

# Le devenir du Klinefelter

J.P. GASNAULT\*,\*\*, D. DEWAILLY\*\*, M. LEROY-BILLARD\*

\* *Service de Gynécologie-Obstétrique - Pr. Leroy - CHRU - Lille*

\*\* *Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques - Pr.JP. Fossati CHRU - Lille.*

## RESUME

**Le devenir du Syndrome de Klinefelter (SK) au delà de l'âge du dépistage dans l'enfance ou lors de l'incorporation au Service Militaire est mal connu.**

**33 observations réunies dans des services divers chez des sujets de 20 à 65 ans servent de support à une revue de la littérature ; celle-ci permet d'identifier deux groupes de données.**

**Le premier groupe concerne des facteurs de risque indéterminés car les observations rapportées restent isolées (hémopathies, processus tumoraux). Les troubles de la régulation glucidique et un hyperinsulinisme paraissent néanmoins plus apparents.**

**Le deuxième groupe de faits correspond à un risque relatif plus significatif. On y retient le cancer du sein, l'ostéoporose, les ulcères de jambes. Une pathologie dysimmunitaire pourrait être un facteur déterminant de plusieurs circonstances pathologiques.**

**Les tumeurs testiculaires que l'on pouvait craindre sont en fait des événements rares.**

**Mots Clefs :** Klinefelter - Polygonosomie - Hypogonadisme - Tumeurs testiculaires - Ulcères de Jambe - Cancer du Sein - Ostéoporose - Maladies auto-immunes.

## INTRODUCTION

L'étude de l'avenir des Syndromes de Klinefelter (SK) est handicapée par un obstacle majeur ; en effet, si le dépistage de masse a pu être réalisé par R. FROMANTIN en 1974 puis repris dans les années suivantes par son école, dans les centres de sélection, nous ne disposons que de peu de suivis ultérieurs du fait de la dispersion des sujets. Ils rentrent alors dans la pathologie à différentes périodes de leur existence, par des voies diverses et le status klinefelterien n'est pas toujours reconnu ; la responsabilité de la dysgonosomie reste donc le plus souvent difficile à établir.

Ce travail associe une étude personnelle rétrospective de 33 dossiers de SK, et l'analyse critique des données bibliographiques. Les questions qui se posent à chaque pas sont :

- le SK est-il exposé à certains facteurs de risque ?
- par quels biais ?
- quelle est la part de responsabilité de la dysgonosomie d'une part, de l'hypoandrisme d'autre part ?

## CAS PERSONNELS

Nous avons pu rassembler 33 dossiers, groupés par tranche d'âge, puisque les risques pathologiques augmentent avec l'âge. Les dossiers sont issus de deux types de consultation :

- les consultations de Fertilité, le plus souvent pour une demande d'IAD, donc à distance de l'âge d'incorporation (Groupe 1 : 15 sujets de 20 à 29 ans - Groupe II : 13 sujets de 30 à 38 ans).

- les consultations de Médecine Interne ou d'Endocrinologie où le bilan concerne une pathologie a priori extra-gonadique (Groupe III : 5 sujets de 45 à 65 ans).

L'analyse de ces dossiers est assez conforme aux données de la littérature, malgré leur nombre restreint. En ce qui concerne le statut physique, on retrouve le morphotype habituel de grande taille avec macroskelé et impubérisme. L'ectopie uni ou bilatérale est ou a été présente dans 1/3 des cas et la gynécomastie est inconstante mais a peut-être été sous-évaluée (13/33).

Le BMI (Body Mass Index) est élevé dans 40% des cas (>26), plus fréquemment dans

le 3ème groupe. Le taux de testostérone n'est abaissé que de façon inconstante (<3ng/ml) dans 48 % des cas (Tableau 1).

Les bilans biologiques ne font apparaître des perturbations métaboliques que dans un nombre limité d'observations. Les anomalies lipidiques (hypercholestérolémie-hypertriglycéridémie) ne sont présentes que dans la moitié des cas et de façon très modérée ; le bilan glucidique (hyperglycémie orale : HGO) n'est retrouvé altéré que dans 2 observations (Obs n°33 chez un homme de 64 ans, obèse, prédiabétique avec une glycémie à 1g20 - Obs n°25 chez un homme de 35 ans, obèse-glycémie 1g30). Par contre, dans 3 observations, l'épreuve d'HGO normale relève un hyperinsulinisme notable (jusqu'à 240mU) (Obs 11 et 13 sans surcharge pondérale - Obs 12 avec obésité).

**Tableau 1 :**

Age	n	BMI ↗	T ↘	ECT	GYN
20-29 I	15	4/11	7/13	3	5
30-38 II	13	4/13	5/11	6	6
45-65 III	5	3/4	2/5	1	2
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>11/28</b>	<b>14/29</b>	<b>10/33</b>	<b>13/33</b>

**Tableau 2 :**

Age	n	DO V ↘ F		LIP	GLUC	PSY ↘	Pathol. Ass.
20-29 I	15	2/4	0/4	2/4	0/7	3/12	Allergie = 1 Thyroïde = 2
30-36 II	13	1/3	0/3	5/7	1/10	0/13	Allergie = 2 Goutte = 1 hGlyc = 1 Phlébite = 1
45-65 III	5	1/2	0/2	1/4	1/4	1/4	Kahler = 1 Phlébite = 1 Anémie Mégaloc = 1
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>4/9</b>	<b>0</b>	<b>8/15</b>	<b>2/21</b>	<b>4/29</b>	

L'étude de la densité osseuse a été réalisée dans 9 observations (Densitométrie Biphotonique-Service de médecine Nucléaire - Pr Marchandise - CHRU Lille) ; elles se répartissent sensiblement dans les trois groupes d'âge. Une diminution de la densité vertébrale est apparue significative dans la moitié des cas alors qu'elle n'apparaît pas au niveau du col fémoral. Dans cette brève étude, il n'apparaît pas de corrélation avec le taux de testostérone, cas par cas, alors qu'elle paraît établie entre l'élévation du BMI et l'importance de l'atteinte osseuse.

Il n'a pas été réalisé d'évaluation psychologique systématique mais, en tenant compte des activités professionnelles, on peut considérer qu'un handicap socio-culturel ne peut être retenu que dans un nombre restreint de cas (14 %) ; mais le recrutement de ces observations n'est certainement pas le reflet de celui de l'incorporation.

La recherche d'une pathologie associée n'est pas très fructueuse et ne correspond sans doute qu'à des coïncidences (Tableau 2) :

- Diathèse allergique (3 observations)
- Goître (2 obs)
- Goutte (1 obs)
- Phlébite (2 obs) (1 obs avec varices)
- Hypoglycémie (1 obs)
- Maladie de Kahler (1 obs)
- Anémie mégalo-cytaire (1 obs).

A cela il faudrait ajouter des anomalies dentaires signalées dans deux observations, un cas de gastrite atrophique et un cas de thrombocytopenie, mais dans un contexte de polychimiothérapie.

De cette récapitulation très limitée, tant par le nombre d'observations que par la qualité et la quantité restreinte de renseignements cliniques et biologiques pour chaque cas, il ressort néanmoins :

- que l'ectopie uni ou bilatérale apparaît ici plus fréquente (30 % des cas) qu'elle n'est habituellement signalée (7,2 % dans une étude de D. GAUTIER, portant sur 430

observations de SK, comparé à 0,4 à 2,8 % dans la population générale),

- que les principaux facteurs de risque portent sur l'ostéoporose et la surcharge pondérale,
- que l'hypopéydisisme doit être évalué, mais que sa responsabilité dans les facteurs de risque n'apparaît pas clairement.

## PATHOLOGIES ASSOCIEES

Une analyse bibliographique des pathologies pouvant survenir au cours de la vie des SK doit distinguer les faits qui apparaissent sans doute significatifs car avec une certaine fréquence et d'autres qui ne sont sans doute que des coïncidences car ils font l'objet de publications qui restent isolées. Les corrélations sont difficiles à établir car l'on ne peut procéder que par analogie dans un cadre pathologique donné, en confrontant :

- le nombre de sujets Barr + ou 47,XXY,
- l'évaluation du risque de cette pathologie dans la population générale,
- le nombre de sujets Barr + ou 47,XXY dans la population.

Mais on ne peut parvenir qu'à des estimations approchées car l'incidence et la prévalence restent floues.

### 1. Pathologies à risque relatif indéterminé

Ces observations ne sont peut-être que des accidents dans l'évolution du SK, correspondant au patrimoine génétique, aux agressions de l'environnement ; l'on ne peut exclure une prédisposition liée à la dyschromosomie.

#### a) Pathologies Endocrino-Métaboliques

Il a été relevé (T. KONDO 1969) une **hypothyroïdie** juvénile avec thyroïdite, mais aussi une maladie de Basedow (S. YAMASCHITA et coll. 1990), chez un sujet de 41 ans avec anticorps anti-TSH. Dans notre série, nous avons relevé deux cas avec goître à

caractère familial et une observation avec un faible taux d'anticorps anti-thyroglobuline ; ces sujets étaient normothyroïdiens, comme cela a été constaté dans la plupart des études systématiques.

On note également un cas d'**hypoparathyroïdie primaire** (N. POUNGVARIN et coll 1991) et un cas d'**hyperaldostéronisme primaire** avec cancer de la surrénale.

Deux observations font état d'une **déficience en GH** (Y. YAMANE et coll 1993 et G. HAEUSLER et coll 1992). Un cas de **Puberté Précoce idiopathique** a été décrit en 1966 (N. LEON et coll).

Un **diabète insipide** est rapporté chez un homme de 41 ans (K. ISOBE et coll. 1992) associé à un Diabète Sucré.

Les incidences du **Diabète sucré** dans le SK restent difficile à apprécier ; néanmoins, il semble apparaître ici un facteur de risque qui mérite plus d'être pris en considération que les faits précédents ; mais l'évaluation diffère suivant que l'on s'en tient aux critères cliniques ou si l'on met en œuvre les explorations dynamiques. La même équipe fait état en 1977 de 18 % de "Diabète Biologique" (M. FROMANTIN), et de 1,4 % d'intolérance aux hydrates de carbone (HGO) en 1990 [4]. Ceci est en accord avec notre courte série où nous n'avons retenu que deux sujets diabétiques, obèses, de 64 ans et de 35 ans. Par contre, nous avons retrouvé avec une fréquence significative, un hyperinsulinisme lors de l'épreuve de surcharge glucosée ce qui est en accord avec les chiffres établis par D. Gautier [4] ou 47,6 % des sujets présentaient cet hyperinsulinisme. On peut souligner que nos observations ne semblent pas montrer une aggravation avec l'âge des troubles métaboliques ; seul l'excès de BMI s'élève dans le groupe III mais cela ne permet aucune conclusion.

Les perturbations du **Métabolisme Lipidique** déjà signalées en 1967 [16] sont retrouvés par D. GAUTIER [4] avec une fréquence significative (19 % pour l'hypercholestérolémie et 4,1 % pour l'hypertriglycéri-

démie) par rapport à une population témoin appariée. J. ROUFFY [13] à propos d'une observation privilégiée d'hypertriglycéridémie rappelle que les troubles plus ou moins latents de la régulation glucidique pourraient être les initiateurs de cette dyslipidémie. Dans notre série, nous avons retrouvé 6 fois sur 15 une triglycéridémie supérieure à 1g50 et 7 fois sur 14 une cholestérolémie supérieure à 2g50 sans qu'il y ait de corrélation très significative avec le syndrome pléthorique.

K. ZUPPINGER [16] avait signalé cette dyslipidémie avec la particularité qu'elle ne semblait pas entraîner un risque coronarien accru, dans une série de 24 SK, dont 16 sujets de plus de 40 ans.

### *b) Hémopathies*

De nombreuses observations isolées font état de découverte de SK dans des cas de leucémies aiguës, myéloïdes ou lymphoblastiques, de leucémies chroniques, de syndromes myélodysplastiques, de neutrothrombopénie, de thrombocytoses où certains éléments plaideraient en faveur d'une pathologie dysimmunitaire. S.J.M. MUTSHOMSMA et coll. [12] avaient cru trouver un risque accru pour le SK, de leucémie aigue non lymphocytaire mais les recherches ultérieures n'ont pas confirmé ce résultat.

### *c) Tumeurs*

De nombreux types de tumeurs ont été rapportés dans le cadre du SK mais de façon toujours sporadique sans que l'on puisse établir un risque défini dans cette circonstance. Ont été rapportées des tumeurs bénignes (adénome hépatique - lipome supra sellaire) ou des tumeurs malignes. Ainsi M. KOYAMA et coll. (1992) collige 9 observations de lymphomes malin non-Hodgkiniens et évoque la possibilité d'une activation plus facile des fibroblastes en cellules néoplasiques, par des agents initiateurs ; ceci pourrait être lié à des altérations endocriniennes ou immunologiques inhérentes au SK. Mais l'on a rapporté aussi des cancers à cellules germinales ou

des tératocarcinomes à localisation médiastinale, des cancers de la prostate, des cancers du poumon. La responsabilité du SK reste à démontrer tant que l'on n'aura pas établi un risque plus élevé ici que dans une population de référence.

#### **d) Divers**

Il en est de même des nombreuses circonstances pathologiques rapportées où l'on définit mal ce qui revient à la pathologie liée à l'aneuploïde, à l'hypoandrie du SK et d'autre part, le rôle des facteurs héréditaires ainsi que des agressions de l'environnement (Maladies de Duchenne-Myotonie-Insuffisance Respiratoire-Glomérulonéphrite-Incontinentia Pigmentia). Il est possible que l'on trouve un fil conducteur mais pour le moment, on en est réduit aux hypothèses.

### **2. Pathologie à risque relatif élevé**

#### **a) Tumeur Testiculaire**

L'association d'une dystrophie gonadique, éventuellement d'une ectopie, laissait penser à un risque accru de tumeurs testiculaires puisque ce risque s'accroît de 10 à 15 fois dans la première éventualité et de 10 à 50 fois dans la deuxième. Or, curieusement, le nombre d'observations rapportées reste très faible [11] ; si l'on estime à  $4,5 \times 10^6$  le nombre de SK dans le monde et que le risque de cancer des testicules est de 5 pour  $10^5$  hommes, il devrait y avoir 2250 cas de tumeur avec un facteur de risque et 4500 avec deux facteurs de risque.

Ont été décrits des séminomes (S.R. REDDY et coll. 1991), des leydigiomes (R.B. POSTER et coll. 1993), des tératomes (M.J. STEVENS et coll. 1993) et même des tumeurs bénignes mais en observations toujours isolées, comme s'il existait par rapport aux sujets non dysgonosomiques une sorte de protection vis à vis de la dégénérescence.

#### **b) Cancer du Sein**

Le cancer du sein constitue par contre un risque non négligeable qui a pu être évalué par A. SCHEIKE [14] mais en procédant par

raisonnement plus que par de réelles évaluations, et en partant du fait que le nombre de sujet Barr + a pu être évalué à 36/1000 dans le cancer du sein masculin ; le nombre de sujets Barr + est aux alentours de 2/1000 dans la population générale. L'incidence des cancers du sein chez l'homme est de 1 % de celui de la femme, chez laquelle le risque de cancer est de 4,5 %. Ceci conduit à dire sous toute réserve de méthodologie, que le risque de cancer du sein chez le SK est le 1/5 de celui de la femme et 20 fois plus élevé que dans la population masculine eugonosomique.

Les particularités de ce cancer sont sa survenue plus précoce (57,2 ans) que dans la population masculine témoin (65,2 ans). La gynécomastie n'est pas obligatoirement préexistante et le type histologique n'offre aucune particularité non plus que le bilan hormonal et en particulier le taux d'oestrogènes ; mais les informations à ce sujet ne sont que parcellaires.

#### **c) L'ostéoporose**

Le risque d'ostéoporose dans le SK est communément admis mais encore mal évalué et les faits rapportés sont encore discordants. Si l'on en juge par la clinique, le risque de complication paraît faible, car les différentes études ne font pas état de fractures ou de tassements vertébraux, habituels à la post-ménopause. Dans notre série de 33 observations, nous n'avons retrouvé qu'un cas d'ostéoporose pathologique chez un homme de 65 ans.

Des travaux systématiques utilisant les procédés modernes d'exploration (étude histologique-densitométrie) ont été menés pour évaluer un déséquilibre plus précoce du rapport résorption/formation osseuse dans le SK. Dans cette situation, il semble que le processus de résorption osseuse soit accru alors que dans l'ostéoporose habituelle de sénescence il s'agit plutôt d'une diminution de la formation osseuse ; en fait les deux mécanismes pourraient s'associer dans le SK si l'on en juge d'une part par la diminu-

tion de l'ostéocalcine plasmatique, et d'autre part par l'augmentation de l'hydroxy-prolinurie [8].

La notion d'un hypogonadisme constitutionnel, par analogie avec l'insuffisance ovarienne de la ménopause, rendait cette recherche légitime bien que la notion de récepteurs osseux à la testostérone reste encore débattue (COLVARD et coll. 1989) et que les SK ne soient explorés que rarement à un âge où les lésions pourraient être cause de handicaps. Les travaux de l'équipe australienne de E.C. NORDIN, puis de M. HOROWITZ permettent de retenir quelques conclusions : la densité de l'os cortical (mesurée au niveau de l'avant-bras) est diminuée chez 25 % des SK [7] ; la densité osseuse au niveau du col fémoral est aussi inférieure chez les SK à celle d'un homme du même âge [15] (Figure 3). Dans notre série, il a été retrouvé une raréfaction osseuse chez 4 des sujets explorés mais uniquement au niveau des vertèbres lombaires, jamais au niveau du col fémoral (sujet du groupe II et III), contrairement aux conclusions de F.H.W. WONG (mais il faut souligner que les techniques d'évaluation de la D.O. ont évolué et ne sont pas toujours superposables). Il est également remarquable de noter, comme l'ont établi B. BAUDUCEAU et coll. [2] que cette ostéoporose apparaît précocément puisqu'elle peut être mise en évidence à l'âge de l'incorporation.

Il a également été retrouvé une corrélation entre le taux de testostérone et la baisse de la masse osseuse puisque, dans une étude, 4 sujets ayant une diminution du BMD (Bone Mineral Density) ont un taux de testostérone effondré ce qui ne s'observe pas dans les cas où la BMD est normale. Cette relation avait également été notée par B. DAUDUCEAU [2] (chez 16 sujets de 20 ans). Les travaux de F.H.W. WONG [15] tendraient à prouver par ailleurs que le traitement substitutif au long cours ne prévient pas un déficit de la densité osseuse si on compare celle-ci à celle d'un groupe contrôle apparié par l'âge ; néanmoins, la différence s'amenuise

avec l'âge. Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre la valeur du BMD et la durée du traitement ( $65,8 \pm 11,5$  mois). Ce manque d'action thérapeutique, que l'on ne retrouve pas chez les autres sujets hypogonadiques, pourrait trouver une explication dans le fait que le protocole habituel de traitement administré ne remplit peut-être pas son rôle physiologique et /ou que le traitement a été institué trop tard après puberté.

Au total, il apparaît bien une relation entre ostéoporose et SK mais si l'on en juge par la D.O. au niveau de l'avant bras [7] les valeurs significativement basses, à risque, ne concernent que 25 % des sujets. Le rôle d'une baisse de l'oestrogéno-formation, de l'absorption calcique, de la calcitonine, ont été évoqués mais restent à démontrer. Comme chez la femme, il existe une grande variation dans les risques de complication de cette ostéoporose, pour chaque cas individuel, dépendant de facteurs personnels, de la profession, des apports calciques, des expositions à des toxiques, des facteurs génétiques. Il ne semble pas qu'il ait été établi de corrélation entre le BMD et l'altération psychologique.

#### *d) Les Ulcères de Jambe*

Plusieurs associations de SK et de pathologies vasculaires ont été décrites et paraissent le fait du hasard ; par contre, comme le rappelle D. GAUTIER [5], les ulcères de jambe, des régions malléolaires, paraissent constituer un risque indéniable. Une méta-analyse [3] évalue la prévalence des varices à 28,2 % et d'ulcères de jambe à 7,3 % dans le SK ce qui multiplie par 3 le risque de varices par rapport à une population témoin et par 3 à 30 le risque d'ulcère. Des thrombo-phlébites récidivantes des membres inférieurs, parfois avec embolies pulmonaires, peuvent constituer un facteur de révélation du SK, même si elles sont ambulatoires ; leur prévalence a été estimée à 5 à 20 fois celles des thromboses d'une population masculine témoin (W.A. CAMPBELL, 1981). Si ces ulcères sont plutôt l'apanage de

sujets âgés de plus de 30 ans, ils ont été signalés dans l'adolescence et même à 8 ans [3].

Les facteurs favorisant cette pathologie ont été discutés. Il est indiscutable que le terrain veineux, primaire ou secondaire à des thromboses, est un facteur prédisposant. Cette insuffisance veineuse est sans doute favorisée par l'obésité, la macroskélie, les cœurs droits, la sédentarité. L'insuffisance androgénique en réduisant la musculature, les lits vasculaires, peut être aussi par le biais des anomalies métaboliques, un facteur aggravant. L'association à des lésions artérielles est plus rarement décrite, encore que R. BREIT signale en avoir observé chez 11 de ses 82 SK avec UdJ. Les troubles de l'hémostase et une hypercoagulabilité inhérents au SK sont plus controversés. Une étude très complète de D. GAUTIER [5] ne retrouve chez une population de 16 hommes de 18 à 28 ans, appariés avec des témoins du même âge, aucune anomalie significative (hémostase primaire et globale-inhibiteur de la coagulation-fibrinolyse). Par contre S. HESSE [6] présente deux dossiers (36 ans et 29 ans) d'UdJ récidivants mais qui présentent tous deux une fibrinolyse anormale et l'un des deux des troubles de l'agrégation plaquettaire ; mais les deux sujets étaient hyperlipidémiques et l'un d'eux présentait une cirrhose alcoolique. Néanmoins, des études plus complexes et plus complètes permettraient peut-être d'individualiser des tableaux biologiques spécifiques. Il est curieux de constater qu'un tableau analogue, clinique et biologique, a été retrouvé chez 3 sujets XYY, dont 2 avec hypogonadisme (A. BENNET et coll. 1987).

L'androgénothérapie paraît être une arme efficace pour obtenir la cicatrization de ces UdJ ce qui met en lumière le rôle de l'hypogonadisme dans la physiopathologie des UdJ mais peut-être simplement par son action anabolisante ; cependant, cela ne définit pas le chaînon manquant entre la lésion ulcérée et l'anomalie hormonale.

### e) Affections Dysimmunitaires

Le chaînon manquant entre SK et pathologies associées se situe peut-être au niveau des systèmes immunitaires. L'argument principal est l'association remarquable de maladies lupiques et de SK. Néanmoins, le nombre d'observations rapportées ne permet pas d'affirmer qu'il y aurait pour le SK une augmentation du risque relatif, mais la publication de telles observations est peut-être sous-évaluée.

On ne peut manquer de remarquer que le Lupus érythémateux systémique (LES) est plutôt une maladie féminine qui apparaît surtout dans la période d'activité ovarienne et qui est en relation avec des perturbations du métabolisme des oestrogènes (augmentation des métabolites 16 hydroxylés, de l'oestrone et diminution des dérivés 2 - hydroxylés et 2 - méthoxylés, ainsi que des catéchol-oestrogènes) qui sont retrouvés chez les SK avec LES [1]. Le tableau clinique du SK est assez semblable à celui des hommes à phénotype normal avec une prédominance des manifestations rhumatologiques, de la fièvre, des pleuro-péricardites et des atteintes rénales ; parmi les autres manifestations habituelles, nous notons le plus grande rareté des adénopathies, des phénomènes de Raynaud, ainsi que des excoriations buccales. Les critères biologiques les plus fréquemment retrouvés sont les cellules LE, l'anémie et les anticorps anti-nucléaires.

D'autres marqueurs d'une pathologie auto-immunitaire ont été rapportés et en particulier des sclérodermies ; S. KOBAYASHI [9] relève en 1991, 5 observations dans la littérature entre 41 et 61 ans, et 70 cas de LES. Ont été également rapportés la présence d'anti-corps anti-thyroïdiens, anti-muqueuse gastrique, anti-nucléaires mais les séries étudiées fournissent des résultats contradictoires suivant les publications. A côté du fait du nombre restreint de ces arguments qui restent donc peu significatifs, car sans doute en raison du caractère incomplet des études, la notion d'un dysfonctionnement

immunitaire pourrait être évoquée en filigrane dans les pathologies associées rapportées précédemment. L'hypothèse d'une prédisposition génétique, du fait de l'aneuploïdie, à une dysrégulation du système immunitaire cellulaire, pourrait être envisagée mais nécessite certainement des enquêtes plus longues et sûrement un recrutement plus important de SK à un âge dépassant celui du dépistage habituel.

## CONCLUSION

On retire de cette énumération de pathologies disparates, qu'aucune, même celles à risque relatif élevé, n'est inéluctable. Mais cette étude permet néanmoins d'évaluer les risques auxquels le SK est plus spécialement soumis et donc de définir dans le suivi d'un SK un schéma de surveillance.

- nécessité d'un examen systématique des structures mammaires et du système veineux,
- dépistage systématique d'anomalies métaboliques et recherche d'un poids équilibré.

Pour le moment, l'étude de la D.O. ne s'impose que dans les cas où les facteurs de risque sont multiples puisque l'hormonothérapie substitutive reste souhaitable dans tous les cas d'hypogonadisme et qu'elle ne semble pas modifier le profil évolutif de la masse minérale osseuse.

Une surveillance clinique épisodique, mais régulière, reste bien entendu souhaitable et permettra d'une part d'orienter les examens complémentaires, de façon très spécifique, et d'autre part, d'envisager rapidement une action thérapeutique.

## REFERENCES

1. ALARCON-SEGOVIA D., SAUZA J. : Systemic Lupus Erythematosus and KLINEFELTER's Syndrome in "KLINEFELTER's Syndrome Vol 1, Ed. Springer-Verlag, 1984 ; 109-114.
2. BAUDUCEAU-POPELIER M., NIZOU C., REBOUL P., BERTIN E., FLAGEAT J., GAUTIER D. : Ostéoporose précoce et Syndrome de KLINEFELTER. 10ème Congrès Français d'Endocrinologie 26 Septembre 1991, Ann. Endocrinol. 1991 ; 52 : 188.
3. BREIT R. : Lower leg Ulcers in KLINEFELTER's Syndrome in "KLINEFELTER's Syndrome Vol. 1, Ed. Springer-Verlag, 1994 ; 71-79.
4. GAUTIER D., BAUDUCEAU B., ZIDI E., LEFEBVRE P., SCHOONBERG C., FROMANTIN M. : Les multiples visages du Syndrome de KLINEFELTER. Rev. Franç. Endocrinol. Clin. 1991 ; 31 : 89-96.
5. GAUTIER D., NIZOU C., BAUDUCEAU B., CLEMENT R., SCHOONBERG C., LARROQUE P. : Pathologie veineuse et syndrome de KLINEFELTER. Rev. Franç. Endocrinol. Clin. 1991 ; 32 : 189-195.
6. HESSE S., BERBIS Ph., JUHAN-VAGUE J., BONERANDI J.J., PRIVAT Y. : Syndrome de KLINEFELTER et Ulcères de Jambe : Place des troubles de l'hémostase. Ann. Dermatol. Venerol. 1992 ; 119 : 951-957.
7. HOROWITZ M., NORDIN B.E.C., AARON J., STEURER T., FRANCIS R.M., PHILCOX J.C., SEAMARK R. : Osteoporosis and KLINEFELTER's Syndrome. in "KLINEFELTER's Syndrome Vol 1, Ed. Springer-Verlag, 1984 ; 51-61.
8. HOROWITZ M., WISHART J.M., O'LOUGHLIN P.D., MORRIS H.A., NEED A.G., NORDIN B.E.C. : Osteoporosis and KLINEFELTER 's Syndrome. Clin. Endocrinol. 1992 ; 36 : 113-118.
9. KOBAYASHI S., SHIMAMOTO T., TANIGUCHI O., HASHIMOTO H., HIROSE S. : KLINEFELTER's Syndrome associated with progressive systemic sclerosis : report of a case and review of the literature. Clin. Rheumatol. 1991 ; 10 : 84-86.
10. KOYAMA M., UEJIMA K., KONISHI T., ISHIDA M., KATO M., NISHIGAKI M., MIZUTANI H., MATSUMOTO K., KAWASE M., TAMAKI T. : A case of malignant lymphoma accompanied by KLINEFELTER's Syndrome. Intern. Med. 1992 ; 31 : 496-499.
11. MEISTER P. : KLINEFELTER's Syndrome and testicular tumors in "KLINEFELTER's Syndrome 1 Vol Ed. Springer-Verlag, 1984 ; 115-117.
12. MUTS-HOMSMA S.J.M., GERAEDTS J.P.M. : KLINEFELTER's Syndrome and leukemia : coincidence an Association in "KLINEFELTER's Syndrome 1 Vol Ed. Springer-Verlag, 1984 ; 127-130.
13. ROUFFY J., PESTEL M., CORTOT A., SIKORAV H., MICHAUX R., JULIEN R. : Syndrome de KLINEFELTER, hypertriglycémie endogène et artériopathie des membres inférieurs. Ann. Med. Int. 1973 ; 124 : 201-206.
14. SCHEIKE O., VISFELDT J., PETERSEN B. : Breast Carcinoma in Association with KLINEFELTER's Syndrome in "KLINEFELTER's Syndrome 1 Vol Ed. Springer-Verlag, 1984 ; 118-126.



15. WONG F.H.W., PUN K.K., WANG C. : Loss of Bone Mass in Patients with KLINEFELTER's Syndrome Despite Sufficient Testosterone Replacement. Osteoporosis Int. 1993 ; 3 : 3-7.
16. ZUPPINGER K., ENGEL E., FORBES A.P., MANTOOTH L., CLAFFEY J. : KLINEFELTER's Syndrome - a clinical and cytogenetic Study in 24 cases. Acta. Endocrinol. 1967 ; 54 : Suppl. 113.

### **ABSTRACT**

#### **The Future of Klinefelter's Syndrome**

**J.P. GASNAULT, D. DEWAILLY,  
M. LEROY-BILLARD**

**Medical prognosis of Klinefelter's Syndrome (KS) has to be elucidated. Our knowledge about the future of KS beyond infancy or military enrolment is poor.**

**We report 33 cases of KS issued from various departments, aged from 20 to 65 years, who served as a support for study of the literature. It was then possible to determine two groups of risk.**

**The first group relates undetermined risk factors because reported cases are rare (Various Tumors ; Leukemia) ; however these facts appear to surpass a mere coincidence. Abnormal glucid regulation and hyperinsulinism are also described.**

**The second group of facts relates more meaningful risks as breast carcinoma, osteoporosis and lower leg ulcers. Since patients develop frequently autoimmune diseases, this would be the missing link between some pathologies and the sex anomaly.**

**Surprisingly testicular tumors are rare in spite of numerous intrinsic factors of risk.**

**Key-words :** Klinefelter's Syndrome - Polygonosomia - Hypogonadism - Testicular tumors - Lower leg ulcers - Breast carcinoma - Auto-immune diseases.