

Klinefelter sendromu ve sistemik hastalıklar

Prof. Dr. Sefa Resim, Dr. Erkan Efe

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Klinefelter sendromu (KS), erkek hipogonadizminin ve azosperminin en sık nedeni olan bir kromozom anomalisidir (1,2). KS'lilerde prepubertal dönemde hipofizer-gonadal fonksiyon rölaf olarak normaldir. Puberteyle birlikte özellikle pubertenin ortalarına doğru FSH ve LH düzeylerinde artış, testosteron düzeyinde düşüş gözlenmektedir (3,4,5).

KS, tek başına görülebildiği gibi bazı sistemik hastalıklarla birlikte de görülebilmektedir. Bu derlemede, KS'nin konjenital anomaliler ve sistemik hastalıklar ile ilişkisi gözden geçirilmiştir.

A. Konjenital Anomaliler ve Klinefelter Sendromu

Kalp anomalileri: Otozomal trizomilerde sıkça rastlanmasına karşın, seks trizomilerinde daha nadirdir. En sık rastlanılan seks kromozomu trizomilerinden birisi olan KS; mitral valv prolapsusu, atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, Fallot tetralojisi ve patent duktus arteriozus gibi kalp anomalileriyle ilişkili olabilmektedir (6,7). Saf KS'li yetişkin hastalarda daha çok mitral valv prolapsusu görülmektedir. Bununla birlikte, birkaç olgu dışında konjenital kalp hastalıkları ile KS arasındaki ilişki açık bir şekilde ortaya konamamıştır.

Fibula aplazisi, tibia kampomeli ve oligosindaktili (FATCO sendromu): Moleküler temeli bilinmeyen ve otozomal dominant geçiş gösteren, uzun kemikleri etkileyen bir ekstremitte bozukluğudur. Literatürde KS ile ilişkili tek bir olgu bildirilmiş ve raslantısal bir birliktelik olabileceği vurgulanmış (8).

Akondroplazi (cücelik): KS ile ilişkisi son derece nadirdir. Şimdiye kadar sadece beş olgu bildirilmiştir. KS ve akondroplazi birlikteliğinin insidansının 25 milyon doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir (9). Bütün akondroplazi olgularının kliniğinde, FGFR3 gen defektinin hakim olduğu ve KS'nin akondroplazinin boy üzerindeki

olumsuz etkilerini geri çevirmediği ileri sürülmektedir (10).

Alport Sendromu (ATS): Hematüri ile kendini belli eden ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanan herediter tip IV kollajen hastalığıdır (11). Sensöryo-nöral işitme kaybı ve oküler lezyonlar ile ilişkilidir. Heterojen, X'e bağlı veya otozomal kalıtımla geçiş gösterebilmektedir (10). X'e bağlı ATS, daha sık rastlanılan şeklidir ve Xq22.3.2 kromozomunda lokalize COL4A5 geninde mutasyon mevcuttur.

B. Metabolik Hastalıklar ve Klinefelter Sendromu

Diyabet: KS ile arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Jacson (13), KS'li sekiz hastanın birinde; Becker ise, 50 hastanın beşinde diyabet saptamış (14). KS'li hastalarda insülin duyarlılığında azalma ve açlık insülin düzeylerinde yükseklik saptanmış (15). Yeşilova ve ark. ları ise, açlık insülin düzeylerinde anlamlı artış bulmuşlar fakat insülin duyarlılığında fark saptamamışlar (16). KS'nin insülin direnci ile ilişkili olduğu ve tip 2 diyabetin daha sık görüldüğü vurgulanmaktadır. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar da KS'de diyabetin önemli ölçüde arttığını göstermektedir.

Metabolik Sendrom: Hastaların yaklaşık 1/3 ile 1/2'si metabolik sendromun tüm kriterlerine sahiptir (trunkal obezite, yüksek lipid düzeyi ve insülin direnci). Bu metabolik değişiklikler, spesifik olarak hipogonadizmin varlığı ile ilişkili görünmektedir (17,18). Tip 2 diyabeti olan hastalardaki benzer özellikte plazma lipidleri artmış iken HDL kolesterol azalmıştır. Ishikawa ve ark. ları, KS'li hastaların %34'ünde metabolik sendrom saptamışlardır. Diğer azospermik hastalarla karşılaştırıldıklarında, LDH düzeylerinde ve bel çevrelerinde artış, HDL düzeyinde azalma ön plana çıkmaktadır (19).

Vücut kompozisyon değişiklikleri: KS'li hastalarda

vücut kompozisyonunda da değişiklik olmaktadır. Benzer yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, KS'li hastaların vücut kompozisyonlarında dramatik farklılık saptanmaktadır. Vücut kitle indekslerinde (BMI) fark saptanmamış fakat KS'li hastaların gövde yağında (% 34'e karşın % 16.6) ve bel çevresi ölçüsünde (109 cm'e karşın 92 cm) ciddi fark bulunmuştur (20). Hem epidemiyolojik hem de klinik çalışmalar KS'de metabolik sendrom ve diyabetin belirgin bir şekilde arttığını açıkça göstermektedir.

KS'li hastalarda total vücut yağ miktarının güçlü bir biyobelirteci olan leptin, oldukça yüksek iken, insülin duyarlılığı ile yakın ilişkili olan adinopektin, kontrol grubu ile benzer saptanmıştır. KS'li yetişkinlerde kas kitlesinde, kas gücünde ve maksimal oksijen tüketiminde anlamlı azalmalar saptanmış ve bunların vücut kompozisyonundaki değişiklikler ile düşük testosteron düzeyinin fiziksel sonuçları olduğu vurgulanmıştır (21). Metabolik sendromun tüm kriterlerine sahip hastalarda, sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında da anlamlı azalmalar gözlenmektedir. Trunkal yağın; azalmış diyastolik ve sistolik hızın en önemli negatif göstergesi, açlık trigliseridlerinin ise azalmış sistolik kontraktilitenin en önemli belirteci olduğu bildirilmektedir (22). Bu bulgular, KS'de metabolik sendrom varlığının ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerin geç sonucu olarak sol ventrikül fonksiyonunun etkilendiğini düşündürmektedir. Yine, KS'de hipotalamik-hipofizer disfonksiyona sekonder hipotiroidinin de yukarıda bahsedilen faktörlere ek olarak vücut kompozisyonundaki hafif değişikliklere eşlik edebileceği ileri sürülmektedir (23).

C. Hipogonadizm ve Klinefelter Sendromu

KS'de hipogonadizmin, obezitenin öncüsü olduğu farzedilmesine karşın, puberte öncesi de vücut yağ kitlesinde artış olması bu düşünceyi zayıflatmaktadır. Sonradan oluşan hipogonadizmin, abdominal obeziteye, dolayısıyla şişmanlığın iyi bilinen yan etkilerine (metabolik sendrom ve insülin direnci) yol açabileceği veya abdominal şişmanlığın testosteron üretiminde azalmaya yol açabileceği gibi spekülasyonların yanıtı tam olarak bilinmemektedir. Gerçekte, her iki senaryonun da mümkün olabileceği düşünülmektedir. KS'li prepubertal çocuklarda vücut yağının artışı yönündeki bulgular, düşük testosteron düzeyinin dışındaki diğer sebepleri işaret etmektedir (genetik (X-bağımlı

genlerin aşırı ekspresyonu veya androjen reseptöründe polimorfizm) ve psikososyal nedenler (24).

D. Kalp Hastalıkları ve Klinefelter Sendromu

Hipogonadizmin, tam olarak anlaşılmasına rağmen iskemik kalp hastalığı riskinde artma ile sıkı bir bağlantısı olduğu ileri sürülmektedir (25). Koronerlerdeki aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda, inflamasyonun merkezi bir patolojik rol oynadığı bilinmektedir. Hücresel inflamasyonun mediatörlerinden olan sitokinler; damar düz kas apoptozisine, fibrin başlığının yıkılmasına ve plak rüptürüne yol açabilen arter duvarındaki lokal inflamasyonu arttırabilmektedir. Trombosit adezyonu ve trombüs oluşumu daha sonra meydana gelmekte ve klinik olarak instabil anjina veya myokard enfarktüsü ile sonuçlanmaktadır. Östrojen ve testosteronun immun modülatör etkilere sahip oldukları gösterilmiştir (26). Testosteronun; özellikle proinflamatuvar sitokinlerin (TNF, IL-1, IL-6) aktivasyonunu baskılayıcı, antiinflamatuvar sitokin IL-10'un ekspresyonunu ise etkinleştirdiği gözlemlenmiştir. Düşük testosteron düzeyine sahip erkeklerin koroner arter hastalığı açısından artmış riske sahip olduğu çalışmalarla ortaya konulmuştur. Seks hormonlarının normal fizyolojik düzeylerinin, antiinflamatuvar etkileri dolayısıyla aterosklerozdan korunmada önemli olabileceği vurgulanmıştır. Hipogonadal erkeklerin koroner arterlerine stent takılmadan önce, testosteron verilmesinin stabil anjina pektoris veya koroner arter hastalığı olan hastalarda iyi sonuçlar verdiği saptanmıştır (27). Yine, hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisinin inflamatuvar belirteçleri ve kolesterolü düşürdüğü de gösterilmiştir. (28). KS'li hastalarda ekokardiyografik incelemenin yapıldığı bir çalışmada, mitral valv prolapsusunun prevalansında artış belirlenmiş ve epidemiyolojik çalışmaların sonuçları da KS'li hastalar arasında kalp hastalığından ölüm riskinde artış olduğunu göstermektedir (29, 30). Hipogonadizmin, vücut kompozisyonunu etkileyerek vücut yağlarında bir artışa sebep olduğu (özellikle intraabdominal yağ), daha sonra karbonhidrat metabolizmasını da bozarak insülin direncine yol açtığı (rezidüel testosteronun üretildiği leydig hücreleri üzerine direkt etki ile hipogonadizmi agra ve etmektedir) ileri sürülmektedir. KS'lilerdeki miyokard tutulumunun, bu ilişkilerin bir sonucu olabileceği vurgulanmaktadır (hipertrofik kardiyomiopati). Epidemiyolojik çalışmalar KS'nin, kalp hastalığının

yüksek prevalansı ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. 3500'den fazla KS'li üzerindeki bir çalışmada, kalp hastalıklarından" ölme riskinde artış bulunmuştur (31). 800 KS'li hasta bilgilerinin tarandığı başka bir çalışmada ise, dolaşım ile ilgili sebeplerden (venöz tromboemboli gibi) ölme oranında hafif bir artış olduğu ortaya konmaktadır (32). Hipogonadizmin veya vücut yağlarındaki artışın, sol ventrikül fonksiyonunda değişikliklere yol açıp açmadığı veya habercisi olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Hipogonadal durumun düzeltilmesiyle vücut yağ içeriğinde azalmanın ve testosteron biyoaktivitesindeki artışın, sol ventrikül fonksiyonunu düzeltebileceği vurgulanmaktadır. Myokardın sistolik fonksiyonundaki azalmanın trunkal vücut yağı, dislipidemi ve hipogonadizm ile anlamlı ilişkisinin olduğu vurgulanmaktadır. Diyastolik fonksiyonun da trunkal vücut yağı ve hipogonadizm ile yakın ilişkisi gözlemlenmiştir. Metabolik sendromu olmayan KS'li hastalardaki normal sol ventrikül fonksiyonunun, KS'ye özgü bir etkilenmenin olmayabileceği fikrini akla getirmektedir (20).

E. Osteoporoz ve Klinefelter Sendromu

50 yaşından büyük erkeklerin %13'ü, geri kalan yaşamları boyunca osteoporotik bir kırık riskine sahip bulunmaktadır (33). Androjenlerin kemik metabolizmasında önemli bir rolü bulunduğu için, hipogonadizm ile ilişkili farklı durumlar düşük kemik kitlesi ile ilişkilidir. Testosteron, osteoblastlar üzerine hem androjen reseptörleri aracılığıyla direkt olarak hem de östrojenlere aromatisasyonu yoluyla indirekt olarak erkeklerde kemik metabolizmasını düzenlemektedir (puberte döneminde periostal kemik oluşumunu destekleyici, yetişkin dönemde ise kemik resorpsiyonun azaltıcı etki). Hipogonadizm, osteoporozlu erkeklerin yaklaşık %15'inde bulunmaktadır. Testosteron düzeyinin azalmasının en sık sebebi geç başlayan hiponadizm'dir. KS, orşiektomi, primer testis patolojileri ve GNRH agonistleri ile tedavi ise diğer nedenlerdir (34). Androjenler hem longitudinal hem de işımsal büyümenin uyarılmasıyla kemik boyutunu arttırmaktadır. Pubertenin sonunda ve yetişkin yaşamı boyunca pik kemik kitlesini oluşturmak ve korumak için kemik maturasyonunun kritik döneminde testosteron gereklidir. Puberte esnasında testosteron üretimindeki yetersizlik, erken oluşan osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür. KS'li hastalar, osteoporoz

ve osteopeni gelişimi için büyük bir riske sahiptir (dolayısıyla artmış kırık riskine) (32, 35). KS'lilerin %25-40'ında kemik kitlesinde azalma, %6-15'inde osteoporoz gözlenmektedir (36, 37) (kemik oluşumunda azalma ve yüksek kemik rezorpsiyonu nedeniyle) (38). Genç KS'li hastalar çocukluk dönemlerinde ve pubertenin başlangıcında normal kemik dansitesine sahiptir (35). Pubertenin sonlarına doğru, primer hipogonadizme yol açan progresif testiküler yetmezlik gelişmektedir. Puberte döneminde testosteron üretimindeki böyle bir eksiklik, KS'de azalmış kemik kitlesi ve osteoporoz için en önemli risk faktörüdür. Androjen replasman tedavisine 20 yaşından önce başlanması kemik kitle yoğunluğunda düzelmeye yol açacağı iddia edilmektedir (39). Normal testosteron düzeyine sahip bazı KS'lilerde de kemik kitlesinde azalma saptanmıştır. Bu bulgu, KS'lilerdeki kemik kaybınının, en azından bazı hastalarda hipogonadizmden bağımsız olabileceğini düşündürmektedir (40). KS'de kemik metabolizmasının olası diğer hormonal düzenleyicileri de vardır. Bu hastalarda düşük östrojen düzeylerinin (östradiol), azalmış kemik kitlesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (41). KS'lilerde androjen direncinin de olduğu bildirilmiş (kemik 5-alfa redüktaz aktivitesinde azalma, testis, düz kas hücreleri ve lenfositler üzerindeki periferik androjen reseptör (AR) salınımında azalma gibi) (36,42,43). Diğer bir önemli husus, AR geninin X kromozomu üzerinde lokalize olduğudur (KS'de çift kopya vardır). Birden fazla X kromozomu olan erkeklerde rastlantısal olmayan X inaktivasyonunun bulguları bulunmuştur (44). KS'lilerdeki azalmış testosteron düzeyinin, azalmış kemik kitlesinin tek sebebi olmadığını göstermesi bakımından önemli bir bulgudur. Rastlantısal olmayan X inaktivasyonu ve daha düşük androjenik fonksiyonun, özellikle normal testosteron düzeyine sahip KS'lilerde, azalmış kemik kitlesinden sorumlu olabileceği vurgulanmaktadır. Ögonadal KS'lilerde bu mekanizmanın, sadece azalmış kemik kitle dansitesinin yüksek prevalansını değil aynı zamanda böyle kişilere testosteron verilmesinin sıkça etkisiz olmasını da açıklamakta olduğu ileri sürülmektedir. KS'lilerde kemik metabolizması ve testis yetmezliği ile ilgili diğer bir önemli görüş ise, dolaşımdaki insüline benzer faktör 3 (INSL3) düzeyi ile ilgilidir. INSL3, büyük çoğunluğu testisin pre ve post-natal leydig hücrelerinden salınan bir protein hormonudur (45). INSL3'ün bilinen başlıca endokrin rolü, spesifik reseptörü olan RXFP2 (Relaxin Family Peptide 2) aracılığıyla gubernakulum üzerinde

etkili olarak fetal gelişim esnasında testisin inşinin düzenlenmesi ile ilişkilidir (46). Testosteron ve INSL3, leydig hücrelerinin durumu üzerine farklı bilgiler sağlamaktadır: testosteron, LH'ya duyarlılığı fazla olan steriodogenik aktiviteyi daha iyi yansıtmaktayken, INSL3, leydig hücrelerinin genel fonksiyonu ve farklılaşma durumunu yansıtmaktadır (45,47). INSL3'ün dolaşımdaki düzeyleri testosteronunkine çok benzerdir. INSL3 düzeyinde normal durumların dışındaki azalma; farklılaşmamış veya değişmiş leydig hücre durumu veya leydig hücre sayısının azalması gibi durumlarda gözlenmektedir (anorşik, hipogonadizmi, infertil veya obez erkekler gibi) (45,46). Post-natal INSL3'ün gerçek rolü tam olarak anlaşılmasına rağmen, azalmış INSL3 aktivitesinin kemik kitle dansitesinde azalma gibi hipogonadizmin bazı semptom ve bulgularına katkıda bulunduğu inanılmaktadır. KS'li çocuklarda puberte esnasında INSL3'ün bakıldığı bir çalışmada, pubertenin başlangıcında normal artışın olduğu fakat sonra yatay düzeyde seyrettiği bulunmuştur (47). Yetişkin KS'lilerdeki çalışmalar ise azalmış testosteron düzeyleri ile INSL3'ün çok düşük düzeylerini ortaya koymuştur (45, 46). INSL3'ün KS'de leydig hücre fonksiyonunun değerli bir belirteci olabileceğini iddia edilmektedir. Sonuç olarak, KS'de osteoporoz katkıda bulunan olası mekanizmaların şunlar olabileceği ileri sürülmektedir: düşük testosteron düzeyi, düşük vitamin D düzeyi, düşük AR salınımı, rastlantısal olmayan X kromozomu inaktivasyonu, düşük INSL3 düzeyi ve uygunsuz yağ/kas oranı.

F. Romatolojik hastalıklar ve Klinefelter Sendromu

KS'li kişilerin, akromikria (anormal küçük ekstremite-ler), klinodaktili (parmakların kıvrık kalması), torasik vertebral yapıların birleşmesi ve spinal osteoporoz ile karakterize olan lokomotor sistemleri, sadece yaşlı kişilerde değil gençlerde de bulunmaktadır. 1960'lar ve 1970'lerden itibaren otoimmün hastalıklar ve KS'nin birlikteliği üzerine yayınlanmış makaleler vardır.

Romatoid artrit: Romatoid artrit (RA) ve KS birlikteliği nadirdir. RA ve KS'nin gonadal aksın işleyişindeki bozukluğa bağlı hastalıklar olduğu bildirilmiştir. Düşük testosteron düzeyi veya artmış östradiol/testosteron oranının, erkeklerde RA'nın gelişiminde katkısının olduğu düşünülmektedir (3,48,49,50). Gonadal steroidlerin lokal etkisinin, inflamasyondan etkilenen dokulardaki reseptör sensi-

tivitesi veya aktif metabolitlere dönüşüm gibi RA'nın patogeneziindeki olaylarda önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (51,52). RA'da gonadal akstaki işleyiş bozukluğunun temel mekanizması, muhtemelen KS'dekinden farklı olmasına rağmen, her iki hastalıkta da hipoandrojenik durum bulunmaktadır. Bu da, otoimmün bozukluklar ile KS'nin birlikteliğini açıklayabilmektedir. Ayrıca, KS'deki androjen reseptör kodlayan genlerdeki genetik anomaliler, androjen etkisindeki değişiklikleri akla getirmektedir ve KS'deki otoimmünitenin gelişiminde gerçekten bir rol oynayabileceğine inanılmaktadır (53). Düşük testosteron düzeyinin, RA aktivitesi için bir predispozan faktör olmasına gerek olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (54).

Jüvenil idiyopatik artrit: Jüvenil idiyopatik artritli (JIA) ve KS'li bir olgu yayınlanmıştır (55). Bu olguda otoimmün hastalığın gelişmesi, androjen/östrojen dengesi ve otoimmünite arasındaki bir ilişkiye işaret ediyor olabilir. KS'nin bu hastalığa predispoze bir durum sağlayıp sağlamadığı tam olarak belli değildir.

Psöriatik artrit (PsA): Sadece bir olgu yayınlanmıştır. Burada da otoimmün bozukluğun patogeneziinde kromozomal anomalilerin ve seks hormonlarının rol oynadığına vurgu yapılmıştır (56).

Polimiyozit/dermatomyozit: Antisentetaz sendromu (Raynaud fenomeni, akroskleroz, tamirci elleri (dermatomyozit), ellerin proksimal kaslarının güçsüzlüğü, interstisyel pulmoner fibrozisin varlığı, rekürrent enfeksiyonlara eğilim ve sekonder Sjögren's syndrome) ile ilişkili bir KS'li olgu yayınlanmıştır (57). Anti-Ro, anti-La antikolları ile birlikte anti Jo-1'in varlığı saptanmıştır. Daha sonra benzer iki olgu daha bildirilmiştir (58,59).

Sistemik lupus eritematozus (SLE): Östrojen metabolizmasında değişiklikler vardır. Östradiol'un östriol'a dönüşümü bozulmuştur (60). KS'li hastalarda da östradiol düzeyleri sıklıkla normal menstrüel siklülü kadınlardaki kadar yükselmiştir. Halbuki, androjen düzeyleri prepubertal yaşlardaki erkeklerinkine benzerdir. Östrojenlerin, immün sistemin düzenlenmesinde ve SLE'nin patogeneziinde anlamlı rol oynadığı ileri sürülmektedir. Testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteron sulfat gibi plazma androjenlerinin de SLE'de azaldığı gösterilmiştir (61,62). Hiperöstrojenizm veya testosteron yetmezliğinin veya her ikisinin, otoimmünitenin gelişiminden sorumlu olduğunu açıklığa kavuşturmanın zor olduğu ama androjen eksikliğinin SLE ve

RA'lı erkeklerde gözleendiği bildirilmektedir. 213 SLE'li erkeğin genotiplemesinin yapıldığı başka bir çalışmada, beş erkekte KS (47,XXY) saptanmış. 47,XXY'li erkeklerde SLE riskinin 46,XY'li erkeklere göre 14 kat daha fazla olduğu hesaplanmış. SLE'ye eğilimin X kromozomu gen dozu ile alakalı olduğu da bu çalışmada ileri sürülmüş (63).

Sistemik sklerozis (SSc): SSc'de testiküler yetmezliğin, hastalığı modifiye eden faktör olarak rolü tartışılmaktadır. Vaskülopati ile birlikte testiküler fibrozisin, SSc'de gonadal yetmezliğe eşlik ettiğine inanılmaktadır. DeKeyser ve ark.ları, otoimmün sendromların gelişimi üzerine KS'nin potansiyel etkisini, düşük androjen/östrojen oranı ve X kromozomu fazlalığını araştırarak belirlemeye çalışmıştır (64). Kobayashi, 20 yıldır infertil birisinde 43 yaşında iken SSc ve KS saptanan bir olgu bildirmiştir (65). Başka bir araştırmacı ise, ikiz kardeşlerde kromozom 5 inversiyonu belirlemiştir (RA'lı kadın ve SSc'li erkek) (66).

KS ile birlikte gözlenen diğer romatizmal hastalıklar ise şunlardır; karışık konnektif doku hastalığı (MCTD), antifosfolipid sendromu, Ankilozan spondilit (AS).

KS'nin tipik özelliği olan çift X kromozomu ve düşük androjen-testosteron oranları varlığının, otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayabileceği fikri ön plana çıkmaktadır (67,68). Östrojenler, B hücre aktivasyonuna neden olurken, androjenler ise sitokin üretimini inhibe eden ve baskılayıcı T hücre aktivitesini arttıran bir etkiye sahiptir (69,70). KS'de olduğu gibi, androjen yetmezlikli erkekler otoimmün hastalık gelişmesine oldukça yatkındır. Yapılan çalışmalar, RA veya SLE gibi herhangi bir romatizmal hastalığa sahip KS'li hastalara oral testosteron verildiğinde, klinik parametrelerde iyileşme olduğunu göstermektedir. Antinükleer antikorlar ve romatoid faktör gibi inflamatuvar göstergelerde önemli oranda azalma, T8 hücre sayılarında artma ve T4/T8 oranlarında düzelme olmaktadır. Aktif romatoid artrit ve düşük testosteron düzeyleri olan erkek hastalara da oral testosteron verildiğinde benzer iyileşmeler görülmektedir (71).

G. Nöro-psikiyatrik bozukluklar ve Klinefelter sendromu

Entellektüel kapasite eksikliğinin, fazla X kromozomu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. KS'deki mental bozukluklar ise kromozomal aberasyonlarla gözlenmektedir. KS'de fazladan bir X kromozomunun bulunması, beynin temporal ve frontal loblarındaki beyaz ve gri cevherde anormal

büyüme ile ilişkilidir. Bu yapısal değişiklikler, tipik 46,XYerkekler ile karşılaştırıldığında, KS'de gözlenen spesifik algılama ile ilgili eksikliklerin yapısal bir temeli olarak görülmektedir (71,72). KS, çok sayıda psikiyatrik komorbite ile birlikte görülebilmektedir. McDanal ve ark. (73), karışık emosyonel ve davranışsal klinik bulguların, diğer çocuk psikiyatrisi bozukluklarına benzer olduğunu ve ayırım yapmanın zor olduğunu ileri sürmüştür. KS'li bireylerin pasif-agresif yapıya sahip olduğunu gözlemleyen bir çalışmada, KS'nin şizofreni, nörolojik sendromlar, mental retardasyon, kişilik bozuklukları, cinsel sapıklık, suç meyil ve alkolizm ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (71). Ayrıca; pasiflik, isteksizlik, gelişmemişlik, aşırı hassaslık, paranoid duyarlılık, güvensizlik, apati ve zayıf çalışma kapasitesi gibi belirtilerin KS'li kişilerin kişisel özellikleri ile ilişkili olduğu da vurgulanmıştır (74). KS'lilerde belirtilen psikiyatrik belirtilerin büyük çoğunluğunu kişilik bozukluklarının oluşturduğu kanıtlanmıştır (75). KS ile bipolar affektif hastalık arasında bağlantı olduğu ve bu hastaların hafif mental retardasyona eğilimli olduğu da saptanmıştır (76). Bununla birlikte, çoğu psikiyatrik belirtilerin rastlantısal olabileceği, fakat rastlantının her şeyi açıklayamayacağı da belirtilmektedir.

KS'li hastalarda genelde, fiziksel olarak bir şeyi yapma yeteneğinde azalma, istekte azalma, uyumsuz kişilik, bozulmuş sosyal düzen gibi azalmış performans kriterleri gözlenmektedir. Mental kapasite ve davranışın bozulması, kişinin sosyal ve kişisel yaşamında birçok sorunlar doğurabilmektedir. Okulda, mesleği ile ilgili, evlilik öncesi ve sonrası psikolojik danışmanlıklar sağlanması önerilmektedir. Uzun süreli psikoterapötik ve/veya psikolojik bakımın, hastaların motivasyonunda güçlü bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Bu terapilerin, hastanın sosyal çevresine olduğu kadar diğer cinsle ilişkisine ve mesleğine de şekil verebileceği belirtilmektedir.

H. Kanser ve Klinefelter Sendromu

Genç hastalarda KS'nin klinik belirtileri belirgin olmadığından puberte öncesi tanısı konulamamaktadır. Bundan dolayı KS'li hastalarda malignite gelişimi riskini değerlendiren epidemiyolojik çalışmaları yorumlamak zordur. KS'nin; kronik lösemi, lenfoma, myelodisplastik sendrom ve akut lenfoblastik lösemi gibi hematolojik hastalıklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (77). Kromozomal aberas-

yonların genetik instabiliteye yol açabildiği ve bunun da klonal hematolojik hastalıkları meydana çıkardığına inanılmaktadır. Birkaç olgu ve küçük seriler yayınlanmasına rağmen, KS ve hematolojik hastalıklar arasında bağlantıyı doğrulayacak bulgular yoktur. Yayınlanan olguların çoğu yetişkin hastaları içermektedir.

KS'li yetişkin erkeklerde de uzun dönemde kanser oluşma riski hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Bu alanda yapılan bir çalışmada, 696 KS'li erkeğin 39'unda neoplazm saptanmıştır (78). Bir başka çalışmada ise, 646 KS'li erkeğin 37'sinin kanserden öldüğü belirtilmiştir (79). Bu çalışmalar, KS'lilerde artmış kanser insidansını göstermek için yetersiz olmasına rağmen olgu sunumu tarzındaki KS makaleleri de göz önüne alındığında, meme kanseri ve orta hat teratomu ile bazı diğer malignitelerin de genel populasyona nazaran KS'lilerde daha fazla gözlenebileceği bildirilmiştir (78,80). Bazı çalışmalar, fazladan X kromozomunun bu tablodan sorumlu olabileceğini akla getirmektedir (81,82). XX kadınlarda olduğu gibi, XXY'li erkeklerinde meme kanseri için kalıtım açısından benzer yatkınlığa sahip oldukları öne sürülmektedir (83,84). Bu durumun sadece meme kanseri riskini etkilemediği, non-Hodgkin lenfoma, germ hücreli medias-tinal, akciğer ve intrakraniyal tümörler içinde artmış bir riskin olduğu saptanmıştır. Bu yatkınlıkla ilişkili genetik mekanizmalar tam olarak bilinmemesine rağmen, ilginç bir şekilde KS'li hastaların fibroblastlarında simian virüs 40 tarafından anormal yüksek transformasyon sıklığı gösterilmiştir (85).

Kaynaklar:

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterised by gynecomastia, aspermatogenesis without a-leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone.; *J Clin Endocrinol.* 1942; 2: 615-27.
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism.; *Nature.* 1959;183: 302-3.
3. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study.; *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 622-6.
4. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004; 364: 273-83.
5. Tuttmann F, Werny F, Cooper TG, Kliesch S, Simoni M, Nieschlag E. Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. *Int J Androl.* 2011; 34: 291-8.
6. Rosenthal A. Cardiovascular malformations in Klinefelter's syndrome: report of three cases.; *J Pediatr.* 1972; 80: 471-3.
7. Yoshida K, Ryu T, Ogata T, et al. An elderly man with Klinefelter syndrome associated with hypertrophic cardiomyopathy, sick sinus syndrome, and coronary arteriovenous fistula.; *Jpn Circ J* 1998; 62:222-4.
8. Ekbote AV, Danda S. A Case report of fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly (FATCO) syndrome associated with Klinefelter syndrome and review of the literature. *Foot Ankle Spec.* 2012;5(1): 37-40.
9. Morris JK, Alberman E, Scott C, Jacobs P: Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *Eur J Hum Genet.* 2008; 16: 163-170.
10. Ros-Pérez P, Regidor FJ, Colino E, Martínez-Payo C, Barroso E, Heath KE. Achondroplasia with 47, xxy karyotype: a case report of the neonatal diagnosis of an extremely unusual association. *BMC Pediatr.* 2012; 12(1): 88-94.
11. Flinter F. Alport's syndrome.; *J Med Genet.* 1997; 34(4): 326-30.
12. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science.* 1990; 248: 1224-27.
13. Jackson IM, Buchanan KD, McKiddie MT, Prentice CR. Carbohydrate metabolism in Klinefelter's syndrome.; *J Endocrinol.* 1966; 35: 169-72.
14. Becker KL, Hoffman DL, Underdahl LO, Mason HL. Klinefelter's syndrome: Clinical and laboratory findings in 50 patients. *Arch Intern Med.* 1966; 118: 314-21.
15. Pei D, Sheu WH, Jeng CY, Liao WK, Fuh MM. Insulin resistance in patients with Klinefelter's syndrome and idiopathic gonadotropin deficiency. *J Formos Med Assoc.* 1998; 97: 534-40.
16. Yesilova Z, Oktenli C, Sanisoglu SY, Musabak U, Cakir E, Ozata M, et al. Evaluation of insulin sensitivity in patients with Klinefelter's syndrome: a hyper insulinemic euglycemic clamp study. *Endocrine.* 2005; 27: 11-6.

I. Klinefelter sendromunda morbidite ve mortalite

KS'li hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, morbidite ve mortalite riskinde genel bir artış olduğunu göstermektedir (spesifik olarak diyabetten ölüm riskinde artış) (86). KS'de görülme sıklığı artmış olan diyabet, metabolik sendrom, osteoporoz, bacak ülserleri ve meme kanseri gibi hastalıkların ve bunların komplikasyonlarından dolayı bu risklerin arttığı bildirilmiştir. SLE ve diğer otoimmün hastalıkların KS'de morbidite ve mortaliteyi etkilemediği belirtilmektedir. Genetik ve hormonal dengesizliğin, artmış morbidite ve mortalitenin nedeni olabileceği, ancak olumsuz sosyo-ekonomik ve eğitim profilinde bu durumun bir parçası olduğu ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak; KS'li hastalar, hipogonadizm ile ilişkili olarak otoimmün hastalıkların, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve vücut kompozisyonu dağılım bozukluğu gibi sistemik hastalıkların gelişimi açısından takip edilmelidir. Esas amaç, KS'li hastaların yaşam kalitesini düzeltmek ve morbidite ile mortaliteyi azaltmaktır. Düşük testosteron düzeyli veya yüksek LH düzeyine sahip, hipogonadizmin diğer bulguları da olan hastalarda (artmış yağ kitlesi ve azalmış kas kitlesi) hormon replasman tedavisi önerilmesine rağmen testosteron tedavisinin pozitif etkisini gösterecek çalışmalar yoktur. Morbidite ve mortalitenin korunabilinir sebeplerinden olan osteoporoz, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gibi hastalığı olanlarda, KS varlığını ortaya koymak için karyotip analizlerinin yapılması da öneriler arasında yer almaktadır.

17. Claus H G, Anne S J, Christian H, Anders B. Body composition, metabolic syndrome and type 2 diabetes in Klinefelter syndrome. *Acta Pædiatrica*. 2011; 100: 871-7.
18. Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Mosekilde L, Bennett P, Laurberg P, Frystyk J, Flyvbjerg A, Christiansen, JS. & Gravholt CH. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care* 2006; 29, 1591-8.
19. Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, Takenaka A, Fujisawa M. Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome. *Urology* 2008; 71: 1109-13.
20. Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Mosekilde L, Bennett P, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1591-8.
21. Jensen AS, Bojesen A, Gravholt CH. Mild liver dysfunction in Klinefelter syndrome is associated with abdominal obesity and elevated total cholesterol. *Endocrine Society Meeting* 2009; P2-768.
22. Andersen NH, Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Bennett P, et al. Left ventricular dysfunction in Klinefelter syndrome is associated to insulin resistance, abdominal adiposity and hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 785-91.
23. Bjorn AM, Bojesen A, Gravholt CH, 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: 2478-81.
24. Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 6208-17.
25. Kaufman, J.M. & Vermeulen, A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrinological Review*. 2005; 26, 833-876.
26. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Jones TH, Channer KS. Testosterone as a protective factor against atherosclerosis--immunomodulation and influence upon plaque development and stability. *J Endocrinol*. 2003; 178(3): 373-80.
27. Guler N, Batyraliev T, Dulger H, Ozkara C, Tuncer M, Aslan S, Okut H & Agirbasli M. The effects of short term (3 weeks) testosterone treatment on serum inflammatory markers in men undergoing coronary artery stenting. *International Journal of Cardiology*. 2006; 109, 339-43.
28. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS & Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89, 3313-18.
29. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, Alberman E, Beral V, Daker M, et al. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet*. 2001; 65: 177-88.
30. Bojesen A, Juul S, Birkebaek N, Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 3830-4.
31. Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 6516-22.
32. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH & Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91: 1254-60.
33. Cooper C, Melton LJ III. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab*. 1992; 3: 224-9.
34. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 507-14.
35. Aksglaede L, Molgaard C, Skakkebaek NE, Juul A. Normal bone mineral content but unfavourable muscle/fat ratio in Klinefelter syndrome. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 30-34.
36. Breuil V, Euller-Ziegler L. Gonadal dysgenesis and bone metabolism. *Joint Bone Spine*. 2001; 68: 26-33.
37. Van den Bergh JP, Hermus AR, Spruyt AI, Sweep CG, Corstens FH, Smals AG. Bone mineral density and quantitative ultrasound parameters in patients with Klinefelter's syndrome after long-term testosterone substitution. *Osteoporos Int*. 2001; 12: 55-62.
38. Luisetto G, Mastrogiacomo I, Bonanni G, Pozzan G, Botteon S, Tizian L, Galuppo P. Bone mass and mineral metabolism in Klinefelter's syndrome. *Osteoporos Int*. 1995; 5: 455-61.
39. Kubler A, Schulz G, Cordes U, Beyer J, Krause U. The influence of testosterone substitution on bone mineral density in patients with Klinefelter's syndrome. *Exp Clin Endocrinol*. 1992; 100: 129-32.
40. Seo JT, Lee JS, Oh TH, Joo KJ. The clinical significance of bone mineral density and testosterone levels in Korean men with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *BJU Int*. 2007; 99: 141-6.
41. Eulry F, Bauduceau B, Lechevalier D, Magnin J, Flageat J, Gautier D. Reduced spinal bone mass in Klinefelter syndrome. Computed tomography findings in sixteen cases. *Rev Rhum*. 1993; 60: 251-4.
42. Grigorescu A, Klepsch I, Esanu C, Rivera T, Popescu H. Receptivity disorders in gonadal dysgeneses. i. Klinefelter's syndrome. *Endocrinologie*. 1983; 21: 55-65.
43. Meurer M, Kuhnle U, Lindl U, Keller U. Androgen receptors in Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 1993; 341: 1351.
44. Iitsuka Y, Bock A, Nguyen DD, Samango-Sprouse CA, Simpson JL, Bischoff FZ. Evidence of skewed X-chromosome inactivation in 47,XXY and 48,XXYY Klinefelter patients. *Am J Med Genet*. 2001; 98: 25-31.
45. Foresta C, Bettella A, Vinanzi C, Dabril P, Meriggola MC, Garolla A, Ferlin A. A novel circulating hormone of testis origin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5952-58.
46. Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for *Insl3*. *Nat Genet*. 1999; 22: 295-9.
47. Wikström AM, Bay K, Hero M, Andersson AM, Dunkel L. Serum insulin-like factor 3 levels during puberty in healthy boys and boys with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4705-8.
48. Horowitz M. et al. Osteoporosis and Klinefelter's syndrome. *Clin. Endocrinol*. 1992; 36: 113-118.
49. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, Straub RH. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*. 2004; 13: 635-638
50. Castagnetta LA, Carruba G, Granata OM, Stefano R, Miele M, Schmidt M, Cutolo M, Straub RH. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2003; 30: 2597-2605.
51. Tengstrand B, Carlström K, Felländer-Tsai L, Hafström I. Abnormal levels of serum dehydroepiandrosterone, estrone, and estradiol in men with rheumatoid arthritis: high correlation between serum estradiol and current degree of inflammation. *J.Rheumatol*. 2003; 30: 2338-2343.
52. Rovensky J, Kvetnansky R, Radikova Z, Imrich R, Greguska O, Vigas M, Macho L. Hormone concentrations in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23: 292-296.
53. Zinn AR, Ramos P, Elder FF, Kowal K, Samango-Sprouse C, Ross JL. Androgen receptor CAGn repeat length influences phenotype of 47,XXY (Klinefelter) syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005; 90: 5041-5046.
54. Kobayashi S, Yamamoto S, Tanaka M, Hashimoto H, Hirose S. Klinefelter's syndrome and rheumatoid arthritis report of a case and review of the literature. *Clin. Rheumatol*. 1994; 13: 500-503.
55. Mirkinson LJ, Ceruti R, Katona IM. Klinefelter's syndrome and juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2005; 25: 62-64.
56. Melillo N, Corrado A, Quarta L, D'Onofrio F, Cantatore FP. Psoriatic arthritis and Klinefelter syndrome: case report. *Clin. Rheumatol*. 2007; 26: 443-444.
57. Rovensky J, Kovalancik M, Payer J, Kohler K. Klinefelter's syndrome with antisynthetase syndrome. *J Clin. Rheumatol*. 2003; 9: 62-63.
58. Nielsen SM, Rascher C, Temlett JA, Fritz VU. Polymyositis associated with Klinefelter's syndrome. *SAMJ* 1999; 89: 420-421.
59. Murakami M, Kishino B, Fushimi H, Sakata Y, Matsuyuki Y. The first report of Klinefelter's syndrome associated with polymyositis. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 1988; 7: 530-535.
60. Lahita RG. The influence of sex hormones on the disease systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol*. 1986; 9: 305-314.
61. Michalski JP, Snyder SM, McLeod RL, Talal N. Monozygotic twins with Klinefelter's syndrome discordant for systemic lupus erythematosus and symptomatic myasthenia gravis. *Arthritis Rheum*. 1978; 21: 306-309.
62. Lahita RG, Bradlow HL. Klinefelter's syndrome: hormone metabolism in hypogonadal males with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol*. 1987; 14 (Suppl. 13): 154-7.
63. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 2511-7.

64. De Keyser F, Mielantes H, Veys EM. Klinefelter's syndrome and scleroderma. *J. Rheumatol.* 1989; 16: 1613-14.
65. Kobayashi S, Shimamoto T, Taniguchi O, Hashimoto H, Hirose S. Klinefelter's syndrome associated with progressive systemic sclerosis: report of case and review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 1991;10: 84-6.
66. Bargagli E, Bartalini G, Galeazzi M, Maggiorelli C, Anichini C, Rottali P. Chromosome 5 inversion in two siblings, one with Klinefelter syndrome and systemic sclerosis, the other with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2008; 28: 725-6.
67. Bizzarro A, et al. Influence of testosterone therapy on clinical and immunological features of autoimmune diseases associated with Klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 32-6.
68. Li J, Su JM, Zeng XJ. Is primary biliary cirrhosis another example of an immune-mediated complication of Klinefelter syndrome? *J. Clin. Rheumatol.* 2004; 10: 286-7.
69. Cutolo M, Masi AT. Do androgens influence the pathophysiology of rheumatoid arthritis? Facts and hypotheses. *J. Rheumatol.* 1998; 25: 1041-7.
70. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Intra E, Accardo S. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1-5.
71. Ivanka S. Advances in research on the neurological and neuropsychiatric phenotype of Klinefelter syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2012; 25: 138-43.
72. McDanal CE Jr, Finley SC, Finley WH. Psychiatric disturbances in a 6-year old boy with Klinefelter's syndrome. *South Med J.* 1983; 76(8): 1068-9.
73. Caroff SN. Klinefelter syndrome and bipolar affective illness: a case report. *Am J Psychiatry.* 1978 Jun;135(6):748-9.
74. Zastowny TR, Lehman AF, Dickerson F. Klinefelter syndrome and psychopathology: a case study of the combined effects of nature and nurture. *Int J Psychiatry Med.* 1987; 17(2): 155-62.
75. Swanson DW, Stipes AH. Psychiatric aspects of klinefelter syndrome. *Am Journal of Psychiatry.* 1969; 136: 814-22.
76. Machatschek JN, Schrauder A, Helm F, Schrappe M, Claviez A. Acute lymphoblastic leukemia and Klinefelter syndrome in children: two cases and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 21(7): 621-6.
77. Hambert G. Psychiatric symptoms in males with chromatin-positive Klinefelter syndrome-personality and neuropsychiatric complications. *Acta Psychiatr Scand.* 1964; 40: Supl. 180:101.
78. Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer.* 1995; 71: 416-20.
79. Hasle H, Jacobsen BB, Asschenfeldt P, Andersen K. Mediastinal germ cell tumour associated with Klinefelter syndrome: a report of case and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 1992; 151: 735-9.
80. Hultborn R, Hanson C, Kopf I, Verbiene I, Warnhammar E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1997;17: 4293-7.
81. Chaussain JL, Lemerle J, Roger M, Canlorbe P, Job JC. Klinefelter syndrome, tumor, and sexual precocity. *J Pediatr.* 1980; 97: 607-9.
82. Lynch HT, Kaplan AR, Lynch JF. Klinefelter syndrome and cancer. A family study. *JAMA.* 1974; 229: 809-11.
83. Moshakis V, Fordyce MJ, Griffiths JD. Klinefelter's syndrome associated with breast carcinoma and Paget's disease of the nipple. *Clin Oncol.* 1983; 9: 257-61.
84. Mukerjee D, Bowen J, Anderson DE. Simian papovavirus 40 transformation of cells from cancer patient with XY-XXY mosaic Klinefelter's syndrome. *Cancer Res.* 1970; 30: 1769-72.
85. Anders B, Claus H G. Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY). *Acta Pædiatrica.* 2011; 100: 807-13.
86. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2511-7.