

Lungembolier ledde slutligen till diagnosen Klinefelters syndrom

DIAGNOS VIKTIG ATT ÖVERVÄGA VID OPROVOCERAD VENÖS TROMBOEMBOLISM HOS POJKAR OCH BARNLÖSA MÄN

Jenny Körlin, ST-läkare, lungmedicin, specialist, internmedicin
 ● jenny.korlin@region-stockholm.se

Mårten Söderberg, med dr, överläkare, specialist i internmedicin; båda VO internmedicin, Södersjukhuset, Stockholm

Klinefelters syndrom beskrevs 1942 [1] och beror på förekomst av en eller flera extra X-kromosomer, där den vanligaste formen är 47,XXY. Syndromet är den vanligaste förekommande variationen i könskromosomer, med en prevalens på ca 1/700 män [2]. Syndromet är associerat med ökad morbiditet och mortalitet, men trots sin relativa vanlighet är tillståndet underdiagnostiserat, och uppskattningar visar att upp till 75 procent saknar diagnos [3, 4].

Det är en kombination av genetiska effekter och testosteronbrist som leder till de attribut och sjukdomstillstånd som är associerade med Klinefelters syndrom. Utöver reducerad testikelstorlek är variationen i fenotyp stor, och det finns ett sjukdomsspektrum som varierar mellan lindriga och uttalade manifestationer [3-5].

Genitalia utvecklas som vanligt under fostertiden. Ökad kroppslängd och kognitiva symtom som språkstörning och inlärningssvårigheter kan förekomma redan i barndomen. Reducerad testikeltillväxt efter puberteten ger ett utmärkande särdrag: liten testikelvolym (<5 ml). I vuxen ålder föreligger ökad sannolikhet för testosteronbrist, vilket kan leda till symptom förknippade med hypogonadism som begränsad kroppsbe håring, minskad muskelmassa, gynekomasti, övervikt och sexuell dysfunktion [3-5].

Klinefelters syndrom leder oftast till infertilitet. På senare tid har man dock funnit uppmuntrande resultat av fertilitetsbehandling [6]. En del individer med mosaikism (46,XY/47,XXY) har även lyckats få biologiska barn utan fertilitetsbehandling.

Det finns ökad risk för flertalet sjukdomar vid Klinefelters syndrom: bindvävssjukdomar, autoimmuna tillstånd, tumörsjukdomar som bröstcancer och Leydigcellstumörer samt endokrina sjukdomar, framför allt metabolt syndrom och osteoporos [3-5]. Det finns även ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och venös tromboembolism (VTE) [7, 8].

En svensk registerstudie har visat att det är mer än sex gånger så vanligt (standardiserad incidenskvot) med VTE vid Klinefelters syndrom än i den manliga befolkningen totalt i Sverige. Riskökningen var störst <50 års ålder. Den kumulativa incidensen av VTE vid Klinefelters syndrom var 8,6 procent vid 50 års ålder och hela 20,8 procent vid 70 års ålder, att jämföra med en kumulativ incidens på 0,63 procent respektive 2,83 procent hos matchade kontroller i samma ålderskategorier [8].

Mekanismen bakom den ökade VTE-risken är oklar och kan vara multifaktoriell. Bidragande faktorer

misstänks vara kärlanomalier, defekt fibrinolys, ökad trombocytaktivering och rubbningar i koagulations-systemet [3, 9].

FALLBESKRIVNING

En tidigare väsentligen frisk 31-årig man sökte akutmottagningen med bröstsmärta och andfåddhet. Han hade saturation 95 procent i vila, andningsfrekvens 20/minut, blodtryck 104/79 mmHg och puls 75 slag/minut. EKG visade negativa T-vågor anteroseptalt (V1-V3). Blodprov visade (med referensvärden inom parentes) CRP 13 mg/l (<5 mg/l), LPK $10,0 \times 10^9/l$ ($3,5-8,8 \times 10^9/l$) kreatinin 106 $\mu\text{mol/l}$ (<100 $\mu\text{mol/l}$), D-dimer 17 mg/l (<0,5 mg/l), troponin T 17 ng/l (<15 ng/l) och NT-proBNP 1490 ng/l (<84 ng/l för män <50 år).

På misstanke om lungemboli utfördes DT torax med kontrast, vilken påvisade stora centrala lungembolier och högerkammerbelastning. Patienten behandlades med lågmolekylärt heparin och lades in på intensivvårdsavdelning för observation och trombolysberedskap. Ultraljud av hjärtat visade dilaterad högerkammare och pulmonellt arteriellt tryck på 40 mm Hg. PCR-test av nasofarynxprov för sars-cov-2 var negativt.

Efter ett dygn flyttades patienten till medicinsk vårdavdelning där man utförde utredning för koagulationsrubbningar: antitrombin, protein C, protein S, DNA-faktor II och V samt kardiolipinantikroppar och lupusantikoagulans - dessa var utan anmärkning. Han skrevs ut med NOAK (direktverkande orala anti-koagulantia) som behandling.

Uppföljande kontakt med koagulationsmottagningen skedde, på grund av covid 19-pandemin, via telefon. Då framkom att patienten i barndomen drabbats av metakarpalfrakturer samt bedömts för en knöl

HUVUDBUDSKAP

- Klinefelters syndrom har en prevalens på ca 1/700 män och är ett underdiagnostiserat tillstånd.
- Vid Klinefelters syndrom föreligger en ökad risk för venös tromboembolism.
- Hos pojkar eller barnlösa män med oprovocerad venös trombos är Klinefelters syndrom en viktig diagnos att överväga.
- En noggrann somatisk undersökning inkluderande testiklar är viktig för att Klinefelters syndrom ska kunna upptäckas.

på bröstbenet som visade sig vara benign. Han hade ett tungt fysiskt arbete och behövde träna på gym flera gånger i veckan för att orka med arbetet. Han hade inga biologiska barn. Några månader hade han känt sig tröttare än vanligt, men hade inte haft viktnedgång, matleda eller andra paramaligna symtom. Han sa sig inte ha intagit anabola steroider eller hälsokostpreparat. För att kunna driva utredningen vidare kallades han till ett fysiskt besök.

Vid nybesöket noterades kroppslängd 186 cm, BMI 28 kg/m² och måttlig skäggväxt och kroppsbe håring. Muskelmassan var mindre än förväntad med tanke på yrke och träningsnivå. Vid statusundersökning noterades att testiklarna var utan palpabla resistenser, men bilateralt små - uppskattningsvis < 5 ml. I övrigt fanns inga avvikande statusfynd.

Serumprov visade (med referensvärden inom parentes) något lågt testosteron på 7,0 nmol/l (8,6-29 nmol/l), högt follikelstimulerande hormon (FSH) på 34 E/l (1,5-12 E/l) och högt luteiniserande hormon (LH) på 24 E/l (1,7-8,6 E/l) samt något lågt könshormonbindande globulin (SHBG) på 15 nmol/l (18-54 nmol/l). Ultraljudsundersökning av testiklarna påvisade små testiklar om ca 4 ml samt sannolikt benigna Leydigcellstumörer.

Bilden var förenlig med primär hypogonadism, och i första hand misstänktes Klinefelters syndrom.

Patienten remitterades till andrologisk enhet där diagnosen bekräftades via kromosomanalys, och han erhöll testosteronbehandling efter försök med fertilitetsbevarande åtgärder. Patienten följs också av urologisk klinik på grund av misstänkta Leydigcellstumörer.

Patienten kunde återvända till arbetet efter en tids sjukskrivning.

Det finns ingen vetenskaplig grund som kan ge vägledning om NOAK-behandlingens längd i detta fall, men med tanke på lungembolins livshotande karaktär samt insättning av testosteron planeras långtidsbehandling med antikoagulantia.

DISKUSSION

Patienten saknade - liksom många andra med Klinefelters syndrom - diagnos och därmed rätt behandling. Vi vill med denna fallbeskrivning belysa att Klinefelters syndrom medför ökad risk för VTE och att syndromet ofta är okänt även i vuxen ålder. Undersökning av testiklar vid konstaterad VTE är värdefull både

för utredning av möjlig malignitet och för att kunna upptäcka reducerad testikelstorlek. Särskilt hos pojkar och barnlösa män bör en oprovocerad venös trombos föranleda att Klinefelters syndrom beaktas. Adekvat undersökning och utredning kan ge patienten en väg till diagnos och behandling för sitt genetiska tillstånd. Vi påminner också om den stora spridningen i symtomatologi och att långt ifrån alla har den klassiska fenotyp Klinefelter beskrev 1942. Snarare kan de

»Vi påminner också om den stora spridningen i symtomatologi och att långt ifrån alla har den klassiska fenotyp Klinefelter beskrev 1942.«

personer som ännu inte upptäckts vara de som har mindre uttalade manifestationer.

Huruvida testosteronbehandling per se ger ökad risk för VTE vid Klinefelters syndrom är inte helt klarlagt. Det finns mindre studier som talar både för och emot att testosteronbehandling kan vara en riskfaktor för VTE vid Klinefelters syndrom [10, 11]. I de senaste riktlinjerna om Klinefelters syndrom från European Society of Endocrinology rekommenderas inte profylaktisk behandling mot VTE under testosteronbehandling. Däremot kan alla patienter med Klinefelters syndrom få VTE-profylax vid riskmoment som längre flygresor [12]. Forskare har dock föreslagit screening för trombofili inför insättning av testosteronbehandling vid Klinefelters syndrom [11]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2022;119:21116

REFERENSER

- Klinefelter HF Jr., Reifenstein EC Jr, Albright F Jr. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1942;2(11):615-27.
- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):622-6.
- Kanakakis GA, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:135-44.
- Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, et al; Klinefelter Italian Group (KING). Klinefelter syndrome: integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology. *Endocr Rev*. 2018;39(4):389-423.
- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(2):123-34.
- Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, et al; Klinefelter Italian Group (KING). Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(3):265-75.
- Salzano A, Arcopinto M, Marra AM, et al. Klinefelter syndrome, cardiovascular system, and thromboembolic disease: review of literature and clinical perspectives. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(1):R27-40.
- Zöller B, Ji J, Sundquist J, et al. High risk of venous thromboembolism in Klinefelter syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003567.
- Hussein TM, Abd Elmoaty Elneily D, Mohamed Abdelfattah Elsayed F, et al. Genetic risk factors for venous thromboembolism among infertile men with Klinefelter syndrome. *J Clin Transl Endocrinol*. 2020;20:100228.
- Chang S, Christiansen CF, Bojesen A, et al. Klinefelter syndrome and testosterone treatment: a national cohort study on thrombosis risk. *Endocr Connect*. 2020;9(1):34-43.
- Glueck CJ, Jetty V, Goldenberg N, et al. Thrombophilia in Klinefelter syndrome with deep venous thrombosis, pulmonary embolism, and mesenteric artery thrombosis on testosterone therapy: a pilot study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(8):973-9.
- Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2021;9(1):145-67.

SUMMARY

Man diagnosed with Klinefelter syndrome after having a pulmonary embolism

Klinefelter syndrome occurs in approximately 1/700 males, and it is widely undiagnosed. Venous thromboembolism is common in Klinefelter syndrome. In boys or childless men with unprovoked venous thromboembolism, Klinefelter syndrome is an important diagnosis to consider. A thorough somatic examination including the testes is important to raise suspicion of Klinefelter syndrome. This case report describes a man who is diagnosed with Klinefelter syndrome after having a pulmonary embolism. Since there were not any other factors that could explain his venous thromboembolism, his genetic condition was considered to be the underlying cause.