

سندرم کلاین فیلتر، یافته‌های کروموزومی و چالش‌های فراروی در مردان نابارور مراجعه کننده به مرکز ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

میرداود عمرانی^۱، سعید صمدزاده^۲، عیسی عبدی راد^۳

تاریخ دریافت ۸۵/۰۵/۱۴ تاریخ پذیرش ۸۵/۰۹/۱۵

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: سندرم کلاین فیلتر متداولترین عامل ژنتیکی ناباروری در مردان می‌باشد. شایع‌ترین علت سندرم کلاین فیلتر پدیده عدم جدایی کروموزوم‌ها در مرحله اول و یا دوم تقسیم سلولی میوز در سلول‌های ژرمینال و یا تقسیم سلولی میوز در مرحله جنینی می‌باشد، ولیکن به دلیل تنوع علائم و تظاهرات بالینی آن و عدم توجه کافی متخصصین در بسیاری موارد ناشناخته باقی می‌ماند. تشخیص به موقع و درمان سریع بیماران با هورمون می‌تواند زندگی باکیفیت بسیار بالا را برای بیماران به ارمغان آورد و از عوارض بعدی جلوگیری کند. لذا مطالعه سیتوژنتیک و انجام کاریوتایپ به عنوان ابزار تشخیصی در بیماران توصیه می‌شود.

مواد و روش کار: از ۹۹ بیمار ناباروری پس از معاینه بالینی و پر کردن پرسشنامه، ۵ cc خون محیطی تهیه و کاریوتایپ به روش GTG باندینگ صورت گرفت.

یافته‌ها: از ۹۹ بیمار، ۳۴ نفر (۳۴/۳۴٪) دارای کاریوتایپ غیرطبیعی بودند. در ۲۷ نفر (۲۷/۲۷٪) سندرم کلاین فیلتر کلاسیک و ۷ نفر (۷/۰۷٪) از موارد فرم موزائیک سندرم کلاین فیلتر مشاهده شد. بیش از ۷۶٪ بیماران در زمان ارجاع سن بالای ۲۰ سال داشتند.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که می‌توان از این ابزار به عنوان وسیله تشخیصی مناسبی بهره جست. نتایج درمان به موقع بیماران در سنین پایین اجازه می‌دهد که بسیاری از بیماران جهت تکمیل درمان به موقع به مراکز ناباروری جهت تلقیح داخل سیتوپلاسمی اسپرم ارجاع داده شوند و نیز با دریافت هورمون به کیفیت زندگی آنان افزوده گردد.

کل واژگان: سندرم کلاین فیلتر، ژنیکوماستی، ناباروری مردان

مجله پزشکی ارومیه، سال هفدهم، شماره چهارم، ص ۲۸۸-۲۸۴، زمستان ۱۳۸۵

آدرس مکاتبه: ارومیه - خیابان کاشانی، بیمارستان مطهری، بخش ژنتیک، دکتر میرداود عمرانی.

E-mail: davood_omrani@umsu.ac.ir

مقدمه

مذکری بودند که کروموزوم X اضافی داشتند. براساس این مطالعات، آرایش کروموزومی XXY یکی از شایع‌ترین اختلالات شناخته شده است (۲). این سندرم دارای فراوانی بین ۰،۱-۰،۲٪ در سطح جامعه و ۳،۱٪ در بین افراد نابارور را دارا می‌باشد (۲) در سال ۱۹۵۹ آقایان استرانگ و جاکوب^۴ کشف کردند که علت سندرم کلاین فیلتر یک کروموزوم جنسی اضافه می‌باشد و مردان به جای آرایش کروموزومی XY آرایش XXY دارند (۳).

سندرم کلاین فیلتر: در سال ۱۹۴۲ کلاین فیلتر و همکارانش در بیمارستان عمومی ماساچوست گزارشی در مورد ۹ بیمار منتشر کردند که پستان‌های بزرگ، موی صورت و بدن کم، بیضه‌های کوچک و سفت و ناتوانی در ایجاد اسپرم و بالا بودن هورمون FSH داشتند (۱). در اوایل دهه هفتاد، محققین در سراسر جهان با بررسی تعداد زیادی از کودکان تازه متولد شده به دنبال افراد

^۱ دانشیار گروه ژنتیک دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسؤل)

^۲ دانشیار گروه ارولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۳ استادیار گروه ژنتیک دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۴ PA Jacobs , JA Strong

احتمال سرطان پستان در این افراد برابر مردان طبیعی است (۱۱ و ۱۰). البته فقط ۱۰٪ این پسران از این نظر به عمل جراحی پستان نیاز پیدا می‌کنند. در مطالعه‌ای که در مردان ۲۷ تا ۳۷ ساله XXY انجام شد ۷۰٪ از آنها سابقه‌ای از شکست جنسی، افسردگی، مشکلات روانی و فقدان انرژی داشتند (۹، ۱۲، ۱۳، ۱۴). از علائم دیگر دوره بزرگسالی قد بلند، قیافه خواجه‌مانند، کاهش توده عضلانی و بیضه‌های کوچک به حجم ۲-۳ ml و استئوپروز می‌باشد. در بیش از ۳/۱ بیماران علائم دیگری نظیر واریکوز وریدها و بیماری‌های ترومبوآمبولیک و نیز دیابت ملیتوس و چاقی شایع می‌باشد (۱۵، ۱۶). قدرت تکلم و پاسخ‌دهی این افراد پایتتر از افراد طبیعی می‌باشد (۱۷). در اشکال موزایسم علائم بالینی بسیار خفیف‌تر می‌باشد. فنوتیپ افراد مبتلا بسیار متغیر می‌باشد. عده‌ای این تنوع را ناشی از پلی مرفیسم‌های گیرنده آندروژنی (AR) و طول تکراری CAG در این گیرنده می‌دانند.

برای مثال CAG طولانی‌تر با قد و ژنیکوماستی ارتباط دارد (۱۸). در رابطه با ریشه‌یابی علت ناباروری در سطح شهرستان ارومیه و در بسیاری دیگر از زوجین نابارور ارجاع شده به این مرکز، مطالعات نشان داد که درخواست آزمایش‌های ژنتیکی در مراحل آخر بررسی علت ناباروری زوجین که گاهاً پس از چندین سال است صورت پذیرفته است. این امر تأثیرات بسیار نامطلوبی بر کیفیت زندگی خانواده بر جای می‌نهد و دریافت پاسخی مبنی بر وجود ناهنجاری کروموزومی در مرد در این مرحله نه تنها مشکلی از مشکلات خانواده حل نمی‌نماید بلکه همچنین باعث تشدید اختلافات خواهد گردید و عوارض آن همان‌گونه که قبلاً ذکر شد گریبان‌گیر خانواده و اجتماع خواهد شد. لذا در این پروژه سعی شد هم به ایجاد روشی کروموزومی برای شناسایی عملی این سندرم در سطح این استان اشاره گردد و هم به عملی بودن غربالگری بیماران در سنین پایین به روش کاربوتایپ و شروع حمایت‌های درمانی و مشاوره‌ای از همان ابتدای تشخیص تأکید گردد.

مواد و روش کار

ابتدا بر اساس علل ناباروری پرسشنامه‌هایی طرح گردید و در اختیار متخصصین اورولوژی قرار گرفت تا بیماران ناباروری را که احتمال اختلال ژنتیکی در آنها وجود داشت ارجاع دهند. سپس از بیماران مراجعه کننده پس از کسب رضایت، نمونه خون محیطی

بیش از هشتاد درصد افراد مبتلا به سندرم کلاین فیلتر ژنوتیپ 47 XXY دارند و بقیه بیماران بیش از ۲ کروموزوم X یا حالت موزائیک XXY/XY دارند (۲). البته درصد موزایسم ممکن است از ۲۰٪ بیشتر باشد چرا که امکان دارد موزایسم در بیضه‌ها موجود باشد ولی خون محیطی حالت طبیعی نشان دهد (۴). شایع‌ترین علت سندرم کلاین فیلتر پدیده عدم جدایی کروموزوم‌ها^۱ در مرحله اول و یا دوم تقسیم سلولی میوز در سلول‌های ژرمینال و یا تقسیم سلولی میوز در مرحله جنینی می‌باشد. کروموزوم X اضافی تقریباً به طور مساوی منشا پدری و مادری دارد (۵). اگر منشا مادری داشته باشد بیشتر موارد ناشی از پدیده عدم جدایی کروموزوم‌ها در مرحله میوز اول می‌باشد که در این صورت با افزایش سن مادر ارتباط دارد ولیکن پدیده عدم جدایی کروموزوم‌ها در مرحله میوز ۲ با افزایش سن مادر ارتباط ندارد (۶) هر چند علت کروموزومی سندرم کلاین فیلتر از سال ۱۹۵۹ مشخص شده ولی هنوز مکانیسم این پدیده از نظر مولکولی مشخص نیست. تعیین کاربوتایپ از بیضه‌ها و مشخص کردن موزایسم در آن دارای ارزش بیشتری برای پیش‌بینی اسپرماتوژنز در مقایسه با انجام کاربوتایپ از خون محیطی می‌باشد (۷).

تظاهرات بالینی: علائم بالینی بیماران بستگی به سن آنان دارد ممکن است. در دوران قبل از بلوغ مواقعی بیمار صرفاً قدری بیضه‌های کوچک تر از حد طبیعی و پاهای بلند نشان دهد. کودکان XXY کمی با هم سالان خود فرق دارند ولی صرف علائم بالینی تشخیص آنها بسیار دشوار می‌باشد (۸). معمولاً این پسران به طور طبیعی وارد دوران بلوغ می‌گردند ولی به مجرد پیشرفت بلوغ با بقیه همسالان فرق پیدا می‌کنند. در یک نوجوان پسر طبیعی بیضه‌ها تدریجاً بزرگ می‌شوند ولی در این‌ها آلت کوچک بوده و بیضه‌ها نیز کوچک باقی می‌مانند (کمتر از ۵،۵ میلی‌لیتر) و هورمون ناکافی تولید می‌کنند و از این رو با وجود بلندتر بودن قد از لحاظ عضلانی ضعیف‌تر از هم سالان بوده و موی صورت و بدن آنها کم پشت می‌باشد. البته بلندی قد به واسطه پاهای بلند آنان می‌باشد (۹). در حدود نیمی از پسران در زمان بلوغ دچار بزرگی پستان دو طرفه می‌شوند که تدریجاً تحلیل می‌رود ولی حدود یک سوم این پسران پستان‌های بزرگ را حفظ می‌کنند.

¹ non-disjunction

از کل ۹۹ بیمار مورد مطالعه، بررسی مایع منی صورت گرفته بود که نتایج آن بشرح زیر است:
 آزواسپرمی در ۵۸/۶٪ (۵۸) از موارد، ایگو آزواسپرمی ۳۸/۴٪ (۳۸)، استنو آزواسپرمی ۳٪ (۳)، مشاهده شد. وضعیت هورمونی بیماران نابارور مراجعه کننده به مرکز افزایش هورمون FSH در ۴۱/۴٪ (۴۱) موارد، افزایش هورمون LH در ۴۱/۴٪ (۴۱) موارد، افزایش هورمون پرولاکتین در ۴۲/۴٪ (۴۲) موارد، کاهش هورمون تستوسترون ۴۴/۴٪ (۴۴) موارد مشاهده گردید.

در گروهی که سندرم کلاین فیلتر در آنان با انجام کاریوتایپ تایید شده بود سطح سرمی تستوسترون در حدود ۸۰٪ (۸۰) افراد مبتلا کمتر از افراد طبیعی. بالعکس استرادیول در مجموع بیشتر از افراد طبیعی بود. سطح سرمی گلوکوکورتیکوئید به هورمون جنسی^۳ بالاتر از حد طبیعی بود که خود علتی برای کاهش تستوسترون فعال و آزاد در سرم است. سطح سرمی LH و FSH در همه بیماران بالا بود. اندیکس حساسیت آندروژنی^۴ که از ضرب کردن غلظت LH به تستوسترون حاصل می شود به واسطه بالا بردن میزان LH در همه بیماران بالا بود. در حدود هشتاد درصد (۸۰) بیماران کلاین فیلتری مورد مطالعه دچار آزواسپرمی و ۲۰٪ (۱۹) دچار ایگو آزواسپرمی بودند.

در بیوپسی بیضه ها فیروز هیالینه توبول های سمی نی فروز دیده شد. فقدان اسپرماتوژنز در بیماران دچار آزواسپرمی و هیپرپلازی سلول های لایدیگ مشهود بود.

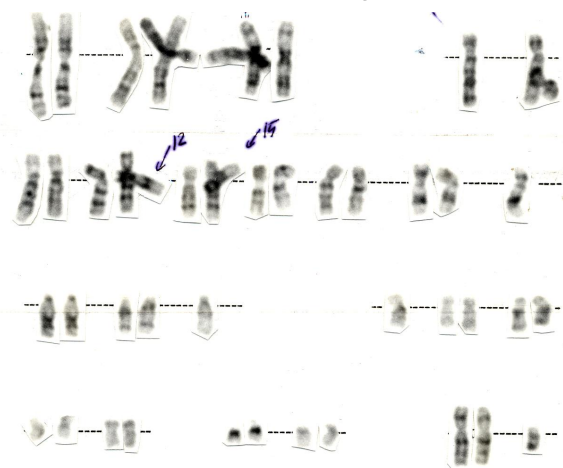
بحث و پیشنهاد

سندرم کلاین فیلتر اختلال شایعی در بین مردان نابارور می باشد که یافته های ما نیز این موضوع را تایید می نماید. هر چه تشخیص سریع تر باشد امکان تستوسترون تراپی برای بیمار سریع تر صورت می گیرد و هر چه شروع درمان با هورمون تستوسترون زودتر انجام گیرد اثرات مفیدتری نظیر افزایش حجم عضلات، قدرت میل جنسی، غلظت مواد معدنی استخوان ها و موهای بدن و نیز روی رفتار و تفکر جهت دار و اعتماد به نفس و نیز کاهش چاقی و حساسیت و تحریک پذیری دارد. حتی آنمی کمی که به واسطه کاهش فعالیت گنادها در بیمار است با تستوسترون تراپی درمان می شود. اثرات شروع درمان با تستوسترون در بهبود سیستم قلبی

در لوله حاوی هپارین به میزان ۵ میلی لیتر گرفته شده و کاریوتایپینگ در ۵ cc محیط کشت RPMI 1640 و ۰/۵ cc سرم جنین گاوی خریداری شده از شرکت GIBCO در حضور ۱۰ مایکرولیتر ماده میتوژن فیتوهماکلو تینین^۱ به روش باندینگ GTG انجام شد. کشت در دمای ۳۷°C به مدت سه روز بر اساس دستورالعمل رونی^۲ انجام گرفت (۱۹). در هر بیمار حداقل ۵۰ متافاز مورد بررسی قرار گرفت. طبقه بندی بیماران از نظر میزان تولید اسپرم بر اساس دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی صورت گرفت (۲۰).

یافته ها

از بین ۹۹ بیمار ناباروری که به این مرکز ارجاع داده شده بودند نتایج زیر استخراج گردید: سندرم کلاین فیلتر کلاسیک ۲۷ مورد (۲۷/۲۷٪)، سندرم کلاین فیلتر موزائیک ۷ مورد (۷/۰۷٪) که جمعاً ۳۴ بیمار را شامل می شد. از بین ۳۴ بیمار با کاریوتیپ غیرطبیعی مورد مطالعه پراکندگی جغرافیایی زیر به دست آمد:
 شهرستان خوی: کلاین فیلتر کلاسیک ۸ نفر موزائیک ۱ نفر، شهرستان ارومیه: کلاین فیلتر کلاسیک ۸ نفر موزائیک ۳ نفر. شهرستان نقده: کلاین فیلتر کلاسیک ۲ نفر موزائیک ۱ نفر. شهرستان سلماس: کلاین فیلتر کلاسیک ۲ نفر موزائیک صفر. شهرستان سقز: کلاین فیلتر کلاسیک ۱ نفر موزائیک ۱ نفر. شهرستان شاهین دژ: کلاین فیلتر کلاسیک ۲ نفر موزائیک صفر. شهرستان قره ضیا الدین: کلاین فیلتر کلاسیک ۲ نفر موزائیک صفر. کشور ترکیه: کلاین فیلتر کلاسیک ۲ نفر موزائیک ۱ نفر.



شکل: کاریوتایپ فرد مبتلا به سندرم کلاین فیلتر (۴۷ / XXY)

³ SHBG

⁴ androgen sensivity index

¹ GIBCO Invitrogen, USA

² Rooney

می‌دانند(۲۲). البته امروزه با استفاده از روش تلقیح داخل سیتوپلاسمی اسپرم^۲ امکان باروری افراد کلاین فیلتر فراهم گردیده است. لذا با آشنا سازی بیماران با این نکات عملاً باعث ارتقای امید به زندگی گشته و از مشکلات روحی این افراد می‌کاهیم. هر چند باید توجه نمود در صد تولد بچه‌های مبتلا به سندرم داون در این حالت افزایش می‌یابد و برای جلوگیری از این کار نیاز به بهره‌گیری از روش‌های تشخیص قبل از تولد^۳ می‌باشد(۲۱). پسران XXY حافظه شنیداری فوری ضعیفی دارند و قادر به یادآوری سریع نیستند. معلمان و والدین می‌توانند با روش‌های بصری به آن‌ها کمک کنند در این موارد معلمان می‌توانند با اشاره منظور خود را بهتر بفهمانند. پسران XXY در پیدا کردن کلمه صحیح و شرح دادن عاجزند که این مشکل را هم می‌توان با ذکر کلمات مترادف برطرف کرد. در این بچه‌ها معمولاً امتحان تشریحی موثر نبوده و سوالات تستی چند گزینه‌ای چاره کار هستند. باید در این بچه‌ها برای روشن شدن موضوع به مثال‌های مختلف رجوع کرد و جهت همکاری بیشتر آن‌ها را در ردیف جلو کلاس نشانید این بچه‌ها از موضوعات و مسائل دشوار گریزان هستند پس باید ماهرانه توجه آن‌ها را به مطلب جلب کنیم. عده‌ای دیگر بر این باورند که باید تشخیص را زودتر بیان نمود. به باور این‌ها بسیاری از افراد پس از دریافت اطلاعات دقیق بهتر حمایت شده و با سیستم همکاری می‌نمایند. بهتر است که به فرد هم در سنین پایین موضوع را بیان کرد چرا که در غیر این صورت فکر می‌کنند موضوع بدتر از آن است که دیگران می‌گویند و به این دلیل والدینش موضوع را از او مخفی کرده‌اند. بنابراین شاید بهترین زمان برای آشکار کردن اطلاعات برای بیماران در میانه تا اواخر نوجوانی است، در این زمان فرد XXY آنقدر بزرگ است که شرایط خود را درک کند و تصمیم گیری نماید.

عروقی نیز مشاهده شده است. با توجه به پراکندگی جغرافیایی بیماران مراجعه کننده و با در نظر گرفتن امکان دسترسی یکسان برای کل بیماران نابارور مراجعه کننده آمار نسبتاً بالای ناباروری در برخی شهرستان‌ها نکته قابل توجهی است که نیاز به بررسی‌های بیشتر و علت یابی در آینده را طلب می‌کند. به خاطر درصد شیوع بالای سندرم کلاین فیلتر، پزشکان باید برای یافتن مدارک هیپوگنادیسم دقیق باشند و معاینه تستیکولار را در تمامی بیماران مرد انجام دهند. هنگامی که بیضه‌ها دیگر بزرگ نمی‌شوند (در طی بلوغ کمتر از 1 ± 2 سانتی متر یا حجم ۴ میلی‌لیتر باشد) شک به سندرم کلاین فیلتر باید زیاد گردد. اطلاعات و منابع حمایتی برای بیماران و خانواده آن‌ها فراهم گردد تا هر چه زودتر تشخیص انجام گیرد. در این راستا اندازه‌گیری FSH شاخص بهتری است و کمتر با افراد طبیعی قابل اشتباه می‌باشد چراکه به واسطه صدمه مستمر توبول‌های سمی نی فروز^۱ همواره در این افراد بالا می‌باشد. البته با توجه به سن بالای بیشتر مراجعین مرکز و اثرات نامطلوب سن بالای تشخیص و شروع درمان، شاید لازم باشد با آموزش مراقبان بهداشتی در سطح مدارس و چکاب‌های منظم در طی دوران تحصیل به شناسایی به موقع این افراد در سنین پایین‌تر پرداخت. در گزارشی که ایتان و همکاران در سال ۲۰۰۲ منتشر کردند ارتباطی بین سندرم کلاین فیلتر و رفتارهای ضد اجتماعی نظیر ایجاد آتش سوزی‌های عمدی گزارش نمودند در تمامی موارد گزارش شده پس از تجویز هورمون تستوسترون از حالت‌های تهاجمی بسیار کاسته شد(۲۱). بدیهی است این افراد با توجه به احساس شکست و تحقیر دست به چنین اعمال خشونت آمیزی بزنند. بنابر این پزشکان، این بیماری را نه صرفاً از نظر باروری بلکه روان پزشکی نیز باید مورد توجه قرار دهند. عده‌ای دلیل این رفتار را وجود کروموزوم X اضافی و اثر آن در ترشح بیشتر پروتئین‌های کلیدی موثر در کنترل رفتارهای عصبی

References:

01. Klinefelter HJ, Reifenstein ECJ, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia aspermatogenesis without a-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. J Clin Endocr Metab 1942; 2: 615-624.

02. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome: The Lancet. Health and Medical Complete 2004; 364: 273-83.
03. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. Nature 1959; 183: 302-303.

² ICSI

³ PGD

¹ seminiferous tubules

04. Santen RJ. The testis. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, (Editors). *Endocrinology and Metabolism*, 3rd Ed. New York: McGraw-Hill; 1995. P 885-972.
05. Thomas NS, Hassold TJ. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 309-17
06. Thomas NS, Collins AR, Hassold TJ, Jacobs PA. A reinvestigation of Non-disjunction resulting in 47, XXY males of paternal origin. *Eur J Hum Genet*, 2000; 8: 805-08.
07. Bergere M, Wainer R, Nataf V, Bailly M, Gombault M, Ville Y, et al. Biopsied testis cells of four 47, XXY patients: fluorescence in situ hybridization and ICSI results. *Hum Reprod* 2002; 17:32-37
08. 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; 19: 82-86
09. Neischlag E, Behre HM, Meschede D, Kamischke A. Disorders at the testicular level. In: Neischlag E, Behre HM, Neischlag S, (Editors). *Andrology: male reproductive health and dysfunction*, 2nd Ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2000. P 143-76.
10. Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999; 80: 192-95.
11. Hasle H, Mellemgard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer* 1995; 71: 416-20.
12. Geschwind DH, Boone KB, Miller B, Swerdloff RS. Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 107-16.
13. Witkin HA, Mednick SA, Schulsinger F, Bakkestrom E, Christiansen KO, Goodenough DR, et al. Criminality in XXY and XYY men. *Science* 1976; 193: 547-55.
14. Gotz MJ, Johnstone EC, Ratcliffe SG. Criminality and antisocial behaviour in unselected men with sex chromosome abnormalities. *Psychol Med* 1999; 29: 953- 62.
15. Igawa K, Nishioka K. Leg ulcer in Klinefelter's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003, 17: 62-64.
16. Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas* 1996; 24: 147-55.
17. Temple CM, Sanfilippo PM. Executive skills in Klinefelter's syndrome. *Neuropsychologia* 2003; 41: 1547-59.
18. Zitzmann M, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl* 2003; 26: 76-83.
19. Ronney DE. Human cytogenetics malignancy and acquired abnormalities 3rd Ed. Oxford: Oxford University press; 2001. P 129-164.
20. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th Ed. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 1999. P167-85.
21. Eytan A, Paoloni-Giacobino A, Thorens G, Eguster N, and Graf E. Fire-setting behavior associated with Klinefelter syndrome. *Int J Psychia in Med* 2002/2003; 32: 4.
22. Geschwind DH, Boone KB, Miller BL, Swedloff RS. Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Mental Retardation and Developmental Research Reviews* 2000; 6(2): 107-116.