

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

**ΣΥΝΔΡΟΜΟ KLINEFELTER
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΝΟΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΣΤΟ ΝΟΜΟ ΑΙΤΩΛ/ΝΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ
ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ**

¹Χρ. Α. Παπαδημητρίου, ²Χ. Κασσίμης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Klinefelter αποτελεί υποομάδα των «διαταραχών ανάπτυξης των γονάδων» και πιο ειδικά της υποομάδας με εξωτερικά γεννητικά όργανα άρρενος.

Περιγράφηκε από τον Klinefelter και συν. το 1942. Το σύνδρομο εμφανίζεται σε άρρενα άτομα με έναν από τους εξής γονότυπους: 47xxy (80%)-48 xxxy-49 xxxxy

Το σύνδρομο αποτελεί χρωματοσωματική διαταραχή τεκμηριωμένη από τη θετική χρωματίνη του φύλου (1956) και την xxy τρισωμία (1958). Η προγεννητική διάγνωση του συνδρόμου τίθεται με γενετικό έλεγχο (αμνιοπαρακέντηση, τροφοβλάστη.)

Σε αυτήν την αναφορά περιστατικού, πρόκειται για πρωτότοκο έγκυο γυναίκα, 20 ετών, με ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό και με ομαλή πορεία κύησης μέχρι και τη διενέργεια αμνιοκέντησης. Παθολογικό εύρημα και αίτιο της αμνιοκέντησης αποτέλεσε η ανεύρεση στον U/S έλεγχο (17^η εβδομάδα) του A-TEST μονήρους αρτηρίας (ανωμαλία ομφαλίου λώρου).

Ο έλεγχος του αμνιακού υγρού με καρυότυπο και εξέταση χρωμοσωμάτων ανέδειξε τον χρωμοσωματικό τύπο 47xxy/46xy (δηλαδή καρυότυπο άρρενος εβρύου με ένα υπεράριθμο χρωμόσωμα X με μωσαϊκό).

Συνεστήθη γενετική συμβουλή.

Έγινε διακοπή κύησης (παρά τη γενετική συμβουλή) όπου και επιβεβαιώθηκε και ιστολογικά η προγεννητική διάγνωση.

Όροι ευρετηρίου: Σύνδρομο Klinefelter, ανωμαλία ομφαλίου λώρου, χρωμοσωματικός τύπος 47xxy/46xy.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Αναφέρεται περίπτωση εγκύου, ηλικίας 20 ετών, πρωτότοκου με ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, η οποία παρακολουθείται στη «Μαιευτική και Γυναικολογική Διάγνωση Αγρινίου».

Η ενδρομήτρια κύηση είχε επιβεβαιωθεί απεικονιστικά με υπερηχογραφικό έλεγχο ρουτίνας στην αρχή της εγκυμοσύνης, ενώ η πορεία της ήταν ομαλή χωρίς επιπλοκές. Έγινε ο προγραμματισμένος προγεννητικός έλεγχος (αιματολογικός, ούρων, καλλιέργεια κολπικού υγρού) όπου όλα ανευρέθησαν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Στον προγραμματισμένο προγεννητικό έλεγχο α' τριμήνου (αυχενική διαφάνεια, B-HCG, PAPP-A), ανευρέθησαν όλα εντός φυσιολογικών ορίων με εύρημα μονήρους αρτηρίας ομφαλίου λώρου, εύρημα που επαναδιαπιστώθηκε στον υπερηχογραφικό έλεγχο ρουτίνας 18 εβδομάδων για το A-TEST. (Οι βιοχημικές τιμές του A-Test όσο και τα υπερηχογραφικά ευρήματα εκτός του ομφαλίου λώρου, ανευρέθησαν εντός φυσιολογικών ορίων).

Έγινε ακολούθως αμνιοκέντηση από ειδικό εμβρυομητρικής ιατρικής και εστίαση πλήρους γενετικός έλεγχος η έκθεση του οποίου παρατίθεται:

Καρυότυπος εξέταση χρωμοσωμάτων

Όνομα:.....

Επώνυμο:.....

Διεύθυνση:.....

Αιτία Ελέγχου: Υπερηχογραφικά ευρήματα στην παρούσα κύηση.

Είδος εξετασθέντος ιστού: Κύτταρα αμνιακού υγρού

Αριθμός αναλυθέντων κυττάρων:5

Τεχνική σημάσεως: RHG
 Χρωμοσωματικός τύπος: 47XXY, 46XY
 Α-εμβρυϊκή σφαιρίνη αμνιακού υγρού: 6,7mg/l (0,8 MoM)
 (φυσιολογική τιμή: 0,3-3,0MoM)

Παρατηρήσεις

Αναλύθηκαν 25 μεταφάσεις από δύο ανεξάρτητες καλλιέργειες αμνιακών κυττάρων με την τεχνική σημάσεως RHG. Σε 20 μεταφάσεις, ποσοστό 80%, μετρήθηκε κανονικός αριθμός χρωμοσωμάτων, ενώ δεν αποκαλύφθηκε δομική χρωμοσωματική ανωμαλία. Σε 5 μεταφάσεις, ποσοστό 20%, μετρήθηκαν 47 χρωμοσώματα. Το υπεράριθμο είναι ένα φυλετικό χρωμόσωμα X. Αναλυτικά, από την πρώτη καλλιέργεια μελετήθηκαν 10 μεταφάσεις εκ των οποίων σε 2 (ποσοστό 20%) βρέθηκε το υπεράριθμο φυλετικό χρωμόσωμα X. Από τη δεύτερη καλλιέργεια μελετήθηκαν 15 μεταφάσεις εκ των οποίων σε 3 (ποσοστό 20%) βρέθηκε το υπεράριθμο αυτό φυλετικό χρωμόσωμα X.

Συμπέρασμα

1. Καρυότυπος άρρενος εμβρύου με ένα υπεράριθμο φυλετικό χρωμόσωμα X σε μωσαϊκό. Συνιστάται γενετική συμβουλή.
2. α-εμβρυϊκή σφαιρίνη αμνιακού υγρού εντός των φυσιολογικών ορίων για την εβδομάδα κύησης.

Παρά τη γενετική συμβουλή, το ζευγάρι αποφάσισε τη διακοπή της κύησης. Έγινε εισαγωγή στη Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική στο Ιπποκράτειο Ίδρυμα Αγρινίου, όπου έγινε φαρμακευτική διακοπή της κύησης. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε το συνθετικό ανάλογο της προσταγλανδίνης E1, η μισοπροστόλη. Χορηγήθηκαν μετά από πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο 2 tb Cytotec R 200μg από του στόματος και 2 tb Cytotec 200μg κολπικά ανά 6ωρο και επί παρουσίας συστολών χωρίς ανταπόκριση από πλευράς τραχήλου, η επανάληψη περιλάμβανε μόνο 2tb cytotec R 200μg κολπικά.

Δεκαπέντε ώρες αργότερα η έγκυος απέβαλε το πάσχον έμβρυο en block μετά του πλακούντα και των εμβρυϊκών υμένων. Υπό γενική αναισθησία ακολούθησε ήπια μαιευτική απόξεση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σύνδρομο Klinefelter εμφανίζεται σε άρρενα άτομα με έναν από τους εξής γονότυπους: 47xxy(80%) - 48xxyy-49xxxxyy. Το σύνδρομο εμφανίζεται σε 1,96-2,8:1000 άρρενα νεογέννητα και σε 8:1000 άτομα με χαμηλή νοημοσύνη.

Στο 80% των ασθενών με το σύνδρομο, αντί για 46 χρωμοσώματα του φυσιολογικού άρρενος εμφανίζονται 47 χρωμοσώματα με διπλό χρωμόσωμα. Θεωρείται ότι η διαταραχή προέρχεται από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της πρώτης μειωτικής διαίρεσης, συνέπεια του μη αποχωρισμού των χρωμοσωμάτων του φύλου (XX) έτσι ώστε το ωάριο περιέχει δυο X χρωμοσώματα αντί για τον απλοειδή αριθμό των χρωμοσωμάτων με ένα X χρωμόσωμα.

Πιθανώς σε ένα μικρό αριθμό ατόμων με το σύνδρομο, η τρισωμία XXY προέρχεται από την ένωση ενός φυσιολογικού ωαρίου με σπερματοζωάριο XY αντί του φυσιολογικού X ή Y, λόγω μη αποχωρισμού των χρωμοσωμάτων στο άρρεν κατά τη διαδικασία της μειωτικής διαίρεσης της σπερματογένεσης.

Εκτός από την τρισωμία XXY του συνδρόμου, έχουν παρατηρηθεί 24 διαφορετικοί χρωμοσωματικοί τύποι³. Έχουν παρατηρηθεί μωσαϊκισμοί σε κύτταρα με ομάδα XXY, επιπρόσθετα σε κύτταρα με καρυότυπο XY ή XYY, σε άτομα με το σύνδρομο Klinefelter και μέχρι σήμερα δεν έχει καθορισθεί η συχνότητα εμφάνισής τους.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Κατά τη γέννηση και την παιδική ηλικία, γενικά, δεν υπάρχουν στίγματα, σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου. Η χρωμοσωματική διαταραχή εκδηλώνεται κατά την ήβη. Ενώ οι γοναδοτροπίνες αυξάνονται, τα σπερματικά σωληνάκια δεν διευρύνονται αλλά μάλλον εμφανίζουν ίνωση και υαλοειδοποίηση, που έχει σαν αποτέλεσμα μικρούς και σκληρές συστάσεις όρχεις. Η απόφραξη (obliteration) των σπερματικών σωληναρίων καταλήγει σε αζωοσπερμία. Εκτός από τη δυσγενεσία των σπερματικών σωληναρίων, και τα κύτταρα του Leydig δεν είναι φυσιολογικά αλλά υπολείπονται λειτουργικά, εμφανίζονται κατά σωρούς και ενώ δίνουν την εντύπωση υπερπλασίας, η ολική τους μάζα είναι φυσιολογική. Η εντύπωση της υπερπλασίας δίνεται από την ελαττωμένη μάζα των σπερματικών σωληναρίων. Η παραγωγή της τεστοστερόνης είναι ελαττωμένη και παρατηρείται μια αντιδραστική αύξηση της LH στον ορό του αίματος. Η κλινική εκδήλωση της ελάττωσης των ανδρογόνων ποικίλλει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή, έτσι ώστε ορισμένοι ασθενείς δεν εμφανίζουν ανάπτυξη δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου ενώ άλλοι δεν είναι δυνατόν να διαχωρισθούν από τα φυσιολογικά άτομα. Τα αυξημένα επίπεδα της

LH έχουν σαν αποτέλεσμα διέγερση των κυττάρων Leydig, που έτσι παράγουν αυξημένες ποσότητες προδρόμων ουσιών οιστρονής και οιστραδιόλης. Ο σχετικά αυξημένος λόγος οιστρογόνων προς τεστοστερόνη είναι ο υπεύθυνος παράγων της θηλεοποίησης και της γυναικομαστίας που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς. Η αυξημένη οιστραδιόλη διεγείρει το ήπαρ προς παραγωγή SHBG. Σ' αυτό πιθανώς οφείλεται το ότι η ολική τεστοστερόνη πλάσματος βρίσκεται στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης είναι χαμηλότερα του φυσιολογικού. Η παθογένεια των ευνουχοειδών αναλογιών, των διαταραχών της προσωπικότητας και της συνήθους πνευματικής καθυστέρησης, δεν είναι μέχρι στιγμής γνωστή.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Δεν υπάρχουν συμπτώματα πριν από την ήβη, εκτός από την περιορισμένη επίδοση στο σχολείο στο μεγαλύτερο αριθμό των περιπτώσεων. Η εμφάνιση της ήβης μπορεί να αργήσει, όχι όμως περισσότερο από δύο χρόνια. Κατά τη διάρκεια της ήβης υπάρχει κάποιος βαθμός ανάπτυξης του πέους και του περινέου. Σε έναν αριθμό περιπτώσεων, η ανάπτυξη μοιάζει να είναι φυσιολογική. Το 80% των περιπτώσεων έχει ελαττωμένη ανάπτυξη του τριχώματος του προσώπου και του σώματος, με αραιό τρίχωμα στη μασχάλη και θηλυκού τύπου τρίχωμα στο εφηβείο. Κατά κανόνα υπάρχει παρέκκλιση από τις φυσιολογικές αναλογίες του σώματος, που όμως δεν είναι αληθινά ευνουχοειδείς. Το μήκος από την ηβική σύμφυση μέχρι το έδαφος είναι μεγαλύτερο από το μήκος των άνω άκρων σε έκταση (arm span), που είναι μικρότερο από το ολικό ύψος. Αυτό φανερώνει ότι η διαταραχή των σκελετικών αναλογιών δεν οφείλεται στην ελάττωση των ανδρογόνων, γιατί στην περίπτωση αυτή το άνοιγμα των άνω άκρων θα ήταν μεγαλύτερο από το ύψος. Ωστόσο, τα άτομα αυτά είναι υψηλού αναστήματος και η εμφάνισή τους ποικίλλει, από σαφώς ευνουχοειδή μέχρι σχεδόν φυσιολογικού άρρενος. Η γυναικομαστία εμφανίζεται στα δύο τρίτα περίπου των περιπτώσεων. Το σταθερότερο χαρακτηριστικό μετά την ήβη είναι η παρουσία ατροφικών όρχεων. Οι όρχεις είναι πάντοτε μικροί, με κατά μήκος διάμετρο μικρότερη των δυο εκατοστών, και σκληρής συστάσεως σαν αποτέλεσμα της ίνωσης και της υαλοειδοποίησης των σπερματικών σωληναρίων. Ο προστάτης είναι φυσιολογικού μεγέθους ή ελαφρά μικρότερος.

Η σεξουαλική λειτουργία στη νεαρή ηλικία είναι φυσιολογική, αλλά μετά τα 35 η σεξουαλική ικανότητα αρχίζει να ελαττώνεται, προφανώς λόγω της κατώτερης ποιότητας των κυττάρων Leydig. Η ελάττωση των ανδρογόνων προκαλεί έντονη και νωρίς εμφανιζόμενη οστεοπόρωση. Η στειρότητα είναι σχεδόν πάντα παρούσα, εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων.

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με το σύνδρομο είναι ελαφρά олиγοφρενικοί. Ένας μικρός αριθμός παρουσιάζει βαριά πνευματική καθυστέρηση, αλλά και ένας μικρός αριθμός έχει το συνήθη ή και υψηλότερο του συνήθους δείκτη νοημοσύνης. Συχνά το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα είναι παθολογικό. Η έκπτωση της πνευματικής ικανότητας εκδηλώνεται με αδυναμία ασκήσεως μη χειρωνακτικού επαγγέλματος. Διαταραχές της συμπεριφοράς και του χαρακτήρα είναι συχνές, χωρίς να είναι σπάνιες οι γνήσιες ψυχωσικές εκδηλώσεις.

Ορισμένες παθολογικές καταστάσεις εμφανίζονται συχνότερα στο σύνδρομο Klinefelter απ' ό, τι στο γενικό πληθυσμό και περιλαμβάνουν χρόνιες πνευμονοπάθειες, κίρσους, ελαττωμένη ανοχή στη γλυκόζη, πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό και καρκίνο του μαστού σχεδόν τόσο συχνά όσο και στις γυναίκες.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Τα επίπεδα της τεστοστερόνης του ορού είναι χαμηλά ή στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα. Τα επίπεδα της FSH και LH είναι αυξημένα. Η εξέταση της χρωματίνης είναι θετική και η χρωματοσωματική ανάλυση αποδεικνύει καρούτυπο 47XXY.

SUMMARY

The Klinefelter syndrome is a sub-group of «gene development disorders» and more specifically those with external male genetic organs. It was described by Klinefelter et al 1942.

The syndrome occurs in males with one of the following gene patterns: 47xxy (80%), 48xxxy and 49xxxxy. The syndrome consists of a chromosome disorder substantiated by the positive chromatin of the sex (1956) and xxy trisome (1958). The progenetic diagnosis of the syndrome is carried out by a genetic check (amniocentesis, trophoblast).

This case report concerns a woman in her first pregnancy, 20 years old, with a clear personal and family medical record with normal progress during her pregnancy until the amniocentesis was carried out. The pathological reason for the amniocentesis was the discovery during the U/S examination (17th week) of the A-TEST unique artery (umbilical cord disorder).

Checks on the amnios with caryotype and chromosome examinations showed that chromosome type 47xxy/46xy (in other words caryotype male embryo with a high number of chromosome X mosaic).

Suggested genetic advice.

A termination of the pregnancy took place (in spite of general advice) which histologically confirmed the pro-genetic diagnosis.

Key words: Klinefelter syndrome, umbilical cord disorder, chromosome type 47 xxy/46xxy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σύγχρονη Μαιευτική Γυναικολογία Γ.Κρεατσάς (Ε.Παρισιάνος).
2. Γυναικολογική Ενδοκρινολογία Χ Σέγκας (Λίτσος).
3. Williams E. A. Congenital absence of the vagina. *A simple operation for its relief. J.Obstet. Gynec. Br. Conwl. 71: 511, 1964.*
4. Μπατρίνος ΜΑ. Σύγχρονος Ενδοκρινολογία, Εκδ. Παρισιάνος, Αθήνα. Το σύνδρομο γοναδικής δυσγενεσίας σ.496-500, 1974.
5. Hook E.B., Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome. Live-birth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet 64.24, 1983.*
6. Klinefelter H.F., Reifenstein E.C., Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, spermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone.
7. Steinmetz E.P. Formation of artificial Vagina. *West J.Surg Obstet Gynecol 48.169, 1940.*
8. Frank R.T. The formation of an artificial vagina without operation. *Am J Obstet Gynecol 35.1053, 1938.*
9. Rbkitansky. über die sogenannten des Uterus. *Med J Ost Sta 26.39, 1838.*
10. Engstaad J.E. Artificial vagina. *Lancet 37.329, 1942.*
11. Warburg E.A. fertile patient with Klinefelter's syndrome. *Acta Endocrinol 43.12, 1965.*
12. Miller O.J., The sex chromosome anomalies. *Amer J.Obstet Gynec 91.1078, 1964.*
13. Levin L.S., Rauh W. Gottesdiener K., et al, *J Clin Endocrinol Metab 50.258, 1980.*
14. Labhart A. Clinical endocrinology, Theory and practice. *Spriger -Verlag, The testis pp 517-592, 1986.*
15. Owens N. Simplified method for formation of an artificial vagina by split skin graft. *Surgery 12.139, 1942.*
16. Neistein L.S., Castle G. Congenital absence of the vagina. *Am J Dis Child, 137.669, 1938.*
17. Karl H., Backe F., Macias -Alvarez L., Raith L. *Klin Wochenschr 45.1225, 1967.*

¹Χρ. Α. Παπαδημητρίου, Μαιευτική και Γυναικολογική Διάγνωση Αργονίου
²Χάρης Κασσίμης, Μαιευτικοί και Γυναικολογικοί Υπέροηχοι