

GENETSKO SAVJETOVANJE UZ POREMEĆAJE DIFERENCIJACIJE SPOLA I GONOSOMOPATIJE

DAVOR BEGOVIĆ*

U radu se raspravlja o češćim gonosomopatijama i poremećajima diferencijacije spola. Iznose se novine u patogenezi, dijagnostici, kliničkoj slici, tijeku bolesti i iskustva dobivena praćenjem bolesnika do odrasle dobi.

Deskriptori: GENETSKO SAVJETOVANJE, DIFERENCIJACIJA SPOLA, GONOSOMOPATIJE

Kromosomske aberacije X i Y kromosoma ili gonosomopatije zbog blaže kliničke slike u odnosu na aberacije autosoma imaju relativno visoku prevalenciju i predstavljaju važno područje u radu pedijatra, medicinskog genetičara, endokrinologa, dječjeg kirurga i ginekologa. Praćenjem bolesnika do u odraslu dob došlo se do spoznaja koje mijenjaju nekadašnju percepciju bolesnika s gonosomopatijama i poremećajima diferencijacije spola (1, 2).

47,XXX sindrom:

Ženske osobe s kariotipom 47,XXX prvi opisuje Jacobs 1959. Incidencija među ženskom novorođenčadi je 1 na 1000. U skoro svim slučajevima prekobrojni kromosom je majčinog podrijetla - nerazdvajanje u I mejotskoj diobi. Rizik ponavljanja za sestre bolesnice nije povećan, a za djecu je povećan (rizik ponavljanja nije točno utvrđen, većina djece je zdrava). Fenotip je većinom normalan, iako se opisuje nešto povećana učestalost minor anomalija (epikantus, mongoloidno položeni očni rasporci, dizmorfija uške, klinodaktilija), porođajna težina je

nešto niža od prosjeka, a u starije djece sa sindromom rast je visok, ponekad se opisuje relativna mikrocefalija. Bolesnice imaju povećan rizik za pojavu blažeg kašnjenja u razvoju govora i motorike, češće su smetnje učenja. Inteligencija je većinom u normalnim granicama, ali je QI za 10-15 bodova niži nego u zdrave braće i sestara. Građa spolnih organa je normalna, sekundarna spolna obilježja su normalna, menarhe se ponekad javlja kasnije, ponekad se susreće prijevremeno zatajenje jajnika, a ponekad sterilitet, uz "streak gonads". Spolna usmjerenost je heteroseksualna. Malformacije su vrlo rijetke (urogenitalne, mozak, koštane, srčane, kraniofacijalne). Povećan je rizik za psihološke probleme u adolescenciji i mlađoj odrasloj dobi (slabija adaptacija, loše podnošenje stresa, problemi na radnom mjestu i u vezama, problemi s nižim QI, češća psihopatologija u usporedbi s kontrolnom grupom). Više puta je opisana povećana učestalost bolesnica s 47,XXX među psihijatrijskim bolesnicima (1, 2).

47,XYY sindrom:

Sandberg 1961. opisuje muškarca s kariotipom 47,XYY. Nastaje zbog nerazdvajanja u II mejotskoj diobi oca ili kao postzigotično nerazdvajanje u mitozu. Izvješća o povišenoj incidenciji 47,XYY u ustanovama za retardirane, u psihijatrijskim ustanovama i ustanovama za agre-

sivne osuđenike su "controversial and biased" (2). Osobe su normalnog fenotipa, višeg rasta, povećanih zuba. Inteligencija je većinom u granicama normale, ali je QI za 10-15 bodova niži nego u braće i sestara (2). U djetinjstvu se opisuju češće atake ljutnje, agresivnost nije povećana, spolna adaptacija je heteroseksualna, pubertetski razvoj je normalan, fertilitet je često smanjen. Rizik ponavljanja za braću i djecu bolesnika nije povećan. Prekobrojni Y predstavlja rizik za poremećaje motorike i govora, ali je u tome veći utjecaj okoline nego Y kromosoma (2).

Klinefelterov sindrom:

Klinefelterov sindrom je najčešća gonosomopatija s hipogonadizmom i sterilitetom u muške osobe. Između 1/500 i 1/1000 muške djece rađa se s prekobrojni X kromosomom (točnije 1/660 muških ili 3000 godišnje u SAD). Najčešći oblik Klinefelterovog sindroma je s kariotipom 47,XXY. Nastaje zbog poremećaja u mejozi jednog od roditelja. Nerazdvajanje u mejozi se u 40% slučajeva događa kod oca, a u 60% slučajeva kod majke. Ako se dogodi kod majke, u 75% slučajeva radi se o pogreški u I mejotskoj diobi, a poremećaj se češće događa kod starijih majki. Istraživano je podrijetlo prekobrojnog X kromosoma i klinička slika. U bolesnika s prekobrojni X kromosomom očevog podrijetla opisana

*Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Davor Begović
Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

je kasnija pojava puberteta nego u onih s majčinim prekobrojnim X kromosomom.

Postoji i mozaični oblik Klinefelterovog sindroma. U dojenačkoj dobi i ranom djetinjstvu težina, visina i opseg glave su u granicama normale. U adolescenciji i kasnije se zamjećuje eunuhoidna tjelesna građa, visok rast, neproporcionalno duge noge i ruke. U čak 70% bolesnika s Klinefelterovim sindromom se nalaze blaže poteškoće u razvoju, učenju i ponašanju. Opisuje se kašnjenje u razvoju govora, smetnje u učenju i čitanju, znakovi ADHD, "poor self-esteem", nesigurnost, stidljivost, slabo prosuđivanje, neprikladno ponašanje, teško podnošenje stresa, umor i slabost. U bolesnika s 47,XXY inteligencija je u većini slučajeva normalna, a u bolesnika s više od 2 X kromosoma nalazimo subnormalnu inteligenciju ili mentalnu retardaciju (2, 3).

Uz Klinefelterov sindrom se opisuje smanjena kratkotrajna memorija, sklonost epilepsiji i esencijalnom tremoru, kao i psihijatrijski poremećaji (anksioznost, depresija, psihoza). Iako mentalna retardacija nije dio tipične kliničke slike bolesnika s Klinefelterovim sindromom, zadnjih godina se sve češće opisuje. Izgleda da je Klinefelterov sindrom najčešći uzrok mentalne retardacije u dječaka prije puberteta koji osim retardacije imaju normalan fenotip. U 40% bolesnika se javlja taurodontija (povećanje molara uz povećan volumen pulpe); isti poremećaj se nalazi u samo 1% ljudi s 46,XY. U 55% bolesnika se nalazi mitralni prolaps. Uslijed povišenja estradiola i povećanja omjera estradiol/testosteron 30-50% dječaka s 47,XXY do kasnog puberteta razvije ginekomastiju, što dovodi kasnije do 20 puta većeg rizika pojave karcinoma dojke. Zbog smanjene produkcije androgena čest je slab rast brade, oskudna pubična i dlakavost po tijelu, visok glas, ženski tip distribucije masnog tkiva i slab libido (3). Psihoseksualna orijentacije je većinom muška. Testisi su obično mali (obično ispod 10 ml), redovita je azoospermija ili teška oligospermija.

U većine bolesnika se dijagnosticira sterilitet, iako uz mozaični oblik može fertilnost biti održana (3, 4). Rizik ponavljanja Klinefelterovog sindroma u braće

bolesnika nije povećan. U bolesnika s mozaičnim oblikom sindroma koji postanu očevi, moguće je ponavljanje bolesti u sinova. U literaturi se opisuju slučajevi fertiliteta osoba s Klinefelterovim sindromom bez dokazanog mozaicizma (oplodnja metodom TESE ili testicular sperm extraction, a zatim ICSI metoda) (4). Ostaje mogućnost skrivenog mozaicizma u takvim slučajevima?

Turnerov sindrom:

Turner 1938.godine opisuje 7 bolesnica s izostankom puberteta, smanjenim rastom, valgus položajem lakta, kožnim naborima na vratu i primarnom amenorejom. 1954. su dodatno opisani vezivni tračci na mjestu ovarija uz odsustvo folikula - ustanovljen pojam gonadne dizgeneze. Iste godine je opisan i manjak spolnog kromatina u bukalnom brisu, a kariotip 45,X je prvi put opisan 1959. Oko 99% fetusa s 45,X završi kao spontani pobačaj, a samo 1% dočeka termin porođaja (5). Turnerov sindrom se nalazi kod 1/2500 živorođenih djevojčica. U oko 10% citogenetski analiziranih spontanih pobačaja se nađe kariotip 45,X. U 100% bolesnica s Turnerovim sindromom se nalazi smanjeni rast, u 30% prirodene srčane mane. Spontano javljanje menstrualnog ciklusa se opisuje u 5% bolesnica, a 3-5% od te skupine može roditi (6, 7). Do 30% bolesnica ima bar neke znakove puberteta i bez supstitucijske terapije, što ukazuje na postojanje folikula u ovarijima u vrijeme adolescencije (7).

U 50% bolesnica s Turnerovim sindromom nađe se kariotip 45,X. Postojeći X kromosom je u 2/3 slučajeva majčinog podrijetla. U manjeg broja bolesnica se nađe uz normalan X i 1 strukturno promijenjen X kromosom (najčešće i Xq), u dijelu bolesnica se nalazi mozaicizam, a u 20% se nalazi mali marker kromosom koji češće predstavlja fragment X kromosoma, a u 6% slučajeva se FISH metodom dokaže izmijenjeni Y (rizik gonadoblastoma). U 25-60% bolesnica opisuje se poremećena tolerancija glukoze, a u 5% dijabetes. Česte su autoimune bolesti štitnjače s posljedičnom hipotireozom, konduktivna naglušnost (obstrukcija tuba), kao i upalne bolesti crijeva (8).

Psiholog u bolesnica s Turnerovim sindromom obično nalazi dobar uspjeh u verbalnim testovima, a slabiji uspjeh u crtanju ljudskog lika, percipaciji i razlikovanju geometrijskih likova i sl. Slabija im je i prostorna percepcija (7, 8). Zadnjih godina se opisuje povećana smrtnost bolesnica s Turnerovim sindromom uslijed kardiovaskularnih komplikacija, što smanjuje očekivano trajanje života u toj skupini za čak 13 godina. Najveća je smrtnost od disekcije ili rupture aorte (9). Predisponirajući faktori za disekciju aorte su proširenje korijena aorte, hipertenzija i bikuspidna aortna valvula. Osim toga, bolesnice s Turnerovim sindromom imaju 7 puta povećan rizik smrti od koronarne bolesti.

U bolesnica se opisuje proširenje aorte i glavnih arterija, kao i zadebljanje intime i medije. Navedeni problemi su vjerojatno povezani s hipertenzijom i manjkom estrogena. Postoje radovi koji opisuju povezanost shizofrenije s mozaičnim oblikom Turnerovog sindroma (10). Rizik ponavljanja Turnerovog sindroma u sestara bolesnice je vrlo malen, a za djecu bolesnice je također malen zbog steriliteta u većine bolesnica. Prenatalna dijagnoza Turnerovog sindroma nije sigurna (čak i kada se napravi kariotip ploda) (6).

Sindrom neosjetljivosti na androgene:

Sindrom neosjetljivosti na androgene (androgen insensitivity syndrome, AIS) je poremećaj muške spolne diferencijacije izazvan odsutnošću, smanjenim brojem ili nefunkcionalnošću receptora za androgene. AIS prvi opisuje Morris 1953.godine u fenotipski ženskih osoba s testisima i s potpunim odsustvom virilizacije i naziva ga sindrom testikularne feminizacije. U bolesnica s AIS se nalazi normalni muški kariotip 46,XY. AIS je najčešći oblik muškog pseudohermafroditizma. Nasljeđuje se X-vezano recesivno u osoba s 46,XY i normalnom produkcijom i metabolizmom androgena. Incidencija AIS je između 1/20000 i 1/64000 u muške novorođenčadi (2). Radi se o mutacijama androgen receptor (AR) gena lociranog na Xq11-q12. U 30% slučajeva radi se o de novo nastalim mutacijama. Opisuje se točkaste mutaci-

je, potpune ili djelomične delecije gena i male insercije/delecije (11).

U bolesnica je normalno stvaranje testosterona i normalna konverzija u dihidrotestosteron. Testis producira normalnu količinu faktora za inhibiciju Müllerovih kanalića (MIF) što dovodi do nedostatka tuba, uterusu i gornjeg dijela vagine. Razlikuje se klinički više oblika AIS: sindrom kompletne neosjetljivosti na androgene (CAIS), sindrom inkompletne rezistencije na androgene (IAIS), sindrom varijabilne rezistencije na androgene (Reifenstein sindrom) i sindrom blage neosjetljivosti na androgene (MAIS) (11). Bolesnice s CAIS imaju normalan ženski fenotip, grudi, vaginu koja slijepo završava, obično nemaju pubičnu niti aksilarnu dlakavost, imaju normalan ženski spolni identitet, u testisima nema spermatogeneze. Bolesnice s IAIS imaju ženski genital s povećanim klitorisom, djelomičnom fuzijom labioskrotalnih nabora, imaju grudi, imaju normalnu aksilarnu i pubičnu dlakavost. Reifensteinov sindrom se javlja u 2 oblika: s dvosmislenim vanjskim genitalom i s pretežno muškim vanjskim genitalom.

Kod Reifensteinovog sindroma s dvosmislenim genitalom nalazimo mikrofalus (ispod 1 cm), slabo razvijeni glans, testise u skrotumu ili retinirane, perineoskrotalnu hipospadiju ili urogenitalni sinus i ginekomastiju u pubertetu. Kod Reifensteinovog sindroma s pretežno muškim vanjskim genitalom nalazimo glandularnu, penilnu ili perinealnu hipospadiju, normalnu veličinu penisa (ponekad se nalazi teška hipospadija i mikropenis), rascijepljen skrotum, testise u skrotumu ili retinirane, te ginekomastiju u pubertetu (11).

U bolesnika s MAIS nalazimo muški vanjski genital, ginekomastiju u pubertetu, visoku frekvenciju glasa, oskudnu pubičnu dlakavost, impotenciju. Dio bolesnika s MAIS ima poremećenu spermatogenezu i sterilitet, a dio dovoljno dobru spermatogenezu da bi bili fertilni (11). U 10% ženskih osoba s 46,XX, koje su heterozigoti za mutacije AR gena (majke bolesnica), nalazimo asimetričnu distribuciju, oskudnu ili zakašnjelu pubičnu dlakavost i pojavu menarhe u dobi od 15-16 godina. U oko 8% bolesnica s

CAIS javljaju se germinalni tumori, obično seminom. Rizik ponavljanja AIS je u skladu s X-recesivnim nasljeđivanjem. Važna je psihološka potpora bolesnicima s AIS (12).

XY female:

Radi se o ženskim osobama s potpunom inverzijom spola (sex reversal), kariotipom 46,XY ženskim fenotipom, izostankom sekundarnih spolnih oznaka, amenorejom i gonadnim tračcima. U takvih bolesnica se u 15-20% slučajeva opisuju delecije ili mutacije SRY gena na kratkom kraku Y kromosoma. Mutacije SRY gena su u 1/3 slučajeva naslijeđene od zdravog oca, a ponekad se javljaju u zdravog brata ili strica (nema jasnog tumačenja kako).

U 80% bolesnica sa sporadičnom ili obiteljskom 46,XY gonadnom dizgenezom se ne nađu mutacije niti delecije SRY gena, što ukazuje da drugi autosomni ili X-vezani geni sudjeluju u determinaciji spola. Među takve gene se ubraja Sox9 čije mutacije dovode do kampakomelidne displazije (14). U osoba s mutacijom Sox9, kampakomelidnom displazijom i kariotipom 46,XY u 3/4 slučajeva nalazimo malformacije genitala i gonada. Sox9 kodira protein s bar 60% podudarnosti slijeda aminokiselina s SRY proteinom (14).

Atrx gen: odgovoran je za ATR-X sindrom koji se sastoji od alfa-talasemije, teške mentalne retardacije i multiplih malformacija koje mogu uključivati i 46,XY gonadnu dizgenezu i nedovoljnu virilizaciju (14). Delecije različitih regija kratkog kraka 9. kromosoma dovode do kompletne gonadne dizgeneze u ženskih osoba s XY. Kandidat gen je DMRT-1.

Sex reversal se opisuje i kod duplikacije Xp (točnije Xp21). XY gonadna dizgeneza se opisuje i uz Denys-Drash sindrom, Smith-Lemli-Opitz i Alfi sindrom (14). Bolesnici s Frasier sindromom imaju rani teški nefrotski sindrom i gonadne tračke, te ako imaju kariotip 46,XY, radi se o ženskom fenotipu s održanim produktima Müllerovih kanalića. Frasier sindrom je povezan s mutacijama WT1 gena, iako nema sklonosti Wilmsovom tumoru. Denys-Drash sindrom

je također povezan s mutacijama WT1 gena koje dozvoljavaju bolju diferencijaciju gonada, nema derivata Müllerovih kanalića, sinteza testosterona je nedovoljna, izražena je progresivna nefropatija i skloni su pojavi Wilmsovog tumora (14).

Ako pri spermatogenezi kod oca dođe do translokacije SRY gena na X kromosom, rađa se fenotipski muška osoba s 46,XX (XX male sindrom). Budući da nemaju Y-vezane gene koji reguliraju spermatogenezu, u njih je redovita azoospermija (13). Vanjski genital može biti muški ili se nalazi hipospadija i znakovi hipogenitalizma. XX male sindrom prvi opisuje de la Chapelle 1964. Bolesnici su obično manjeg rasta nego oni s Klinefelterovim sindromom, češća je retencija testisa, a rjeđa ginekomastija (13). U 90% bolesnika se dokaže postojanje SRY gena. U bolesnika koji su SRY negativni, klinička slika je obično teža.

LITERATURA

1. Bender BG, Harmon RJ, Linden MG, Robinson A. Psychosocial adaptation of 39 adolescents with sex chromosome abnormalities. *Pediatrics* 1995; 96 (2): 302-8.
2. Bender BG, Harmon J, Linden MG, Bucher-Bartelson B, Robinson A. Psychosocial competence of unselected young adults with sex chromosome abnormalities. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr. Genet.)* 1999; 88: 200-6.
3. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *AMA Archives of internal medicine* 1998; 158 (2): 1309-14.
4. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (11): 6263-7.
5. Frias JL, Davenport ML. Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatrics* 2003; 111 (3): 692-702.
6. Bondy CA. Care of the girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (1): 10-25.
7. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001; 358: 309-14.
8. Batch J. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 16 (3): 465-82.

9. Ostberg JE, Donald AE, Halcox JPJ, Storry C, McCarthy C, Conway GS. Vasculopathy in Turner syndrome: Arterial dilatation and intimal thickening without endothelial dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5161-6.
10. Prior TI, Chue PS, Tibbo P. Investigation of Turner syndrome in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000; 96: 373-8.
11. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg L, Heino F, Gearhart JP, Berkovitz GD, Brown TR, Money J. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (8): 2664-9.
12. Conn J, Gilliam L, Conway GS. Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood. *BMJ* 2005; 331 (7517): 628-63.
13. Vorona E, Zitzman M, Gromoll J, Schuring AN, Nieschlag E. Clinical, endocrinological and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (9): 3458-65.
14. OMIM (On line Mendelian inheritance in man).

Summary

GENETIC COUNSELING CONNECTED TO THE DISORDERS OF SEXUAL DIFFERENTIATION AND GONOSOMOPATHIES

D. Begović

The paper sets discussion about common gonosomal aberrations and the disorders of the sexual differentiation. New data on pathogenesis, diagnostic possibilities, symptoms and signs, clinical course and patients' follow up to the adulthood are discussed.

Descriptors: GENETIC COUNSELING, DISORDERS OF SEXUAL DIFFERENTIATION, GONOSOMOPATHIES