubles du langage, du comportement, un retard psycho-moteur, des difficultés scolaires ;
- une avance staturale.

Dans 60 % des cas [1] le syndrome de Klinefelter est reconnu pendant ou après la puberté devant :

- une atrophie testiculaire, sans micropénis ;

Tableau 1 : Signes cardinaux du syndrome de Klinefelter à la naissance, pendant l'enfance et à l'adolescence.

NAISSANCE	ENFANCE	ADOLESCENCE
Micropénis	Retard psychomoteur	Petits testicules
Hypospadias	Troubles/apprentissage	Gynécomastie
Cryptorchidie	Troubles/comportement	Retard Pubertaire
Dysmorphie faciale	Grande taille	Aspect eunuchoïde

- un développement pubertaire incomplet, avec une pilosité pubienne pauvre (triangulaire) ;
- une gynécomastie uni ou bilatérale, volumineuse et persistante ;
- une avance staturale avec macroskélie et phénotype gynoïde ;
- une obésité, plus rarement ;
- des difficultés scolaires, d'apprentissage ;
- des troubles du comportement : passivité ou, inversement, agressivité, pyromanie [5] ;
- une libido, des érections et des éjaculations souvent réduites ;
- des malformations viscérales: cardiaques, rénales, ophtalmiques ;
- une maladie auto-immune, telle qu'une maladie de Basedow, un lupus, une sclérodermite ;
- une tumeur solide.

La fréquence respective des principaux signes cliniques avant, pendant et après la puberté figurent dans le Tableau 2.

DONNEES GENETIQUES

Dans plus de 80 % des cas, la formule 47 XXY est présente; de nombreux auteurs considèrent cependant que non seulement les mosaïques 46 XY/47XXY bien sûr, mais encore les formes 48 XYY, 48 XXXY, 49 XXXXY comme des variantes du syndrome de Klinefelter. Par contre, inclure les mâles XX (avec ou sans translocation de matériel

Y) dans ce cadre nosologique reste discutable.

Le mécanisme impliqué dans la constitution d'une formule 47 XXY relève soit d'une non-disjonction chromosomique pendant la première ou la seconde division méiotique, soit d'une non-disjonction mitotique du zygote.

A partir de RFLP du chromosome X, P. JACOBS [3] a montré que 53 % des cas de syndrome de Klinefelter peuvent être attribués à une non-disjonction de l'X paternel lors de la première division méiotique, que 34 % des cas relèvent d'une non-disjonction de l'X maternel pendant la première division méiotique et que 9 % des cas sont secondaires à une anomalie pendant la deuxième division méiotique chez la mère. Seuls 3 % des cas sont attribués à une non-disjonction mitotique postzygotique.

Quoi qu'il en soit, il n'apparaît pas clairement de corrélation entre l'origine maternelle et paternelle de l'X surnuméraire et l'expression phénotypique de l'affection.

En matière de diagnostic prénatal réalisé pour un âge maternel > 40 ans (où le risque du syndrome de Klinefelter est multiplié par 3), il apparaît une proportion d'interruption de grossesse 2 fois plus élevée lorsque le diagnostic est porté par un gynécologue (42 %) ou par un pédiatre (27 %).

ASPECTS BIOLOGIQUES

En période pré ou péri-pubertaire, les investigations biologiques n'ont pas fait l'objet de

Tableau 2 : Fréquence respective des principaux signes cliniques avant, pendant et après la puberté d'après [1].

	AVANT LA PUBERTE	PENDANT/APRES LA PUBERTE
Micropenis	56 %	11 %
Retard psycho-moteur	39 %	40 %
Cryptorchidie	21 %	8 %
Dysmorphie faciale	21 %	-
Anomalies osseuses	13 %	-
Atrophie testiculaire	-	100 %
Gynécomastie	-	48 %
Retard Pubertaire	-	11 %

Tableau 3 : Etude de l'axe gonadotrope chez des enfants porteurs d'un syndrome de Klinefelter (SK) en période pré (P1) et péripubertaire (P2, P3-P5) d'après [10].

Stade pubertaire	Individus	FSH µg/100ml	LH µg/100ml	T ng/100ml	E2 pg/ml
P1	SK (n=40)	8	2.5	14	10
	témoins	9.2	2.5	11	10
P2	SK (n=6)	42.5	5.4	69	22
	témoins (n=9)	11	2.5	15	10
P3-P5	SK (n=18)	150	24	367	32
	témoins (n=8)	22.5	5.7	516	30

travaux exhaustifs. Seul, le rapport de SALBENBLATT [10] fait état d'une étude de la fonction gonadotrope chez 40 enfants avant et pendant la puberté. Les principaux résultats de ce travail figurent sur le Tableau 3. Il apparaît qu'avant la puberté, la testostérone plasmatique de base est normale. Le test de stimulation à l'HCG montre une réponse normale de la testostérone.

En début de puberté, la testostérone plasmatique est normale alors que les valeurs de FSH et d'estradiol sont significativement élevées. A la mi-puberté, on observe une hypergonadotrophinémie.

Comme on pouvait s'y attendre, dès le début de la puberté, le test au LHRH montre une réponse franchement exagérée. Par ailleurs, la fréquence du micropénis en

l'absence de déficit en testostérone nous a fait évoquer l'existence d'une insensibilité aux androgènes [4]. La mesure du nombre de sites récepteurs des androgènes sur fibroblastes d'organes génitaux externes en culture a confirmé cette hypothèse, bien que la recherche de mutation du domaine de liaison du stéroïde du récepteur des androgènes se soit avérée négative (Tableau 4). Il reste donc à démontrer pourquoi la présence d'un X supplémentaire retentit sur la différenciation des organes génitaux externes.

EVOLUTION / TRAITEMENT

Contrairement à une idée largement répandue, l'enfant porteur d'un syndrome de Klinefelter n'est pas systématiquement atteint de débilité mentale [6]. A l'inverse, certains tra-

vauX récents (Tableau 5) montrent qu'avant la puberté, les tests d'intelligence [2, 7, 8] se situent dans les limites de ceux d'une population témoins (cousins, en l'occurrence).

Le devenir du syndrome de Klinefelter est grevé d'une série de complications (évoquées dans un autre article de cette revue) dont certains relèvent en partie ou en totalité de l'insuffisance en androgènes. Dans la mesure où plusieurs travaux ont montré qu'une androgénothérapie précoce était susceptible d'améliorer significativement les troubles du comportement, du langage, de la mémoire et les désordres psychiatriques, la prescription de testostérone devrait être plus systématique [9, 12].

Il importe donc dès le début de la puberté, d'envisager un traitement suppléatif : 50 mg/mois à P2-P3, 150 mg à 250 mg/mois à P4-P5.

CONCLUSION

Le syndrome de Klinefelter ne doit plus être considéré chez l'enfant comme une fatalité : grâce à un diagnostic précoce, une guidance adaptée et un traitement en début de puberté, les troubles du comportement pourraient être réduits : une prise en charge mieux adaptée, en collaboration étroite avec les familles, devrait permettre d'assurer à ces enfants une meilleure insertion socioprofessionnelle.

Tableau 4 : Etude clinique, biochimique et moléculaire des androgènes chez 5 enfants porteurs d'un syndrome de Klinefelter [4].

Patient/âge	Organes génitaux externes	Récepteur des androgènes Bmax	Kd	Biologie moléculaire du récepteur des androgènes (domaine de liaison à l'androgène)
1 (11 ans)	cryptorchidie, micropénis	240	0.7	+
2 (1 ans)	cryptorchidie, micropénis	270	1.0	+
3 (30 jours)	cryptorchidie, micropénis	306	0.4	+
4 (fœtus, 20 sem)	absence d'organes génitaux externes	260	0.8	+
5 (8 mois)	hypospadias, micropénis	251	0.8	+

Tableau 5 : Analyse des tests d'intelligence chez des enfants Klinefelteriens (SK) avant la puberté. D'après [2].

	QUOTIENT DE PERFORMANCE	QUOTIENT VERBAL	QUOTIENT INTELLECTUEL
SK	108	97	103
TEMOINS	116	119	120

BIBLIOGRAPHIE

1. BATTIN J., MALPUECH G., NIVELON JL. et al. : Le Syndrome de Klinefelter en 1993. Ann. Pediatr. (Paris), 1993, 40 : 432-437.
2. GRAHAM JM Jr., BASHIR AS., STARK RE. et al. : Oral and written language abilities of XXY boys: Implications for anticipatory guidance. Pediatrics, 1988, 81 : 795. 806.
3. JACOBS PA., HASSOLD TJ., WHITTINGTON E. et al : Klinefelter's syndrome: An analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. Ann. Hum. Genet., 1988, 52 : 93-109.
4. LUMBROSO S., CHEVALIER C., BELON C. et al. : Klinefelter's syndrome and micropenis: partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) ? Fourth Joint LWPE/ESPE Meeting. San Francisco, June 3-7, 1993. Abstract: Pediatric Res. 1993 ; 33s : 22.
5. MILLER ME., SULKES S. : Fire-setting behavior in individuals with Klinefelter syndrome. Pediatrics, 1988, 82 : 115-1157.
6. MANDOKI MW., SUMNER GS., HOFFMAN RP. et al. : A review of Klinefelter's Syndrome in children and adolescents. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatr. 1991, 3 : 167-72.
7. NETLEY C. : Predicting intellectual functioning in 47,XXY boys from characteristics of sibs. Clin. Genet. 1987, 32 : 24-27.
8. NIELSEN J., PELSEN B. : Follow-up 20 years later of 34 Klinefelter males with karyotype 47,XXXY and 16 hypogonadal with karyotype 46,XY. Hum. Genet. 1987, 77 : 188-192.
9. NIELSEN J., PESENS B., SORENSEN K. : Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. Clin. Genet. 1988, 33 : 262-269.
10. SALBENBLATT JA., BENDER BG., PUCK MH. et al. : Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. Pediatr. Res. 1985, 19 : 82-86.
11. SCHWARTZ D., ROOT AW. : The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1991, 20 : 153-163.
12. SOURIAL N., FENTON F. : Testosterone treatment of an XXYY male presenting with aggression. A case report. Can. J. Psychiatry. 1988, 33 : 846. 850.

ABSTRACT

The Klinefelter Syndrome in Children

CH. SULTAN***, J.M. LOBACCARO**, S. LUMBROSO**, S. MISSOV*, CH. BELON**, M. BOST***, R. DUMAS*

Klinefelter syndrome was first described in adult males with gynecomastia, azoospermia and hypergonadotropic hypogonadism. Children with the 47,XXY karyotype demonstrate few clinical findings so Klinefelter syndrome is rarely diagnosed until adult life.

Besides children who have been diagnosed during prenatal genetic testing, in infancy a male with 47,XXY (or variants : 46,XY-47,XXY ; 48,XXXY ; 48,XXYY,49,XXXXY) may be found while undergoing evaluation of micropenis, hypospadias, cryptorchidism or facial anomalies. The older child may present with learning disabilities, behavior disorders or tall stature. At the time of puberty, the clinical picture includes small testes, gynecomastia and an eunuchoid habitus. Early diagnosis of Klinefelter syndrome must be performed since it has been demonstrated that early treatment with androgens may ameliorate many aspects of the clinical symptoms and attenuate or prevent behavioral and psychiatric disorders associated with 47,XXY males.

Key words : Klinefelter syndrome. Hypogonadism. Micropenis. Androgen treatment.