



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор
Проф. д-р Цв. Танкова, дмн, Доц. д-р И. Цинликов, дм
Доц. д-р К. Тодорова, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД

БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.

Endokr. zabol.

Год. XLVIII

2019

Брой 1

СИНДРОМ НА КЛАЙНФЕЛТЪР – ГЕНЕТИКА, НЕВРОПСИХОЛОГИЯ И ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, СЪЧЕТАНИ В ЕДИН СИНДРОМ (ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА)

Gravholt CH, Chang S, Wallentin M et al. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Endocr Rev.* 2018;39(4):389-423.

Синдромът на Клайнфелтър (СК) остава труден за диагностициране. Само 10% от тези 25-40%, които изобщо някога се откриват, се доказват още в детска възраст. Класическите прояви на СК включват малки тестиси, инфертилитет, хипергонадотропен хипогонадизъм и умствено изоставане/различни невропсихични нарушения. Какви са генетичните промени, които стоят зад широкия спектър на фенотипната изява на синдрома? Знанията в тази насока са се променили съществено през последните години. Дали СК ще се прояви с характерните за него клинични признаци, или такива ще липсват, вероятно се определя от епигенетични феномени. Така, при едни пациенти диагнозата се поставя още в детска възраст, а при други се забавя или се пропуска.

При мъжете със СК се отчита по-висока смъртност, сравнено с общата популация, вероятно поради по-ниския им социален статус, по-ниските доходи и различния по степен когнитивен дефицит. Вероятно по тези причини достъпът им до здравни грижи също е ограничен. Високата смъртност не се дължи само на тези фактори, но и на по-голямата заболяемост на мъжете със СК, сравнено с общата популация. **Спектърът на заболяванията, към които те са по-предразположени**, освен характерните – гинекомастия и инфертилитет, включва: метаболитен синдром, захарен диабет тип 2, исхемична болест на сърцето, венозен тромбоемболизъм, БТЕ, белодробни заболявания (пневмония, ХОББ и астма), гастроинтестинални (язва, цироза), остеоартрит, заболявания на урогениталната система (инфекции), автоимунни заболявания, рак на гърдата и на медуларния астинома, вродени малформации, психиатрични заболявания или умствено изоставане и др. (табл. 1). Хипогонадизмът сам по себе си е основен или допринасящ рисков фактор за някои от тези заболявания. За останалите се смята, че асоциацията им със СК може да бъде обяснена с подлежащите генетични дефекти при съответния пациент или пък с изброените фактори, влияещи на по-високата заболяемост и смъртност като цяло (нисък социоекономически ста-

тус и т.н.). Установено е, че смъртността е значително по-висока, ако синдромът се диагностицира в детска възраст, сравнено с напреднала – вероятно, защото клинично изявените форми, лесно откриваеми още в детска възраст, са и тези, при които има комбинация от по-сериозни генетични дефекти, свързани с по-тежки малформации, повече придружаващи заболявания, по-тежък когнитивен дефицит и т.н.

Честота на синдрома на Клайнфелтър

По света честотата на СК се изчислява на около 152/100 000 новородени момчета. В Дания честотата на СК при пренатална диагностика е 153/100 000 живородени момчета. Като се имат предвид данните, че в Дания честотата на спонтанните аборти е много ниска, очакванията са били да се диагностицират общо 153 случая на 100 000 човека. За период от 70 год. (от 1931 до 2000 г.) са доказани само 28 случая/100 000. По подобен начин в Австралия при пре- и постнатална диагностика са намерени съотв. 223 и 87/100 000 случая. Това означава, че диагноза е поставена само на 40% от родените със СК, а останалите 60% са неоткрити. Различната честота на СК в отделните страни може да зависи от възрастта на жените при забременяването (жените в Австралия забременяват в по-късна възраст), както и от **етнически** различия – в САЩ честотата на СК е 166/100 000 при бялата раса, но 355/100 000 при азиатската.

Повечето мъже със СК имат кариотип 47XXY (85-90%), 6-7% са мозайки – 46 XY/47XXY, и само 3-8% от случаите имат кариотип 46XX/47XXY или множествена анеуплоидия на X-хромозомата – 47XXY/48XXXU, 48XXXU, 48XXYY. Последните, освен че са много редки, се представят с много по-тежка клинична картина и според авторите не бива да се отнасят към спектъра кариотипни варианти при СК.

Пренаталната диагностика на СК може да се направи чрез амниоцентеза, хорион-биопсия или изследване на ДНК от фетални клетки, циркулиращи в майчината кръв. Тези методи обаче са с ниска чувствителност. Затова не се смята, че големите разлики в честотата на СК при пре- и постнатална диагностика се дължат на направените аборти, а на слабото познаване или лекия фенотип на синдрома. По света между 44 и 85% от жените избират да направят аборт, ако с пренатална диагностика се докаже, че ще родят момче със СК.

Таблица 1. Асоциирани заболявания и признаци при синдрома на Клайнфелтър

Възрастни	
Признак	Честота (%)
Безплодие	> 99%
Азооспермия (пълна липса на сперматозоиди в еякулата)	> 95%
Намален обем на тестисите < 6 ml (4-8 ml) (норма 25-60 ml)	> 95%
Намален растеж на космите по брадата – при нелекувани	60-80%
Намалено пубисно окосмяване – при нелекувани	30-60%
Абдоминален тип затлъстяване	~ 50%
Намалена мускулна маса и сила	~ 40%
Метаболитен синдром	46%
Захарен диабет тип 2	10-39%
Остеопения	~ 40%
Остеопороза	5-10%
Пролапс на митралната клапа	0-50%
Исхемична болест на сърцето	~ 1,5 пъти по-висок риск спрямо риска за мъже без синдрома
Дълбока венозна тромбоза	От 3 до 6 пъти по-висок риск
Автоимунитет	Повишен риск за няколко автоимунни заболявания
Тремор (паркинсоноподобни симптоми)	> 25%
Рак на гърдата	~ 4 пъти по-висок риск
Остеоартрит	4 пъти по-висок риск
Деца	
Трудности в ученето	> 75%
Забавено речево развитие – късно проговаряне	40%
Намален размер на пениса	10-25%
Рак на медиастинума	
Всички пациенти със СК	
Гинекомастия	28-75%
Крипторхизъм	27-37%
Повишени ЛХ и ФСХ – при нелекувани	> 75%
Намалено ниво на тестостерона – при нелекувани	> 75%
По-висок краен ръст	> 30%
Психиатрични нарушения	> 25%
Вродени малформации (сърдечни малформации, „заешка уста“, ингвинални хернии)	Повишен риск
Фрактури	От 2 до 40 пъти по-висок риск
Нарушения от аутистичния спектър	30-50%

Генетика на синдрома на Клайнфелтър

През последните години са се натрупали нови познания относно генетичните основи на СК и по-точно от какво зависи дали синдромът ще има пълна клинична изява, или ще е в по-лек вариант. Макар да не са сигурно доказани, се обсъждат няколко механизма, които изглеждат твърде вероятни – 1) дозозависим ефект на X-хромозомата; 2) брой на повторенията на триплета CAG (тринуклеотида цитозин-аденин-гуанин) върху гена за андрогенния рецептор; 3) хипо- и хиперметиране на ДНК в целия геном (при СК – повече хиперметиране, при синдрома на Търнър – предимно хипометиране), водещи до епигенетични промени, засягащи генната експресия, експресията на РНК и съответно, на протеините („протеоном“).

Дозозависим ефект на X-хромозомата

В еволюционно отношение върху X-хромозомата са се запазили 649 гена, докато върху Y-хромозомата – само 40, от които 17 са общи с гени върху X-хромозомата (ако единият не работи, другият компенсира донякъде). От оставащите гени върху Y-хромозомата 12 имат идентични хаплотипове върху X-хромозомата – от тях са нужни точно по две копия, за да изпълняват правилно функцията си. Трето копие, произлизащо от допълнителната X-хромозома, ще има неблагоприятни последици, отразяващи се върху фенотипа на индивида.

Тези 17 гена, които са общи за X- и Y-хромозомата, са регулаторни – те регулират експресията на гени из целия геном, т.е. упражняват ефекти върху останалите хромозоми.

Дозовият ефект на допълнителната X-хромозома е обяснението за по-честите аутоимунни заболявания (нарушена е регулацията на гените, които контролират координацията между протеините в клетката, т.нар. „интерактом“). Засягат се и гените, които подsigуряват баланса на енергията (гените за проопиомеланокортин – POMC, и за лептин – LEP) и др. Също така, доказано е, че **по-високият ръст на мъжете със СК се дължи на наличието на трето копие на SHOX гена** (нормално по едно копие от този ген има върху X- и върху Y-хромозомата).

При СК значение може би има и произходът на допълнителната X-хромозома – дали е резултат от неразделяне на половите хромозоми на бащата по време на първото мейотично делене (50% от случаите), или е резултат от неразделяне на майчините полови

хромозоми по време на първото или второто мейотично делене или по време на постзиготичното разделяне (50% от случаите).

При мъжете със СК, както при жените, една от двете X-хромозоми се инактивира на случаен принцип. Едни клетки в тялото инактивират едната X-хромозома, другите – другата. Така генетичният материал се разпределя равномерно. Неравномерно инактивиране на X-хромозомата означава, че повече клетки от организма (80%) избират да инактивират един и същи алел. Това се наблюдава при 43% от мъжете със СК и може да обясни различията във фенотипната изява на синдрома¹.

Брой на повторенията на CAG върху гена за андрогенния рецептор

Броят на CAG повторенията е в обратна корелация с функцията на андрогенния рецептор. Броят на CAG повторенията при СК корелира с някои антропометрични показатели, като ръст, дължина на ръцете; разстояние от единия до другия край на ръцете, отведени в 90° абдукция, дължина на краката, но не и с други показатели, например обем на тестисите, гинекомастия, отклонения в липидния метаболизъм и показатели на костния обмен. Някои автори намират връзка и между броя на CAG повторенията и по-късното реактивиране на хипоталамо-хипофизо-половата хормонална ос по време на пубертета при момчетата със СК.

Хипо- и хиперметилиране на ДНК в целия геном

Метилирането на ДНК е част от епигенетичната обработка на генома, при която се променя генната експресия. При синдрома на Търнър (45X0) има глобално хипометилиране на генома. СК е нещо като огледален образ на синдрома на Търнър – с предимно хиперметилиране на генома. Хиперметилирането засяга много от гените, засегнати и при СК. Към момента се смята, че клиничните разлики при различните пациенти със СК се дължат именно на тези епигенетични феномени, а не толкова на дозозависимия ефект на X-хромозомата или на броя на повторенията CAG.

В заключение, при СК започва да се оформя една сложна картина, в която се комбинират епигенетични промени, промени в експ-

¹С X-хромозомата се обяснява и защо например жените страдат по-често от автоимунни заболявания (при неравномерно инактивиране на едната X-хромозома, прекалено много генетична информация идва само от единия родител. Това „претоварване“ води до повече грешки по време на антигенното презентирание – неразграничаване на собствените протеини от чуждите и поява на автоантитела) (Бел.реф.)

ресията на РНК из целия геном и нарушени връзки и сигнални механизми между експресираниите от променения геном протеини. Хипотезата, че всички прояви и съпътстващи заболявания при СК се дължат единствено на допълнителната X-хромозома, е твърде опростено виждане. В днешно време се търсят изменения в по-фини механизми, които засягат всяко стъпало от сложния процес на превръщане на генетичния код в индивид с уникални фенотипни характеристики (геном – епигеном – транскриптом – протеоном).

Диагноза и асоциирани заболявания

Диагнозата СК се поставя въз основа на насочващите клинични признаци в комбинация с генетичен тест, доказващ кариотип 47,XYУ или мозаечна форма 46,XY/47,XYУ. Няма общоприето разбиране точно кои клинични признаци трябва да присъстват, за да се насочи пациентът към генетично изследване. Кардиналните прояви на СК са малки тестиси (при абсолютно всички с този синдром), хипергонадотропен хипогонадизъм, гинекомастия, затруднения в ученето и инфертилитет. Много други състояния също трябва да подскажат да се мисли в тази насока (табл. 1). В най-честия случай обаче мъжът със СК не се различава по нищо от здравия мъж или промените са твърде дискретни и диагнозата се поставя в зряла възраст, по повод инфертилитет.

Клинични аспекти на СК

Хипергонадотропен хипогонадизъм

Малките тестиси са патогномичен белег за СК. Много момчета обаче преминават нормално пубертетното си развитие, без да се забележи някакъв проблем, но рано или късно хипогонадизмът налага търсенето на лекарска помощ.

Не е ясно дали хипогонадизмът датира от вътреутробното развитие. Още в детска възраст момчетата със СК са с по-ниски нива на тестостерона, сравнено с връстниците им. Пубертетът възниква в обичайното време, характерно за момчетата. С настъпването му тестисите започват да се уголемяват, за да се свият впоследствие. Средният им обем при СК е между 2 и 4 ml, необичайно е да са над 10 ml (норма 15-30 ml) и това поражда съмнение в диагнозата. При по-голям обем на тестисите може диагнозата да

е правилна, но да става дума за по-благоприятен кариотип тип мозайка. Тестисите са много меки при палпация. Изненадващо висок процент от мъжете със СК съобщават за болезненост на тестисите. Рутинното палпиране на скротума би повишило значително броя на откритите случаи на СК, защото това е може би най-характерният признак от физикалния преглед (вж. и табл. 1), откриваем при над 95% от случаите. При юноши и момчета в предюношеска възраст тези промени не са толкова очевидни, но ги има. Нивата на ЛХ и ФСХ се повишават. Нивото на тестостерона в повечето случаи е понижено, но има много пациенти със СК, при които то е в референтни граници и само ако се разглежда в контекста на нивото на ЛХ, може да се заподозре подлежащата диагноза. В този случай хипогонадизмът е относително компенсиран.

При хистологично изследване на тестиса се намира хиперплазия на лайдиговите клетки.

Като обобщение, относителен хипогонадизъм може да има много рано – в детска възраст, още преди нивото на тестостерона да се понижи необратимо, около средата на пубертета. Рутинното палпиране на скротума при физикалния преглед е добър скринингов метод. Търсенето на други насочващи признаци като хипертелоризъм, клинодактилия и т.н., може да помогне за разпознаване на синдрома още в детска възраст.

Гинекомастия

При първото описание на СК при 9 мъже гинекомастията е налична при всичките осем описани случая и се е сметнала за характерна находка. Сега се знае, че **тя се установява само при една трета от случаите**. За практиката е важно, че **изразената (Танер \geq V3) или персистираща от пубертетна или дори предпубертетна възраст гинекомастия е важен клиничен белег, който трябва да насочи търсенето към подлежащ синдром на Клайнфелтър**. Съответно лекарят трябва да знае как да изследва пациента за гинекомастия.

Телесно тегло и състав и антропометрични маркери

Очевидна причина за трудното разпознаване на СК е липсата на явни насочващи външни признаци при по-голямата част от пациентите. Липсата на познаване на синдрома от лекарите също има значение. Ръстът на мъжете със СК е по-голям от средния за здра-

вите мъже с 5-7 cm. Много здрави мъже обаче могат да са с висок ръст. При СК по-високият ръст е за сметка на долната половина на тялото. Дължината на ръцете, разпънати настрани в 90° абдукция, е увеличена и може да надхвърля ръста. Причината за по-голямата дължина на крайниците вероятно е по-късното затваряне на епифизите поради относителния хипогонадизъм още от детска възраст. Това обаче не е единствената причина. Още на 4-12-годишна възраст ръстът на момчетата със СК е по-висок, което не може да бъде обяснено с незатваряне на епифизните фуги. Причината може да се потърси в третото копие на SHOX гена и в броя на повторенията на CAG триплета върху гена за андрогенния рецептор.

Индексът на телесна маса (ИТМ) може да е повишен, но при 57% от мъжете със СК той е нормален. **Този показател не е достатъчно достоверен при пациентите със СК**, защото при тях ръстът е по-висок, а при изследване на телесния състав **немасното телесно тегло е понижено**. Процентът на мастната тъкан е повишен в областта на торса и при СК именно тя предсказва по-високия риск от метаболитен синдром. Процентът на абдоминалната мастна тъкан и общият процент мазнини също са повишени. Тези показатели слабо се променят след започване на заместително лечение с тестостерон.

Като обобщение, късното започване на заместително лечение с тестостерон има малък ефект върху телесния състав. Не е проучено дали, ако се започне още в юношеска възраст, това лечение няма да доведе до по-добре балансиран телесен състав в зряла възраст.

Метаболитен синдром, дислипидемия, захарен диабет тип 2

Относителният хипогонадизъм при СК е причина за трайно хипоанаболно състояние на организма, което в крайна сметка води до натрупване на абдоминална мастна тъкан и глобална инсулинова резистентност. Инсулиновата резистентност на ниво лайдигови клетки допълнително влошава производството на тестостерон, с което се задълбочава хипогонадизмът и още повече се влошава общата инсулинова резистентност на нивото на останалите органи. Така се оформя порочен кръг. Това е само една от теориите. Връзката между хипогонадизма и инсулиновата резистентност към момента не е доказана, а е само хипотетична. Младите мъже с хипогонадизъм и инсулинова резистентност произвеждат по-малко

тестостерон след стимулация с човешки хорионгонадотропин (чХГТ), сравнено с контроли без затлъстяване. Това говори за вероятна инсулинова резистентност на нивото на лайдиговите клетки. Промените в телесния състав се появяват преди относителният хипогонадизъм да се е явил в предпубертетна възраст, което поставя въпроса кое е първото – инсулиновата резистентност или хипогонадизма или става дума за съчетано генетично предразположение (при СК са засегнати много гени и нарушенията са на много нива – от грешки в генната експресия до грешки във взаимодействията между протеините в сигналните системи).

Мъжете със СК по-често имат предиабет или захарен диабет тип 2. По-чести са инсулиновата резистентност и повишеният индекс НОМА-IR, особено ако допълнителната X-хромозома произлиза от бащата. НОМА-IR се повишава с възрастта, със задълбочаване на хипогонадизма. Инсулиновата резистентност при СК е доказана и с прилагането на хиперинсулинемична еугликемична кламп техника. По критериите на National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III метаболитен синдром има при 44% от пациентите със СК. Повишената трункална мастна тъкан е предиктор за развитието на метаболитен синдром при СК. Всички тези нарушения слабо се повлияват от заместителното лечение с тестостерон, което обичайно започва в зряла възраст. Освен че може би то ще е по-ефективно, ако започне през пубертета, за да се повлияе рано телесният състав, се обсъжда тезата, че то трябва да е и достатъчно продължително, за да се стигне до трайна редукция на висцералната мастна тъкан. Едва тогава подобрението в метаболитните показатели ще бъде видимо и трайно. Рискът от развитие на захарен диабет тип 2 е 4-6 пъти по-висок. Около 12,5% от пациентите със СК имат захарен диабет тип 2. Кръвнозахарният контрол не се подобрява след започване на лечението с тестостерон. Честотата на захарен диабет тип 1, както и на други аутоимунни заболявания, също е повишена.

Нарушенията в *липидния профил* са както при метаболитен синдром и не са специфични за СК. Генетичните изследвания досега не са намерили обяснение за дислипидемията при СК. Данните от проучванията и тук са много разнопосочни, но като цяло започването на заместително лечение с тестостерон не води до подобряване на липидния профил, дори според някои

автори той се влошава (понижаване на HDL холестерола и повишение на триглицеридите).

Мускулна сила и координация

Децата със СК са с лека хипотония, сравнено със здрави контроли. Мускулната маса на мъжете със СК е по-слабо изразена, особено на долните крайници. Намалено е немастното телесно тегло (lean body mass). Мускулната сила е намалена. Налице са леки, неспецифични нарушения в координацията. Честотата на есенциалния тремор е висока.

Сърдечно-съдова система и коагулация

При СК е налице диастолна дисфункция на лявата камера. QT-интервалът е скъсен и това предразполага към сърдечни аритмии. Това обяснява защо пациентите със СК по-често страдат от инсулт, отколкото от исхемична болест на сърцето и инфаркт. Честотата и на двете обаче е повишена.

Тестостеронът е вазодилататор и има протективен ефект срещу развитието на атеросклеротични промени по съдовете. Вероятно тези ефекти се дължат на противовъзпалителните му свойства. Намерена е обратна зависимост между нивото на тестостерона и нивото на проинфламаторните цитокини при пациенти с хипогонадизъм и захарен диабет тип 2. При СК луменът на артериите е стеснен (сънната артерия, абдоминалната аорта, брахиалната артерия и феморалната артерия са с по-малък диаметър). През последните години в медицинските среди възникват опасения относно безопасността при прилагането на тестостеронови препарати. Лечението с тестостерон на хипогонадни мъже в старческа възраст води до увеличаване на обема на плаката в коронарните артерии, съответно до по-висок риск от миокарден инфаркт. Това поставя под въпрос протективните свойства на тестостерона като антиатеросклеротичен хормон.

Артериалното налягане при мъжете със СК обичайно е в нормални граници. Нивата на адипонектина са нормални, данни, които добре се съчетават с нормалното артериално налягане. Ниските нива на адипонектина се асоциират с хипертония и метаболитни нарушения. В едно проучване се намира леко потискане на нивото на адипонектина при лекувани с тестостерон пациенти със СК. Като заключение, хипогонадизмът може да предпазва мъжете със СК от хипертония, явявайки се балансиращ фактор. От другата

страна на везната стои понижаването на адипонектина, негативен фактор, характерен за метаболитните нарушения и хипертонията, който се свързва и със заместителното лечение с тестостерон.

Венозен тромбоемболизъм

Той е много характерен за СК и не се дължи на предозиране на заместителното лечение с тестостерон (при което се повишава хематокритът), а на генетична предиспозиция.

В клиничната практика може да възникне следният казус – мъж със СК на заместително лечение с тестостерон, който е преживял инцидент, свързан с венозен тромбоемболизъм. Да се продължи ли заместителното лечение с тестостерон? Лечението с тестостерон се продължава и се добавя антикоагулант, т.е. препоръките са както при пациентите от общата популация, преживели такъв инцидент.

Артериалният тромбоемболизъм не е толкова характерен за СК, както венозният. Все пак исхемичният мозъчен инсулт и в по-малка степен миокардният инфаркт, се документират с повишена честота. Поради множеството придружаващи заболявания, на мъжете със СК като превантивна мярка по-често се предписват антикоагуланти и статини.

При някои проучвания се откриват повишена тромбоцитна агрегация и повишаване на общия хомоцистеин при лекуваните с тестостерон пациенти със СК, особено ако се прилагат дози, по-високи от физиологичните.

Костен метаболизъм

Остеопенията, остеопорозата и фрактурите са по-чести при СК. Не е намерена връзка между ниския тестостерон и костната минерална плътност (КМП), а костните маркери при пациенти със СК са като при здрави лица. Намира се по-често недостатъчност на 25-(ОН)-витамин D. С периферна количествена компютърна томография с висока резолюция се установяват характерни за СК промени – ниска обемна КМП и намалена плътност на трабекулите на ниво тибия. Промениите много наподобяват тези при жени с постменопаузна остеопороза, където броят на трабекулите е намален и връзките между тях са нарушени. Съответно мъжете със СК са с намалена мускулна сила на нивото на тибията. Към момента няма нито едно рандомизирано клинично проучване, което да е изследвало ефекта на лечението с тестостерон в комбина-

ция със суплементация на витамин D и калций върху костното здраве при мъже със СК. Чисто интуитивно, подобни мерки биха помогнали за поддържане на по-добро костно здраве и намаляване честотата на фрактурите при тези пациенти.

Автоимунитет

При пациентите със СК по-често се диагностицират адисонова болест, захарен диабет тип 1, мултиплена склероза, хипотиреоидизъм, системен лупус еритематозус и други автоимунни заболявания.

Фертилитет

Мъжете със СК обичайно имат малки тестиси и спермограма, показваща азооспермия. Около 10% от всички случаи на азооспермия се дължат на СК. В литературата са описани само няколко случая на спонтанно забременяване от мъж със СК и няколко случая на успешно ICSI със собствен еякулат. В един от случаите след хормонална стимулация в отделения еякулат се появили 6 сперматозоида и с един от тях двойката провела успешна ин витро процедура. Мъжете със СК, които имат единични сперматозоиди в еякулата, вероятно са с кариотип тип мозайка – 46XY/47XXY, на ниво тестис или като цяло (във всички клетки). Ако мозаицизмът е само на ниво тестис, той няма да е видим при ДНК изследването на левкоцити от периферна кръв (кариотипизиране). Освен това обемът на тестисите при описания случай е бил 10 ml, което е нетипично за класическия СК. При наличие на сперматогенеза мъжките зародишни клетки са еуплоидни, но са заобиколени от сертолиевы клетки с 47XXY кариотип, явно функциониращи нормално. Така в изключително редките случаи на спонтанно забременяване от мъж със СК, децата са здрави. По същия начин при екстракция на сперматозоиди от тестисите (TESE) могат да се добият сперматозоиди, които са еуплоидни, и ползването им при ICSI (инжектиране на яйцеклетката със сперматозоида) води до раждането на здраво дете, т.е. рискът за раждане на дете със СК е като за общата популация. При TESE целта е „на сляпо“ да се попадне на гнезда от сперматозоиди, които се намират при много от мъжете със СК. За съжаление, успеваемостта на TESE е много ниска, нужни са няколко процедури, за да се уцели точно такова гнездо на сперматозоиди, а техниката е инвазивна и всеки път част от структурата на тестиса може да бъде раз-

рушена. При **около 30-50% от мъжете със СК могат да се добият сперматозоиди чрез TESE**. С по-новата техника, с която се прави микродисекция – изрязване на цяло, привидно нормално изглеждащо семенно каналче, след което се търсят сперматозоиди в него (mTESE), се добиват сперматозоиди при 44-66% от мъжете със СК. Успехът на процедурата зависи от наличния материал в семенните каналчета, опита на хирурга, от това дали е прилаган чХГТ, или ароматазен инхибитор преди операцията. **Нивата на ФСХ и на инхибин В не предсказват дали ще може да се добият сперматозоиди от съответния мъж със СК.**

При желание за деца този въпрос трябва да се обсъди преди започване на заместителното лечение с тестостерон. Ако момчето е в пубертетна възраст, възможност е първо да се замразят сперматозоиди. След започване на заместителното лечение с тестостерон добиването на сперматозоиди става още по-трудно. Освен това успеваемостта на TESE намалява с възрастта. Авторите предлагат тази процедура да се прави в пубертетна възраст, след което добитите сперматозоиди да се замразят. Най-успешни са резултатите, цитирани в едно проучване, включващо 10 момчета на възраст от 14 до 22 години. Първо е проведено лечение с тестостерон в много по-ниска от обичайната доза, в комбинация с ароматазен инхибитор за период от 1-5 години, след което при 7 от участниците успешно са добити сперматозоиди. Продължителното прилагане на ароматазни инхибитори води до понижаване на естрадиола, а той е важен модулатор в изграждането на костната структура. В други проучвания при момчета в пубертетна възраст резултатите не са така добри. Авторите правят извода, че **добиването на сперматозоиди в пубертетна възраст, сравнено със зряла, не е много по-успешно.** В този контекст няма единен подход или еднозначно мнение, нито процедурите за добиване на сперматозоиди са стандартизирани при подрастващи и проблемът не е добре проучен. **Оптималната възраст за провеждане на mTESE не е уточнена.** От етична гледна точка индивидите със СК могат спокойно да имат деца, особено като се има предвид, че рискът за раждане на дете със СК е както в общата популация. Родителите на момчетата със СК като цяло са склонни да замразят сперматозоидите на децата си, за да им подсиgurят възможността да се възпроизведат.

По принцип се очаква след започване на заместителното лечение с тестостерон сперматогенезата още повече да се потисне. Екзогенно приложението на тестостерон води до потискане на ЛХ,

при което се намалява концентрацията на тестостерона вътре в тестиса. Нормално, при здрави мъже, тя трябва да е 400 пъти по-висока, отколкото в периферията (създава се градиент), а при мъже със СК даже е по-висока.

Нормалната анатомия на тестиса включва множество извити семенни каналчета, намиращи се сред интерстициална тъкан. В тях, с помощта на сертолиевите клетки (обратна връзка с ФСХ), се осъществява сперматогенезата, а извън семенните каналчета се намират интерстициалните клетки на Лайдиг, които произвеждат тестостерон (обратна връзка с ЛХ).

При СК нивото на тестостерона вътре в тестиса е много високо, отколкото при здрави контроли. Около всяко семенно каналче има 4 пъти повече лайдигови клетки, сертолиевите клетки също са с увеличен брой. Повечето семенни каналчета са лишени от зародишни клетки. При хистологично изследване се вижда хиалинизация и фиброза на семенните каналчета. Тя започва още в детска възраст, а може би дори in utero, но най-значително се влошава по време на пубертета.

Данни от животински модели

Мишката с кариотип 47XXY има нормални сперматогонии след раждането си. Следователно примордиалните зародишни клетки са пролиферирани и мигрирали нормално; около 12-ия ден след раждането, сперматогенезата постепенно угасва и зародишни клетки не се откриват. Промените при възрастната мишка със СК са както при човека със СК – малки тестиси; в семенните каналчета се откриват само сертолиеви клетки; хиперплазия на лайдиговите клетки. Установява се типичният хипергонадотропен хипогонадизъм.

Генетичните изследвания при изучаването на транскриптома на клетките в тестиса показват, че цялата „машинария“, отговорна за сперматогенезата, е повредена при СК. (Транскриптом е целият генетичен материал на клетката, който може да се подложи на транскрипция и трансляция, а протеоном – всички *протеини*, които една клетка може да произведе в резултат на трансляцията на генетичния материал).

Сексуална функция

В едно проучване между 2,5 и 23% от мъжете със СК съобщават за еректилна дисфункция, което не се различава от данните при здрави мъже. В друг доклад сексуалната функция и жела-

нието за полов акт не се различават между мъжете със СК с нормален и нисък тестостерон, т.е. не се повлиява от заместителното лечение с тестостерон. За преждевременна или отложена еякулация съобщават между 7 и 43% от мъжете със СК, какъвто е процентът и при здрави мъже. **Тестикуларната болка е значително по-честа при мъжете със СК, с честота 23%.**

Авторите заключават, че еректилната дисфункция при мъжете със СК се дължи по-скоро на придружаващите заболявания – метаболитен синдром, захарен диабет тип 2 и др., както и на психологически фактори като депресия, отколкото на самия синдром.

Неврокогниция

Умствените способности при СК са намалени, но не тежко – коефициентът на интелигентност (IQ) е с 10 точки под средния за общата популация. Най-характерен е дефицитът в езиковата сфера. Той се проявява още в ранна детска възраст – децата проговарят по-късно. Писането, грамотността и четенето също са тежко засегнати. Между 50 и 70% от децата със СК имат дислексия, сравнено със 7% в общата популация. Нарушена е способността да се разбира чутото (разбиране по слух). Няма точни препоръки как може да се повлияе на тези нарушения. Посещението на педагог и психолог от детска възраст, изглежда разумно.

Промени в мозъчните структури – доказателствата

Мозъчното вещество при СК е намалено. Обемът на мозъка е по-малък. По-малко е количеството и на бялото, и на сивото мозъчно вещество, но по-значимо е засягането на сивото. **Най-значителни и характерни за СК са намаленият обем на хипокампа, инсулата и стриатума.** Интересно е, че мозъчните промени при СК са огледален образ на мозъчните промени при синдрома на Търнър. При последния същите структури са с повишен обем. **Пораженията в мозъчната структура при СК могат да бъдат полски или по-изразени. Това се обяснява с епигенетични механизми – неравномерното инактивиране на X-хромозомата** (когато в 85% от клетките се установява, че генетична информация върху X-хромозомата произлиза само от единия алел). Неврологичните и психичните нарушения при СК са отразени в табл. 2.

Таблица 2. Невропсихични нарушения при СК

Фенотип на познавателните умения	Анатомични промени	Профил на личността	Психиатрични заболявания, по-чести при СК
<ul style="list-style-type: none"> – леко намалено IQ – говорни нарушения – нарушения в паметта – лошо представяне в задачите тип „слушане с разбиране“ – нарушени езекутивни функции – лоша организация, планиране – забавено социално развитие 	<ul style="list-style-type: none"> – ↓ общ мозъчен обем; ↓ общ обем на сивото мозъчно в-во; ↓ общ обем на бялото мозъчно в-во – ↓ обем на инсулата, стриатума, амигдалата (отговарят за емоциите и социализирането) – ↓ обем на хипокампа – паметов дефицит; – ↓ фронтален лоб (ежекутивни функции), темпорален лоб (езикови умения), окципитален лоб (зрение) 	<ul style="list-style-type: none"> резервирани, пасивни, неразговорливи, не много енергични, посклонни към меланхолия и депресия, трудности при справяне с непознати неща, приятелски настроени, отзивчиви 	<ul style="list-style-type: none"> – депресия – тревожно разстройство – разстройства от аутистичния спектър – синдром на дефицит на внимание и хиперактивност – шизофрения

Има данни, че при СК нивата на тестостерона са понижени още от детска и пубертетна възраст, а ниски нива на тестостерон може би има още *in utero*. Хипергонадотропният хипогонадизъм при развиващия се фетус вероятно се отразява върху сформиранието на мозъка. Известно е, че половите хормони имат значение за това (вж. и реферат за ВНКХ на Ендокринното дружество, препоръки от 2018 г.). Повдига се въпросът дали прилагането на тестостерон скоро след раждането или от детска възраст няма да подобри мозъчното развитие, речевите умения, паметта и т.н (табл. 2). Проучванията при новородени и при деца със СК, лекувани с тестостерон, показват много слаба положителна тенденция в когнитивното развитие. **При лица в юношеска и зряла възраст лечението с тестостерон няма никакъв ефект върху умствените способности.**

За клиничната практика

Лечението с тестостерон е крайгълният камък на лечението при пациенти със СК. Има много въпроси, които засега нямат отговор – каква доза, колко често, по какъв път да се прилага – интрамускулно, в таблетна форма, като пластир.

Щом покачването на ЛХ и ФСХ започне, трябва да се стартира и лечение с тестостерон. Така ще се осигури правилно маскулизиране на момчето през пубертета, ще се достигне по-висока пикова костна маса, по-голяма мускулна маса. Желанието за деца се обсъжда преди започване на лечението с тестостерон. То се отлага, докато се добият витални сперматозоиди. По време на пубертета лечението с тестостерон подобрява настроението и концентрацията на момчетата със СК, както и връзката им с близките, а в периодите без такова лечение те се чувстват субективно по-зле. Според авторите на този обзор лечението с тестостерон намалява риска от затлъстяване, метаболитен синдром, захарен диабет тип 2 и остеопороза, въпреки че това твърдение не се основава на доказателства. Младите мъже с хипогонадизъм, провеждащи заместително лечение с тестостерон, включително тези със СК, имат по-малко мастна тъкан, повече мускулна маса, повече мускулна сила, а това е важно и за самочувствието им. Когато лечението се започва в предпубертетна възраст, дозата трябва да е ниска, с плавно повишаване, за да се имитира физиологията. В тази възраст се предпочитат пластири и тестостерон в таблетна форма.

Таблица 3. Опростен алгоритъм на поведение при пациенти със СК

Подход при пациентите със синдрома на Клайнфелтър	
Детска и предпубертетна възраст:	<ul style="list-style-type: none"> – Педагог; – Психолог, при нужда; – Подкрепа в ученето; – Групова подкрепа.
Пубертет:	<ul style="list-style-type: none"> – Обмисляне на започване на заместително лечение с тестостерон; – Педагог; – Психолог; – Групова подкрепа.
Възрастни:	<ul style="list-style-type: none"> – Заместително лечение с тестостерон; – Повлияване на рисковите фактори с цел предпазване от затлъстяване, захарен диабет тип 2, съдови инциденти, ХОББ и др.; – Психолог/психиатър – неврокогнитивна терапия; – Лечение на инфертилитета; – Измерване на КМП с остеодензитометрия; – Въпроси относно качеството на живот.

Някои пациенти със СК са с нормален серумен тестостерон, но със завишени гонадотропни хормони и нисък хематокрит, на-

сочващо към относителен хипогонадизъм. Така, ниският хематокрит и високите ЛХ и ФСХ, при нормален общ тестостерон, могат да послужат за ориентир какво ли е започване на лечение с тестостерон. Други пациенти със СК може да не осъзнават, че имат оплаквания или че не се чувстват оптимално, но един кратък курс с тестостерон е достатъчен, за да се видят ползите от лечението.

Точната доза на тестостерона се определя по таблици, в които измереното ниво на тестостерона се съотнася с нивата на ЛХ. Целта на лечението е ЛХ и ФСХ да влязат в референтни граници. Не бива да се допуска повишаване на хемоглобина и хематокрита на фона на лечението, но това често се случва в практиката и представлява проблем поради склонността на пациентите със СК към венозен тромбоемболизъм.

Наблюдението на авторите е, че 2/3 от пациентите със СК предпочитат лечение с депо-форми на тестостерона за интрамускулно приложение (testosterone undecanoate; testosterone enanthate), а останалите 1/3 предпочитат гелове (табл. 4). Не е ясно дали заместителното лечение с тестостерон трябва да продължава до края на живота, особено при пациенти със СК в старческа възраст. И накрая, не бива да се забравя, че тестостеронът не е единственото, от което имат нужда тези пациенти – специално внимание трябва да се обърне на всички придружаващи заболявания, които при тях са с повишена честота, и на тяхната превенция, както и да не се забравя ролята на психолога.

Таблица 4. Тестостеронови препарати за лечение на СК и предложени дози при възрастни

Вещество	Продукт	Форма	Път на прилагане	Предлагана доза
Testosterone	Testogel, Testim	гел	върху кожата	50 mg/ден
Testosterone	Androderm	пластир	върху кожата	2,5-7,5 mg/ден
Testosterone undecanoate	Nebido	инжекция	вътремускулно	1000 mg през 10-14 седмици
Testosterone undecanoate	Andriol	капсула	per os	120-160 mg обща дневна доза, разделена в 2-3 приема
Testosterone enanthate	Testoviron	инжекция	вътремускулно	250 mg през 2-4 седмици

М. Боянова