

Kirsimari Aaltonen, Matti Hero ja Antti Perheentupa

Klinefelterin oireyhtymä

Klinefelterin oireyhtymä on poikien ja miesten yleisin kromosomien lukumääräpoikkeavuus ja tarkoittaa ylimääräistä X-kromosomia miehellä. Yleisin karyotyyppi on 47,XXY. Esiintyvyys on noin 1/660 vastasyntyntä poikaa. Merkittävä osa (arviolta 50–75 %) näistä miehistä elää elämänsä tietämättä kromosomimuutoksesta, vain noin 10 %:lla oireyhtymä todetaan lapsuus- tai nuoruusiässä. Lähes kaikki ovat hedelmättömiä ja heillä on pienet kivekset ja hypergonadotrooppinen hypogonadismi, muu oirekuva on vaihteleva. Murrosikäisen pojan kivesten pienen koon tulisi herättää oireyhtymän epäily. Vaikka 47,XXY-miehet ovat hedelmättömyyttä lukuun ottamatta usein varsin lieväoireisia, kromosomimuutokseen liittyy suurentuneita sairastumisriskejä. Terveyden säännöllinen ja sairastumisriskit huomioon ottava seuranta nuoruudessa ja läpi aikuisiän on tärkeää. Diagnosoinnista, hoidosta ja seurannasta on tuore eurooppalaisen andrologiyhdistyksen laatima suositus. Varhaisempi tunnistaminen voi auttaa estämään mahdollista sairastumista ja parantamaan elämänlaatua.

Klinefelterin oireyhtymässä yleisin kromosomisto on 47,XXY. Noin 15 %:lla kromosomimuutos todetaan mosaiikkimuotoisena eli se esiintyy vain osassa elimistön soluista, jolloin oirekuva voi olla lievempi (1). Isomat kromosomiylimäärät, kuten 48,XXXY tai 49,XXXXY, ovat paljon harvinaisempia (2,3). Oirekuva on tällöin usein vaikeampi, ja siihen liittyy tyypillisesti myös merkittävä kehityksen viivästyminen tai kehitysvammaisuus.

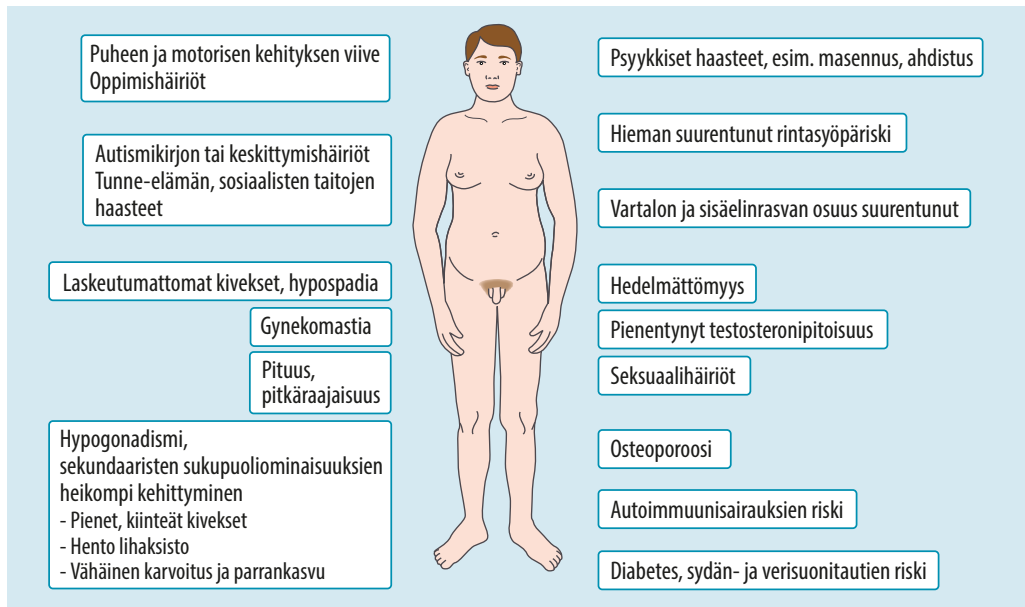
Klinefelterin oireyhtymä ei ole perinnöllinen vaan sattumasta johtuva, yleensä sukusolun jakautumishäiriönä syntyvä kromosomimuutos. Sen yleisyys lisääntyy äidin iän lisääntyessä, ja yhteys myös isän ikään on kuvattu (4). Jos pojalla on Klinefelterin oireyhtymä, hänen sisarusillaan tai mahdollisilla tulevilla sisarusillaan ei ole merkittävästi suurentunutta kromosomipoikkeavuuden riskiä (4). Klinefelterin oireyhtymän esiintyvyydeksi länsimaissa arvioidaan noin 1/660 vastasyntyntä poikaa (1/500–1/1 000) (5). On mahdollista, että kromosomimuutos on selvästi yleisempikin, sillä merkittävä osa tapauksista vaikuttaa nykyäänkin jäävän diagnosoimatta (6,7).

Klinefelterin oireyhtymän genotyyppi-fenotyyppikorrelaatiota ja oirekuvan suuren vaih-

telun taustaa tunnetaan huonosti. Sukukromosomien pseudoautosomaalisen alueen ja X-kromosomin inaktivaatiota välttävien geenien ylimääräinen geenimäärä selittää osaa oireista, parhaiten tunnetaan *SHOX*-geenin vaikutus pituuteen. Mikään yksittäinen geneettinen mekanismi ei näytä selittävän oireita tai niiden vaihtelua, vaan ylimääräinen X-kromosomi johtaa laajaan genomiseen epätasapainoon vaikuttamalla esimerkiksi epigeneettisiin mekanismeihin ja säätelyyn (1).

Diagnostiikka

Klinefelterin oireyhtymä todetaan yleensä verinäytteestä tehtävällä kromosomitutkimuksella (karyotyyppi), jossa havaitaan ylimääräinen X-kromosomi joko kaikissa tutkituissa soluissa tai osassa niistä (mosaiikkimuotoinen). Nykyisin esimerkiksi lapsen rakennepoikkeavuuksien, kehitysvamman tai oireyhtymäepäilyn rutini-nimaisena kromosomitutkimuksena tehdään yleensä tavanomaista kromosomitutkimusta tarkempi molekyylikaryotyyppitutkimus (DNA-mikrosiruilla tehtävä vertaileva genomisen hybridisaatio, array-CGH), jolla todetaan myös pienten kromosominosien puutokset



KUVA. Kliiniset piirteet tai suurentuneet sairastumisriskit Klinefelterin oireyhtymässä.

(deleetiot) tai kahdentumat (duplikaatiot) (8). Tämäkin tutkimus löytää myös kokonaiset ylimääräiset kromosomit, kuten Klinefelterin oireyhtymän ja usein mosaiikkimuodotkin, muttei välttämättä lievää mosaikismia (9). Klinefelterin oireyhtymää epäiltäessä ensisijaiseksi tutkimukseksi suositellaan tavanomaista kromosomitutkimusta (karyotyypin).

Osa Klinefelterin oireyhtymistä voidaan todeta jo raskausaikana äidin verinäytteestä tehtävällä sikiöperäisen DNA:n määrittelyllä (NIPT) tai istukka- tai lapsivesitutkimuksissa (6). Yleensä tällöin kyseessä on sattumalöydös muusta syystä, esimerkiksi sikiön suurentuneen niskaturvotuksen tai rakennepoikkeavuuden takia tehdyssä tutkimuksessa, eikä todettu ylimääräinen X-kromosomi selitä sikiön rakennepoikkeavuutta. Näissä tilanteissa vanhempien on saatava riittävästi tietoa kromosomimuutoksesta ja sen merkityksestä (10). Yleensä tämä toteutetaan perinnöllisyyslääkärin antamana perinnöllisyysneuvontana.

Raskaudenaikaisen diagnoosin varmistamista lapsen verinäytteen kromosomitutkimuksella syntymän jälkeen suositellaan (10). Lisääntyvä sikiödiagnostisten tutkimusten käyttö lisäänee varhaisia diagnooseja ja voi antaa tarkempaa tietoa myös tämän kromosomimuutoksen ylei-

sydestä. Myös silloin, kun lapsen kehitysvamman tai rakennepoikkeavuuden takia tehdyissä kromosomitutkimuksissa havaitaan pojan ylimääräinen X-kromosomi, se ei välttämättä selitä oireita vaan on usein sivulöydös.

Klinefelterin oireyhtymä on siittiöiden täydellisen puuttumisen siemennesteestä eli atsoospermian yleisin tunnistettava syy. Oireyhtymä todetaan tyypillisesti tutkittaessa atsoospermian syytä lapsettomuustutkimuksissa tai selvittäessä murrosiän poikkeavan hidasta kulkua (11). Kromosomitutkimus tulisi tehdä osana atsoospermian tai vaikean oligotsoospermian samoin kuin primaarisen hypogonadismin sekä suurentuneiden seerumin luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuuksien tutkimuksia (10).

Oirekuva eri elämänvaiheissa

Lapsuus- ja kouluikä. Klinefelterin oireyhtymä ei ole yleensä havaittavissa vauvaiässä tai pienenä lapsena. Laskeutumattomat kivekset ja hypospadia ovat hieman tavanomaista yleisempiä, ja penis voi olla pienikokoinen (12). Kivesten koko on hieman keskimääräistä pienempi jo ennen murrosiän alkua. Klinefelterpojat kasvavat usein odotuspituutta pidempinä

ja ovat pitkäraajaisia, ja pituuskasvu kiihtyy kolmen vuoden iästä alkaen (**KUVA**) (13). Oireyhtymälle tyypillinen pienentynyt lihas- ja rasvakudoksen suhde näyttää ilmaantuvan jo lapsuuden aikana (14).

Osalla pojista motoriikan tai puheen kehitys on hieman viiveinen (15). Kouluiässä etenkin lukemiseen tai kirjoittamiseen liittyvien oppimisvaikeuksien riski on suurentunut. Autismin kirjon häiriön piirteitä, aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöitä sekä haasteita sosiaalisissa taidoissa tai tunne-elämässä esiintyy keskimääräistä useammin (16,17). Merkittävä osa Klinefelter-pojista kuitenkin elää lapsuutensa ja käy koulunsa ilman erityisiä haasteita tai tukitoimien tarvetta, tai mahdolliset oireet ovat niin lieviä, ettei pojalla epäillä mitään diagnoosia.

Murrosikä ja nuoruus. Murrosiän kehitys käynnistyy yleensä tavanomaisesti. Testosteronituotanto käynnistyy, mutta murrosiän keskivaiheilla gonadotropiinien FSH:n ja LH:n pitoisuudet lisääntyvät poikkeavan suuriksi merkinä kivesten vajaatoiminnasta. Noin 60 %:lla Klinefelter-pojista seerumin testosteronipitoisuudet pysyvät normaalialueella (yli 10 nmol/l), vaikkakin tyypillisesti sen alatasolla (18). Siten hypergonadotropiinen tila kompensoi kivesten Leydigin solujen vajaatoimintaa useilla Klinefelter-pojilla. Tämä sallii murrosiän ulkoisten merkkien spontaanin etene-
misen, mutta murrosiän loppuvaiheen etene-
minen saattaa jäädä vajaaksi.

Klinefelter-poikien lihaksisto on usein hento, ja heidän partansa ja muun karvoituksensa kasvu voi olla normaalia vähäisempää. Oireyhtymän yleisin ja spesifisin piirre ovat murrosikäisen pojan murrosiän asteeseen nähden pienikokoiset kivekset, joiden pitäisi herättää Klinefelter-epäily ja johtaa kromosomien tutkimiseen. Kivesten kasvu usein etenee jonkin verran murrosiän alussa, minkä jälkeen kivekset pienentyvät tyypillisesti alle 5 ml:n kokoisiksi. Samanaikaisesti kivesten Sertolin solujen merkkiaineen inhibiini B:n pitoisuus pienenee ja on murrosiän lopulla lähes aina mittaamattoman pieni (19).

Osalla Klinefelter-pojista on gynekomastiaa, joka on useimmiten lievää ja ohimenevää eikä vaadi toimenpiteitä. Aikuispituus on yleensä

hieman odotuspituutta pidempi (keskimäärin noin 186 cm) (15,20). Klinefelterin oireyhtymää ei yleisesti pidetä esteenä asepalvelukselle.

Aikuisuus. Klinefelter-miehillä todetaan käytännössä aina atsoospermia. Kirjallisuudessa on kuvattu yksittäisiä tapauksia, joissa siittiöitä olisi nähty pian murrosiän kehityksen jälkeen, mutta kyse on poikkeuksista, joiden taustalla on mahdollisesti mosaiikkimuotoinen kromosomimuutos.

Löydöksenä on klassinen hypergonadotropiinen hypogonadismi eli primaarinen kivesten vajaatoiminta (21,22). Testosteronipitoisuudet voivat olla varsin normaalit tai hyvin pienet, jopa 1–2 nmol/l. Seerumin gonadotropiinipitoisuudet ovat kuitenkin tyypillisesti selvästi normaalia suuremmat, erityisesti FSH-pitoisuus voi olla jopa kymmenkertainen normaaliin verrattuna. Kivekset ovat säännönmukaisesti huomattavasti normaalia pienemmät, ja tämän löydöksen tulisi aikuisenkin miehen osalta jo sellaisenaan herättää epäilyn kivesten toiminnan poikkeavuudesta ja johtaa hedelmällisyyden ja hormonipitoisuuksien selvittelyyn.

Vartalon ja sisäelinrasvan osuus on Klinefelterin oireyhtymässä yleensä lisääntynyt, ja tyyppin 2 diabeteksen sekä sydän- ja verisuonitautien riskit ovat suurentuneet (23–26). Osteopenia tai osteoporoosi todetaan noin 40 %:lla, eikä näiden toteaminen välttämättä korreloi seerumin testosteronipitoisuuden kanssa (27). Autoimmuunisairauksien, kuten reuman, Sjögrenin oireyhtymän ja systeemisen lupus erythematosuksen (SLE), riski on jonkin verran suurentunut (28).

Seksuaalihäiriöitä, esimerkiksi heikentynyttä libidoa tai erektiohäiriöitä, esiintyy hieman tavanomaista useammin (29). Testosteronihoito korjaa niitä mutta ei välttämättä täysin, ainakaan erektiohäiriötä. Psykykkisten oireiden, kuten masennuksen ja ahdistuksen, riski on aikuisiällä suurentunut (30). Suurentuneen estrogeenipitoisuuden vuoksi riski sairastua rintasyöpään saattaa olla hieman suurentunut, mutta absoluuttinen riski on pieni (noin 1–3 %), eikä rutiinimaisesta kuvantamisseurannasta ole suositusta (31). Myös joidenkin muiden syöpien, kuten välikarsinan itusolukasvaimien riski saattaa olla hieman suurentunut, yhteys kiveskas-

TAULUKKO 1. Testosteronivalmisteiden käyttö (33).

Valmiste	Aloitussannos murrosiän käynnistämiseksi	Aikuisten annos	Hyödyt	Haitat
Intramuskulaariset				
Testosteroni (testosteronienantaatti, Testoviron ¹ tai testosteroniesteriseos Sustanon)	(25–)50 mg kuukausittain, 50 mg:n lisäys 6–12 kk:n välein	150–250 mg 2–4 viikon välein	Hyvä hoitomyöntyvyys: eniten näyttöä ja kokemusta käytöstä murrosikäisten hoidossa	Ei-fysiologinen, pistos kivulias
Testosteroniundekanoaatti (Nebido)	Ei tutkimustietoa	750–1 000 mg 10–14 viikon välein	Tasainen seerumin testosteronipitoisuus, harvemmin pistettävä	Pistos kivulias, ei näyttöä käytöstä murrosiässä
Transdermaaliset				
Testosteronigeeli (Testavan, Testogel, Tostran, Androtopic)	2 %: 0,5 g (10 mg/vrk)	2 %: 2–4 g (40–80 mg/vrk)	Jäljittelee normaalia fysiologiaa, kivuton	Siirtyminen toiseen ihmiseen mahdollista

¹Erityislupavalmiste

vaimiin on epäselvä. Klinefelterin oireyhtymä näyttää lyhentävän elinajan odotetta noin 2–3 vuodella (24,25).

Hoito

Klinefelterin oireyhtymässä osa pojista tarvitsee lapsuus- ja kouluiässä puheterapiaa tai oppimisen tukitoimia. Arvio näiden tarpeesta tulee tehdä herkästi. Jos kromosomimuutos on tiedossa jo lapsuudessa, poika ohjataan lastenendokrinologin arvioon ennen oletettua murrosiän alkamista (noin 10–12-vuotiaana). Murrosiän ajoitus ei 47,XXY-pojilla eroa 46,XY-poikien aikataulusta (32). Murrosiän kehitystä seurataan sekä kliinisesti (murrosiän aste Tannerin asteikolla, kivesten koko, pituus, paino, mittasuhteet) että laboratoriomäärityksin (seerumin LH- ja FSH-pitoisuudet sekä massaspektrometrillä menetelmällä mitattu testosteronipitoisuus aamulla ennen kello kymmentä otetusta näytteestä) yksilöllisellä frekvenssillä.

Testosteronihoitoa suositellaan, jos murrosiän käynnistyminen tai eteneminen on viiveistä tai jos todetaan hypogonadismin oireita ja pienentynyt seerumin testosteronipitoisuus (tyypillisesti alle 10 nmol/l murrosiän loppupuolella tai nuorella aikuisella) yhdessä poikkeavan suuren seerumin LH-pitoisuuden (yli 10 IU/l) kanssa (TAULUKKO 1). Tuoreessa Klinefelterin oireyhtymän hoitosuosituksessa ei suositella testosteronihoitoa kompensoituneen, oireetto-

man hypergonadotrooppisen hypogonadismin yhteydessä puutteellisen tutkimusnäytön vuoksi (10).

Murrosiän kehityksen seurannan yhteydessä nuoren tulee saada ikätasonsa mukainen ohjeistus hedelmällisyyteen liittyvistä asioista ja hoitomahdollisuuksista. Keskustelu hedelmällisyydestä ja mahdollisuudesta jättää siemennestenäyte on suositeltavaa käydä ennen testosteronihoidon aloitusta, koska testosteronihoito lamaa endogeenistä LH-eritystä ja siten mahdollisesti jäljellä olevaa spermatogeneesiä. Jos siemennestenäytteessä todetaan liikkuvia siittiöitä, näyte pakastetaan myöhempää käyttöä varten. Kuitenkin vain osa 47,XXY-pojista on nuoruusiässä kypsiä tekemään tulevaisuuden hedelmällisyyteen liittyviä päätöksiä. Heitä ei myös tule painostaa siihen, koska satunnaisesti kontrolloitua tutkimusnäyttöä nuoruusiän testosteronihoidon vaikutuksesta myöhemmän aikuisiän spermatogeneesiin ei ole.

Vaikean gynekomastian kirurgista hoitoa voidaan harkita, mutta se on harvoin tarpeen (34). Aikuisena testosteronihoito vaikuttaa hyödyttävän ainakin niitä miehiä, joilla todetaan hypogonadismi (10,35). Hoito suositellaan toteuttamaan kuten hypogonadismin hoito yleensäkin (TAULUKKO 1). Testosteronihoito useimmiten kohentaa hypogonadisen miehen elämänlaatua.

47,XXY-miehelle tai tarvittaessa perheelle tulee tarjota mahdollisuus perinnöllisyysneuvontaan, jossa käydään läpi kromosomimuu-

TAULUKKO 2. Ehdotus aikuisen Klinefelter-miehen seurannasta eurooppalaisen hoito- ja seurantasuosituksen perusteella (10). Seuranta voidaan yleensä toteuttaa perusterveydenhuollossa, tarvittaessa erikoissairaanhoidon konsultoiden ja yksilöllistä harkintaa käyttäen.

Seurantamenetelmä	Seurannan ajankohta
Kliininen tutkimus (myös kivekset ja rintarauhaskudos)	Vuosittain (tarvittaessa rintarauhasen tai kivesten kaikkokuvaus)
Metabolinen profiili (paino, vyötärönympäryys, verenpaine, verengluukoosin paastoarvo, HbA _{1c} - ja lipidiarvot)	Vuosittain ¹
Psyykkisen tai kognitiivisen tuen tarve	Tarvittaessa yksilöllisesti
Seerumin testosteroni- ja LH-pitoisuudet	Ainakin vuosittain, LH yksilöllisen harkinnan mukaan, jos testosteronihoito on aloitettu ²
Seerumin D-vitamiinipitoisuus ja plasman kalsiumpitoisuus	Ensimmäisellä arviointikerralla ja sen jälkeen yksilöllisen arvion mukaan
Hedelmällisyys	Varmista, että riittävä informaatio on annettu, ja ohjaa tarvittaessa hedelmättömyyden hoidon arvioon
Tromboosiprofylaksin tarpeen arvio	Riskitilanteissa (esimerkiksi ennen pitkää lentomatkaa)
EKG ja QT-ajan määrittäminen	Ensimmäisellä arviointikerralla ja sen jälkeen yksilöllisen arvion mukaan
Luuntiheysmittaus ja murtumariskin arvio	Ensimmäisellä arviointikerralla ja sen jälkeen yksilöllisen arvion mukaan ³

¹Seurantatiheyttä voidaan arvioida yksilöllisesti ikä huomioiden, riskitekijöiden hoito tarvittaessa.

²Testosteronihoito tarvittaessa, sen toteutus ja seuranta kuten hypogonadismin yhteydessä yleensä

³Osteoporoosin hoito tarvittaessa

LH = luteinisoiva hormoni

toksen syntymekanismia, merkitystä miehen itsensä elämässä ja perheessä. Oikea tieto todetun kromosomuutoksen merkityksestä auttaa sopeutumaan tilanteeseen ja on tärkeää jo nuorillekin. Myös ohjaaminen vertaistuen piiriin tai ainakin siitä informoiminen tulee muistaa.

Seuranta

Klinefelter-miehet hyötyvät terveydentilansa kokonaisvaltaisesta seurannasta myös aikuisiässä oireyhtymään liittyvien suurentuneiden sairastumisriskien hallinnassa pitämiseksi (**TAULUKKO 2**). Seuranta voidaan yleensä toteuttaa perusterveydenhuollossa. Veren glukoosi- ja lipidiarvojen säännöllistä seuranta suositellaan. Elintapaneuvonta sekä mahdollisen diabeteksen, ylipainon ja dyslipidemian hyvä hoito on tärkeää.

Seurannassa tulee huomioida myös muut suurentuneet sairastumisriskit, kuten osteoporoosin ja autoimmuunisairauksien sekä psyykkisen sairastavuuden (masennus, ahdistusoireet) riskit, jotta näiden osalta osataan herkästi tehdä tarvittavat tutkimukset ja ohjata potilas

hoitoon mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Jos Klinefelter-miehellä ei aikuisena ole testosteronihoitoa käytössään, LH- ja testosteronipitoisuuksia sekä mahdollisia hypogonadismin oireita suositellaan seuraamaan säännöllisesti, esimerkiksi kerran vuodessa.

Klinefelter-poikien ja -miesten seurannasta on laadittu kansainvälisiä suosituksia, joista tuorein on eurooppalainen andrologiyhdistyksen diagnostiikka-, hoito- ja seurantasuositus (10).

Lapsettomuuden hoito

Nykyhoidot mahdollistavat biologisen vanhemmuuden huomattavalle osalle Klinefelter-miehistä täydellisestä atsoospermiasta huolimatta. Mikroskooppiavusteisen kiveskirurgian (mikro-TESE) avulla on mahdollista löytää siittiöitä hiukan yli puolelta Klinefelter-miehistä (36). Pienelläkin siittiömäärällä on mahdollista saada aikaiseksi raskaus koeputkihedelmoityksessä mikrohedelmoityshoidolla (ICSI).

Suomessa Klinefelter-miesten mikro-TESE:llä löytyneiden siittiöiden avulla saatiin ensimmäinen raskaus aikaiseksi Tyksissä vuon-

Ydinasiat

- ▶ Klinefelterin oireyhtymä johtuu ylimääräisestä X-kromosomista pojalla tai miehellä.
- ▶ Yleisyydestään huolimatta se jää usein tunnistamatta tai tunnistetaan vasta aikuisena.
- ▶ Tähän kromosomimuutokseen liittyvät yleensä aina hypergonadotrooppinen hypogonadismi, pienikokoiset kivekset ja siittiöiden puutteesta johtuva hedelmättömyys.
- ▶ Mikroskooppiavusteisella kiveskirurgialla sekä koeputkihedelmöityksellä ja mikrohedelmöityshoidolla biologinen vanhemmuus on mahdollista osalle Klinefelter-miehistä.
- ▶ Varhaisempi tunnistaminen voi auttaa sairauden ehkäisemisessä, oireiden ja sairauden oikea-aikaisessa hoitamisessa sekä auttaa poikia ja miehiä ymmärtämään tilannettaan.

na 2013. Klinefelter-miehille on mikro-TESE:n avulla löytäneillä siittiöillä syntynyt lapsia arviolta hieman yli kymmeneen perheeseen. Lapsettomuushoitoja on tehty noin 20 Klinefelter-miehen siittiöillä, ja munasolujen hedelmöityminen ja raskaustulokset vastaavat muiden kivesbiopsiamenetelmien avulla tehtyjen hoitojen tuloksia.

Siittiöiden löytymisen todennäköisyyden ajatellaan heikkenevän iän myötä, ja siksi ajatellaankin, että kivesleikkaus olisi perusteltua tehdä mieluiten jo pian täysi-ikäisyyden myötä. Tätä varhaisemmassa iässä tehtyjen leikkausten tulokset eivät tue käytäntöä toimenpiteen tekemisestä jo teini-iässä, päinvastoin tulokset ovat olleet huonompia (37). Nuorella aikuisiällä toteutettu mikro-TESE mahdollistaa myöhemmin usein tarvittavan testosteronihoidon aloittamisen ilman huolta testosteronihoidon siittiötuotannon pysäyttävästä vaikutuksesta.

Siittiöiden talteen ottamista tulisi aina pohtia huolellisesti ennen kuin Klinefelter-pojalle aloitetaan testosteronihoido. Usein testosteronituo-

tantoa on mahdollista parantaa vaarantamatta siittiöiden löytymistä (esimerkiksi antiestrogenit tai aromataasin estäjät). Pohdittaessa siittiöiden mahdollista pakastamista osana hedelmöityshoitoja tulee huomioida hedelmöityshoitoja koskeva lainsäädäntö ja hoidon toteuttamisen edellytykset. Klinefelter-miesten siittiöiden kromosomisto on tutkimusten mukaan normaali 23,X tai 23,Y, eikä merkittävää huolta jälkeläisten kromosomipoikkeavuuden riskistä näyttäisi tähän mennessä kertyneen tiedon perusteella olevan (38,39). Sikiötutkimusten mahdollisuuden tarjoamisesta ei ole selvää suositusta, mutta perinnöllisyysneuvontaa suositellaan (10).

Lopuksi

Klinefelterin oireyhtymä on varsin yleinen kromosomimuutos, jonka oirekuva vaihtelee mutta joka aiheuttaa miehelle hedelmättömyyden. Nykyhoidot mahdollistavat biologisen vanhemmuuden yhä useammalle sitä toivovalle Klinefelter-miehelle, mutta vaativat siittiöiden keräämistä mikroskooppiavusteisella kiveskirurgialla sekä koeputkihedelmöitystä ja mikrohedelmöityshoitoa.

Arviolta jopa puolet miesten 47,XXY-kromosomimuutoksista jää edelleen tunnistamatta, ja vain noin 10 %:lla se havaitaan ennen murrosikää. Tehokkaampi ja varhaisempi tunnistaminen voi auttaa hoitamaan oireita oikea-aikaisesti ja ehkäisemään komplikaatioita. Se voi myös auttaa poikia ja miehiä ymmärtämään tilannettaan, esimerkiksi oppimisvaikeuksiaan tai hedelmättömyyttään. Hoidosta ja seurannasta on kansainvälisiä suosituksia. ■

KIRSIMARI AALTONEN, LT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri

Kustannus Oy Duodecim, Lääkärin tietokannat
TAYS, perinnöllisyyspoliklinikka

MATTI HERO, osastonylilääkäri, LT, dosentti, lastentautien ja lastenendokrinologian erikoislääkäri
HUS, Uusi lastensairaala

ANTTI PERHEENTUPA, osastonylilääkäri, LT, dosentti, synnytysten ja naistentautien erikoislääkäri
Tyks, naistenklinikka, Turun yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Helka Parviainen

KIRJALLISUUTTA

1. Skakkebaek A, Viuff M, Nielsen MM, ym. Epigenetics and genomics in Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;184:216–25.
2. Tartaglia N, Ayari N, Howell S, ym. 48, XXY, 48, XXXY and 49, XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 2011;100:851–60.
3. Blumling AA, Martyn K, Talboy A, ym. Rare sex chromosome variation 48,XXYY: an integrative review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;184:386–403.
4. MacDonald M, Hassold T, Harvey J, ym. The origin of 47,XXY and 47,XXX aneuploidy: heterogeneous mechanisms and role of aberrant recombination. *Hum Mol Genet* 1994;3:1365–71.
5. Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. The epidemiology of sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;184:202–15.
6. 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.
7. Kohva E, Miettinen PJ, Taskinen S, ym. Disorders of sex development: timing of diagnosis and management in a single large tertiary center. *Endocr Connect* 2018;7:595–603.
8. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, ym. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86:749–64.
9. Ballif BC, Rorem EA, Sundin K, ym. Detection of low-level mosaicism by array CGH in routine diagnostic specimens. *Am J Med Genet A* 2006;140:2757–67.
10. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, ym. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology* 2021;9:145–67.
11. Ferlin A, Dipresa S, Delbarba A, ym. Contemporary genetics-based diagnostics of male infertility. *Expert Rev Mol Diagn* 2019;19:623–33.
12. Aksglaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K, ym. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr* 2011;100:793–806.
13. Lauffer P, Kamp GA, Menke LA, ym. Towards a rational and efficient diagnostic approach in children referred for tall stature and/or accelerated growth to the general paediatrician. *Horm Res Paediatr* 2019;91:293–310.
14. Aksglaede L, Molgaard C, Skakkebaek NE, ym. Normal bone mineral content but unfavourable muscle/fat ratio in Klinefelter syndrome. *Arch Dis Child* 2008;93:30–4.
15. Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999;80:192–5.
16. Tartaglia NR, Ayari N, Hutaff-Lee C, ym. Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with sex chromosome aneuploidy: XXY, XXX, XYY, and XXXY. *J Dev Behav Pediatr* 2012;33:309–18.
17. Urbanus E, Swaab H, Tartaglia N, ym. The behavioral profile of children aged 1-5 years with sex chromosome trisomy (47,XXX, 47,XXY, 47,XYY). *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;184:444–55.
18. Rohayem J, Nieschlag E, Zitzmann M, ym. Testicular function during puberty and young adulthood in patients with Klinefelter's syndrome with and without spermatozoa in seminal fluid. *Andrology* 2016;4:1178–86.
19. Wikstrom AM, Dunkel L. Testicular function in Klinefelter syndrome. *Horm Res* 2008;69:317–26.
20. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, ym. Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:1206–12.
21. Aksglaede L, Andersson AM, Jørgensen N, ym. Primary testicular failure in Klinefelter's syndrome: the use of bivariate luteinizing hormone-testosterone reference charts. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:276–81.
22. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, ym. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1715–44.
23. Gravholt CH, Jensen AS, Høst C, ym. Body composition, metabolic syndrome and type 2 diabetes in Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 2011;100:871–7.
24. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, ym. Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:20–30.
25. Chang S, Skakkebaek A, Davis SM, ym. Morbidity in Klinefelter syndrome and the effect of testosterone treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;184:344–55.
26. Davis SM, DeKlotz S, Nadeau KJ, ym. High prevalence of cardiometabolic risk features in adolescents with 47,XXY/Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;184:327–33.
27. Ferlin A, Schipilliti M, Di Mambro A, ym. Osteoporosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010;16:402–10.
28. Panimolle F, Tiberti C, Granato S, ym. Evidence of increased humoral endocrine organ-specific autoimmunity in severe and classic X-chromosome aneuploidies in comparison with 46,XY control subjects. *Autoimmunity* 2018;51:175–82.
29. Ferlin A, Selice R, Angelini S, ym. Endocrine and psychological aspects of sexual dysfunction in Klinefelter patients. *Andrology* 2018;6:414–9.
30. Fjermestad KW, Huster R, Thunberg C, ym. Neuropsychological functions, sleep, and mental health in adults with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020;184:482–92.
31. Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 2011;100:814–8.
32. Tanner M, Miettinen PJ, Hero M, ym. Onset and progression of puberty in Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;96:363–70.
33. Nordenström A, Ahmed SF, van den Akker E, ym. Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol* 2022;186:G9–49.
34. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, ym. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology* 2019;7:778–93.
35. Pizzocaro A, Vena W, Condorelli R, ym. Testosterone treatment in male patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2020;43:1675–87.
36. Klami R, Mankonen H, Perheentupa A. Siittiöitä suoraan kivestä? *Duodecim* 2018;134:1897–903.
37. Gies I, Oates R, De Schepper J, ym. Testicular biopsy and cryopreservation for fertility preservation of prepubertal boys with Klinefelter syndrome: a pro/con debate. *Fertil Steril* 2016;105:249–55.
38. Miki T, Nagayoshi M, Takemoto Y, ym. Genetic risk of Klinefelter's syndrome in assisted reproductive technology. *Reprod Med Biol* 2017;16:188–95.
39. Madureira C, Cunha M, Sousa M, ym. Treatment by testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection of 65 azoospermic patients with non-mosaic Klinefelter syndrome with birth of 17 healthy children. *Andrology* 2014;2:623–31.

SIDONNAISUDET

Kirsimari Aaltonen: Luottamustoimet (Valviran raskauden keskeyttämis- ja sterilöimisasioiden lautakunta, Suomen Perinnöllisyyslääkäriyhdistys)

Matti Hero: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Blueprint genetics, Pfizer, Merck), muut sidonnaisuudet (Novo Nordisk, kliiniseen lääketutkimukseen osallistuminen)

Antti Perheentupa: Apuraha (Forendo Pharma Ltd, Organon R&D Finland), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Ferring, Merck, Gedeon Richter), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Gedeon Richter, Ferring, Merck), luottamustoimet (Pohjoismainen Fertilitteettiyhdistys, International Federation of Fertility Societies (IFFS), Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica), hankkeet (Palko, lisääntymislääketieteen jaosto), muut sidonnaisuudet (Ferttia, Olo Health Ltd, Aura Klinikka)