

УДК 616.681-007.21-06:616.69-008.811.4]-07

DOI: 10.22141/2224-0721.15.3.2019.172108

Сорокман Т.В., Попелюк Н.О., Макарова О.В.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Синдром Клайнфельтера у дітей і підлітків: поєднання генетики й ендокринології

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2019;15(3):223-229. doi: 10.22141/2224-0721.15.3.2019.172108

Резюме. Метою роботи було навести огляд даних літератури щодо етіології і патогенезу синдрому Клайнфельтера (СК). Нами проведений огляд наукової літератури щодо СК за ключовими словами «синдром Клайнфельтера — Klinefelter syndrome», «синдром Клайнфельтера — Рейфенштейна — Олбрайта — Klinefelter-Reifenstein-Albright syndrome», «пубертатне недорозвинення сім'явидних каналців — pubertal underdevelopment of seminiferous tubules», «синдром 47, ХХУ — syndrome 47, ХХУ» з використанням PubMed як пошукової системи. Статистичні дані щодо СК неоднозначні. Окремими авторами частота народження осіб із СК визначена як 1 випадок на 500–1000 живонароджених хлопчиків, надалі зростає до 3–4 % серед безплідних чоловіків, у пацієнтів із азооспермією діагностується у 10–12 % випадків. Приблизно 10 % випадків СК виявляються шляхом пренатальної діагностики. Фенотипова мінливість може залежати від ступеня вираженості генетичних дефектів, дефіциту андрогенів, чутливості андрогенних рецепторів (CAG-поліморфізм) або від випадкової інактивації додаткового матеріалу Х-хромосоми. Педіатри повинні знати про фенотипову мінливість синдрому Клайнфельтера, зокрема звертати увагу на психологічні та вербальні порушення. Необхідно також проводити комплексне молекулярно-генетичне дослідження з медико-генетичним консультуванням усіх дітей із неоднозначними статевими органами. Вчасно призначена терапія зможе мінімізувати не тільки комплекс фенотипових проявів синдрому, але й, можливо, відстрочити швидко втрату клітин сперматогенезу, що дозволить допомогти цим пацієнтам у реалізації їх репродуктивної функції.

Ключові слова: синдром Клайнфельтера; клінічний і генетичний поліморфізм; огляд

Вступ

Останніми роками кількість дітей, народжених із різними захворюваннями, діагностика яких при народженні утруднена, поступово зростає [1, 2]. Особливо це стосується тих патологічних станів, які зазвичай діагностуються цитогенетичним методом, оскільки в нашій країні каріотипування в періоді новонародженості проводиться тільки в окремих випадках. У зв'язку з викладеним вище вивчення захворювань, пов'язаних із утрудненою діагностикою в ранньому віці, є надзвичайно актуальним. До таких захворювань належить синдром Клайнфельтера (СК), який посідає третє місце серед усього спектра ендокринних захворювань. Випереджають його лише цукровий діабет і патологія щитоподібної залози [3].

Метою роботи було навести огляд даних літератури щодо етіології і патогенезу СК.

Огляд

Нами проведений огляд наукової літератури щодо СК за ключовими словами «синдром Клайнфельтера — Klinefelter syndrome», «синдром Клайнфельтера — Рейфенштейна — Олбрайта — Klinefelter-Reifenstein-Albright syndrome», «пубертатне недорозвинення сім'явидних каналців — pubertal underdevelopment of seminiferous tubules», «синдром 47, ХХУ — syndrome 47, ХХУ» з використанням PubMed як пошукової системи. Беручи до уваги дослідження, проведені за останні 10 років, проаналізовані реферати 275 статей. Критерій для відбору статей для дослідження ґрунтувався на їх тісній актуальності з темою. Більш детально вивчено результати дослідження, висвітлені у 45 статтях.

Синоніми синдрому: синдром Клайнфельтера — Рейфенштейна — Олбрайта, синдром Клайнфельтера, пубертатне недорозвинення сім'явидних

каналців (Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду: Q98.0–Q98.2, Q98.4; MedlinePlus: 000382; eMedicine: ped/1252 MeSH: D007713).

СК — генетичне захворювання, що характеризується наявністю додаткової жіночої статеві хромосоми X (однієї або декількох) у чоловічому каріотипі XY і виявляється в першу чергу ендокринними порушеннями за типом первинного чоловічого гіпогонадізму (недостатності утворення статевих гормонів безпосередньо в чоловічих статевих залозах), частіше виявляється в період статевого дозрівання.

Учені розходяться в думці, коли і ким синдром уперше був описаний [4, 5]. Так, є дані про те, що вперше синдром описано Altmann в 1895 р. і Verblinger в 1934 р. Однак клінічне і патологоанатомічне вивчення синдрому як самостійної нозологічної форми та спільна публікація в 1942 р. вперше належать Г.Ф. Клайнфельтеру молодшому (Harry Fitch Klinefelter Jr) з колегами (Рейфенштейн Е.С. — Reifenstein E.C. та Олбрайт Ф. — Albright Fuller) у звіті щодо обстеження 9 чоловіків, об'єднаних спільними симптомами, такими як гінекомастія, азоспермія без алеїдигізму, підвищена екскреція фолікулоstimулюючого гормону [6, 7]. Цитогенетична основа СК вперше була описана Р. Бріггсом (Robert Briggs) і М. Баром (Murray Llewellyn Barr) в 1956 році. У каріотипі хворих вони виявили зайву X-хромосому — каріотип був 47, XXY. Інші джерела вказують на приналежність опису цитогенетичної основи СК в 1959 році П.А. Джейкобс (Patricia Ann Jacobs) та Дж.А. Стронгу (John Anderson Strong), які працювали в клініці Western General Hospital в Единбурзі, Шотландія. Цей каріотип (47, XXY) належав 24-річному чоловікові, у якого були ознаки СК [8]. Надалі з'явилися повідомлення і про інші типи полісомії, об'єднані під загальною назвою — синдром Клайнфельтера. Так, Ferguson-Smith et al. (1960) і Carr et al. (1961) повідомили про випадок трисомії за X-хромосомою — 48, XXXY; Muldal і Oskey (1960), Carr et al. (1961) — за 48, XXYY; Ford et al. (1959), Crooke і Hayward (1960) першими опублікували дані щодо мозаїчних форм СК — 47,

XXY/46, X; Fraccaro et al. (1960), Anders et al. (1960), Miller et al. (1961) повідомили про випадок тетрасомії за X-хромосомою — 49, XXXXY [9].

Додаткова хромосома X залишається у зв'язку з нерозходженням хромосом під час мейозу I (гаметогенезу). Нерозходження відбувається тоді, коли гомологічні хромосоми, в даному випадку статеві X- і Y-хромосоми, не розділяються, утворюючи сперматозоїди з X- і Y-хромосомами відповідно. Внаслідок чого звичайно нормальна (X) запліднена яйцеклітина призводить до народження XXY-потомства. Інший механізм збереження додаткової хромосоми X — жіночий і пов'язаний із нерозходженням хромосом під час мейозу II. Нерозходження відбуватиметься тоді, коли сестринські хроматиди статевих хромосом, у цьому випадку XX, не розділяються. У такому випадку яйцеклітина буде мати набір XX-хромосом, і після запліднення сперматозоїдом Y з'явиться XXY-нащадок. Отже, помилки в прогенезі найчастіше виникають при нерозходженні хромосом в мейозі I, а в разі материнського походження — ще й у мейозі II (рис. 1, 2).

Статистичні дані щодо СК неоднозначні. Окремими авторами частота народження осіб із СК визначена як 1 випадок на 500–1000 живонароджених хлопчиків, надалі зростає до 3–4 % серед безплідних чоловіків, у пацієнтів із азооспермією діагностується у 10–12 % випадків [10]. Відзначається, що частота захворюваності у чоловіків із нормальним фенотипом становить 1 : 1100 чоловіків, серед хворих на шизофренію — 1 : 300, олігофренію — 1 : 95 випадків. Оскільки СК практично в 100 % випадків супроводжується безплідністю, за статистикою, в одного із 10 чоловіків, які страждають від безплідності, виявляється СК [11, 12]. Однак тільки 10 % випадків СК діагностуються в дитячому віці.

Точні причини виникнення захворювання на сьогодні не встановлені. Більшість дослідників заперечують фактор впливу спадковості, при цьому відзначають фактори ризику, що можуть сприяти розвитку патології: занадто молодий або, навпаки, дуже зрілий вік матері, несприятлива екологічна обстановка, шлюб між кровними родичами.

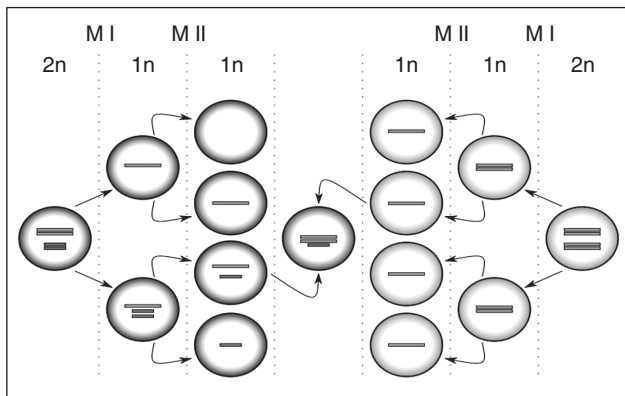


Рисунок 1. Народження клітини з каріотипом XXY внаслідок нерозривної події однієї X-хромосоми з Y-хромосомою під час мейозу I у чоловіка (File: XXX syndrome (male).svg)

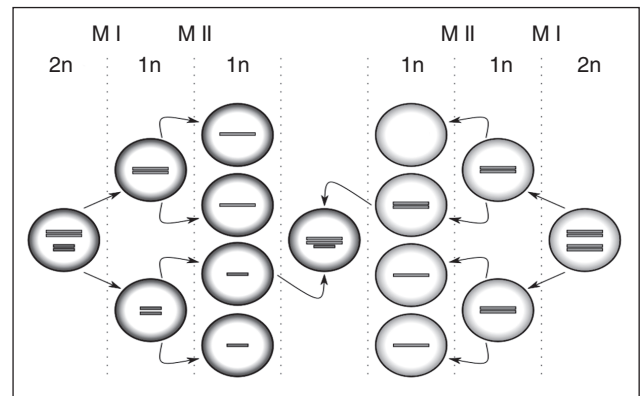


Рисунок 2. Народження клітини з каріотипом XXY внаслідок нерозривної події однієї X-хромосоми під час мейозу II у жінок (File: XXX syndrome (male).svg)

Пренатальна діагностика містить неінвазивні скринінгові методи: пренатальний ДНК-тест Rapo-gama (Illumina, США) і протеомний тест. При виконанні тесту Rapo-gama з крові матері (починаючи з 9-го тижня вагітності) виокремлюється і досліджується ДНК плода, що дозволяє отримати вірогідні результати порівняно зі звичайним біохімічним скринінгом. При протеомному тесті досліджується кров жінки в II триместрі вагітності на вміст церулоплазміну, аполіпопротеїну і плазмаретинолзв'язуючого білка [13]. Скринінгові методи визначають тільки ймовірність розвитку СК, діагностика ж СК як у пренатальному (біопсія ворсин хоріона, кордоцентез, амніоцентез), так і постнатальному (лімфоцити крові) періодах проводиться цитогенетичним аналізом. Приблизно 10 % випадків СК виявляється шляхом пренатальної діагностики [14].

Типова клінічна картина 47, ХХУ-синдрому (високорослість, евнухійна статура, порушення формування вторинних статевих ознак, гіпоплазія яєчок, азооспермія, гінекомастія, рання еректильна дисфункція) розвивається в період статевого дозрівання і в постпубертатному віці, однак запідозрити синдром якомога раніше з певною часткою ймовірності при підозрі на мозаїчний варіант СК можливо лише у деяких дітей із помірно розумовою недостатністю за наявності в лініях проаналізованих клітин додаткової статевої хромосоми. До початку статевого розвитку вдається відзначити тільки окремі фізичні ознаки: довгі ноги, висока талія, високий зріст, але на відміну від типового евнухійдизму розмах рук у них рідко перевищує довжину тіла, ноги помітно довші тулуба. Пік надбавки зросту припадає на період між 5–8 роками, і середній зріст дорослих пацієнтів становить приблизно $179,2 \pm 6,2$ см. Окремі автори вказують, що у пацієнтів із СК відзначається знижений обсяг яєчок до періоду статевого дозрівання. У підлітковому віці синдром найчастіше проявляється збільшенням грудних залоз, хоча в деяких випадках цієї ознаки може й не бути. При цьому необхідно зазначити, що у 60–75 % підлітків пубертатного віку також відзначається збільшення грудних залоз — пубертатна гінекомастія, яка, однак, самостійно проходить протягом двох років, у той час як у пацієнтів із СК гінекомастія зберігається на все життя, вона двостороння і, як правило, безболісна.

У деяких пацієнтів із СК знижений інтелект і обмежені вербальні і пізнавальні здібності. Коефіцієнт інтелекту (IQ) у таких пацієнтів перебуває в широкіх межах. Однак вербальний коефіцієнт зазвичай нижче пізнавального. Легка розумова відсталість при СК трапляється у 25–50 % випадків, але іноді буває і більш тяжкий ступінь [15, 16]. Через знижену продукцію андрогенів часто розвиваються остеопороз і м'язова слабкість. Нерідко спостерігаються ожиріння, порушення толерантності до глюкози і цукровий діабет 2-го типу. У чоловіків із СК частота аутоімунних захворювань значно вище порівняно із здоровими. Є повідомлення про підвищену частоту розвитку ревматоїдного артрити, системного червоного вовча-

ка та інших системних колагенозів, аутоімунних захворювань щитоподібної залози [17–23].

При мозаїцизмі (46, ХУ/47, ХХУ) клінічні симптоми виражені слабо, і окремі хворі можуть зберігати, хоча і знижену, здатність до запліднення [24].

Пацієнти із СК (48, ХХУУ) відрізняються більш високим зростом, а решта клінічних проявів нічим не відрізняються від пацієнтів з каріотипом 47, ХХУ. Зазвичай такі пацієнти характеризуються як тихі і скромні, проте можуть бути агресивними й імпульсивними, у них відзначаються набагато нижчі адаптивні можливості в соціальному середовищі. В осіб із СК (48, ХХХУ) часто відзначаються такі аномалії, як очний гіпертелоризм, плоске перенісся, променево-ліктьовий синостоз, клинодактилія п'ятого пальця. Коефіцієнт інтелекту зазвичай знаходиться в межах 40–60, мовлення таких хворих значно уповільнене. У поведінці відзначається виражений інфантилізм.

Більш виражені порушення фізичного і розумового розвитку мають особи із СК (49, ХХХХУ). Вони проявляються мікроцефалією, очним гіпертелоризмом, плоским переніссям, вузькими очними щілинами. Зріст таких хворих зазвичай низький. Вони можуть також мати щілину піднебіння, вади серця (в тому числі відкритий ductus arteriosus), променево-ліктьовий синостоз, вальгусне викривлення колінних суглобів, деформацію стоп, клинодактилію п'ятого пальця. Обсяг яєчок, а також розмір статевого члена у таких пацієнтів маленькі. IQ знижений і знаходиться в межах 20–60. Їх зазвичай описують як скромних і доброзичливих, з випадковими нападами дратівливості і спалахами гніву, мають труднощі в адаптації до постійно змінюваних умов соціального середовища [25–30].

Для з'ясування причини відмінностей фенотипового прояву синдрому проведено молекулярний аналіз першого екзона гена андрогенового рецептора [31, 32]. Зазначений ген складається з восьми екзонів, перший із яких кодує трансактивний домен, другий і третій — ДНК-зв'язуючий домен, 5'-кінець четвертого екзона — залежний домен, 3'-кінець четвертого екзона спільно з п'ятим і шостим екзонами кодує ліганд-зв'язуючий домен. При цьому саме перший екзон містить поліморфні повтори CAG, що кодують поліглутамінові ланцюги андрогенового рецептора. Встановлено взаємозв'язок між різницею числа повторів і експресією андрогенового CAG-рецептора (у середньому 20 повторів). З огляду на те, що ген андрогенового рецептора знаходиться на Х-хромосомі, яка в нормі у чоловіків є в єдиному екземплярі, а у жінок одна з них інактивована, природно, що відсутність лайонізації призводить до додаткової експресії генів зазначеної хромосоми, пов'язаних із структурними функціями головного мозку. Крім того, присутність Парс-генів Y-хромосоми, які мають аналоги або не мають аналогів у Х-хромосомі, в результаті подвоєння Х-хромосоми у хворих із СК збільшує дозу експресії, що також впливає на фенотипову варіабельність клінічних проявів захворювання [33].

Розширений аналіз експресії генів Х-хромосоми показав, що майже 15 % генів уникають інактивації [34–36]. Відомо, що гени, які уникають інактивації, розташовані не довільним чином, а на короткому плечі Х-хромосоми, і 10 % із них мають змінну інактивацію, тобто в одних жінок вони заблоковані, а в інших — ні. Аналогічна ситуація спостерігається й у чоловіків із СК: надлишкова Х-хромосома інактивується, але не тотально. Ті гени, які уникають інактивації, мають вищий рівень експресії у чоловіків із СК порівняно з чоловіками з каріотипом 46, XY. При цьому підвищені дози генних продуктів у пацієнтів із СК теж можуть бути різними, що призводить до широкого спектра клінічних і фенотипових проявів захворювання. Так, при повногеномному SNP-генотипуванні (Single nucleotide polymorphism), коли можна знайти відмінності послідовності ДНК розміром в один нуклеотид між гомологічними ділянками гомологічних хромосом, встановлено варіації числа копій генів (CNVs) у більш ніж 40 % пацієнтів із СК, що виникають внаслідок незбалансованих хромосомних перебудов. Виявлено, що CNVs у пацієнтів із СК у 94,4 % випадків виявляються дуплікаціями генів. До цих генів відносяться SHOX, CSF2RA, SLC25A6, PCDH11X і IL9R, які розміщені в псевдоавтосомальних ділянках (PARs) і Xq21.31. Вищевказані гени мають гомологи на Y-хромосомі, що означає присутність двох

копій у здорових чоловіків і жінок, трьох копій — у пацієнтів із СК без дуплікації і чотирьох копій — із дуплікацією. Гени STS та PNPLA4 присутні тільки на Х-хромосомі [37]. Ці дані узгоджуються з результатами іншого дослідження [38]. На даний час встановлено не тільки гени, що піддаються дуплікації у пацієнтів із СК, але і генні продукти, а також метаболічні шляхи, де вони задіяні. Окрім збільшення генних продуктів, Х-хромосома впливає і на експресію генів автосом. Аналіз ДНК лімфоцитів у пацієнтів із СК з використанням ДНК мікрочіпів показав, що 480 генів автосом мали підвищену експресію, а близько 200 — знижену [39].

Таким чином, фенотип хворого з синдромом Клайнфельтера залежить від числа зайвих Х-хромосом і довжини CAG-алелі [40–42]. Підвищення цих показників прямо пропорційне психічному розвитку, соціальній адаптації, професійній діяльності і зворотно пропорційне розвитку чоловічих статевих ознак.

Вплив підвищеної дози генів на Х-хромосому (і, можливо, інші генетичні механізми, такі як інша картина метилювання і асиметрична Х-інактивація, що працює узгоджено) перебуває в центрі сучасного розуміння патогенезу СК (рис. 3). Це призводить до низки ефектів, що впливають на ендокринну систему, особливо гіпергонадотропного гіпогонадізму, зміни складу тіла і підвищеного ризику остеопоро-

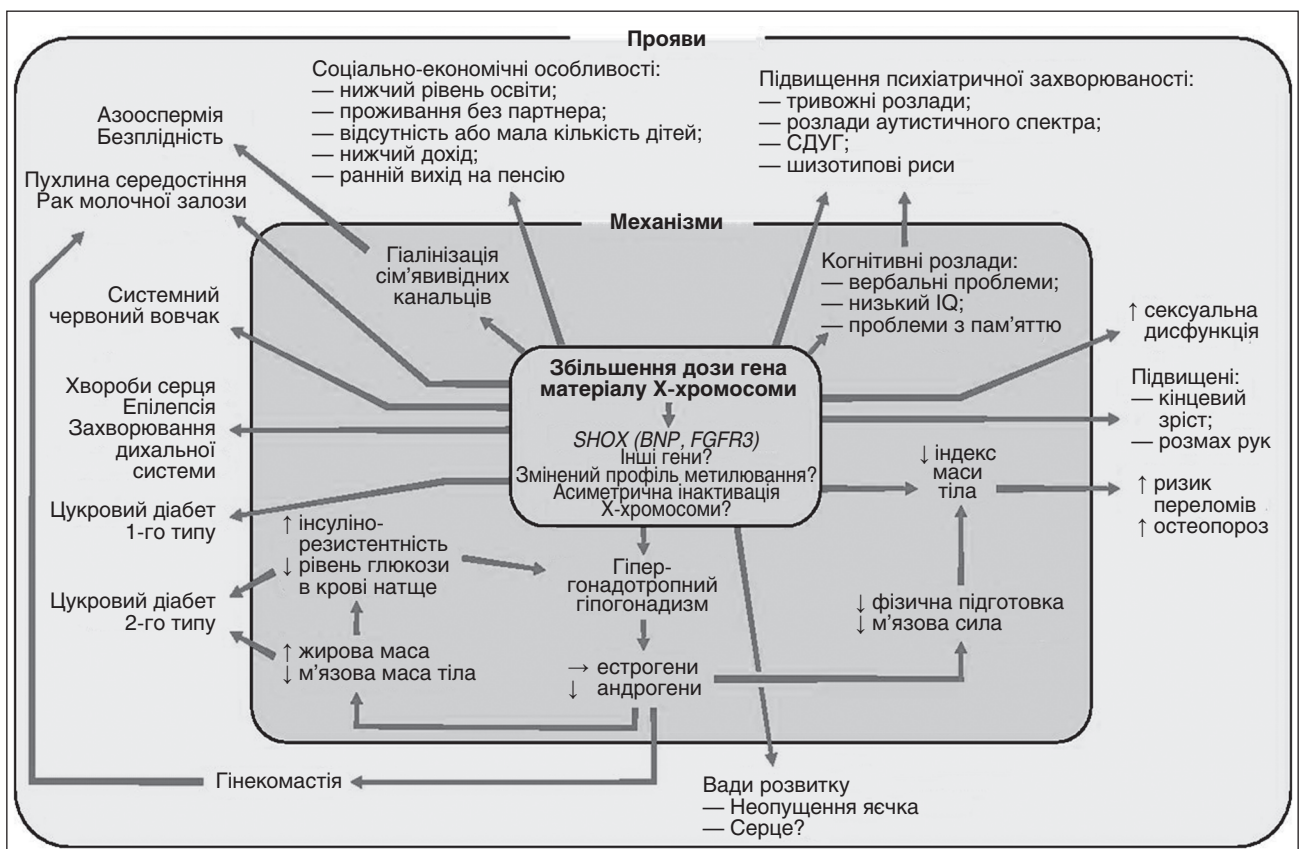


Рисунок 3. Вплив підвищеної дози генів на Х-хромосому [43]

Примітки: стрілки вказують на можливі наслідки — не всі взаємодії були показані в наукових дослідженнях; BNP — натрійуретичний пептид головного мозку; FGFR3 — рецептор фактора росту фібробластів 3; СДУГ — синдром дефіциту уваги/гіперактивності.

зу. Гіпогонадізм має поширені ефекти, що впливають: 1) на різні рівні гормонів; 2) серцево-судинні ознаки; 3) метаболічні особливості; 4) безплідність. Гіпогонадізм призводить до хибного кола, що підвищує резистентність до інсуліну і посилює несприятливі зміни складу тіла, прямо чи опосередковано. Зростає поінформованість щодо поганого соціально-економічного профілю та психіатричної захворюваності.

При збільшенні числа X-хромосом ряд генів експресується в гермінативних клітинах яєчка, що може впливати на мейотичний розподіл і відігравати роль в етіології безплідності чоловіків із СК [44]. Це підтверджується фактом збільшення експресії специфічного білка TEX11 (білка гермінативних клітин яєчка, кодованого генами X-хромосоми), який найбільш чітко виявляється в сперматогоніях і ранніх сперматоцитах та проявляється пригніченням клітинної проліферації в сім'яних канальцях [45].

Ускладнення, що можуть стати наслідком СК, включають проблеми з розумовим розвитком, які можуть розвинути до стадії дебільності; психічні порушення, що призводять до алкоголізму, суїцидальних настроїв, асоціального способу життя; високий ризик розвитку цукрового діабету, ожирін-

ня; уроджених вад серця; остеопорозу (крихкість кісток); ймовірність виникнення злоякісних утворень (табл. 1) [43].

ВИСНОВКИ

Синдром Клайнфельтера залишається значною мірою недиагностованим у дитячому віці. Фенотипова мінливість може залежати від ступеня вираженості генетичних дефектів, дефіциту андрогенів, чутливості андрогенних рецепторів (CAG-поліморфізм) або від випадкової інактивації додаткового матеріалу X-хромосоми. Педіатри повинні знати про фенотипову мінливість синдрому Клайнфельтера, зокрема, звертати увагу на психологічні та вербальні порушення. Необхідно також проводити комплексне молекулярно-генетичне дослідження з медико-генетичним консультуванням усіх дітей із неоднозначними статевими органами. Вчасно призначена терапія зможе мінімізувати не тільки комплекс фенотипових проявів синдрому, але й, можливо, відстрочити швидку втрату клітин сперматогенезу, що дозволить допомогти цим пацієнтам у реалізації їх репродуктивної функції.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Таблиця 1. Патологія, пов'язана з синдромом Клайнфельтера, та її частота

Патологічна ознака	Частота (%)
Безплідність (дорослі)	91–99
Маленькі яєчка (розмір двох яєчок < 6 мл)	> 95
Підвищення рівня гонадотропіну	> 95
Азооспермія (дорослі)	> 95
Низька здатність до навчання (діти)	> 75
Зниження рівня тестостерону	63–85
Зниження росту волосся на обличчі (підлітки та дорослі)	60–80
Рідке лобкове оволосіння (підлітки та дорослі)	30–60
Гінекомастія (підлітки та дорослі)	38–75
Затримка розвитку мовлення (діти)	40
Високий зріст (діти та дорослі)	30
Абдомінальне ожиріння (підлітки та дорослі)	50
Метаболічний синдром (дорослі)	46
Остеопенія (дорослі)	5–40
Цукровий діабет 2-го типу (дорослі)	10–39
Крипторхізм (діти та підлітки)	27–37
Зменшений розмір статевого члена (діти)	10–25
Психічні розлади (діти)	25
Уроджені вади, щілина піднебіння	18
Остеопороз (дорослі)	10
Недостатність мітрального клапана	0–55
Рак молочної залози (дорослі)	Підвищений ризик (у 50 разів)
Рак середостіння (діти)	Підвищений ризик (у 500 разів)
Переломи кісток	Підвищений ризик (у 2–40 разів)

References

1. Herlihy AS, McLachlan R. Screening for Klinefelter syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015 Jun;22(3):224-9. doi: 10.1097/MED.000000000000154.
2. Crawford D, Dearmun A. Klinefelter syndrome. *Nurs Child Young People.* 2017 Jul 10;29(6):19. doi: 10.7748/ncyp.29.6.19.s21.
3. Akcan N, Poyrazoğlu S, Bas F, Bundak R, Darendeliler F. Klinefelter Syndrome in Childhood: Variability in Clinical and Molecular Findings. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018 Jun 1;10(2):100-107. doi: 10.4274/jcrpe.5121.
4. Leonard JM, Bremner WJ, Capell PT, Paulsen CA. Male hypogonadism: Klinefelter and Reifenstein syndromes. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11(4):17-22.
5. Mandoki MW, Sumner GS, Hoffman RP, Riconda DL. A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1991 Mar;30(2):167-72. doi: 10.1097/00004583-199103000-00001.
6. Klinefelter HF Jr, Reifenstein EC Jr, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology.* 1942;2(11):615-624. doi:10.1210/jcem-2-11-615.
7. Klinefelter HF. Klinefelter syndrome: historical background and development. *South Med J.* 1986 Sep;79(9):1089-93.
8. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature.* 1959 Jan 31;183(4657):302-3.
9. Fraser JH, Boyd E, Lennox B, Dennison WM. A case of XXXXY Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 1961 Nov 11;2(7211):1064-7.
10. Forti G, Corona G, Vignozzi L, Krausz C, Maggi M. Klinefelter's syndrome: a clinical and therapeutic update. *Sex Dev.* 2010 Sep;4(4-5):249-58. doi: 10.1159/000316604.
11. Flannigan R, Schlegel PN. Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Oct;44:26-37. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.05.002.
12. Anagnostopoulos AK, Kolialexi A, Mavrou A, et al. Proteomic analysis of amniotic fluid in pregnancies with Klinefelter syndrome fetuses. *J Proteomics.* 2010 Mar 10;73(5):943-50. doi: 10.1016/j.jprot.2009.12.009.
13. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Feb;88(2):622-6. doi: 10.1210/jc.2002-021491.
14. Samango-Sprouse C. Expansion of the phenotypic profile of the young child with XXY. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010 Dec;8 Suppl 1:160-8.
15. St John M, Ponchard C, van Reyk O, et al. Speech and language in children with Klinefelter syndrome. *J Commun Disord.* 2019 Mar - Apr;78:84-96. doi: 10.1016/j.jcomdis.2019.02.003.
16. Boone KB, Swerdloff RS, Miller BL, et al. Neuropsychological profiles of adults with Klinefelter syndrome. *J Int Neuropsychol Soc.* 2001 May;7(4):446-56.
17. Calogero AE, Giagulli VA, Mongioi LM, et al. Klinefelter syndrome: cardiovascular abnormalities and metabolic disorders. *J Endocrinol Invest.* 2017 Jul;40(7):705-712. doi: 10.1007/s40618-017-0619-9.
18. Lee HS, Park CW, Lee JS, Seo JT. Hypogonadism Makes Dyslipidemia in Klinefelter's Syndrome. *J Korean Med Sci.* 2017 Nov;32(11):1848-1851. doi: 10.3346/jkms.2017.32.11.1848.
19. Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011 Jun;100(6):814-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02131.x.
20. Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;25(2):239-50. doi: 10.1016/j.beem.2010.09.006.
21. Crawford D, Dearmun A. Klinefelter syndrome. *Nurs Child Young People.* 2017 Jul 10;29(6):19. doi: 10.7748/ncyp.29.6.19.s21.
22. Balercia G, Bonomi M, Giagulli VA, et al. Thyroid function in Klinefelter syndrome: a multicentre study from KING group. *J Endocrinol Invest.* 2019 Mar 25. doi: 10.1007/s40618-019-01037-2.
23. Groth KA, Skakkebaek A, Host C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):20-30. doi: 10.1210/jc.2012-2382.
24. Mohd Nor NS, Jalaludin MY. A rare 47 XXY/46 XX mosaicism with clinical features of Klinefelter syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016;2016:11. doi: 10.1186/s13633-016-0029-3.
25. Garcia-Quevedo L, Blanco J, Sarrate Z, Català V, Bassas L, Vidal F. Hidden mosaicism in patients with Klinefelter's syndrome: implications for genetic reproductive counseling. *Hum Reprod.* 2011 Dec;26(12):3486-93. doi: 10.1093/humrep/der351.
26. Kurková S, Zemanová Z, Hána V, et al. Molecular cytogenetic diagnosis of Klinefelter's syndrome in men more frequently detects sex chromosome mosaicism than classical cytogenetic methods. *Cas Lek Cesk.* 1999 Apr 19;138(8):235-8.
27. Tartaglia N, Ayari N, Howell S, D'Epagnier C, Zeitler P. 48,XXYY, 48,XXXY and 49, XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011 Jun;100(6):851-60. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02235.x.
28. Lakshmi C, Swarnalakshmi S. Acne in Klinefelter Syndrome-46XY/47XXY Mosaicism? *Indian J Dermatol.* 2015 Sep-Oct;60(5):494-6. doi: 10.4103/0019-5154.164373.
29. Velissariou V, Christopoulou S, Karadimas C, et al. Rare XXY/XX mosaicism in a phenotypic male with Klinefelter syndrome: case report. *Eur J Med Genet.* 2006 Jul-Aug;49(4):331-7. doi: 10.1016/j.ejmg.2005.09.001.
30. Visoosak J, Aylstock M, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila).* 2001 Dec;40(12):639-51. doi: 10.1177/000992280104001201.
31. Giltay JC, Maiburg MC. Klinefelter syndrome: clinical and molecular aspects. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010 Sep;10(6):765-76. doi: 10.1586/erm.10.63.
32. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *Endocr Rev.* 1995 Jun;16(3):271-321. doi: 10.1210/edrv-16-3-271.
33. Valente U, Vinanzi C, Dipresa S, et al. Is there any clinical relevant difference between non mosaic Klinefelter Syndrome patients with or without Androgen Receptor variations? *Sci Rep.* 2017 Jun 13;7(1):3358. doi: 10.1038/s41598-017-03371-y.
34. Tuttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2010 Jun;16(6):386-95. doi: 10.1093/molehr/gaq019.
35. Fan G, Tran J. X-chromosome inactivation in human and mouse pluripotent stem cells. *Hum Genet.* 2011 Aug;130(2):217-

22. doi: 10.1007/s00439-011-1038-1.

36. Yang F, Babak T, Shendure J, Distechi CM. Global survey of escape from X-inactivation by RNA-sequencing in mouse. *Genome Res.* 2010 May;20(5):614-22. doi: 10.1101/gr.103200.109

37. Rocca VS, Pecile V, Cleva L, et al. The Klinefelter syndrome is associated with high recurrence of copy number variations on the X-chromosome with a potential role in the clinical phenotype. *Andrology.* 2016 Mar;4(2):328-34. doi: 10.1111/andr.12146.

38. Huang J, Zhang L, Deng H, Chang L, Liu Q, Liu P. Global transcriptome analysis of peripheral blood identifies the most significantly down-regulated genes associated with metabolism regulation in Klinefelter syndrome. *Mol Reprod Dev.* 2015 Jan;82(1):17-25. doi: 10.1002/mrd.22438.

39. Salemi M, Cannarella R, Condorelli RA, et al. Evidence for long noncoding RNA GAS5 up-regulation in patients with Klinefelter syndrome. *BMC Med Genet.* 2019 Jan 7;20(1):4. doi: 10.1186/s12881-018-0744-0.

40. Skakkebaek A, Nielsen MM, Trolle C, et al. DNA hypermethylation and differential gene expression associated with Klinefelter syndrome. *Sci Rep.* 2018 Sep 13;8(1):13740. doi: 10.1038/

s41598-018-31780-0.

41. Yu YH, Siao FP, Hsu LC, Yen PH. TEX11 modulates germ cell proliferation by competing with estrogen receptor beta for the binding to HPIP. *Mol Endocrinol.* 2012 Apr;26(4):630-42. doi: 10.1210/me.2011-1263.

42. Groth KA, Skakkebaek A, Host C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):20-30. doi: 10.1210/jc.2012-2382.

43. Blaschke RJ, Rappold G. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2006 Jun;16(3):233-9. doi: 10.1016/j.gde.2006.04.004.

44. Berletch JB, Yang F, Xu J, Carrel L, Distechi CM. Genes that escape from X-inactivation. *Hum Genet.* 2011 Aug;130(2):237-45. doi: 10.1007/s00439-011-1011-z.

45. Yu YH, Siao FP, Hsu LC, Yen PH. TEX11 modulates germ cell proliferation by competing with estrogen receptor beta for the binding to HPIP. *Mol Endocrinol.* 2012 Apr;26(4):630-42. doi: 10.1210/me.2011-1263.

Отримано 01.04.2019 ■

Сорокман Т.В., Попелюк Н.А., Макарова О.В.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

Синдром Клайнфельтера у дітей і підлітків: сочетание генетики и эндокринологии

Резюме. Целью работы было представить обзор данных литературы по этиологии и патогенезу синдрома Клайнфельтера (СК). Нами проведен обзор научной литературы по ключевым словам «синдром Клайнфельтера — Klinefelter syndrome», «синдром Клайнфельтера — Рейфенштейна — Олбрайта — Klinefelter-Reifenstein-Albright syndrome», «пубертатное недоразвитие семявыносящих канальцев — pubertal underdevelopment of seminiferous tubules», «синдром 47, XXY — syndrome 47, XXY» с использованием PubMed в качестве поисковой системы. Статистические данные по СК неоднозначны. Отдельными авторами частота рождения лиц с СК определена как 1 случай на 500–1000 живорожденных мальчиков, продолжает расти до 3–4 % среди бесплодных мужчин, у пациентов с азооспермией диагностируется в 10–12 % случаев. Примерно 10 % случаев СК диагностируются пренатально. Фенотипическая изменчивость может зависеть от степени

выраженности генетических дефектов, дефицита андрогенов, чувствительности андрогенных рецепторов (CAG-полиморфизм) или от случайной инактивации дополнительного материала X-хромосомы. Педиатры должны знать о фенотипической изменчивости синдрома Клайнфельтера, в частности обращать внимание на психологические и вербальные нарушения. Необходимо также проводить комплексное молекулярно-генетическое исследование с медико-генетическим консультированием всех детей с неоднозначными половыми органами. Вовремя назначенная терапия сможет минимизировать не только комплекс фенотипических проявлений синдрома, но и, возможно, отсрочить быструю потерю клеток сперматогенеза, что позволит помочь этим пациентам в реализации их репродуктивной функции.

Ключевые слова: синдром Клайнфельтера; клинический и генетический полиморфизм; обзор

T.V. Sorokman, N.O. Popeliuk, O.V. Makarova

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Klinefelter syndrome in children and adolescents: combination of genetics and endocrinology

Abstract. The purpose was to analyze literature on the etiology and pathogenesis of Klinefelter syndrome (KS). The review of scientific literature regarding KS by the key words "Klinefelter syndrome", "Klinefelter-Reifenstein-Albright syndrome", "pubertal underdevelopment of seminiferous tubules", "syndrome 47, XXY" using PubMed as a search engine. Statistical data on KS are ambiguous. According to some authors, the frequency of births of children with KS defined as 1 case per 500–1000 live-birth boys further increases to 3–4 % among infertile men, and in patients with azoospermia, KS is diagnosed in 10–12 % of cases. Approximately 10 % of cases of KS is detected by prenatal diagnosis. Phenotypic variability may depend on the severity of genetic defects, androgen de-

ficiency, androgen receptor sensitivity (CAG polymorphism) or accidental inactivation of the additional information of the X chromosome. Pediatricians should be aware of the phenotypic variability of the KS, in particular, to pay attention to mental and verbal disorders. It is also necessary to conduct a comprehensive molecular genetic study with medical genetic counseling for all children with ambiguous sexual organs. Timely prescribed therapy will be able to minimize not only phenotypic manifestations of the syndrome, but also possibly postpone the rapid loss of spermatogenic cells, which will help these patients to realize their reproductive function.

Keywords: Klinefelter syndrome; clinical and genetic polymorphism; review