

Case Report of Prenatal Diagnosis of Klinefelter Syndrome Based on Ultrasound Screening

ARTICLE INFO

Article Type

Case Report

Authors

Haddadi N.* MD

How to cite this article

Haddadi N. Case Report of Prenatal Diagnosis of Klinefelter Syndrome Based on Ultrasound Screening. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2018;2(1): 39-42.

ABSTRACT

Patient Information About one-third of embryos with Nuchal Thickening (NT) have chromosomal abnormalities. One of these abnormalities is Klinefelter syndrome (47XXY). The aim of this case report was to indicate the importance of prenatal diagnosis with consideration of anomalies reports in both screenings of the first and second trimester of pregnancy as well as the importance of NT and the need for further chromosomal studies in these conditions.

A 29-year-old woman with the first pregnancy was referred to Screening Clinic of Sarem Hospital for the first stage of aneuploidy screening in gestational age of 13 weeks and 2 days. The screening results of the first trimester were normal and in the second screening, the Quad marker testing (four tests of Inhibin A, Free β -hCG, AFP, and UE3) was conducted in gestational age of 16 weeks; the risk of Fetal Neural Tube Defects and Down syndrome were reported again in the low-risk range. Amniocentesis was asked for the patient for a definitive diagnosis because of the high NT range. In the review and analysis of amniotic fluid cells, karyotype was reported as 47XXY (Klinefelter syndrome).

Conclusion In aneuploidy screening, only estimating the risk of common trisomies of 13, 18, and 21 is not the case. NT amount must be examined separately. The prenatal diagnosis of these disorders is effective in planning and future prognosis of pregnancy. Klinefelter syndrome is one of those chromosomal abnormalities, which occurs as a XXY karyotype with an outbreak of 1 in 10,000 in boys, and, unfortunately, it is not diagnosed until the puberty after manifesting itself as a demonstration of hypogonadism. Early diagnosis and alternative hormone therapy can make natural maturation process in these cases.

Keywords Aneuploidy; Screening; Klinefelter Syndrome; First Trimester; Nuchal Translucency Measurement

CITATION LINKS

[1] The 11-13+ 6 Weeks Scan [2] Non-invasive screening methods of down syndrome through maternal circulation [3] Nuchal translucency thresholds in prenatal screening for Down syndrome and trisomy 18 [4] Technical standards and guidelines: Prenatal screening for Down syndrome that includes first-trimester biochemistry and/or ultrasound measurements [5] Fetal chromosomal abnormalities prevent programs down syndrome [6] Prenatal diagnosis of genetic diseases [7] Screening of chromosomal abnormalities in 1st and 2nd trimester of pregnancy: The role of fetal echocardiographic genetic sonography [8] Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects [9] Ultrasound in prenatal diagnosis of triploidy and Turner syndrome [10] Fetal nuchal translucency screening in 12 495 pregnancies in Sardinia [11] Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated. Psychological and neurological problems [12] Prenatally detected double trisomy: Klinefelter and Down syndrome [13] Double aneuploidy 48,XXY,+21 in a fetus with congenital abnormalities [14] Double aneuploidy 48,XXY,+ 21 associated with a congenital heart defect in a neonate balkan [15] Klinefelter syndrome diagnosed by prenatal screening tests in high-risk groups [16] Trends in the utilization of invasive prenatal diagnosis in the Netherlands during 2000–2009

*Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

Correspondence

Address: Sarem Women's Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal Code: 1396956111

Phone: +98 (21) 44670888

Fax: +98 (21) 44670432

n_haddadi@yahoo.com

Article History

Received: August 12, 2016

Accepted: January 10, 2017

ePublished: February 15, 2018

تشخیص پیش از تولد سندروم کلاین فلتز بر مبنای سونوگرافی غربالگری

نگین حدادی * MD

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

چکیده

مختصات بیمار: تقریباً یک سوم جنین‌های با NT (قطر پرده گردنی) افزایش یافته، دارای اختلالات کروموزومی هستند. یکی از این ناهنجاری‌ها سندروم کلاین فلتز (47XXY) است. هدف از معرفی این مورد، بیان میزان اهمیت تشخیص پیش از تولد با در نظر گرفتن گزارش ناهنجاری در هر دو غربالگری سه ماهه اول و دوم بارداری و اهمیت NT و لزوم انجام بررسی‌های بیشتر کروموزومی در این شرایط بود.

زنی ۲۹ ساله با حاملگی اول به منظور غربالگری آنیوپلوئیدی مرحله اول در سن حاملگی ۱۳ هفته و ۲ روز به کلینیک غربالگری بیمارستان مراجعه نمود. نتایج غربالگری سه ماهه اول نرمال بود و در غربالگری مرحله دوم، آزمایش کوآدمارکر (آزمایشات چهارگانه Free β -hCG، AFP، Ue3، Inhibin A) در سن حاملگی ۱۶ هفته انجام شد و ریسک سندروم داون و اختلالات لوله عصبی جنین مجدداً در محدوده کم‌خطر گزارش شد. برای تشخیص قطعی به دلیل بالا بودن محدوده NT، آمنیوسنتز برای وی درخواست شد. بررسی و آنالیز سلولی مایع آمنیوتیک، کاریوتایپ را به صورت 47XXY (سندروم کلاین فلتز) گزارش کرد.

نتیجه‌گیری: در غربالگری آنیوپلوئیدی، فقط تخمین میزان خطر تریزومی‌های شایع ۱۳، ۱۸ و ۲۱ مورد نظر نیست، میزان NT نیز به طور مجزا باید مورد بررسی قرار گیرد. تشخیص پری‌ناتال این اختلالات در برنامه‌ریزی و پروگنوز آینده بارداری موثر است. از جمله آن اختلالات کروموزومی، سندروم کلاین فلتز است که به صورت کاریوتایپ 47XXY با شیوع یک در ۱۰۰۰۰ در پسرها بروز می‌کند و متأسفانه تا سن بلوغ که با تظاهرات هاپیوگنادیسم خود را نشان می‌دهد، تشخیص داده نمی‌شود. تشخیص زودرس و درمان هورمونی جایگزین می‌تواند روند بلوغ طبیعی را در این افراد ایجاد کند.

کلیدواژه‌ها: آنیوپلوئیدی، غربالگری، سندروم کلاین فلتز، سه ماهه اول، NT

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۵/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۲۰

*نویسنده مسئول: n_hadadi@yahoo.com

مقدمه

در طول ۳۰ سال گذشته برای تشخیص عارضه‌های قبل از تولد با روش‌های کم‌تهاجمی مناسب، تحقیقات گسترده‌ای صورت گرفته است [1]. از جمله این روش‌های غیرتهاجمی، غربالگری‌های دوران بارداری به روش اولتراسونوگرافی است که بدون هر گونه دسترسی مستقیم به جنین (NT) صورت می‌گیرد که برای مادر و جنین کمترین خطر را دارد. از جمله مهم‌ترین مارکرها سونوگرافیک که در برنامه‌های غربالگری مورد توجه و اندازه‌گیری قرار می‌گیرد، میزان شفافیت پشت گردنی جنین است [2]. این روش اولین بار از حدود سال ۱۹۹۲ برای تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی در سه ماهه اول بارداری پیشنهاد شد [3، 1]. امروزه نیز برای آزمایش‌های غربالگری سه ماهه اول، طبق استانداردهای ACMG و گایدلاین‌های مربوط به آن، آزمون‌های بیوشیمیایی از خون مادر که شامل Free β -HCG و PAPP A است، مد نظر قرار می‌گیرد [4]. طبق دستورالعمل کشوری برنامه پیشگیری از بروز اختلالات کروموزومی جنین در ایران، لزوم و اهمیت استفاده از این استانداردها تصریح شده است [5].

بررسی قطر پرده گردنی یا (Nuchal thickening) NT که در واقع بیشترین اندازه منطقه شفاف بین پوست و بافت نرم روی ستون

فقرات پشت گردن است، زمانی که CRL بین ۴۵ تا ۸۴ میلی‌متر باشد، در نمای ساژیتال اندازه‌گیری می‌شود [7، 2، 1]. بهترین زمان برای غربالگری NT حد فاصل بین هفته‌های ۱۱ تا ۱۳ است که انتظار می‌رود اندازه طبیعی NT در این زمان بین ۲/۶-۲ میلی‌متر باشد [7، 2، 1]. در دستورالعمل کشوری برنامه پیشگیری از بروز اختلالات کروموزومی جنین در ایران، زمان‌های انتخاب شده برای هر یک از مراحل غربالگری با توجه به قوانین موجود، در رابطه با سقط انتخابی جنین تعیین شده است [5]. با این حال افزایش NT در تعیین ریسک اختلالات مختلف تعاریف متفاوتی دارد [7]. آنومالی‌های آناتومیک با افزایش صدک NT مرتبط است و مرز NT، با قطر ۳/۵ میلی‌متر، در تعیین ریسک آنومالی‌های کروموزومی در انجام مشاوره پری‌ناتال کمک‌کننده است [9، 8، 1]. افزایش NT معمولاً با پیامدهای نامطلوب بارداری نیز مرتبط است که از آن جمله می‌توان به سقط، مرگ جنینی و ختم بارداری اشاره کرد. اگر چه بیش از ۸۰٪ موارد با تولد نوزاد سالم همراه است، ولی در بررسی‌های قطر پرده گردنی، ۷۹٪ تا ۹۰٪ تشخیص درست و حدود ۵٪ احتمال تشخیص مثبت کاذب وجود دارد [10، 8، 1].

تقریباً یک سوم جنین‌های با NT افزایش یافته، دارای اختلالات کروموزومی از جمله تریزومی‌های ۱۸، ۱۳ و ۲۱، آژنزی‌های هاپیوپلازی یا دیسپلازی، استنودیستروفی، آترزی یا انسداد روده کوچک، گاستروشیزیس، سندروم نونان، آنومالی‌های دیافراگم، سندروم کلاین فلتز و غیره هستند [10، 8، 7، 1]. یکی از این ناهنجاری‌ها، سندروم کلاین فلتز (47XXY) است که یک اختلال کروموزومی آنیوپلوئیدی است که در مردان بروز می‌کند [11]. فرد مبتلا به این ناهنجاری، یک کروموزوم جنسی X اضافه دارد [13، 12]. شیوع دابل آنیوپلوئیدی که بسیار به ندرت رخ می‌دهد، اولین بار در سال ۱۹۴۲ میلادی، گزارش شد: سندروم کلاین فلتز جزء این دسته از ناهنجاری‌ها است. این سندروم ناشی از کروموزم اضافه X است که سبب کوچک ماندن بیضه‌ها و رشد سینه‌ها می‌شود و اسپرماتوژنز را دچار اختلال می‌کند. شیوع این عارضه در حدود یک در ۵۰۰ تا یک در ۱۰۰۰ مورد بارداری، گزارش شده است [15، 14]. البته براساس مشاهدات، میزان شیوع این ناهنجاری در زنان بین ۲۰ تا ۳۰ سال، کمتر از زنان دارای سنین بالاتر است. این نکته نقش سن مادر در بروز این دسته از ناهنجاری‌ها را بیان می‌کند [14]. تشخیص این دسته از ناهنجاری‌ها از طریق غربالگری در سه ماهه اول بارداری امکان‌پذیر می‌شود، ولی نیاز به بررسی‌های دقیق‌تری، از جمله بررسی‌های کروموزومی هم دارد. بنابراین برای تشخیص این دسته از ناهنجاری‌ها، انجام سونوگرافی NT، همراه با آزمون‌های بیوشیمیایی، به منظور حصول اطمینان موارد مثبت توصیه می‌شود که باید برای انجام آمنیوسنتز یا بررسی‌های ژنتیکی دیگر به آزمایشگاه ژنتیک ارجاع داده شوند.

طبق دستورالعمل کشوری در رابطه با غربالگری جنین، در صورت نرمال بودن غربالگری مرحله اول، لزومی برای انجام غربالگری مرحله دوم وجود ندارد، مگر اینکه نکته بالینی خاصی مطرح باشد. در رابطه با هر مورد معرفی شده، در صورت شک به NT بالا، مرحله دوم غربالگری انجام می‌شود و با وجودی که در هر دو مرحله غربالگری، نرم‌افزارها، ریسک پایینی را برای جنین محاسبه کرده‌اند، اما بررسی‌های بیشتر برای تشخیص ناهنجاری صورت می‌گیرد. در نتیجه، هدف ما از بیان این عارضه به طور نمونه، بیان میزان اهمیت تشخیص پیش از تولد بود که باید با در نظر گرفتن گزارش ناهنجاری، در هر دو غربالگری سه ماهه اول و دوم بارداری به

کلینیک غربالگری بیمارستان فوق تخصصی صارم مراجعه کرد. در سونوگرافی‌ای که انجام شد، نتایج سن بارداری ۱۳W و NT=۲/۹۱ گزارش شد و در ترکیب با سن بارداری و آزمایشات بیوشیمیایی، براساس پروتکل FMF، این مورد در محدوده کم‌خطر قرار می‌گرفت، اما مطابق با نرم افزار که از داده‌های بومی بیمارستان فوق تخصصی صارم به‌دست آمده بود، NT در محدوده بالا، بین صدک ۹۵ تا ۹۹ قرار داشت (جدول ۱).

گونه‌ای انجام شود که بر اهمیت NT و لزوم انجام بررسی‌های بیشتر کروموزومی متمرکز شود.

بیمار و روش‌ها

زنی ۲۹ ساله در اولین بارداری خود، برای غربالگری آنیوپلوئیدی مرحله اول، در سن بارداری ۱۳ هفته و ۲ روز (GA:13W+2d) به

جدول ۱) نتایج مراحل مختلف غربال‌گری سه‌ماهه اول (GA=13W+2d)

نتایج	FHR (ضربه/دقیقه)	CRL (میلی‌متر)	NB	NT (میلی‌متر)	IT	آنومالی
نتایج سونوگرافی مرحله اول	۱۵۸	۷۲	دید شده	۲/۹۱	دید شده (ترانس لوستی داخل جمجمه)	دید شده
نتایج آزمایش خون مادر	Free β -HCG ۹/۵۱۷/Lit MOM: -۰/۲۹۲	PAPP A ۸/۶۱۷/Lit MOM: ۱/۵۵۲				
تعیین ریسک آنیوپلوئیدی‌های ۱۳ و ۱۸ طبق پروتکل FMF آلمان	سندروم ادوارد (تریزومی ۱۸) سندروم پائو (تریزومی ۱۳)	میزان ریسک ۲۲۲۴:۱ ۲۰۰۰۰:۱				

صورتی که NT بیشتر از ۳/۵ میلی‌متر و صدک بیشتر از ۹۹ باشد، آنالیز کروموزومی توصیه می‌شود^[۱]. در مطالعه‌ای که لیخن‌هیرب و همکاران در ۲۵۰۵۷ مورد بارداری یک‌قلو انجام دادند، ۲۲۵ مورد NT<۳/۵ وجود داشت. برای همه نمونه‌ها آنالیز کروموزومی انجام شد. در ۱۰۳ مورد اختلالات کروموزومی وجود داشت که ۷۹ مورد آنها تریزومی‌های ۱۳، ۱۸ و ۲۱ بود و در ۲۴ مورد یعنی ۲۲/۳٪ دیگر، آنومالی‌های کروموزومی وجود داشت^[۱۶].

در متاآنالیز انجام‌شده در طول یک سال، نتیجه‌گیری شد که NT<۳/۵ می‌تواند همراه با اختلالات ساب‌میکروسکوپی که در کاریوتایپ قابل تشخیص نیست.

در موردی که گزارش شد، میزان NT، ۲/۹ میلی‌متر بود. با توجه به قرارگیری این نمونه بین صدک ۹۵ تا ۹۹ براساس جمعیت مورد بررسی بومی، بررسی‌های بیشتری انجام شد. در سونوگرافی آنومالی اسکن، NF برابر با ۶/۵ میلی‌متر بود. در شرایط کنونی که سیستم نمره‌دهی، براساس مارکرهای متعدد یافت‌شده با سونوگرافی ژنتیک، امتیازدهی می‌کند، افزایش NF به‌تنهایی می‌تواند ریسک سندروم داون را یک‌برابر کند. در نمونه پژوهش حاضر، با حساب اینکه نشانگر نرم در ریسک غربالگری مرحله دوم، برای سندروم داون در محدوده کم‌خطر قرار داشت، با بررسی‌های بیشتر کروموزمی به دلیل وجود NT افزایش‌یافته و تردید در وجود آنومالی، پی به وجود ناهنجاری کلاین‌فلتر برده شد.

نتیجه‌گیری

در غربالگری آنیوپلوئیدی، فقط تخمین میزان خطر تریزومی‌های شایع ۱۳، ۱۸ و ۲۱ مورد نظر نیست؛ میزان NT نیز به تفکیک باید مورد بررسی قرار گیرد. NT افزایش‌یافته به‌صورت NT بالای ۹۹٪ جمعیت یا NT<۳/۵ میلی‌متر، در همه مطالعات و اندیکاسیون آزمون‌های تکمیلی تاکید شده است. در موارد NT<۹/۵٪، مشکلات کروموزومی، غیر از تریزومی‌های شایع و مشکلات ژنتیک، وجود یک نشانگر نرم در غربالگری سه‌ماهه دوم جنین و اختلالات ساختمانی، اعم از قلبی و غیرقلبی در غربالگری مطرح است. تشخیص پری‌ناتال این اختلالات در برنامه‌ریزی و پروگنوز

در غربالگری مرحله دوم این نمونه، آزمایش کوآدمارکر (آزمایشات چهارگانه AFP، UE3، Free β -hCG و Inhibin A) در سن بارداری ۱۶ هفته انجام شد و ریسک سندروم داون و اختلالات لوله عصبی جنین مجدداً در محدوده کم‌خطر گزارش شد (جدول ۲).

جدول ۲) نتایج مراحل مختلف غربال‌گری سه‌ماهه دوم

نتایج	FHR (ضربه/دقیقه)	آنومالی	NF
نتایج سونوگرافی مرحله دوم (GA=19W+2d)	۱۵۲	دید شده	۶/۵ میلی‌متر
تعیین ریسک ابتلا به سندروم داون و اختلالات لوله عصبی (GA=16W)	سندروم داون (تریزومی ۲۱) نقص لوله عصبی (NTD)	میزان ریسک ۱:۵۰۰۰ ۱:۶۵۰۰	

طبق سونوگرافی، سایر قسمت‌ها از نظر آنومالی نرمال بود و سایر مارکرهای آنیوپلوئیدی دیده نشد. در مشاوره پری‌ناتالوژی، برای بیمار در مورد دقت تشخیص آزمون‌های غربالگری توضیح داده شد و برای تشخیص قطعی، اکوکاردیوگرافی قلب جنین تجویز شد و به دلیل بالابودن محدوده NT، براساس داده‌های بیماران ایرانی مراجعه‌کننده به بیمارستان فوق تخصصی صارم، بررسی آمنیوسنتز هم برای او درخواست شد. در نتایج اکوکاردیوگرافی، هیچ گونه آنومالی قلبی گزارش نشده بود، اما در بررسی و آنالیز سلولی مایع آمنیوتیک، کاریوتایپ به‌صورت ۴۷XXY (سندروم کلاین‌فلتر) گزارش شده بود.

بحث

افزایش NT (بالای صدک ۹۹٪ جمعیت یا بیشتر از ۳/۵ میلی‌متر) می‌تواند همراه با اختلالات متصدی آنیوپلوئیدی کروموزومی، اختلالات متابولیک، سندروم‌های ژنتیک، عفونت‌های مادرزادی، اختلالات ساختمانی و غیره باشد. در غربالگری آنیوپلوئیدی مرحله یک، براساس NT و میزان PAPP-A و Free BHCC تعیین ریسک برای تریزومی‌های شایع ۱۳، ۱۸ و ۲۱ انجام می‌شود. در

[Persian]

7- Piri S. Screening of chromosomal abnormalities in 1st and 2nd trimester of pregnancy: The role of fetal echocardiographic genetic sonography. J Iran Obstetr Gynecol. 2010;5(1):7-12. [Persian]

8- Driscoll DA, Gross SJ. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. Genet Med. 2009;11(11):818-21.

9- Vladareanu R, Tutunaru D, Alexandru B, Veduta A, Zvanca M. Ultrasound in prenatal diagnosis of triploidy and Turner syndrome. Gynaecol Perinatol. 2006;15(4):192-201.

10- Zoppi M, Ibba R, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12 495 pregnancies in Sardinia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18(6):649-51.

11- Spitzcok von Brisinski I. Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated. Psychological and neurological problems. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(40):675.

12- Sanz-Cortés M, Raga F, Cuesta A, Claramunt R, Bonilla-Musoles F. Prenatally detected double trisomy: Klinefelter and Down syndrome. Prenat Diagn. 2006;26(11):1078-80.

13- Mishra SR, Bisht JS, Kumar M, Kumar S, Gaur K, Kumar R, et al. Double aneuploidy 48,XXY,+21 in a fetus with congenital abnormalities. Der Pharmacia Lettre. 2014;6(3):351-4.

14-Shu X, Zou C, Shen Z. Double aneuploidy 48, XXY,+ 21 associated with a congenital heart defect in a neonate balkan. J Med Genet. 2013;16(2):85-90.

15- Jo DG, Seo JT, Lee JS, Park SY, Kim JW. Klinefelter syndrome diagnosed by prenatal screening tests in high-risk groups. Korean J Urol. 2013;54(4):263-5.

16- Lichtenbelt KD, Alizadeh BZ, Scheffer PG, Stoutenbeek P, Schielen PC, Page-Christiaens LC, et al. Trends in the utilization of invasive prenatal diagnosis in the Netherlands during 2000-2009. Prenat Diagn. 2011;31(8):765-72.

آینده بارداری موثر است. از جمله این اختلالات کروموزومی، سندروم کلینفلتر، به صورت کاریوتایپ XXY، با شیوع یک در ۱۰۰۰۰ در پسرها است و متأسفانه تا سن بلوغ که با تظاهرات هایپوگنادیسم بارز می‌شود، تشخیص آن امکان‌پذیر نیست. تشخیص زودرس و درمان هورمونی جایگزین، می‌تواند در این افراد روند بلوغ طبیعی ایجاد کند.

تشکر و قدردانی: موردی از سوی نویسنده گزارش نشده است.

تابییدیه اخلاقی: موردی از سوی نویسنده گزارش نشده است.

تعارض منافع: موردی از سوی نویسنده گزارش نشده است.

منابع مالی: موردی از سوی نویسنده گزارش نشده است.

سهم نویسندگان: نگین حدادی (نویسنده اول)، همه امور مربوط به مقاله توسط ایشان انجام شده است (۱۰۰٪).

منابع

1- Nicolaides K. The 11-13+ 6 Weeks Scan. London: Fetal Medicine Foundation; 2004.

2- Karami F, Noori-Daloii M, Modarressi M. Non-invasive screening methods of down syndrome through maternal circulation. Novin Genetics. 2015;10(2):135-50 [Persian]

3- Miron P, Côté YP, Lambert J. Nuchal translucency thresholds in prenatal screening for Down syndrome and trisomy 18. J Obstet Gynaecol Can. 2009 Mar;31(3):227-235.

4- Palomaki GE, Lee JES, Canick JA, McDowell GA, Donnenfeld AE. Technical standards and guidelines: Prenatal screening for Down syndrome that includes first-trimester biochemistry and/or ultrasound measurements. Genet Med. 2009;11(9):669-81.

5- Islamic Republic of Iran Ministry of Health and Medical Education. Fetal chromosomal abnormalities prevent programs down syndrome [Online]. Tehran: Ministry of Health Medical Education; 2015 [Update 2016 May 10]. Available From: <https://goo.gl/NvQ8Hz>. [Persian]

6- Vallian Broojeni S. Prenatal diagnosis of genetic diseases. J Laboratory Diagn. 2013(19):30-6.