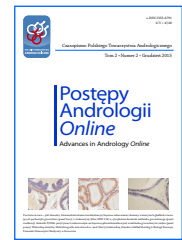




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

ZESPÓŁ KLINEFELTERA – AKTUALNE ZALECENIA ODNOŚNIE POSTĘPOWANIA MEDYCZNEGO KLINEFELTER SYNDROME – CURRENT RECOMMENDATIONS REGARDING MEDICAL PROCEDURES

Tomasz Purwin¹, Jolanta Słowikowska-Hilczەر²¹ Oddział Urologiczny, Szpital w Giżycku, ² Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w ŁodziAutor do korespondencji/corresponding author: Jolanta Słowikowska-Hilczەر, Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel.: 42 633 07 05, jolanta.slowikowska-hilczەر@umed.lodz.pl

Otrzymano/received: 07.05.2015 r. • Zaakceptowano/accepted: 21.11.2015 r.



Tomasz Purwin – absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku (2005), specjalista urolog FEBU (ang. *Fellow of the European Board of Urology*), androlog kliniczny Europejskiej Akademii Andrologii (EAA, ang. *European Academy of Andrology*), lekarz medycyny seksualnej FECSM (ang. *Fellow of the European Committee of Sexual Medicine*), obecnie asystent Oddziału Urologicznego Szpitala Giżyckiego. Członek Polskiego i Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, Andrologicznego, Europejskiego Towarzystwa Medycyny Seksualnej (ESSM, ang. *European Society of Sexual Medicine*).

Streszczenie

Zespół Klinefeltera jest najpowszechniejszą (0,1–0,2% noworodków płci męskiej) uwarunkowaną genetycznie przyczyną niepłodności oraz hipogonadyzmu hipergonadotropowego u mężczyzn. Rozwija się na skutek aberracji liczbowej chromosomów X (najczęściej 47,XXY). W dzieciństwie i we wczesnym okresie dojrzewania płciowego czynność układu podwzgórze–przysadka–jądra jest zwykle prawidłowa. Od środkowego okresu dojrzewania (stadium GIII wg klasyfikacji Tannera) rozwija się obraz kliniczny hipogonadyzmu hipergonadotropowego na skutek postępującej degeneracji struktury i upośledzenia czynności jąder. Fenotyp jest zróżnicowany, począwszy od niemalże prawidłowego do znacznie odbiegającego od normy. U noworodków z zespołem Klinefeltera fenotyp jest z reguły prawidłowy męski. Często jedyną cechą kliniczną są małe jądra, które najczęściej są identyfikowane dopiero po okresie dojrzewania płciowego. Pacjenci z tym zespołem są zazwyczaj niepłodni (aczkolwiek w około połowie przypadków możliwe jest znalezienie plemników w jądrach), a także mają większe ryzyko zachorowania m.in. na raka piersi, zespół metaboliczny, choroby układu krążenia, osteopenię/osteoporozę, choroby autoimmunologiczne. Ponadto, występują w zróżnicowanym stopniu zaburzenia poznawcze, społeczne, behawioralne oraz trudności w nauce. Rekomendowana jest wczesna diagnostyka w kierunku tego zespołu, aby możliwie najszybciej wdrożyć postępowanie terapeutyczne i prewencyjne przeciwko chorobom towarzyszącym.

słowa kluczowe: aberracja liczbowa chromosomów X, małe jądra, wysoki wzrost, hipogonadyzm hipergonadotropowy, niepłodność

Abstract

Klinefelter syndrome is the most common (0,1–0,2% male newborns), genetic form of infertility and hypergonadotropic hypogonadism in men. It develops as a result of numerical aberrations of chromosome X (usually 47,XXY). In childhood and early puberty activity of the hypothalamo–pituitary–testicular axis is usually normal. From the middle of puberty (GIII Tanner's stage) develops the clinical

picture of hypergonadotropic hypogonadism due to progressive degeneration of the structure and impaired testicular function. The phenotype is variable, ranging from almost normal to significantly different. Newborns with Klinefelter syndrome usually present normal male phenotype. Often the only clinical symptom is small testes, which are usually identified after puberty. Patients with that syndrome are usually infertile, however in about half the cases, it is possible to find spermatozoa in the testes, and have a higher risk of i.e. breast cancer, metabolic syndrome, cardiovascular disease, osteopenia/osteoporosis, autoimmune diseases. In addition, there is varying degree of cognitive, social, behavioral and learning difficulties. Early diagnosis of Klinefelter syndrome is recommended to implement early therapy and prevention of co-morbidities.

key words: numerical aberration of chromosome X, small testes, tall stature, hypergonadotropic hypogonadism, infertility

Skróty / Abbreviations

AMH – hormon antymüllerowski (ang. *anti-Müllerian hormone*), ART – techniki rozrodu wspomaganego (ang. *assisted reproductive technology*), BMC – zawartość mineralna kości (ang. *bone mineral content*), BMD – gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*), BFM – masa tkanki tłuszczowej (ang. *body fat mass*), BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*), DEXA – absorcjometria podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*), FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle stimulating hormone*), GH-IGF – hormon wzrostu – insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *growth hormone – insulin-like growth factor*), HbA_{1c} – hemoglobina glikolowana (ang. *glycated hemoglobin*), hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*), ICSI – docytoplazmatyczna iniekcja plemnika do komórki jajowej (ang. *intracytoplasmic sperm injection*), IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*), IGFBP-3 – globulina wiążąca insulinopodobny czynnik wzrostu 3 (ang. *insulin-like growth factor binding protein 3*), INSL-3 – insulinopodobny czynnik 3 (ang. *insulin-like factor 3*), LBM – sucha masa ciała (ang. *lean body mass*), LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*), MESA – mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrzy (ang. *microsurgical epididymal sperm aspiration*), PAR1 – pseudoautosomalny region 1 (ang. *pseudoautosomal region 1*), PSA – antygen specyficzny dla prostaty (ang. *prostate specific antigen*), *RFXFP2* – gen kodujący receptor 2 należący do rodziny białek relaksyno-/insulinopodobnych (ang. *relaxin/insulin-like family peptide receptor 2 gene*), *SHOX* – gen związany ze wzrostem, zawierający homeodomenę, zlokalizowany w regionie pseudoautosomalnym 1 na chromosomie X i Y (ang. *short stature homeobox-containing gene*), SMR – standaryzowany wskaźnik umieralności (ang. *standardized mortality rate*), TESE – pobranie plemników z jąder (ang. *testicular sperm extraction*), ZK – zespół Klinefeltera (ang. *Klinefelter syndrome*)

Zespół Klinefeltera

Zespół Klinefeltera (ZK, ang. *Klinefelter syndrome*) charakteryzuje się obecnością jednego lub więcej dodatkowych chromosomów X i jest najczęstszą przyczyną pierwotnej niewydolności jąder. Większość przypadków to nosiciele jednego dodatkowego chromosomu X (47,XXY), a wyższe aneuploidie (np. 48,XXXYY) lub mozaiki (np. 47,XXY/46,XY) stanowią ok. 20% przypadków. Kariotyp 47,XXY występuje u 11% mężczyzn z azoospermia oraz u 3% mężczyzn nieplodnych i jest najczęstszą genetyczną przyczyną męskiej niepłodności (*van Assche i wsp., 1996*). Szacuje się, że ZK występuje u 1–2 : 1000 noworodków płci męskiej i jest najczęstszą aneuploidią chromosomalną po zespole Downa w ogólnej populacji (*Bojesen i wsp., 2003; Nielsen i Wohlert, 1990*). Obszerne badania przeprowadzone w Danii wykazały, że częstość występowania ZK jest znacznie niedoszacowana i że ostatecznie zostaje zdiagnozowanych mniej niż 25% pacjentów (*Bojesen i wsp., 2003*), z czego większość przypadków wykrywana jest w okresie dojrzałości.

Fenotyp jest zróżnicowany, ale ogólnie charakteryzuje się pierwotną niewydolnością jąder, z ich zredukowaną objętością, towarzyszącym hipogonadyzmem hipergonadotropowym i wysokim wzrostem (*tabela 1*). U pacjentów z ZK obserwuje się częściej niż w ogólnej populacji choroby współwystępujące, takie jak rak piersi, zespół metaboliczny (otyłość, cukrzyca typu II, nadciśnienie, zaburzenia lipidogramu), choroby układu krążenia, choroba zakrzepowo-zatorowa, żylaki, osteopenia/osteoporoza, padaczka, pozagonadalne nowotwory

z komórek płciowych i choroby autoimmunologiczne (*Akselaede i wsp., 2013; Nieschlag, 2013*). Dodatkowo u pacjentów z ZK upośledzone są funkcje psychospołeczne, behawioralne i poznawcze oraz obniżone są zdolności werbalne (*Cohen i Durham, 1985a,b; Girardin i wsp., 2009; Nielsen, 1990; Nielsen i Pelsen, 1987; Ratcliffe, 1999; Ross i wsp., 2008; Rovet i wsp., 1995, 1996; Sorensen, 1992; Van i wsp., 2006b, 2008a*). Przyczyny tych zaburzeń nie są wyjaśnione. Niektóre z nich mogą być konsekwencją hipogonadyzmu, podczas gdy inne mogą być bezpośrednio związane z anomaliami chromosomowymi. Istnieje hipoteza, że geny na dodatkowym chromosomie X, które nie podlegają inaktywacji, mogą wywoływać niepożądany efekt. Stwierdzono, że fenotyp mężczyzn z ZK tym bardziej różni się od prawidłowego, im większa jest liczba dodatkowych chromosomów X, natomiast mężczyźni z kariotypem mozaikowym częściej mają łżejsze postaci choroby (*Lanfranco i wsp., 2004*).

Czynność jąder

Pierwotny opis ZK opublikowany w 1942 r. przez Harry'ego F. Klinefeltera i współpracowników wskazywał na obecność małych jąder z atrofią i hialinizacją kanalików plemnikotwórczych, co wykazano w badaniu histopatologicznym (*Klinefelter i wsp., 1942*). W innych badaniach stwierdzono degenerację komórek płciowych już na etapie życia płodowego (*Akselaede i wsp., 2006*). W konsekwencji, objętość jąder u płodów i u chłopców

Tabela 1. Objawy kliniczne i laboratoryjne u pacjentów z zespołem Klinefeltera w zależności od wieku.

Wiek	Objawy
Niemowlęctwo i wczesne dzieciństwo (0.–2. r.ż.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mała objętość jąder. 2. Zwykle brak innych objawów. 3. Możliwy niedorozwój prącia. 4. Możliwe wnetrostwo. 5. Możliwy upośledzony rozwój motoryczny. 6. Możliwe niskie stężenie testosteronu i wysokie stężenie FSH i LH (badane w 3. miesiącu życia) we krwi.
Dzieciństwo – okres przeddojrzewaniowy (3.–10. r.ż.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mała objętość jąder. 2. Często brak innych objawów. 3. Możliwe szybsze tempo wzrostu (w 3. r.ż.) i wyższy wzrost niż spodziewany (w 5.–6. r.ż. i późniejszym). 4. Możliwe długie kończyny dolne. 5. Możliwy upośledzony rozwój motoryczny. 6. Możliwy opóźniony rozwój mowy. 7. Możliwe trudności w nauce. 8. Prawidłowa gęstość mineralna kości. 9. Możliwa insulinooporność i zespół metaboliczny już w wieku przedszkolnym. 10. Możliwa większa ilość tkanki tłuszczowej. 11. Prawidłowe stężenia testosteronu, FSH, LH, AMH, inhibiny B oraz INSL-3 we krwi.
Okres młodzieńczy – dojrzewanie płciowe (11.–18. r.ż.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mała objętość jąder. 2. Możliwe opóźnione dojrzewanie płciowe lub słaby postęp dojrzewania. 3. Możliwy wysoki wzrost. 4. Możliwe eunuchoidalne proporcje ciała. 5. Możliwa ginekomastia. 6. Możliwe obniżone zdolności werbalne i deficyt w funkcji ekspresywnej języka. 7. Możliwe trudności w identyfikacji i werbalizacji emocji. 8. Możliwe łatwiejsze uleganie pobudzeniu emocjonalnemu. 9. Możliwe trudności w nauce. 10. Możliwe problemy w życiu społecznym. 11. Możliwa obniżona gęstość mineralna kości. 12. Możliwa insulinooporność i zespół metaboliczny. 13. Możliwa większa ilość tkanki tłuszczowej. 14. Brak lub pojedyncze plemniki w nasieniu. 15. Prawidłowe (w dolnej granicy normy) lub obniżone stężenie testosteronu i INSL-3, obniżone inhibiny B, podwyższone lub niskie AMH.
Dorosłość	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mała objętość jąder. 2. Możliwe słabe zaawansowanie rozwoju męskich cech płciowych. 3. Możliwy wysoki wzrost. 4. Możliwe eunuchoidalne proporcje ciała. 5. Możliwa ginekomastia. 6. Możliwe obniżone zdolności werbalne i deficyt w funkcji ekspresywnej języka. 7. Możliwe trudności w identyfikacji i werbalizacji emocji. 8. Możliwe łatwiejsze uleganie pobudzeniu emocjonalnemu. 9. Możliwe problemy w życiu społecznym. 10. Możliwa obniżona gęstość mineralna kości. 11. Możliwa insulinooporność i zespół metaboliczny. 12. Możliwa większa ilość tkanki tłuszczowej. 13. Niepłodność (brak lub pojedyncze plemniki w nasieniu). 14. Możliwe obniżone lub brak libido. 15. Możliwe zaburzenia erekcji. 16. Wysokie stężenia FSH i LH, niskie lub w dolnych granicach normy stężenia testosteronu, niskie stężenia inhibiny B, AMH i INSL-3.

AMH – hormon antymüllerowski, FSH – hormon folikulotropowy, INSL-3 – insulinopodobny czynnik 3, LH – hormon luteinizujący

Table 1. Clinical and laboratory symptoms in patients with Klinefelter syndrome depending on the age.

Age	Symptoms
Infancy and early childhood (0–2 years of age)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Small testes volume. 2. Usually lack of symptoms. 3. Possible micropenis. 4. Possible cryptorchidism. 5. Possible impaired motor development. 6. Possible decreased testosterone and increased FSH and LH (evaluated in the 3rd month of life) blood concentration.
Childhood – prepuberty (3–10 years of age)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Small testes volume. 2. Usually lack of symptoms. 3. Possible faster growth rate (in 3rd year of age) and higher growth than expected (in 5–6th year of age and later). 4. Possible longer lower limbs. 5. Possible impaired motor development. 6. Possible delayed speech development. 7. Possible learning difficulties. 8. Normal bone mineral density. 9. Possible insulin resistance and metabolic syndrome already in preschool age. 10. Possible increased deposits of body fat. 11. Normal blood concentrations of testosterone, FSH, LH, AMH, inhibin B and INSL-3.
Juvenity – puberty (11–18 years of age)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Small testes volume. 2. Possible delayed puberty or weak advance of puberty. 3. Increased height. 4. Possible eunuchoid body proportions. 5. Possible gynaecomastia. 6. Possible reduced verbal skills and deficits in expressive language function. 7. Possible difficulties in identifying and verbalizing emotions. 8. Possible easier emotional arousal. 9. Possible learning difficulties. 10. Possible social problems. 11. Possible decreased bone mineral density. 12. Possible insulin resistance and metabolic syndrome. 13. Possible increased deposits of body fat. 14. Lack or single sperms in semen. 15. Normal (at lower limit) or decreased blood concentration of testosterone and INSL-3, decreased inhibin B, increased or low AMH.
Adulthood	<ol style="list-style-type: none"> 1. Small testes volume. 2. Possible weak advance of male secondary sex characteristics. 3. Increased final height. 4. Possible eunuchoid body proportions. 5. Possible gynaecomastia. 6. Possible reduced verbal skills and deficits in expressive language function. 7. Possible difficulties in identifying and verbalizing emotions. 8. Possible easier emotional arousal. 9. Possible social problems. 10. Possible decreased bone mineral density. 11. Possible insulin resistance and metabolic syndrome. 12. Possible increased deposits of body fat. 13. Lack or single sperms in semen. 14. Possible decreased or lack of libido. 15. Possible erectile dysfunction. 16. Increased concentration of FSH and LH, low or in lower limit concentration of testosterone, low concentrations of inhibin B, AMH and INSL-3 in blood.

AMH – anti-Müllerian hormone, FSH – follicle stimulating hormone, INSL-3 – insulin-like factor 3, LH – luteinizing hormone

w okresie przedpokwitaniowym jest zmniejszona, a proces degeneracji jąder postępuje w dzieciństwie i przyspiesza podczas okresu dojrzewania, co ostatecznie skutkuje włóknieniem i hialinizacją kanalików plemnikotwórczych oraz przerostem tkanki śródmiąższowej jąder u dorosłych mężczyzn z ZK (*Ross i wsp., 2005; Zeger i wsp., 2008*). W okresie dojrzewania obserwuje się nieznaczny wzrost objętości jąder, który później zatrzymuje się wraz z pogarszaniem się funkcji gonad (*Aksklaede i wsp., 2011b; Wikstrom i wsp., 2004*). Ostatecznie objętość jąder jest obniżona w wieku dojrzałym – średnio wynosi ok. 3 mL (1,0–7,0 mL) w porównaniu do średnio ok. 22 mL w grupie zdrowych mężczyzn (*Aksklaede i wsp., 2011b*). U pacjentów z kariotypem 47,XXY najczęściej spotyka się azoospermie. Plemniki są obecne w nasieniu niezwykle rzadko (ok. 8% mężczyzn), a przypadki spontanicznego ojcostwa odnotowywane są sporadycznie. Większą szansę na produkcję plemników mają mężczyźni z kariotypem mozaikowym (*Aksklaede i Juul, 2013*).

W 3. miesiącu życia u chłopców aktywna jest oś podwzgórze–przysadka–jądra, dzięki czemu w tym okresie można zbadać jej czynność (*Main i wsp., 2002*). Kilka wcześniejszych badań wskazuje, że chłopcy z ZK mogą już w tym czasie wykazywać hormonalne oznaki hipogonadyzmu hipergonadotropowego (*Lahlou i wsp., 2004; Ross i wsp., 2005*), podczas gdy inne badania nie potwierdziły tych obserwacji i wykazały prawidłowe stężenia testosteronu (*Aksklaede i wsp., 2007b; Cabrol i wsp., 2011*). W przypadkach z wczesnym hipogonadyzmem u noworodków męskich może wystąpić obustronne wnetrostwo i niedorozwój prącia (ang. *micropenis*).

W okresie dzieciństwa chłopcy z ZK mają prawidłowe stężenia testosteronu, hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle stimulating hormone*), hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*), hormonu antymüllerowskiego (AMH, ang. *anti-Müllerian hormone*), inhibiny B oraz insulinopodobnego czynnika 3 (INSL-3, ang. *insulin-like factor 3*) (*Aksklaede i wsp., 2008b, 2011a; Andersson i wsp., 1997; Bastida i wsp., 2007; Christiansen i wsp., 2003; Salbenblatt i wsp., 1985; Topper i wsp., 1982; Wikstrom i wsp., 2004, 2006a,b,c*).

W początkowym okresie dojrzewania płciowego obserwuje się zwykle prawidłowy wzrost stężenia testosteronu, INSL-3 i inhibiny B, jednak podczas środkowej fazy pokwitania (stadium GIII wg klasyfikacji Tannera) stężenia testosteronu i INSL-3 obniżają się i pozostają w dolnej granicy normy (*Aksklaede i wsp., 2008b; Salbenblatt i wsp., 1985; Topper i wsp., 1982; Wikstrom i wsp., 2004*). U zdecydowanej większości pacjentów z ZK stężenia inhibiny B obniżają się gwałtownie i pozostają bardzo niskie lub niewykrywalne w końcowym okresie pokwitania (*Aksklaede i wsp., 2008b; Christiansen i wsp., 2003; Wikstrom i wsp., 2004*). Fizjologiczny spadek stężenia AMH w okresie dojrzewania u chłopców z ZK występuje później niż u zdrowych (*Aksklaede i wsp., 2010; Bastida i wsp., 2007; Wikstrom i wsp., 2006c*). Podczas środkowej fazy pokwitania obserwuje się wzrost stężeń

FSH i LH do wartości hipergonadotropowych (*Aksklaede i wsp., 2011b; Salbenblatt i wsp., 1985; Topper i wsp., 1982; Wikstrom i wsp., 2006b*).

Dorośli z ZK mają znacznie podwyższone stężenia FSH i LH. Stężenie testosteronu jest najczęściej na dolnej granicy normy dla zdrowych mężczyzn, rzadziej poniżej normy. Stężenie inhibiny B jest w większości przypadków poniżej poziomu wykrywalności i odzwierciedla upośledzoną spermatogenezę (*Aksklaede i wsp., 2008b*), podczas gdy stężenia AMH i INSL-3 są znacznie obniżone w stosunku do populacji zdrowych mężczyzn (*Aksklaede i wsp., 2011a; Bay i wsp., 2005; Foresta i wsp., 2004*). Dane na temat stężeń estradiolu u mężczyzn z ZK są ograniczone i sprzeczne. W okresie dzieciństwa stężenie estradiolu jest prawidłowe, podczas gdy u dorosłych wzrasta (*Aksklaede i wsp., 2008b*) lub pozostaje na niskim poziomie (*Aksklaede i wsp., 2007a*).

■ Wzrost

Do klasycznych objawów klinicznych ZK u dorosłych zalicza się wysoki wzrost i eunuchoidalne proporcje ciała. Należy jednak podkreślić, że prawidłowy, a nawet niski wzrost, nie wyklucza tego zespołu. W okresie wczesnego niemowlęctwa długość ciała chłopca z ZK jest z reguły w granicach normy dla zdrowych. Tempo wzrostu jest wyraźnie przyspieszone w wieku 3 lat (*Ratcliffe i wsp., 1990*), co prowadzi do znacznie wyższego wzrostu niż oczekiwany w wieku 5–6 lat i późniejszym (*Aksklaede i wsp., 2008b; Ottesen i wsp., 2010; Ratcliffe, 1999; Ratcliffe i wsp., 1990; Schibler i wsp., 1974; Stewart i wsp., 1982; Tanner i wsp., 1959*). Ponadto, znacznie wzrasta długość kończyn dolnych przed okresem dojrzewania, co było opisywane przez wielu autorów (*Aksklaede i wsp., 2008b; Schibler i wsp., 1974; Stewart i wsp., 1959, 1982; Tanner i wsp., 1959; Zuppinger i wsp., 1967*). Zaproponowano kilka hipotez wyjaśniających nieprawidłowy przebieg wzrostu obserwowany u pacjentów z ZK. Powszechnie uznaje się, że oddziaływanie pomiędzy steroidowymi hormonami płciowymi i hormonem wzrostu – insulinopodobnym czynnikiem wzrostu (GH-IGF, ang. *growth hormone – insulin-like growth factor*) ma istotne znaczenie w regulacji wzrostu kości na długość. Hipogonadyzm, który jest obecny w okresie pokwitania, jest związany ze zwiększoną długością kończyn dolnych u dorosłych mężczyzn (*Smals i wsp., 1974; Tanner i wsp., 1976*), jednak w ZK to zjawisko jest już obecne przed pokwitaniem, a więc upośledzona sekrecja androgenów i jako pierwotna przyczyna wydaje się nie mieć znaczenia w tym przypadku. U osób z ZK wykazano również prawidłowe stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, ang. *insulin-like growth factor 1*) i globuliny wiążącej insulinopodobny czynnik wzrostu 3 (IGFBP-3, ang. *insulin-like growth factor binding protein 3*) od niemowlęctwa do dorosłości (*Aksklaede i wsp., 2008b*), więc także te czynniki wpływające na wzrost nie mają znaczenia w tych przypadkach.

Liczne geny, m.in. te zlokalizowane na chromosomach płciowych, są zaangażowane w regulację wzrostu. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej dowodów na to, że gen związany ze wzrostem zawierający homeodomenę (*SHOX*, *short stature homeobox-containing gene*) bierze udział w regulacji wzrostu (*Rappold i wsp.*, 2012). Jest on zlokalizowany na chromosomach X i Y w pseudoautosomalnym regionie 1 (PAR1, ang. *pseudoautosomal region 1*) (*Rao i wsp.*, 1997b) i wpływa pozytywnie na wzrost pacjentów z dodatkowymi chromosomami płciowymi, podczas gdy niewydolność genu *SHOX* obserwowana w zespole Turnera (45,X) prowadzi do niskiego wzrostu (*Ottesen i wsp.*, 2010; *Rao i wsp.*, 1997).

■ Choroby współistniejące

Obniżona mineralizacja kości

Niedobór androgenów u zdrowych mężczyzn jest związany z podwyższonym ryzykiem rozwoju osteopenii i osteoporozy (*Finkelstein i wsp.*, 1987; *Seeman i wsp.*, 1983). Dorośli mężczyźni z ZK często mają obniżoną gęstość mineralną kości (BMD, ang. *bone mineral density*) (*Aksglaede i wsp.*, 2011b; *Bojesen i wsp.*, 2010; *Ferlin i wsp.*, 2011b; *Horowitz i wsp.*, 1992), jednak *Ferlin i wsp.* (2010) nie znaleźli związku między masą kostną a stężeniem testosteronu u 112 pacjentów z ZK nieleczonych androgenami. Okazało się, że młodzi mężczyźni z mutacją w genie *RXFP2* (gen kodujący receptor 2 należący do rodziny białek relaksyno-/insulinopodobnych, ang. *relaxin/insulin-like family peptide receptor 2 gene*), kodującym receptor dla INSL-3, mają zredukowaną masę kostną (*Ferlin i wsp.*, 2011a), dlatego stworzono hipotezę, że obniżona masa kostna u mężczyzn z ZK może być związana z małym stężeniem krążącego INSL-3 (*Ferlin i wsp.*, 2011c). W przeciwieństwie do dorosłych z ZK, u dzieci w okresie przeddojrzewaniowym stwierdzono prawidłowe BMD oraz zawartość mineralną kości (BMC, ang. *bone mineral content*) (*Aksglaede i wsp.*, 2008a).

Zespół metaboliczny

Wykazano, że dorośli z ZK mają 5-krotnie wyższe ryzyko rozwinięcia zespołu metabolicznego w porównaniu z grupą kontrolną (*Bojesen i wsp.*, 2006b). W badaniu *Bardsleya i wsp.* (2001) wykazano, że insulinooporność i zespół metaboliczny były obecne odpowiednio u 24% i 7% spośród 89 dzieci z ZK, w wieku pomiędzy 4. a 12. rokiem życia. W obu badaniach otyłość brzuszna, która jest związana z zespołem metabolicznym, była charakterystyczna dla pacjentów z ZK (*Timar i wsp.*, 2000). Wzrastającą ilość tkanki tłuszczowej, począwszy od wczesnego dzieciństwa, stwierdzono metodą absorpcjometrii podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (DEXA, ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*) (*Aksglaede i wsp.*, 2008a) i poprzez pomiar fałdów skórnych w okolicy podłopatkowej i nad mięśniem trójgłowym ramienia (*Ratcliffe*, 1982; *Ratcliffe i wsp.*, 1990). Ponadto wykazano

zwiększoną masę tkanki tłuszczowej (BFM, ang. *body fat mass*) mimo prawidłowego dla wieku wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) i suchej masy ciała (LBM, ang. *lean body mass*), co sugeruje niekorzystną kompozycję ciała już w dzieciństwie i okresie dojrzewania (*Aksglaede i wsp.*, 2008a).

Rak sutka

Pacjenci z ZK mają podwyższone ryzyko rozwoju raka sutka, jednak mechanizm tego zjawiska nie jest dobrze poznany. Wieleletnia ginekomastia, predyspozycja genetyczna, podwyższony stosunek stężenia estradiolu do testosteronu, otyłość i brak aktywności fizycznej, jak również egzogenne androgeny, są czynnikami potencjalnie sprzyjającymi. W badaniu przeprowadzonym przez *Swerdłowa i wsp.* (2001) wśród 646 pacjentów z ZK stwierdzono 2 przypadki śmiertelne z powodu raka sutka. Dane porównano do szacunkowych wskaźników dla populacji Wielkiej Brytanii i ustalono standaryzowany wskaźnik umieralności¹ (SMR, ang. *standardized mortality rate*) dla ZK – 61,7. W innym badaniu (*Swerdłowa i wsp.*, 2005b) spośród 3518 mężczyzn z ZK w Wielkiej Brytanii, 5 pacjentów zmarło z powodu raka sutka, a 4 było w trakcie choroby.

Inne choroby

Bojesen i wsp. (2006a) stwierdzili znacznie wyższą częstość występowania guzów śródpiersia, niedokrwistości, niedoczynności tarczycy, chorób sercowo-naczyniowych, płuc, żołądkowo-jelitowych, reumatycznych, skórnych i naczyniowych oraz autoimmunologicznych w grupie 832 pacjentów z ZK. Szczególnie wzrastało ryzyko systemowego toczenia rumieniowatego w porównaniu do ogólnej populacji męskiej, które było 14-krotnie wyższe i zbliżone do ryzyka zachorowania u kobiet. Zjawisko to sugeruje wpływ dodatkowych genów na chromosomie X (*Rovenský*, 2006; *Sawalha i wsp.*, 2009). U 75 pacjentów z ZK stwierdzono obniżone poziomy wolnej tyroksyny bez wyrównawczego wzrostu stężenia hormonu tyreotropowego w surowicy (*Bjorn i wsp.*, 2009). Uważa się, że za zwiększoną zachorowalność u pacjentów z ZK odpowiedzialny jest hipogonadyzm, ale również jest to efekt nieinaktywowanych genów na dodatkowym chromosomie X. Możliwy jest także wpływ niższego statusu socjoekonomicznego, który jest często związany z tym zespołem (*Bojesen i wsp.*, 2011).

Bojesen i wsp. (2004) stwierdzili zwiększone ryzyko śmierci w ZK, na co wskazuje mediana przeżycia niższa o 2,1 roku w porównaniu z grupą rówieśników. Podwyższona śmiertelność była spowodowana infekcjami, chorobami neurologicznymi, chorobami płuc i układu moczowego. Dane te zostały potwierdzone

1 Standaryzowany wskaźnik umieralności mężczyzn z ZK względem wieku jest to wartość, która pokazuje, ilekrotnie obserwowany poziom umieralności tych mężczyzn jest wyższy od tego, który występuje w danej populacji, gdyby struktura wiekowa mężczyzn z ZK była zgodna ze strukturą populacji przyjętej jako standard.

przez brytyjskie badanie oparte na 3518 pacjentach z ZK, zdiagnozowanych w latach 1959–2003. Badanie to pokazało SMR o wartości 1,5, w tym z powodu nowotworów – 1,2, chorób sercowo-naczyniowych – 1,3, neurologicznych – 2,1, schorzeń układu oddechowego – 2,3 (Swerdlow i wsp., 2005a). Wśród bardziej szczegółowych kategorii ryzyko zgonu było szczególnie wysokie dla cukrzycy – 5,8, padaczki – 5,2, zatorowości płucnej – 5,7, chorób naczyń obwodowych – 7,9, naczyniopochodnej niewydolności jelit – 12,3, wrodzonych anomalii sercowo-naczyniowych – 7,3, złamań kości udowej – 39. W przypadku nowotworów najwyższe ryzyko zgonu wiązało się z rakiem sutka i płuc oraz chłoniakiem nieziarniczym (ang. *non-Hodgkin lymphoma*), natomiast mniejsze było ryzyko zgonu z powodu raka gruczołu krokowego.

Rozwój mowy

Chłopcy z ZK mogą prezentować upośledzony rozwój motoryczny i obniżone zdolności werbalne, dlatego często potrzebują fizjoterapii, terapii mowy oraz dodatkowej pomocy edukacyjnej (Cohen i Durham, 1985a,b; Girardin i wsp., 2009; Nielsen, 1990; Nielsen i Pelsen, 1987; Ross i wsp., 2008; Rovet i wsp., 1995, 1996; Sorensen, 1992; Van i wsp., 2008b). Funkcje poznawcze w ZK charakteryzują się upośledzonym rozwojem mowy, koncentracji i zdolności akademickich. U młodszych chłopców obserwuje się postępowy rozwój mowy mimo jej opóźnienia, podczas gdy u starszych pacjentów powszechny jest znaczący deficyt w funkcji ekspresywnej języka. Dodatkowo pacjenci z ZK mają trudności w identyfikacji i werbalizacji emocji (Van i wsp., 2007) oraz łatwiej ulegają pobudzeniu emocjonalnemu (Van i wsp., 2006a).

Problemy społeczne

Mężczyźni z ZK mają podwyższone ryzyko występowania problemów społecznych (Ratcliffe, 1999; Van i wsp., 2006a). W Danii wykazano, że pacjenci z ZK rzadziej tworzyli związki partnerskie, posiadali mniej potomstwa, mieli niższy poziom edukacji, osiągnęli niższe dochody oraz wcześniej uzyskiwali świadczenia emerytalne w porównaniu z grupą kontrolną (Bojesen i wsp., 2011). Ponadto wśród mężczyzn z ZK stwierdzano znacznie wyższą przestępczość kryminalną, podczas gdy wykroczenia komunikacyjne i związane z narkotykami były rzadsze. Jednakże, gdy wzięto pod uwagę status socjoekonomiczny, okazało się, że liczba przestępstw wśród pacjentów z ZK nie była istotnie większa (Stochholm i wsp., 2012).

Diagnostyka

W ultrasonografii prenatalnej nie stwierdza się żadnych szczególnych nieprawidłowości typowych dla ZK, dlatego postawienie prenatalnej diagnozy zespołu jest zwykle

przypadkowe w ciąży, w których wykonuje się genetyczne badania prenatalne ze względu na podwyższony wiek matki i/lub podwyższone ryzyko trisomii autosomalnej (Akslaede i wsp., 2011b). U noworodków z ZK na ogół występuje prawidłowy męski fenotyp. Można podejrzewać ZK u dziecka z obustronnym wnetrostwem lub małym prąciem, ale poza tym nie ma specyficznych objawów prowadzących do diagnozy na tym etapie życia.

Podczas dzieciństwa opóźnienie rozwoju motorycznego, zaburzenia mowy, zachowania lub nadmierny wzrost mogą prowadzić do podejrzenia zaburzeń genetycznych, jednak dowiedziono, że tylko ok. 10% przypadków zostaje zidentyfikowanych przed okresem dojrzewania płciowego (Bojesen i wsp., 2003). W okresie pokwitania u chłopców diagnoza może być postawiona w przypadku opóźnionego lub słabo postępującego dojrzewania płciowego, ginekomastii, małych jąder oraz zaburzeń zachowania lub wysokiego wzrostu. Zdecydowana większość pacjentów z ZK jest identyfikowana w życiu dorosłym podczas diagnostyki niepłodności, hipogonadyzmu lub ginekomastii (Akslaede i wsp., 2011b). Średnia wieku w momencie diagnozy w okresie dzieciństwa i dojrzewania wynosi ok. 14 lat (0,25–17. r.ż.), podczas gdy w życiu dorosłym – 29 lat (18.–57. r.ż.).

Zmniejszona świadomość występowania tego zespołu wśród pracowników służby zdrowia i panujące ogólne przekonanie, że wszyscy pacjenci z ZK wykazują klasyczny fenotyp, skutkują późną diagnozą, a nawet brakiem diagnozy u ok. 75% pacjentów. Tymczasem wczesne wykrycie tego zespołu jest zalecane z powodu możliwości leczenia na odpowiednim etapie rozwoju, aby zapobiec powikłaniom związanym np. z hipogonadyzmem, osteopenią/osteoporozą, zespołem metabolicznym, dysfunkcjami neurorozwojowymi i psychospołecznymi.

Postępowanie medyczne

Postępowanie medyczne u pacjentów z ZK jest zadaniem wielodyscyplinarnym i dotyczy lekarzy pediatrów, endokrynologów dziecięcych, endokrynologów/andrologów dla dorosłych, specjalistów zajmujących się niepłodnością, genetyków klinicznych, logopedów, fizjoterapeutów, psychologów, terapeutów zajęciowych i w razie potrzeby personelu pomocniczego. Postępowanie medyczne powinno być organizowane stosownie do wieku i wymagań pacjenta (tabela 2).

U pacjentów z ZK wprowadza się substytucję preparatami testosteronu zwykle w momencie stwierdzenia jego niskich poziomów w surowicy krwi oraz objawów klinicznych hipogonadyzmu (Kula i Słowikowska-Hilczer, 2014). Zwykle substytucję otrzymują dopiero dorośli mężczyźni, ponieważ wcześniej wydzielanie testosteronu jest wystarczające dla zapoczątkowania i postępu dojrzewania płciowego. W niektórych jednak przypadkach obserwuje się słaby postęp dojrzewania, pojawia się eunuchoidalna

Tabela 2. Rekomendacje odnośnie postępowania medycznego u osób z zespołem Klinefeltera w zależności od wieku

Wiek	Postępowanie medyczne
Niemowlęctwo i wczesne dzieciństwo (0.–2. r.ż.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Potwierdzenie kariotypu, jeśli rozpoznanie było postawione prenatalnie. 2. Oznaczenie we krwi stężenia testosteronu, LH, FSH, inhibiny B i AMH w 3. miesiącu życia. 3. Leczenie wnętrostwa i niedorozwoju prącia, jeśli występują. 4. Poradnictwo genetyczne dla rodziców. 5. Wsparcie psychologiczne dla rodziców.
Dzieciństwo – okres przeddojrzewaniowy (3.–10. r.ż.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pomiar wzrostu i wysokości siedzeniowej – raz w roku. 2. Ocena wieku kostnego – co 2–3 lata. 3. Badanie densytometryczne gęstości mineralnej kości metodą DEXA (dwuenergetyczna absorpcjometria rentgenowska): 1–2 razy, jeśli dziecko współpracuje. 4. Kontrola odżywiania i aktywności fizycznej. 5. Fizjoterapia, jeśli to potrzebne. 6. Poprawa zaburzeń mowy, jeśli to potrzebne. 7. Praca nad rozwojem społecznym. 8. Pomoc w razie trudności w nauce (kontakt ze szkołą). 9. Wsparcie psychologiczne.
Okres młodzieńczy – dojrzewanie płciowe (11.–18. r.ż.)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Do rozważenia podanie androgenów we wczesnym lub środkowym okresie dojrzewania płciowego, odpowiednio stadium GII lub GIII według skali Tannera, jeśli obserwuje się słaby postęp dojrzewania, występuje eunuchoidalna budowa ciała, wysoki wzrost, ginekomastia i kiedy stężenie LH wzrasta ponad wartości prawidłowe. 2. Leczenie ginekomastii, jeśli występuje. 3. Badanie nasienia i bankowanie (krioprezewacja), jeśli znajduje się ruchliwe plemniki. 4. Zalecenia odnośnie zdrowego trybu życia. 5. Badanie densytometryczne metodą DEXA gęstości mineralnej kości i składu ciała – co 2–3 lata. 6. Suplementacja preparatami witaminy D i wapnia, jeśli to konieczne. 7. Wsparcie psychologiczne.
Dorobłość	<ol style="list-style-type: none"> 1. Do rozważenia podanie suplementacji testosteronem. 2. Leczenie ginekomastii, jeśli występuje. 3. Monitorowanie hematokrytu, parametrów czynności wątroby, PSA, stężenia testosteronu we krwi podczas suplementacji testosteronem – 1–2 razy w roku. 4. Badanie densytometryczne metodą DEXA gęstości mineralnej kości i składu ciała – co 2–3 lata. 5. Monitorowanie stężenia HbA_{1c}, wapnia i witaminy D we krwi – raz w roku. 6. Zalecenia odnośnie zdrowego trybu życia. 7. Doradztwo odnośnie problemów związanych z rozrodem. 8. Badanie nasienia i bankowanie (krioprezewacja), jeśli znajduje się ruchliwe plemniki. 9. Do rozważenia poszukiwanie plemników w biopatach z jąder, jeśli planowany jest rozród, a wcześniej nie znaleziono plemników w nasieniu. 10. Uświadomienie pacjentowi zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi, choroby układu krążenia i autoimmunologiczne oraz zespół metaboliczny. 11. Wsparcie psychologiczne.

AMH – hormon antymüllerowski, DEXA – absorpcjometria podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego, FSH – hormon folikulotropowy, HbA_{1c} – hemoglobina glikolowana, LH – hormon luteinizujący, PSA – antygen specyficzny dla prostaty

Table 2. Recommendations regarding medical procedures in men with Klinefelter syndrome depending on the age

Age	Medical procedures
Infancy and early childhood (0–2 years of age)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Karyotype confirmation, if diagnosed prenatally. 2. Blood determinations of testosterone, LH, FSH, inhibin B and AMH in the 3rd month of life. 3. Treatment of cryptorchidism and micropenis, if present 4. Genetic counselling. 5. Parental psychological support.

Age	Medical procedures
Childhood – prepuberty (3–10 years of age)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Height and sitting height measurement – once a year. 2. Bone age evaluation – every 2–3 years. 3. Bone mineral densytometry by DEXA: 1–2-times, if a child cooperates. 4. Control of nutrition and physical activity. 5. Physiotherapy, if needed. 6. Improvement of speech disorders, if necessary. 7. Social training. 8. Help in learning disabilities (communication with school) 9. Psychological support.
Juvenity – puberty (11–18 years of age)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consider the administration of androgens in the early or middle adolescence, if slow progress of puberty is observed, eunuchoid body proportions, high growth, gynecomastia, and when the concentration of LH rises above normal values. 2. Treatment of gynecomastia, if present. 3. Semen analysis and semen banking (cryopreservation), if motile sperms are found. 4. Recommendations for healthy lifestyle. 5. DEXA scan for bone mineralization and body composition – every 2–3 years. 6. Supplementation with vit. D and calcium, if necessary. 7. Psychological support.
Adulthood	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consider testosterone supplementation. 2. Treatment of gynecomastia, if present. 3. Monitor hematocrite, liver parameters, PSA, testosteron blood concentration – 1–2-times per year. 4. DEXA scan for bone mineralization and body composition – every 2–3 years. 5. Monitor HbA_{1c}, calcium and vit. D – 1-time per year. 6. Recommendations for healthy lifestyle. 7. Counseling concerning fertility issues. 8. Semen analysis and semen banking (cryopreservation), if motile sperms are found. 9. Consider seeking sperm in testicular biopsies if reproduction is planned, and sperms were not found in semen. 10. Awareness of increased risk of breast cancer, cardiovascular disease and auto-immune and metabolic. 11. Psychological support.

AMH – anti-Müllerian hormone, DEXA – dual-energy X-ray absorptiometry, FSH – follicle stimulating hormone, HbA_{1c} – glycated hemoglobin, LH – luteinizing hormone, PSA – prostate specific antigen

budowa ciała, wysoki wzrost i ginekomastia. Wówczas konieczne jest wcześniejsze wprowadzenie terapii androgenami, zwykle we wczesnym lub środkowym okresie dojrzewania płciowego, odpowiednio stadium GII lub GIII według skali Tannera (Romer, 2011). Dawkowanie preparatów testosteronu dostosowuje się do stężenia tego hormonu w surowicy krwi, aby utrzymać go w granicach normy. Do terapii substytucyjnej testosteronem stosuje się preparaty podawane domięśniowo, doustnie i przezskórnie (Nieschlag i Behre, 2010). Terapię tę stosuje się dożywno w celu uniknięcia następstw deficytu androgenów. Należy kontrolować morfologię krwi (szczególnie hematokryt), stężenie enzymów wątrobowych, antygenu specyficznego dla prostaty (PSA, ang. *prostate specific antygen*) z częstością 1–2 razy w roku oraz gęstość mineralną kości metodą DEXA co 2–3 lata (Aksglaede i wsp., 2013).

Wczesne rozpoznanie i leczenie znacząco polepsza jakość życia pacjentów i chroni ich przed rozwojem chorób towarzyszących, m.in. zespołu metabolicznego, chorób

układu krążenia. Pozwala na uzyskanie pełnego rozwoju wtórnych męskich cech płciowych, prawidłowej masy i siły mięśniowej oraz gęstości mineralnej kości, odpowiedniego poziomu libido i sprawności seksualnej, a także wpływa pozytywnie na nastrój, zachowanie, poczucie własnej wartości, zmniejsza uczucie zmęczenia i drażliwość. Podawanie testosteronu zwykle nie zmniejsza ginekomastii u dorosłych pacjentów z ZK. Jedynym leczeniem jest wówczas usunięcie chirurgiczne nadmiaru tkanki gruczołowej, tłuszczowej, łącznej i skóry (Nieschlag i wsp., 2010). Skuteczne może być leczenie antyestrogenami, jeśli terapia zostanie zastosowana w okresie dojrzewania płciowego, wkrótce po pojawieniu się powiększenia gruczołów piersiowych. Pod wpływem terapii testosteronem zanika niedokrwiłość i poprawia się gęstość mineralna kości. Korzystne efekty działania testosteronu u chorych ze stabilną chorobą wieńcową oraz u tych z przewlekłymi schorzeniami mięśnia sercowego są opisywane zarówno u eugonadalnych mężczyzn, jak i hipogonadyków (English i wsp., 2000).

Substytucja testosteronu koryguje objawy deficytu androgenów, ale nie wpływa na poprawę płodności. Niektórzy pacjenci z ZK, wytwarzający w jądrach plemniki, mają szansę na ojcostwo dzięki technikom rozrodu wspomaganego (ART, ang. *assisted reproductive technology*), przede wszystkim dzięki technice iniekcji plemnika lub dojrzałej spermatydy do cytoplazmy komórki jajowej (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*). Męskie komórki płciowe uzyskuje się z nasienia mężczyzn z ZK (ok. 8–10% mężczyzn ma pojedyncze plemniki w nasieniu, zwłaszcza pacjenci z kariotypem mozaikowym 46,XY/47,XXY). W niektórych przypadkach azoospermii można uzyskać plemniki dzięki mikrochirurgicznej aspiracji z najądrzy (MESA, ang. *microsurgical epididymal sperm aspiration*) lub ich pobraniu z jądra (TESE, ang. *testicular sperm extraction*), gdyż pomimo zaburzonego rozwoju jąder mogą ogniskowo istnieć kanaliki z pełną spermatogenezą (Sciurano i wsp., 2009). Młodzi mężczyźni mają większą szansę na uzyskanie plemników (Bryson i wsp., 2014; Ramasamy i wsp., 2009). Z tego powodu proponuje się zamrażanie nasienia od chłopców z ZK w okresie dojrzewania płciowego lub od młodych mężczyzn (jeśli znajdzie się ruchliwe plemniki w nasieniu), zanim dojdzie do całkowitej degeneracji nabłonka plemnikotwórczego i zanim rozpocznie się substytucję testosteronem. Proponuje się również pobranie bioptatu z jądra i poszukiwanie spermatyd, a następnie ich zamrożenie do wykorzystania w przyszłości w procedurze ICSI (Plotton i wsp., 2015). Ocena histopatologiczna bioptatu z jądra jest najlepszym sposobem oszacowania szans na pozyskanie męskich komórek płciowych do ICSI (Aksglaede i Juul, 2013; Damani i wsp., 2001). Powodzenie procedury ICSI u pacjentów z ZK, u których nie stwierdzono kariotypu mozaikowego, jest porównywalne z tym, które występuje u mężczyzn z prawidłowym kariotypem cierpiących na azoospermie nieobturacyjną (Vernaev i wsp., 2004). W niektórych badaniach stwierdzono, że mężczyźni, którzy dobrze odpowiadają na podanie inhibitorów aromatazy, kłomifenu, ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*), mają większą szansę na pozyskanie plemników z bioptatów (Ramasamy i wsp., 2009), jednak inne badania tego nie potwierdziły (Reifsnnyder i wsp., 2012). Po raz pierwszy opisano zapłodnienie plemnikami mężczyzn z ZK z kariotypem 47,XXY, uzyskane w sposób naturalny w 1982 r. (Laron i wsp., 1982), a skuteczną próbę zapłodnienia metodą ICSI w 1997 r. (Bourne i wsp., 1997). Panuje pogląd, że mężczyźni z ZK mają małe szanse na biologiczne ojcostwo. Zatem nie należy tym pacjentom robić zbyt dużych nadziei. Niemniej jednak w tych przypadkach, coraz częściej opisywane są skuteczne próby uzyskania ciąży metodami rozrodu wspomaganego. Z metaanalizy publikacji z lat 1980–2009 przeprowadzonej przez Fullerton i wsp. (2010) wynika, że poszukiwania plemników w jądrach mężczyzn z ZK (bez kariotypu mozaikowego) w średnio 44% (16–60%) kończą się sukcesem. Pacjenci, a w przypadku młodzieży także rodzice powinni być poinformowani o takich możliwościach. Jednak opóźniony

rozwój emocjonalny i psychospołeczny pacjentów z ZK, często brak partnerki i odległych planów życiowych, zwłaszcza u młodych osób, może utrudniać decyzję o rozpoczęciu takiego postępowania.

Większość dzieci mężczyzn z ZK ma prawidłowy kariotyp (Morel i wsp., 2003; Lanfranco i wsp., 2004). Należy jednak pamiętać, że istnieją doniesienia o zwiększonej częstości autosomalnych aneuploidii w plemnikach mężczyzn z ZK bez kariotypu mozaikowego. Szczególnie częste są disomie chromosomów 13, 18, 21. Błędy chromosomalne mogą być dziedziczone przez potomstwo mężczyzn z ZK, dlatego ważne jest, aby omówić z parami starającymi się o dziecko ryzyko zaburzeń genetycznych u potomstwa oraz potrzebę genetycznej diagnostyki przedimplantacyjnej i diagnostyki prenatalnej (Nieschlag, 2013).

■ Badania przesiewowe

Herlihy i wsp. (2010, 2011) w swoich pracach rozważają krótko- i długoterminowe korzyści płynące z populacyjnych badań przesiewowych w kierunku ZK, ponieważ problemem jest obecnie brak diagnostyki i brak lub późne rozpoznanie tego zespołu. Jaki jest jednak odpowiedni wiek do tych badań? W jaki sposób stworzyć odpowiednią opiekę medyczną i psychologiczną dla pacjentów z ZK w różnym wieku? Czy poprawi to ich jakość życia? Nowoczesne metody genetyczne otwierają możliwość prowadzenia badań przesiewowych opartych na olbrzymich populacjach (Aksglaede i wsp., 2012; Inaba i wsp., 2012). Jednakże kwestie społeczne, prawne i etyczne oraz potencjalne, pozytywne i negatywne, konsekwencje diagnozy powinny być dokładnie przemyślane, zanim takie badania zostaną wprowadzone.

■ Piśmiennictwo

Aksglaede L., Andersson A.M., Jorgensen N., Jensen T.K., Carlsen E., McLachlan R.I. i wsp.: Primary testicular failure in Klinefelter's syndrome: The use of bivariate luteinizing hormone/testosterone reference charts. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007a, 66, 276–281. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02722.x. PMID: 17223999.

Aksglaede L., Christiansen P., Sorensen K., Boas M., Linneberg A., Main K.M. i wsp.: Serum concentrations of Anti-Mullerian Hormone (AMH) in 95 patients with Klinefelter syndrome with or without cryptorchidism. *Acta Paediatr*. 2011a, 100, 839–845. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02148.x. PMID: 21251056.

Aksglaede L., Garn I., Hollegaard M., Hougaard D., Rajpert-De Meyts E., Juul A.: Detection of increased gene copy number in DNA from dried blood spot samples allows efficient screening for Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2012, 101, 561–563. doi: 10.1111/apa.12008. PMID: 22928958.

Aksglaede L., Juul A.: Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol*. 2013, 168 (4), 67–76. doi: 10.1530/EJE-12-0934. PMID: 23504510.

Andersson A.M., Juul A., Petersen J.H., Muller J., Groome N.P., Skakkebaek N.E.: Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: Relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997, 82, 3976–3981. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jcem.82.12.4449.

- Aksglaede L., Link K., Giwercman A., Jørgensen N., Skakkebaek N.E., Juul A.: 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013, 163C (1), 55–63. doi: 10.1002/ajmg.c.31349. PMID: 23345262.
- Aksglaede L., Molgaard C., Skakkebaek N.E., Juul A.: Normal bone mineral content but unfavourable muscle/fat ratio in Klinefelter syndrome. *Arch Dis Child.* 2008a, 93, 30–34. doi: 10.1136/adc.2007.120675. PMID: 17916585.
- Aksglaede L., Petersen J.H., Main K.M., Skakkebaek N.E., Juul A.: High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007b, 157, 345–350. doi: 10.1530/EJE-07-0310. PMID: 17766718.
- Aksglaede L., Skakkebaek N.E., Almstrup K., Juul A.: Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: A Copenhagen experience. *Acta Paediatr.* 2011b, 100, 793–806. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02246.x. PMID: 21362037.
- Aksglaede L., Skakkebaek N.E., Juul A.: Abnormal sex chromosome constitution and longitudinal growth: Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, luteinizing hormone, and testosterone in 109 males with 47,XXY, 47,XY, or sex-determining region of the Y chromosome (SRY)-positive 46,XX karyotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008b, 93, 169–176. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-1426. PMID: 17940117.
- Aksglaede L., Sorensen K., Boas M., Mouritsen A., Hagen C.P., Jensen R.B. *i wsp.*: Changes in anti-Mullerian hormone (AMH) throughout the life span: A population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95, 5357–5364. doi: 10.1210/jc.2010-1207. PMID: 20843948.
- Aksglaede L., Wikstrom A.M., Rajpert-De Meyts E., Dunkel L., Skakkebaek N.E., Juul A.: Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006, 12, 39–48. doi: 10.1093/humupd/dmi039. PMID: 16172111.
- van Assche E., Bonduelle M., Tournaye H., Joris H., Verheyen G., Devroey P. *i wsp.*: Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod.* 1996, 11, 1–24. doi: 10.1093/humrep/11.suppl_4.1. PMID: 9147109.
- Bardsley M.Z., Falkner B., Kowal K., Ross J.L.: Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011, 100, 866–870. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02161.x. PMID: 21251059.
- Bastida M.G., Rey R.A., Bergada I., Bedecarras P., Andreone L., del Rey G. *i wsp.*: Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007, 67, 863–870. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02977.x. PMID: 17645574.
- Bay K., Hartung S., Ivell R., Schumacher M., Jurgensen D., Jørgensen N. *i wsp.*: Insulin-like factor 3 (INSL3) serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: article american journal of medical genetics part c (seminars in medical genetics) 61 Relationship to the LH-testosterone axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90, 3410–3418. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-2257. PMID: 15755855.
- Bjorn A.M., Bojesen A., Gravholt C.H., Laurberg P.: Hypothyroidism secondary to hypothalamic-pituitary dysfunction may be part of the phenotype in Klinefelter syndrome: A case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94, 2478–2481. doi: 10.1210/jc.2009-0365. PMID: 19401367.
- Bojesen A., Birkebaek N., Kristensen K., Heickendorff L., Mosekilde L., Christiansen J.S. *i wsp.*: Bone mineral density in Klinefelter syndrome is reduced and primarily determined by muscle strength and resorptive markers, but not directly by testosterone. *Osteoporos Int.* 2010, 22, 1441–1450. doi: 10.1007/s00198-010-1354-7. PMID: 20658127.
- Bojesen A., Juul S., Birkebaek N., Gravholt C.H.: Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 3830–3834. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0777. PMID: 15292313.
- Bojesen A., Juul S., Birkebaek N.H., Gravholt C.H.: Morbidity in Klinefelter syndrome: A Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006a, 91, 1254–1260. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0697. PMID: 16394093.
- Bojesen A., Juul S., Gravholt C.H.: Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: A national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88, 622–626. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021491. PMID: 12574191.
- Bojesen A., Kristensen K., Birkebaek N.H., Fedder J., Mosekilde L., Bennett P. *i wsp.*: The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care.* 2006b, 29, 1591–1598. doi: 10.2337/dc06-0145. PMID: 16801584.
- Bojesen A., Stochholm K., Juul S., Gravholt C.H.: Socioeconomic trajectories affect mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96, 2098–2104. doi: 10.1210/jc.2011-0367. PMID: 21565794.
- Bourne H., Stern K., Clarke G., Pertile M., Speirs A., Baker H.W.: Delivery of normal twins following the intracytoplasmic injection of spermatozoa from a patient with 47,XXY Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod.* 1997, 12, 2447–2450. doi: 10.1093/humrep/12.11.2447. PMID: 9436682.
- Bryson C.F., Ramasamy R., Sheehan M., Palermo G.D., Rosenwaks Z., Schlegel P.N.: Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction. *J Urol.* 2014, 191 (1), 175–178. doi: 10.1016/j.juro.2013.07.065. PMID: 23911635.
- Cabrol S., Ross J.L., Fennoy I., Bouvattier C., Roger M., Lahlou N.: Assessment of Leydig and Sertoli cell functions in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome: Insulin-like peptide 3 levels are normal and positively correlated with LH levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96, e746–e753. doi: 10.1210/jc.2010-2103. PMID: 21307139.
- Christiansen P., Andersson A.M., Skakkebaek N.E.: Longitudinal studies of inhibin B levels in boys and young adults with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88, 888–891. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021379. PMID: 12574229.
- Cohen F.L., Durham J.D.: Klinefelter syndrome. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 1985, 23, 19–25. doi: 10.3928/0279-3695-19850101-05. PMID: 3844477.
- Cohen F.L., Durham J.D.: Sex chromosome variations in school-age children. *J Sch Health.* 1985, 55, 99–102. doi: 10.1111/j.1746-1561.1985.tb04089.x. PMID: 3845264.
- Damani M.N., Mittal R., Oates R.D.: Testicular tissue extraction in a young male with 47,XXY Klinefelter's syndrome: potential strategy for preservation of fertility. *Fertil Steril.* 2001, 76, 1054–1056. doi: 10.1016/S0015-0282(01)02837-0. PMID: 11704135.
- English K.M., Steeds R.P., Jones T.H., Diver M.J., Channers K.S.: Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina. *Circulation.* 2000, 102, 1906–1911. doi: 10.1161/01.CIR.102.16.1906. PMID: 11034937.
- Ferlin A., Perilli L., Giancesello L., Taghialavoro G., Foresta C.: Profiling insulin like factor 3 (INSL3) signaling in human osteoblasts. *PLoS ONE.* 2011a, 6, e29733. doi: 10.1371/journal.pone.0029733. PMID: 22216350.
- Ferlin A., Schipilliti M., Di Mambro A., Vinanzi C., Foresta C.: Osteoporosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2010, 16 (6), 402–410. doi: 10.1093/molehr/gaq026. PMID: 20348548.
- Ferlin A., Schipilliti M., Foresta C.: Bone density and risk of osteoporosis in Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011c, 100, 878–884. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02138.x. PMID: 21214887.
- Ferlin A., Schipilliti M., Vinanzi C., Garolla A., Di Mambro A., Selice R. *i wsp.*: Bone mass in subjects with Klinefelter syndrome: Role of testosterone levels and androgen receptor gene CAG polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011b, 96, 739–745. doi: 10.1210/jc.2010-1878. PMID: 21270324.
- Finkelstein J.S., Klubanski A., Neer R.M., Greenspan S.L., Rosenthal D.I., Crowley W.F. Jr.: Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Intern Med.* 1987, 106, 354–361. doi: 10.7326/0003-4819-106-3-399. PMID: 3544993.

- Foresta C., Bettella A., Vinanzi C., Dabrylli P., Meriggiola M.C., Garolla A. *i wsp.*: A novel circulating hormone of testis origin in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 5952–5958. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0575>. PMID: 15579743.
- Fullerton G., Hamilton M., Maheshwari A.: Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? *Hum Reprod.* 2010, 25 (3), 588–597. doi: [10.1093/humrep/dep431](https://doi.org/10.1093/humrep/dep431). PMID: 20085911.
- Girardin C.M., Lemyre E., Alos N., Deal C., Huot C., Van V.G.: Comparison of adolescents with Klinefelter syndrome according to the circumstances of diagnosis: Amniocentesis versus clinical signs. *Horm Res.* 2009, 72, 98–105. doi: [10.1159/000232162](https://doi.org/10.1159/000232162). PMID: 1969042.
- Herlihy A.S., Gillam L., Halliday J.L., McLachlan R.I.: Postnatal screening for Klinefelter syndrome: Is there a rationale? *Acta Paediatr.* 2011, 100, 923–933. doi: [10.1111/j.1651-2227.2011.02151.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02151.x). PMID: 21226761.
- Herlihy A.S., Halliday J., McLachlan R.I., Cock M., Gillam L.: Assessing the risks and benefits of diagnosing genetic conditions with variable phenotypes through population screening: Klinefelter syndrome as an example. *J Commun Genet.* 2010, 1, 41–46. doi: [10.1007/s12687-010-0006-0](https://doi.org/10.1007/s12687-010-0006-0). PMID: 22422359.
- Horowitz M., Wishart J.M., O'Loughlin P.D., Morris H.A., Need A.G., Nordin B.E.: Osteoporosis and Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992, 36, 113–118. doi: [10.1111/j.1365-2265.1992.tb02910.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02910.x). PMID: 1532769.
- Inaba Y., Herlihy A.S., Schwartz C.E., Skinner C., Bui Q.M., Cobb J. *i wsp.*: Fragile X-related element 2 methylation analysis may provide a suitable option for inclusion of fragile X syndrome and/or sex chromosome aneuploidy into newborn screening: A technical validation study. *Genet Med.* 2013, 15 (4), 290–298. doi: [10.1038/gim.2012.134](https://doi.org/10.1038/gim.2012.134). PMID: 23060046.
- Klinefelter H.F., Reifstein E.C., Albright F.: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol.* 1942, 2, 615–627. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-2-11-615>.
- Kula K., Słowikowska-Hilczner J.: Choroby jąder. W: Interna Szczeklika, Gajewski P. (red.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2014, 1303–1311.
- Lahlou N., Fennoy I., Carel J.C., Roger M.: Inhibin B and anti-Müllerian hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 1864–1868. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031624>. PMID: 15070957.
- Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E.: Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004, 364, 273–283. doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)16678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16678-6). PMID: 15262106.
- Laron Z., Dickerman Z., Zamir R., Galatzer A.: Paternity in Klinefelter's syndrome: a case report. *Arch Androl.* 1982, 8, 149–151. doi: [10.3109/01485018208987032](https://doi.org/10.3109/01485018208987032). PMID: 6803694.
- Main K.M., Schmidt I.M., Toppari J., Skakkebaek N.E.: Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *Eur J Endocrinol.* 2002, 146, 75–79. doi: [10.1530/eje.0.1460075](https://doi.org/10.1530/eje.0.1460075). PMID: 11751071.
- Morel F., Bernicot I., Herry A., Le Bris M.J., Amice V., De Braekeleer M.: An increased incidence of autosomal aneuploidies in spermatozoa from a patient with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 2003, 79, 1644–1646. doi: [10.1016/S0015-0282\(03\)00343-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00343-1). PMID: 12801572.
- Nielsen J.: Follow-up of 25 unselected children with sex chromosome abnormalities to age 12. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990, 26, 201–207. PMID: 2090318.
- Nielsen J., Pelsen B.: Follow-up 20 years later of 34 Klinefelter males with karyotype 47,XXY and 16 hypogonadal males with karyotype 46,XY. *Hum Genet.* 1987, 77, 188–192. doi: [10.1007/BF00272390](https://doi.org/10.1007/BF00272390). PMID: 3653891.
- Nielsen J., Wohlert M.: Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: Results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990, 26, 209–223. doi: [10.1007/BF01213097](https://doi.org/10.1007/BF01213097). PMID: 2090319.
- Nieschlag E.: Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated. *Dtsch Arztebl Int.* 2013, 110 (20), 347–353. doi: [10.3238/arztebl.2013.0347](https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0347). PMID: 2382548.
- Nieschlag E., Behre H.: Testosterone therapy. W: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction.* Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. (red.). Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin 2010, 437–453.
- Nieschlag E., Behre H., Wieacker P., Meschede D., Kamischke A., Kliesch S.: Disorders at the testicular level. W: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction.* Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. (red.). Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin 2010, 192–238.
- Ottesen A.M., Aksglaede L., Garn I., Tartaglia N., Tassone F., Gravholt C.H. *i wsp.*: Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: A study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet. Part A.* 2010, 152A, 1206–1212. doi: [10.1002/ajmg.a.33334](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33334). PMID: 20425825.
- Plotton I., Giscard d'Estaing S., Cuzin B., Brosse A., Benchaib M., Lornage J. *i wsp.*: Preliminary results of a prospective study of testicular sperm extraction in young versus adult patients with nonmosaic 47,XXY Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015, 100 (3), 961–967. doi: [10.1210/jc.2014-3083](https://doi.org/10.1210/jc.2014-3083). PMID: 25423570.
- Ramasamy R., Ricci J.A., Palermo G.D., Gosden L.V., Rosenwaks Z., Schlegel P.N.: Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol.* 2009, 182 (3), 1108–1113. doi: [10.1016/j.juro.2009.05.019](https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.019). PMID: 19616796.
- Rao E., Weiss B., Fukami M., Rump A., Niesler B., Mertz A. *i wsp.*: Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997b, 16, 54–63. doi: [10.1038/ng0597-54](https://doi.org/10.1038/ng0597-54). PMID: 9140395.
- Rao E., Weiss B., Fukami M., Mertz A., Meder J., Ogata T. *i wsp.*: FISH-deletion mapping defines a 270-kb short stature critical interval in the pseudoautosomal region PAR1 on human sex chromosomes. *Hum Genet.* 1997a, 100, 236–239. doi: [10.1007/s004390050497](https://doi.org/10.1007/s004390050497). PMID: 9254856.
- Rappold G.A., Durand C., Decker E., Marchini A., Schneider K.U.: New roles of SHOX as regulator of target genes. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012, 9, 733–738. doi: [10.1297/cpe.23.65](https://doi.org/10.1297/cpe.23.65). PMID: 22946287.
- Ratcliffe S.: Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.* 1999, 80, 192–195. doi: [10.1136/adc.80.2.192](https://doi.org/10.1136/adc.80.2.192). PMID: 10325742.
- Ratcliffe S.G.: The sexual development of boys with the chromosome constitution 47,XXY (Klinefelter's syndrome). *Clin Endocrinol Metab.* 1982, 11, 703–716. doi: [10.1016/S0300-595X\(82\)80008-X](https://doi.org/10.1016/S0300-595X(82)80008-X). PMID: 7139994.
- Ratcliffe S.G., Butler G.E., Jones M.: Edinburgh study of growth and development of children with sex chromosome abnormalities. IV. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990, 26, 1–44. PMID: 2090314.
- Reifsnnyder J.E., Ramasamy R., Husseini J., Schlegel P.N.: Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2012, 188 (2), 532–536. doi: [10.1016/j.juro.2012.04.002](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.04.002). PMID: 22704105.
- Romer T.E.: Zaburzenia wzrastania i dojrzewania płciowego. *Medical Tribune*, Warszawa 2011.
- Ross J.L., Roeltgen D.P., Stefanatos G., Benecke R., Zeger M.P., Kushner H. *i wsp.*: Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet. Part A.* 2008, 146A, 708–719. doi: [10.1002/ajmg.a.32232](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32232). PMID: 18266239.
- Ross J.L., Samango-Sprouse C., Lahlou N., Kowal K., Elder F.F., Zimm A.: Early androgen deficiency in infants and young boys with 47,XXY Klinefelter syndrome. *Horm Res.* 2005, 64, 39–45. PMID: 16088206.
- Rovensky J.: Rheumatic diseases and Klinefelter's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2006, 6, 33–36. doi: [10.1016/j.autrev.2006.03.005](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.03.005). PMID: 17110314.
- Rovet J., Netley C., Bailey J., Keenan M., Stewart D.: Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: A longitudinal perspective. *Am*

- J Med Genet. Part A. 1995, 60A, 356–363. doi: 10.1002/ajmg.1320600503. PMID: 8546146.
- Rovet J., Netley C., Keenan M., Bailey J., Stewart D.: The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *J Learn Disabil.* 1996, 29, 180–196. doi: 10.1177/002221949602900208. PMID: 8820203.
- Salbenblatt J.A., Bender B.G., Puck M.H., Robinson A., Faiman C., Winter J.S.: Pituitary gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res.* 1985, 19, 82–86. doi: 10.1203/00006450-198501000-00022. PMID: 3918293.
- Sawalha A.H., Harley J.B., Scofield R.H.: Autoimmunity and Klinefelter's syndrome: When men have two X chromosomes. *J Autoimmun.* 2009, 33, 31–34. doi: 10.1016/j.jaut.2009.03.006. PMID: 19464849.
- Schibler D., Brook C.G., Kind H.P., Zachmann M., Prader A.: Growth and body proportions in 54 boys and men with Klinefelter's syndrome. *Helv Paediatr Acta.* 1974, 29 (40), 325–333. PMID: 4372201.
- Sciurano R.B., Luna Hisano C.V., Rahn M.I., Brugo Olmedo S., Rey Valzacchi G., Coco R. *i wsp.*: Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. *Hum Reprod.* 2009, 24, 2353–2361. doi: 10.1093/humrep/dep180. PMID: 19443454.
- Seeman E., Melton L.J. III, O'Fallon W.M., Riggs B.L.: Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med.* 1983, 75, 977–983. doi: 10.1016/0002-9343(83)90878-1. PMID: 6650552.
- Smals A.G., Kloppenborg P.W., Benraad T.J.: Body proportions and androgenicity in relation to plasma testosterone levels in Klinefelter's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1974, 77, 387–400. doi: 10.1530/acta.0.0770387. PMID: 4479330.
- Sorensen K.: Physical and mental development of adolescent males with Klinefelter syndrome. *Horm Res.* 1992, 37, 55–61. doi: 10.1159/000182402. PMID: 1427643.
- Stewart J.S., Mack W.S., Govan A.D., Ferguson-Smith M.A., Lennox B.: Klinefelter's syndrome: Clinical and hormonal aspects. *Q J Med.* 1959, 28, 561–571. doi: 10.1093/qjmed/28.11.561. PMID: 13834600.
- Stewart D.A., Netley C.T., Park E.: Summary of clinical findings of children with 47,XXY, 47,XYY, and 47,XXX karyotypes. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1982, 18, 1–5. PMID: 7159715.
- Stochholm K., Bojesen A., Jensen A.S., Juul S., Gravholt C.H.: Criminality in men with Klinefelter's syndrome and XYY syndrome: A cohort study. *BMJ Open.* 2012, 2, e000650. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000650. PMID: 22357573.
- Swerdlow A.J., Hermon C., Jacobs P.A., Alberman E., Beral V., Daker M. *i wsp.*: Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: A cohort study. *Ann Hum Genet.* 2001, 65, 177–188. doi: http://dx.doi.org/10.1017/S000348001008569. PMID: 11427177.
- Swerdlow A.J., Higgins C.D., Schoemaker M.J., Wright A.F., Jacobs P.A.: Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: A cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005a, 90, 6516–6522. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1077. PMID: 16204366.
- Swerdlow A.J., Schoemaker M.J., Higgins C.D., Wright A.F., Jacobs P.A.: Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: A cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005b, 97, 1204–1210. doi: 10.1093/jnci/dji240. PMID: 16106025.
- Tanner J.M., Prader A., Habich H., Ferguson-Smith M.A.: Genes on the Y chromosome influencing rate of maturation in man: Skeletal age studies in children with Klinefelter's (XXY) and Turner's (XO) syndromes. *Lancet.* 1959, 2, 141–144. doi: 10.1016/S0140-6736(59)90558-6. PMID: 13836841.
- Tanner J.M., Whitehouse R.H., Hughes P.C., Carter B.S.: Relative importance of growth hormone and sex steroids for the growth at puberty of trunk length, limb length, and muscle width in growth hormone-deficient children. *J Pediatr.* 1976, 89, 1000–1008. doi: 10.1016/S0022-3476(76)80620-8. PMID: 993900.
- Timar O., Sestier F., Levy E.: Metabolic syndrome X: A review. *Can J Cardiol.* 2000, 16, 779–789. PMID: 10863169.
- Topper E., Dickerman Z., Prager-Lewin R., Kaufman H., Maimon Z., Laron Z.: 1982. Puberty in 24 patients with Klinefelter syndrome. *Eur J Pediatr.* 1982, 139, 8–12. doi: 10.1007/BF00442070. PMID: 6816603.
- Van R.S., Aleman A., Swaab H., Kahn R.: Klinefelter's syndrome (karyotype 47,XXY) and schizophrenia-spectrum pathology. *Br J Psychiatry.* 2006a, 189, 459–460. doi: 10.1192/bjp.bp.105.008961. PMID: 17077438.
- Van R.S., Aleman A., Swaab H., Krijn T., Vingerhoets G., Kahn R.: What it is said versus how it is said: Comprehension of affective prosody in men with Klinefelter (47,XXY) syndrome. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007, 13, 1065–1070. doi: http://dx.doi.org/10.1017/S1355617707071044. PMID: 17942024.
- Van R.S., Aleman A., Swaab H., Vink M., Sommer I., Kahn R.S.: Effects of an extra X chromosome on language lateralization: An fMRI study with Klinefelter men (47,XXY). *Schizophr Res.* 2008a, 101, 17–25. doi: 10.1016/j.schres.2008.02.001. PMID: 1837216.
- Van R.S., Swaab H., Aleman A., Kahn R.S.: Social behavior and autism traits in a sex chromosomal disorder: Klinefelter (47XXY) syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2008b, 38, 1634–1641. doi: 10.1007/s10803-008-0542-1. PMID: 18324463.
- Van R.S., Swaab H., Aleman A., Kahn R.S.: X Chromosomal effects on social cognitive processing and emotion regulation: A study with Klinefelter men (47,XXY). *Schizophr Res.* 2006b, 84, 194–203. doi: 10.1016/j.schres.2006.02.020. PMID: 16603340.
- Vernaev V., Staessen C., Verheyen G., Van Steirteghem A., Devroey P., Tournaye H.: Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients? *Hum Reprod.* 2004, 19, 1135–1139. doi: 10.1093/humrep/deh253. PMID: 15070870.
- Wikstrom A.M., Bay K., Hero M., Andersson A.M., Dunkel L.: Serum insulin-like factor 3 levels during puberty in healthy boys and boys with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006a, 91, 4705–4708. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0669. PMID: 16926256.
- Wikstrom A.M., Dunkel L., Wickman S., Norjavaara E., Ankarberg-Lindgren C., Raivio T.: Are adolescent boys with Klinefelter syndrome androgen deficient? A longitudinal study of Finnish 47,XXY boys. *Pediatr Res.* 2006b, 59, 854–859. doi: 10.1203/01.pdr.0000219386.31398.c3. PMID: 16641204.
- Wikstrom A.M., Hoei-Hansen C.E., Dunkel L., Rajpert-De Meyts E.: Immunorepression of androgen receptor and nine markers of maturation in the testes of adolescent boys with Klinefelter syndrome: Evidence for degeneration of germ cells at the onset of meiosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006c, 92, 714–719. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1892. PMID: 17148558.
- Wikstrom A.M., Raivio T., Hadziselimovic F., Wikstrom S., Tuuri T., Dunkel L.: Klinefelter syndrome in adolescence: Onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 2263–2270. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031725. PMID: 15126551.
- Zeger M.P., Zinn A.R., Lahlou N., Ramos P., Kowal K., Samango-Sprouse C. *i wsp.*: Effect of ascertainment and genetic features on the phenotype of Klinefelter syndrome. *J Pediatr.* 2008, 152, 716–722. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.10.019. PMID: 18410780.
- Zuppinger K., Engel E., Forbes A.P., Mantooth L., Claffey J.: Klinefelter's syndrome, a clinical and cytogenetic study in twenty four cases. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1967, 113, 5. doi: 10.1530/acta.0.054S005. PMID: 6071572.