

## گزارش مورد نادری از سندرم ۴۹XXXXY

مرتضی علیجانپور (MD)<sup>۱</sup>، عباس هادی پور (MD)<sup>۱</sup>، مهدی تقوی (MD)<sup>۱\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان امیرکلا، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۰/۱۰/۱۸، اصلاح: ۹۱/۲/۱۳، پذیرش: ۹۱/۴/۱۴

### خلاصه

**سابقه و هدف:** اختلالات کروموزومی یکی از علل ابهام جنسی می باشد. در جنس پسر یکی از شایع ترین علل ابهام تناسلی از دسته اختلالات کروموزومی، سندرم کلاین فلتر و واریانت نادر آن سندرم ۴۹XXXXY می باشد. این بیماران معمولاً هیپوگنادیسم بوده و آنومالی های صورت و اسکلتی، اختلالات مادرزادی قلبی و عقب ماندگی ذهنی یافته اصلی این بیماری می باشند. تعیین جنسیت شیرخوار یا نوزاد با ابهام جنسی در زمان مناسب، مساله بسیار مهمی می باشد و با تشخیص به موقع می توان رشد و تکامل را بهبود بخشید و درمان آنومالی های همراه را انجام داد.

**گزارش موارد:** شیرخوار ۱۱ ماهه ای معرفی می شود که ابتدا به علت مشکلات قلبی تحت نظر متخصص قلب کودکان بوده و با توجه به اختلال رشد و چهره خاص و ابهام دستگاه تناسلی به درمانگاه غدد ارجاع داده شد. بیمار سابقه یک بار بستری در سن ۱۰ ماهگی به علت پنومونی در PICU را داشته که بعد از درمانهای لازم بهبود یافت. بعد از معاینات بالینی کامل، بررسی های هورمونی و کاریوتیپ از بیمار، پس از ۲ ماه، سندرم کلاین فلتر از واریانت ۴۹XXXXY تشخیص داده شد. بیمار تحت ارکیدوپکسی قرار گرفت و آمپول تستوسترون نیز تجویز شد. در پیگیری های بعدی با کودک در سن ۱۸ ماهگی قادر به نشستن بود.

**نتیجه گیری:** در بیمارانی که با ابهام تناسلی، عقب ماندگی ذهنی، اختلالات تکاملی و آنومالی های صورت مراجعه می کنند باید سندرم ۴۹XXXXY و سایر سندرم های نظیر آن مد نظر قرار گیرند و همزمان از نظر مشکلات قلبی، ابهام تناسلی و رشد و تکامل اقدامات مربوطه صورت گیرد.

**واژه های کلیدی:** سندرم کلاین فلتر، سندرم ۴۹XXXXY، کاریوتایپ.

### مقدمه

اختلالات تکامل جنسی شامل دسته ای از اختلالات مادرزادی هستند که در آنها بین الگوی کروموزوم جنسی، گنادها و قسمت خارجی سیستم تناسلی ناهماهنگی وجود دارد. مهمترین علامت در مبتلایان به اختلال تکامل جنسی، ابهام جنسی است. مبهم بودن دستگاه تناسلی خارجی در بدو تولد که نیاز به بررسی بیشتری داشته باشد نادر است و در حدود ۱/۴۰۰۰ تولد زنده رخ می دهد (۱). سلول های غیر عادی که حاوی مضری از ۲۳ کروموزوم نیستند موسوم به سلول های آنابلوتید می باشند. آنابلوتیدی عادی ترین و مهمترین نوع بالینی ناهنجاری کروموزومی انسانی است که حداقل در ۳-۴٪ بارداری های شناخته شده بالینی وجود دارد (۲). سن مادر در بروز این سندرم نقشی ندارد و کروموزوم X اضافی اغلب منشأ مادری داشته و حاصل عدم جدا شدن در طی تقسیمات میوزی و ۱ می باشد (۳). تقریباً از هر ۶۰۰ نوزاد پسر یک نفر دارای ترکیب ۴۷XXY هستند که شایع ترین آنابلوتیدی کروموزومی در جنس مذکر و شایع ترین علت هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم می باشد. شیوع این بیماری در میان عقب ماندگان ذهنی در حدود ۱٪ است. واریانت های آن شامل ۴۸XXYY، ۴۸XXXXY و ۴۹XXXXY می باشد. اختلالات عصبی، روانی و مشکلات رفتاری در مدرسه اغلب برای این کودکان رخ می دهد. افرادی که کروموزوم X بیشتری

دارند بیشتر دچار این مشکلات می شوند (۴). سندرم ۴۹XXXXY اختلال نادری از آنابلوتیدی کروموزوم جنسی است و میزان بروز آن ۱/۸۵۰۰۰ - ۱/۱۰۰۰۰۰ می باشد. این بیماران به عنوان واریانت کلاین فلتر شناخته شده اند (۵). اولین مورد بیماری توسط Fraccaro و همکاران گزارش شد (۶) که در نهایت در سال ۱۹۹۸ فنوتیپ این بیماران مشخص شد (۷) و تا سال ۲۰۰۴ بیش از ۱۰۰ مورد از این سندرم گزارش شد. مواردی از این سندرم در هند، ترکیه، چین تایپه و در اصفهان گزارش شد (۸-۱۰). بیماران مبتلا شدیداً عقب ماندگی ذهنی داشته، گردن کوتاه، چهره خشن، چشمان دور از یکدیگر، استرابیسم، بینی پهن و کوتاه، شیب خفیف مونگولوتید، اپی کانتوس، دهان بزرگ و باز، گوش های بزرگ و تغییر شکل یافته دارند. سایر علائم شامل میکروسفالی، هیپوپلازی وسط صورت، pes cavus، genu valgum، چانه کوچک و شکاف کام می باشد (۵). در معاینه ژنتیالیا بیضه ها کوچک بوده و ممکن است نزول نکرده باشند. اسکروتوم هیپوپلاستیک و آلت تناسلی کوچک است. علائم رادیولوژی مثل بهم چسبیدن یا در رفتگی رادیو اولنار، رادیوس بلند و انگشت پنجم خمیده و کوتاه وجود دارد (۶). اغلب بیماران سابقه (Intrauterine Growth Restriction، IUGR) داشته و همراهی مالفورماسیون های متعدد نیز

\* مسئول مقاله:

آدرس: بابل، بیمارستان کودکان امیرکلا، تلفن: ۰۱۱۱-۳۲۴۶۹۶۳

e-mail: m.taghavi62@gmail.com

نوزادان بستری بوده است و در بررسی مجدد نرمال شد. سایر آزمایشات به قرار زیر است:

Testosterone=0.5 nmol/l (0.14-0.32)

Progesterone=19 nmol/l (0.3 - 3.2)

17OHP=14.8 ng/ml (0.5-2.1)

DHEA-S=1230 ng/ml (50- 980)

Androstenedione =0.6 ng/ml (0.91- 3)

ACTH Fasting = 62 pq/ml (5-55)

Cortisol AM = 2200 nmol/l (124-662)

جواب آزمایشات مجدد بعد از ترخیص از بیمارستان به قرار زیر است:

Basal 17OHP=0.9 (قبل از تزریق آمپول HCG)

بعد از تزریق آمپول HCG:

Testosterone=1.2

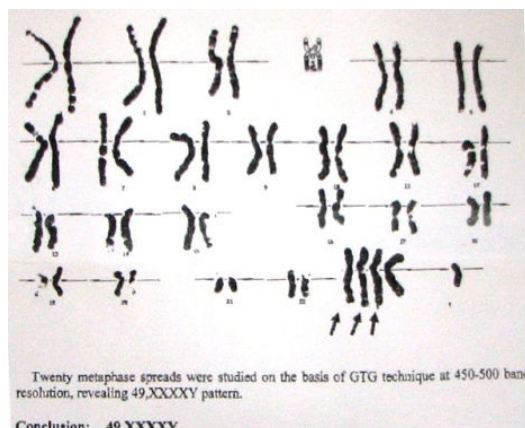
Progesterone=13

Estrogen=12

DHEA-S=215

Androstendione=0.1

در بررسی رادیولوژیک بر اساس یافته ها و گزارش رادیولوژیست اختلالات اسکلتی نظیر پوکی استخوان و در گرافی از استخوان های اولنا و رادیال چسبندگی دیده نشد. در سونوگرافی به عمل آمده بیضه ها در ساک اسکروتنال و لگن رویت نشد، رحم و تخمدان دیده نشد، در ناحیه اینگوینال دو طرفه ندول هایپوآکو دیده شد که مطرح کننده بیضه های تکامل نیافته بود. در بررسی کروموزومی بیمار کاربوتایپ XXXXY ۴۹ گزارش شد (شکل ۲).



شکل شماره ۲. یافته های کروموزومی از کشت خون محیطی نوزاد معرفی شده

بیمار تحت عمل ارکیدوپکسی قرار گرفت که در آن بیضه های بسیار کوچک داخل شکمی دیده شد و اثری از رحم و تخمدان در شکم مشاهده نشد. در پیگیری بیمار، طول فالوس بعد از دریافت آمپول تستوسترون افزایش یافت و به اندازه طبیعی رسید. بیمار در سن ۱۸ ماهگی قادر به نشستن بوده اما راه نمی رود و حرف نمی زند. شخصیت آرام داشته و کم تحرک است. رشد فیزیکی وی بهبود یافته، وزن و قد که در ابتدا زیر صدک ۳ بود بعد از درمان به حدود صدک ۱۰٪ رسید.

گزارش شده است. این کودکان قد نهایی متوسط یا بلند خواهند داشت و ضریب هوشی آنها بین ۲۰ تا ۶۰ بوده و متوسط آن ۳۵ است. اغلب بیماران در تکامل گفتار دچار تاخیر شده، اما مهارت های غیر کلامی تغییری نخواهند کرد. از نظر خلق و خو، این بیماران معمولاً خجالتی بوده و شخصیت دوستانه دارند اما گاهی اوقات تحریک پذیری و قشق در این افراد دیده شده است. اختلالات روانی حرکتی در پیگیری این بیماران به خصوص در طی بلوغ توسط متخصصان غدد گزارش شده است (۱۱-۱۳).

با توجه به این که این بیماری جزئی از اختلالات کروموزومی است و با کاربوتایپ تشخیص نهایی داده می شود از این رو باید با انجام معاینات بالینی، بررسی آزمایشگاهی و مطالعات ژنتیکی علت ایهام جنسی هر چه زودتر مشخص شده و کاربوتایپ انجام شود. در این مقاله شیرخواری با علایم ایهام جنسی معرفی می گردد که پس از بررسی های لازم و مطالعات کروموزومی سندرم XXXXY ۴۹ گزارش شد.

## گزارش مورد

مورد معرفی شده، پسر ۱۱ ماهه ای است که جهت بررسی علت ایهام جنسی به درمانگاه غدد بیمارستان کودکان امیرکلا ارجاع شده بود. بیمار حاصل زایمان سزارین (به علت سابقه سزارین قبلی) با وزن ۲۵۰۰ گرم، قد ۴۳cm، دور سر ۳۳cm بوده است. وی فرزند سوم خانواده بوده و والدین پسر عمو دختر عمو می باشند. مادر وی ۳۶ ساله و سالم، پدر ۳۲ ساله و سالم می باشد. در سابقه خانوادگی بیمار اختلالات مشابهی وجود نداشته است. آپگار دقیقه اول و پنجم ۹/۱۰ بوده و نیاز به احیا نداشته است.

در معاینه بالینی، شیرخوار مورد مطالعه دارای صورت گرد، بینی کوتاه و پهن، گوش های پایین قرار گرفته، هیپرتلوریزم، گردن کوتاه، استرایسم و هیپوتونی خفیف بود (شکل شماره ۱) و در معاینه قلب سوفل قلبی و در اکوکاردیوگرافی PDA+ VSD Apical گزارش شد و در معاینه دستگاه تناسلی، اسکروتوم هیپوپلاستیک بوده و بیضه دوطرفه لمس نشد. طول فالوس ۲/۵ cm بود. هیپوسپادیاس مشاهده نشد.



شکل شماره ۱. شکل ظاهری بیمار مورد مطالعه در سن ۱۵ ماهگی

در یافته های آزمایشگاهی نتایج مربوط به قند خون و الکترولیت ها نرمال بود. بیمار کم کاری تحت بالینی تیروئیدی داشت که تحت درمان با لوتیروکسین قرار گرفت. در ضمن بالا بودن مختصر 17OHP، به این علت بود که بیمار در زمان آزمایش با توجه به دیسترس تنفسی و پنومونی در بخش مراقبت ویژه

## بحث و نتیجه گیری

بیمار گزارش شده، طول فالوس ۲/۵ cm (با توجه به سن میکروپنیس بود) و اسکروتوم هایپوپلاستیک داشته و دچار هایپوگنادیسم بوده است. که مشابه مورد گزارش شده Peet و همکارانش در هند و Simsek و همکاران در ترکیه بود (۷و۹). این نوزاد ساکت و کم تحرک بوده و از نظر رشدی تاخیر تکاملی داشته (ناتوانی در راه رفتن) و تکامل جسمی و تکلم گفتاری وی نیز تاخیر داشته است. در مطالعه Peet و همکاران در هند و Simsek و همکارانش در ترکیه نیز اختلال رشدی، ذهنی و رفتاری گزارش شد (۷و۹). اما در بیمار ما بر اساس یافته ها و گزارش رادیولوژیست اختلالات اسکلتی نظیر پوکی استخوان، به هم چسبیدگی اولنا و دیسپلازی هیپ دیده نشد ولی در مورد گزارش شده از ترکیه و هند دیسپلازی هیپ و سایر آنومالی های اسکلتی وجود داشت. در مطالعه Hashemi Dehkordi و همکاران در اصفهان نیز مانند مطالعه ما اختلالات اسکلتی متعدد مشاهده نشد (۷و۹و۱۰).

اختلالات تکامل جنسی شامل طیف وسیعی از یافته های فیزیکی در معاینه می باشد که شامل میکروپنیس، هیپوسپادیازیس، عدم نزول بیضه ها و کلیترومگالی است. در معاینه توجه خاصی به قرینه بودن ژنیتالای خارجی، محل باز شدن اورترا، ویریلیزاسیون، طول فالوس و لمس گنادها باید داشت. طول فالوس در حالت کشیده از نوک آلت تا راموس پوبیس باید اندازه گیری شده و کمتر از ۲/۵SD (در نوزاد ترم کمتر از ۲cm) میکروپنیس تلقی خواهد شد، یک میکروپنیس ایزوله ناشی از تماس کم با تستوسترون در طی سه ماهه دوم بارداری بوده و ناشی از نقص سلول های لایدیگ، کاهش LH، عدم حساسیت به آندروژن و یا کاهش هورمون رشد است. همچنین هیپوگنادیسم، عدم نزول بیضه و هیپوپلازی اسکروتال در این افراد تظاهر می کند که به علل هورمونی، نارسایی بیضه و یا ایاتروژنیک می باشد. میکروپنیس به همراه هیپوگنادیسم نشان دهنده اختلال شدید تکامل جنسی است (۱۴). مبتلایان به کلاین فلتر و سایر آنپلوئیدی های کروموزومی خصوصیات ظاهری و اختلالات رفتاری و عملکردی اجتماعی متفاوتی دارند و از روی برخی از این نشانه ها می توان به برخی از آنها شک کرد. بطور مثال بیماران کلاین فلتر قد بلند داشته و اغلب در بزرگسالی دچار افسردگی، اضطراب و سوء مصرف مواد می شوند. افرادی که کروموزوم X بیشتری دارند اختلالات شناختی و مهارت های زبانی در آنها افزایش می یابد و به ازای هر

کروموزوم X اضافه ۱۵-۱۰ نمره از ضریب هوشی کم می شود (۱۵). بیماران سندرم XXXXY ۴۹ خصوصیات ظاهری خاصی نظیر صورت گرد، هیپرتلوریسم، پل بینی کوتاه، کوچکی چانه، میکروسفالی و گوش های بد شکل دارند (۷). Hou و همکارانش یک مورد از این سندرم را معرفی کردند که از لحاظ خصوصیات چهره به بیمار ما شباهت زیادی داشته است (۸). البته در مجموع هر ۴ مورد معرفی شده و بیمار ما فنوتیپ ظاهری خاصی داشتند که می توان از روی چهره به آن پی برد. از دیگر مشکلات بیماران سندرم XXXXY ۴۹ اختلالات مادرزادی قلبی می باشد که بیمار ما سوفل قلبی و PDA+ VSD Apical داشته است. شایع ترین اختلال قلبی در این بیماران PDA است (۱۶). در مطالعه Hashemi Dehkordi و همکاران، Hou و در همکاران و Peet و همکاران نیز اختلال قلبی گزارش شد (۷و۹و۱۰).

تشخیص پس از تولد، سندرم XXXXY ۴۹، توسط اختلال رشد، عقب ماندگی ذهنی، ظاهری شبیه سندرم داون و اختلالات اسکلتی و قلبی، داده می شود. اما در دوره بارداری گاهی به صورت اتفاقی در سونوگرافی تشخیص داده می شود. سونوگرافی در نیمه دوم بارداری به صورت پنیس کوچک و وضعیت غیرطبیعی اندام تحتانی به نفع این سندرم است که برای اثبات آن آمنیوسنتز اندیکاسیون خواهد داشت (۱۷). این بیماران در صورتی که تحت نظر یک تیم پزشکی شامل متخصصان غدد، قلب و جراحی کودکان، ارتوپد و روان پزشک ویزیت های مکرر شوند، اغلب طول عمر نرمال خواهند داشت.

در پایان پیشنهاد می شود در بیمارانی که با ابهام تناسلی، عقب ماندگی ذهنی، ناهنجاریهای صورت و اختلالات تکاملی مراجعه می کنند کاریوتایپ انجام شود و از نظر مسائل قلبی، رشد و تکامل و درمان ابهام تناسلی اقدامات مربوطه صورت گیرد.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از پرسنل محترم آزمایشگاه پاستور، آزمایشگاه دکتر پورنصرالله و مرکز ژنتیک دکتر کریمی نژاد که در انجام آزمایشات زحمات زیادی را متقبل شدند و همچنین از خانم فاطمه حسین زاده به جهت ویراستاری این مقاله تشکر و قدردانی به عمل می آید.

## A Rare Case with 49,XXXXY Syndrome

M. Alijanpour (MD)<sup>1</sup>, A. Hadipoor (MD)<sup>1</sup>, M. Taghavi (MD)<sup>1\*</sup>

1. Non-communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

---

J Babol Univ Med Sci; 14(6); Nov 2012; pp: 102-106

Received: Jan 8<sup>th</sup> 2012, Revised: May 2<sup>nd</sup> 2012, Accepted: Jul 4<sup>th</sup> 2012.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Chromosomal abnormalities are one of the causes of sexual ambiguity and in male genders the most common causes of genital ambiguity in chromosomal abnormalities' category is Klinefelter syndrome and its rare 49,XXXXY syndrome variant. The main findings in these patients are facial and skeletal malformations, congenital heart defects, hypogonadism, and mental retardation. Determination of infant gender with sexual ambiguity at the time is very important and with timely diagnosis we can improve growth and development and treat associated anomalies.

**CASE:** We report an 11 month old infant that initially was managed by pediatric cardiologist for congenital heart disease and referred to endocrinology clinic due to failure to thrive, facial malformations and ambiguous genitalia. The patient had a history of hospitalization for pneumonia in the PICU at the age of 10 months and improved after the treatment. After clinical examination, hormonal studies and karyotype, Klinefelter syndrome and its 49,XXXXY syndrome variant was diagnosed after 2 months. Then testosterone ampule was injected and orchiopexy surgery was performed. In follow-up, the patient was able to sit at the age of 18 months.

**CONCLUSION:** In patients referred with ambiguous genitalia, mental retardation, facial anomalies and developmental disorders, 49,XXXXY syndrome and other similar syndromes must be considered and simultaneously they should be managed for cardiac problems, genital ambiguity, growth and development.

**KEY WORDS:** *Klinefelter syndrome, 49,XXXXY syndrome, Karyotype.*

---

---

\* Corresponding Author;

**Address:** Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, No 19, Amirkola Children's Hospital, Amirkola, Babol, Mazandaran Province, 47317-41151, IR Iran

**Tel:** +98 111 3246963

**E-mail:** m.taghavi62@gmail.com

## References

1. Achermann JC, Hughes IA. Disorders of sex development. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Co 2008; pp: 783-1002.
2. Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Saunders Co 2011; pp: 398-9.
3. Villamar M, Benitez J, Fernández E, Ayuso C, Ramos C. Parental origin of chromosomal nondisjunction in a 49,XXXXY male using recombinant-DNA techniques. Clin Genet 1989;36(3):152-5.
4. Lifshitz F. Pediatric endocrinology, 5th ed. Volume 1, New York: Informa Healthcare USA 2007; p: 296.
5. Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Saunders Co 2011; pp: 1946-7.
6. Fraccaro M, Kaijser K, Lindsten J. A child with 49 chromosomes. Lancet 1960;276(7156):899-902.
7. Peet J, Weaver DD, Vance GH. 49, XXXXY: a distinct phenotype. Three new cases and review. J Med Genet 1998;35(5):420-4.
8. Hou JW. 49, XXXXY syndrome. Chang Gung Med J 2004;27(7):551-4.
9. Simşek PO, Utine GE, Alikasıfoğlu A, Alanay Y, Boduroğlu K, Kandemir N. Rare sex chromosome aneuploidies: 49, XXXXY and 48,XXXY syndromes. Turk J Pediatr 2009;51(3):294-7.
10. Hashemi Dehkordi E, Salek M, Hashemipour M, Moaddab MH. A rare case with sex developmental disorder. J Isfahan Med Sch 2010;28(104):57-62. [in Persian]
11. Lomelino CA, Reiss AL. 49,XXXXY syndrome: behavioral and developmental profiles. J Med Genet 1991;28(9):609-12.
12. Jancar J. 49,XXXXY syndrome: behavioural and developmental profiles. J Med Genet 1992;29(5):357.
13. Visootsak J, Aylstock M, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila) 2001;40(12):639-51.
14. Sperling MA. Pediatric endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Co 2008; pp: 148-9.
15. Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Saunders Co 2011; pp: 410-1.
16. Karsh RB. Congenital heart disease in 49, XXXXY syndrome. Pediatrics 1975;56(3):462-4.
17. Schluth C, Doray B, Girard-Lemaire F, et al. Prenatal sonographic diagnosis of the 49, XXXXY syndrome. Prenat Diagn 2002;22(13):1177-80.