

Normal adult testikel; Tubuli seminiferi är fyllda med germinalepitel och spermatozoer i olika mognadsstadier. Mellan tubuli finns områden med kärl och Leydigceller som producerar testosteron.

Klinefelters syndrom drabbar pojkar

Underdiagnostiserad kromosomrubbning

Trots att Klinefelters syndrom är den vanligaste könskromosomrubbningen, som drabbar en på 500-800 pojkar, är kunskapen om syndromet fortfarande bristfälligt spridd. Den kunskap som finns bygger ofta på fall med uttalade symtom. Tidig diagnos är av vikt rör att kunna ge extra stöd och resurser till såväl patienten som dennes familj. Substitutionsterapi med testosteron bör påbörjas så snart som kliniska och laboriemässiga tecken på hypogonadism kan anas. I dagens läge finns ingen etablerad terapi för den sterilitet som så gott som alltid följer med tillståndet.

Författare

LARS HAGENÄS

biträdande överläkare barnendokrinologiska enheten, barnkliniken

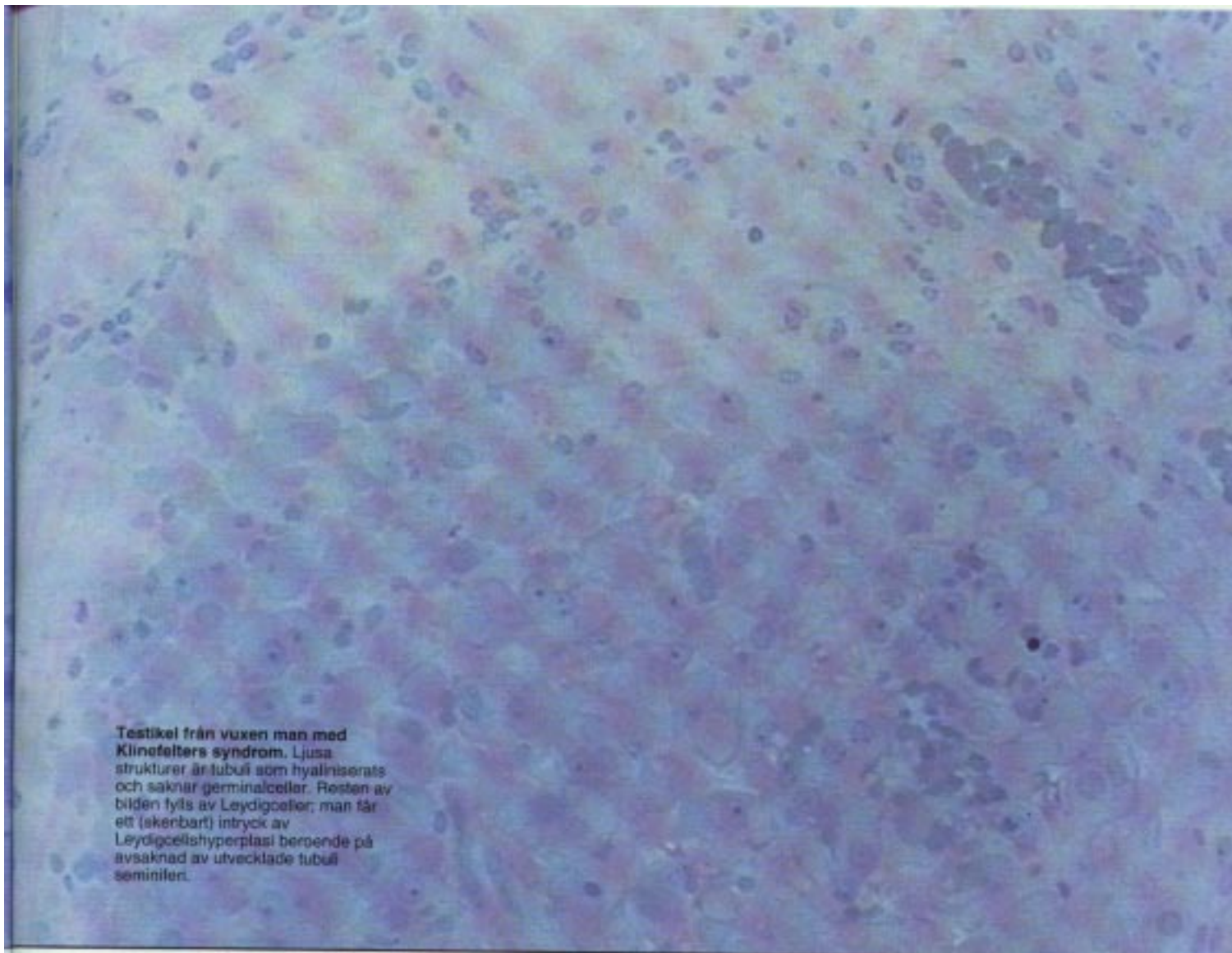
STEFAN ARVER

biträdande överläkare reproduktionsmedicinskt centrum; båda vid Karolinska sjukhuset, Stockholm.

Klinefelters syndrom [1] är be tydligt underdiagnostiserat, trots att det är den vanligaste könskromosomrubbningen (47,XXY). Den stora variationen i kliniskt uttryck bidrar säkert till detta. Med en incidens på en per 500-800 födda pojkar kan antalet män med syndromet i Sverige beräknas vara ca 20 000. Hur många som är diagnostiserade och under behandling är inte känt, men eftersom det totala antalet män som behandlas för hypogonadism är mindre än 10 000 och mer än hälften av dessa har en sekundär hypogonadism kan man misstänka att bara en av tio med syndromet upptäcks.

Tillståndet är lätt att upptäcka om man gör det till vana att inkludera testikelpalpation vid statusstagningen; man har då så att säga den definitiva ledtråden i sin hand. Alla vuxna män med syndromet har små testiklar mindre än 6 ml mot normalt större än 15 ml -med liten eller ingen förmåga till spermieproduktion och nedsatt bildning av testosteron.

Syndromet tar sig ibland uttryck i nedsatt kognitiv förmåga med läs- och skrivsvårigheter i kombination med nedsatt »psykologisk drive», även om intelligensen i övrigt är normal och den spatiala för-



Testikel från vuxen man med Klinefelters syndrom. Ljusa strukturer är tubuli som hyaliniserats och saknar germinalceller. Resten av bilden fylls av Leydigceller; man får ett (skenbart) intryck av Leydigcellshyperplasi beroende på avsaknad av utvecklade tubuli seminiferi.

mågan över genomsnittet. Det är viktigt att ställa diagnosen tidigt under barndomen för att kunna dels ge extra resurser och stimulans under skolorn, dels ge föräldrar en bakgrund till eventuell skolproblematik [2].

Vissa har förespråkat androgenbehandling i lågdos redan i prepuberteten för att öka psykologisk drive, men detta har inte slagit igenom i någon större utsträckning. I själva verket har pojkar med Klinefelters syndrom oftast normala androgennivåer både prepubertalt och initialt under pubertetsutvecklingen [3]. Pubertetsstarten är också åldersmässigt helt normal. I vuxen ålder minskar dock testiklarnas testosteronproduktion, och androgenbehandling kan då ha betydelse för såväl psykisk och fysisk prestationsförmåga som förebyggande av osteoporos.

Infertilitet utgör ett stort problem för män med syndromet, liksom för deras partner. Tidig diagnos och tid att acceptera detta handikapp är viktigt, och det kan behövas lång tid och många samtal för att bearbeta problemet. Någon behandling för infertiliteten annat än donatorinsemination finns ej att erbjuda, ett alternativ som dock kan vara attraktivt för många par. Testiklarna kan emellertid innehålla öar av morfologiskt normala germinalceller, vil-

ket öppnar möjligheter för in vitro-fertilisering med avancerad befruktningsteknik som ICSI (intracytoplasmatic sperm injection).

Andra tillstånd som är överrepresenterade vid Klinefelters syndrom [4] är bindvävsdefekter som osteoporos, varicer med eller utan bensår (hos 40 procent), mitralvalsprolaps (hos 55 procent), autoimmuna sjukdomar (speciellt tyreoidit, systemisk lupus erythematosus, astma, kronisk bronkit) och insulinresistens. Risken för bröstcancer är ökad tjugofalt, men är fortfarande bara en femtedel av den hos kvinnor. Däremot finns en snarast minskad frekvens av testikelcancer. Taurodontism, »tjurtänder», dvs vertikalt ökat pulparum i molarerna med ökad tendens till rotinfektioner återfinns hos 40 procent mot hos 1 procent av normalbefolkningen. Även vissa skeletala avvikelser är överrepresenterade (bl a cubitus valgus, radioulnar synostosis, coxa valgus, hypertelorism, högt gomtak, kort fjärde metakarpallben). Det mesta av det som rapporterats om syndromet baseras på studier av män som identifierats på grund av mer uttalad symtomatologi. Detta ger en skev bild av tillståndet; tillgång till populationsbaserade undersökningar börjar nu visa en annan bild med mindre tyd-

liga avvikelser från män med normal karyotyp.

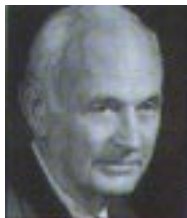
Kromosomuppsättning

Karyotypen 47,XXY finns hos 80 procent av fallen med Klinefelter-syndrom. Hos resten finns ytterligare extra X- eller Y-kromosomer. Den vanligaste »ickeklassiska» karyotypen vid syndromet är 48,XXXYY, eller en mosaik av normala och patologiska karyotyper. Fenotypen är alltid manlig eftersom genen för testikeldifferentiering (SRY) finns på Y-kromosomen. Tack vare denna nyckelgen differentierar den primitiva gonaden till en testikel, som därefter via sin testosteronproduktion maskuliniserar fostret. Testiklarna tycks vid syndromet vara förhållandevis normala både histologiskt och funktionellt under fosterstadiet, liksom under barndomen fram till pubertetsstarten.

Fler X-kromosomer än vid den klassiska XXY-karyotypen medför som regel mer uttalade symtom: gravare störning av testikel- och könsdifferentieringen samt andra somatiska rubbningar som t ex lindriga skelettabnormiteter. En mental retardation förekommer oftare hos dessa varianta former av syndromet med ytterligare X-kromosomalt material. Hos pojkar med

Mannen bakom syndromet - Harry Klinefelter: "Jag gjorde som jag blev tillsagd"

Harry F Klinefelter föddes i Baltimore 1912 och genomgick sin läkarutbildning vid Johns Hopkins medicinska högskola. Efter läkar-examen 1937 och fem års specialistutbildning tillbringade han ett år vid Massachusetts General Hospital. Avsikten var att ägna sig åt experimentellt laboratoriarbete hos Fuller Albright, en av endokrinologins portalfigurer.



Harry Klinefelter var glad att slippa laboratoriarbetet.

Efter en mindre lyckosam start med alltför många krossade E-kolvar och annan laboratorieutrustning blev han portad från laboratoriet och vände sig till Albright med önskan om ett mer kliniskt projekt. Klinefelter beskriver själv hur befriande det var att slippa laboratoriarbetet och få återgå till den kliniska verkligheten. Albright hade sedan en tid samlat ett patientmaterial om nio män med en märklig symtombild: azoospermi, små testiklar, gynekomasti och varie-

rande grad av klinisk hypogonadism. Det blev Klinefelters uppgift att klara ut bakgrunden till detta. Som han själv säger: »Albright stod för tänkandet och jag gjorde som jag blev tillsagd.»

Hormonanalyser i början av 1940-talet var något helt annat än idag och baserades på biologiska bestämningsmetoder. Testosteron analyserades genom mätning av tuppkamstillväxt hos kastrerade tuppar. Gonadotropiner bestämdes genom mätning av follikelmognad hos kaniner efter injektion av urinextrakt från patienterna. På detta sätt kunde den primära testikelskadan demonstreras. Den cytogenetiska bakgrunden förblev okänd fram till 1959, då man visade att män som led av det som fått benämningen Klinefelters syndrom hade karyotypen 47,XXY.

Klinefelter avslutade sitt forskningsarbete vid Harvard efter ett år och återvände till Baltimore, där han etablerade sig som privatpraktiserande invärtesmedicinare med affiliering till Johns Hopkins och Union Memorial Hospital. Han har fortsatt att verka fram till aktuell tid.

fragil X-syndromet är det klart vanligare att också finna XXY-karyotypen.

Varifrån kommer den extra X-kromosomen?

Hos hälften av individerna med Klinefelters syndrom kommer den extra X-kromosomen från fadern (genom s k paternell »non-disjunction»), hos en något mindre andel från modern (maternell »non-disjunction»). I cirka en tiondel av fallen sker denna »felsortering» av kromosomerna vid någon av de första delningarna av det befruktade ägget, vilket ger upphov till en mosaicism av celler med patologisk respektive normal karyotyp. Det finns en korrelation mellan syndromet och ökande maternell, dock inte paternell, ålder. Det tycks inte göra någon skillnad för fenotypen om den extra X-kromosomen kommer från modern eller från fadern.

Hur vanligt är syndromet?

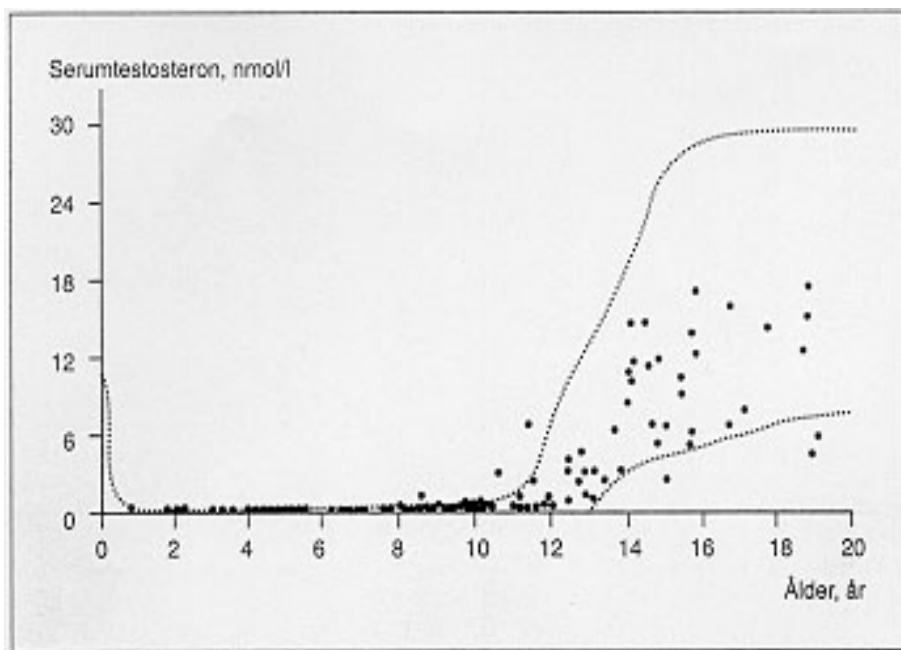
Enligt populationsscreening på nyfödda har man funnit en incidens på 1/500-1/800 levande födda pojkar. I motsats till Turners syndrom verkar Klinefelters syndrom inte vara överrepresenterat bland spontanaborter. I studier av institutionsboende män är frekvensen ca 1/125. I en stor screeningundersökning av 9 153 män på italienska institutioner för mentalt retarderade var frekvensen 1/277 [5]. Syndromet rapporteras mer sällan i den pediatrika populationen. Till stor del är det pojkar med långa föräldrar, som därför blir extra långa, som upptäcks. Det finns inga specifika kliniska signaler för syndromet före puberteten, endast vissa specifika tecken som en något liten penis, en för familjen ökad kroppslängd och skolsvårigheter. Fynden ligger som regel helt inom de normala variationerna.

Kroppslig tillväxt

Tillväxtmönstret [6] är lätt avvikande, med ökad kroppslängd samt något avvikande kroppsproportioner med en relativt ökad benlängd. Armspannet är däremot inte ökat i relation till kroppslängden. Födelsestorleken är genomsnittlig, men längdtillväxten är ökad under småbarnsåren och genomsnittslängden vid 7 års ålder motsvarar den 75:e percentilen för normala pojkar.

Pubertetens längdspurt är normal och kommer i genomsnittlig tid. Den ökade slutlängden hos Klinefelter-pojkarna beror huvudsakligen på den ökade tillväxten under barndomen och uppgår sammanlagt till nära 10 cm över den för familjen förväntade. Längdutvecklingen är positivt korrelerad till föräldrarnas längd, »target height». För övrigt är korrelationskoefficienten mellan slutlängd och mållängd nära identisk både med den för





Figur 1. Perifera testosteronvärden för pojkar med Klinefelters syndrom i olika åldrar. Pubertetsstegringen av testosteron kommer i normal tid och ligger som regel inom den nedre hälften av normalområdet, som markeras av de streckade linjerna. Bild från [7].

normalpopulationen och den vid Tumers syndrom. Viktutvecklingen är oftast normal, men en del pojkar utvecklar en viss övervikt med feminin fettfördelning över höfter och lår.

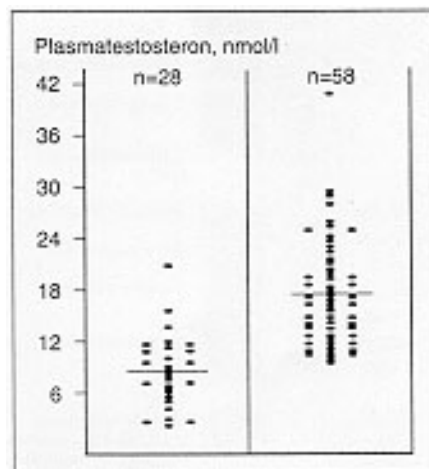
Skallomfånget är minskat vid födelsen och motsvarar under uppväxten i genomsnitt -1 SDS på den normala skalltillväxtkurvan. Detta måste bedömas som avvikande, eftersom skallomfång och kroppslängd normalt är starkt positivt korrelerade.

Könsdifferentiering och testikelfunktion

Den fetala testikelfunktionen är nära normal, vilket ger en normal manlig könsdifferentiering som ju är ett resultat av testosteron från testikelns Leydigceller och antimüllerhormon (AMH) från Sertollicellerna. Om karyotypen innehåller ytterligare supernumerära X kan detta störa testikeldifferentieringen, med ofullständig maskulinisering som följd. Den vanliga Klinefelter-karyotypen -47,XXY som finns hos 80 procent - är inte typiskt förknäad med liten penisstorlek, hypospadi, kryptorkism, kluven scrotum eller andra tecken på bristande fetal maskulinisering. Den övergående period med »pubertalt höga» serumtestosteronvärden (7-10 nmol/l) under de första levnadsmånaderna hos alla normala pojkar har också påvisats hos Klinefelter-pojkar. Senare under barndomen tycks androgenproduktionen fortfarande vara normal [7] och hCG(LH)-stimulering (luteiniseringshormon) ger ett ålders normalt testosteron svar hos

prepubertala pojkar med syndromet. Testosteronnivåerna i saliv är före puberteten snarast något högre än hos jämnåriga kontroller. Salivnivåerna tros spegla den fria, aktiva fraktionen av testosteron i serum. Det finns således inga tecken på att en bristande androgen »tonus» skulle finnas före puberteten vid Klinefelters syndrom.

Från och med puberteten sker degenerativa förändringar i testiklarna med destruktions av germinalepitelet, hyalinisering av tubuli seminiferi, peritubulär fibros samt en nodulär eller diffus hyperplasi av Leydig-cellerna. Typiskt är att graden av degenerativa förändringar är fokalt varierande och att partier med fullständig spermatogenes kan finnas. Övertaliga X-kromosomer utlöser av någon anledning testikelatrofi i samband med



Figur 2. Perifera testosteronvärden hos vuxna individer med Klinefelters syndrom (vänstra kolumnen) jämfört med normala män (till höger). Som regel har Klinefelter-männen subnormala nivåer av androgener. Även för dem som ligger inom normalområdet kan androgensubstitution behöva övervägas. Bild från [10].

testikelns gonadotropinstimulering i puberteten. Liknande fenomen ses också hos män med »XXmale syndrome». Hos dessa män finns en translokation av den testikeldifferentierande SRY-genen från Y-kromosomen till en X-kromosom, vilket ger manlig könsdifferentiering hos en XX-individ. I vuxen ålder är dessa män infertila och har en testikelvolym och morfologi som liknar den vid Klinefelters syndrom. Övertaliga Y-kromosomer är däremot inte förenade med infertilitet.

Pubertetsutvecklingen

Pubertetsstarten inträffar i normal tid och leder oftast till normal pubertetsutveckling och en normal tillväxtpurt. Testiklarna ökar övergående i storlek, men krymper sedan långsamt i takt med att germinalepitelet degenererar. Germinalepitelet utgör normalt ca 85 procent av volymen i en postpubertal testikel. De flesta pojkar med Klinefelters syndrom får under puberteten inte större testiklar än 5 ml, även om volymer upp till 10 ml finns rapporterade. I vuxen ålder är testikelvolymen ofta mindre än 3-4 ml med varierande konsistens; i regel mjuk och atrofisk men ibland fast.

Under hela barndomen fram till pubertetsstarten är gonadotropinnivåerna normala, både basalt och efter GnRH-stimulering (gonadotrophin releasing hormone, LHRH). De blir förhöjda från och med början av puberteten, vanligen kommer stegringen av follikelstimulerande hormon (FSH) först. Serumtestosteronnivåerna ökar initialt under puberteten, men har en tendens att ligga i den lägre delen av normalområdet (Figur 1). Med ökande ålder visar testosteronnivåerna en sjunkande tendens, och vuxna män med Klinefelters syndrom har låga nivåer (Figur 2).

Gynekomasti ansågs initialt vara ett obligat tecken vid syndromet. Man beskrev emellertid ganska tidigt fall utan gynekomasti, och prospektiva studier av Klinefelter-pojkar som diagnostiserats i nyföddhetsperioden visar att det är tveksamt om gynekomasti förekommer i ökad utsträckning i ett oselektat material. Lätt förhöjda nivåer av östradiol har rapporterats i en del undersökningar av pubertala pojkar med syndromet. En mekanism för detta kan vara ökad aromatisering i Sertollicellerna på grund av de stegrade FSH-nivåerna.

Gynekomasti är dock ett vanligt fenomen även hos normala pojkar. Minst 40 procent får en- eller dubbelsidig gynekomasti under puberteten. Hos flertalet försvinner den efter något år, men kan bli kvarstående om den är uttalad. Kvarstående gynekomasti är sannolikt vanligare vid Klinefelters syndrom.

X-kromosomens historia

Barr och Bertram rapporterade 1949 upptäckten av en kromatinklump som låg mot kärnmembranen (Barr body); först sågs den hos honkatter, därefter också hos kvinnor. År 1956 kom en rad arbeten som visade att denna kromatinklump även fanns hos män med Klinefelters syndrom. De var »kromatinpositiva». Samma år beskrevs människans sanna karyotyp för första gången, men först 1959 visade Jacobs och Strong att Klinefelter-individerna hade karyotypen 47,XXY. År 1959 visades också att individer med Tumers syndrom hade karyotypen 45,X. De var således kromatinnegativa.

Hypotes

Mary Lyons hypotes säger att alla supernumerära X-kromosomer (dvs utöver en) inaktiveras och kondenseras till hete-rokromatiskt kromatin, Barr bodies. Antalet Barr bodies blir alltså alltid en mindre än antalet X-kromosomer. Inaktiveringen av en av de två X-kromosomerna hos det kvinnliga fostret sker tidigt, då embryot består av ungefär 5 000 celler vid 16 dagars ålder.

Genetisk mosaik

Vilken av de två X som inaktiveras i varje cell är slumpmässigt. Detta gör att alla kvinnor är en genetisk mosaik med avseende på den aktiva X-kromosomen. Efter det att den slumpvisa inaktivering skett, ärvs denna via samma X-kromosom genom alla mitoser som utgår från samma cell.

Resultatet av denna klonala expansion från de aktiva X kan lätt iaktas hos honkatter som har färganlag för »sköldpaddsteckning». Färganlagen (svart och rostbrunt) är allela på X-kromosomen; hankatter kan därför inte ha sköldpaddsteckning utan blir antingen rostbruna eller svarta. Undantaget är förstås hankatter med XXY-konstitution. Man visste också sedan gammalt att hankatter med sköldpaddsteckning var sterila.

Alla inte inaktiva

Alla gener på den inaktiverade X-kromosomen är dock inte inaktiva; undantagen gäller dem som ligger i de pseudoautosomala regionerna (PAR-1 och -2) i ändarna på X-kromosomens armar samt dessutom enstaka gener i den egentliga könskromosomdelen. De flesta av dessa aktiva gener har homologer på Y-kromosomen.

Gendoseffekter av icke inaktiverade gener kan således förklara varför förlust av en X-kromosom ger Turners syndrom

och extra X-kromosomer ger Klinefelters syndrom.

XIST-genen

Inaktiveringen av X-kromosomen kontrolleras av en gen som fyndigt kallas för XIST och som är aktiv enbart på en inaktiv X-kromosom [11]. Förlust av XIST medför att inaktivering inte kan äga rum [12]. Detta ses ibland i karyotyper innehållande små extra kromosomfragment (s k markörkromosomer) från X-kromosomen där XIST inte har kommit med. Detta medför grav mental utvecklingsrubbing [8, 9]. För många aktiva X-gener är alltså ödesdigert. Förekomst av fler än en hel och aktiv X-kromosom är inte rapporterad och troligen inte förenlig med embryonalutveckling.

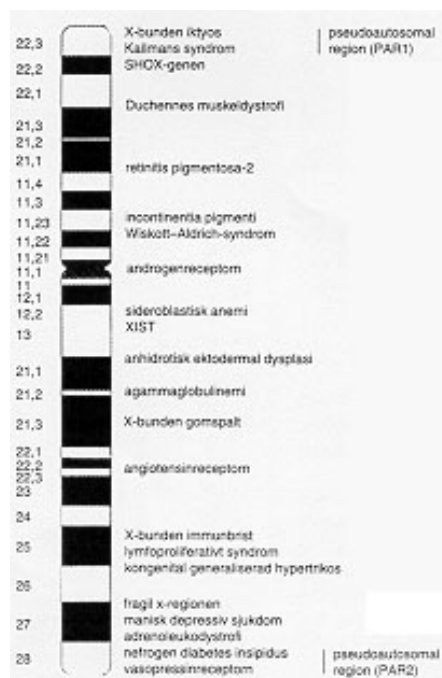
Turners syndrom hos flickor

Man har nyligen vid undersökning av kognitiva funktioner hos flickor med Turners syndrom (45,X) visat att de som fått sin enda X-kromosom från fadern hade signifikant bättre verbal förmåga och social kompetens än de som hade fått den maternella X-kromosomen [13]. Detta antyder att det finns en s k präglad gen(-er) som kodar för bl a »sociala kompetensegenskaper». Denna gen skulle då vara aktiv enbart på den paternella X-kromosomen och undslipper dessutom X-inaktivering. Härmed skulle skillnaden i social kompetens mellan män och kvinnor kunna få sin (del-)förklaring. Män har ju fått sin enda X-kromosom från modern, medan kvinnor även har fått faderns X-kromosom.

Denna hypotes om en präglad gen för »social kompetens» skulle få ytterligare stöd om man kan påvisa motsvarande skillnader vid Klinefelters syndrom. De båda X kommer ju antingen bara från modern eller en vardera från moder och fader.

Olikheter i fenotyp

En alternativ hypotes är att olikheter i fenotyp kan bero på olikheter av mosaicism för celler med abnorma kromosomuppsättningar och på fördelningen i olika organ (t ex i hjärnan). »Kromosomerna» bestäms rutinmässigt från vita blodkroppar i perifert blod, men det är osäkert i vad mån detta är representativt för andra organ. Man kan tänka sig att det med tiden sker en selektiv förlust av celler med abnorma kromosomuppsättningar i den kontinuerligt proliferativa benmärgen. När det gäller Tumers syndrom är en spridd (och obevisad) hypotes att en ren monosomi (för 45,X) inte är förenlig med fortsatt fosterutveckling, och att således alla individer med Turners syndrom egentligen skulle ha en mosaicism för celler med normala eller patologiska kromosomuppsättningar. Detta är i kontrast till fyndet av att fler än hälften av alla individer med Tumers syndrom befinner sig i en ren monosomi för celler med den patologiska kromosomuppsättningen vid kromosombestämmning från perifert blod.



Schematisk bild av X-kromosomen

med bandmönster samt några av de flera hundra kända X-bundna genetiska lokusen markerade. Skillnader i DNAstruktur och färgbarhet utgör grunden för en »geografisk» indelning av varje kromosom i regioner och band, med början vid centromeren och gående utåt bägge riktningar mot telomererna (Xp2 betyder region 2 på X-kromosomens korta arm. Xp21 betyder band 1 i region 2. Xp21.1 betyder subband 1 i band 1 inom region 2 osv). De »pseudoautosomala regionerna» ger X och Y-kromosomerna möjlighet att para sig vid celldelning och meiotisk rekombination. Utväxlingen av gener mellan de parade pseudoautosomala regionerna är i själva verket ovanligt uttalad. Den egentliga könskromosomdelen av X- och Y-kromosomerna kan däremot inte para sig. XIST-lokuset är utgångspunkten för inaktiveringen av könskromosomdelen på alla X-kromosomer utöver en i varje cell. XIST-genen är aktiv på varje inaktiverad X-kromosom.

Ibland nedsatt språklig intelligens

Den kognitiva utvecklingen vid Klinefelters syndrom har varit föremål för ett flertal studier. Dessa visar en överrepresentation av individer med bristande språklig utveckling [2]. Man finner i dessa fall försenad talutveckling och, senare, bristande språkförståelse, dåligt hörselminne och dålig verbaliseringsförmåga. Detta antyder en specifik störning av språkcentra i hjärnan. Annan typ av information baserad på bilder (t ex byggnadsritningar) kan förstås normalt eller bättre än genomsnittligt. Läs- och skrivsvårigheter leder till skolsvårigheter, tillbakadragenhet och social isolering, även om intelligensnivån i övrigt som regel inte är nedsatt. Skolprestationerna står därför ofta inte i samklang med intelligensnivån.

Den allmänna intelligensnivån har i vissa undersökningar rapporterats vara något lägre än den hos syskonen; dessutom förelåg en sämre grovmotorisk koordinationsförmåga. Av Klinefelterpojkar som diagnostiserats vid födelsen har bara 19 procent haft fullskale-IQ < 90.

Det är viktigt att tidigt och kraftfullt stötta de pojkar som visar tecken på bristande språklig och social utveckling. Tidig stimulans på de språkliga och sociala områdena kan troligen väsentligen förbättra livssituationen i vuxen ålder. Det skall betonas att individer med Klinefelters syndrom representerar ett vitt spektrum av IQ-poäng och att även hög eller mycket hög intelligens har rapporterats. Hos Klinefelterindivider med ytterligare supernumerära X-kromosomer, »poly-X-syndrom», är dock en reell mental retardation överrepresenterad, liksom andra kroppsliga stigmata. Detta beror troligen på gendoseffekter av icke inaktiverade gener på de supernumerära X-kromosomerna [8, 9].

Androgenbehandling

Behandling med androgena steroider vid hypogonadism är etablerad sedan ett halvt sekel tillbaka och effekterna i många stycken väl kartlagda. Vid Klinefelters syndrom kan svårigheter att bedöma behovet av behandling vara ett problem. Generellt kan man utgå från att män med syndromet har, eller kommer att utveckla, hypogonadism. Förutom klinisk bedömning - framför allt inriktad på muskelutveckling, sekundärbehåring, psykisk energi och uthållighet - är mätning av testosteron och LH vägledande. Ökade LH-nivåer i kombination med ett status som talar för låg androgeneffekt utgör en klar indikation för testosteronbehandling, även om testosteronvärdet formellt ligger i referensområdet. Män med Klinefelters syndrom har lägre antal androgenre-

Könskromosomer och längd

Det är uppenbart att könskromosomerna innehåller anlag som kodar för kroppslängd. Kvinnor med Tumers syndrom (karyotypen 45,X) har en genomsnittlig kroppslängd som är 18-20 cm kortare än bakgrundspopulationens kvinnor (46,XX). Det räcker med att ha förlust av korta armen av X; t ex att ha en isokromosom för Xq [dvs 46,XJ(Xq)] eller en deletion av Xp [dvs 46,X,del(Xp)] för att få denna grad av kortvuxenhet.

Normala män (46,XY) är genomsnittligt 13 cm längre än kvinnor. Män med Klinefelters syndrom är genomsnittligt 10 cm längre än normala män, och män med karyotypen 47,XXY är ännu något längre än Klinefelter-männen. Klinefelter-män med en extra X-kromosom som är en isokromosom för Xq (och således har en trisomi för X-kromosomens långa arm) har små testiklar, men är snarast något kortvuxna. Det verkar alltså som om anlag för kroppslängd finns på X-kromosomens korta arm (XP).

Fenotypiska män med karyotypen 46,XX, »XX-males», har utvecklats till män för att det testikeldifferentierade anlaget har translokerats till en X-kromosom. Dessa män blir genomsnittligt 170 cm, alltså mitt emellan manlig och kvinnlig kroppslängd.

Man har nyligen påvisat en gen belägen i den pseudoautosomala regionen (PARI) på X- och Y-kromosomernas korta arm och som tros koda för kroppslängd [14]. Genen som kallas SHOX (short stature homeobox containing gene) undslipper inaktivering i likhet med andra gener i PARI. Den finns således normalt i dubbel upplaga. Vid Turners syndrom bortfaller en av SHOX-generna, vid Klinefelters syndrom finns en tredubbel uppsättning aktiva gener. Genom sk gendoseffekter orsakas alltså minskad respektive ökad kroppslängd vid de respektive syndromen. Ytterligare gen(er) som kodar för kroppslängd finns troligen på Y-kromosomen, men väntar på sin upptäckt.

Använd "radbandet" i den kliniska rutinen!

Bestämning av testikelstorleken kan ge viktiga kliniska upplysningar. Volymen är normalt 1 ml under småbarnsåren fram till dess att gonadotropinaktiviteten börjar öka åren före den egentliga pubertetsstarten. Å andra sidan kan påtagligt små testiklar som 0,5 ml under barndomen signalera en

tillväxt, pubesbehåring och begynnade tillväxtspurt. Pubertetsmaximum inkluderande maximal tillväxthastighet och (ofta) gynekomasti sammanfaller med en volym på 12 ml.

Hos vuxna män är testikelvolymen över 16 ml, genomsnittligt 22 ml. Långvuxna män kan ha betydligt större



gonadotropininsufficiens. Testikelstorleken ökar gradvis under prepuberteten; en volym på 4 ml eller S-testosteronnivåer omkring 1 nM förebådar att puberteten snart kommer att sätta fart. Då volymen är 6-8 ml brukar androgenproduktionen ha stigit till (morgon-)nivåer omkring 6 nM, vilket ger kliniska tecken i form av penis-

testiklar. Volymen utgörs övervägande av germinalepitel, varför en väl maskuliniserad man med små testiklar kan antas ha en germinalepitelsskada/gonaddygenesis. Detta bekräftas av ett förhöjt S-FSH-värde. De testosteronproducerande Leydig-cellerna kräver däremot endast ringa volym.

ceptorer per cell, vilket kan förklara det kliniska intrycket av diskrepans mellan androgennivåer och androgenerseffekt.

Det kan således vara motiverat att ge högre doser av testosteron om det kliniska svaret inte är tillfredsställande. Mätning av skeletttäthet kan vara ett bra sätt att säkerställa adekvat terapi vid långtidsuppföljning, och förekomst av låg skelettkoncentration är ytterligare ett skäl att starta behandling. Den sexuella funktionen är relaterad till androgentillgången, men effekten är av tröskelkaraktär och kräver troligen lägre androgennivåer än de som är nödvändiga för att upprätthålla de anabola processer som behövs för bindväv, ben och muskulatur.

Testosteron kan tillföras som injektioner av en testosteronester (enantat), vilket ger en intramuskulär depå. Alternativt kan man ge peroralt testosteronundecanoat eller rent testosteron transdermalt med plåster. De olika metoderna har olika för- och nackdelar och ger olikheter i farmakodynamiskt hänseende. Injektioner ger en betydande variation i S-testosteron under doseringsintervallet och relativt hög grad av konvertering till östrogen. Normaldosering till vuxna är 200 mg testosteron per vecka. Behandling under puberteten är mer kritisk, eftersom könssteroider påverkar tillväxt och skelettmognad, och doserna måste noga anpassas till pubertetsutveckling och tillväxtsituation.

Peroral behandling med testosteronundecanoat är problematisk på grund av stor variation i upptag och låg biotillgänglighet. Den perorala behandlingen ger onormalt höga nivåer av dihydrotestosteron (DHT), som har en annan effektprofil än testosteron. DHT kan inte konverteras till östrogen, varför den specifika östrogenmedierade effekten på skelettet minskar.

Transdermal terapi med plåster har nyligen introducerats på den svenska marknaden. Fördelen med plåsterbehandling är att den imiterar normalfysiologin med avseende på såväl nivåer av testosteron som DHT och östrogen; den ger också en normal dygnsvariation av testosteron. Nackdelen är den höga frekvensen av hudirritationer (50 procent) från plåstret samt den höga preparatkostnaden.

Utvärdering av behandlingseffekter bygger på kliniskt svar, möjligen även på mätning av bentäthet enligt ovan. Serumnivåer ger viss vägledning vid transdermal terapi, men varierar under doseringsintervallet vid intramuskulär tillförsel. Gynekomasti minskar inte med androgenbehandling utan bör åtgärdas kirurgiskt och/eller, i förekommande fall, med vikt-reduktion.

*

Sverige har ännu ingen etablerad patientförening för Klinefelters syndrom. De som är intresserade att få igång en sådan kan höra av sig till Mats Svensson på e-mail: mats.svensson@home.se och ks47xxysweden@home.se

Gonadotropiner bestämdes genom mätning av follikelmognad hos kaniner efter injektion av urinextrakt från patienterna.

Referenser

1. Schwartz DI, Root AW. The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 153-63.
2. Mandoki MW, Sumner GS, Hoffman RP, Riconda DL. A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 167-72.
3. Winter JSD. Androgen therapy in Klinefelter syndrome during adolescence. *Birth Defects: Original Article Series* 1991; 26: 235-45.
4. Bandmann HJ, Breit R, eds. *Klinefelter's syndrome*. Berlin: Springer, 1984.
5. Pecile V, Filippi G. Screening for fra(x) mutation and Klinefelter syndrome in mental institutions. *Clin Genet* 1991; 39: 189-93.
6. Ratcliffe SG, Butler GE, Jones M. Edinburgh study of growth and development of children with sex chromosome abnormalities IV. *Birth Defects: Original Article Series* 1991; 26: 1-44.
7. Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, Robinson A, Faiman C, Winter JSD. Pituitarygonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res* 1985; 19: 82-6.
8. Cole H, Huang B, Salbert BA, Brown J, Howard-Peebles PN, Black SH et al. Mental retardation and Ulrich-Turners syndrome in cases with 45,X/46,X,+mar: Additional support for the loss of the inactivation center hypothesis. *Am J Med Genet* 1994; 52:136-45.
9. Lahn BT, Ma N, Breg WR, Stratton R, Surti U, Page D. Xq-Yq interchange resulting in supernormal X-linked gene expression in severely retarded males with 46,XYq-karyotype. *Nat Genet* 1994; 8: 243-50.
10. Smals AGH, Kloppenborg PWC, Benraad TJ. Plasma testosterone in Klinefelter's syndrome: Diurnal variation and response to ACTH and dexamethasone. *Acta Endocrinol* 1975; 78: 604-12.
11. Lyon MF. Pinpointing the centre. *Nature* 1996; 379: 116-7.
12. Penny GD, Kay GF, Sheardown SA, Rastan S, Brockdorff N. Requirement for Xist in X chromosome inactivation. *Nature* 1996; 379:131-7.
13. Skuse DH, James RS, Bishop DVM, Coppin B, Dalton P, Aamodt-Leeper G et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 1997; 387: 705-8.

14. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997; 16:54-63.

Summary

Klinefelter's syndrome; a common but poorly known sex chromosome anomaly

Lars Hagenäs, Stefan Arver

Läkartidningen 1998; 95: 2686-93.

Although Klinefelter's syndrome is the most common sex chromosome anomaly, affecting one in 5-800 boys, our knowledge of the syndrome is still poor. This is reflected in the paucity of published literature as compared, for example, with the vastly greater number of publications on Turner's syndrome with its lower incidence of 1/2,500 girls.

Klinefelter's syndrome is manifestly underdiagnosed. Existing knowledge mainly derives from cases characterised by prominent symptomatology. Early diagnosis is important if additional support and resources are to be made available to the patient and his family. Testosterone replacement therapy should be initiated as soon as clinical and laboratory evidence becomes available. In selected cases, testosterone treatment can be started already during adolescence. At present, there is no established treatment for the infertility which almost always accompanies the condition.

Correspondence: Lars Hagenäs, MD, Paediatric Endocrinology Laboratory, Karolinska sjukhuset, S-171 76 Stockholm.