

# Aneuploidije spolnih kromosoma

---

**Sulimanec, Jelizaveta**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:970379>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-10**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jelizaveta Sulimanec  
ANEUPLOIDIJE SPOLNIH KROMOSOMA  
Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jelizaveta Sulimanec  
ANEUPLOIDIJE SPOLNIH KROMOSOMA  
Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: doc. dr. sc. Nina Pereza, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić, dipl. sanit. ing.

2. prof. dr. sc. Saša Ostojić, dr. med.

3. prof. dr. sc. Smiljana Ristić, dipl. ing.

Rad sadrži 48 stranica i 113 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici, Nini Perezi, na iskazanoj pomoći, susretljivosti, svim stručnim savjetima, kao i na usmjeravanju prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojim prijateljima. Naša druženja, kave, izlasci i sve naše priče najljepše su uspomene koje nosim sa sobom. Uljepšali ste mi studentske dane te je s vama i učenje bilo zabavno.

Hvala i mom Ivanu na pruženoj potpori, ljubavi, razumijevanju i smijehu. S tobom je život najljepša avantura.

I na kraju, najveće hvala mojoj obitelji, bakama Ali i Irmu, sestri Veroniki, ocu Draženu i posebice mom najvećem uzoru majci Aleksandri, bez tvoje pomoći i podrške ne bih bila tu gdje jesam. Dali ste mi sve što sam mogla poželjeti i još više. Hvala vam na bezuvjetnoj ljubavi i strpljenju (posebice kad ga ja nisam imala). Hvala za svaku pohvalu, suzu, poruku, poziv i brigu. Vi ste moj najveći ponos i privilegija je biti okružena ovako divnim ljudima.

## **Popis skraćenica i akronima**

aCGH – komparativna hibridizacija genoma na mikročipu (od engl. *Array Comparative Genomic Hybridization*)

ADHD – poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (od engl. *Attention deficit hyperactivity disorder*)

BMP15 – engl. *Bone Morphogenetic Protein 15*

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (od engl. *Deoxyribonucleic acid*)

EEG – elektroencefalografija (od engl. *Electroencephalography*)

FISH – Flurescentna *in situ* hibridizacija (od engl. *Fluorescence in situ hybridization*)

FMR1 – od engl. *Fragile X Messenger Ribonucleoprotein 1*

FSH – folikulostimulirajući hormon (od engl. *Follicle-stimulating hormone*)

GTG – tehnika oprugavanja Giemsa bojom i tripsinom (od engl. *G-bands by Trypsin using Giemsa*)

IQ – kvocijent inteligencije (od engl. *Intelligence quotient*)

LH – luteinizirajući hormon (od engl. *Luteinizing hormone*)

NIPT – neinvazivno prenatalno testiranje (od engl. *Non-invasive prenatal testing*)

PAR – pseudoautosomalna područja (od engl. *Pseudoautosomal region*)

SHOX gen – engl. *Short stature homeobox gene*

XIC – X inaktivacijski centar (od engl. *X-inactivation centre*)

XIST – X kromosom specifični inaktivirajući transkript (od engl. *X-inactive specific transcript*)

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Svrha rada.....	1
3. Pregled literature na zadanu temu .....	1
3.1. Aneuploidija spolnih kromosoma.....	1
3.2. Dijagnostika.....	4
3.3. Klinefelter sindrom.....	6
3.3.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija .....	6
3.3.2. Klinička prezentacija .....	8
3.3.3. Organizacija cjeloživotne skrbi .....	11
3.4. Turner sindrom .....	15
3.4.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija .....	15
3.4.2. Klinička prezentacija .....	17
3.4.3. Organizacija cjeloživotne skrbi .....	21
3.5. Triplo X sindrom .....	23
3.5.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija .....	23
3.5.2. Klinička prezentacija .....	24
3.5.3. Organizacija cjeloživotne skrbi .....	26
3.6. XYY sindrom .....	28
3.6.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija .....	28
3.6.2. Klinička prezentacija .....	28
3.6.3. Organizacija cjeloživotne skrbi .....	30
4. Rasprava .....	31
5. Zaključak.....	32
6. Sažetak.....	33
7. Summary .....	34
8. Literatura .....	35
9. Životopis.....	48

## 1. Uvod

Aneuploidije spolnih kromosoma su relativno česta skupina poremećaja kromosoma koje karakterizira manjak ili višak spolnih kromosoma. U ovom radu raspravit ćemo o Klinefelter sindromu, Turner sindromu, Triplo X sindromu i XYY sindromu kao 4 najčešće aneuploidije spolnih kromosoma. Usprkos njihovoj učestalosti u općoj populaciji, ovi sindromi često ostaju nedijagnosticirani ili dijagnosticirani u odrasloj dobi. Iako postoje određene zajedničke karakteristike u kliničkoj prezentaciji ova 4 sindroma, svaki sindrom ima karakterističan fizički, kognitivni i neurološki profil. Pristup pri liječenju je multidisciplinarnan te zahtjeva integriranu skrb mnogih grana medicine.

## 2. Svrha rada

Svrha ovog diplomskog rada jest prikazati 4 najčešće aneuploidije spolnih kromosoma- Klinefelter sindrom, Turner sindrom, Triplo X sindrom i XYY sindrom te ukazati na njihovu dijagnostiku, etiologiju, epidemiologiju i patofiziologiju, najčešću kliničku prezentaciju i organizaciju cjeloživotne skrbi. Naglasak je na širini kliničke prezentacije i potrebi multidisciplinarnog pristupa pri zbrinjavanju pojedinačnih sindroma.

## 3. Pregled literature na zadanu temu

### 3.1. Aneuploidija spolnih kromosoma

Kromosom je poseban oblik pakiranja molekule deoksiribonukleinske kiseline (DNA, od engl. *Deoxyribonucleic acid*) i sadrži genetičku informaciju organizma (1). Svaka ljudska somatska stanica sadrži 23 para kromosoma, dakle sveukupno 46 kromosoma, od kojih su 22



autosoma homologni parovi, a preostala 2 kromosoma su spolni kromosomi ili gonosomi (2). 23 para kromosoma mješavina su DNA iz majčine jajne stanice i iz očevog spermija od kojih svaka nosi 23 kromosoma, odnosno haploidna je (3). Kombinacija ova 23 para rezultira stvaranjem stanice s 46 kromosoma, odnosno diploidna je (3). Postoje dvije vrste spolnih kromosoma, X i Y, a Y određuju spol jedinka (2). Dva X kromosoma (XX) nalaze se u ženskih jedinki, a jedan X i jedan Y kromosom (XY) u muških (4).

Aneuploidija je numerička kromosomska aberacija koja rezultira abnormalnim brojem kromosoma (5). Ne zahvaća cijeli set kromosoma, već samo pojedine homologne kromosome i dijeli se na monosomiju i polisomiju (5). U monosomiji nedostaje 1 kromosom homolognog kromosomskog para, a u polisomiji postoji više od 2 homologna para kromosoma (5). Aneuplodije gonosoma čine relativno čestu skupinu kromosomskih poremećaja koji su okarakterizirani gubitkom ili dobivanjem jednog ili više spolnih kromosoma (6). Najpoznatije aneuploidije spolnih kromosoma su Klinefelter sindrom (47, XXY), Turner sindrom (45, X), Triplo X sindrom (47, XXX), XYY sindrom (47, XYY) i XXYY sindrom (48, XXYY) (6). Unatoč značajnoj varijaciji u pogledu povezanih funkcionalnih oštećenja, svaki poremećaj ima karakteristični fizički, kognitivni i neurološki profil (6).

Najčešći uzrok aneuploidija spolnih kromosoma je nerazdvajanje kromosoma koje se može dogoditi za vrijeme mejoze ili rane faze postzigotnog razvoja (6). Gubljenje ili dobivanje genetičkog materijala može biti prisutan u svim stanicama jedinke što znači da svaka stanica organizma ima jednaki broj kromosoma ili je prisutan samo u nekim stanicama što rezultira mozaicizmom (6). Mozaicizam je pojava stanica u organizmu s različitim brojem kromosoma (4). U tipičnim i netipičnim kariotipovima spolnih kromosoma, postoji nasumična inaktivacija svih, osim jednog X kromosoma (6).

X kromosom ima 842 kodirajuća i 629 nekodirajuća gena. S druge strane, Y kromosom ima samo 71 kodirajući i 109 nekodirajućih gena (6). Na vrhovima kratkim i dugih krakova

između X i Y kromosoma postoje mala područja homolognosti koja se nazivaju pseudoautosomalna područja (PAR, od engl. *Pseudoautosomal region*) (6). U muškoj spermatogenezi, unatoč tome što su X i Y kromosomi vrlo različitih veličina i različitog genetičkog sastava, kromosomi se uparuju (i podliježu rekombinaciji) u mejozi upravo na pseudoautosomalnom području (4). Inaktivacija X kromosoma je fenomen u kojem jedan od dva X kromosoma u svakoj tjelesnoj stanici ženske jedinice postaje transkripcijski neaktivan rano tijekom embrionalnog razvoja (7). Inaktivacija X kromosoma javlja se kako bi se izjednačila doza gena između XY muškarca i XX žena, ali i između gena spolnih kromosoma i ostatka genoma (7). Inaktivaciju X kromosoma regulira centar za inaktivaciju X-kromosoma (XIC, od engl. *X-inactivation centre*), koji broji prisutne X-kromosome i nasumično inaktivira sve osim jednog X-kromosoma po diploidnom setu (8). Nasumično odabrani X-kromosom sam sebe utišava izražavanjem gena X kromosom specifični inaktivirajući transkript (XIST, od engl. *X-inactive specific transcript*) i Tsix (8). U teoriji, oba X kromosoma tijekom slučajne inaktivacije X kromosoma imaju istu vjerojatnost inaktivacije, međutim, često se primjećuju odstupanja od ravnoteže 50:50 u obrascima inaktivacije (9).

PAR1 i PAR2 se ne inaktiviraju te ostaju genetički aktivna (10). Svi testirani geni unutar PAR1 izbjegavaju inaktivaciju u ženskim stanicama, stoga se oba alela izražavaju i u muškim i ženskim stanicama (4). Otprilike još 5-10% dodatnih gena X kromosoma izvan PAR područja izbjegava inaktivaciju X kromosoma te ostaju aktivni (8).

Upravo je neravnoteža gena koji izbjegavaju inaktivaciju i njihov učinak na endokrinološki sustav mehanizam nastanka fenotipa aneuploidija spolnih kromosoma (6). Prekomjerno izražavanje gena koji izbjegavaju X inaktivaciju rezultira fenotipskim abnormalnostima Klinefelter i Triplo X sindroma, dok je izražavanje tih gena niže u Turner sindromu zbog haploinsuficijencije (11). Tu činjenicu potvrđuje i SHOX gen (od engl. *short*

*stature homeobox containing gene*) koji je povezan s visokim rastom kod Klinefelter i Triplo X sindroma, a s niskim rastom kod Turner sindroma (11).

### 3.2. Dijagnostika

Dijagnostika aneuploidija spolnih kromosoma može biti prenatalna i postnatalna te ima važnu ulogu u medicinskoj genetici. Prenatalna dijagnostika koja omogućava otkrivanje abnormalnosti kod nerođenog djeteta široko je prihvaćena u posljednjih 30 godina. Etički aspekti vezani uz prenatalnu dijagnostiku i donošenje odluke o prekidu trudnoće vrlo su složeni. Prenatalna dijagnostika obuhvaća ultrazvučni pregled, neinazivno prenatalno testiranje i kariotipizaciju stanica fetusa koje se mogu dobiti amniocentezom, biopsijom korionskih resica i eventualno kordocentezom (5).

Ultrazvuk je veoma korisno sredstvo prenatalne dijagnostike. Njegova posebna vrijednost je neinvazivnost, međutim nedostatak je potreba za vještinom iskusnog operatera. Detaljan ultrazvučni pregled izvodi se oko 18. tjedna gestacije te služi kao probir za strukturne abnormalnosti ploda koja mogu uputiti na postojanje kromosomske abnormalnosti (5). Primjerice cistični higrom vrata fetusa može upućivati na Turner sindrom, ali ostale aneuploidije spolnih kromosoma rijetko imaju patološki ultrazvučni nalaz (12).

Neinvazivno prenatalno testiranje (NIPT, od engl. *Non-invasive prenatal testing*) je relativno nova metoda koja otkriva kromosomske abnormalnosti koristeći slobodnu cirkulirajuću staničnu DNA fetusa prisutnu u majčinoj plazmi i temelji na detekciji promjena u relativno malom udjelu analiziranog DNA (2,13). To je metoda probira, a ne dijagnostički test te se najčešće koristi za procjenu rizika trisomije 21, 18 i 13, te aneuploidije spolnih kromosoma (13). Vrlo je vjerojatno da će NIPT postati sve češće korišten u prenatalnoj dijagnostici zbog relativno velike točnosti, jednostavnosti i mogućnosti rane primjene (13).

Kariotipizacija je dijagnostička metoda kojom se vizualiziraju cjelokupni kromosomi stanice (4). U ovom slučaju stanice dobivene amniocentezom ili biopsijom korionskih resica kultiviraju se na hranjivom mediju i dodatkom kolhicina zaustavljaju se u metafazi kada su kromosomi najlakši za vizualizaciju (4). Kromosomski preparati se boje različitim metodama od kojih je najčešća tehnika oprugavanja Giemsa bojom i tripsinoma (GTG, od engl. *G-bands by Trypsin using Giemsa*). GTG metodom dobije se karakterističan raspored G-pruga po kromosomima koje su odraz pakiranja i sastava DNA molekule (5). Jedan nedostatak kariotipizacije je nemogućnost detektiranja promjena manjih od 5-10 megabaza (4).

Amniocenteza je invazivni postupak kojim se aspirira plodova vode kroz trbušnu stijenku pod kontrolom ultrazvuka. Najčešće se izvodi oko 16. tjedna gestacije. Sadržaj se resuspendira u mediju koji je obogaćen fetalnim telećim serumom čija je uloga poticanje rasta stanica. Nakon 14 dana rasta kulture u kulturi se nalazi dovoljan broj stanica za analizu kromosoma. Amniocenteza nosi 0,5-1 % rizik od pobačaja (5).

Biopsija korionskih resica izvodi se između 11. i 12. tjedna gestacije pod kontrolom transabdominalnog, ili rjeđe, transvaginalnog ultrazvuka te se aspirira tkivo korionskih resica. Takvo tkivo pripada trofoblastu. Glavna prednost biopsije korionskih resica je dijagnoza u prvom tromjesečju trudnoće, međutim rizik od spontanog pobačaja iznosi 1-2 % (5).

Postnatalna dijagnostika obuhvaća kariotipizaciju, Fluorescentnu *in situ* hibridizaciju (FISH, od engl. *Fluorescence in situ hybridization*) i komparativnu hibridizaciju genoma na mikročipu (aCGH, od engl. *Array Comparative Genomic Hybridization*). Kariotipizacija je prethodno opisana s razlikom da se za analizu koriste najčešće limfociti iz periferne (venske krvi), a mogu i uzorci iz kože i koštane srži (5).

FISH je relativno brza dijagnostička metoda za strukturne kromosomske abnormalnosti koje uključuju male segmente DNA (mikrodelecije, translokacije, itd.) te za otkrivanje trisomija

putem centromernih sonda koje uključuju ponavljajuće DNA-sljedove unutar i uokolo centromernih regija specifičnih kromosoma (5). Osnova te metode je sposobnost kratkolančane DNA, to jest fluorescencijom obilježene sonde da se sparuje s komplementarnim DNA slijedom metafaznog kromosoma, interfazne jezgre ili produljena kromatinska vlakna. Sonda u dodiru s pacijentovom DNA dopušta vizualizaciju hibridizacije uporabom fluorescencijskog mikroskopa (5).

### 3.3. Klinefelter sindrom

#### 3.3.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija

Klinefelter sindrom je aneuploidija spolnih kromosoma kod muškaraca karakterizirana viškom X kromosoma (14). Fenotip je prvi put opisao Harry Klinefelter 1942. godine u izvješću koje opisuje devet muškarca kojima su zajedničke karakteristike bile ginekomastija, ženski tip dlakavosti, hipergonadotropni hipogonadizam, mali testisi te azoospermija (15). Uzrokom je smatran nepoznati endokrini poremećaj, sve do 1959. godine kada su Jacobs i suradnici otkrili da je sindrom Klinefelter kromosomski poremećaj u kojem postoji dodatni X kromosom, rezultirajući kariotipom 47,XXY (16). Klinefelter sindrom jedan je od najčešćih kromosomskih poremećaja učestalosti 1 na 750 živorođene muške djece (6). Trenutno se prenatalno otkriva 10 % slučajeva Klinefelter sindroma, 3 % se identificira prije 20. godine zbog poremećaja razvoja ili problema u ponašanju, dok se samo 2 % dijagnosticira zbog odgođenog puberteta ili ginekomastije (17). Udio slučajeva koji se dijagnosticiraju u odrasloj dobi zbog hipogonadizma ili neplodnosti iznosi 17 % (18).

U 80-90% slučajeva radi se o klasičnom tipu karakteriziranim kariotipom 47, XXY koji nastaje kao posljedica nerazdvajanja majčinog ili očevog X kromosoma tijekom gametogeneze (19). Učestalost Klinefelter varijante s dodatnim izokromosomom Xq iznosi između 0,3 % i 0,9

% kod muškaraca s fenotipom Klinefelter sindroma (20). Mozaicizam se javlja u 7 % slučajeva i nastaje kao posljedica nerazdvajanja kromosoma tijekom mitoze za vrijeme ranog fetalnog razvoja te je obilježen blažom kliničkom prezentacijom (21). Starija dob majke jedini je dokazani faktor rizika za Klinefelter sindrom (6).

Druge rijetke varijante spolnih kromosoma kod muškaraca koje uključuju dva ili više dodatnih X i Y kromosoma, uključujući 48,XXYY, 48,XXXXY i 49,XXXXXY sindrome, koji se javljaju u 1:18.000–1:100.000 muške živorođene djece (21). Iako se ovi sindromi smatraju varijantom Klinefelter sindroma zbog zajedničkih karakteristika, uključujući hipergonadotropni hipogonadizam i visoki rast, njih karakterizira mnogo teža klinička prezentacija (21). Dodatni X kromosomi u ovoj varijanti nastaju tijekom majčine mejoze I i II i rezultat su dvostrukog nerazdvajanja (19).

Unatoč brojnim istraživanjima, znanje o vezi genotipa i fenotipa u Klinefelter sindromu je ograničeno (22). Uzorak inaktivacije X kromosoma te duljina ponavljanja CAG sekvenci androgenog receptora dovode se u korelaciju s fenotipom Klinefelter sindroma (22). Inaktivacija X kromosoma rezultira tome da su tkiva žena mozaici s različitim uzorkom inaktivacije X kromosoma (18). Takav mozaicizam ne postoji kod muškarca s XY kariotipom, ali je prisutan u Klinefelter sindromu (18). Većina gena na PAR regiji izbjegava inaktivaciju X kromosoma, što rezultira dvije aktivne kopije kod normalnih muškaraca, ali tri ili više aktivne kopije kod Klinefelter sindroma (18). Jedan takav gen je SHOX gen koji je odgovoran za visoki rast (6).

Među genima koji podliježu inaktivaciji je i gen za androgeni receptor (AR) koji je povezan s varijabilnošću fenotipa uočenog kod pacijenata s Klinefelter sindromom (18). Muškarci s Klinefelter sindromom obično imaju dulja CAG ponavljanja u genu za androgeni receptor što korelira s ozbiljnošću fenotipa i duljinom ekstremiteta (23). Duljina CAG ponavljanja ima negativnu korelaciju s duljinom penisa i razinom obrazovanja (24).

Višak genetičkog materijala rezultira progresivnom fibrozom i hijalinizacijom i seminifernih tubula i Leydigovih stanica u testisima, što dovodi do primarne gonadalne insuficijencije (21).

### 3.3.2. Klinička prezentacija

Tradicionalno su bolesnici s Klinefelter sindromom okarakterizirani visokim rastom, uskim ramenima, ginoidnim izgledom zdjelice (široki bokovi), malim testisima, nižom inteligencijom i oskudnom tjelesnom dlakavošću kao znaku niske razine serumskog testosterona i s povišenom razinom gonadotropina (23). Tjelesna visina je obično iznad 75. percentile i većinom je pripisana duljim donjim ekstremitetima (25). Ova povećana duljina prisutna je i prije puberteta i stoga se ne javlja prvenstveno zbog odgođenog zatvaranja epifize uzrokovanog nedostatkom androgena, već zbog temeljne razlike u stopi rasta uzrokovane prisutnošću dodatnog X kromosoma (26). Danas je poznato da postoji velika varijabilnost u kliničkoj prezentaciji Klinefelter sindroma (27). Upravo zbog toga, kao i suptilne kliničke prezentacije prije odrasle dobi, srednja dob postavljanja dijagnoze je 30 godina, a čak 50-75 % slučajeva ostaje neprepoznato (28). Rizik od hospitalizacije u usporedbi sa zdravom populacijom iznosi 70 %, a životni vijek je u prosjeku skraćen za 2 godine (29).

U testisima dolazi do fibroze i hijalinizacije seminifernih kanalića i hiperplazije Leydigovih stanica (30). Točan uzrok hijalinizacije testisa, koja rezultira hipogonadizmom i neplodnošću, nije poznat (31). Gubitak germinativnih stanica započinje tijekom fetalnog života (32). Dječaci s Klinefelter sindromom imaju smanjen broj spermatogonija, dok je testikularna arhitektura još uvijek očuvana, a fibroza nije prisutna (32). Daljnje smanjenje germinativnih stanica vidi se kod peri-pubertalnih dječaka, u toj se dobi javlja i fibroza testisa (30). Kod odraslih osoba prisutan je tipični histološki nalaz testisa (22). Na početku puberteta, koji se obično događa u normalno vrijeme kod dječaka s Klinefelter sindromom, testisi se povećavaju

na približno 6 ml volumena, a zatim postaju tvrdi i smanjuju se u veličini (30). Normalni porast testosterona koji se vidi u prvih 1-6 mjeseci života je smanjen kod dječaka s Klinefelter sindromom, što vjerojatno odražava rani poremećaj funkcije Leydigovih stanica (25). Dječaci s Klinefelter sindromom imaju normalne razine folikulostimulirajućeg hormona (FSH, od engl. *Follicle-stimulating hormone*), luteinizirajućeg hormona (LH, od engl. *Luteinizing hormone*) i testosterona tijekom prepubertalnog razdoblja, ali nakon početka puberteta doživljavaju porast FSH i LH te pad testosterona (33). Kod odraslih osoba opisane su smanjene razine testosterona i faktora sličnih inzulinu 3, koji je marker funkcije Leydigovih stanica (34). Funkcija Sertolijevih stanica normalna je u dojenčadi, no na kraju puberteta razine inhibina B opadaju, što odražava gubitak Sertolijevih stanica (30). Hipogonadizam, koji se smatra obilježjem Klinefelter sindroma, relativan je, a ne apsolutan: razine testosterona mogu biti u normalnom ili niskom normalnom rasponu (31). Ukupna razina testosterona može biti lažna visoka jer su razine globulin vezujućeg hormona u serumu povišene, a slobodne razine testosterona niske (26). Hipogonadizam povezan s Klinefelter sindromom može odgoditi ili smanjiti razvoj normalnih muških sekundarnih spolnih karakteristika, tako da pogođene osobe imaju smanjen rast brade, mišićnu masu i sekundarne tjelesnu dlakavost (31). Seksualna funkcija nije temeljito istražena, ali smanjen libido je prijavljen kod 70 % muškaraca nakon 25. godine života (35).

Do 1996. godine, muškarci s Klinefelter sindromom smatrani su neplodnima, ali razvojem postupka ekstrakcije sperme iz testisa i intracitoplazmatske injekcije spermija moguće je izvući žive spermatozoide koji su prisutni unatoč opsežnoj fibrozi (30). Upravo zbog toga danas se muškarci s Klinefelter sindromom ne smatraju neplodnima (22).

Niske razine testosterona uzrokuju abdominalni tip pretilosti, metabolički sindrom i dijabetes tipa 2. Opisana je iznimno visoka učestalost metaboličkog sindroma i inzulinske rezistencije (30). Češća je i pojava autoimunog dijabetesa, sistemskog eritematoznog lupusa, reumatoidnog artritisa i Sjögrenovog sindroma (26).



Postoji 10 do 20 puta veća učestalost pojave venskih ulkusa i povećan rizik od duboke venske tromboze i plućne embolije, možda povezane s defektom bazalne membrane u venskim zaliscima ili s hiperkoagulabilnošću zbog povećane incidencije komorbiditeta poput dijabetesa, hipertenzije i hiperlipidemije (26).

Kod Klinefelter sindroma zabilježena je niska koštana masa u rasponu od 25-48 % (36). Međutim, rezultati variraju među istraživanjima, a neka istraživanja dokumentiraju normalnu koštanu masu (32). Niska koštana masa se primjećuje u ranoj adolescenciji, a bolest se pogoršava tijekom odrasle dobi (36).

Vjerovanja kako su pacijenti s Klinefelter sindromom intelektualno inferiorni i skloni kriminalnom ponašanju danas su opovrgnuta, ali dokazana je veća učestalost poremećaja učenja i slabija kontrola impulsa, nalaze koji mogu objasniti povećanu stopu kriminalnog ponašanja (6,26). Oštećena je verbalna inteligencija s kašnjenjem u razvoju govora, a slabije je i kratkotrajno pamćenje, ali nije povezan s generaliziranim intelektualnim poremećajem (6). Veća je učestalost disleksije i poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (ADHD, od engl. Attention deficit hyperactivity disorder) (37). Češći su neurološki poremećaji, pareza kranijalnih živaca i epilepsija (38). Višak genetičkog materijala na dodatnom X kromosomu utječe na razvoj mozga te je hipotetizirano da su geni koji izbjegavaju inaktivaciju odgovorni za kognitivne poremećaje kod Klinefelter sindroma (29). Slikovnim metodama otkrivena je smanjena moždana masa i smanjen volumen i bijele i sive tvari mozga (22).

Psihički poremećaji česti su kod Klinefelter sindroma (26). U usporedbi s ostalom djecom iste dobi, adolescenti s Klinefelter sindromom smatraju sebe osjetljivijima, introspektivnijima, zabrinutijima i nesigurnijima (14). Kombinacija ženskih fizičkih karakteristika, loše motoričke koordinacije i poteškoće u govoru i pamćenju vjerojatno otežava postizanje adekvatnog samopoštovanja, povećava anksioznost i potiče nesigurnost (26).

Karcinom dojke rijedak je kod muškaraca, međutim, u bolesnika s Klinefelter sindromom, incidencija je barem 20 puta veća i oni čine oko 4 % svih slučajeva (39). Skoro svi pacijenti s Klinefelter sindromom i karcinomom dojke imaju ginekomastiju, što je predisponirajući faktor (39). Ginekomastija je češća čak 43 puta kod Klinefelter sindroma (38). Snižena razina testosterona u kombinaciji s povišenom razinom estradiola uzrok je povećanoj učestalosti ginekomastije (31). Ekstragonadni tumori spolnih stanica također se pojavljuju češće kod osoba s Klinefelter sindromom (18). U trenutku dijagnoze većina pacijenta ima između 15 i 30 godina ima metastatsku bolest, obično sa zahvaćenim medijastinumom (35). Ovi tumori vjerojatno nastaju zbog nepotpune migracije primordijalnih stanica iz endoderma žumanjčane vreće (26). Stalno povišene razine gonadotropina mogu doprinijeti malignoj transformaciji ovih stanica (26).

### 3.3.3. Organizacija cjeloživotne skrbi

Liječenje Klinefelter sindroma razlikuje se s obzirom na dob pacijenta pri postavljanju dijagnoze i težini kliničke prezentacije (39). Pacijenti s teškim fenotipom mogu imati koristi od skrbi multidisciplinarnog tima koji uključuje liječnika obiteljske medicine, endokrinologa, psihijatra i specijalista za neplodnost (39).

Prvi korak liječenja je informiranje pacijenta o dijagnozi (39). Dijagnoza se mora pružiti na empatičan način koji otvoreno otkriva genetičku osnovu i potencijalne posljedice (39). Liječnik mora objasniti da sindrom Klinefelter nije naslijeđen (39). Prilikom prvog razgovora o potencijalnim posljedicama, važno je naglasiti širok raspon varijabilnosti fenotipa i usredotočiti se na univerzalne karakteristike: vrlo visoku vjerojatnost konačnog trajnog nedostatka androgena i neplodnosti (39). U slučaju postavljane dijagnoze kod djeteta mlađeg od 18 godina razgovoru s djetetom prethodi razgovor sa skrbnicima (39). Ponekad se informacije o Klinefelter sindromu prezentiraju u fazama (40).

Prevenција i rutinska zdravstvena skrb ne razlikuju se pretjerano od skrbi za opću populaciju, ali liječnik treba imati na umu povećanu učestalost prethodno navedenih poremećaja (14). Usprkos tome što postoje mnogi komorbiditeti povezani s Klinefelter sindromom, rizik nije dovoljno visok da bi opravdao odstupanje od zdravstvene skrbi kod zdravih muškarca (39). Predlaže se pregled dojke i aksila svake dvije godine kod odraslih pacijenta s Klinefelter sindromom (41). Mamografija se preporuča u slučaju pozitivne obiteljske anamneze na karcinom dojke ili u slučaju sumnjive mase dojke i/ili aksile (41). Liječnici bi trebali biti upoznati s negonadalnim poremećajima povezanim sa sindromom Klinefelter (41). Primjerice, liječnik treba znati za povećanu učestalost autoimunih i psihijatrijskih bolesti kod tih dječaka i muškaraca (39,41).

Terapija testosteronom najvažnija je komponenta skrbi dječaka u pubertetu i odraslih muškarca sa sindromom Klinefelter (14). Trenutno dostupni oblici testosterona uključuju gelove (za svakodnevnu primjenu na koži), tjedne ili mjesečne kombinirane estere testosterona za subkutanu ili intramuskularnu primjenu, te tromjesečni undekanoat testosterona (42). Ne postoje podaci koji bi pomogli u odabiru optimalnog oblika i doziranja testosterona kod odraslih osoba s Klinefelter sindromom (42). Testosteronski gelovi, omogućuju samostalnu primjenu, jednostavno podešavanje doze te minimalne fluktuacije u razini testosterona (42). Intramuskularno liječenje zahtijeva administraciju od strane zdravstvenog osoblja (42). Najčešća nuspojava je policitemija, posebno kod dugotrajnog korištenja testosterona (39).

Androgeni se koriste u novorođenačkoj dobi, do prve godine života, isključivo u svrhu liječenja mikropenisa (41). Koristi se testosteron cipionat ili enantat intravenski mjesečno u tri doze od 25mg (39,41). Iako nadomjesna androgenska terapija može imati pozitivne učinke na kognitivne funkcije dječaka prije nastupa puberteta, ne preporuča se njeno korištenje zbog rizika od prijevremenog puberteta i smanjena tjelesne visine (41).

U pubertetskoj dobi cilj terapije testosteronom je postupna virilizacija i razvoj sekundarnih spolnih karakteristika bez izazivanja preranog okoštavanja epifiza dugih kostiju (39). Preporuča se intramuskularna primjena testosterona enantata ili cipionata u dozi od 50 do 100mg do prestanka rasta ili do dobi od 18 godina (39). Transdermalni pripravci i subkutani testosteron enantat nisu odobreni za uporabu kod dječaka, iako se mogu koristiti u niskim dozama kod adolescenata (39).

Dob u kojoj se započinje supstitucijska terapija nije standardizirana i treba ju prilagoditi individualnim potrebama (14). Može se započeti u dobi početka puberteta ili odgoditi sve dok ne postoji jasan dokaz o hipogonadizmu, što može biti kasna adolescencija ili rani odrasli život (14). Kod odraslih muškaraca koristi se puna doza testosterona (39). Koncentracija serumskih gonadotropina ne koristi se za određivanje doze testosterona jer ova metoda rezultira nefiziološkim koncentracijama testosterona kod mnogih muškarca (43). Doza testosterona treba se temeljit na smjernicama za nadomjesno liječenje testosteronom kod hipogonadizma te se preporučuju transdermalni pripravci kod odraslih muškaraca (39). U slučaju vrlo niskih doza serumskog testosterona, muškarci mogu doživjeti promjene u ponašanju i raspoloženju. U tom slučaju započinje se s polovicom ili četvrtinom uobičajene doze (39).

Iako neki muškarci s Klinefelter sindromom imaju normalne koncentracije serumskog testosterona, terapija testosteronom se predlaže ako je koncentracija LH u serumu povišena, posebno kod pubertetskih dječaka i muškaraca sa simptomima i/ili znakovima nedostatka testosterona ili kod onih s nisko normalnim koncentracijama serumskog testosterona (39). Povišena koncentracija LH u serumu ukazuje da je koncentracija serumskog testosterona dovoljno niska da aktivira hipotalamičko-hipofizno-testikularnu os (39). Međutim, usprkos supstitucijskog terapiji, mnogi aspekti Klinefelter sindroma perzistiraju, ili se ne poboljšavaju u potpunosti (39). Na primjer, gustoća kosti povećava se s testosteronom, ali se obično ne normalizira u usporedbi s vršnjacima, a kvaliteta kostiju može ostati ispod prosjeka kod

pacijenata s Klinefelter sindromom (22). Supstitucijska terapija testosteronom može poboljšati i tjelesnu kompoziciju, ali nema učinkovitu ulogu u poboljšanju lipidnog i glikemijskog profila (39). Stoga su edukacije o zdravim životnim navikama, pažljivo praćenje i prikladne intervencije za aktivno upravljanje kardiovaskularnim rizikom i dalje neophodne (42).

Dva najčešća pristupa neplodnosti muškarca s Klinefelter sindromom su posvajanje djeteta ili upotreba donirane sperme (39). Postoji i opcija mikroskopske ekstrakcije sperme iz testisa (39). Čak 45-50 % muškarca s Klinefelter sindromom imaju spermije koje je moguće izvući ovom metodom (39). Zatim se intracitoplazmatskom injekcijom sperme oplodi jajna stanica žene (39). Terapija testosteronom se često prekida šest mjeseci prije ekstrakcije sperme iz testisa zbog potrebe normalnih ili visokih koncentracija gonadotropina za optimalnu spermatogenezu (41). Budući da spermatogeneza traje tri mjeseca od početka do otpuštanja zrele sperme, terapija testosteronom se obustavlja najmanje tri mjeseca, a obično šest mjeseci (39). Ekstrakcija i krioprezervacija sperme preporuča se kod svih muškaraca koji žele osnovati obitelj (41). Muškarci s mozaičnim Klinefelterovim sindromom, normalnim ili blago povišenim koncentracijama LH u serumu ili testisima ukupnog volumena od 8 cm<sup>3</sup> ili više vjerojatnije će imati spermu u ejakulatu (41).

Upotreba gonadotropina, inhibitora aromataze ili selektivnih modulatora estrogenskih receptora nije preporučena za povećanje spermatogeneze (39).

Redukcija volumena dojke korisna je u slučaju kozmetički značajne ginekomastije (39). Operacija se treba odgoditi nekoliko mjeseci od početka terapije testosteronom jer neobrađeni hipogonadizam može potaknuti ponovno uvećanje dojka (39).

### 3.4. Turner sindrom

#### 3.4.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija

Turner sindrom je prvi put klinički opisa Henry Turner 1938. godine s klasičnim trijasom simptoma: nedostatkom ovarijske funkcije, niskim rastom i vratom poput sfinge (44). Međutim, Otto Ulrich je nekoliko godina ranije opisao osmogodišnju djevojčicu s sličnim fenotipom te se zato naziva i Ullrich-Turner sindrom (45). Turner sindrom je najčešća spolna kromosomska aneuploidija kod žena, a nastaje zbog potpunog ili djelomičnog gubitka jednog X kromosoma (6).

Žene s Turner sindromom mogu imati različite kariotipove, svi karakterizirani nedostatkom genetičkog materijala X kromosoma koji dovodi do razvoja kliničkog sindroma (46). Kariotipovi uključuju 45,X (potpuni gubitak jednog X kromosoma) kao i mozaicizme (na primjer 45,X/46,XX; 45,X/47,XXX), prisutnost izokromosoma Xp ili Yq, prstenastog rX kromosoma, delecije dugog i kratkog kraka X kromosoma te druge rijetke varijante (47). Klasičan kariotip 45,X ima 40-50 % žena s Turner sindromom, 15-25 % ima mozaicizam 45,X/46,XX, 20 % njih ima izokromosom, a 10-12 % žena ima različite količine Y kromosomskog materijala (47). Težina kliničke prezentacije proporcionalna je s deficitom materijala X kromosoma (48). Izokromosom Xq nastaje spajanjem dvaju dugih krakova spojenih centromerom (49). Prstenasti rX kromosom (46,X,r(X)) nastaje u slučaju delecije obiju telomera gonosoma X, krajnji dijelovi gonosoma se spoje, a acentrični dijelovi se u pravilu izgube tako da se zapravo dobiva djelomična monosomija obaju krakova gonosoma X (50). Delecije kratkog kraka gonosoma X praćene su jače ili slabije izraženim simptomima Turner sindroma, ovisno o veličini deletiranog dijela (50). Zamijećeno je da delecija proksimalnog i distalnog dijela gonosoma Xp dovode do niskog rasta i amenoreje, a nedostatak srednjeg dijela susreće se u bolesnica s višim rastom i postojanjem menstrualnog ciklusa (50).

Učestalost Turner sindroma iznosi oko 1 : 2 000 do 1 : 2 500 živorodne ženske djece te je gotova ista u različitim etničkim skupinama i zemljama (51). Premda, prava prevalencija ostaje nepoznata jer mnoge pacijentice s blagim fenotipom ostaju nedijagnosticirane ili se dijagnosticiraju kasno u odrasloj dobi (47). Poznato je da samo izvanredno malo zametaka s Turner sindromom rađa te da čak 99 % završi spontanom pobačajem već u prvom tromjesečju trudnoće (50). Turner sindrom uzrok je čak 10 % svih spontanih pobačaja (47). S razvojem prenatalnog ultrazvučnog pregleda i prenatalne dijagnostike, prevalencija živorodenih djevojčica s Turner sindromom opada jer se neke žene odlučuju prekinuti trudnoću nakon postavljene dijagnoze (49).

Prosječna dob pri dijagnozi 45,X sindroma je oko 15 godina, dok je dob pri dijagnozi Turner sindroma kod drugih oblika kariograma veća (47). Morbiditet je povećan kod žena s Turner sindromom zbog širokog spektra povezanih bolesti (47). Životni vijek je skraćen za 13 do 15 godina u usporedbi s općom populacijom (47). Povećani mortalitet se glavnim dijelom pripisuje kardiovaskularnim poremećajima (52).

Turner sindrom većinom nije nasljedan. Kada se radi o monosomiji X, aberacija slučajno nastaje tijekom formiranja reproduktivnih stanica roditelja. Aneuploidija nastaje zbog nerazdvajanja homolognih kromosoma ili sestrinskih kromatida, te se češće javlja u uznapređevaloj dobi majke (45). U slučaju postzigotne greške u mitozu nastaje mozaični Turner sindrom. Delecije dijelova X kromosoma su iznimno rijetka pojava te mogu biti nasljedne (49).

Vrhovi kratkih krakova X i Y kromosoma logični su lokusi gena povezanih s Turner sindromom jer se spolni kromosomi podvrgavaju mejotičkoj rekombinaciji unutar PAR i normalno izbjegavaju inaktivaciju X kromosoma što omogućava dvije aktivne kopije gena koje su važne za normalan ženski razvoj (53). Neki od gena koji izbjegavaju inaktivaciju su SHOX, BMP15 (od engl. *Bone Morphogenetic Protein 15*) i FMR1 (od engl. *Fragile X Messenger Ribonucleoprotein 1*).

SHOX gen zadužen je za rast te smanjena ekspresija tog gena povezana je s niskim rastom koji je jedina fenotipska abnormalnost prisutna kod gotovo 95 % pacijenata s Turner sindromom. BMP15 gen na kratkom kraku X kromosoma, kao i FMR1 gen na dugom kraku X kromosom smatraju se bitnima za funkciju jajnika te je njihovo odsustvo povezano s gonadalnom insuficijencijom (53). Korelacija određenih srčanih defekata s određenim kariotipskim abnormalnostima sugerira lokuse gena bitnih za razvoj srca na kratkom kraku X kromosoma, ali ti fenotipi još nisu povezani s određenim genima (53).

Drugi mehanizmi također igraju ulogu u razvoju fenotipa Turner sindroma. Fenomen genomskog upisa može imati važnu ulogu što sugeriraju razlike između osoba s materijalom X kromosoma dobivenim od majke u usporedbi s onima s materijalom X kromosoma dobivenim od oca (22). Genomski upis može objasniti neke razlike između žena s 45,X i 46,XX kariotipom (47). Genom Turner sindroma je globalno hipometiliran, s manje područja hipermetilacije u usporedbi s ženama s 46,XX i s promjenama u izražavanju RNA koje utječu na gene X kromosoma (47). Limfedem koji nastaje u fetalnom razdoblju mehaničkim djelovanjem doprinosi razvoju štitastog grudnog koša, malformacija uha, renalnih anomalijama i određenih srčanih defekata, iako specifični geni zaslužni za razvoj limfedema još nisu određeni (54).

### 3.4.2. Klinička prezentacija

Turner sindrom može se prepoznati prenatalno ultrazvučnim pregledom. Na ultrazvučnom pregledu mogu određene anomalije mogu pobuditi sumnju na Turner sindrom a to su nuhalna translucencija, cistični higrom vrata, koarktacija aorte/anomalija lijeve strane srca i brahicefalija (55). Turner sindrom kod novorođenčadi može se manifestirati kongenitalnim limfedemom šaka i stopala, kožnim naborom vrata, niskom insercijom linije kose, kratkom četvrtom metatarzalnom ili metakarpalnom kosti i displastičnim noktima (56). Gotovo sva dijagnosticirana dojenčad imaju prisutan limfedem (57). Kako rastu, djevojčice mogu razviti



displastične nokte, *cubitus valgus*, štitasti grudni koš sa široko postavljenim bradavicama i mikrognatiju s visokim nepcem te anomalije ušiju (49).

Intrauterino zaostajanje u rastu, smanjena stopa rasta tijekom prve godine života i djetinjstva te izostanak pubertetskog porasta zbog odgođenog puberteta tipični su za Turner sindrom (56).

Najspecifičiji znak Turner sindroma je nizak rast povezan s gubitkom genetičkog materijala (SHOX gen) na distalnom kraku X kromosoma (58). Rast je usporen tijekom cijelog djetinjstva te se djevojčice nalaze između 10. i 25. percentile (11). Prosječno su žene s Turner sindromom niže za 20cm od svoje ciljane visine (59). Niski rast je često praćen povećanim omjerom struka i bokova, indeksom tjelesne mase te udjelom visceralne masti što pridonosi zdepastom izgledu (59).

Skolioza se razvija kod otprilike 20 % pacijentica, a kifoza kod gotovo 50 % (56). Kratki vrat zbog hipoplazije vratnih kralježaka, *cubitus*, *genu valgum* i *varu*, kratka IV. metakarpalna/metatarzalna kost neke su od razvojnih abnormalnosti kostura karakterističnih za Turner sindrom (56).

Primarni hipogonadizam jedna je od najčešćih karakteristika Turner sindroma te je Turner sindrom jedan od najčešćih uzroka prijevremen ovarijske insuficijencije. Većina zahvaćenih žena nema razvoj dojki i ima primarnu amenoreju. Otprilike 15 do 30 % žena s Turner sindromom ili ima početni razvoj dojki koji se zaustavlja tijekom puberteta ili prolazi kroz potpuni pubertet, ali kasnije razviju sekundarnu amenoreju. Mali postotak žena ima normalan pubertetski razvoj i redovite menstrualne cikluse. Ovi blaži fenotipovi insuficijencije jajnika češći su kod djevojčica s mozaicizmom (56). Iako je razvoj adrenarha u mnogih djevojčica s Turner sindromom normalan, može se primijetiti ranija pojava adrenarha, praćen odgođenim početkom pubarhe kod djevojčica koje su već razvile primarnu insuficijenciju

jajnika u kasnom djetinjstvu (60). Mnoge djevojčice imaju povišene koncentracije FSH u serumu, ali količina anti-müllerovog hormona osjetljiviji je pokazatelj insuficijencije jajnika (61). Normalna menarha je rijetka pojava, ali moguća je pojava spontane menarhe pa čak i redovitih menstrualnih ciklusa i spontane trudnoće (62). Jajnici u Turner sindromu karakteristično sadrže fibrozne tračke bez folikula ili samo nekoliko atretičnih folikula ("gonadalna disgeneza") što se dešava zbog ubrzane apoptoze tkiva jajnika i haploinsuficijencije gena X kromosoma (46). Međutim, stupanj ovarijske disfunkcije je varijabilan, kreće se od potpune odsutnosti ovarijske funkcije do potpuno normalne funkcije s normalnom menarhom i normalnom reproduktivnom funkcijom barem nekoliko godina nakon menarhe (56).

Pacijentice s Turner sindromom također imaju povećan rizik od kardiovaskularnih malformacija (čak 50 % pacijentica ima jednu kardiovaskularnu malformaciju) koje predstavljaju najozbiljniji zdravstveni problem kod zahvaćenih osoba (63). Najčešće se javljaju produljeni luk aorte (40-50 %), bikuspidalni aortni zalistak (15-30 %), anomalije plućnih vena (13-15 %), abnormalnosti aortnog luka (uglavnom koarktacija; 7-18 %), abnormalnosti sistemskih vena (8-13 %), defekti ventrikularnog i atrijskog septuma (1-4 %) (63). Ruptura aneurizme i disekcija aorte najčešći je uzrok smrti kod žena s Turner sindromom, a rizik je povećan kod dilatacije uzlazne aorte, prisutnosti bikuspidalnog aortnog zaliska i hipertenzije (47). Kod osoba s Turner sindromom, aortna disekcija obično se javlja u trećem ili četvrtom desetljeću života, što je znatno ranije u usporedbi s aortnom disekcijom u općoj ženskoj populaciji (47). Osim kardiovaskularnih malformacija povećan je i rizik od pojave hipertenzije koja nije povezana ni s bubrežnim i srčanim abnormalnostima (56). Produljeni QT interval javlja se u 20 do 40 % slučajeva, a mogu se javiti i abnormalnosti P i T vala i odstupanje električne osi udesno (64).

Kongenitalne malformacije renalnog/mokraćnog sustava česta su pojava i prisutne su kod 30-40 % pacijentica. Potkovasti bubreg predstavlja jednu od najčešćih anomalija, a na drugom mjestu se nalaze renalne vaskularne anomalije (56). Malrotacija bubrega i druge pozicijske abnormalnosti prisutne su kod 5 % populacije s Turner sindromom (56).

Povećan je rizik od niske mineralne gustoće kostiju i prijeloma (65). Manjak estrogena i intrinzične abnormalnosti kostiju pridonose razvoju osteoporoze (65). Ove intrinzične abnormalnosti kostiju mogu biti posljedica haploinsuficijencije gena povezanih s kostima na X kromosomu (65).

Žene s Turner sindromom koje imaju Y kromosom u svom kariotipu (na primjer 45,X/46,XY) imaju povećani rizik od gonadoblastoma zbog gonadalne disgeneze. Rizik za razvoj iznosi oko 8 % do dobi od 25 godina (66). U slučaju prisustva Y kromosoma, obavezno je profilaktično odstranjenje gonada (67). Neka istraživanja sugeriraju mogući povećani rizik od karcinoma središnjeg živčanog sustava i kolorektalnog karcinoma, međutim, druga istraživanja upućuju na jednak rizik kao i u općoj populaciji (56).

Relativno su česte očne abnormalnosti, kao što su kratkovidnost ili dalekovidnost, strabizam, slabovidnost, epikantalni nabori, ptoza, hipertelorizam, deuteranopija i protonopija (68). Gubitak sluha je čest zbog abnormalnosti Eustahijeve tube koja uzrokuje ponavljajuće upale srednjeg uha i posljedično uzrokuje provodni gubitak sluha ili zbog defekta vanjskih dlačica kohlee koji uzrokuje senzineuralni gubitak sluha (69). Progresivni senzineuralni gubitak sluha razvija se do odrasle dobi kod više od 50 % pacijentica (70).

Turner sindrom povezan je s povećanim rizikom od autoimunih poremećaja, posebno autoimune bolesti štitnjače, celijakije, upalnih bolesti crijeva, dijabetesa tipa 1 i juvenilnog idiopatskog artritisa (71). Ukupni rizik je otprilike dvostruko veći nego u općoj ženskoj populaciji (71). Inzulinska rezistencija rani je metabolički poremećaj kod djevojčica s Turner

sindromom. Zabilježena je i povećana učestalost abdominalnog tipa pretilosti, dijabetesa melitusa tipa 2 i dislipidemije (56). Smanjena je i sekrecija inzulina u usporedbi s općom populacijom (56). Povećane koncentracije jetrenih enzima česti su nalaz u odrasloj dobi te nealkoholna masna bolest jetre može biti prisutna, ali rijetko napreduje do stadija ciroze (56).

Djevojčice s Turner sindromom imaju veću vjerojatnost za razvoj pilomatriksoma, rijetkog benignog neoplazma kože koji nastaje iz stanica folikula dlake (72). Pigmentirani nevusi imaju povećanu prevalenciju kod Turner sindroma (45,67).

Postoji značajna individualna varijacija među ženama s Turner sindromom u pogledu specifičnih kognitivnih snaga i slabosti (73). Pacijentice obično imaju normalnu inteligenciju, ali mogu imati specifične neurokognitivne poteškoće, kao što su deficiti u vizualno-prostornim sposobnostima te oštećene socijalne kognitivne funkcije (73). Manjkavosti u vizualno-prostornim sposobnostima tipične su za sindrom i pronađene su u 80 % slučajeva monosomije X kromosoma (39). Takav deficit dovodi do povećanog rizika od poteškoća u učenju, posebice u računanju, pamćenju i pažnji (73). Poteškoće su izražene na zadacima koji zahtijevaju integraciju više kognitivnih područja (73). Verbalna inteligencija je normalna do iznadprosječna kod oboljelih od Turner sindroma (73). Rizik za razvoj autizma povećan je čak 75 puta (52). Rizik za razvoj ADHD-a je povećan 18 puta (74).

### 3.4.3. Organizacija cjeloživotne skrbi

Liječenje žena s Turnerovim sindromom ovisi o dobi i uključuje nadomjesnu hormonsku terapiju te adekvatno praćenje i zbrinjavanje pridruženih stanja.

Tijekom djetinjstva i adolescencije, fokus liječenja je na postizanju očekivane visine i terapiji hormonom rasta, u nekim slučajevima, s oksandrolonom (75). Porast visine kreće se od 7 cm do 15 cm (75). Takvo povećanje visine nije postignuto u mnogim slučajevima zbog

otežavajućih čimbenika, uključujući kasni početak terapije, kasnu dijagnozu, nedostatak pridržavanja terapiji ili neadekvatno doziranje, među ostalim (75). Liječenje se započinje s 4 do 6 godina, prije 13. godine u slučaju niskog rasta hormonom rasta u dozi od 45–50 µg/kg/dnevno (67). Visina se mjeri svakih 4-6 mjeseci prvih godinu dana od početka terapije, a zatim svakih 6 mjeseci (67).

Terapija nadomjesnim hormonima koristi se kod osoba s Turner sindromom s ciljem poticanja puberteta, razvoja ženskih spolnih karakteristika tijekom odrasle dobi te smanjenja morbiditeta i mortaliteta (75). Tijekom adolescencije, kao što je već spomenuto, većina žena s ima povećane razine FSH-a i LH-a te niske razine estradiola, što ukazuje na prijevremenu ovarijsku insuficijenciju, i stoga će trebati poticati pojavu puberteta postupnim povećanjem doza estradiola sve dok ne dođe do probojnog menstrualnog krvarenja (75). Terapija estradiolom trebala bi se započeti između 11 i 12 godina (67). Ovaj period indukcije puberteta trebao bi trajati otprilike 2-2,5 godine, a kada se pojavi prvo "menstrualno krvarenje", dodaje se gestagen i liječenje postaje ciklično. Žene koje dožive spontanu menarhu i normalne menstruacijske cikluse, ući će rano u menopauzu zbog prijevremene ovarijske insuficijencije (75). Terapija treba uključivati nadomjesnu hormonsku terapiju do najmanje 40. godine života kako bi se oponašalo normalno lučenje spolnih hormona zdrave žene (67). Preferira se sistemska primjena estradiola (67). Standardne doze oralnih i transdermalnih estrogena primjenjuju se u većini slučajeva (na primjer, oralno: 2 mg dnevno; transdermalno: 100 µg dva puta tjedno), ali može biti potrebna veća doza za adekvatan rast maternice i normalizaciju funkcije jetre (67).

Žene s Turner sindromom treba savjetovati o opadanju mogućnosti začeca s godinama (75). U slučaju mozaičnog tipa sindroma s perzistentnom funkcijom jajnika preporuča se kriopohrana jajnih stanica nakon hiperstimulacije jajnika (75). Ne preporučuje se uzimanje

jajnih stanica prije 12. godine (67). U slučaju želje za začecem može se razmatrati donorska jajna stanica ili razmatranje opcija poput posvajanja (67).

Zbog velikog rizika od kardiovaskularnih anomalija potrebno je učiniti transtorakalno ehokardiografiju nakon postavljene dijagnoze Turner sindroma (67). U slučaju nepostojanja bikuspidalnog zaliska aorte ili druge značajne kardiovaskularne bolesti na primarnom screeningu, transtorakalna ehokardiografija ili magnetna rezonanca srca trebale bi biti učinjene svakih 5 godina kod djece, svakih 10 godina kod odraslih i prije trudnoće (67). Arterijski tlak treba biti izmjeren jednom godišnje, a u slučaju hipertenzije terapija se treba sastojati od beta blokatora ili angiotenzin receptor blokatora ili oboje (67).

Optimalna skrb za žene s Turner sindromom zahtijeva pristup i sudjelovanje nekoliko medicinskih specijalnosti, koje se mogu razlikovati ovisno o fenotipskoj prezentaciji (67). Tijekom odrasle dobi javljaju se višestruki komorbiditeti i stoga je važno da obiteljski liječnik bude svjestan raznolikosti stanja koja se mogu javiti u Turner sindromu (67).

### 3.5. Triplo X sindrom

#### 3.5.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija

Triplo X sindrom (47, XXX), poznat i pod nazivima trisomija X ili triple X, jedna je od najčešćih ženskih aneuploidija spolnih kromosoma u kojoj postoji dodatni X kromosom (6). Opisan je prvi put 1959. godine kod 35-godišnje žene normalnih intelektualnih sposobnosti s prezentacijom sekundarne amenoreje u 19. godini života (76). Probir na trisomiju X kod novorođenčadi dokazala je incidenciju 1 na 1000 živorođene ženske djece, ali klinički se utvrdi samo 10 % svih slučajeva (8). Najčešći oblik je nemozaični, a u 10 % slučajeva prisutan je mozaicizam koji može biti različitih kombinacija kao što su 46, XX/47, XXX ili 47, XXX/48, XXXX (51). Postoje i kombinacije koje se sastoje od sindroma Turner i trisomije X (45, X/ 47,

XXX) (51). U slučaju većeg broja dodatnih X kromosoma kod žena (48, XXXX, 49, XXXXX) javlja se teža klinička slika (77).

Kao što je već spomenuto, kod žena s 46, XX kromosomima, samo je jedan X kromosom u svakoj stanici genetički aktivan, dok je drugi inaktiviran pomoću centra za inaktivaciju X kromosoma (8). Međutim, PAR1 i PAR2 i 5-10 % gena izvan PAR regije izbjegavaju inaktivaciju (8). Dakle, kod trisomije X, dva od tri X kromosoma su inaktivirana, međutim, geni u PAR regijama i drugi geni koji izbjegavaju inaktivaciju X kromosoma izražavaju se sa sva tri X kromosoma te iz njihovog prekomjernog izražavanja proizlaze fenotipske abnormalnosti sindroma (8). Specifični geni koji su uključeni u fenotip trisomije X još nisu identificirani, osim gena SHOX, koji izbjegava inaktivaciju X kromosoma i povezan je s visokim rastom u aneuploidijama s dodatnim spolnim kromosomom (11).

Trisomija X najčešće nastaje kao posljedica nerazdvajanja tijekom mejoze pri kojoj ne dolazi do normalnog razdvajanja spolnih kromosoma (8). U 58-63 % slučajeva pogreška nastaje u majčinskoj mejozi I, a u 16-17,4 % nastaje u majčinskoj mejozi II (8). U 18-19,6 % slučajeva nerazdvajanje se dešava nakon začeća, postzigotno (8). Rizikni čimbenik za trisomiju X je starija životna dob majke zbog veće vjerojatnosti nepravilnog razdvajanja kromosoma tijekom mejoze jajne stanice (8).

### 3.5.2. Klinička prezentacija

Postoji značajna varijacija u fenotipu, pri čemu su neke pacijentice vrlo blago pogođene, dok druge pokazuju značajnije fizičke i psihološke poremećaje (8). Značajna dismorfija lica ili izražene fizičke abnormalnosti nisu često povezane s trisomijom X, te su odsutne u čak 62 % slučajeva (78). Manji fizički znakovi, kao što su epikantalni nabori, hipertelorizam, klinodaktilija, *pes planus* i *pectus excavatum*, mogu biti prisutni (8). Također mogu biti prisutni i

hipermobilnost zglobova i hipotonija (79). Pri rođenju porođajna masa i duljina najčešće su prosječne za gestacijsku dob, ali visina se obično povećava u ranom djetinjstvu te je većina djevojčica pri ulasku u pubertet iznad 75. percentile na krivulji rasta (79). Moguća je i pojava visine ispod 50. percentile (8).

Najčešće su genitourinarne anomalije, posebice jednostrana ageneza bubrega, renalna displazija, anomalije jajnika i anomalije spajanja Müllerovih kanala (80). Osim genitourinarnih anomalija, opisani su i slučajevi kongenitalnih srčanih anomalija kao što su atrijski i ventrikularni septalni defekt, stenoza plućne arterije i koarktacije aorte (81). Gastrointestinalne anomalije (jejunalna atrezija, *Chilaiditi* sindrom) opisane su u rijetkim slučajevima (82,83). Nema očitog biološkog mehanizma koji objašnjava pojavu malformacija kod žena s 47,XXX (8).

Abnormalnosti u elektroencefalografskom (EEG, od engl. Electroencephalography) nalazu prema istraživanjima variraju od 0 do 65 %, ovisno o vrsti istraživanja i načinu utvrđivanja bolesti (8). Međutim, najveće kohortno istraživanje utvrdilo je pojavu epileptičnih napadaja u 15 % slučajeva, s dobom pojave između 1. i 5. godine života (84).

U većini su slučajeva početak puberteta i seksualni razvoj jednaki kao i kod vršnjaka (79). Međutim, trisomija X nosi povećani rizik od prijevremenog zatajenja jajnika s endokrinološkim nalazom hipergonadotropnog hipogonadizma u dobi od 19 do 40 godina (85). Klinički se manifestira kao prijevremena menopauza. Prijevremeno zatajenje jajnika je u velikom postotku slučajeva povezano i s drugim autoimunim bolestima, posebice štitnjače (86). Dodatni X kromosom povezan je i s razvojem sistemskog eritemskog lupusa koji u trisomiji X najčešće prezentira kao nefritis, artritis i hemolitička anemija (87). Plodnost je najvjerojatnije normalna u većini slučajeva, a smanjena u slučaju postojanja genitourinarnih anomalija i autoimunih bolesti (86).



Postoji značajna varijabilnost u razvojnim i psihološkim karakteristikama djece i odraslih s trisomijom X, od minimalnih abnormalnosti do klinički značajnih poteškoća. Dojenčad i mala djeca imaju povećani rizik od ranog zaostajanja u razvoju, posebno u razvoju govora i jezika te motoričkom razvoju povezanim s hipotonijom (8). Kognitivne sposobnosti također pokazuju značajnu varijabilnost, pri čemu ukupni kvocijent inteligencije (od engl. *Intelligence quotient*) varira od 55 do 115 (88). Iako ima mnogo slučajeva trisomije X s prosječnom ili iznadprosječnom inteligencijom, kognitivni deficit i poteškoće u učenju češći su nego u općoj populaciji (89). Podtestovi IQ najčešće pokazuju deficite u verbalnom IQ-u (89). ADHD prisutan je u 25-35 % slučajeva (8). Poremećaji raspoloženja i psihotični poremećaji mogu biti prisutni, ali treba istaknuti varijabilnost fenotipa jer mnoge žene s trisomijom X imaju minimalne kognitivne, socijalne i emocionalne poteškoće (90).

Neuroslikovne pretrage pokazuju smanjen ukupni volumen mozga, asimetrične moždane komore i smanjene amigdale (8). Značaj ovih abnormalnosti bijele tvari još nije poznat, međutim, sugerira da spolni kromosomi utječu na razvoj bijele tvari (8).

### 3.5.3. Organizacija cjeloživotne skrbi

Ne postoji generalni dogovor o smjernicama praćenja i liječenja oboljelih od trisomije X. U slučaju postavljane dijagnoze potrebno je genetičko savjetovanje (91). Genetičko savjetovanje treba obuhvatiti moguće medicinske, razvojne i psihološke karakteristike trisomije X, relevantne za dob djeteta u vrijeme dijagnoze i evaluacije (91). Potrebno je informirati o niskoj stopi otkrivanja u usporedbi s visokom incidencijom te ukazati na varijabilnost fenotipa između žena s trisomijom X (91). Evaluacija i preporuke za liječenje trebaju biti prikazane roditeljima (91).

Procjena i preporuke za liječenje ovise o dobi pacijenta i težini fenotipa, međutim, detaljna anamneza i opsežni fizikalni pregled trebao bi biti pružen svakom pojedincu s dijagnozom trisomije X (8). Prevencija je usmjerena na sprječavanje razvojnih i obrazovnih zaostataka (90). Dojenčad i djeca s trisomijom X trebaju proći psihološku procjenu te treba tragati za patološkim obilježjima poremećaja (8). U slučaju prenatalno postavljene dijagnoze evaluacije je potrebna u dobi od 6-9 mjeseci, 12-15 mjeseci, 18-24 mjeseca i 30-36 mjeseci, a u slučaju postnatalno postavljene dijagnoze evaluaciju je potrebno učiniti prilikom postavljanja dijagnoze (90). Kod dojenčadi i male djece treba učiniti ultrazvuk bubrega i kardiološku evaluaciju (8). Adolescentice i odrasle žene s kasnom menarhom, neredovitim menstruacijama ili problemima s plodnošću trebaju se konzultirati s endokrinologom ili ginekologom radi ispitivanja hormonskih poremećaja koji mogu ukazivati na prijevremeno zatajenje jajnika ili moguću neplodnost (8). Također, bitno je obratiti pozornost na druge autoimune bolesti, posebice one vezane uz štitnjaču, provjera funkcije štitnjače trebala bi biti provedena svakih 1-2 godine počevši oko 10. godine, ili ranije ako postoje zabrinjavajući simptomi (90). Multidisciplinarna procjena bitna je za djecu školske dobi i adolescente, a treba uključivati i procjenu psihologa (poremećaji učenja, socijalne/emocionalne poteškoće i procjena prilagodbe), kao i procjenu logopeda (8). To je potrebno kako bi se na vrijeme identificirale eventualne poteškoće u obrazovanju i razvili adekvatni obrazovni programi prema potrebama pojedinca (8). Procjena treba biti učinjena u nižim razredima osnovne škole, višim razredima osnovne škole, srednjoj školi, te pri prijelazu na višestručno obrazovanje (90). Ako postoje razvojni problemi i poteškoće u učenju, treba odmah započeti s rješavanjem istih (8).

Podrška obitelji i sama obitelj vrlo je važan dio liječenja, posebno za obitelji djevojčica s težim medicinskim ili psihološkim obilježjima trisomije X (8).

### 3.6. XYY sindrom

#### 3.6.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija

XYY sindrom, poznat kao i Jacobs sindrom, je aneuploidija u kojoj muškarac dobiva dodatni Y kromosom od svog oca (92). Sindrom je prvi put slučajno otkriven kod naizgled zdravog muškarca 1961. godine, a postao je poznatiji 1965. godine kada su Jacobs i suradnici detaljno opisali sindrom i sugerirali povezanost između XYY sindroma, nižeg IQ-a i kriminalnog ponašanja (93,94). XYY sindrom u 84 % slučajja nastaje kao posljedica nerazdvajanja kromosoma tijekom očeve mejoze II (95). U 16 % slučajja dolazi do pojave 46, XY/47, XYY mozaicizma koji se javlja tijekom ranog embrionalnog razvoja kao posljedica poremećaja mitoze (95).

Učestalost je relativno konstantna među muškarcima diljem svijeta, incidencija je od 1 na 1000 živorođene muške djece (92). Međutim, mnogi pacijenti ostaju nedijagnosticirani zbog blagih simptoma iako bolest nosi povećani rizik za određene komorbiditete (92). Procjenjuje se da 85 % muškarca s XYY sindromom nikada ne dobije dijagnozu (92). Prosječna dob dijagnoze je otprilike 17 godina, pri čemu se mnogi pacijenti javljaju zbog neplodnosti (95). Mortalitet je značajno povećan u usporedbi s općom populacijom, posebice kod karcinoma, plućnih i neuroloških bolesti te trauma (96). Fenotip koji uključuje visoki rast, poremećaje ponašanja i blago kognitivno zaostajanje prije svega se pripisuje povećanoj ekspresiji određenih gena zbog postojanja dodatnog Y kromosoma (97).

#### 3.6.2. Klinička prezentacija

Klinička slika je slika vrlo varijabilna u XYY sindromu. Simptomi mogu jako varirati, a mnogi pacijenti imaju relativno malo, ako išta, fenotipskih abnormalnosti, te se najčešće prezentiraju samo visokim rastom (98). Porodajna duljina i težina jednake su kao i u zdrave

populacije, a visina postaje iznadprosječna u dobi od 6 godina (99). Većina dječaka starijih od 6 godina je među najviših 15 % dječaka svoje dobi (100–102). U dobi od 11 godina gotovo su svi dječaci viši od prosjeka (101). Od drugih fenotipskih abnormalnosti najčešće se nalaze makroorhidizam, makrocefalija, hipertelorizam i klinodaktilija (101). Povećan je i rizik od centralnog tipa pretilosti (103).

Primijećeno je da neki pacijenti s 47,XYY imaju genitourinarne abnormalnosti poput mikrofalusa, kriptorhidizma i hipospadije (104). Postoji povećana incidencija astme, epilepsije, tremora, hipotonije i poremećaja iz spektra autizma (101). Astma se javlja u čak 39 % muškarca s XYY sindromom i smatra se da Y kromosom amplificira rizik od atopije (101). Postoji i povećani rizik od makrodoncije i ostalih stomatoloških problema (101). Miopija, astigmatizam i glaukom češći su kod XYY sindroma (103).

Iako su neki pojedinci s XYY sindromom neplodni, oni koji su sposobni za reprodukciju često imaju potomstvo s normalnim kariotipom (101). XYY očevi obično ne prenose XYY na svoje sinove jer većina XYY spermatoocita izgube drugi Y kromosom prije ulaska u mejozu (105). Postoji mogućnost da muškarci s XYY sindromom budu neplodni zbog oligospermije (95). Funkcija testisa, razine testosterona, FSH i LH nalaze se unutar referentnih vrijednosti, za razliku od Klinefelter sindroma (101). Početak puberteta je odgođen za 6 mjeseci (106).

Visok postotak muškaraca s XYY sindromom pokazuje povećanu hiperaktivnost, nepažnju i impulzivnost, a više od dvije trećine ispunjava dijagnostičke kriterije za ADHD (101). U prosjeku oko 30 % muškarca ima klinički dijagnosticiran poremećaj iz spektra autizma (107). Prema istraživanju iz 2012. godine čak 50 % muškarca s dijagnozom XYY sindroma ima rezultate unutar spektra autizma (108), dok je drugo istraživanje iste godine otkrilo da je 36 % identificiranih muškarca s XYY sindromom dobilo dijagnozu poremećaja iz spektra autizma (37). Neka psihološka istraživanja pokazala su poteškoće u kontroli emocija (109). Utjecaj dodatnog Y kromosoma na kognitivne funkcije nije poznat zbog kontradiktornih nalaza

različitih istraživanja (6). IQ nalazi se unutar normalnog raspona, ali muškarci ostvaruju prosječno deset bodova manje od vršnjaka iste dobi (106). Muškarci s XYY sindromom, kao i oni s Klinefelter sindromom, imaju oštećenu verbalnu funkciju i poteškoće pri učenju čitanja (6). Posebice imaju poteškoća s figurativnim jezikom, izražavanjem i verbalnom memorijom, a mali postotak ima blage verbalne tikove poput mucanja (37). Postoji dodatna kopija gena Neurologin (NLGN4Y) na dodatnom Y kromosomu koja može biti odgovorna za poremećaje u govoru i poremećaje iz spektra autizma (110). Smanjen volumen frontemporalne regije mozga može također biti uzrok poremećaju govora (111).

Otkrivene su više stope osuđivanja za kriminalna djela ili povećane stope antisocijalnog ponašanja među muškarcima s XYY sindromom u usporedbi s općom populacijom (112). Međutim, prekršaji uglavnom nisu uključivali agresiju i mogu se objasniti nižim IQ-om kod muškaraca s XYY sindromom (112). Nedavni pregled objavljenih radova na ovu temu tijekom posljednjih 50 godina osporava povezanost XYY sindroma s povećanom agresivnošću te navodi da je dodatni Y kromosom samo potencijalni rizični faktor za agresivno ponašanje (113).

### 3.6.3. Organizacija cjeloživotne skrbi

Obitelji koje dobiju dijagnozu 47, XYY sindroma trebaju dobiti genetičko savjetovanje kako bi im se pomoglo razumjeti bolest. Činjenica da do 85 % ovih pacijenata nikada nije dijagnosticirano govori o tome koliko su simptomi često blagi i o širokom rasponu mogućih fenotipskih prezentacija (92). Liječenje ovog sindroma uglavnom je samo simptomatsko, s posebnom pažnjom posvećenom komorbiditetima pacijenta (96). Nakon postavljanja dijagnoze, djeca trebaju biti pažljivo pregledana i liječena zbog potencijalne astme (101). Potrebne su i redovite stomatološke kontrole zbog povećane incidencije stomatoloških problema (101). Većina epileptičkih napadaja je klinički uočljiva kroz simptome grčeva i trebaju se liječiti standardnim antiepileptičkim lijekovima (101). Tremor obično nije jak,

međutim, ako ometa pisanje ili svakodnevne aktivnosti (poput jedenja ili oblačenja), tada se može razmotriti evaluacija zanimanja, podrška u obrazovanju/radnom okruženju i eventualna farmakološka terapija (92). Muškarci s neplodnošću trebaju proći cjelovitu procjenu od strane kvalificiranog reproduktivnog endokrinologa (92). Pacijenti koji imaju poteškoće s postizanje trudnoće zbog niskog broja spermija mogu ostvariti svoju reproduktivnu funkciju putem oplodnje in vitro ili intracitoplazmatskom injekcijom spermija.

## 4. Rasprava

Aneuploidije spolnih kromosoma relativno su česta skupina poremećaja karakterizirana odstupanjem u broju spolnih kromosoma (6). Zasebno gledani sindromi nisu česti, ali sveukupno gledano aneuploidije spolnih kromosoma zahvaćaju čak 1 % sve živorođene djece (6).

Klinička prezentacija je jako varijabilna te fenotipska obilježja mogu biti jako suptilna. Zbog toga, mnogi, ako ne i većina, pojedinaca s aneuploidijom spolnih kromosoma budu dijagnosticirani kasno ili nikada (52). Mnogi ljudi tako ne primaju optimalnu medicinsku skrb i pažnju, primjerice u obrazovnom sustavu, što bi moglo biti presudno za postizanje adekvatne razine obrazovanja (52). Istraživanja jasno pokazuju da osobe s aneuploidijama spolnih kromosoma imaju veći teret komorbiditeta u usporedbi s općom populacijom (52).

Kromosomi u aneuploidijama utječu na normalan kognitivni, bihevioralni, socijalni i emocionalni razvoj zbog neravnoteže gena koji izbjegavaju inaktivaciju i njihovog učinka na endokrinološki sustav (6). Intelektualne sposobnosti nisu oštećene u mjeri kojoj se prije smatralo (6). Od intelektualnih sposobnosti najčešće se nalazi deficit u verbalnoj inteligenciji, s iznimkom u Turner sindromu gdje je najčešći deficit vizualno-prostornih vještina (6). Prisutnost dodatnog X kromosoma rezultira smanjenjem volumena sive i bijele tvari, dok je

višak Y kromosoma povezan s povećanjem volumena sive i bijele tvari (6). Upravo zbog tih spoznaja, jasno je da spolni kromosomi imaju bitnu ulogu u razvoju živčanog sustava (6).

## 5. Zaključak

Aneuploidije spolnih kromosoma česti su poremećaji kromosoma koji usprkos svojoj incidenciji ostaju u velikom broju slučajeva nedijagnosticirani zbog blagih fenotipskih karakteristika. Klinička prezentacija može biti veoma varijabilna, od naizgled zdravih pojedinca pa sve do teških slučajeva zahvaćenih multiplim komorbiditetima. Opisi u udžbenicima često su netočni i potječu iz vremena kada su bili dijagnosticirani samo najteži fenotipovi. Potrebno je educirati medicinsko osoblje o ovim sindromima s posebnim naglaskom na varijabilnost kliničke slike i potencijalne rizike koji svaki sindrom nosi. Postoji i potreba za univerzalnim smjernicama cjeloživotne skrbi za svaki od navedenih sindroma. Osim toga, daljnjim istraživanjima treba posvetiti pažnju na mehanizme kojim aneuploidije spolnih kromosoma djeluju na funkciju i razvoj neurološkog sustava.

## 6. Sažetak

Svrha ovog rada jest prikazati najčešće aneuploidije spolnih kromosoma i ukazati na njihovu dijagnostiku, etiologiju, epidemiologiju i patofiziologiju, najčešću kliničku prezentaciju i organizaciju cjeloživotne skrbi. Aneuploidije spolnih kromosoma su numerička kromosomska aberacija koja rezultira gubitkom jednog ili dobitkom jednog ili više spolnih kromosoma. Najčešće aneuploidije spolnih kromosoma su Klinefelter sindrom (47,XXY), Turner sindrom (45,X), Triplo X sindrom (47,XXX) i XYY sindrom (47,XYY). Inaktivacija X kromosoma dešava se kako bi se izjednačila doza gena između gena spolnih kromosoma i ostatka genoma. Međutim, određeni geni izbjegavaju inaktivaciju te njihovo prekomjerno izražavanje rezultira fenotipskim abnormalnostima Klinefelter i Triplo X sindroma, dok je izražavanje tih gena slabije u Turner sindromu zbog haploinsuficijencije.

Klinefelter sindrom ima veliku varijabilnost kliničke prezentacije, ali iznadprosječna visina je najčešća fenotipska prezentacija. Često imaju male testise i ginekomastiju. Postoji sklonost poteškoćama pri učenju a mnogi pokazuju nižu verbalnu inteligenciju. Djevojčice s Turner su nižeg rasta. Česte srčane anomalije su koarktacija aorte i bikuspidalni aortalni zalistak. Disgeneza gonada je česta pojava, onemogućujući početak puberteta. Kvocijent inteligencije je u rasponu normale, a postoje deficiti u vizualno-prostornim sposobnostima. Triplo X sindrom rijetko uzrokuje očite fizičke abnormalnosti. Djevojke s trostrukim X sindromom mogu imati nešto nižu inteligenciju i poteškoće u verbalnim vještinama. Dječaci sa sindromom XYY obično su viši od prosjeka te pokazuju IQ za 10 bodova niže od prosjeka.

Liječenje je uglavnom simptomatsko, s posebnom pažnjom posvećenom komorbiditetima pacijenta i ranom otkrivanju bolesti. Supstitucijska terapija testosteronom koristi se kod Klinefelter sindroma, a estrogenom i hormonom rasta kod Turner sindroma.

Ključne riječi: Klinefelter sindrom, Turner sindrom, Triplo X sindrom, XYY sindrom



## 7. Summary

The purpose of this work is to present the most common sex chromosome aneuploidies and to discuss their diagnosis, etiology, epidemiology, and pathophysiology, as well as the most frequent clinical presentation and lifelong care organization. Aneuploidies of sex chromosomes are numerical chromosomal aberrations that result in the loss or gain of one or more sex chromosomes. The most common aneuploidies of sex chromosomes are Klinefelter syndrome (47,XXY), Turner syndrome (45,X), Triple X syndrome (47,XXX), and XYY syndrome (47,XYY). X chromosome inactivation occurs to equalize gene dosage between sex chromosome genes and the rest of the genome. However, certain genes escape inactivation, and their overexpression results in phenotypic abnormalities in Klinefelter and Triple X syndromes, while expression of these genes is lower in Turner syndrome due to haploinsufficiency.

Klinefelter syndrome exhibits a wide range of clinical presentations, but above-average height is the most common phenotype. They often have small testes and gynecomastia. There is a tendency for learning difficulties, and many show lower verbal intelligence. Turner girls have short stature. Common cardiac abnormalities include coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. Gonadal dysgenesis is common, preventing the onset of puberty. IQ ranges within the normal range, with deficits in visual-spatial abilities. Triple X syndrome rarely causes obvious physical abnormalities. Girls with Triple X syndrome may have slightly lower intelligence and difficulties in verbal skills. Boys with XYY syndrome are usually taller than average and exhibit an IQ 10 points lower than the average.

Treatment is mainly symptomatic, with special attention given to the patient's comorbidities and early disease detection. Testosterone replacement therapy is used in Klinefelter syndrome, while estrogen and growth hormone therapy are used in Turner syndrome.

Key words: Klinefelter syndrome, Turner syndrome, Triple X syndrome, XYY syndrome

## 8. Literatura

1. Pathak I, Bordoni B. Genetics, Chromosomes [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan (ažurirano 3. travnja 2023; citirano 10. travnja 2023). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557784/>
2. Ozkan E, Lacerda MP. Genetics, Cytogenetic Testing And Conventional Karyotype [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan (ažurirano 8. kolovoza 2022; citirano 10. travnja 2023). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563293/>
3. Ishida C, Zubair M, Gupta V. Molecular Genetics Testing [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan (ažurirano 7. travnja 2023; citirano 10. travnja 2023). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560712/>
4. Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem.* 2018; 62(5): 643–723.
5. Peter Turnpenny SE. Emeryjeve Osnove medicinske genetike. 14. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
6. Skuse D, Printzlau F, Wolstencroft J. Sex chromosome aneuploidies. *Handb Clin Neurol.* 2018; 147: 355–76.
7. Lyon M. X-chromosome inactivation and human genetic disease. *Acta Paediatr.* 2007 ; 91: 107–12.
8. Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 8.

9. Furlan G, Galupa R. Mechanisms of Choice in X-Chromosome Inactivation. *Cells*. 2022; 11(3) :535.
10. Cooke HJ, Smith BA. Variability at the telomeres of the human X/Y pseudoautosomal region. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1986; 51 Pt 1: 213–9.
11. Sun Z, Fan J, Wang Y. X-Chromosome Inactivation and Related Diseases. *Genet Res*. 2022; 2022: 1391807.
12. Deng C, Cheung SW, Liu H. Noninvasive prenatal screening for fetal sex chromosome aneuploidies. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021; 21(4): 405–15.
13. Zaninović L, Katušić Bojanac A, Bašković M. Metode molekularne dijagnostike u prenatalnoj medicini. *Med Flum Med Flum*. 2022; 58(3): 224–37.
14. Los E, Ford GA. Klinefelter Syndrome [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan (ažurirano 5. veljače 2023; citirano 20. travnja 2023). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482314/>
15. Klinefelter HF JR, Reifenstein EC JR, Albright F JR. Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone<sup>1</sup>. *J Clin Endocrinol Metab*. 1942; 2(11): 615–27.
16. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*. 1959; 183(4657): 302–3.
17. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn*. 1997; 17(4): 363–8.

18. Kanakis GA, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*. 2018; 86: 135–44.
19. Frühmesser A, Kotzot D. Chromosomal Variants in Klinefelter Syndrome. *Sex Dev*. 2011; 5(3): 109–23.
20. Arps S, Koske-Westphal T, Meinecke P, Meschede D, Nieschlag E, Harprecht W, et al. Isochromosome Xq in Klinefelter syndrome: report of 7 new cases. *Am J Med Genet*. 1996; 64(4): 580–2.
21. Davis S, Howell S, Wilson R, Tanda T, Ross J, Zeitler P, et al. Advances in the Interdisciplinary Care of Children with Klinefelter Syndrome. *Adv Pediatr*. 2016; 63(1): 15–46.
22. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J, Moore P, Skakkebaek A. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Endocr Rev*. 2018; 39(4): 389–423.
23. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017; 40(2): 123–34.
24. Zitzmann M, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl*. 2003; 26(2): 76–83.
25. Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, Bojesen A, Hertz JM, Cohen A, et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome--multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(3): E508-517.

26. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med.* 1998; 158(12): 1309–14.
27. Simpson JL, de la Cruz F, Swerdloff RS, Samango-Sprouse C, Skakkebaek NE, Graham JM, et al. Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2003; 5(6): 460–8.
28. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(2): 622–6.
29. Belling K, Russo F, Jensen AB, Dalgaard MD, Westergaard D, Rajpert-De Meyts E, et al. Klinefelter syndrome comorbidities linked to increased X chromosome gene dosage and altered protein interactome activity. *Hum Mol Genet.* 2017; 26(7): 1219–29.
30. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet Lond Engl.* 2004; 364(9430): 273–83.
31. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol.* 2007; 4(4): 192–204.
32. Lizarazo AH, McLoughlin M, Vogiatzi MG. Endocrine aspects of Klinefelter syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019; 26(1): 60–5.
33. Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, Robinson A, Faiman C, Winter JS. Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res.* 1985; 19(1): 82–6.
34. Bay K, Hartung S, Ivell R, Schumacher M, Jürgensen D, Jorgensen N, et al. Insulin-like factor 3 serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship

- to the luteinizing hormone-testosterone axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(6): 3410–8.
35. Nieschlag E. Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2013; 110(20): 347–53.
  36. Ferlin A, Schipilliti M, Di Mambro A, Vinanzi C, Foresta C. Osteoporosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2010; 16(6): 402–10.
  37. Tartaglia NR, Ayari N, Hutaff-Lee C, Boada R. Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with sex chromosome aneuploidy: XXY, XXX, XYY, and XXYY. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* 2012; 33(4): 309–18.
  38. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(4): 1254–60.
  39. Matsumoto AM, Anawalt BD. Clinical features, diagnosis, and management of Klinefelter syndrome. UpToDate, Snyder PJ ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 (ažurirano 28. listopada 2022; citirano 20. travnja 2023). Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-management-of-klinefelter-syndrome>
  40. Tremblay I, Van Vliet G, Gonthier M, Janvier A. Partnering with parents to disclose Klinefelter syndrome to their child. *Acta Paediatr.* 2016; 105(5): 456–61.
  41. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology.* 2021; 9(1): 145–67.

42. Butler G, Srirangalingam U, Faithfull J, Sangster P, Senniappan S, Mitchell RT. Klinefelter syndrome - going beyond the diagnosis. *Arch Dis Child*. 2023; 108(3): 166-171.
43. Matsumoto AM, Bremner WJ. Modulation of pulsatile gonadotropin secretion by testosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 58(4): 609–14.
44. Classic pages in obstetrics and gynecology by Henry H. Turner. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, vol. 23, pp. 566-574, 1938. *Am J Obstet Gynecol*. 1972; 113(2): 279.
45. de Marqui ABT. Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2015; 33(3): 363–70.
46. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec*. 1966; 155(3): 369–83.
47. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(10): 601–14.
48. Cameron-Pimblett A, La Rosa C, King TFJ, Davies MC, Conway GS. The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 87(5): 532–8.
49. Kikkeri NS, Nagalli S. Turner Syndrome [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan (ažurirano 8. kolovoza 2023; citirano 5. svibnja 2023). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554621/>
50. Ljiljana Zergollern i sur. *Medicinska genetika 2*. Zagreb: Školska knjiga; 1994. 42–49 p.

51. Nielsen J, Wohler M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990; 26(4): 209–23.
52. Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. The epidemiology of sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020; 184(2): 202–15.
53. Berletch JB, Yang F, Xu J, Carrel L, Disteche CM. Genes that escape from X inactivation. *Hum Genet.* 2011; 130(2): 237–45.
54. McCarthy K, Bondy CA. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008; 3(6): 771–5.
55. Redel JM, Backeljauw PF. Turner Syndrome: Diagnostic and Management Considerations for Perinatal Clinicians. *Clin Perinatol.* 2018; 45(1): 119–28.
56. Backeljauw P, Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome. UpToDate, Snyder PJ ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 (ažurirano 7. lipnja 2022; citirano 10. svibnja 2023). Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-turner-syndrome>
57. Sävendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr.* 2000; 137(4): 455–9.
58. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997; 16(1): 54–63.



59. Gravholt CH, Hjerrild BE, Mosekilde L, Hansen TK, Rasmussen LM, Frystyk J, et al. Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155(4): 583–92.
60. Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Elmlinger MW, Ranke MB, Binder G. The early dehydroepiandrosterone sulfate rise of adrenarche and the delay of pubarche indicate primary ovarian failure in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(3): 1164–8.
61. Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, Main KM, Juul A, Hagen CP, et al. AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(7): E1030-1038.
62. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(6): 1810–3.
63. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome--integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev.* 2012; 33(5): 677–714.
64. Bondy CA, Ceniceros I, Van PL, Bakalov VK, Rosing DR. Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome. *Pediatrics.* 2006; 118(4): e1220-1225.
65. Rubin K. Turner syndrome and osteoporosis: mechanisms and prognosis. *Pediatrics.* 1998; 102(2 Pt 3): 481–5.

66. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(9): 3199–202.
67. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(3): G1–70.
68. Denniston AKO, Butler L. Ophthalmic features of Turner's syndrome. *Eye.* 2004; 18(7): 680–4.
69. Barrenäs ML, Nylén O, Hanson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. *Hear Res.* 1999; 138(1–2): 163–70.
70. Hultcrantz M, Sylvén L, Borg E. Ear and hearing problems in 44 middle-aged women with Turner's syndrome. *Hear Res.* 1994; 76(1–2): 127–32.
71. De Sanctis V, Khater D. Autoimmune diseases in Turner syndrome: an overview. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2019; 90(3): 341–4.
72. Handler MZ, Derrick KM, Lutz RE, Morrell DS, Davenport ML, Armstrong AW. Prevalence of pilomatricoma in Turner syndrome: findings from a multicenter study. *JAMA Dermatol.* 2013; 149(5): 559–64.
73. Hong D, Scaletta Kent J, Kesler S. Cognitive profile of Turner syndrome. *Dev Disabil Res Rev.* 2009; 15(4): 270–8.

74. Knickmeyer RC, Davenport M. Turner syndrome and sexual differentiation of the brain: implications for understanding male-biased neurodevelopmental disorders. *J Neurodev Disord.* 2011; 3(4): 293–306.
75. Backeljauw P, Management of Turner syndrome in adults. UpToDate, Snyder PJ ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 (ažurirano 30. lipnja 2022; citirano 15. svibnja 2023). Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-turner-syndrome-in-adults>
76. Jacobs PA, Baikie AG, Court Brown WM, Macgregor TN, Maclean N, Harnden DG. EVIDENCE FOR THE EXISTENCE OF THE HUMAN “SUPER FEMALE”. *Obstet Gynecol Surv.* 1960; 15(3): 440.
77. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics.* 1995; 96(4 Pt 1): 672–82.
78. Barr ML, Sergovich FR, Carr DH, Saver EL. The triplo-X female: an appraisal based on a study of 12 cases and a review of the literature. *Can Med Assoc J.* 1969; 101(5): 247–58.
79. Linden MG, Bender BG, Harmon RJ, Mrazek DA, Robinson A. 47,XXX: what is the prognosis? *Pediatrics.* 1988; 82(4): 619–30.
80. Haverty CE, Lin AE, Simpson E, Spence MA, Martin RA. 47,XXX associated with malformations. *Am J Med Genet A.* 2004; 125A(1): 108–11.
81. Chudley AE, Stoeber GP, Greenberg CR. Intrauterine growth retardation and minor anomalies in 47,XXX children. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990;26(4):267–72.

82. Trautner MC, Aladangady N, Maalouf E, Misra D. Jejunal atresia in an infant with triple-X syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004; 16(3): 198–200.
83. Kale Y, Isik DU, Celik IH, Bas AY, Demirel N. Triple-X syndrome accompanied by Chilaiditi syndrome in preterm infant: a case report. *Med Sci Discov.* 2016; 3(4): 203.
84. Roubertie A, Humbertclaude V, Leydet J, Lefort G, Echenne B. Partial epilepsy and 47,XXX karyotype: report of four cases. *Pediatr Neurol.* 2006; 35(1): 69–74.
85. Villanueva AL, Rebar RW. Triple-X syndrome and premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1983; 62(3 Suppl): 70s–3s.
86. Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril.* 2003; 80(4): 1052–4.
87. Luo F, Ye Q, Shen J. Systemic lupus erythematosus with trisomy X: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports.* 2022; 16(1): 281.
88. Bender B, Fry E, Pennington B, Puck M, Salbenblatt J, Robinson A. Speech and language development in 41 children with sex chromosome anomalies. *Pediatrics.* 1983; 71(2): 262–7.
89. Bender BG, Linden MG, Robinson A. Verbal and Spatial Processing Efficiency in 32 Children with Sex Chromosome Abnormalities. *Pediatr Res.* 1989; 25(6): 577–9.
90. Otter M, Schrandt-Stumpel CTRM, Curfs LMG. Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2010; 18(3): 265–71.

91. Wigby K, D'Epagnier C, Howell S, Reicks A, Wilson R, Cordeiro L, et al. Expanding the Phenotype of Triple X Syndrome: A Comparison of Prenatal Versus Postnatal Diagnosis. *Am J Med Genet A*. 2016; 170(11): 2870–81.
92. Sood B, Clemente Fuentes RW. Jacobs Syndrome [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Sep 22 (ažurirano 26. rujna 2022; citirano 29. svibnja 2023). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557699/>
93. Sandberg AA, Koepf GF, Ishihara T, Hauschka TS. An XYY human male. *Lancet Lond Engl*. 1961; 2(7200): 488–9.
94. Jacobs PA, Brunton M, Melville MM, Brittain RP, McClellent WF. Aggressive behavior, mental sub-normality and the XYY male. *Nature*. 1965; 208(5017): 1351–2.
95. Kim IW, Khadilkar AC, Ko EY, Sabanegh ES. 47,XYY Syndrome and Male Infertility. *Rev Urol*. 2013; 15(4): 188–96.
96. Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Diagnosis and mortality in 47,XYY persons: a registry study. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 15.
97. Rappold GA. The pseudoautosomal regions of the human sex chromosomes. *Hum Genet*. 1993; 92(4): 315–24.
98. Song SH, Chiba K, Ramasamy R, Lamb DJ. Recent advances in the genetics of testicular failure. *Asian J Androl*. 2016; 18(3): 350–5.
99. Robinson A, Bender BG, Puck MH, Salbenblatt JA. Growth and development of children with a 47, XYY karyotype. New York, NY: Alan R Liss, Inc; 1985

100. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH, et al. Increased Number of Sex Chromosomes Affects Height in a Nonlinear Fashion: A Study of 305 Patients With Sex Chromosome Aneuploidy. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(5): 1206–12.
101. Bardsley MZ, Kowal K, Levy C, Gosek A, Ayari N, Tartaglia N, et al. 47,XYY syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *J Pediatr*. 2013; 163(4): 1085–94.
102. Geerts M, Steyaert J, Fryns JP. The XYY syndrome: a follow-up study on 38 boys. *Genet Couns Geneva Switz*. 2003; 14(3): 267–79.
103. Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. Morbidity in 47,XYY syndrome: a nationwide epidemiological study of hospital diagnoses and medication use. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2020; 22(9): 1542–51.
104. Carakushansky G, Neu RL, Gardner LI. XYY with abnormal genitalia. *Lancet Lond Engl*. 1968; 2(7578): 1144.
105. Liu YJ. Sex Chromosome Aneuploidy. U: *Brenner's Encyclopedia of Genetics*. Elsevier; 2013. 395–6.
106. Behre HM, Bergmann M, Simoni M, Tüttelmann F. Primary Testicular Failure [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 (ažurirano 30. kolovoza 2015; citirano 30. svibnja 2023). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279076/>
107. van Rijn S. A review of neurocognitive functioning and risk for psychopathology in sex chromosome trisomy (47,XXY, 47,XXX, 47, XYY). *Curr Opin Psychiatry*. 2019; 32(2): 79–84.

108. Ross JL, Roeltgen DP, Kushner H, Zinn AR, Reiss A, Bardsley MZ, et al. Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics*. 2012; 129(4): 769–78.
109. Jo HC, Lee SW, Jung HJ, Park JE. Esthesioneuroblastoma in a boy with 47, XYY karyotype. *Korean J Pediatr*. 2016; 59(Suppl 1): S92–5.
110. Ross JL, Tartaglia N, Merry DE, Dalva M, Zinn AR. Behavioral phenotypes in males with XYY and possible role of increased NLGN4Y expression in autism features. *Genes Brain Behav*. 2015; 14(2): 137–44.
111. Bryant DM, Hoelt F, Lai S, Lackey J, Roeltgen D, Ross J, et al. Sex chromosomes and the brain: a study of neuroanatomy in XYY syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54(12): 1149–56.
112. Götz MJ, Johnstone EC, Ratcliffe SG. Criminality and antisocial behaviour in unselected men with sex chromosome abnormalities. *Psychol Med*. 1999; 29(4): 953–62.
113. Re L, Birkhoff J. The 47, XYY Syndrome, 50 Years of Certainties and Doubts: A Systematic Review. *Aggress Violent Behav*. 2015; 22.

## 9. Životopis

Jelizaveta Sulimanec rođena je 22. srpnja 1998. godine u Dnjepropetrovsku, Ukrajini. Osnovnu školu je pohađala u Buzetu, a zatim je završila 4. gimnazije u Srednjoj školi Buzet. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja i polaganja državne mature sa odličnim uspjehom upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Aktivno se koristi engleskim i ruskim jezikom. U svoje slobodno vrijeme bavi se crtanjem i čitanjem.