

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME KLINEFELTER

UNIDAD DE SOPORTE AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

SUB UNIDAD DE SOPORTE AL DIAGNÓSTICO - GENÉTICA



Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Sub Unidad de Soporte al Diagnóstico-Genética	<ul style="list-style-type: none">• Unidad de Soporte al Diagnóstico y Tratamiento• Sub Unidad de Soporte al Diagnóstico• Unidad de Gestión de la Calidad	Dra. Elizabeth Zulema Tomás Gonzáles de Palomino Directora General del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico Genético del Síndrome Klinefelter

Índice

I. Finalidad.....	4
II. Objetivo	4
III. Ámbito de Aplicación.....	4
IV. Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Klinefelter	5
4.1. Nombre y Código.....	5
V. Consideraciones Generales	5
5.1. Definición	5
5.2. Etiología	5
5.3. Fisiopatología	6
5.4. Aspectos Epidemiológicos.....	6
5.5. Factores de Riesgo Asociado	7
5.5.1. Medio Ambiente	7
5.5.2. Estilos de Vida.....	7
5.5.3. Factores Hereditarios	7
VI. Consideraciones Específicas	8
6.1. Cuadro Clínico:	8
6.1.1. Signos y síntomas	9
6.1.2. Interacción Cronológica.....	9
6.1.3. Gráficos diagramas o fotografías.....	10
6.2. Diagnóstico	12
6.2.1. Criterios de Diagnóstico.....	12
6.2.2. Diagnóstico diferencial.....	12
6.3. Exámenes Auxiliares.....	12
6.3.1. De Patología Clínica	12
6.3.2. De imágenes	12
6.3.3. De exámenes especiales complementarios.....	13
6.4. Manejo según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva.....	13
6.4.1. Medidas generales y preventivas	13
6.4.2. Terapéutica	13
6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento.....	13
6.4.4. Signos de alarma	14



Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Klinefelter

6.4.5. Criterios de Alta.....14

6.4.6. Pronóstico14

6.5. Complicaciones14

6.6. Criterios de Referencia y Contrarreferencia.....14

6.7. Fluxograma:.....16

VII. Anexos.....17

VIII. Referencias Bibliográficas19



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Klinefelter

I. Finalidad

El presente documento tiene la finalidad de establecer una herramienta de diagnóstico y manejo multidisciplinario del Síndrome Klinefelter en pacientes pediátricos que acuden al Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, para garantizar una atención integral y de calidad.

II. Objetivo

- La presente guía tiene como objetivos principales la sistematización de criterios diagnósticos y de manejo para la condición de Síndrome Klinefelter, para lograr una adecuada prevención y prevenir riesgos y complicaciones de esta entidad en pacientes de edad pediátrica que se atienden en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

III. Ámbito de Aplicación

La presente Guía de Práctica Clínica tiene aplicación en la Unidad de Soporte al Diagnóstico y Tratamiento, Sub Unidad de Soporte al Diagnóstico-Genética, del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, establecimiento de salud altamente especializado (categoría III-2) del Ministerio de Salud.

La Guía está dirigida para el personal médico especialista en genética, pediatría, endocrinología y otros profesionales de la salud involucrados en la atención de los pacientes pediátricos con Síndrome Klinefelter.

Estos lineamientos pueden aplicarse en los establecimientos de salud de segundo y tercer nivel de atención que brinden atención al paciente con síndrome Klinefelter, y cuenten con los recursos necesarios y la especialidad para la atención.



IV. Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Klinefelter

4.1. Nombre y Código

Se encuentra en la x clasificación internacional de enfermedades CIE 10, en el capítulo Q.98 de otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo masculino, no clasificadas en otra parte, como:

-SÍNDROME KLINEFELTER, CARIOTIPO 47, XXY	Q98.0
-SÍNDROME KLINEFELTER, HOMBRE CON MÁS DE DOS CROMOSOMAS X	Q98.1
-SÍNDROME DE KLINEFELTER, HOMBRE CON CARIOTIPO 46, XX	Q98.2
-SÍNDROME KLINEFELTER, NO ESPECIFICADO	Q98.4

V. Consideraciones Generales

5.1. Definición

El Síndrome Klinefelter es una condición genética que se presenta debido a la presencia de uno o más cromosomas sexuales femeninos adicionales en un varón. El espectro clínico de los pacientes con Síndrome Klinefelter incluye: ginecomastia, infertilidad y predisposición al cáncer o trastornos del comportamiento, entre otros.

La causa más frecuente de deficiencia androgénica es explicada por esta condición; y se caracteriza por disminución de producción de testosterona (deficiencia androgénica) y alteración de espermatogénesis (azoospermia). Pese a las múltiples manifestaciones que pueden presentarse en este tipo de pacientes, la mayoría de ellos pueden pasar desapercibidos puesto que no suelen manifestar síntomas o signos.

El paciente que presenta el Síndrome Klinefelter tiene derecho a recibir atención médica integral, de endocrinología, psicología y otras especialidades que aseguren el aprovechamiento máximo de sus facultades y aptitudes.

5.2. Etiología

El Síndrome Klinefelter es una condición genética debida a la presencia de un cromosoma Y, y de dos o más cromosomas X. La causa es una alteración de la disyunción meiótica, donde los gametos pueden tener trisomías o monosomías, y lo

cual en el momento de la fecundación dará lugar a un producto con cariotipo asociado a Síndrome Klinefelter. Se ha reportado que la no-disyunción meiótica es similar para el caso de gametos paternos y maternos en este tipo de condición genética(1). Se postula que esta desregulación de la disyunción meiótica de los cromosomas sexuales se dé por una alteración de la recombinación en la región pseudoautosómica e los cromosomas sexuales X e Y(2).

5.3. Fisiopatología

La fisiopatología del Síndrome Klinefelter no está dilucidada completamente, sin embargo, los síntomas y signos que encontramos en esta condición se deben en la mayoría de los casos por un exceso de material genético proveniente del cromosoma X. Se conoce que el gen del receptor androgénico (AR) está localizado en el cromosoma X. Este gen tiene una región polimórfica de repeticiones CAG en el exón 1; y cuyo número de repeticiones está relacionado inversamente a la respuesta de este receptor por el estímulo androgénico. Asimismo, las características de Síndrome Klinefelter—i.e. talla alta, osteopenia, ginecomastia, volumen testicular disminuido— se han asociado a repeticiones grandes de CAG en el gen AR(3)..

5.4. Aspectos Epidemiológicos

El síndrome Klinefelter corresponde a la anomalía numérica de los cromosomas sexuales más frecuente en el ser humano. Según estudios en población anglosajona, se estima una prevalencia para el Síndrome Klinefelter que va desde 1 en 500 a 1 en 1000 recién nacidos vivos(4–6). Sin embargo, 75% de los casos no son diagnosticados debido a la baja expresividad y variabilidad de manifestaciones clínicas(5). Pese a las múltiples manifestaciones que pueden presentar, hasta el 70% de los pacientes pueden pasar desapercibidos.

Existen variantes citogenéticas del Síndrome Klinefelter, tales como:

- Síndrome Klinefelter, cariotipo 47,XXY: En el 80 a 90% de los casos esta será la fórmula presentada por un paciente con síntomas o signos de Síndrome Klinefelter(12–14).
- Síndrome Klinefelter, con más de dos cromosomas X: En este grupo encajan las fórmulas de cariotipo tales como: 48,XXYY, 48,XXXY, ó 49,XXXXY, entre otros(7,8).



- Síndrome Klinefelter, no especificado: En este grupo podemos encontrar las variantes raras de presentación en anillo, traslocaciones (e.g. 47,X,der(X),Y), isocromomas Xq, mosaicos, entre otros(7).

Cabe resaltar que mientras más complejo sea un cariotipo o más cromosomas "X" tenga un paciente con Síndrome Klinefelter, existen más síntomas o signos marcados: por ejemplo discapacidad intelectual o anomalías endocrinológicas, entre otros(7,8).

5.5. Factores de Riesgo Asociado

La edad materna avanzada se ha reportado como un factor de riesgo para tener un niño con Síndrome Klinefelter, la edad paterna aún no tiene una evidencia concreta.

5.5.1. Medio Ambiente

Factores ambientales asociados con la disregulación de la disyunción meiótica en los padres, podrían estar asociados a que los progenitores tengan hijos con una aneuploidía, entre ellos Síndrome Klinefelter.

5.5.2. Estilos de Vida

Factores de estilos de vida de los padres asociados con la disregulación de la disyunción meiótica en los padres, podrían estar asociados a que los progenitores puedan tener hijos con una aneuploidía, entre ellos Síndrome Klinefelter.

5.5.3. Factores Hereditarios

Los cromosomas son estructuras de ácido desoxirribonucleico (ADN) que se encuentran en el núcleo de todas las células del organismo. Los cromosomas contienen aproximadamente 30,000 genes, que llevan la información para el desarrollo, funcionamiento y características de cada individuo. Estos genes se encuentran distribuidos en los 46 cromosomas que presenta el ser humano. Cada cromosoma tiene un brazo corto denominado "p", un brazo largo denominado "q" y una estructura que une a ambos llamada centrómero.

El ser humano tiene 23 pares de cromosomas, siendo par 23 correspondiente a los cromosomas sexuales, XY para los varones y dos cromosomas X para las mujeres (figura 1). La fórmula de cariotipo del paciente con Síndrome Klinefelter es diferente, como veremos a continuación; y dependiendo de lo que posea genéticamente, su clínica puede cambiar.

Hasta la fecha no se han encontrado estudios que demuestren si los padres con Síndrome Klinefelter pueden tener hijos con el mismo síndrome, porque casi la totalidad de pacientes son infértiles. Por otra parte, el origen del cromosoma “X” adicional depende del tipo de alteración citotegénica. Así por ejemplo, para el casos de pacientes con fórmulas 47,XXY(10) así como 48,XXXXY(11), el origen de los cromosomas extras proviene en el 50% de los progenitores. Sin embargo, en otro paciente con el mismo síndrome pero con fórmula 48,XXYY, el origen de los cromosomas sexuales es del 100% paternos(11–14). En un paciente con fórmula 49,XXXXY(11), el origen de los cromosomas sexuales sobrantes provienen de la madre. La mayoría de los pacientes con esta condición tienen fórmula de cariotipo de 47,XXY (ver figura 2); aunque pueden haber variantes del Síndrome Klinefelter con fórmulas diferentes (ver figura 3).

VI. Consideraciones Específicas

6.1. Cuadro Clínico:

El diagnóstico clínico del Síndrome Klinefelter se plantea en base a las características siguientes:

Tabla 1. Características clínicas asociadas a Síndrome Klinefelter. Tabla elaborada según las observaciones de Bonomi et al. (9) y otras referencias bibliográficas de este documento.

Frecuencia	%
Infertilidad (adultos) (15,16)	91–99
Testículos pequeños (volumen testicular 6 ml) (15)	95
Niveles incrementados de gonadotropina (16)	95
Azoospermia (adultos) (16)	95
Problemas de aprendizaje (niños) (17)	75
Niveles bajos de testosterona (16)	63– 85
Vello facial disminuido (adultos) (16)	60 – 80
Vello púbico disminuido (adultos) (16)	30 – 60
Ginecomastia (adolescentes, adultos) (15,17,18)	38 –75
Retraso en el desarrollo del habla (niños) (17)	40
Talla alta (prepuberal, adultos) (17)	30

Frecuencia	%
Obesidad abdominal (adultos) (19)	50
Síndrome metabólico (adultos) (19)	46
Osteopenia (adultos) (20,21)	5- 40
Diabetes mellitus tipo 2 (adultos) (19,22)	10 -39
Criptorquidia (15,17)	27-37
Pene corto (niños) (17)	10 -25
Trastornos psiquiátricos (niños) (17)	25
Malformaciones congénitas, fisura labio/paladar, hernia inguinal (23)	18
Osteoporosis (adultos) (21)	10
Prolapso de válvula mitral (adultos) (24,25)	0 -55
Cáncer de mama (adultos) (26,27)	Riesgo incrementado (50 veces)
Neoplasias mediastinales (niños) (28)	Riesgo incrementado (500 veces)
Fracturas (26,29)	Riesgo incrementado (2- 40 veces)

6.1.1. Signos y síntomas

Los signos y síntomas que sugieren síndrome Klinefelter se pueden observar en la Tabla 1. Aunque no existen criterios patognomónicos, si se puede evidenciar algunas manifestaciones que con mayor frecuencia se presentan en este síndrome y por lo tanto amerita descartar esta condición ante su presencia.

6.1.2. Interacción Cronológica

De acuerdo a la edad es necesario realizar evaluaciones por órganos, aparatos y sistemas en búsqueda de anomalías asociadas.

Es prioritaria la evaluación por endocrinología en la etapa adolescente y del adulto joven.

Es necesario mencionar que en la etapa adulta es sumamente importante evaluar la fertilidad en las personas con Síndrome Klinefelter. Este síndrome generalmente se asocia a infertilidad. Debido a esto, se sugiere un asesoramiento psicológico y genético.

En un reporte se encontró cerca del 8% de varones con síndrome Klinefelter con espermatozoides en el eyaculado, aunque no se puede predecir si ellos podrían haber concebido una gestación exitosa(15)

La evaluación por psiquiatría en una persona con esta condición genética es aconsejable..

6.1.3. Gráficos diagramas o fotografías.

La figura 1 muestra cariotipos normales en un hombre y una mujer, respectivamente. Las siguientes imágenes muestran cariogramas de personas con Síndrome Klinefelter.

Figura 1.- Cariogramas normales de un varón (A) y una mujer(B). Fórmulas de cariotipo: 46,XY y 46,XX; respectivamente.

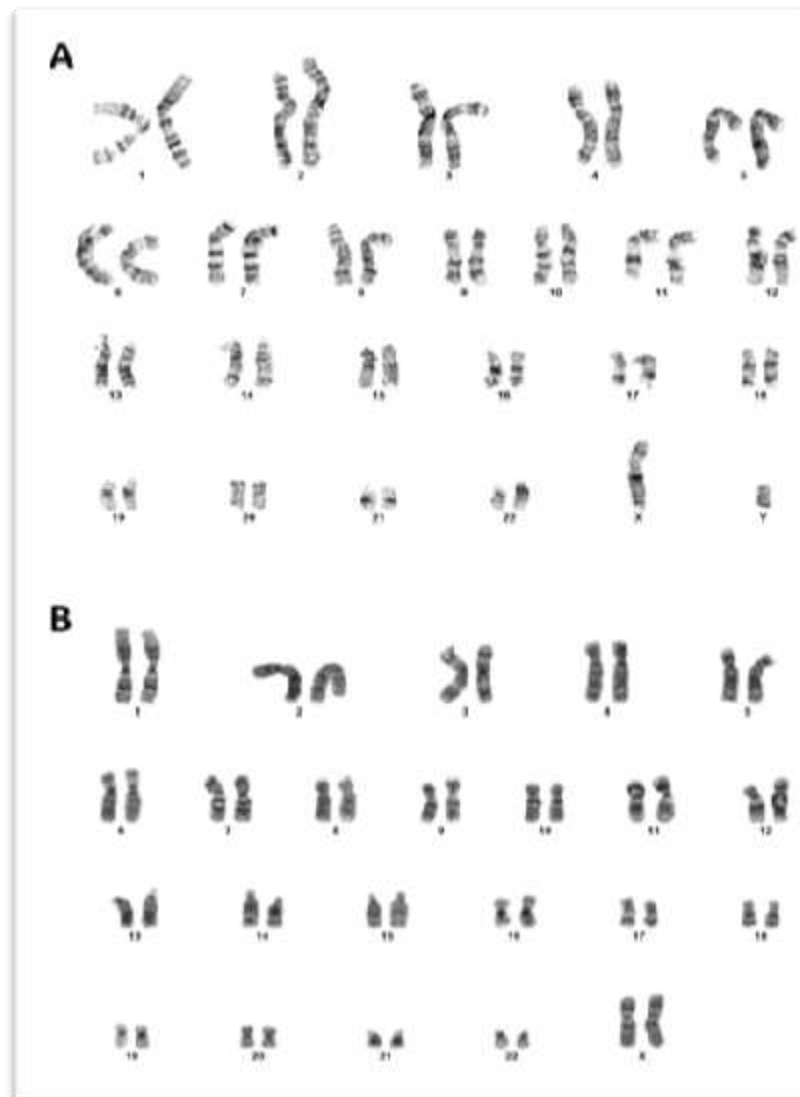
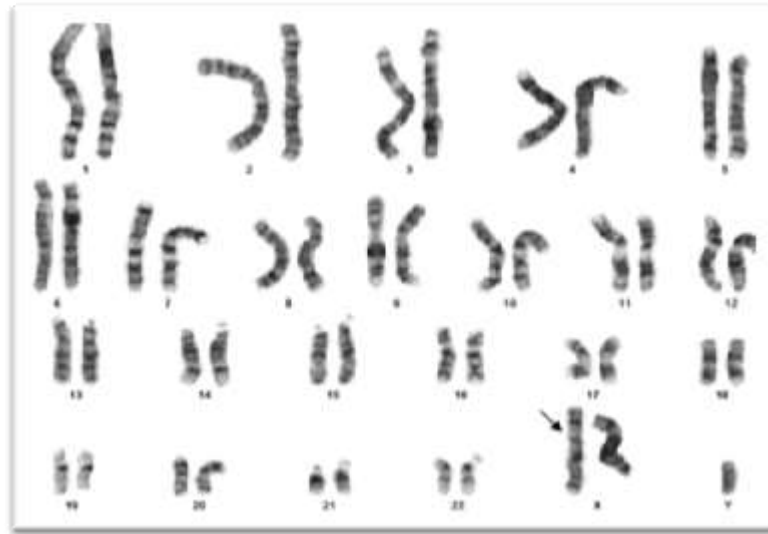
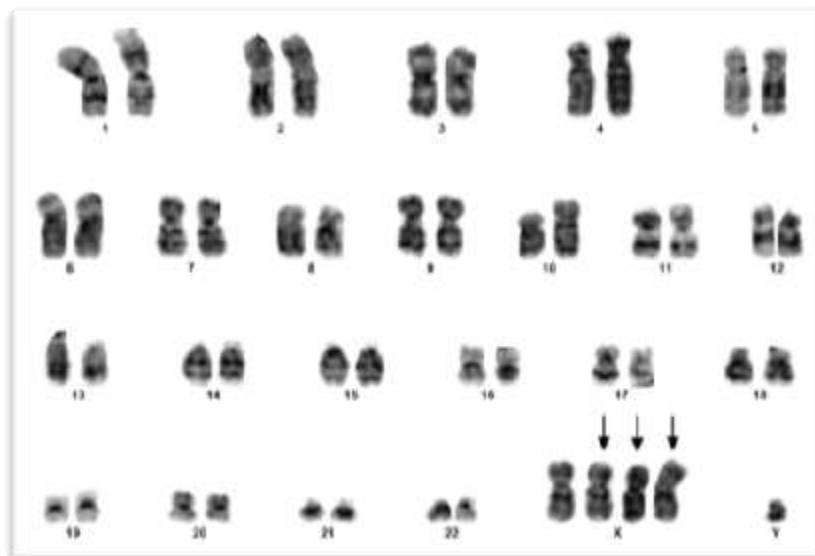


Figura 2.- Cariograma de un varón con Síndrome Klinefelter. Fórmula de cariotipo: 47, XXY, la flecha señala el cromosoma sexual adicional “X”.



Fuente: Sub Unidad de Soporte al Diagnóstico- Genética INSN-SB

Figura 3.- Cariograma de un varón con Síndrome Klinefelter, con cariotipo; 49XXXXY, las flechas señalan los cromosomas adicionales “X”.



Fuente: Sub Unidad de Soporte al Diagnóstico- Genética INSN-SB

6.2. Diagnóstico

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

No existen criterios clínicos para un diagnóstico. La caracterización y sospecha clínica es variable y puede tener manifestaciones diversas según el grupo etario, y podemos verlas en la Tabla 1.

En adultos, un criterio de sospecha es infertilidad, aunque en un reporte se encontró cerca de 8% de varones con síndrome Klinefelter con espermatozoides en el eyaculado, aunque no se puede predecir si ellos podrían haber concebido una gestación exitosa(15)

6.2.2. Diagnóstico diferencial

- ✓ De Hipogonadismo no especificado (descartar otras causas genéticas)
- ✓ Síndrome X Frágil
- ✓ Síndrome Marfan
- ✓ Síndrome Ehlers-Danlos
- ✓ Anomalía cromosómica, no especificada

6.3. Exámenes Auxiliares

6.3.1. De Patología Clínica

- ✓ Biometría hemática: al nacimiento, por lo menos anualmente.
- ✓ TSH: por lo menos anualmente hasta los 5 años de edad
- ✓ T4 libre: por lo menos anualmente hasta los 5 años de edad
- ✓ Medición frecuente de testosterona y gonadotropinas (e.g FSH y LH) en sangre.
- ✓ Glucosa, perfil lipídico desde la edad puberal

6.3.2. De imágenes

- ✓ Ecografía de caderas: en los primeros 6 meses de vida.
- ✓ Ecografía de testicular,
- ✓ Resonancia magnética cerebral, si el diagnóstico no encaja con cuadro típico. Al menos una vez antes de los 5 años.
- ✓ Radiografía de tórax anual en etapa de la niñez
- ✓ Ecocardiograma en la etapa adulta, al menos una vez al año.
- ✓ Densitometría ósea en adultos



- ✓ Radiografía o ecografía de mamas anual en etapa adulta.

6.3.3. De exámenes especiales complementarios

De Genética

- ✓ Cariotipo en sangre periférica. en la primera evaluación médica.

Otros

- ✓ Medición de coeficiente intelectual, al menos bianualmente durante etapa escolar.

6.4. Manejo según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva

Las personas con síndrome Klinefelter pueden tener una mayor prevalencia de trastornos en distintos órganos y sistemas, tales como infertilidad, cardiopatía en la adultez y trastornos psiquiátricos, los cuales necesitan ser identificados y tratados en forma temprana. En el Anexo 1, se puede observar las recomendaciones de evaluación y manejo para un paciente con síndrome Klinefelter; sea por seguimiento clínico, de laboratorio y medidas terapéuticas.

6.4.1. Medidas generales y preventivas

Constituidas por el conjunto de prestaciones de intervenciones sanitarias garantizadas para la atención integral de salud de las personas con Síndrome Klinefelter en edad pediátrica. Se deberá tener en cuenta el riesgo casi total de infertilidad y riesgo bajo de neoplasias asociadas a esta condición genética para realizar un seguimiento al menos anual, a criterio del médico genetista.

6.4.2. Terapéutica

Tratamiento médico y/o quirúrgico de las patologías asociadas. Terapia de reemplazo de Testosterona (TRT) en la etapa puberal, de por vida. Se recomienda incluso cuando los valores de testosterona sean normales puesto que se ha observado que los niveles de LH elevados están asociados a osteoporosis..

6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento

Dependiente de las intervenciones terapéuticas efectuadas.

6.4.4. Signos de alarma

- ✓ Testículos no descendidos.
- ✓ Hallazgo sospechoso en radiografía de tórax o estudio similar. que denote alteración en mediastino.
- ✓ Dolor, irritación o presencia de lesión en región mamaria.
- ✓ Fracturas óseas recurrentes o sospecha de fragilidad ósea.
- ✓ Retraso del desarrollo psicomotor
- ✓ Trastorno psiquiátrico

6.4.5. Criterios de Alta

Dependerán de la patología, causa de hospitalización o monitoreo por el consultorio respectivo, y la decisión del médico especialista del área.

6.4.6. Pronóstico

Dependiente de las condiciones asociadas como alteraciones neurológicas, endocrinológicas, psiquiátricas, entre otras.

6.5. Complicaciones

Dependiente de las condiciones asociadas como alteraciones neurológicas, endocrinológicas, psiquiátricas, entre otras.

6.6. Criterios de Referencia y Contrarreferencia

6.6.1. Criterios de Referencia:

Se puede requerir la referencia de un paciente con sospecha o diagnóstico clínico de síndrome Klinefelter al Instituto Nacional del Niño San Borja en las siguientes condiciones:

- ✓ Paciente que amerita estudio genético para precisar diagnóstico de subtipo de síndrome Klinefelter mediante estudio de cariotipo
- ✓ Paciente que requiere asesoría genética, ya que no cuenta con genetista médico en institución de origen
- ✓ Paciente con diagnóstico de Síndrome Klinefelter que requiere atención y supervisión por consultorios pediátricos de genética, endocrinología, urología, neurología, psiquiatría o medicina física y rehabilitación. Estos servirán para la prevención y manejo de patologías asociadas a esta entidad mendeliana.



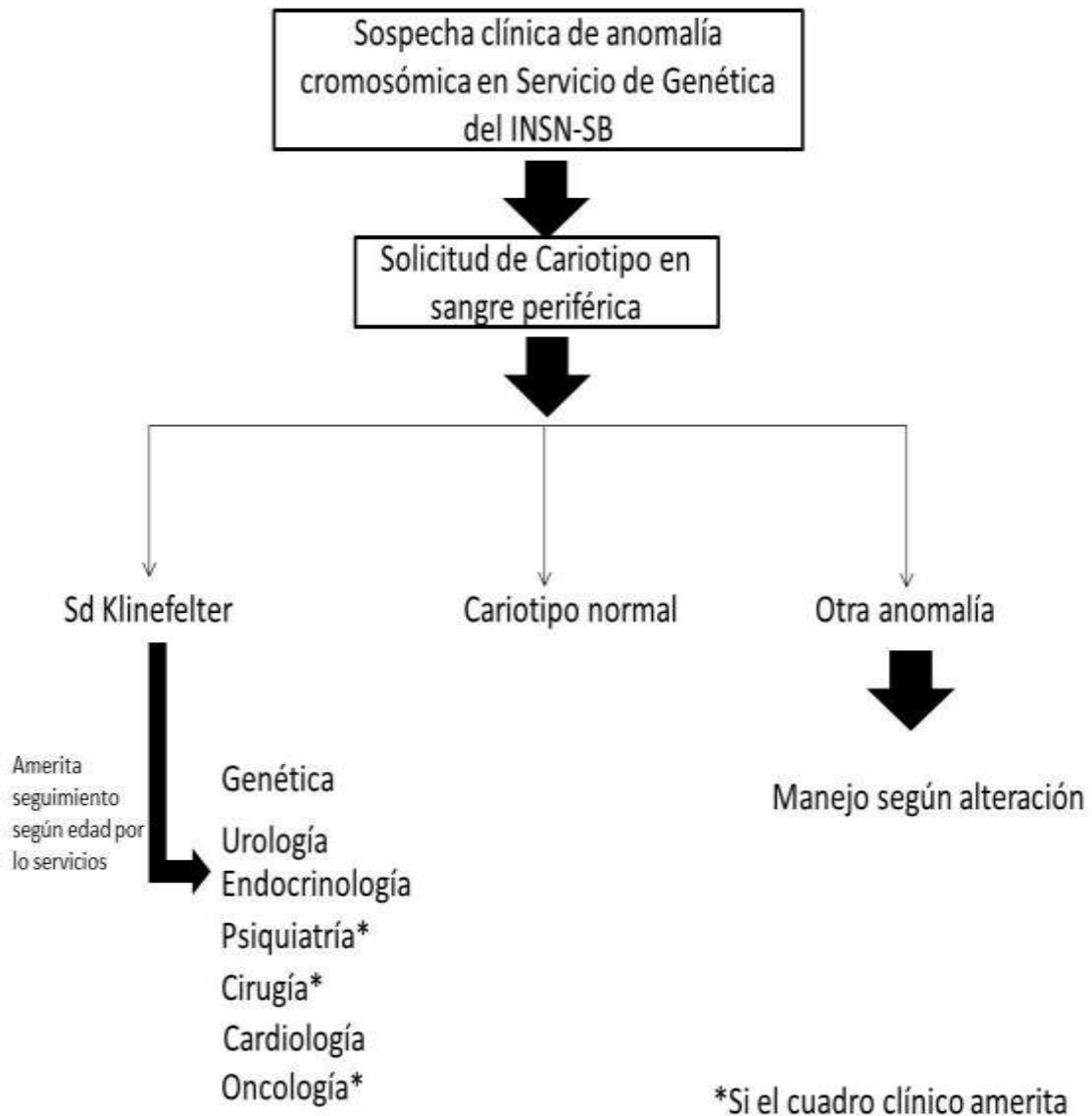
6.6.2. Criterios de Contrarreferencia:

Los pacientes son contrarreferidos a una institución de II o III nivel de atención que cuenten al menos con un médico pediatra o médico genetista que pueda monitorizar los casos de Síndrome Klinefelter. En raras ocasiones y mediante coordinación continua con el médico genetista tratante del Instituto Nacional del Niño San Borja, el o la paciente podrá ser evaluado y monitorizado en su lugar de origen por un médico general.

Los criterios de contrarreferencia tomando en cuenta lo anterior son:

- ✓ Se ha confirmado el diagnóstico citogenético.
- ✓ Se ha realizado el diagnóstico de patologías asociadas.
- ✓ Se han realizado las evaluaciones por las especialidades clínicas o quirúrgicas y se hayan definido los tratamientos específicos, según hallazgos.
- ✓ El seguimiento de los pacientes menores de 18 años se realiza por el pediatra en su Centro Asistencial de Origen.
- ✓ En el caso de pacientes mayores de 18 años, el seguimiento se realizará en su Centro Asistencial de Origen, por el médico Internista y especialistas capacitados para el manejo de personas con Síndrome Klinefelter.

6.7. Fluxograma:



Elaboración: Sub Unidad de Soporte al Diagnóstico- Genética

VII. Anexos

Anexo 1. Guía de Evaluación y manejo para profesionales de la salud que atienden pacientes con sospecha o casos confirmados de síndrome Klinefelter

GUIA DE MANEJO PARA PERSONAS CON SINDROME KLINEFELTER

Examen físico

1. Volumen testicular: La evaluación del volumen testicular es importante, teniendo como parámetros normales los siguientes:
 - Niños: 3mL o más pequeños
 - Pubertad: 4 a 14 mL
 - Adultos: 15 a 35 mL

Testículos pequeños (hipogonadismo) es definido como el volumen testicular de menos en un paciente de edad puberal o adulto.

2. Criptorquidia: Hallazgo no tan frecuente, pero puede encontrarse en lactantes menores y contribuir con la sospecha diagnóstica.
3. Ginecomastia: Identificada a partir de edad puberal.

Estudio de Hormonas Sexuales

1. Testosterona sérica: se estudian en dos días diferentes el dosaje de la testosterona en suero en ayunas. Los valores suelen verse alterados a partir de edad puberal (rango normal: 8 a 27 nmol/L).
2. Hormona Luteinizante (LH) con valores normales detectados desde la pubertad (rango normal: 1 a 8 IU/mL).
3. Hormona folículoestimulante (FSH) con valores normales detectados desde la pubertad (rango normal: 1 a 8 IU/mL).

Terapia de Reemplazo de Testosterona (TRT)

TRT es de por vida y en los pacientes que lo requieren se utiliza desde la pubertad.

Una indicación para TRT es ginecomastia.

TRT se utiliza aun cuando los niveles de testosterona sean normales.

Evaluaciones según riesgo de otras enfermedades: Aunque el riesgo en estos pacientes es bajo, es necesario tener en consideración ante sospecha de:



Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Klinefelter

- a) Tumores: leucemia, tumores de línea germinal en mediastino, linfoma, teratoma, cáncer de mama;
- b) Condiciones endocrinológicas: hipotiroidismo, diabetes mellitus 1 ó 2;
- c) Condiciones cardiovasculares: úlceras venosas, enfermedad tromboembólica;
- d) Condiciones reumatológicas: lupus eritematoso sistémico, enfermedad celiaca.

Estudio Genético: ante la sospecha diagnóstica.

Evaluación por Endocrinología: evaluación hormonal, infertilidad u osteoporosis.

Evaluación por Urología: En distopia testicular, anomalía del volumen testicular o evaluación de fertilidad (adultos). También puede ayudar el tratamiento avanzado para fertilidad en estos pacientes (e.g. Inyección espermática intracitoplasmática (ICSI)).

Evaluación por Psiquiatría y Psicología: Ante la sospecha de un trastorno del comportamiento, impulsividad, y para evaluación del coeficiente intelectual.

Este plan de manejo del paciente con sospecha o diagnóstico de Síndrome Klinefelter ha sido elaborado por el equipo de médicos genetistas del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, basados en las referencias bibliográficas de la presente Guía de Práctica Clínica.

**VIII. Referencias Bibliográficas**

1. Jacobs PA, Hassold TJ, Whittington E, Butler G, Collyer S, Keston M, et al. Klinefelter's syndrome: an analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet.* 1988;52(2):93-109.
2. MacDonald M, Hassold T, Harvey J, Wang LH, Morton NE, Jacobs P. The origin of 47,XXY and 47,XXX aneuploidy: heterogeneous mechanisms and role of aberrant recombination. *Hum Mol Genet.* 1994 Aug;3(8):1365-71.
3. 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.
4. 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.
5. Nielsen J, Wohlert M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990;26(4):209-23.
6. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn.* 1997 Apr;17(4):363-8.
7. Frühmesser A, Kotzot D. Chromosomal variants in klinefelter syndrome. *Sex Dev Genet Mol Biol Evol Endocrinol Embryol Pathol Sex Determ Differ.* 2011;5(3):109-23.
8. Tartaglia N, Ayari N, Howell S, D'Epagnier C, Zeitler P. 48,XXYY, 48,XXXYY and 49,XXXYY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2011 Jun;100(6):851-60.
9. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2017 Feb;40(2):123-34.
10. Hassold T, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet.* 2007 Oct 15;16 Spec No. 2:R203-208.
11. Lorda-Sanchez I, Binkert F, Hinkel KG, Moser H, Rosenkranz W, Maechler M, et al. Uniparental origin of sex chromosome polysomies. *Hum Hered.* 1992;42(3):193-7.
12. Rinaldi A, Archidiacono N, Rocchi M, Filippi G. Additional pedigree supporting the frequent origin of XXYY from consecutive meiotic non-disjunction in paternal gametogenesis. *J Med Genet.* 1979 Jun;16(3):225-6.
13. Leal CA, Belmont JW, Nachtman R, Cantu JM, Medina C. Parental origin of the extra chromosomes in polysomy X. *Hum Genet.* 1994 Oct;94(4):423-6.
14. 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 Jan 1;98(1):25-31.
15. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet Lond Engl.* 2004 Jul 17;364(9430):273-83.
16. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med.* 1998 Jun 22;158(12):1309-14.
17. Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.* 1999 Feb;80(2):192-5.



18. Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, Robinson A, Faiman C, Winter JS. Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res.* 1985 Jan;19(1):82–6.
19. 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 Jul;29(7):1591–8.
20. Bojesen A, Birkebaek N, Kristensen K, Heickendorff L, Mosekilde L, Christiansen JS, et al. Bone mineral density in Klinefelter syndrome is reduced and primarily determined by muscle strength and resorptive markers, but not directly by testosterone. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2011 May;22(5):1441–50.
21. 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 J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2001;12(1):55–62.
22. 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.
23. Stewart DA, Netley CT, Park E. Summary of clinical findings of children with 47,XXY, 47,XYY, and 47,XXX karyotypes. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1982;18(4):1–5.
24. Fricke GR, Mattern HJ, Schweikert HU, Schwanitz G. Klinefelter's syndrome and mitral valve prolapse. an echocardiographic study in twenty-two patients. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* 1984;38(2):88–97.
25. 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 Nov;69(5):785–91.
26. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Aug 17;97(16):1204–10.
27. Hultborn R, Hanson C, Köpf I, Verbiené I, Warnhammar E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1997 Dec;17(6D):4293–7.
28. Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer.* 1995 Feb;71(2):416–20.
29. ojesen A, Juul S, Birkebaek N, Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3830–4.