



گزارش یک مورد سندرم Barr-Shaver-Carr

محمدرضا کلاترهرمزی^{۱*}، غلامحسین رنجبر عمرانی^۲، کامیار اسدی پویا^۱، حسام الدین منشی^۳، محمدرضا صحت^۳

^۱ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۲ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

^۳ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

چکیده

ساب تایپ‌های متفاوتی از جمله 48, XXXY, 48, XXYY و 49, XXXXY از سندرم کلاین فلتر گزارش شده است. به ساب تایپ 48, XXXY سندرم Barr-Shaver-Carr می‌گویند که یک مورد در هر ۵۰۰۰۰ تولد پسر دیده می‌شود. این سندرم با علائمی چون عقب‌ماندگی ذهنی، میکروپنیس، ناهنجاری‌های چهره، مشکلات شخصیتی و افزایش احتمال سرطان‌های پستان، هماتولوژیک و سلول‌های اولیه جنسی همراه است. مهم‌ترین اثر کروموزوم X اضافی در فنوتیپ زیاد شدن ناهنجاری‌های سوماتیک و عقب‌ماندگی ذهنی است. بیمار این مطالعه، آقای ۱۷ ساله‌ای بود که به دلیل عدم رویش ریش مراجعه کرده بودند. در معاینه بیمار مشکلات یادگیری، نشانه‌هایی از افسردگی و ژنیکوماستی نیز داشت. بیمار قد ۱۷۸ سانتی‌متر و فاصله بین انگشت‌های میانه در حالت کشیده دست‌ها برابر ۱۸۵ سانتی‌متر بود. در معاینه ناحیه پویس، طول پنیس در حالت کشیده برابر ۷ سانتی‌متر بود. موهای ناحیه عانه وجود نداشت و بیضه‌ها در کیسه بیضه لمس نمی‌شد. در سونوگرافی بیضه‌ها به طول ۲/۵ سانتی‌متر و سفت در کانال اینگوینال گزارش گردید. در آزمایشات درخواستی LH برابر ۳/۸ IU/L، FSH برابر ۱۶/۹ IU/L، تستوسترون برابر ۰/۴ ng/ml و استرادیول برابر ۰/۱ pg/ml گزارش شد. نتایج کاریوتیپ به صورت 48, XXXY گزارش گردید. بنابراین در بیمارانی با شکایاتی هم‌چون میکروپنیس و عقب‌ماندگی ذهنی همراه با مشکلات شخصیتی، ناهنجاری‌های کروموزومی نیز باید مورد توجه قرار گیرد.

واژگان کلیدی: کلاین فلتر، Barr-Shaver-Car، ناهنجاری، عقب‌ماندگی ذهنی، بلوغ جنسی

دریافت مقاله: ۸۸/۷/۱۱ - پذیرش مقاله: ۸۸/۹/۱۲

*بوشهر، خیابان امام خمینی، مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

Email :m.kalantarhormozi@yahoo.com

مقدمه

در سال ۱۹۴۲ دکتر هری کلاین فلتر ۹ مرد را با مجموعه‌ای از علائم مانند: عدم تکامل بیضه، افزایش گنادوتروپین‌های ادراری، میکروارکیدیزم، فقدان صفات ثانویه جنسی، آزو اسپرمی و ژنیکوماستی گزارش کرد (۱). به نظر می‌رسید که این مسئله ناشی از یک اختلال اندوکراین با منشاء نامشخص باشد (۲). تا این‌که در سال ۱۹۵۹ جاکوب (Jacobs) و همکاران متوجه شدند که کلاین فلتر یک اختلال کروموزومی است که از وجود یک کوروموزوم X اضافی ناشی می‌شود (۳). سبب تایپ‌های متفاوتی از جمله 49, XXXXY و 48, XXYY, 48, XXXY از این سندرم گزارش شده‌اند (۲).

به سبب تایپ 48, XXXY سندرم Barr-Shaver-Carr می‌گویند (۴). این سندرم با علائمی چون عقب‌ماندگی ذهنی، میکروپنیس، ناهنجاری‌های چهره، مشکلات شخصیتی و افزایش احتمال سرطان‌های پستان، هماتولوژیک و سلول‌های اولیه جنسی^۱ همراه است (۵ و ۶). مهم‌ترین اثر کوروموزوم X اضافی در فنوتیپ زیاد شدن ناهنجاری‌های سوماتیک و عقب‌ماندگی ذهنی است. به‌طوری که صورت دیس مورفیک در ژنوتیپ 49, XXXXY، در ژنوتیپ 47, XXY به میزان کمتری، در ژنوتیپ 48, XXXY در حد متوسط دیده می‌شود (۷).

معرفی بیمار

بیمار این مطالعه، آقای ۱۷ ساله‌ای بودند که به‌دلیل عدم رویش ریش مراجعه کردند. بیمار تا کلاس سوم دبستان درس خوانده و پس از آن به‌دلیل مشکلات

یادگیری قادر به ادامه تحصیل نبوده است. در معاینه وی، هیچ‌گونه علائم ثانویه ی بلوغ جنسی دیده نشد. قد بیمار ۱۷۸ سانتی‌متر و فاصله بین انگشت‌های میانه وی در حالت کشیده دست‌ها برابر ۱۸۵ سانتی‌متر بود. معاینه قلب و تیروئید طبیعی بودند اما در معاینه قفسه سینه، ژنیکوماستی مشهود بود. در بررسی ناحیه پویس، طول پنیس در حالت کشیده برابر ۷ سانتی‌متر بود. موهای ناحیه عانه وجود نداشت و بیضه‌ها در کیسه بیضه یا کانال اینگوینال لمس نمی‌شد. بیمار نشانه‌هایی از گوشه‌گیری و افسردگی را نشان می‌داد.

برای بیمار سونوگرافی لگن و آزمایشات هورمون‌های جنسی درخواست شد. در سونوگرافی بیضه‌ها به طول ۲/۵ سانتی‌متر و سفت در کانال اینگوینال گزارش گردید. در آزمایشات درخواستی LH برابر ۳/۸ IU/L (با مقدار نرمال ۷/۴ - ۰/۷ در مردان)، FSH برابر ۱۶/۹ IU/L (با مقدار نرمال ۱۴/۰ - ۱/۰ در مردان)، تستوسترون برابر ۱۴/۰ ng/ml (با مقدار نرمال ۱۰ - ۲/۵ در مردان) و استرادیول برابر ۰/۱ pg/ml (با مقدار طبیعی ۳۶ - ۱۰ در مردان) گزارش شد.

با توجه به معاینات و نتایج آزمایشات برای بیمار بررسی کاربوتیپ درخواست شد که به‌صورت 48, XXXY گزارش گردید. بیمار با تشخیص کلاین‌فلتر تحت نظر قرار گرفت. برای مشکل کریپتواریکیدیزم بیمار درخواست عمل ارکیوپکسی شد که به‌دلیل عدم تمکن مالی خانواده بیمار انجام نگرفت. همچنین بیمار تحت نظر برای غربال‌گری از نظر سرطان پستان نیز قرار گرفت.

¹ Germ Cell

بحث

در ۸۰ درصد موارد کاریوتیپ بیماران مبتلا به سندرم کلان فلتر XXY , 47 است. در ۲۰ درصد باقی مانده تنوع کروموزومی از جمله موزائیسیم دیده می شود. که از این تنوع کروموزومی، می توان از $XXXY$, 48, $XXYY$, 48, $XXXXY$ و 49 نام برد. که از این بین $XXXY$, 48 شایع ترین نوع است (۸). انواع کروموزومی سندرم کلان فلتر شیوع متفاوتی دارند. $XXXY$, 48 و $XXYY$, 48 یک مورد در هر ۵۰۰۰۰ تولد پسر و $XXXXY$, 49 یک مورد در هر ۸۵۰۰۰ یا ۱۰۰۰۰۰ تولد پسر دیده می شود (۹ و ۱۰). طبق تعریف اداره بیماری های نادر انستیتو ملی سلامت آمریکا به دلیل شیوع کم سندرم Barr-Shaver-Carr که کمتر از ۲۰۰۰۰۰ ابتلا در جمعیت امریکا می باشد؛ این سندرم جزء بیماری های نادر محسوب می شود (۱۱).

امکان تشخیص سندرم توسط آمینوستنز وجود دارد (۱۲). در دوران نوزادی، بیمار با نشانه های هیپوسپادیاس، فالوس کوچک یا کریپتواریکی دیسم مراجعه می کند. در بچه های سن مدرسه مشکلات زبانی، عدم توانایی در یادگیری و مشکلات رفتاری، در نوجوانی تأخیر در بلوغ و یا بلوغ ناکامل با عدم ظهور صفات ثانویه جنسی، ژنیکوماستی و بیضه های کوچک و در بزرگسالان معمولاً ناباروری و یا سرطان های پستان علت مراجعه بیماران است (۲). همچنین شیوع سرطان پستان (۱۳)، تومور سلول های اولیه جنسی (۱) و بدخیمی های هماتولوژیک (۱۷) -

(۱۵) در بیماران مبتلا به سندرم کلان فلتر، بالا گزارش شده است. مردان مبتلا به سندرم Barr-Shaver-Carr قد متوسط تا بلندی دارند. ضریب هوشی (IQ) معمولاً بین ۲۰ تا ۶۰ و به طور متوسط برابر ۳۵ است. بیماران شخصیتی خجالتی و خون گرم دارند. هرچند تحریک پذیری و کج خلقی های گاه گاهی با سطح تحمل پایین در این بیماران گزارش شده است (۲). مشکلات سایکوموتور یک نکته مهم در پیگیری بیماران خصوصاً در نوجوانان زمانی که برای پیگیری مشکلات اندک رینولوژی مراجعه می کنند، می باشد (۶). کروموزوم های X اضافی ممکن است منشاء خطا در میوز ۱ یا ۲ پدری یا مادری داشته باشند. به هر حال گزارشات متناقضی از تأثیر سن پدر و مادر بر احتمال خطای میوزی وجود دارد (۲۱-۱۸).

درمان شامل تجویز تستوسترون به منظور تصحیح هایپوگنادیسم، افزایش موهای صورت، ناحیه آگزिला و پوبیس، افزایش لیبیدو، افزایش میزان تراکم استخوان، بدون افزایش قدرت عضلانی و بهبود خلق و در نتیجه بهبود کیفیت زندگی داده می شود (۲۲) و (۲۳). هرچند بیماران با سن بیش از ۲۰ سال در خصوص بهبود دانسیته استخوانی سود کمتری نسبت به بیماران جوان تر خواهند برد (۲۴). در پایان بر این نکته تأکید می کنیم که در مراجعه بیماران با شکایاتی همچون میکروپنیس و عقب ماندگی ذهنی همراه با مشکلات شخصیتی باید ناهنجاری های کروموزومی مورد توجه قرار گیرد.

References:

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone. J Clin Endocrinol 1942; 11(2): 615-27.
2. Visootsak J, Graham JM. Klinefelter Syndrome and its variants. Orphanet encyclopedia March 2003; 1-5.
3. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-

- determining mechanism. *Nature* 1959;183(4657):302-3.
4. Kaban LB, Seldin EB, Kikinis R, et al. Clinical Application of Curvilinear Distraction Osteogenesis for Correction of Mandibular Deformities. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5): 996-1008.
5. Barr ML, Shaver EL, Carr DH. An unusual sex chromatin pattern in three mentally deficient subjects. *J Ment Defic Res* 1963; 3: 78-87.
6. Simşek PO, Utine GE, Alikasıfoğlu A, et al. Rare sex chromosome aneuploidies: 49, XXXXY and 48, XXXY syndromes. *Turk J Pediatr* 2009; 51(3):294-7.
7. Emery AH, Rimoin LD. Principles and Practice of Medical Genetics, Vol 1, 1st ed. London, Churchill Livingstone 1983, 208-9.
8. Gupte GL, Kotvaliwale SV, Mahajan PV, et al. 48 XXXY Variant of Klinefelter Syndrome. *Indian Pediatr* 1995;32:798-801
9. Kleczkowska A, Fryns JP, Van den Berghe H. X-chromosome polysomy in the male. The Leuven experience 1966-1987. *Hum Genet* 1988;80(1):16-22.
10. Peet J, Weaver DD, Vance GH. 49, XXXXY: a distinct phenotype. Three new cases and review. *J Med Genet* 1998;35(5):420-4.
11. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Report: Overview of NICHD Rare Diseases Research Activities. (Accessed February 3, 2010, at http://rarediseases.info.nih.gov/ASP/html/reports/fy2000/old%20files/1_nichd.html).
12. Ross JL, Samango-Sprouse C, Lahlou N, et al. Early androgen deficiency in infants and young boys with 47, XXY Klinefelter syndrome. *Horm Res* 2005;64(1):39-45.
13. Bauer DD, Erickson RL. Male breast cancer; Klinefelter syndrome with prostatic, adrenal and mammary tumors. *Northwest Med* 1955;54(5):472-6.
14. Dexeus FH, Logothetis CJ, Chong C, et al. Genetic abnormalities in men with germ cell tumors. *J Urol* 1988;140(1):80-4.
15. Foot AB, Oakhill A, Kitchen C. Acute monoblastic leukemia of infancy in Klinefelter's syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 1992;61(1):99-100.
16. Shaw MP, Eden OB, Grace E, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Klinefelter's syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9(1):81-5.
17. Humphreys M, Lavery P, Morris C, et al. Klinefelter syndrome and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;97:111-3
18. Carothers AD, Filippi G. Klinefelter's syndrome in Sardinia and Scotland. Comparative studies of parental age and other aetiological factors in 47, XXY. *Hum Genet* 1988; 81(1): 71-5.
19. Luetjens CM, Rolf C, Gassner P, et al. Sperm aneuploidy rates in younger and older men. *Hum Reprod* 2002;17(7):1826-32.
20. Griffin DK, Abruzzo MA, Millie EA, et al. Non-disjunction in human sperm: evidence for an effect of increasing paternal age. *Hum Mol Genet* 1995;4(12):2227-32.
21. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Kidd SA, et al. Sperm aneuploidy in fathers of children with paternally and maternally inherited Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 2002;17:576-83.
22. Amory JK, Anawalt BD, Paulsen CA, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2000;356(9226):333-5.
23. Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update* 2004;10:409-19
24. Grace RJ. Klinefelter's syndrome: a late diagnosis. *The Lancet* 2004;364:284