

یک حالت نادر موزائیسیم سندرم کلین فلتر

با کاربوتیپ 45, X / 46, XY / 47, XXY

دکتر محمود جلالی حسین سعیدی نژاد ایرج فرجامی

خود، داشتن بیضه‌های کوچک و همچنین داشتن ساختمان بدنی مردانه که بسبب ظرافت و نرمی شباهت بدختران دارد، نشانه‌های سندرم را تشکیل می‌دهد. در بافت بیضه تغییرات خاصی مشاهده نمی‌گردد ولی مقایسه بافت شناسی بیضه افراد مبتلا به کلین فلتر با اشخاص سالم روشن می‌سازد که ساختمان بیضه طبیعی نبوده و عقب‌افتادگی تکاملی غیر-یکنواخت وجود دارد. در چنین سنینی تشخیص بیماری فقط توسط تعیین اجسام باروکاربوتیپ کروموزمی امکان دارد. ۲۰-۴-۶

نشانه‌های سندرم در حین و یا بعد از بلوغ

نشانه‌های خاص سندرم کلین فلتر در حین و یا بعد از بلوغ بظهور میرسد. بلوغ معمولاً در زمان طبیعی یا کمی دیرتر اما بطور ناقص بطریقی اتفاق می‌افتد که تکامل جنسی صورت نگرفته و تصویر هیپوگنادیسم اولیه را ظاهر می‌سازد. رویش موها در بدن بخصوص در سینه و صورت بسیار کم و شکل رویش موها در اطراف اندام جنسی زنانه است. پوست بدن لطیف و زنانه وار بوده و برخی اوقات دو پستان زنانه (Gynocomastie) وجود دارد. اندام جنسی از نظر ظاهری معمولاً طبیعی است.

سندرم کلین فلتر اولین بار توسط Klinefelter و همکاران در سال ۱۹۴۲ شناخته گردید. افرادی که دارای کروموزم جنسی XXY هستند گروه اصلی این حالت غیرطبیعی را تشکیل می‌دهند، لکن دسته بزرگ دیگری وجود دارد که دارای پولی زمی در کروموزم X همراه با یک کروموزم Y و یا پولی زمی در کروموزم X و Y می‌باشند که بعلت داشتن نشانه‌های عمومی سندرم جزء مبتلایان کلین فلتر محسوب می‌گردند. این نشانه‌ها عبارتند از ۱- داشتن ساختمان بدنی خواجه مانند ۲- وجود هیپوگنادیسم ۳- وجود اجسام بار در سلولهای انترافازیک. با وجودیکه تصویر بالینی سندرم کلین فلتر بسیار متنوع بوده و برای تشخیص بیماری نشانه مخصوص و قاطعی (Pathognomonic) وجود ندارد، لکن از تجربیات بدست آمده میتوان نشانه‌هایی را ذکر نمود که در اکثر بیماران کم و بیش صدق نماید. جهت تشخیص قطعی بیماری مطالعه مورفولوژی هسته‌های انترافازیک (تعیین کرمتین جنسی) و تهیه کاربوتیپ کروموزمی ضروری است. ۱-۲-۴-۶-۷-۱۰-۱۲-۱۳-۱۴

نشانه‌های سندرم قبل از بلوغ

در نزد نوجوانان وجود کند ذهنی نسبت با افراد همسن

سالم و یا حداقل باندازه‌ای طبیعی هستند که بستری نمیگردند. ضمناً در بین مبتلایان افراد آکادمیک وجود دارد. ۴ - ۶ - ۱۲

امیال جنسی (Libido) و نیروی جنسی (Potentia coeundi) در نزد افراد مزدوج کلین فلتر در آغاز باندازه کافی موجود میباشد لکن خیلی زود و سریع تقلیل یافته و از بین میرود.

تعیین مورفولوژی هسته برای تشخیص بیماری ضروری است. افراد مبتلا معمولاً دارای کرماتین مثبت جنسی بوده لکن وفور اجسام بار در سلولهای اپی تلیال پوست و دهان حداقل میزانی است که برای تشخیص افراد مونث ضروری میباشد. سندرم کلین فلتر شایع ترین حالت غیرطبیعی کرموزمهای جنسی را تشکیل داده و همانند سندرم مغولی جزء رایج ترین حالات غیرطبیعی کرموزمی بشمار میآید. هر چند که تا بحال ۲۵ شکل مختلف موزائیسیم در نزد افراد مبتلا تعیین گردیده است لکن تعداد برخی از حالات موزائیسیم چون 45, X / 46, XY / 47, XXY

نادر میباشد. ۱ - ۶ - ۷ - ۱۱.

شرح کلینیکی و علت مراجعه بیمار

آقای ش ب ۳۵ ساله بعلت هیپوگنادیسم و عدم داشتن نیروی باروری بدرمانگاه اورولوژی بیمارستان ثریا وابسته به دانشکده پزشکی اصفهان مراجعه مینماید. بیمار دارای فنوتیپ مردانه خواجه مانند بوده و قد او ۱۸۵ سانتیمتر میباشد. اندازه پائین تنه نسبت به بالاتنه طویل میباشد. چهار سال قبل ازدواج کرده و پس از یکسال متارکه نموده است.

سر و گردن در معاینه طبیعی است ولی صورت فاقد مو میباشد. قفسه صدری از لحاظ رشد طبیعی است پستانها کوچک و مردانه و سینه و زیر بغل فاقد مو میباشد.

پنیس کوچک بطول ۲/۵ و قطر ۱/۵ سانتیمتر و کیسه اسکروتوم چین خورده و سفت و درون آن بیضمای یافت نمیکردد. در داخل کانال انگوینال دو توده لوبیا مانند سفت و متحرک لمس میگردد که به اظهار بیمار گاهی وارد کیسه اسکروتوم میگردد. صدای بیمار زنانه میباشد. عکس ۱

در عمل لاپاراتومی بیضه‌ها بداخل کیسه اسکروتوم هدایت و پس از برداشتن بیوبسی عمل پکس انجام شد.

برخی اوقات اندام جنسی مرد باین خاطر هیپوپلازی بنظر میرسد که محل اتصال آن بدن از بافت چربی تشکیل یافته است. اسکروتوم (Scrotum) اغلب بطور ناقص و سفت موجود می‌باشد بیضه‌ها کوچک و باندازه هسته خرما تا فندق و ندرتاً بزرگتر هستند. ۲ - ۴ - ۶.

هرچند که یاخته‌های لایدیگ و نسج بینابینی (Interstitium) تغییر نموده لکن بیشترین تغییرات در مجاری منی مشاهده میگردد. در حالات مشخص قطر توبولی‌ها تقلیل یافته، دیواره آنها ضخیم و غضروفی شده و تارهای ارتجاعی اطراف لوله‌ها از بین رفته است. با ازدیاد سن، غضروفی شدن توبولی‌ها گسترش پیدا میکند بطوریکه در بیماران مسن اسکار توبولی مشاهده میگردد. فیبروزه شدن جدار خارجی توبولگ‌ها در سندرم کلین فلتر از اتروفی شدن لوله‌ها که بعلم دیگر نیز میتواند اتفاق افتد بطور واضح قابل تشخیص میباشد. این تصویر برای تشخیص افتراقی سندرم حائز اهمیت است. نه تنها غضروفی و یا اسکلروز گردیدن توبولوس بل که هیپرپلازی یاخته‌های لایدیگ نیز از نشانه‌های بارز سندرم بشمار میآید. بزرگی - شکل و درجه تکامل یاخته‌های لایدیگ متغیر میباشد. ۶ - ۱۳ - ۱۴

میزان گناد و تروپین در ادرار بخاطر وجود هیپوگنادیسم اولیه در افراد مبتلا و موازنه فعالیت بیش از حد هیپوفیز قدامی زیاد است. میزان FSH در پیش‌آب معمولاً افزایش می‌یابد، در موارد بسیار نادر مقدار آن نیز میتواند طبیعی باقی بماند. میزان ۱۷ - کتواستروئیدها میتواند طبیعی باشد لکن بطور معمول تقلیل یافته است. کمبود تولید آندروژن در افراد مبتلا اختلالات متعددی را ایجاد مینماید. این اختلالات عبارتند از کمبود مو در بدن - تکامل ناقص غدد ضمیمه اندام جنسی - شکل خواجه مانند - ظهور زوردرس استئوپروز (Osteoporese) که باعث خمیدگی در استخوانهای پشت و رماتیسم میگردد. کدورت روانی و عقب‌افتادگی مغزی خیلی بیش از سایر افراد اجتماع در بین مبتلایان کلین فلتر مشاهده میگردد. در صورت وجود عقب‌افتادگی مغزی که نشانه حتمی سندرم نمیشد اکثراً کندذهنی خفیف مشاهده میشود. مطالعات جدید روشن میسازد که بیش از ۹۰ درصد افراد مبتلا به کلین فلتر از نظر مغزی

نتیجه آسیب شناسی

لوله‌های منی‌زا بشکل لوله‌های باریک و اولیه موجود بوده، برخی از آنها بصورت طناب‌های سلولی و بدون فضای داخلی میباشند. یاخته‌های لاییدیگ موجود نبوده و مراحل اسپرماتوزنز مشاهده نمیشود.

نمونه برداری و روش تحقیق سیتوژنتیکی و نتایج حاصله

برای مطالعه ساختمان مورفولوژیکی و تعیین کروموزمهای سلول، گلبولهای سفید مطابق روش ماکرو (۶) بمدت ۷۲ ساعت در حرارت ۳۷ درجه سانتی‌گراد کشت داده شد و بعد از چندین بار سانتریفوژ کردن سلولها ثابت و کروموزمها رنگ آمیزی گردیدند.

در این بررسیها مجموعاً ۵۴ سلول متافازی مورد مطالعه قرار گرفت و نتایج زیر حاصل گردید.

- ۱ - تعداد ۲۲ سلول با کروموزمهای سوماتیک طبیعی و کروموزم جنسی X - X ۴۵ -
 - ۲ - تعداد ۱۴ سلول با کروموزمهای سوماتیک و جنسی طبیعی XY ۴۶ -
 - ۳ - تعداد ۱۸ سلول با کروموزمهای سوماتیک طبیعی و کروموزمهای جنسی غیرطبیعی XXY ۴۷ -
- جهت تعیین کرمتین جنسی (Sex chromatin) یاخته‌های انترفازیک غلاف خارجی ریشه مو مورد بررسی قرار گرفتند. ریشه موی سر را جدا نموده و درون لام گودیکه حاوی اورسینن میباشد قرار داده و لام را بمدت ۸ دقیقه روی صفحه لام گرم کن که درجه حرارت آن حدود ۶۰ درجه سانتی‌گراد است قرار میدهند. سپس ریشه موها را از اورسینن خارج نموده و در لام گود دیگری که حاوی اسید استیک ۶۰ درصد میباشد قرار داده و بمدت ۷ دقیقه پی‌پست مینمایند تا یاخته‌های انترفازیک غلاف خارجی مو بخوبی از هم جدا گردند. یاخته‌هاییکه باین طریق در محلول اسید استیک ۶۰ درصد قرار دارند، بعداً روی لامهای گرم شده انتقال یافته و مورد بررسی قرار میگیرند.
- مجموعاً ۱۱۲ سلول انترفازیک مورد بررسی قرار گرفت که ۸۷ عدد (۷۷/۷٪) آنها دارای کرمتین منفی و بقیه ۲۵ عدد (۲۲/۳٪) کرمتین مثبت دارا بودند.

بحث

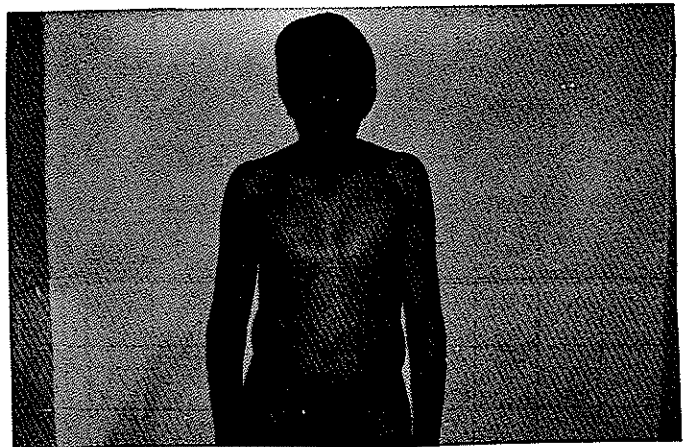
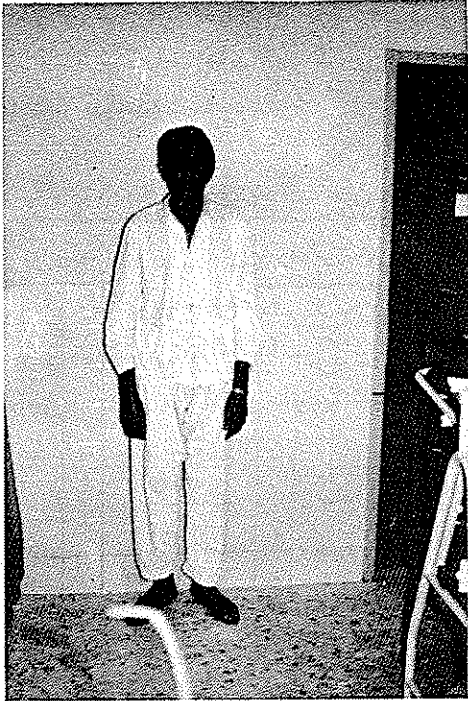
در نزد بیمار مورد مطالعه کروموزمهای جنسی X/ 45, XY/47, XXY و کرمتین جنسی منفی تعیین گردیده است. همانطوریکه که در مقدمه نیز بدان اشاره گردید، تا بحال ۲۵ فرم مختلف موزائیسیم در نزد مبتلایان سندرم کلین فلتر تعیین گردیده است ۶ - ۱۱. لکن برخی از حالات چون فرم X/ 45, XY/47, XXY بسیار نادر میباشد. چنین شکل موزائیسیم از طرف (Nowakowski, et al 1960) (۱۰) نیز گزارش گردیده است.

محققین یاد شده نیز کاریوتیپ کروموزمی X/ 45, XY/47, XXY یا X/ 46, XY را تعیین مینمایند. لکن چون تعداد یاخته‌های سلولهای X/ 45, بیمار آنها بسیار کم بوده است احتمال میدهند که موزائیسیم بعلت نقص تکنیک کشت و یا تشبیت با شمارش سلول بوجود آمده باشد.

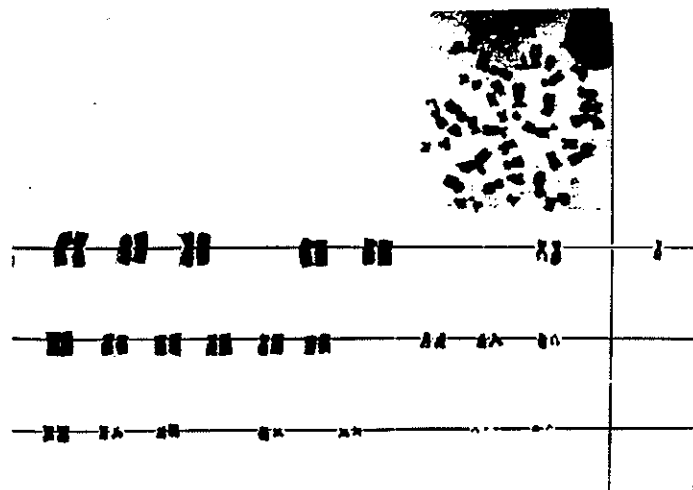
در بیمار مورد مطالعه ما تعداد ۲۲ یاخته X - ۴۵ و چهارده یاخته X - ۴۶ و هیجده یاخته XXY - ۴۷ تعیین گردیده است. با در نظر گرفتن فنوتیپ و شرح کلینیکی، بیمار را باید جزء مبتلایان به سندرم کلین فلتر با کاریوتیپ X/ 45, XY/47, XXY / 46, XY محسوب داشت، کاریوتیپ ۱ - ۲ و ۳.

چون در نزد بیمار مجموع تعداد یاخته‌های X/ 45, XY/47, XXY نسبت بتعداد یاخته‌های XXY/ 47, زیادتر میباشد، کرمتین جنسی منفی تعیین گردیده است این موضوع در نزد تمام موزائیسیم‌های کلین فلتر که تعداد یاخته‌های X/ 45, و XY/ 46, آنها نسبت به سایر یاخته‌های غیرطبیعی زیادتر است مشاهده گردیده است. ۲ - ۴ - ۵ - ۶ - ۷ - ۱۴.

علت ایجاد چنین موزائیسیمی جدا نشدن (Non-Disjunction) پی‌درپی کروموزمهای جنسی در حین تقسیم یاخته‌های زیگوت میباشد. نطفه اولیه میتواند دارای کروموزمهای جنسی طبیعی XY و یا غیرطبیعی XXY باشد. علت ایجاد زیگوت XXY وقوع Non-Disjunction در حین گامتوزنز (اسپرماتوزنز یا اووژنز) میباشد. ۴ - ۵ - ۶ - ۷. در مورد چگونگی ایجاد موزائیسیم XY/47, XXY/46, ۷/ 45, الگوی زیر ارائه میگردد.

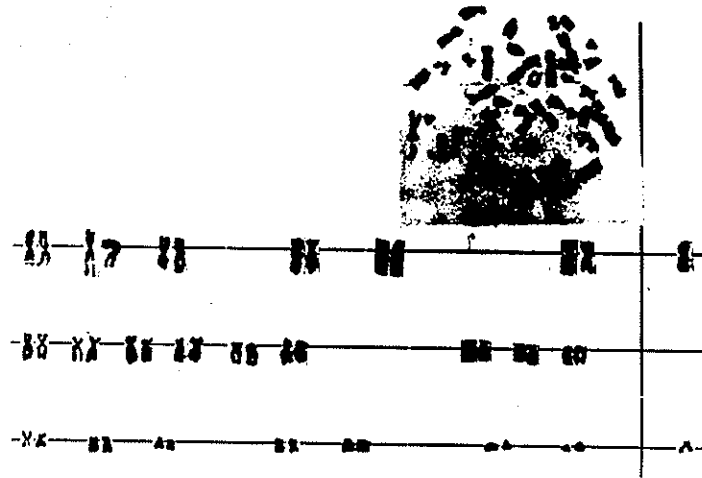


عکس شماره ۱ - فنوتیپ بیمار مبتلا به سندرم کلین فلتر

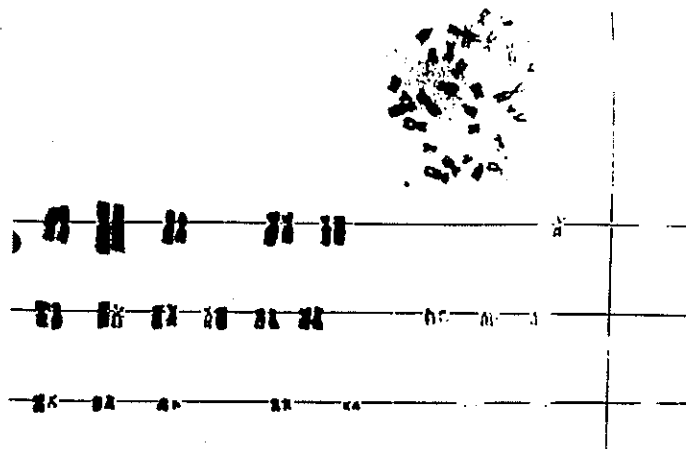


۴۵ - x

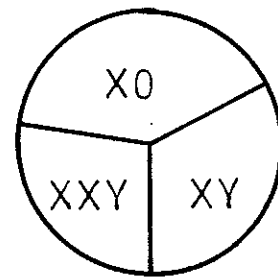
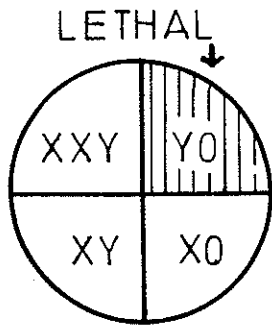
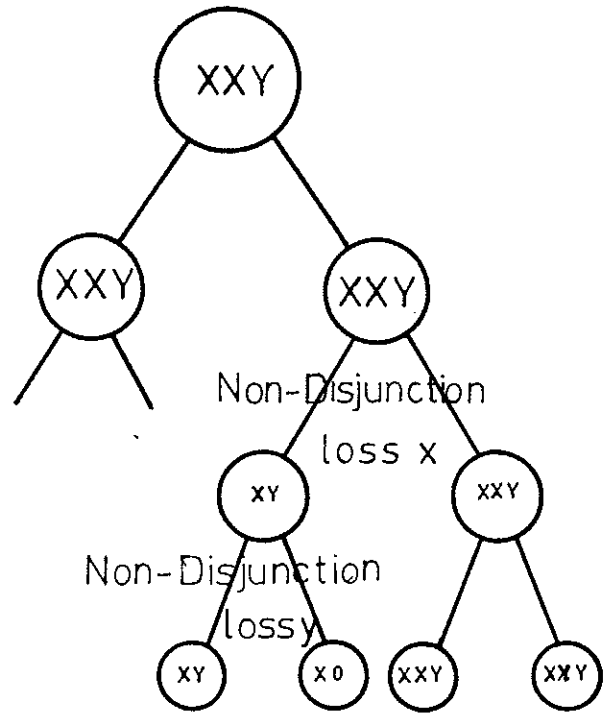
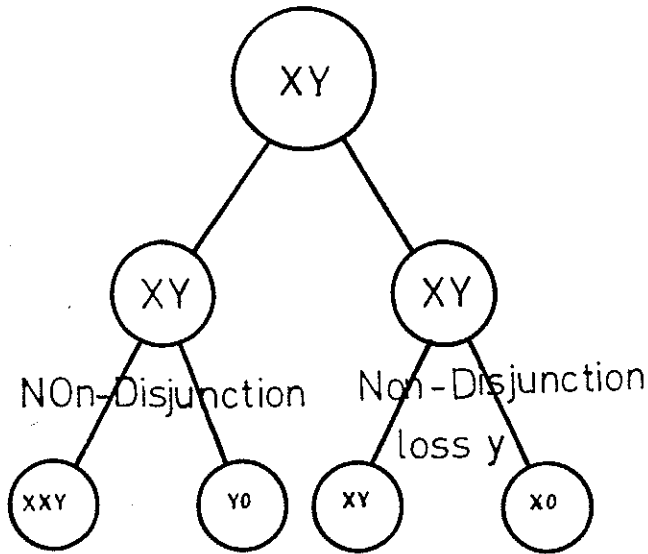
کاریوتیپ شماره ۱



کاریوتیپ شماره ۲



کاریوتیپ شماره ۳



45-X, 46-XY, 47-XXY

XY

XXY

طرز بوجود آمدن موزائیسزم

A از يك زگوت طبیعی

B از يك زگوت غير طبیعی

References

1. Bradburg, J.T., R.G. Bunge, R.A. Boccabella: Chromatintest in Klinefelter's Syndrome, *J. Clin. Endoer.* 16, 689, 1956.
2. Degenhardt, K.H.: Humangenetik, 128-140, Deutscher Arztverlag, 1973.
3. Esman, V., J. Nielsen, G. Brun-Petersen: A case of Klinefelter's Syndrome with 48 XXXY and diabetes mellitus. *Acta med. Scand.* 186-27, 1969.
4. Hamerton, J.L.: Human cytogenetics. *General Cytogenetics. Volume II* P.1-34. Academic Press New York and London, 1971
5. Hamerton, J.L.: Human Cytogenetics. Volume I P. 192-228. Academic Press New York and London, 1971.
6. Hienz, H.A.: Chromosomenfibel. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971
7. Hienz, H.A., F.W. Schulz: Zellkernmorphologische und chromosomenmorphologische Untersuchungen an 1543 Patienten eines Psychiatrischen Landeskrankenhauses. *Homo.* 9 (1967) 317
8. Hornstein, O.: Zur Klinik und Histopathologie des mannlichen Primeren Hypogonadismus.
II- Kastratismus und sogenanntes Klinefelter-Syndrom als Krankheitsformen mit bekannter Aliologie. *Arch. Kin. exp. Derm.* 217 (1963), 149.
9. Klinefelter, H.F., E.C. Reifenstein, F. Albright: Syndrome characterized by Gynecomastia, aspermatogenesis without aleydigism and increased excretion of follicle-Stimulating hormone. *J. Clin. Endocr.* 2 (1942) 615.
10. Nowakowski, H., W. Lenz, S. Bergman und J. Reitalu: Chromosomenbefunde beim echten Klinefelter's Syndrom. *Acta Endocrinol.* (1960) 34-483-495.
11. Reitalu, J.: Chromosome studies in connection with sex chromosomal deviations in man. *Hereditas (Lund)* 59-1968-1
12. Valentine: Die Chromosomenstorungen. Springer Verlag, 132-143, 1968.