

Çocukluktan erişkinliğe Klinefelter sendromlu erkeğe sistemik bakış

Prof. Dr. M. Murad Başar, Dr. Erdal Alkan
Memorial Şişli Hastanesi Üroloji/Androloji Bölümü

Klinefelter sendromu uzun boy, jinekomasti, küçük ve sert testislerin varlığı ve yüksek FSH düzeyi ile klinik olarak ilk defa 1942 yılında tanımlanmıştır (1). Hastalığın fazla bir X kromozomu varlığı ile olan genetik yapısı ise 1959 yılında Jacobs ve Strong tarafından ortaya konulmuştur (2). Fazla X kromozomu olguların %50-60'ında paternal, %40-50'sinde ise maternal kaynaklıdır (3). Klinefelter sendromu yeni doğanda 1/600 izlenme oranı ile erkeklerde en sık gözlenen kromozomal anomalidir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar günümüzde izlenme oranının giderek yükseldiğini ortaya koymaktadır ve bu durumun artan baba olma yaşı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genetik olarak olguların %80'i 47XXY şeklinde klasik yapı saptanırken, geri kalan %20'sinde mozaik genetik yapı izlenmektedir. Klinefelter sendromlu vakalar tüm infertil olguların yaklaşık %3-4'ünü, tüm azoospermi saptanan olgularının ise %11'ini oluşturmaktadır (3-5). Bununla birlikte, klinik olarak değerlendirildiğinde tüm Klinefelter sendromlu olgularının sadece %25'ine tanı konulup takip edilmekte ve bunların da hemen hemen tamamını infertilite nedeni ile başvuran hastalar oluşturmaktadır. Ancak, son yıllarda Klinefelter sendromlu olguların sadece infertilite sorunu ile değil yüksek morbidite (%70) ve mortaliteye (%50) yol açan önemli sağlık sorunlarına sahip oldukları gösterilmiştir (6-9).

İntrauterin 5-6. haftalarda primordial germ hücrelerinin kemotaktik kontrol altında mobilize olarak parametonefrik kanalın yanındaki primitif seks kodlarına ulaşmasını takiben Sertoli hücrelerinden salınan Anti-Müllerien Hormon (AMH) ve Leydig hücrelerinden salınan İnsülin Benzeri Peptid 3 (INSL3) ve testosteron etkisi altında gerçekleşen reproduktif sistem farklılaşması ve gelişimi Klinefelter sendromlu fötuslarda normal kontrol grubu fötuslardan farklı değildir. Yapılan çalışmalarda 16-20. haftalarda amniyon sıvısı testosteron düzeyi normal kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (10,11).

Yeni doğan döneminde de kaydedilen demografik veriler sağlıklı kontrollerden farklı değildir. Ortalama boy $50,5 \pm 1,9$ cm, ortalama kilo $3,4 \pm 0,4$ kg olarak saptanmıştır (12). Bu dönemde kriptorşidizm ve mikro penis gibi konjenital anomaliler riskinde artış görülür (Klinefelter sendromlu ve normal olgularında sırasıyla kriptorşidizm sıklığı olgularda sırası ile %6,3 vs. %4,5; mikro penis %4,5 vs %1). Buna karşın ambigüus genitalya nadirdir. Hastalığın klasik bulgusu olan atrofik testis varlığı da yeni doğan dönemde son derece nadirdir ve genelde puberte sonrası ortaya çıkar (13,14).

Doğumdan sonraki 3-6 ay içinde izlenen testosteron artışı ile karakterize mini puberte dönemi Klinefelter sendromlu olgularda sağlıklı kontrollerle benzer özellikler gösterir. İki ile 750 günlük 68 Klinefelter sendromu olgusunda Sertoli ve Leydig hücresi fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada gonadotropin ve testosteron düzeylerinde normal sağlıklı yeni doğanlardan farklılık saptanmamıştır (12). Bu dönemde FSH ve LH düzeyleri kontrol grubundan bir miktar yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Mini puberte döneminde olması gereken testosteron artışı Klinefelter sendromlu infantlarda da izlenmektedir. Ancak, testosteron düzeyi sağlıklı infantlardakinin yarısı kadar artış göstermektedir.

Pubertenin başlangıcı maternal X kromozomu olan olgularda daha erkendir. Buna karşın paternal X kromozomu olan olgular puberteye 1-1,5 yıl daha geç girmekte ve bu vakalarda hastalığın progresyonu daha yavaş olmaktadır (2). Penis büyümesi, pubik kıllanma ve cinsel fonksiyonlar normal olarak gözlenir. Ancak, sakalların çıkması ve kas gelişimi daha sonra ortaya çıkmakta ve hatta pek çok olguda sakalların çıkması erişkin yaşlarda dahi izlenmemektedir. Testiküler volüm puberte başlangıcında artmaya başlar ve puberte ortasında maksimum olur; daha sonra testis volüm artışı durur (15). Puberte başlangıcında FSH, LH ve İnhibin B düzeylerindeki değişimler normaldir.

Puberte sonuna doğru ise FSH ve LH düzeyleri artarken, inhibin B düzeyleri azalır. AMH düzeyi bozulmuş spermatogenezde rağmen puberte başlangıcından itibaren düşük seviyededir. Testosteron ve Leydig hücre fonksiyonunun en önemli göstergesi olan INSL3 düzeyi normal olgulara benzer değişim gösterir. Ancak, puberte ortasından itibaren yüksek LH stimülasyonuna rağmen her iki hormon seviyesinde de azalma olur (16-19).

Testiküler histoloji değerlendirildiğinde yaygın hiyalinize seminifer tubüller ve hiperplazik Leydig hücreleri izlenirken nadiren komplet spermatogenezin olduğu seminifer tubüller de gözlenir. Ortaya çıkan bu değişiklikler yaşla birlikte artış göstermektedir. Abortus materyalleri üzerinde yapılan sınırlı sayıda çalışmada, bu dönemde de seminifer tubüllerde germ hücre sayısında azalma olduğunu belirten görüşler vardır. Diğer taraftan farklı çalışmalarda germ hücre sayısındaki azalmanın 2 yaşından sonra başladığı ileri sürülmektedir (16,20,21).

Klinefelter sendromu olgularında genel olarak azoospermi izlenmektedir. Bu durumun ekstra X kromozomu reaktivasyonuna bağlı germ hücre kaybı veya Sertoli-germ hücresi bağlantısı sorunlarından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (20). Ancak, ilk olarak 1970'lerde Foss ve arkadaşları klasik olguların ejakülatında da mozaik vakalarda olduğu gibi motil sperm varlığını göstermişlerdir (22). Daha sonraki yıllarda, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ve testiküler sperm ekstraksiyonunun (TESE) tanımlanması sonrasında ise Tournaye ve arkadaşları Klinefelter sendromlu olgularda TESE spermeleri ile ICSI uygulamasını gerçekleştirmişlerdir (23).

Daha önce de belirtildiği gibi klinik olarak tanı konulan ve takip edilen Klinefelter sendromlu olgular genelde infertilite nedeni ile tanı konulan olgulardır. Hâlbuki dikkatli ve sistemik değerlendirme ile Klinefelter sendromlu olgulara hayatın farklı dönemlerinde farklı bulgular ile tanı konulabilmektedir. Prenatal dönemde amniyosentez kesin tanı yöntemidir. Ancak, bu olgular tüm vakaların sadece %10'unu oluşturmaktadır. Yeni doğan döneminde kriptorşidizm ve mikropenis olan olgularında daha yakından takip edilmesi; erken çocukluk ve okul çağında ise çeşitli nöral/motor gelişim bozukluklarının varlığı Klinefelter sendromunun belirtileri olabilir. Pacenza ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Klinefelter sendromlu erkek çocukların %55,5'inde prepubertal dönemde kriptorşidizm saptarlarken, %44,4 oranında da nöral/motor gelişim bo-

zuklukları olduğunu belirtmişlerdir (24). Aynı çalışmada, postpubertal dönemde ise küçük testis (%76,2) ve jinekoma mastinin (%42) yanı sıra %50'den fazla olguda yine nöral/motor gelişim bozukluklarının olduğu ortaya konulmuştur.

Yeni yapılan epidemiyolojik çalışmalar Klinefelter sendromlu olgularda önemli morbidite ve mortaliteye yol açan sağlık sorunlarının var olduğunu göstermektedir (3). Danimarka'da yapılan 823 Klinefelter olgusunun 4022 aynı yaş grubu kontrol olgusu ile karşılaştırıldığı bir değerlendirmede diyabetes mellitus, osteoporoz, malignite riski, kardiyovasküler hastalık oranları gibi önemli sağlık sorunları Klinefelter sendromlu bireylerde artmış olarak izlenmiştir (7,8). Bu durumun nedenleri genel olarak hastalığın patofizyolojisi ile ilişkili olarak hiperplazik Leydig hücrelerinden üretilen yetersiz testosteron düzeyi ve buna eşlik eden androjen reseptör polimorfizmi ve/veya hastalarda yapısal olarak ortaya çıkan santral obezite ve artan insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, azalmış arteriyel çap sonucu kan akımında bozulma ve sonuçta ortaya çıkan organ atrofisi de sistemik sorunların gelişmesinde rol oynamaktadır. Diğer taraftan, tanı konulan hastaların takip amacı ile daha sık sağlık merkezlerine başvurmaları da eşlik eden sağlık sorunlarının daha sık saptanmasının bir diğer nedeni olmaktadır.

Çocukların bir kısmında prepubertal dönemde dikkatli ebeveynler tarafından yapısal farklılıklar saptanabilir. Erken çocukluk döneminde motor yeteneklerde kısıtlılık ve davranış problemleri; konuşma bozuklukları; okul çağında ise öğrenme güçlüğü Klinefelter sendromunun nöral gelişim bozukluğu ile ilişkili klinik belirtileri olabilir. Bu bulgulara rağmen yapılan değerlendirmelerde Klinefelter sendromlu olguların IQ düzeyleri normal sınırlarda saptanmıştır. İleri yaşlara yönelik yapılan değerlendirmelerde bipolar hastalık, şizofreni, depresyon gibi psikolojik sorunlar Klinefelterli olgularda biraz daha sık görülebilmektedir. Yine okul çağı çocuklarda kas dokusunun gelişim bozukluğu nedeniyle zayıf atletik yapı izlenir (25-27).

Nöral gelişim bozukluklarının nedenleri konusunda farklı görüşler ileri sürülmüştür. Magnetik rezonans görüntüleme çalışmalarında sol temporal lob bölgesinin özellikle öğrenme güçlüğü olanlarda daha belirgin olmak üzere Klinefelterli olgularında kontrollere göre daha küçük olduğu belirtilmiştir (28-30). Bunun yanında total serebral volümün azaldığı, lateral ventrikül hacminin arttığını ileri süren çalışmalar da vardır (31). Perfüzyon çalışmalarında

ise kontrol olgularında sol hemisfer lehine olan perfüzyonun Klinefelter sendromu olgularında simetrik özellik gösterdiği belirtilmiştir (32). Nöro-psikolojik sorunların testosteron düzeyi ile ilişkisi net olarak açıklanamamıştır. Ancak, reseptör düzeyinde yapılan çalışmalarda özellikle beceri gerektiren davranışlardaki bozuklukları olanlarda androjen reseptör uzunluğu daha kısa bulunmuştur (33). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise androjen aktivasyonunda rol oynayan serabral lipidlerin etkisinden bahsedilmektedir (34).

Klinefelter sendromlu olgularda malignite risklerinde de artış olduğu belirtilmektedir. Mediastinal tümörler, özellikle mediastinal germ hücreli tümör normal popülasyona göre 50 kat daha fazla saptanmaktadır (35). Maternal X kromozomu nedeniyle pubertenin daha erken başladığı genç yaş grubunda veya öksürük, göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi mediastinal yakınması olan ileri yaş olgularda bu konuda daha dikkatli olunmalıdır. Meme kanseri erkeklerde son dönemde sıklığı artan bir tümördür ve Klinefelter sendromlu olgularda %3,5-7,5 oranında gözlenmektedir (36,37). Bozulmuş testosteron/östrojen oranı, jinekomasti varlığı ve ailede meme kanseri öyküsü varlığı risk faktörü olarak ele alınmaktadır. İnfertilite ve testis tümörü arası ilişki net olarak bilinmesine rağmen, testis tümörü ile Klinefelter sendromu arasında net bir birliktelik halen daha ortaya konulamamıştır (7,8).

Hipostatik bacak ülserleri, derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli ve aterosklerotik kalp hastalığı görünme riski de kontrol grubuna göre artmıştır. Örneğin, DVT saptanma olasılığı kontrol grubunda yılda 1/10.000 iken bu oran Klinefelter sendromlu erkeklerde 22,8/10.000'dir. Yine pulmoner emboli riski kontrol grubunda yılda 10.000'de 3 iken, Klinefelter sendromlu olgularda 10.000'de 16 olarak belirtilmektedir (6,36,38). Vasküler

sorunların temelinde bozulmuş pıhtılaşma ve plazminojen 1 aktivatör anomalileri, santral obezite ve buna bağlı gelişen metabolik sendrom varlığı, konjenital kardiyak anomali riskinde artış ve buna bağlı bozulmuş sol ventrikül fonksiyonları yer almaktadır (39,40).

Çeşitli endokrin ve otoimmün hastalıklar da Klinefelter sendromlu bireylerde siktir. Hipotroidi, romatoid artrit, Sjögren sendromu bu patolojilerden bazılarıdır (7,9,41). Ancak, fizyopatolojisi en net olarak ortaya konulan durumlar osteoporoz gelişimi ve artmış diyabetes mellitus/metabolik sendrom varlığıdır. Hastalığın doğal seyri sonucunda ortaya çıkan hipogonadizm, androjen reseptör anomalisi, insülin benzeri peptid 3 aktivitesi bozukluğu ve X kromozom inaktivasyonu osteoporozun gelişiminde rol oynamaktadır (18,42). Diğer taraftan santral obezite ve insülin direncinde düşüklük ve kronik östrojen stimülasyonu ise diyabet ve metabolik sendrom gelişimde etkilidir (41,43).

Sonuç olarak, Klinefelter sendromu erkeklerde en sık izlenen kromozomal bozukluklardan birisidir. Hastalığın tanısı son derece kolay olmasına rağmen hastaların sadece %25'i saptanabilmektedir. Sistemik bir sorun olmasına rağmen, tanı konulan olguların büyük bir kısmını infertilite nedeni ile başvuran olgular oluşturmaktadır. Erken çocukluk ve gelişme çağındaki erkek çocuklarda davranış ve gelişim bozuklukları Klinefelter sendromu tanısında dikkat edilmesi gereken önemli olgulardır. İleri yaşlarda Klinefelter sendromu sadece infertilite değil önemli morbidite ve mortaliteye de neden olan ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Bu nedenle Klinefelter sendromlu erkeklerin multidisipliner izlemi hasta sağlığı açısından önemlidir.

Ek Bilgi:

Bu derleme 4. Üreme Tıbbı Kongresi'nde konferans olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942; 2: 615-627
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*. 1959 Jan 31;183(4657):302-3.
3. Wattendorf DJ, Muenke M. Klinefelter syndrome. *Am Fam Physician*. 2005 Dec 1;72(11):2259-62
4. Morris JK, Alberman E, Scott C, Jacobs P. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *Eur J Hum Genet*. 2008 Feb;16(2):163-70.
5. Tüttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2010 Jun;16(6):386-95.
6. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):622-6.
7. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1254-60.
8. Bojesen A, Juul S, Birkebaek N, Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3830-4.
9. Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA; United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6516-22.
10. Ratcliffe SG, Read G, Pan H, Fear C, Lindenbaum R, Crossley J. Prenatal testosterone levels in XXY and XYY males. *Horm Res*. 1994;42(3):106-9.
11. Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men

- with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol.* 2013 Mar 15;168(4):R67-76.
12. Cabrol S, Ross JL, 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 Apr;96(4):E746-53.
 13. Ratcliffe SG. The sexual development of boys with the chromosome constitution 47,XXY (Klinefelter's syndrome). *Clin Endocrinol Metab.* 1982 Nov;11(3):703-16.
 14. Ross JL, Samango-Sprouse C, Lahlou N, Kowal K, Elder FF, Zinn A. Early androgen deficiency in infants and young boys with 47,XXY Klinefelter syndrome. *Horm Res.* 2005;64(1):39-45. Epub 2005 Aug 3.
 15. Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, Wikström S, Tuuri T, Dunkel L. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2263-70.
 16. Wikström AM, Dunkel L. Testicular function in Klinefelter syndrome. *Horm Res.* 2008;69(6):317-26.
 17. Lahlou N, Fennoy I, Ross JL, Bouvattier C, Roger M. Clinical and hormonal status of infants with nonmosaic XXY karyotype. *Acta Paediatr.* 2011 Jun;100(6):824-9.
 18. 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 Nov;91(11):4705-8. Epub 2006 Aug 22.
 19. Lahlou N, Fennoy I, Carel JC, 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 Apr;89(4):1864-8.
 20. Aksglaede L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006 Jan-Feb;12(1):39-48.
 21. Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol.* 2013 Mar 15;168(4):R67-76.
 22. Foss GL, Lewis FJA. A study of four cases with Klinefelter's syndrome, showing motile spermatozoa in their ejaculates. *J Reprod Fertil.* 1971 Jun;25(3):401-8.
 23. Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, Van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, Van Steirteghem A. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod.* 1996 Aug;11(8):1644-9.
 24. Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, Knoblovits P, Costanzo PR, Stewart Usher J, Rey RA, Martínez MP, Aszpis S. Clinical Presentation of Klinefelter's Syndrome: Differences According to Age. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:324835. doi: 10.1155/2012/324835. Epub 2012 Jan 12.
 25. Sokol RZ. It's not all about the testes: medical issues in Klinefelter patients. *Fertil Steril.* 2012;98:261-265.
 26. Rovet J, Netley C, Keenan M, Bailey J, Stewart D. The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *J Learn Disabil.* 1996 Mar;29(2):180-96.
 27. Samango-Sprouse C. Expansion of the phenotypic profile of the young child with XXY. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010 Dec;8 Suppl 1:160-8.
 28. Itti E, Gaw Gonzalo IT, Pawlikowska-Haddal A, Boone KB, Mlikotic A, Itti L, Mishkin FS, Swerdloff RS. The structural brain correlates of cognitive deficits in adults with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1423-7.
 29. Ross JL, Roeltgen DP, Stefanatos G, Benecke R, Zeger MP, Kushner H, Ramos P, Elder FF, Zinn AR. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008 Mar 15;146A(6):708-19.
 30. Tartaglia NR, Ayari N, Hutaff-Lee C, Boada R. Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with sex chromosome aneuploidy: XXY, XXX, XYY, and XXYY. *J Dev Behav Pediatr.* 2012 May;33(4):309-18.
 31. Giedd JN, Clasen LS, Wallace GL, Lenroot RK, Lerch JP, Wells EM, Blumenthal JD, Nelson JE, Tossell JW, Stayer C, Evans AC, Samango-Sprouse CA. XXY (Klinefelter syndrome): a pediatric quantitative brain magnetic resonance imaging case-control study. *Pediatrics.* 2007 Jan;119(1):e232-40.
 32. Itti E, Gaw Gonzalo IT, Boone KB, Geschwind DH, Berman N, Pawlikowska-Haddal A, Itti L, Mishkin FS, Swerdloff RS. Functional neuroimaging provides evidence of anomalous cerebral laterality in adults with Klinefelter's syndrome. *Ann Neurol.* 2003 Nov;54(5):669-73.
 33. 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 Dec;89(12):6208-17.
 34. Liu PY, Erkkila K, Lue Y, Jentsch JD, Schwarcz MD, Abuyounes D, Hikim AS, Wang C, Lee PW, Swerdloff RS. Genetic, hormonal, and metabolomic influences on social behavior and sex preference of XXY mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010 Sep;299(3):E446-55.
 35. 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 Oct;151(10):735-9.
 36. Bojesen A, Gravholt CH. Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY). *Acta Paediatr.* 2011 Jun;100(6):807-13.
 37. Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011 Jun;100(6):814-8.
 38. Campbell WA, Price WH. Venous thromboembolic disease in Klinefelter's syndrome. *Clin Genet.* 1981 Apr;19(4):275-80.
 39. Gattringer C, Scheurecker C, Höpfl R, Müller H. Association between venous leg ulcers and sex chromosome anomalies in men. *Acta Derm Venereol.* 2010 Nov;90(6):612-5.
 40. Andersen NH, Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Bennett P, Christiansen JS, Gravholt CH. Left ventricular dysfunction in Klinefelter syndrome is associated to insulin resistance, abdominal adiposity and hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Nov;69(5):785-91.
 41. Simpson JL, de la Cruz F, Swerdloff RS, Samango-Sprouse C, Skakkebaek NE, Graham JM Jr, Hassold T, Aylstock M, Meyer-Bahlburg HF, Willard HF, Hall JG, Salameh W, Boone K, Staessen C, Geschwind D, Giedd J, Dobs AS, Rogol A, Brinton B, Paulsen CA. Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med.* 2003 Nov-Dec;5(6):460-8.
 42. Ferlin A, Schipilliti M, Di Mambro A, Vinanzi C, Foresta C. Osteoporosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2010 Jun;16(6):402-10.
 43. Bojesen A, Høst C, Gravholt CH. Klinefelter's syndrome, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: the impact of body composition. *Mol Hum Reprod.* 2010 Jun;16(6):396-401.