

## Zespół Klinefeltera u bliźniąt o karyotypie 48XXX Y

### *48XXX Y Klinefelter syndrome – rare karyotype in twins*

<sup>1</sup>Maria Gardziejczyk, <sup>2</sup>Radosław Jaworowski, <sup>1</sup>Jolanta Jabłońska, <sup>2</sup>Jolanta Wysocka, <sup>1</sup>Mirosława Urban

<sup>1</sup> II Klinika Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku

<sup>2</sup> Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatricznej SP DSK AM w Białymstoku

**Adres do korespondencji:** Maria Gardziejczyk, SP DSK im L. Zamenhofs, 15-274 Białystok, ul. Waszyngtona 17, tel. 085 7450-517

**Słowa kluczowe:** zespół Klinefeltera, karyotyp 48,XXX Y

**Key words:** Klinefelter syndrome, karyotype 48,XXX Y

#### STRESZCZENIE/ABSTRACT

Autorzy przedstawili rzadko spotykany zespół Klinefeltera u bliźniąt o karyotypie 48 XXX Y.

Endokrynol. Ped., 5/2006;3(16):61-65

The authors presents a rare case of Klinefelter Syndrome in identical twins with karyotype 48XXX Y.

Pediatr. Endocrinol., 5/2006;3(16):61-65

#### Wstęp

Zespół Klinefeltera (ZK) po raz pierwszy został opisany w r. 1942 [1], natomiast klasyczny karyotyp w tym zespole – 47XXX Y – w r. 1959. Stanowi on 80% wszystkich przypadków. Częstość występowania ocenia się na 1/500–1/1000 przypadków populacji męskiej [2] i dotyczy wszystkich ras, grup etnicznych i klas społecznych. ZK związany jest z obecnością więcej niż jednego chromosomu X/lub mozaiki. Karyotyp 48XXX Y należy do mniej spotykanych i stanowi 5% wszystkich pozostałych przypadków (łącznie z karyotypem 48XXYY; 49XXXXY lub 46XX/47XX Y). Częstość występowania bliźniąt z ZK o karyotypie 47XX Y oceniono na 7,1% [3]. W dostępnym piśmiennictwie spotkaliśmy dwa opisy przypadków bliźniąt o kario-

typie 48XXX Y (Takayashu et.al. 1967 i Simpson 1974 [4]). Przyczyna genetyczna urodzenia się bliźniąt monozygotycznych nie jest do końca wyjaśniona. Z nieznanymi przyczynami rozwijający się embryon dzieli się na dwa oddzielne, ale identyczne zarodki. Ponieważ są one genetycznie identyczne, bliźnięta jednojajowe są przykładem klonów naturalnych [5]. Być może stanowi to wyjaśnienie przedstawianego przypadku. Ze względu na rzadkość występowania ZK u rodzeństwa z ciąży bliźniaczej z polisomią chromosomu X wydaje się rzeczą interesującą przedstawienie opisu własnych przypadków.

#### Opis

Dzieci ur. z c. I bliźniaczej p. I w 33 tyg. ciąży z cechami wcześniactwa. Rodzice młodzi. Matka w

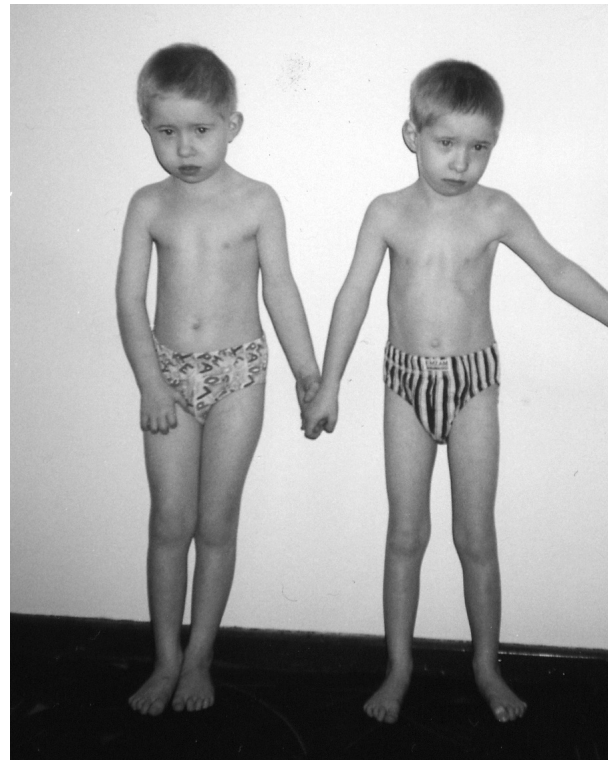
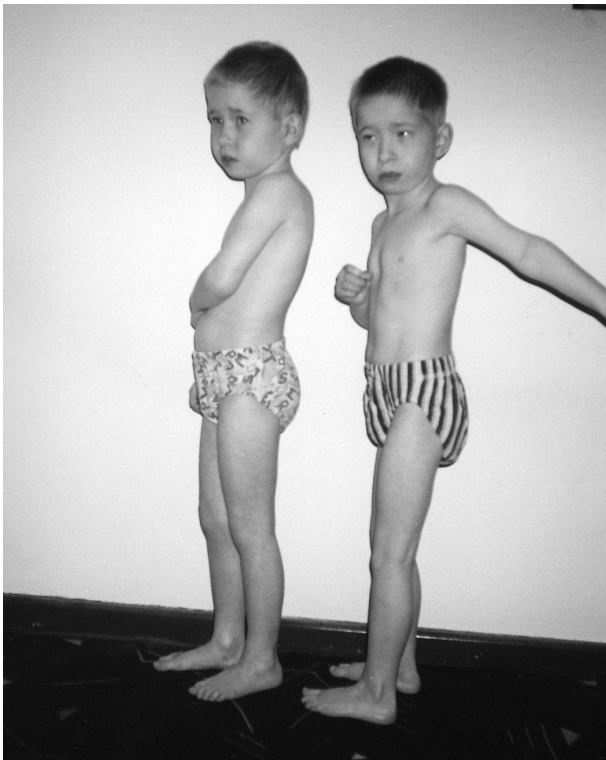


Foto. 1, 2. Bliźnięta z Zespołem Klinefeltera  
Phot. 1, 2. Twins with syndrome Klinefeltera

chwili porodu miała lat 20, ojciec 24 lata. Bliźniak 1 (Ch.P) nr hist. ch. 68/99 z m.c. 1025 g dł 40 cm 7 pkt wg skali Apgar. Bliźniak 2 (Ch.P) nr hist. ch. 69/99 z m.c. 1650 g dł 41 cm 8 pkt wg skali Apgar. Z powodu wcześniactwa objęte opieką Por. Ryzyka Okołoporodowego i Por. Neurologicznej. W wieku 2 lat i 5/12 wykonano orchidopeksję z powodu stwierdzonego wnetrowstwa. W wieku 5 lat dzieci skierowano do Poradni Endokrynologicznej z powodu wnetrowstwa. Klinicznie dzieci prezentowały duże podobieństwo fenotypowe, sugerujące, że są to bliźnięta jednojajowe: hipertyloryzm, szeroka nasada nosa, blizny po orchidopeksji, deformacja trzecich palców stóp, płaskostopie, klinodaktylia pięciu palców rąk, koślawość łokci, brak dostatecznie rozwiniętych mięśni kłębku kciuka, ubogie linie papilarne, skolioza, wady zgryzu, zmiany próchnicze w uzębieniu, wysoko wysklepione podniebienie. W trakcie wizyty w Poradni Endokrynologicznej zwracały uwagę wyraźne cechy psychotyczne (duży poziom lęku, słaby kontakt z otoczeniem, niemożność skupienia uwagi).

#### Bliźniak 1

Wzrost 119 cm (10-25 c), waga 17 kg (pon 3c.). Po stronie lewej w worku mosznowym jądro wielkości grochu, po stronie prawej brak jądra. W te-

ście wydolności jąder nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi w zakresie syntezy testosteronu (testosteron przed biogonadylem 0,3 ng/ml, po biogonadyli 0,5 ng/ml), Alfa-fetoproteina 1,55 ng/ml LH poniżej 0,10 mIU/ml; FSH 0,94 mIU/ml TSH -1,3 IU/ml; FT4 -0,98 ng/ml.

USG jamy brzusznej: wątroba, pęcherzyk żółciowy, PZW, żyła wrotna, trzustka, śledziona prawidłowe. Przestrzeń paraaortalna i parkawalna niezmiennione. Położenie, wielkość, kształt i echogeniczność kory nerek prawidłowe. Granice korowo-rdzeniowe zachowane. UKM-y nieposzerzone. Pęcherz moczowy słabo wypełniony.

USG kanałów pachwinowych i worka mosznowego: w worku mosznowym ani w kanałach pachwinowych nie stwierdzono obecności jąder. Po lewej stronie, na tylnodolnej ścianie pęcherza moczowego, widoczny owalny obszar o echogeniczności typowej dla jąder, o wymiarach 15,2 x 6,5 mm.

Ponowna operacja chirurgiczna: orchidopeksja po stronie prawej – jądro sprowadzono do 1/3 worka mosznowego.

Ocena psychologiczna: na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że ogólna sprawność umysłowa jest na poziomie niższym niż przeciętna. Obniżenie funkcji poznawczych ma charak-

ter globalny i dotyczy wszystkich badanych funkcji. Badanie ujawniło dość spore deficyty w zakresie analizy i syntezy słuchowej. Nie wyodrębnia głosek na początku wyrazu, nie różnicuje dźwiękowo wyrazów np. bułka–półka, tama–dama, itp. oraz nie dokonuje syntezy słuchowej wyrazów. Rysunek na określony temat poniżej normy wiekowej. Przelicza prawidłowo do 5, poprawnie różnicuje zbiory o różnej liczebności. Zna podstawowe figury geometryczne, np. koło i kwadrat. Można z P. prowadzić prostą rozmowę o najprostszym środowisku

domowym i szkolnym. Opisując np. obrazek używa zdań rozwiniętych. Zna pory roku. Pod względem motywacyjnym uczeń pracuje chętnie, bardzo stara się, pod warunkiem, że polecenie jest proste i dodatkowo zostało wyjaśnione oraz jest w miarę ciekawe. Rozwój dojrzałości społecznej kształtuje się na poziomie przeciętnym, chociaż w sytuacji nowej obserwuje się postawę lękową. Potrzebuje czasu na oswojenie się. W związku z powyższym chłopiec został zakwalifikowany do odroczenia spełnienia obowiązku szkolnego.

Tabela 1. Nieprawidłowości somatyczne kariotypu (wg Simpson i wsp., 1974)

Table 1. Anomalies and type of kariotyps (Simpson and al., 1974)

	47XXY	48XXY	49XXXXY
Upośledz. umysłowe	6/141 przypadków	29/29	28/28
Małe jądra	143/143	26/26	28/28
Mały penis	11/44	11/24	24/28
Ginekomastia	26/44	9/24	5/10
Hypertyloryzm	0/143	2/25	20/23
Zmarszczki nakątne	1/143	6/25	16/19
Szeroka nasada nosa	0/143	0/25	5/23
Nisko osadzone uszy	0/143	1/25	2/21
Deformacje uszu	0/143	1/25	11/21
Zez	0/143	2/25	11/21
Prognatyzm	0/143	2/25	8/16
Płetwiasta szyja	0/143	2/25	4/19
Krótką szyja	0/143	0/25	14/19
Kifoza	1/143	3/25	9/13
Skolioza	0/143	2/25	4/9
Kościorost promien- łokciowy	0/143	3/25	8/19
Klindodaktylia piątego palca	2/143	7/25	23/26
Koślawe biodra	0/143	1/25	12/14
Koślawość kolan	0/143	0/25	6/24
Płaskostopie	0/143	1/25	10/24
Deform. palców stóp	0/143	0/25	5/24
Stopa łukowata	2/143	0/25	0/24
Szer. szpara między 1 i 2 palcem stopy	0/143	0/25	2/26
Końskoszpotałość kończyn	0/143	0/25	2/26

Badanie cytogenetyczne: kariotyp matki – 46XX, kariotyp ojca – 46XY, kariotyp chłopca – 48XXXXY.

Materiał do badań stanowiły limfocyty krwi obwodowej. Chromosomy identyfikowano za pomocą techniki GTG, CBG oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) z użyciem sondy malującej chromosom X – WCPXSO (VYSIS) i chromosom Y – WCPYSO (VYSIS).

## Bliźniak 2

Wzrost 116 cm (3 pc), waga 17,3 kg. (< 3 pc). Brak jąder w worku mosznowym. W teście wydolności jąder nie uzyskano właściwej odpowiedzi w zakresie syntezy testosteronu (Test z biogonadylem: testosteron przed biogonadylem 0,4 ng/ml; po biogonadylu 0,7 ng/ml). Poziom alfa-fetoproteiny wynosił 1,58 ng/ml, LH < 0, 10 mIU/ml, FSH –1,20 mIU/ml. TSH –0,98 IU/ml; FT4 – 1,23 ng/ml.

USG układu moczowego: wątroba i pęcherzyk żółciowy, PŻW, żyła wrotna, trzustka, śledziona prawidłowe. Przestrzeń paraaortalna i parkawalna niezmiennione. Położenie, wielkość (nerka prawa ok. 65 x 24,5 mm, nerka lewa ok. 63 x 25 mm), kształt i echogeniczność kory nerek prawidłowe. Granice korowo-rdzeniowe zachowane. UKM-y nieposzerzone. Pęcherz moczowy słabo wypełniony.

USG jąder: w obrębie worka mosznowego, kanałów pachwinowych, jamy brzusznej nie stwierdzono obecności jąder.

Powtórna reoperacja: orchidopeksja jądra prawego, jądro wszyto do 1/3 górnej worka mosznowego.

Chłopiec jest pod opieką Poradni Kardiologicznej z powodu ubytku w przegrodzie międzykomorowej – nie operowany, zamknął się samoistnie.

Ocena psychologiczna: na podstawie przeprowadzonych badań stwierdza się że ogólna sprawność umysłowa bliźniaka II jest na poziomie znacznie niższym niż przeciętny. Obniżenie funkcji poznawczych ma charakter globalny, dotyczy wszystkich badanych funkcji. Chłopiec nie ma opanowanych podstawowych wiadomości i umiejętności. Zna swoje imię i nazwisko. Nie wie ile ma lat, nie zna imion swoich rodziców, adresu zamieszkania. Odpowiedzi są krótkie, jednowyrazowe, wada wymowy. Zaburzona jest analiza i synteza słuchowa wyrazów. Nie potrafi wyodrębnić głosek na początku wyrazu, nie różnicuje dźwiękowo wyrazów, np. góra–kura, potrafi powtórzyć tylko jeden wyraz. Nie jest zaburzona synteza słuchowa wyrazów

dwusylabowych. Rysunek na określony temat jest dużo poniżej normy wiekowej, nie potrafi rysować postaci ludzkiej. Nie zna wszystkich podstawowych kolorów. Nie umie odwzorować figur geometrycznych – potrafi je nazwać (kółko, kwadrat). Zaburzona jest orientacja w schemacie własnego ciała. Chłopiec nie jest przygotowany do nauki czytania, pisania i liczenia.

Badanie cytogenetyczne: kariotyp chłopca 48XXXXY.

## Dyskusja

W okresie przedpokwitaniowym nie ma dostatecznie pewnych kryteriów klinicznych, ułatwiających rozpoznanie ZK. Klasyczne objawy kliniczne hipogonadyzmu: wysoki wzrost, eunuchoidalna budowa ciała, ginekomastia, słabo rozwinięty układ mięśniowy, małe twarde jądra, bezpłodność, zaznaczają się zwykle po 14 roku życia lub później [6]. Obecność spotykanych nieprawidłowości somatycznych w zależności od kariotypu obserwowanych w ZK przedstawiono w tabeli 1.

U wszystkich badanych wspólną cechą są małe jądra i objawy niedoboru androgenów. Natomiast u pacjentów z kariotypem 48XXXXY najczęstszą stwierdzaną somatyczną nieprawidłowością była klinodactylia, krótka szyja, zmarszczki nakątne oraz koślawość łokci [4].

Brak zstąpienia jąder, obecność dysmorfii, pewne cechy psychosomatyczne, upośledzenie rozwoju umysłowego, stanowiły istotne wskazanie do badania cytogenetycznego u naszych bliźniąt [7]. W badaniach Krawczyńskiego i wsp. [7] zaburzenia zstępowania jąder lub wykonaną orchidopeksję stwierdzono w 30% analizowanych przypadków. W badaniach autorów kanadyjskich ZK stwierdzono u 8 pacjentów spośród 1205 badanych z powodu upośledzenia umysłowego [8]. Upośledzenie umysłowe i nasilenie nieprawidłowości somatycznych narasta wraz z wzrostem liczby chromosomów X [4, 7]. Deficyty intelektualne manifestują się trudnościami w nauce (dysgrafia, dysleksja), niemożnością skupienia uwagi i zapamiętywania. Często współistnieją zaburzenia zachowania, objawy nerwicowe, a nawet agresywne. Opisano przypadek nieprawidłowych zachowań u 13-letniego chłopca z ZK z kariotypem 48XXXXY po usunięciu jąder. Poziomy testosteronu były 4x wyższe po orchidektomii. Przyczyną była pozajądrowa (ektopiczna) produkcja androgenów przez komórki Leydiga leżące w mosznie [9]. Krawczyński i wsp. wskazują na wątpliwości

rozpoznawania ZK wyłącznie na podstawie stwierdzonej aberracji XXXY [10], która rzadziej koreluje z typowym dla tego zespołu obrazem klinicznym. Pacjenci z karyotypem 48XXXY są bezpłodni. Opisano natomiast możliwości posiadania potomstwa u pacjentów z klasycznym karyotypem lub mozaiką [11]. Dzięki postępom genetyki i technik zapłodnienia pozaustrojowego drogą biopsji wewnątrzjajdrowej pobrano ruchliwe spermatozoa i zapłodniono nimi 16 oocytów. Trzy embriony wszyto do macicy. Pacjentka była wcześniej poddana stymulacji hormonalnej. Po 2 tyg. od wszczepienia wykona-

no oznaczenie HCG, potwierdzając ciążę. W 10 tygodniu trwania ciąży przeprowadzono analizę karyotypu płodu uzyskując karyotypy: 46XY, 46XX i 47XXY. Płód dotknięty aberracją chromosomalną usunięto w 14 tyg. trwania ciąży. W 36 tyg. trwania ciąży drogą cięcia cesarskiego urodziło się dwoje zdrowych dzieci z wagą 3600 g. i 2660 g [11]. Przykład ten wskazuje na możliwość posiadania potomstwa, a jednocześnie wskazuje na ryzyko urodzenia dziecka z aberracją chromosomów płci. Nie dotyczy to jednak pacjentów z karyotypem 48XXXY.

## PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Klinefelter et al.: *J. Clin. Endocri.*, 1942:2, 615.
- [2] Ferguson-Smith M.A.: *Klinefelter, s Syndrome and mental deficiency*. [w:] *Sex Chromatin*. Red. K.L. Moore, Saunders, Philadelphia 1966.
- [3] Flannery B.D., Brown I.A., Redwine F.O., Winter P. et al.: *Acta Genet. Med. Gemellol*, 1984:33 (1), 51–56.
- [4] Simpson J.L., Morillo-Cucci G., Horvith M., Stiefel F.H., Feldman F., German J.: *Abnormalities of Human Sex Chromosomes. VI Monozygotic Twins with the Complement 48XXXY*. *Humangeneticc*, 1974:28, 21(4), 301–308.
- [5] Korf B.R.: *Genetyka człowieka*. PWN, Warszawa 2003:218.
- [6] Manning H.A., Hoyme H.E.: *Diagnosis and Management of the adolescent Boy with Klinefelter Syndrome*. *Adolesc. Med.*, 2002:13(2), 367–374.
- [7] Krawczyński M.: *Niezstąpione jądro a rozpoznanie Zespołu Klinefeltera u chłopców*. *Wiad. Lek.*, 1979:32, 16, 1120–1124.
- [8] Khalifa M.M., Struthers I.L.: *Clin. Genet.*, 2002:61 (1), 49–53.
- [9] Lachman M., Brzek A., Mellan J., Hampl R., Stawka L., Motlik K.: *Recidivous offence in sadistic homosexual pedophile with karyotype 48XXXY after taesticular pulpectomy. A case report*. *Exp. Clin. Endocrinol.*, 1991:98 (2), 171–174.
- [10] Krawczyński M. et al.: *Ped. Prakt.* 1998:6 (2), 45.
- [11] Ron-El R., Strassburger D., Gelman-Kohan S., Friedler S., Raziell A., Appelmani Z.: *A 47XXY fetus conceived after ICSI of spermatozoa from a patient with non-mosaic Klinefelter, s Syndrome*: *Human Reproduction* 2000:15, 8, 1804–1806.