

Učestalost i fenotip aneuploidije spolnih kromosoma u KBC-u Split u razdoblju od 2010. do 2019. godine

Lerinc, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:365932>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-08**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Lerinc

**UČESTALOST I FENOTIP ANEUPLOIDIJE SPOLNIH KROMOSOMA U KBC SPLIT
U RAZDOBLJU OD 2010. DO 2019. GODINE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2019./2020.

Mentor:

Doc. dr. sc. Bernarda Lozić, prim. dr. med.

Split, rujan 2020.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Lerinc

**UČESTALOST I FENOTIP ANEUPLOIDIJE SPOLNIH KROMOSOMA U KBC SPLIT
U RAZDOBLJU OD 2010. DO 2019. GODINE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2019./2020.

Mentor:

Doc. dr. sc. Bernarda Lozić, prim. dr. med.

Split, rujan 2020.

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1. Aneuploidija spolnih kromosoma..... | 2 |
| 1.2. Turnerov sindrom | 5 |
| 1.2.1. Učestalost, kariotip i genetska pozadina sindroma | 5 |
| 1.2.2. Fenotipska obilježja sindroma | 7 |
| 1.3. Klinefelterov sindrom | 11 |
| 1.3.1. Učestalost, kariotip i genetska pozadina sindroma | 11 |
| 1.3.2. Fenotipska obilježja sindroma | 12 |
| 1.4. Triplo X sindrom | 13 |
| 1.4.1. Učestalost, kariotip i genetska pozadina sindroma | 13 |
| 1.4.2. Fenotipska obilježja sindroma | 15 |
| 1.5. XYY sindrom | 16 |
| 1.5.1. Učestalost, kariotip i genetska pozadina sindroma | 16 |
| 1.5.2. Fenotipska obilježja sindroma | 17 |
| 1.6. Pregled dosadašnjih istraživanja..... | 18 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA..... | 21 |
| 2.1. Ciljevi istraživanja | 22 |
| 2.2. Hipoteza | 22 |
| 3. MATERIJALI I METODE | 23 |
| 3.1. Ispitanici | 24 |
| 3.2. Ustroj istraživanja | 24 |
| 3.3. Metode prikupljanja podataka | 24 |
| 3.4. Mjerenja i druga opažanja | 24 |
| 3.5. Etička načela..... | 25 |
| 3.6. Statistička analiza podataka | 25 |
| 4. REZULTATI..... | 26 |
| 5. RASPRAVA | 37 |
| 6. ZAKLJUČCI | 43 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE | 45 |
| 8. SAŽETAK..... | 55 |

| | |
|---------------------|----|
| 9. SUMMARY | 57 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 59 |

„Željela bih se zahvaliti svima koji su bili beskrajno strpljivi i puni razumijevanja u svim mojim životnim izazovima, od roditelja koji su uvijek vjerovali u mene do najbližih prijatelja i dečka koji su uvijek bili podrška.

Hvala divnoj mentorici na pruženoj prilici i lijepom iskustvu.“

„Postati čovjek je ljepše nego postati kralj.“

Antun Gustav Matoš

POPIS KRATICA:

PAR - pseudoautosomalna regija (engl. *Pseudoautosomal region*)

SRY - regija koja određuje spol na Y kromosomu (engl. *Sex-determining region on the Y*)

SHOX gen - engl. *Short stature homeobox gene*

WHR - omjer struka i bokova (engl. *Waist to hip ratio*)

BMI - indeks tjelesne mase (engl. *Body mass index*)

FSH - folikulostimulacijski hormone (engl. *Follicle-stimulating hormone*)

LH - luteinizirajući hormone (engl. *Luteinizing hormone*)

EEG - elektroencefalografija (engl. *Electroencephalography*)

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

IQ - kvocijent inteligencije (engl. *Intelligence quotient*)

MDS - mijelodisplastični sindrom (engl. *Myelodysplastic syndrome*)

ALL - akutna limfoblastična leukemija (engl. *Acute lymphoblastic leukemia*)

CML - kronična mijeloična leukemija (engl. *Chronic myeloid leukemia*)

1. UVOD

1.1. Aneuploidija spolnih kromosoma

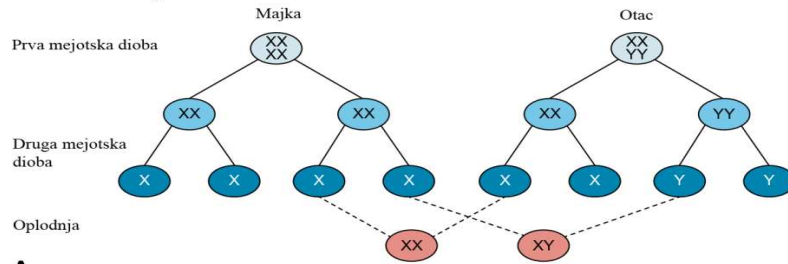
Svaka ljudska somatska stanica ima 46 kromosoma, odnosno 23 para kromosoma od kojih su 22 homologna para autosomi, dok preostali par čine gonosomi ili spolni kromosomi. Spolni kromosomi determiniraju spol jedinke tako da dva X kromosoma (XX) označavaju ženski spol, a XY kromosomski par muški spol.

Normalan broj kromosoma u somatskim stanicama jest 46 što nazivamo euploidijom, a 23 kromosoma sadržavaju spolne stanice (gamete) što nazivamo haploidnim brojem kromosoma. Aneuploidija je numerička kromosomska aberacija koju karakterizira promjena broja kromosoma unutar kromosomskog para. Zahvaća pojedine kromosome u setu te se dijeli na monosomiju, gdje postoji nedostatak jednog kromosoma homolognog kromosomskog para i polisomiju gdje postoji više od 2 homologna kromosoma (1). Kromosomske anomalije dijelimo na autosomne i gonosomne, pri čemu se anomalije autosomnih kromosoma očituju težom kliničkom slikom i zahvaćanjem više organskih sustava uz zaostajanje u mentalnom razvoju. Blaži opći poremećaji uz poremećaje spolnog razvoja upućuju pak na postojanje anomalija spolnih kromosoma (2).

Aneuploidije spolnih kromosoma predstavljaju relativno učestalu skupinu kromosomskih anomalija čije su karakteristike gubitak jednog ili povećan broj spolnih kromosoma. Pet najpoznatijih aneuploidija spolnih kromosoma su Turnerov sindrom (45, X), Klinefelterov sindrom (47, XXY), triplo X sindrom (47, XXX), 47, XYY sindrom i 48, XXYY sindrom (3).

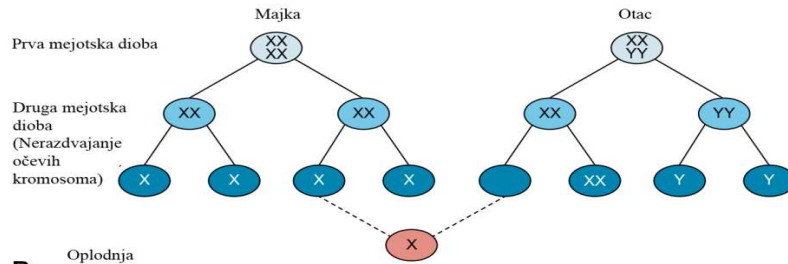
Aneuploidije spolnih kromosoma najčešće su rezultat nerazdvajanja koje se može zbiti tokom mejotske diobe ili u ranim fazama postzigotskog razvoja (Slika 1). Dobitak ili gubitak genetskog materijala može postojati u svim stanicama kćeri rezultirajući time da sve stanice organizma imaju isti broj kromosoma ili da se dobitak ili gubitak genetskog materijala pojavi u samo nekim staničnim linijama (4). Pojavu stanica u organizmu s različitim brojem kromosoma nazivamo miksploidijom ili mozaicizmom te je ta pojava češće vezana uz spolne kromosome, nego je to slučaj s autosomima (1).

Normalan razvoj



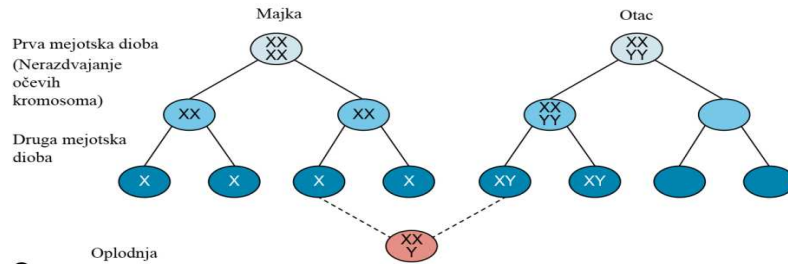
A

Turnerov sindrom



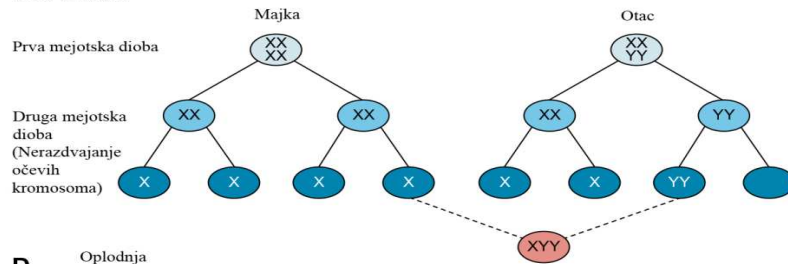
B

Klinefelterov sindrom



C

XYY sindrom



D

Slika 1. Primjeri nerazdvajanja u aneuploidijama spolnih kromosoma. Nerazdvajanje kromosomskog materijala može se dogoditi tijekom nekoliko faza dijeljenja stanice, uključujući prvu i drugu mejotsku diobu te rane faze postzigotnog razvoja. Dioba stanice tokom prve i druge mejotske diobe, u kojoj se duplicirani spolni kromosomi u tetraploidnim stanicam ($4n$, svijetlo plavo) dijele u diploidne stanice ($2n$, plavo), zatim u haploidne gamete ($1n$, tamno plavo). Oplodnja, odnosno spajanje jajne stanice koja nosi X kromosom i spermatozoida koja nosi X ili Y kromosom rezultira uobičajenim $46, XX$ ženskim ili $46, XY$ muškim kariotipom (A). U Turnerovom sindromu (B) nerazdvajanje rezultira gubitkom očevog spolnog kromosoma i najčešći je genetski mehanizam koji vodi monosomiji (70-80% slučajeva). Studije ne mogu pokazati u kojoj fazi mejoze su greške najčešće; u svrhu ilustracije prikazano je nerazdvajanje očevog kromosomskog materijala tokom druge mejotske diobe. Više od polovine $47, XXY$ kariotipova (Klinefelterov sindrom) rezultat su grešaka u očevoj prvoj mejotskoj diobi (C), a ostali su rezultat grešaka u majčinoj prvoj ili drugoj mejotskoj diobi ili u postzigotskim diobama. $47, XYY$ može nastati samo prilikom grešaka u očevoj drugoj mejotskoj diobi (85%) ili u postzigotnoj fazi (4).

Za X kromosom vjeruje se da ima 842 kodirajuća i 629 nekodirajućih gena, dok Y kromosom ima 71 kodirajući te 109 nekodirajućih gena. Postoje male regije homolognosti između X i Y kromosoma, a nazivaju se pseudoautosomnim regijama (engl. *pseudoautosomal regions*, PAR). Smještene su na vrhovima kratkih i dugih krakova i obuhvaćaju otprilike 2,7 MB (PAR1) i 0,33MB (PAR2). Najmanje 29 gena nalazi se unutar humanih pseudoautosomnih područja te svi geni PAR1 izbjegavaju X inaktivaciju, stoga se smatra da su mogući kandidati za objašnjenje etiologije haploinsuficijencije, uključujući Turnerov sindrom. Da bi se održala ekvivalentna doza gena između X i Y kromosoma u žena, ali i u muškaraca s više od jednog X kromosoma u kariotipu, događa se nasumična inaktivacija sviju osim jednog X kromosoma. Identificirana su dva glavna cilja kompenzacije “doza” genskog materijala među spolnim kromosomima (5,6). Oni uključuju uravnoteženu ekspresiju gena između spolnih kromosoma i ostatka genoma te ujednačavanje genske ekspresije među spolovima (7). Stoga se smatra da je mehanizam po kojemu nastaje karakterističan fenotip aneuploidija spolnih kromosoma dvojak te proizlazi iz neuravnotežene količine genskog materijala (zbog malog broja gena koji izbjegavaju inaktivaciju) i njihovog djelovanja na endokrinološki sustav (4).

U pojedinim kliničkim slučajevima uzroci konstitucijskih kromosomskih aberacija, nerazdvajanja ili lomova kromosoma ipak ostaju nepoznati, no životna dob majke dokazan je čimbenik rizika u etiologiji numeričkih kromosomskih aberacija. Žene starije od 35 godina imaju 15 puta veću šansu roditi dijete s nekom numeričkom kromosomskom aberacijom, najčešće s trisomijom 21 (Down sindrom), no pravi način na koji starija dob majke pogoduje nerazdvajanju kromosoma još nije poznat. U etiologiji Klinefelterovog sindroma je pak starija dob oca među poznatim čimbenicima rizika (2).

Svaki poremećaj ima sebi svojstven fizički, kognitivni i neurološki profil, iako postoje i karakteristike koje su zajedničke ovoj grupi poremećaja kao što je određeni stupanj intelektualnih poteškoća (verbalnih i neverbalnih), s izuzetkom Turnerovog sindroma. U slučaju Turnerovog sindroma pošteđena je verbalna komponenta, dok su numeričke i prostorne vještine nešto lošije razvijene. Zanimljivo, preostali poremećaji koji imaju viška genetskog materijala imaju obrnuti obrazac - verbalna komponenta je nerazvijenija od neverbalne. Do sada su detaljnije istraživani neurološki i kognitivni profili samo Turnerovog i Klinefelterovog sindroma (4,8).

Nedvojbeno je veća prevalencija ovih poremećaja u općoj populaciji nego što je to klinički prepoznato zbog brojnih varijacija fenotipa istog poremećaja. To je razlog zbog čega se ovi poremećaji često dijagnosticiraju tek u doba adolescencije ili u odrasloj dobi, dok se neki slučajevi uopće ne dijagnosticiraju. Genetski mehanizmi koji su u podlozi ispoljenih fenotipa do danas nisu u potpunosti razjašnjeni (3).

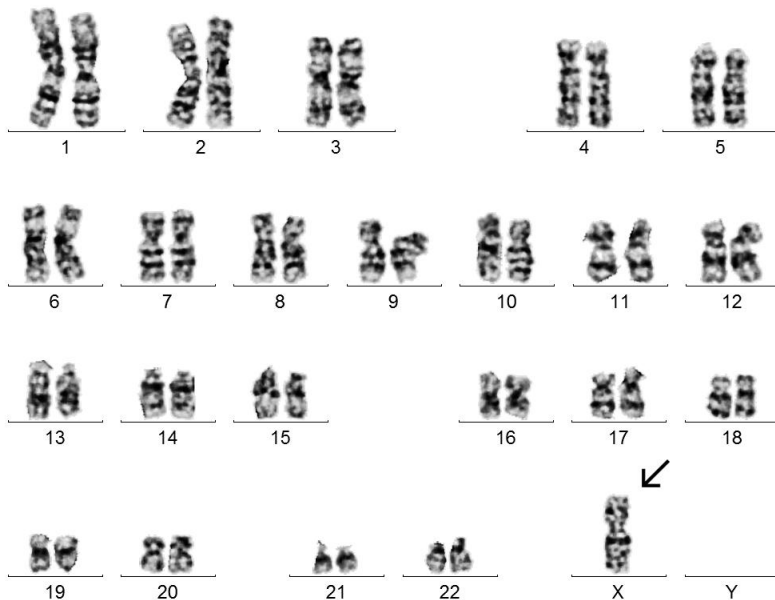
1.2. Turnerov sindrom

1.2.1. Učestalost, kariotip i genetska pozadina sindroma

Dr. Henry H. Turner prvi je put opisao Turnerov sindrom 1938. godine te objavio izvješće u kojem opisuje niz bolesnica s niskim rastom, kožnim naborima na vratu i cubitusom valgusom, a tek 20 godina poslije otkrivena je genetska pozadina sindroma (9,10).

Turnerov sindrom najčešća je aneuploidija spolnih kromosoma u žena. Približno 1 od 2500 živorođene ženske djece rađa se upravo s ovim sindromom te zahtijeva kromosomsku analizu za definitivnu potvrdu dijagnoze (9).

Žene s Turnerovim sindromom mogu se prezentirati s više različitih kariotipova, no svima nedostaje genetski materijal X kromosoma što rezultira razvojem kliničkih obilježja sindroma. Kariotipovi uključuju 45, X (gubitak čitavog X kromosoma) odnosno monosomiju X kromosoma (Slika 2), mozaične oblike sindroma (45, X/46, XX; 45, X/47, XXX), prisutnost izokromosoma (bilo p ili q kraka), prstenasti X kromosom, prisutnost Y kromosomskog materijala te ostale složene oblike kariotipova (11-13).



Slika 2. Kariogram bolesnice s monosomijom X kromosoma (Izvor: arhiva Citogenetskog laboratorija KBC-a Split).

Otprilike polovina klinički prepoznatih slučajeva Turnerovog sindroma otpada na monosomiju X kromosoma (10). U 80% slučajeva radi se o gubitku X kromosoma očevog podrijetla (14). Plodovi s navedenim kariotipovima u 99 posto slučajeva spontano se pobace (15).

Kao što je već navedeno, parcijalni ili potpuni gubitak jednog od dva X kromosoma ili Y kromosoma rezultira nastankom Turnerovog sindroma, a postoje dva načina kako gubitak genetskog materijala utječe na fenotip. Prvo, postoji ekspresija gena sa samo jednog X kromosoma, dok su normalno ti geni ekspimirani u isto vrijeme s oba X kromosoma. Oni spadaju u gene pseudoautosomalne regije (PAR), a smješteni su na vrhovima dugih i kratkih krakova X kromosoma te su potpuno homologni s ekvivalentnom regijom na Y kromosomu. Ovi geni izbjegavaju inaktivaciju na inaktiviranom X kromosomu što omogućava dvije aktivne kopije gena koje su važne za normalan ženski razvoj (16,17).

Drugo, hormonski faktori imaju bitnu ulogu jer neaktivirani geni s X kromosoma doprinose razvoju i održavanju tkiva jajnika te prerana degeneracija tkiva jajnika rezultira nedostatnim količinama estrogena (18).

Povremeno se blaži oblici bolesti ne detektiraju do odrasle dobi, a pritom se najčešće radi o mozaičnom obliku Turnerovog sindroma. U tom slučaju druga linija stanica je 46, XX (očituje se blažom kliničkom slikom), stanična linija s strukturnom anomalijom X kromosoma (npr. izokromosom) ili linija stanica koja ima djelomični Y kromosom kojem nedostaju regije koje određuju spol (engl. *sex determining region Y*, SRY). Prstenasti ili ring X kromosom vrlo je rijetka anomalija koja rezultira težom kliničkom slikom sa značajnim generaliziranim poremećajem u učenju (19).

1.2.2. Fenotipska obilježja sindroma

Prenatalno se Turnerov sindrom dijagnosticira većinom akcidentalno amniocentezom plodove vode ili biopsijom korionskih resica koje su najčešće učinjene zbog nekih drugih opstetričkih razloga. Prenatalno se ultrazvučnim pregledom mogu vizualizirati zadebljanje nuhalnog nabora, cistični higrom, anomalije bubrega i anomalije lijevog srca što može pobuditi sumnju da se radi o plodu s Turnerovim sindromom.

U neonatalnom periodu prisustvo kongenitalnog limfedema šaka i stopala, kožnih nabora vrata ili niske insercije linije kose sugeriraju da bi isto tako moglo biti riječ o djetetu s Turnerovim sindromom. Deformiteti ušiju, displastični nokti, cubitus valgus, kratke metakarpalne kosti, široko postavljene bradavice i mikrognatija uz visoko nepce također mogu biti prisutni već po rođenju kao dio kliničke prezentacije (slika 3).



Slika 3. Bolesnica s Turnerovim sindromom i dismorfičnim licem: okruglo lice, male kose oči, hipertelorizam, ptoza kapaka, mikrognatija, dugi filtrum, otopostatične i malformirane uške. Izvor: arhiva Klinike za dječje bolesti KBC-a Split (dobivena privola roditelja za objavu fotografije).

Intrauterini zastoje rasta, niska stopa rasta tijekom dojenačke dobi i djetinjstva te izostanak rasta tipičnog za pubertetsku dob uobičajeni su. U nekim slučajevima nizak rast u dojenačkoj dobi i u ranom djetinjstvu može biti jedina klinička manifestacija bolesti (9).

Najupečatljivija karakteristika Turnerovog sindroma jest nizak rast povezan s delecijom distalnog dijela kraka X kromosoma. Ova regija (pseudoautosomalna regija 1, PAR1) sadržava takozvani *SHOX* gen koji je važan za normalan rast u visinu, a mora biti prisutan u dvije kopije i u muške (Y kromosom ima gen ekvivalentan onom na X kromosomu) i u ženske jedinke da bi rast u visinu bio normalan (20). Žene s Turnerovim sindromom u prosjeku su 20 centimetara niže od svoje ciljne visine, imaju povećan omjer struka i bokova (engl. *Waist to hip ratio*, WHR),

često povećan indeks tjelesne mase (engl. *Body mass index*, BMI) te povećan udio visceralne masti u odnosu na zdravu žensku populaciju (21,22). Hormon rasta dokazano povećava krajnju visinu te se koristi kao dio standardne terapije bolesnica iako ne postoje točne smjernice kada treba započeti s terapijom. Da bi se postigla prosječna visina zdrave odrasle osobe, preporuča se započeti terapiju hormonom rasta čim se primjeti zaostajanje u rastu na percentilnim krivuljama rasta (9).

Također, Turnerov sindrom prati hipergonadotropni hipogonadizam u skoro svih bolesnica, a vodi do primarne ili sekundarne amenoreje i na kraju do steriliteta. Samo mali broj bolesnica bude fertilno. Točan mehanizam u pozadini ovog fenotipa je nepoznat, ali ubrzani gubitak oocita jajnika prisutan je već tokom fetalnog razvoja (23). Jajnici žena s Turnerovim sindromom opisuju se kao fibrozni tračci, a sastoje se od fibroznog tkiva u koje je, ako postoje, uklopljeno nekoliko folikula. Serumske razine FSH i LH povišene su, dok su razine estradiola niske (9).

Spontani razvoj dojki tijekom puberteta prisutan je u 21 do 50% adolescentica s Turnerovim sindromom, a spontane menarhe u samo 15 do 30%. Napomenimo da pubertalni razvoj jako ovisi o kariotipu, primjerice samo 2 do 3% žena s kariotipom 45, X ima redovite menstrualne cikluse, a dio njih ipak prestane menstruirati (sekundarna amenoreja) kroz nekoliko godina. Hormonska nadomjesna terapija estrogenom i gestagenom nužna je za svaku bolesnicu kako bi se postigao razvoj ženskih sekundarnih spolnih obilježja, normalna veličina maternice i najveća gustoća kostiju (24-26). Znakovi spontanog puberteta, mlađa dob, mozaični kariotip kao i uredne razine FSH i anti-Mullerovog hormona pozitivno koreliraju s većom vjerojatnošću postojanja vijabilnih folikula u jajnicima (27). Samo 5 do 7% žena s Turnerovim sindromom spontano zatrudni bez intervencije specijalista za plodnost i to su većinom mozaični oblici Turnerovog sindroma, iako su opisane spontane trudnoće i u 45, X tipu (28-31).

Stopa spontanih pobačaja u žena s Turnerovim sindromom jako je visoka (29,30).

Lijevostrane anomalije srca najozbiljnije su kliničke manifestacije povezane sa sindromom. Bolesti aortalne valvule prisutne su u 20 do 30 % bolesnica, dok je koarktacija aorte prisutna u 3 do 10% njih (9). Najčešća kongenitalna anomalija srca je bikuspidna aortalna valvula prisutna u oko 25% bolesnica (32). Od ostalih kongenitalnih anomalija među češćima su

koarktacija aorte, anomalni utok plućnih vena, subaortalno suženje, displastična mitralna valvula i anomalije koronarnih arterija (33,34). Odrasle žene imaju veći rizik za obolijevanje od hipertenzije, bolesti koronarnih krvnih žila, zatajenja srca i disekcije aorte. Rizik od disekcije aorte veći je 100 puta u odnosu na opću populaciju. Prema aktualnim preporukama sve novodijagnosticirane bolesnice trebaju biti evaluirane od strane kardiologa zbog učestalosti kardiovaskularnih anomalija (35).

Neku od anomalija bubrega ima 30 do 50% bolesnica, a najčešća anomalija jest potkovasti bubreg, a slijede ga na drugom mjestu renalne vaskularne anomalije. Preporuča se učiniti ultrazvučni pregled bubrega čim se postavi dijagnoza (9).

Žene s Turnerovim sindromom u većem su riziku od obolijevanja od autoimunskih bolesti, uključujući hipotireozu i celijakiju (9).

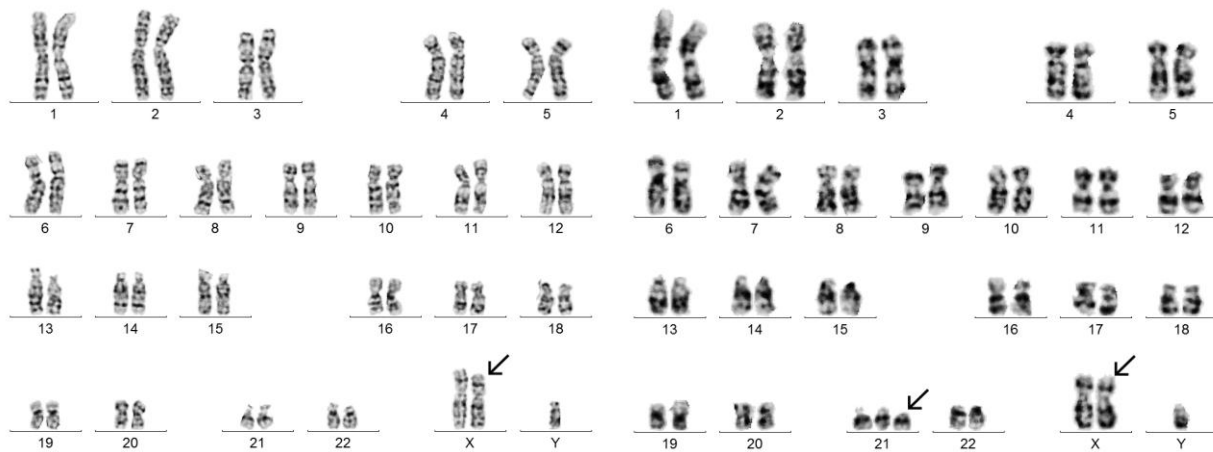
Gubitak sluha jedan je od glavnih problema žena s Turnerovim sindromom i znatno narušava kvalitetu svakodnevnog života. Sensorineuralni gubitak sluha najčešća je vrsta gubitka sluha, a zahvaća oko polovine odraslih bolesnica te je od neizmjerne važnosti na vrijeme ga otkriti i omogućiti bolesnicama nošenje slušnog aparata (36).

U pogledu kognitivnog razvoja, žene s Turnerovim sindromom imaju normalnu verbalnu inteligenciju, ali postoji određeni deficit u vizualno-prostornim sposobnostima (npr. sposobnost da dovrše slagalicu). Obično su slabijih aritmetičkih sposobnosti te im može nedostajati osnovno poimanje brojeva (37,38). Manjkavosti u neverbalnoj inteligenciji tipične su za sindrom i pronađene su u 80 % slučajeva monosomije X kromosoma (39). Rizik za razvoj autizma povećan je i do 500 puta u žena s monosomijom X kromosoma u usporedbi s ženama normalnog kariotipa (40).

1.3. Klinefelterov sindrom

1.3.1. Učestalost, kariotip i genetska pozadina sindroma

Klinefelterov sindrom muška je aneuploidija spolnih kromosoma učestalosti 1 na 500 živorođene muške djece (41). Sindrom je povezan s postojanjem dodatnog X kromosoma koji je jednakom vjerojatnošću majčinog ili očevog podrijetla (Slika 4) (42,43).



Slika 4. Kariogramovi dvaju bolesnika od kojih prvi ima klasičnu formu kariotipa Klinefelterovog sindroma (47, XXY), a drugi bolesnik uz dodatan X kromosom ima i trisomiju 21. Kromosoma (48, XXY, +21) (Izvor: arhiva Citogenetskog laboratorija KBC-a Split).

Fenotip je prvi opisao Harry Klinefelter 1942. godine, 17 godina prije otkrića genetske pozadine sindroma. Fenotipske karakteristike sindroma često nisu prepoznatljive do puberteta i vrlo su raznolike. Visoki rast s dugim udovima je uobičajen te je razvoj testisa neadekvatan što rezultira neplodnošću. Ako bolest nije prepoznata u djetinjstvu zbog npr. poteškoća u učenju, može proći neopaženo sve do odrasle dobi kada se otkriva tj. dijagnosticira pri obradi neplodnosti. Drži se da čak dvije trećine slučajeva ne budu nikad klinički prepoznati (44).

Postoji velika varijabilnost među kognitivnim i bihevioralnim fenotipovima istog sindroma, ali tome razlog nije mozaicizam jer je mozaicizam jako rijetka pojava u ovom sindromu. Klinefelterov sindrom jedina je kromosomska anomalija koja u znatnom postotku

(50%) nastaje zbog nerazdvajanja u paternalnoj prvoj mejotskoj diobi. Ova aneuploidija nastaje tijekom mejotske diobe ili u ranom postzigotnom razvoju, a rizični čimbenici su starija dob majke i oca. Otprilike 60% plodova s kariotipom 47, XXY rezultira živorođenjem (41).

1.3.2. Fenotipska obilježja sindroma

Bolesnike s Klinefelterovim sindromom karakteriziraju visok rast, mali testisi, ginekomastija u kasnom pubertetskom razdoblju, ginoidni izgled zdjelice (široki bokovi) i oskudna tjelesna dlakavost kao znakovi nedostatka androgena s niskom serumskom razinom testosterona i s povišenom razinom gonadotropina. Također su prisutne azoospermija i oligospermija s hijalinizacijom i fibrozom seminifernih kanalića testisa (44,45). Razine manjka testosterona mogu jako varirati stoga se klinički fenotip može kretati od gotovo eugonadizma do jako teškog hipogonadizma. Dok većina bolesnika kroz pubertet prođe s blagim simptomima i postiže normalnu veličinu penisa, njih čak 70% navodi probleme s libidom i potencijom već u dobi od 25 godina (46).

Nedostatak testosterona također može uzrokovati i blažu anemiju. Rast brade i dlakavost kao sekundarne spolne karakteristike često su oskudni. U liječničkim kartonima često se navode boli u lumbalnom dijelu te bolesti muskuloskeletnog sustava zbog nastupa osteopenije i osteoporoze (47,48).

U predpubertetskih bolesnika nema simptoma koji bi pouzdano ukazivali na to da se radi o Klinefelterovom sindromu. Nespušteni testisi prisutni su u četvrtini slučajeva što je znatno češće nego u zdrave muške djece (49).

Sindrom nije povezan s generaliziranim intelektualnim poremećajem, ali postoje relativni deficiti u verbalnim vještinama, pogotovo onima koji služe za čitanje i jezično sporazumijevanje (4,9). Neverbalne sposobnosti nisu umanjene, a 75% dječaka ima poteškoća s učenjem što djelomično može biti rezultat poremećaja (deficita) pozornosti (49,50).

Muškarci s Klinefelterovim sindromom imaju poteškoća u uspostavljanju socijalne interakcije. Mogu se činiti intovertiranima, anksioznima, impulzivnima, tihima, nenametljivima i povučenima (8).

Mnogi muškarci konzultiraju liječnike i budu dijagnosticirani tek kada se pojave problemi s nemogućnošću osnivanja obitelji. Azoospermija je prisutna u više od 90% slučajeva, dok preostalih 10% ima spermije smanjene pokretljivosti i izmijenjene morfologije. Spontano očinstvo u ovih bolesnika iznimno je rijetko (44).

Bolesnici s Klinefelterovim sindromom zahtijevaju cjeloživotno praćenje i trebaju biti liječeni testosteronom u slučaju hipogonadizma. Pozornost osobito treba biti usmjerena na adekvatnu titraciju doze testosterona u liječenih jer većina ipak ima blagi nedostatak testosterona kojeg najčešće prati blaža klinička slika. Na kraju, skrb treba uključivati prevenciju i liječenje komorbiditeta (51).

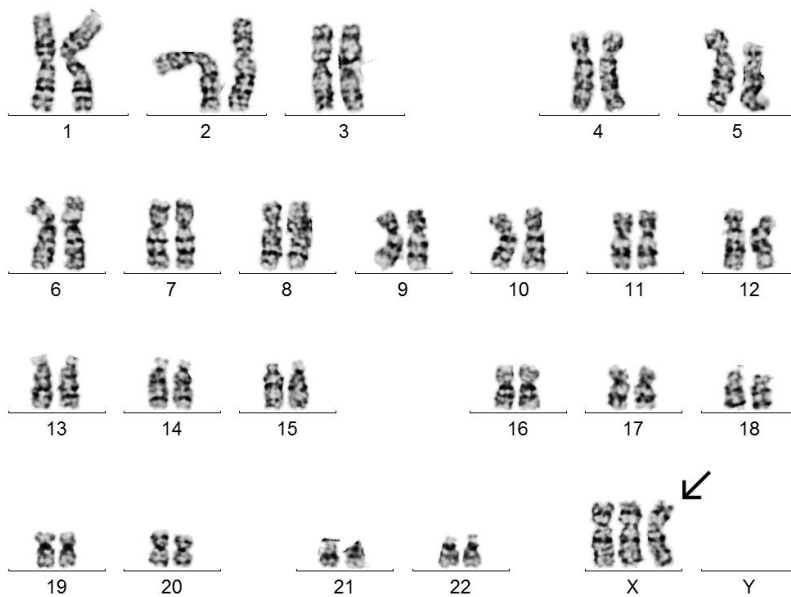
1.4. Triplo X sindrom

1.4.1. Učestalost, kariotip i genetska pozadina sindroma

Triplo X sindrom aneuploidija je spolnih kromosoma u kojoj ženske jedinke imaju tri odnosno dodatni X kromosom. Sindrom je prvi put opisan 1959. god. u tridesetpetogodišnje djevojke s normalnim intelektualnim sposobnostima koja je manifestirala sekundarnu amenoreju u dobi od 19 godina (52).

Probirne su studije novorođenčadi pokazale da je incidencija trisomije X kromosoma 1 na 1000 živorođene ženske djece, no samo se 10% slučajeva klinički utvrđuje. Postoji značajna razlika među fenotipovima, pri čemu se neke bolesnice manifestiraju blagom kliničkom slikom, a neke imaju značajno izražene fizičke i psihološke karakteristike sindroma (53).

U identificiranim slučajevima dijagnoza se postavlja amniocentezom ili biopsijom korionskih resica prenatalno ili u postnatalnom razdoblju primjenom standardne kariotipizacije kao kliničke obrade u slučaju hipotonije, zastoja u rastu, specifičnih fizičkih karakteristika ili kognitivnih i bihevioralnih poteškoća. Iako je nemozaični oblik 47, XXX najčešći kariotip, mozaicizam je prisutan u 10% slučajeva i može imati više kombinacija kao što su 46, XX/47, XXX ili 47, XXX/48, XXXX te kombinacije koje sadržavaju stanične linije sindroma Turner, npr. 45, X/47, XXX ili 45, X/46, XX/47, XXX (Slika 5) (54).



Slika 5. Kariogram bolesnice s klasičnom formom kariotipa triplo X sindroma (Izvor: arhiva Citogenetskog laboratorija KBC-a Split).

Najčešći uzrok trisomije X kromosoma jest nerazdvajanje tokom mejoze te u oko 20% slučajeva ono nastaje postzigotski, tj. nakon oplodnje (14,53).

Prevelika ekspresija gena koji izbjegavaju inaktivaciju X kromosoma vjerojatno je zaslužna za fenotipska obilježja triplo X sindroma (8,55,56). Primjerice, haploinsuficijencija *SHOX* gena u PAR1 regiji povezana je s niskim rastom i karakteristična je za Turnerov sindrom (45, X), dok povećana ekspresija istih gena zbog dodatnog X kromosoma doprinosi visokom rastu koji je zamijećen u bolesnica s ovim sindromom, ali i u Klinefelterovom sindromu (47, XXY) Zaključak je da isti mehanizam generira visok rast u žena s trisomijom X kromosoma i muškaraca s Klinefelterovim sindromom (57).

1.4.2. Fenotipska obilježja sindroma

Značajne dismorfije lica i upečatljive fizičke karakteristike obično nisu povezane s triplo X sindromom, međutim mogu biti prisutni manji fizički nalazi uključujući epikantus, hipertelorizam, nagib palpebralnog rasporka prema gore, klinodaktiliju, preklapanje prstiju, ravna stopala i pectus excavatum. Hipotonija te hiperomobilnost zglobova mogu također biti prisutni. Porođajna masa i duljina normalne su za gestacijsku dob, dok se u ranom djetinjstvu i u adolescenciji zamjećuje da je većina bolesnica iznad 75. percentilne krivulje rasta (58,59).

Iako u većini slučajeva veći medicinski problemi nisu prisutni, neki mogu biti povezani s trisomijom X kromosoma. Najčešće su to anomalije genitourinarnog trakta, od jednostrane ageneze bubrega i bubrežne displazije do anomalija jajnika (60). Kongenitalne srčane mane također su opisivane uključujući slučajeve atrijskih i ventrikularnih septalnih defekata, pulmonalne stenoze i koarktacije aorte (53,61).

Studije opisuju da abnormalnosti u EEG-u i konvulzivni poremećaji u trisomiji X kromosoma variraju u pojavnosti od 0 do 65 % ovisno o kojoj se kohortnoj studiji radi i o načinu kako se bolest utvrđivala. Međutim, najveće kohortno istraživanje pokazuje da su klinički manifestni konvulzivni (epileptični) napadaji prisutni u oko 15% ispitivanih, a uključuju apsans, djelomične i generalizirane napadaje s dobrim odgovorom na standardnu antikonvulzivnu terapiju (53,62,63).

Vrijeme nastupa puberteta i seksualni razvoj najčešće su normalni u žena s trisomijom X kromosoma, no opisani su slučajevi disgeneze jajnika i maternice u djece i mlađih odraslih sa sindromom. Prerano zatajenje jajnika (prijevremena menopauza) stanje je u kojem funkcije jajnika, poput proizvodnje hormona te razvoja oocita, oslabe prije dobi u kojoj se tipično nastupa menopauza. Postoje mnogobrojni prikazi slučaja koji opisuju žene s trisomijom X koje manifestiraju prerano zatajenje jajnika s endokrinološkim nalazom hipergonadotropnog hipogonadizma (52,64,65). Jedna studija koja je provodila genetski screening žena s prijevremenim zatajenjem jajnika identificirala je trisomiju X kromosoma u 3% slučajeva (66).

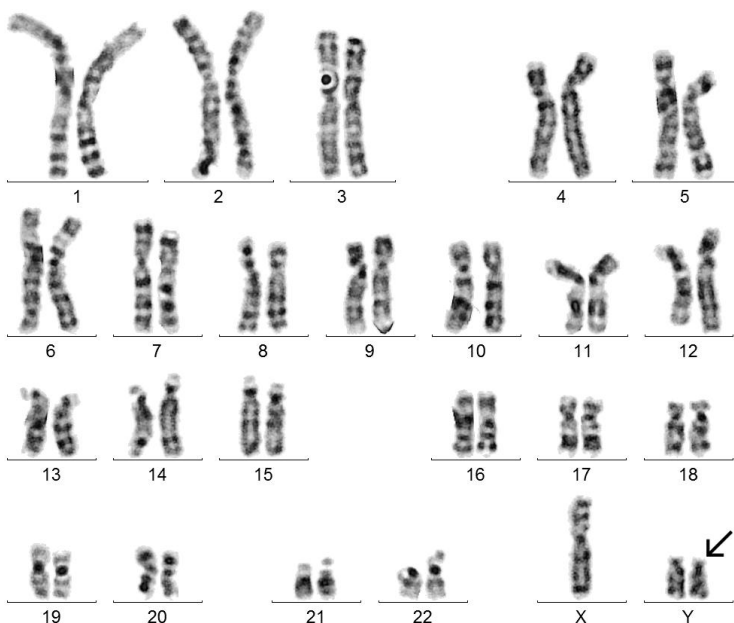
Pregled bihevioralnih fenotipova u bolesnica s trisomijom X pokazao je prekomjernu aksioznost, depresiju i poremećaje pozornosti (67). Nekih 25 do 30 % njih ima ADHD s poremećajima u vidu nepažnje i lakog skretanja pozornosti (68).

Postoje značajne razlike u kognitivnom razvoju bolesnika. Većina njih ima prosječan IQ, dok prosječno 5 do 10 % bolesnika ima značajno smanjene intelektualne sposobnosti (68). Imaju bolji uspjeh u rješavanju neverbalne problematike u usporedbi s verbalnom, ali postoje i one koje su manjkave na oba polja (69). Primjećeno je da je njihova relativno slabija razvijenost verbalne komponente naspram neverbalne slična kognitivnim profilima Klinefelterovog i 47, XYY sindroma (4,70).

1.5. XYY sindrom

1.5.1. Učestalost, kariotip i genetska pozadina sindroma

XYY sindrom ima incidenciju od 1 na 850 do 1000 živorođene muške djece (71,72). XYY sindrom rezultat je postojanja dodatne kopije Y kromosoma (Slika 6).



Slika 6. Kariogram bolesnika s klasičnom formom kariotipa XYY sindroma (Izvor: arhiva Citogenetskog laboratorija KBC-a Split).

Nerazdvajanje Y kromosoma obično se događa tijekom druge mejotske diobe, ali može se zbiti i tokom ranog postzigotskog dijeljenja stanica (14).

Za razliku od Klinefelterovog sindroma, XYY sindrom nije udružen s testikularnom patologijom ni sa smanjenim serumskim razinama testosterona. Fenotip koji uključuje visoki rast, poremećaje ponašanja i blago kognitivno zaostajanje prije svega se pripisuje povećanoj ekspresiji određenih gena zbog postojanja dodatnog Y kromosoma. Primjećeno je da postoji značajna sličnost među fenotipovima Klinefelterovog, XXYY i XYY sindroma, a drži se da je za to odgovorno djelovanje više homolognih gena eksprimiranih sa X i Y kromosoma, pogotovo iz pseudoautosomalnih regija (56).

1.5.2. Fenotipska obilježja sindroma

Karakteristike XYY sindroma jesu relativno visok rast sličan onome u Klinefelterovom sindromu te neurološke, kognitivne i bihevioralne promjene. Funkcija testisa, razine hormona te plodnost najčešće nisu narušene, što nije slučaj u Klinefelterovom sindromu.

Muškarci s XYY imaju nešto veći opseg glave (73-75). Veći opseg glave tj. makrocefalija povezuje se s poremećajima autističnog spektra te je pronađena značajno viša stopa autizma u dječaka s XYY sindromom (76-78).

Visoki rast uočljiv je u gotovo svih dječaka, pogotovo nakon navršene šeste godine života. Povećana tjelesna masa prisutna je u gotovo svih, s naglaskom na centralni tip pretilosti. Nastup i razvoj puberteta su normalni, a u ranom pubertetu testisi su nešto veći s obzirom na dob. Mišićni tonus smanjen je u polovine bolesnika i uobičajene fizikalne karakteristike uključuju klinodaktiliju, hipertelorizam, makroorhiju i blagi tremor. Konvulzivni napadaji, astma i dentalni problemi učestaliji su u ovih bolesnika u odnosu na zdravu populaciju (79).

Muškarci i žene pokazuju seksualni dimorfizam i u veličini zubne krune. Naime, u dosadašnjim istraživanjima pokazano je da je kruna trajnih zubiju veća u muškaraca nego u žena, a ista činjenica vrijedi i za veličinu krune mliječnih zubiju. Studije na ženama i muškarcima normalnog kariotipa, ali i one provedene na bolesnicima s aneuploidijama spolnih kromosoma navode postojanje genetskih faktora na X i Y kromosomima koji bi mogli utjecati na rast i razvoj krune zuba. Smatra se da su faktori unutar Y kromosoma oni koji imaju efekt promotora na različite procese rasta te sudjeluju u formiranju zubne cakline i, utjecajem na staničnu proliferaciju, na razvoj dentina. Debljine cakline i dentina u XYY muškaraca i muškaraca

urednog kariotipa ne pokazuju značajnu razliku. Jedina iznimka pronađena je uspoređujući muškarce s XYY sindromom i njihove muške srodnike urednog kariotipa gdje je pokazano da tanju caklinu imaju oni s dodatnim Y kromosomom (80).

Veliki dio muškaraca s dodatnim Y kromosomom manifestira hipeaktivnost, smanjenu pozornost i impulzivnost, a više od dvije trećine zadovoljavaju kriterije za ADHD (75,78). Poteškoće socijalne prirode su česte. Neki od poremećaja unutar autističnog spektra ima 36% bolesnika sa sindromom (78).

1.6. Pregled dosadašnjih istraživanja

Bahillo-Curieses i sur. u studiji provedenoj na uzorku od 42 bolesnice pedijatrijske dobi s dijagnozom Turnerovog sindroma navode da je niski rast u 87,1% slučajeva razlog zbog kojeg se traži liječnička pomoć. Najčešći komorbiditeti vezani za sindrom su oftalmološke prirode (50%) te kardiovaskularne anomalije prisutne u 23,8% (81).

Simm i sur. proveli su studiju na uzorku od 117 ženske djece s Turnerovim sindromom te navode da je njih 7 prenatalno dijagnosticirano amniocentezom, 27 postnatalno, 10 tijekom prve godine života, 4 u ranom djetinjstvu, 11 u predškolskoj dobi, a čak 58 dijagnosticirano je poslije šeste godine života što čini skoro polovinu ispitanica. Limfedem (26 slučajeva), dismorfične karakteristike (14 slučajeva) i anomalije srca (6 slučajeva) razlog su kariotipizaciji provedenoj tijekom prve godine života, dok se s povećanjem dobi sindrom dijagnosticira najčešće na temelju niskog rasta (66 od 73 slučaja) (82).

Orbananos i sur. provode studiju na 42 žene s Turnerovim sindromom u dobi od 2 do 38 godina te navode da je niski rast bio najčešći razlog konzultiranja liječnika (54%) (83).

U tuniškoj studiji Elleuch i sur. na uzorku u 49 žena s Turnerovim sindromom u dobi od 1 dan do 42 godine navode da je 24% bolesnica dijagnosticirano u odrasloj dobi. Nizak rast primjećen je u 85% slučajeva, a zakašnjeni pubertet prisutan je u 62,4% slučajeva. Rezultati pokazuju visoku učestalost autoimunih bolesti (84).

Akcan i sur. provode studiju na 23 dječaka s Klinefelterovim sindromom te navode da je u njih 15 (65,2%) dijagnosticirano prenatalno. Od ostalih 8 dječaka 3 su se prezentirala

skrotalnom hipospadijom (14,3%), 2 retencijom testisa (9,5%), 1 niskim rastom (4,8%), 1 mikropenisom (4,8%) te 1 govornim poteškoćama (4,8%). Njih 20 (86,9%) ima kariotip 47, XXY (85).

Asirvatham i sur. u svojoj retrospektivnoj studiji imaju uzorak od 44 muškarca s Klinefelterovim sindromom, od čega je njih 17 mlađe od 18 godina (38,6%). Klinička prezentacija pedijatrijske populacije uključuje anomalije srca u 29,4% slučajeva, dismorfiju u 23,5%, hipogonadizam u 17,6%, visoki rast u 11,8% te kriptorhizam u 5,9%. Među odraslima njih 59,2% prezentira se hipogonadizmom te 20,4% njih ima primarni infertilitet što znači da se dvije trećine bolesnika dijagnosticira u odrasloj dobi, a najčešće se prezentiraju hipogonadizmom (86).

Pralea i sur. u studiji provedenoj na 20 odraslih muškaraca s Klinefelterovim sindromom navode da se svi prezentiraju s malim spolovilom, malim testisima, slabo razvijenim sekundarnim spolnim karakteristikama, dugim nogama, a kratkim trupom, azoospermijom, infertilitetom i povišenom razinom gonadotropina u urinu. Ginekomastija je prisutna u 14 bolesnika (87).

Wigby i sur. u studiji provedenoj na uzorku od 74 žene s trisomijom X kromosoma u dobi od 6 mjeseci do 24 godine uspoređuju ishode 44 žene (59,5%) koje su dijagnosticirane prenatalno s ishodom onih 30 koje su dijagnosticirane postnatalno, većinom zbog neurorazvojnog zaostajanja. Zajedničke karakteristike uključuju hipertelorizam, epikantus, klinodaktiliju i hipotoniju. Stope ADHD-a (52,2% vs. 45,5%) i poremećaja učenja (39,1% vs. 36,3%) ne razlikuju se značajno među skupinama. Prenatalno dijagnosticirana skupina pokazala je bolje verbalne sposobnosti i viši opći indeks sposobnosti (88).

Linden i sur. u studiji provedenoj na uzorku od 11 žena s trisomijom X kromosoma u dobi od 15 do 24 godine koje su praćene od rođenja navode da se u drugoj godini života jasno uočavaju razvojna kašnjenja govora i jezika te da poremećaji u govoru i jeziku, manjak koordinacije, slab uspjeh u školi i nezrelo ponašanje perzistiraju tokom cijelog školovanja. Djevojke s 47, XXX kariotipom generalno su više od svojih vršnjakinja, a u 7 od 11 promatranih bolesnica dijagnosticirana je neka vrsta psihijatrijskog poremećaja tokom adolescencije.

Varijacije među fenotipima su velike - jedna bolesnica pohađa fakultet, dok je jedna mentalno retardirana (58).

U studiji provedenoj na uzorku od 90 muškaraca s XYY sindromom Bardsley i sur. navode da je visina svih ispitanika bila viša od prosječne. Makrocefalija je primjećena u 28 od 84 (33%), hipotonija u 57 od 90 (63%), klinodaktilija u 47 od 90 (52%) i hipertelorizam u 53 od 90 (59%) slučajeva. U 50% slučajeva postoji povećanje testisa, a veća je incidencija astme, konvulzivnih napadaja, tremora i poremećaja autističnog spektra u odnosu na opću populaciju. Prenatalno dijagnosticirani dječaci s ovim sindromom imaju značajno bolje rezultate kognitivnih testiranja i manju stopu poremećaja autističnog spektra ($P < 0.01$) (79).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja

1. Odrediti učestalost bolesnika s aneuploidijom spolnih kromosoma među kariotipiziranim bolesnicima u KBC Split.
2. Istražiti povezanosti fenotipova bolesnika sa specifičnim poremećajem spolnih kromosoma.
3. Istražiti fenotipove svakog specifičnog sindroma prema dobi i kariotipu.
4. Izdvojiti najučestalije specifične aneuploidije spolnih kromosoma u skupini bolesnika s malignim bolestima hematološkog sustava i u toj skupini usporediti konstitucijski kariotip sa stečenim klonalnim promjenama.
5. Dobivene podatke usporediti s podacima iz literature.

2.2. Hipoteza

Dob i varijanta kariotipa bolesnika utječu na fenotip svake specifične aneuploidije spolnih kromosoma.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Uključeno je 75 bolesnika u kojih je standardnom kariotipizacijom dokazan specifičan poremećaj aneuploidije spolnih kromosoma.

Isključeni su ispitanici u kojih je dokazan somatski mozaicizam spolnih kromosoma u koštanoj srži, a u perifernoj krvi dokazan uredan kariotip.

3.2. Ustroj istraživanja

Provedeno je retrospektivno presječno istraživanje analiziranjem podataka 75 bolesnika s aneuploidijama spolnih kromosoma pri Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1.1.2010. do 31.12.2019. godine. Ispitanici su bili upućeni na kariotipizaciju od sljedećih specijalista/subspecijalista: urologa, ginekologa, neonatologa, otorinolaringologa, internista hematologa, neuropedijatra, pedijatra endokrinologa, internista endokrinologa i dječjih kirurga.

3.3. Metode prikupljanja podataka

Podatci su prikupljeni iz arhive Klinike za dječje bolesti KBC-a Split pri Ambulanti medicinske genetike i Citogenetičkog laboratorija u kojoj je u proteklih 10 godina kariotipizirano 8445 bolesnika i provedeno genetičko testiranje prema indikacijama navedenih specijalista/subspecijalista.

3.4. Mjerenja i druga opažanja

Promatrani podaci su:

- a) spol i dob ispitanika
- b) fenotipske značajke
- c) nalazi standardnog kariotipa

Ispitanici su prema nalazu kariotipa podijeljeni u 4 najčešća sindroma koji spadaju u aneuploidije spolnih kromosoma: Turnerov, Klinefelterov, triplo X i XYY sindrom. Odredit će

se i učestalost ispitanika s aneuploidijom spolnih kromosoma među kariotipiziranim bolesnicima u KBC Split.

3.5. Etička načela

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.). Pristupnica i njen mentor uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja, koje je studiju odobrilo rješenjem br. 2181-147-01/06/M.S.-20-02.

3.6. Statistička analiza podataka

Statistička analiza provedena je softverskim paketom SPSS for Windows ® (verzija 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) i Microsoft Excel za Windows Version 11.0 (Microsoft Corporation). Statistička obrada razlika u učestalosti aneuploidija spolnih kromosoma ove studije i dosadašnjih istraživanja provedena je pomoću *Fisher's exact* testa i prikazana vrijednošću *P*. Rezultati su se interpretirali na razini značajnosti $P \leq 0.05$ uz korištenje statističkog paketa Statistica 12.0 (StatSoft, Tulsa, SAD).

4. REZULTATI

Retrospektivnim pregledom 8445 kariotipa u periodu od 10 godina pronađeno je 79 kariotipova sa specifičnim poremećajem spolnih kromosoma, a uključuju kariotipove 75 bolesnika i 4 kariotipa pobačenih plodova s monosomijom X kromosoma.

Studija uključuje 75 kariotipiziranih bolesnika od čega su 34 bolesnika dječje dobi, a 41 odrasle dobi, a učestalost bolesnika s aneuploidijom spolnih kromosoma među kariotipiziranim bolesnicima u KBC Split iznosi 0,9%.

Raspodjela ispitanika po dobnim skupinama i spolu prikazana je u Tablici 1.

Tablica 1. Distribucija svih bolesnika s aneuploidijom spolnih kromosoma prema dobi i spolu

| Karakteristike skupine | Djeca | Odrasli | Ukupno |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Broj ispitanika (No) (%) | 34 (45%) | 41 (55%) | 75 (100%) |
| Spol M/Ž* (No) (%) | 16/18 (53%) | 21 (51%)/20 | 37/38 (51%) |

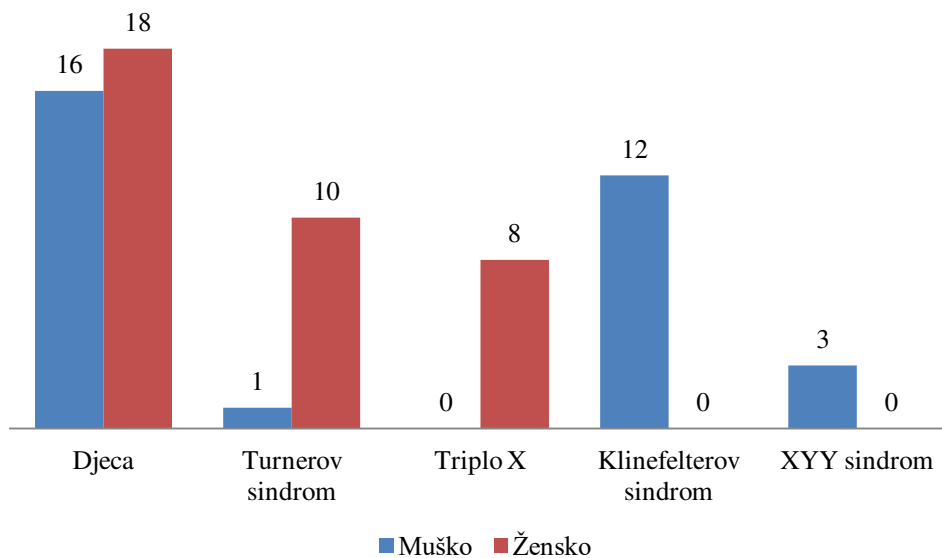
*M=muško; Ž=žensko

Od 75 bolesnika nešto veća učestalost aneuploidije spolnih kromosoma pronađena je u odrasloj dobi (55%), dok obje dobne skupine prikazuju približno jednaku spolnu distribuciju (Tablica 1).

Tablica 2. Distribucija svih bolesnika s aneuploidijom spolnih kromosoma prema dobi i kariotipu

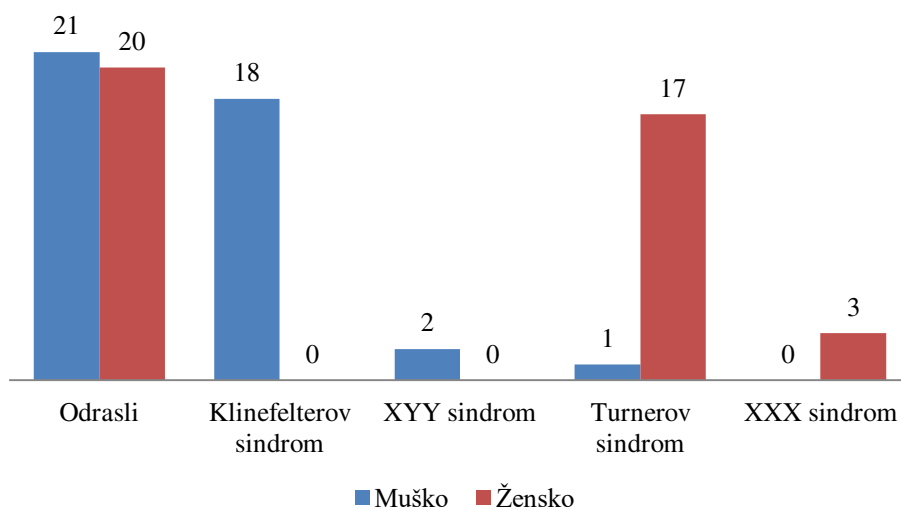
| Klinički sindrom | Kariotip | Djeca | Odrasli | Ukupno (No) |
|-----------------------|---------------------------|-------|---------|-----------------|
| Turner sindrom | 45, X | 4 | 0 | 4 (14%) |
| | 45, X/46, XX | 1 | 13 | 14 (49%) |
| | 45, X/46, X, i(X)(q10) | 2 | 0 | 2 (7%) |
| | 46, X, del(X)(p10) | 1 | 0 | 1 (3%) |
| | 45, X/46, XY | 2 | 1 | 3 (10%) |
| | 45, X/47, XXX | 1 | 4 | 5 (17%) |
| Triplo X sindrom | 47, XXX | 6 | 0 | 6 (55%) |
| | 46, XX/47, XXX | 1 | 1 | 2 (18%) |
| | 47, XXX, t(4;8;9) | 1 | 0 | 1 (9%) |
| | 47, XXX, t(9;22) | 0 | 2 | 2 (18%) |
| Klinefelterov sindrom | 47, XXY | 11 | 14 | 25 (83%) |
| | 47, XXY/46, XY | 0 | 3 | 3 (10%) |
| | 47, XXY/46, XX,-Y | 0 | 1 | 1 (3,5%) |
| | 48, XXY, +21 | 1 | 0 | 1 (3,5%) |
| XYY sindrom | 47, XYY | 3 | 2 | 5 (100%) |

Iz Tablice 2. vidljivo je da su dva najčešća klinička sindroma Turnerov i Klinefelterov sindrom s gotovo jednakom učestalošću. Turnerov sindrom pronađen je u 38,7 % bolesnika, a od toga gotovo polovina bolesnika je mozaičnog kariotipa i većina njih je odrasle dobi. Klinefelterov sindrom pronađen je u 40% bolesnika i to su uglavnom bolesnici s klasičnim kariotipom XXY i u odraslih i u djece (83%), dok je mozaični kariotip puno rjeđi. Treći po učestalosti je triplo X sindrom, a najčešća varijanta kariotipa jest 47, XXX prisutna u 6 ispitanica (55%), mahom dječje dobi. Narjeđa aneuploidija spolnih kromosoma je ona s dodatnim Y kromosomom (6,6%), a svi imaju klasičnu varijantu XYY kariotipa.



Slika 7. Distribucija skupine djece po spolu i tipu aneuploidije spolnih kromosoma

Od 16 muške djece većina njih (75%) ima Klinefelterov sindrom, 19% ima XYY sindrom te jedan dječak ima Turnerov sindrom. Od 18 ženske djece njih 10 (55%) ima Turnerov sindrom (uključujući monosomiju X, mozaične i strukturne anomalije X kromosoma) te 8 (45%) ima triplo X sindrom (slika 7).



Slika 8. Distribucija skupine odraslih ispitanika po spolu i tipu aneuploidije spolnih kromosoma

U skupini od 21 muškarca većina (86%) ima Klinefelterov sindrom, samo 9% ima XYY sindrom, a jednom muškarcu je dijagnosticiran Turnerov sindrom. U skupini od 20 odraslih žena njih 17 (85%) ima Turnerov sindrom te 3 (15%) imaju XXX sindrom (slika 8).

Tablica 3. Distribucija fenotipova bolesnika s Turnerovim sindromom prema dobi bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze

| Fenotip | Dob bolesnika | | | | | | | | Ukupno (No) |
|--------------------------|----------------|-----------------|---------|---------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| | Prenatalno dg. | Postnatalno dg. | 1-3 god | 3-5 god | 6-18 god | 19-35 god | 36-45 god | 46-62 god | |
| Niski rast (No) | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| Habitualni pobačaji (No) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 2 | 0 | 6 |
| Infertilitet* (No) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 1 | 1 | 10 |
| Ostale dijagnoze¶ (No) | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 6 |
| Ukupno (No) | 1 | 1 | 2 | 0 | 7 | 12 | 3 | 3 | 29 |

*Infertilitet: sterilitet, oligomenoreja, policistični jajnici, prijevremena menopauza, hipotrofija testisa; ¶Ostale dijagnoze: higrom vrata, stigmata Turnerovog sindroma, hipotoni sindrom, potkovasti bubreg, obostrana senzorička hipoakuzija, mijelodisplastični sindrom (MDS)

Učestalost Turnerovog sindroma iznosi 0,34%.

Od 29 bolesnika s Turnerovim sindromom medijana dobi od 31 godinu (raspon dobi 0-62 godine) 18 bolesnica (62%) dijagnosticirano je u odrasloj dobi. Najučestaliji fenotip u djece bio je niski rast kojim se prezentiralo 7 od 11 djece mahom starije od 6 godina. Od 18 odraslih bolesnika njih 12 (67%) dijagnosticirano je u dobi od 19 do 35 godina, a upućeni su od strane ginekologa zbog habitualnih pobačaja ili infertiliteta (Tablica 3).

Tablica 4. Distribucija fenotipova bolesnika s Turnerovim sindromom prema pripadajućim kariotipovima

| Fenotip | Kariotip | | | | | Ukupno (No) |
|--------------------------|----------|--------------|--------------|---------------------------------|---------------|-------------|
| | 45, X | 45, X/46, XX | 45, X/46, XY | Strukturne promjene X kromosoma | 45, X/47, XXX | |
| Niski rast (No) | 2 | 0 | 2 | 2 | 1 | 7 |
| Habitualni pobačaji (No) | 0 | 5 | 0 | 0 | 1 | 6 |
| Infertilitet* (No) | 0 | 6 | 1 | 0 | 3 | 10 |
| Ostale dijagnoze¶ (No) | 2 | 3 | 0 | 1 | 0 | 6 |
| Ukupno (No) | 4 | 14 | 3 | 3 | 5 | 29 |

*Infertilitet: sterilitet, oligomenoreja, policistični jajnici, prijevremena menopauza, hipotrofija testisa; ¶Ostale dijagnoze: higrom vrata, stigmata Turnerovog sindroma, hipotoni sindrom, potkovasti bubreg, obostrana senzorička hipoakuzija, mijelodisplastični sindrom (MDS)

Mozaicizam aneuploidije X kromosoma najčešći je kariotip u skupini bolesnika, a najčešće se prezentira u odrasloj dobi i to u bolesnika s infertilitetom (10 od 29 bolesnika) i habitualnim pobačajima (6 od 29 bolesnika). Niski rast pronađen je u 7 od 29 bolesnika i to u skupini djece s monosomijom X kromosoma i strukturnim promjenama X ili Y kromosoma (Tablica 4).

Tablica 5. Distribucija fenotipova bolesnika s Klinefelterovim sindromom prema dobnim skupinama i kariotipu

| Fenotip | Dobna skupina | | Kariotip | | | |
|--|---------------|---------|----------|----------------|--------------------|--------------|
| | Djeca | Odrasli | 47, XXY | 47, XXY/46, XX | 47, XXY/46, XX, -Y | 48, XXY, +21 |
| Visoki rast (No) | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Prenatalno dijagnosticirani (No) | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Dismorfija lica (No) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Ostale dijagnoze (No)* | 5 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| Azoospermija (No) | 0 | 5 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| Sterilitet (No) | 0 | 6 | 5 | 1 | 0 | 0 |
| Hipogonadizam (No) | 0 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Zloćudne bolesti hematološkog sustava (No) | 0 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Ukupno (No) | 12 | 18 | 25 | 3 | 1 | 1 |

*Ostale dijagnoze: niski rast, varikokela testisa, displazija dojki, hipotoni sindrom uz usporen razvoj i penoskrotalna hipospadija

Učestalost Klinefelterovog sindroma iznosi 0,36%.

U skupini od 30 bolesnika s Klinefelterovim sindromom s medijanom dobi od 28 godina (raspon dobi 0-67 godina) njih 12 dijagnosticirano je u djece, a 18 (60%) u odrasloj dobi. U skupini djece koja su imala klasičnu formulu XXY, najučestaliji simptom je bio visoki rast u 4 od 12 bolesnika, dok se dijagnoza Klinefelterovog sindroma u odrasloj dobi najčešće pronalazi u muškaraca s reproduktivnim poremećajima (azoospermija, sterilitet, hipogonadizam), a uključuje klasičnu formu kao i mozaični oblik sindroma (Tablica 5).

Tablica 6. Distribucija fenotipova bolesnica s triplo X sindromom prema dobi i kariotipu

| Fenotip | Dobna skupina | | Kariotip | | | |
|------------------------------------|---------------|---------|----------|----------------|-------------------|---------------------|
| | Djeca | Odrasli | 47, XXX | 46, XX/47, XXX | 47, XXX, t(4;8;9) | 47, XXX/XX, t(9;22) |
| Neurorazvojno zaostajanje (No) | 4 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| Prenatalno dijagnosticirani (No) | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Tremor (No) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Hipotonija i distoni sindrom (No) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Sterilitet (No) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Kronična mijeloična leukemija (No) | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Ukupno (No) | 8 | 3 | 6 | 2 | 1 | 2 |

Učestalost triplo X sindroma iznosi 0,13%.

U skupini od 11 bolesnica s triplo X sindromom s medijanom dobi od 9 godina (raspon dobi 0-55 godina) većina njih (73%) dijagnosticirana je u dječjoj dobi, a preostale 3 u odrasloj. Polovina bolesnica dječje dobi prezentira se neurorazvojnim zaostajanjem. Sve 3 ispitanice odrasle dobi imale su mozaičnu varijantu kariotipa, a 2 bolesnice dijagnosticirane su nakon što im je otkrivena maligna bolest hematološkog sustava (Philadelphia + kronična mijeloična leukemija), a jedna zbog steriliteta (Tablica 6).

Tablica 7. Distribucija fenotipova bolesnika s XYY sindromom prema dobi

| Fenotip | Dobna skupina | |
|--|---------------|---------|
| | Djeca | Odrasli |
| Hemangiomi gluteusa i natkoljenice (No) | 1 | 0 |
| Poremećaj ponašanja i emocija (No) | 1 | 0 |
| Ageneza cakline i kongenitalna radioulnarna sinostoza (No) | 1 | 0 |
| Sterilitet (No) | 0 | 1 |
| Pre-B-ALL*(No) | 0 | 1 |
| Ukupno (No) | 3 | 2 |

*Pre-B-ALL: Pre-B akutna limfoblastična leukemija

Učestalost XYY sindroma iznosi 0,07%.

U skupini od 5 bolesnika s XYY sindromom s medijanom dobi od 16 godina (raspon dobi 1-28 godina), njih 3 dijagnosticirano je u dječjoj dobi, a 2 u odrasloj dobi te se jedan prezentira sterilitetom, a drugi pre-B akutnom limfoblastičnom leukemijom u dobi od 20 godina. Od 3 ispitanika dječje dobi jedan je dijagnosticiran u prvoj godini života prezentirajući se hemangiomima natkoljenice i gluteusa, a 2 su dijagnosticirana u pubertetskoj dobi prezentirajući se poremećajem ponašanja i emocija te agenezom cakline uz urođene anomalije koštanog sustava (Tablica 7). Svi ispitanici s ovim sindromom kariotipa su 47, XYY (Tablica 2).

Tablica 8. Kliničke i citogenetske karakteristike 7 bolesnika s konstitucijskim i stečenim kromosomskim aberacijama među bolesnicima sa zloćudnim bolestima hematološkog sustava

| No | Kariotip periferne krvi | *Spol/dob | Dijagnoza | Kariotip koštane srž |
|----|-------------------------|-----------|------------------|---------------------------|
| 1. | 45, X/46, XX | Ž/59 | MDS | 45, X/46, XX |
| 2. | 47, XXY | M/37 | MDS | 47, XXY |
| 3. | 47, XXY | M/59 | Limfom | 47, XXY / 46, XX, -Y |
| 4. | 47, XXY/46, XY | M/67 | Multipli mijelom | 47, XXY/46, XY |
| 5. | 47, XXX/46, XX | Ž/55 | CML | 47, XXX, t(9;22)(q34;q11) |
| 6. | 47, XXX/46, XX | Ž/51 | CML | 47, XXX, t(9;22)(q34;q11) |
| 7 | 47, XYY | M/20 | ALL | 47, XYY |

*Spol: M=muško; Ž=žensko; Dob=godine. MDS- Sindrom mijelodisplazije (engl. *myelodysplastic syndrome*); CML- kronična mijeloična leukemija (engl. *chronic myeloideus leukemia*) ; ALL- Akutna limfoblastična leukemija (engl. *acute lymphoblastic leukemia*)

Od 7 bolesnika odrasle dobi s konstitucijskom aneuploidijom spolnih kromosoma 3 ima, uz konstitucijsku, i dodatnu stečenu kromosomsku aberaciju u kariotipu koštane srži. Jedan bolesnik s klasičnom formom Klinefelterovog sindroma ima gubitak Y kromosoma u patološkoj klonalnoj staničnoj liniji koštane srži, dok dvije bolesnice s mozaičnom varijantom triplo X sindroma imaju *Philadelphia* kromosom u patološkoj XXX staničnoj liniji (Tablica 8).

5. RASPRAVA

Aneuploidije spolnih kromosoma relativno su česta skupina poremećaja kromosoma koje karakterizira gubitak ili dobitak jednog ili više spolnih kromosoma. Unatoč njihovoj rasprostranjenosti u općoj populaciji, ovi poremećaji često ostaju nedijagnosticirani, a specifični genetski mehanizmi koji su u podlozi njihova fenotipa slabo su razumljivi (3).

U provedenom istraživanju prikazani su najučestaliji fenotipovi aneuploidije spolnih kromosoma pronađeni kroz desetogodišnje razdoblje u bolesnika kariotipiziranih u KBC Split. Učestalost aneuploidija spolnih kromosoma ove studije iznosi 0,9% te usporedba učestalosti ove studije i studije Nielsena i sur. koji su na uzorku od 34 910 kariotipova novorođenčadi dobili učestalost od 0,23% pokazuje statistički značajnu razliku ($P < 0,001$) (54). Razlika se tumači selektivnom skupinom bolesnika ove studije koja je odabrana prema kliničkim kriterijima od strane raznih specijalista i razlikom u dobnoj distribuciji jer je povećan udio bolesnika dijagnosticiranih u odrasloj dobi.

U ovom istraživanju Turnerov sindrom pronađen je u 38,7% bolesnika, a od toga gotovo polovina bolesnika mozaična je forma Turnera i većina njih je odrasle dobi, a poznato je iz dosadašnje literature da se mozaični oblici Turnerovog sindroma obično ne detektiraju do odrasle dobi (19). Klasičnu formu Turner sindroma s monosomijom X i strukturnim anomalijama spolnih kromosoma pronašli smo u populaciji djece, a dijagnosticirani su od prenatalne dobi do 18 godina. Od 11 djece prenatalno je dijagnosticiran jedan slučaj (higrom vrata na ultrazvučnom nalazu), u neonatalnoj dobi jedan slučaj (stigmata Turnerovog sindroma), 2 slučaja dijagnosticirana su u dobi 1-3 godine (potkovasti bubreg i hipotoni sindrom), dok je preostalih 7 djece starije od 6 godina (64%) dijagnosticirano mahom zbog niskog rasta. Iako ovo istraživanje uključuje mali broj ispitanika s Turner sindromom, pronađen je široki fenotipski spektar uključenih dijagnoza, ali ipak najučestaliji je među njima niski rast što je u skladu s istraživanjem Simm-a i sur. da se povećanjem dobi sindrom dijagnosticira najčešće na temelju niskog rasta (82). Bahillo-Curieses i sur. u studiji provedenoj na uzorku od 42 bolesnice dječje dobi s dijagnozom Turnerovog sindroma navode da je niski rast u 87.1% slučajeva razlog zbog kojeg se traži liječnička pomoć (81). Orbananos i sur. provode studiju na 42 žene s Turnerovim sindromom u dobi od 2 do 38 godina te navode da je niski rast bio najčešći razlog konzultiranja liječnika (54% slučajeva) (83).

Za izdvojiti je da se klasična forma Turner sindroma s monosomijom X kromosoma u 99% slučajeva spontano pobrači što se slaže s navodima iz literature (15). U ovom istraživanju pronašli smo 4 takva slučaja i nisu dalje klasificirani među aneuploidije X kromosoma.

Mozaicizam aneuploidije X kromosoma najčešći je kariotip u ovoj studiji, a najčešće se prezentira u odrasloj dobi i to u bolesnika s infertilitetom (10 od 29 bolesnika) i habitualnim pobačajima (6 od 29 bolesnika) što je u skladu s rezultatima studije Kuoa i sur. provedene na uzorku od 18 žena s mozaicizmom aneuploidije X kromosoma gdje se navodi viša stopa spontanih pobačaja u odnosu na stopu u općoj populaciji. Također višu stopu spontanih pobačaja među ženama s mozaicizmom aneuploidije X kromosoma imaju one sa smanjenom ovarijalnom rezervom (89).

Učestalost Turnerovog sindroma ove studije iznosi 0,34% dok literatura navodi učestalost od 0,04 % i time pokazuju statistički značajnu razliku ($P < 0,001$) što tumačimo povećanim udjelom dijagnosticiranih u odrasloj dobi (9).

U provedenom istraživanju Klinefelterov sindrom pronađen je u 40% bolesnika i uglavnom su to bolesnici s klasičnim kariotipom XXY prisutnim u 83% bolesnika. Sličan podatak o učestalosti nađen je u istraživanju Akcan i sur (86,9%) (85). Provedeno istraživanje uključilo je 30 bolesnika s Klinefelterovim sindromom s medijanom dobi od 28 godina (raspon dobi 0-67 godina) te je 12 je dijagnosticirano u dječjoj, a 18 (60%) u odrasloj dobi, što se slaže s istraživanjem Asirvatham i sur. (86). Mnogi muškarci konzultiraju liječnike i budu dijagnosticirani tek kada se pojave problemi s nemogućnošću osnivanja obitelji. Azoospermija je prisutna u više od 90% slučajeva, dok preostalih 10% ima spermije smanjene pokretljivosti i izmijenjene morfologije (44). U ovoj studiji smanjena reproduktivna funkcija s uputnim dijagnozama azoospermije, steriliteta i hipogonadizma nađena je u 15 od 18 odraslih bolesnika s Klinefelterovim sindromom. Spontano očinstvo u ovih bolesnika iznimno je rijetko (44). U skupini djece koja su imala klasičnu formulu XXY najučestaliji simptom bio je visoki rast (4 od 12 bolesnika), dok su dva bolesnika dijagnosticirana prenatalno, a ostali pojedinačni slučajevi uključuju sljedeće kliničke dijagnoze: niski rast, varikokelu testisa, displaziju dojki, hipotoni sindrom uz usporen razvoj i penoskrotalnu hipospadiju.

Ovakav široki fenotipski spektar simptoma pronašli su i ostali autori u populaciji djece s Klinefelterovim sindromom (85,86). U jednog bolesnika u neonatalnoj dobi otkrivena je dvostruka aneuploidija kromosoma 21 i kromosoma X koja se predstavlja kariotipom 48, XXY, +21. Bolesnik je imao isključivo fenotip trisomije 21. kromosoma ili Down sindroma, dok se fenotip Klinefelterova sindroma očekuje u vrijeme puberteta. Ovakvi slučajevi istovremene pojave dva sindroma u istog bolesnika ekstremno su rijetki te su opisani u 0,098% slučajeva (91). Učestalost Klinefelterovog sindroma u ovoj studiji iznosi 0,36% dok istraživanja navode učestalost od 0,2% što po rezultatu *Fisher's exact* testa ne pokazuje statistički značajnu razliku ($P=1$) (41).

Ovo istraživanje obuhvatilo je 11 bolesnica s triplo X sindromom s medijanom dobi od 9 godina (raspon dobi 0-55 godina) i većina njih (73%) dijagnosticiran je u dječjoj dobi. Učestalost triplo X sindroma u ovoj studiji iznosi 0,13% što je u skladu s dosadašnjom literaturom (53).

Polovina bolesnica dječje dobi prezentira se neurorazvojnim zaostajanjem što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja navode sličan bihevioralni fenotip koji uključuje kliničke dijagnoze anksioznosti, poremećaja pozornosti te u nešto manjem broju ispitanica smanjene intelektualne sposobnosti (67,68). Wigby i sur. u svom istraživanju navode da je najčešći fenotip skupine postnatalno dijagnosticiranih bolesnica s triplo X upravo neurorazvojno zaostajanje, a ista studija pokazala je da prenatalno dijagnosticirana skupina ovih bolesnica ima bolje verbalne sposobnosti i viši opći indeks sposobnosti (88). Ostali fenotipovi ove studije u populaciji djece su tremor i hipotono-distoni sindrom što je također do sada opisano u drugim istraživanjima (58,88).

Triplo X sindrom pronađen je i u 3 bolesnice odrasle dobi, a sve su imale mozaičnu varijantu kariotipa triplo X sindroma. U dvije bolesnice sindrom je otkriven rutinskom kariotipizacijom uzorka koštanoj srži pri citogenetičkoj dijagnostici maligne bolesti hematološkog sustava. U praksi je ponekad teško razlučiti je li dodatni X kromosom konstitucijska ili stečena promjena u bolesnika s hematološkom malignom bolesti, stoga citogenetska analiza limfocita periferne krvi predstavlja zlatni standard za potvrdu konstitucijskog kariotipa koja je provedena i u ovom istraživanju.

Zanimljivo je istaknuti da su obje bolesnice imale mozaičnu varijantu sindroma triplo X (47, XXX/46, XX) i u obje je dijagnosticirana Philadelphia pozitivna kronična mijeloična

leukemija (KML), a dodatna stečena aberacija t(9;22) bila je priključena patološkoj staničnoj liniji (47, XXX). Iako do sada nije jasan odnos između triplo X sindroma i KML, prema istraživanjima iz literature poznato je da se sindromi Klinefelter i triplo X povezuju sa zloćudnim bolestima mijeloidne loze odrasle populacije i sugerira da dodatni X kromosom ima visoki onkogeni potencijal i predstavlja rizični čimbenik u razvoju leukemije (91).

U ovom istraživanju obuhvaćeno je 5 bolesnika s XYY sindromom s medijanom dobi od 16 godina (raspon dobi 1-28 godina) od čega je 60% dijagnosticirano u dječjoj dobi te su svi bolesnici bili kariotipa 47, XYY. Ostala dva bolesnika dijagnosticirana su u odrasloj dobi. Dvostruki Y sindrom klinički je teško prepoznatljivog fenotipa, a obično se dijagnosticira u muškaraca koji pokazuju hipeaktivnost, smanjenu pozornost i impulzivnost, a više od dvije trećine zadovoljavaju kriterije za ADHD (75,78). Učestalost XYY sindroma u ovoj studiji iznosi 0,07% što je sukladno dosadašnjim istraživanjima (14). U ovom istraživanju pronađeno je 5 različitih fenotipova, a svi su do sada opisani u literaturi (76,78-80).

U studiji provedenoj na uzorku od 90 muškaraca s 47, XYY sindromom Bardsley i sur. navode da je visina svih ispitanika bila viša od prosječne. Makrocefalija je primjećena u 28 od 84 (33%), hipotonija u 57 od 90 (63%), klinodaktilija u 47 od 90 (52%) i hipertelorizam u 53 od 90 (59%) slučajeva. U 50% slučajeva postoji povećanje testisa, a veća je incidencija astme, konvulzivnih napadaja, tremora i poremećaja autističnog spektra u odnosu na opću populaciju. Prenatalno dijagnosticirani dječaci s ovim sindromom imaju značajno bolje rezultate kognitivnih testiranja i manju stopu poremećaja autističnog spektra ($P < 0.01$) (79).

U jednog bolesnika ove studije pronađen je apsolutni nedostatak zubne cakline što je također opisano u dosadašnjim istraživanjima (81). Debljine cakline i dentina u 47, XYY muškaraca i muškaraca urednog kariotipa ne pokazuju značajnu razliku, a jedina iznimka pronađena je uspoređujući muškarce s 47, XYY i njihove muške srodnike urednog kariotipa gdje je pokazano da tanju caklinu imaju oni s dodatnim Y kromosomom (80).

Provedeno istraživanje ima svoja ograničenja. Istraživanje je retrospektivno te samim time ne daje jasnu sliku o promatranim parametrima u sadašnjem vremenu. Također promatrani ispitanici izrazito su heterogena skupina te čine mali uzorak što ograničava usporedbe s drugim studijama. Ograničavajući čimbenik čini i manjak literature o predmetu istraživanja. Važno je naglasiti nedostatnost medicinske dokumentacije o uputnim dijagnozama ispitanika što je dodatno utjecalo na veličinu promatranog uzorka.

Iako genetski mehanizmi koji su u podlozi ispoljenih fenotipa nisu u potpunosti razjašnjeni postoji povezanost između fenotipova bolesnika sa specifičnim poremećajem spolnih kromosoma (3). U ovoj studiji dokazana je veća učestalost određenih fenotipova bolesnika u sklopu podležećeg sindroma i povezanost fenotipa s dobi i varijantom kariotipa sindroma što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (19,78,81,85,86,88). Smatra se da je mehanizam po kojemu nastaje karakterističan fenotip aneuploidija spolnih kromosoma dvojak te proizlazi iz neuravnotežene količine genskog materijala (zbog malog broja gena koji izbjegavaju inaktivaciju) i njihovog djelovanja na endokrinološki sustav (4).

6. ZAKLJUČCI

Hipoteza ovog istraživanja je potvrđena.

1. Učestalost svih bolesnika s aneuploidijom spolnih kromosoma među kariotipiziranim bolesnicima iznosi 0,9%. Učestalost Turnerovog sindroma iznosi 0,34%, Klinefelterovog sindroma 0,36%, triplo X sindroma 0,13% te XYY sindroma 0,07%.
2. Postoji povezanost između fenotipova bolesnika sa specifičnim poremećajem spolnih kromosoma, a dokazana je većom učestalošću određenog fenotipa bolesnika u sklopu podležećeg sindroma.
3. Razlike u fenotipu svakog specifičnog sindroma aneuploidije spolnih kromosoma povezane su s dobi i varijantom kariotipa pa tako mozaični oblici svih sindroma imaju blaže kliničke slike i dijagnosticiraju se većinom u odrasloj dobi i to u bolesnika s reproduktivnim poteškoćama (Turnerov i Klinefelterov sindrom). Dijagnosticirani u dječjoj dobi imaju prepoznatljiviju kliničku sliku - Turnerov sindrom najčešće se prezentira niskim rastom, Klinefelterov sindrom visokim rastom, triplo X sindrom neurorazvojnim zaostajanjem, dok je XYY sindrom bez tipične kliničke prezentacije.
4. Klinefelterov i triplo X sindrom najučestalije su aneuploidije spolnih kromosoma u skupini bolesnika s malignim bolestima hematološkog sustava, a 3 od 7 bolesnika s aneuploidijom spolnih kromosoma ima stečenu klonalnu promjenu u kariotipu koštane srži u sklopu hematoške maligne bolesti.
5. Dobijeni rezultati su u skladu s dosadašnjom literaturom.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Obe G, Pfeiffer P, Savage JRK, Johannes C, Goedecke W, Jeppesen P i sur. Chromosomal aberrations: formation, identification and distribution. *Mutat Res.* 2002;504(1–2):17–36.
2. Mardešić D. Nasljedne i prenatalno stečene bolesti. U: Mardešić D i sur. *Pedijatrija.* 8. prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016; str. 93.
3. Skuse D, Printzlau F, Wolstencroft J. Sex chromosome aneuploidies. *Handb Clin Neurol.* 2018;147:355–76.
4. Hong DS, Reiss AL. Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):306–18.
5. Disteche CM. Dosage compensation of the sex chromosomes. *Annu Rev Genet.* 2012;46:537–60.
6. Blaschke RJ, Rappold G. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16(3):233–9.
7. Nguyen DK, Disteche CM. High expression of the mammalian X chromosome in brain. *Brain Res.* 2006;1126(1):46–9.
8. Geschwind DH, Boone KB, Miller BL, Swerdloff RS. Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000;6(2):107–16.
9. Milbrandt T, Thomas E. Turner Syndrome. *Pediatr Rev.* 2013;34(9):420–1.
10. Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D i sur. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet.* 1997 Nov;61(Pt 6):471–83.
11. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO i sur. 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.
12. Lonberg NC, Nielsen J. Sevesevskij-Turner's syndrome or Turner's syndrome. *Hum Genet.* 1977;38(3):363–4.

13. El-Mansoury M, Barrenäs ML, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L i sur. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(5):744–51.
14. Hall H, Hunt P, Hassold T. Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Curr Opin Genet Dev*. 2006;16(3):323–9.
15. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet*. 1983;64(1):24–7.
16. Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature*. 2005;434(7031):400–4.
17. Berletch JB, Yang F, Xu J, Carrel L, Disteche CM. Genes that escape from X inactivation. *Hum Genet*. 2011;130(2):237–45.
18. Castronovo C, Rossetti R, Rusconi D, Recalcati MP, Cacciatore C, Beccaria E i sur. Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2014;29(2):368–79.
19. Kuntsi J, Skuse D, Elgar K, Morris E, Turner C. Ring-X chromosomes: their cognitive and behavioural phenotype. *Ann Hum Genet*. 2000;64(Pt 4):295–305.
20. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A i sur. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet*. 1997;16(1):54–63.
21. Gravholt CH, Hjerrild BE, Mosekilde L, Hansen TK, Rasmussen LM, Frystyk J i sur. 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.

22. Gravholt CH, Weis Naeraa R. Reference values for body proportions and body composition in adult women with Ullrich-Turner syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;72(4):403–8.
23. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec.* 1966;155(3):369–83.
24. Tanaka T, Igarashi Y, Ozono K, Ohyama K, Ogawa M, Osada H i sur. Frequencies of spontaneous breast development and spontaneous menarche in Turner syndrome in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol Case Rep Clin Investig Off J Jpn Soc Pediatr Endocrinol.* 2015;24(4):167–73.
25. Carpini S, Carvalho AB, Guerra-Júnior G, Baptista MTM, Lemos-Marini SHV, Maciel-Guerra AT. Spontaneous puberty in girls with early diagnosis of Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(9):653–7.
26. 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.
27. Borgström B, Birgit B, Hreinsson J, Julius H, Rasmussen C, Carsten R i sur. Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):74–80.
28. Birkebaek NH, Crüger D, Hansen J, Nielsen J, Bruun-Petersen G. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin Genet.* 2002;61(1):35–9.
29. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac de la Perrière A i sur. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2016;31(4):782–8.
30. Bryman I, Sylvén L, Berntorp K, Innala E, Bergström I, Hanson C i sur. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2507–10.

31. Mortensen KH, Rohde MD, Uldbjerg N, Gravholt CH. Repeated spontaneous pregnancies in 45,X Turner syndrome. *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 Pt 2):446–9.
32. Klásková E, Zapletalová J, Kaprálová S, Šnajderová M, Lebl J, Tüdös Z i sur. Increased prevalence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome links with karyotype: the crucial importance of detailed cardiovascular screening. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2017;30(3):319–25.
33. Mortensen KH, Gopalan D, Nørgaard BL, Andersen NH, Gravholt CH. Multimodality cardiac imaging in Turner syndrome. *Cardiol Young.* 2016;26(5):831–41.
34. Viuff MH, Trolle C, Wen J, Jensen JM, Nørgaard BL, Gutmark EJ i sur. Coronary artery anomalies in Turner Syndrome. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10(6):480–4.
35. Mortensen KH, Young L, De Backer J, Silberbach M, Collins RT, Duijnhouwer AL i sur. Cardiovascular imaging in Turner syndrome: state-of-the-art practice across the lifespan. *Heart Br Card Soc.* 2018;104(22):1823–31.
36. Bonnard Å, Bark R, Hederstierna C. Clinical update on sensorineural hearing loss in Turner syndrome and the X-chromosome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(1):18–24.
37. Mazzocco MMM, Hanich LB. Math achievement, numerical processing, and executive functions in girls with Turner syndrome: Do girls with Turner syndrome have math learning disability? *Learn Individ Differ.* 2010;20(2):70–81.
38. Butterworth B. Development dyscalculia. In: Reed J, Warner-Rogers, editors. *Child neuropsychology: concepts, theory and practice.* Chichester: John Wiley & Sons; 2008. p. 455-467.
39. Hong D, Scaletta Kent J, Kesler S. Cognitive profile of Turner syndrome. *Dev Disabil Res Rev.* 2009;15(4):270–8.

40. Creswell CS, Skuse DH. Autism in association with Turner syndrome: Genetic implications for male vulnerability to pervasive developmental disorders. *Neurocase*. 1999;5(6):511–8
41. Morris JK, Alberman E, Scott C, Jacobs P. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *Eur J Hum Genet EJHG*. 2008;16(2):163–70.
42. Thomas NS, Hassold TJ. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update*. 2003;9(4):309–17.
43. Jacobs PA, Hassold TJ, Whittington E, Butler G, Collyer S, Keston M i sur. Klinefelter's syndrome: an analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet*. 1988;52(2):93–109.
44. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2004;364(9430):273–83.
45. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):20–30.
46. Corona G, Petrone L, Paggi F, Lotti F, Boddi V, Fisher A i sur. Sexual dysfunction in subjects with Klinefelter's syndrome. *Int J Androl*. 2010;33(4):574–80.
47. Nieschlag E, Behre HM, Wieacker P, Meschede D, Kamischke A, Kliesch S: Störungen im Bereich der Testes. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds.): *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3rd edition Heidelberg, Springer. 2009; p. 199–244.
48. Bojesen A, Birkebæk N, Kristensen K, Heickendorff L, Mosekilde L, Christiansen JS i sur. Bone mineral density in Klinefelter syndrome is reduced and primarily determined by muscle strength and resorptive markers, but not directly by testosterone. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011;22(5):1441–50.
49. Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child*. 1999;80(2):192–5.

50. Boone KB, Swerdloff RS, Miller BL, Geschwind DH, Razani J, Lee A i sur. Neuropsychological profiles of adults with Klinefelter syndrome. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2001;7(4):446–56.
51. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A i sur. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(2):123–34.
52. Jacobs P, Baikie AG, Court Brown WM, Macgregor TN, Maclean N, Harnden DG. Evidence for the existence of the human “super female.” *The Lancet*. 1959;274(7100):423–5.
53. Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:8.
54. Nielsen J, Wohlert M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1990;26(4):209–23.
55. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics*. 1995;96(4 Pt 1):672–82.
56. Rappold GA. The pseudoautosomal regions of the human sex chromosomes. *Hum Genet*. 1993;92(4):315–24.
57. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH i sur. 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.
58. Linden MG, Bender BG, Harmon RJ, Mrazek DA, Robinson A. 47,XXX: what is the prognosis? *Pediatrics*. 1988;82(4):619–30.
59. Ratcliffe SG. Longitudinal growth studies on children with sex chromosome abnormalities. *Prog Clin Biol Res*. 1985;200:301–9.
60. Lin HJ, Ndiforchu F, Patell S. Exstrophy of the cloaca in a 47,XXX child: review of genitourinary malformations in triple-X patients. *Am J Med Genet*. 1993;45(6):761-3.

61. 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.
62. Grosso S, Farnetani MA, Di Bartolo RM, Berardi R, Pucci L, Mostardini R i sur. Electroencephalographic and epileptic patterns in X chromosome anomalies. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2004;21(4):249–53.
63. 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.
64. Villanueva AL, Rebar RW. Triple-X syndrome and premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1983;62(3 Suppl):70s–3s.
65. Tunghaisal S, Jinorose U. True 47,XXX in a patient with premature ovarian failure: the first reported case in Thailand. *J Med Assoc Thail Chotmai het Thangphaet.* 1992;75(11):661–5.
66. 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.
67. Otter M, Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM. Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(3):265–71.
68. Bender BG, Linden MG, Robinson A. Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet.* 1993;48(3):169–73.
69. Netley CT. Summary overview of behavioural development in individuals with neonatally identified X and Y aneuploidy. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1986;22(3):293–306.
70. Pennington B, Puck M, Robinson A. Language and cognitive development in 47,XXX females followed since birth. *Behav Genet.* 1980;10(1):31–41.
71. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet.* 1991;87(1):81–3.

72. 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.
73. Nicolson R, Bhalerao S, Sloman L. 47,XYY Karyotypes and Pervasive Developmental Disorders: *Can J Psychiatry* [Internet]. 1998 Aug 1 [cited 2020 Jul 22]; Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/070674379804300611/>.
74. 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.
75. Ross JL, Roeltgen DP, Kushner H, Zinn AR, Reiss A, Bardsley MZ i sur. Behavioral and Social Phenotypes in Boys With 47,XYY Syndrome or 47,XXY Klinefelter Syndrome. *Pediatrics.* 2012;129(4):769–78.
76. Bailey A, Luthert P, Bolton P, Le Couteur A, Rutter M, Harding B. Autism and megalencephaly. *Lancet Lond Engl.* 1993;341(8854):1225–6.
77. Dementieva YA, Vance DD, Donnelly SL, Elston LA, Wolpert CM, Ravan SA i sur. Accelerated head growth in early development of individuals with autism. *Pediatr Neurol.* 2005;32(2):102–8.
78. 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.
79. Bardsley MZ, Kowal K, Levy C, Gosek A, Ayari N, Tartaglia N i sur. 47,XYY syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *J Pediatr.* 2013;163(4):1085–94.
80. Alvesalo L, Tammissalo E, Hakola P. Enamel thickness in 47,XYY males' permanent teeth. *Ann Hum Biol.* 1985;12(5):421–7.
81. Bahíllo-Curieses MP, Prieto-Matos P, Quiroga González R, Regueras Santos L, Blanco Barrio A, Rupérez Peña S i sur. [Turner syndrome: Study of 42 cases]. *Med Clin (Barc).* 2016;147(8):348–51.

82. Simm D, Degenhardt K, Gerdemann C, Völkl TMK, Rauch A, Dörr HG. [Chronological age of patients with Turner syndrome at diagnosis]. *Klin Padiatr.* 2008;220(1):16–20.
83. Ríos Orbañanos I, Vela Desojo A, Martínez-Indart L, Grau Bolado G, Rodríguez Estevez A, Rica Echevarria I. Turner syndrome: From birth to adulthood. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr.* 2015;62(10):499–506.
84. Elleuch M, Mnif Feki M, Kammoun M, Charfi N, Rekik N, Bouraoui A i sur. Descriptive analyses of Turner syndrome: 49 cases in Tunisia. *Ann Endocrinol.* 2010;71(2):111–6.
85. Akcan N, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Bundak R, Darendeliler F. Klinefelter Syndrome in Childhood: Variability in Clinical and Molecular Findings. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(2):100–7.
86. Asirvatham AR, Pavithran PV, Pankaj A, Bhavani N, Menon U, Menon A i sur. Klinefelter Syndrome: Clinical Spectrum Based on 44 Consecutive Cases from a South Indian Tertiary Care Center. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(2):263–6.
87. Pralea C-E, Mihalache G. [Importance of Klinefelter syndrome in the pathogenesis of male infertility]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2007;111(2):373–8.
88. Wigby K, D’Epaghier C, Howell S, Reicks A, Wilson R, Cordeiro L i sur. Expanding the phenotype of Triple X syndrome: A comparison of prenatal versus postnatal diagnosis. *Am J Med Genet A.* 2016;170(11):2870–81.
89. Kuo P-L, Guo H-R. Mechanism of recurrent spontaneous abortions in women with mosaicism of X-chromosome aneuploidies. *Fertil Steril.* 2004;82(6):1594–601.
90. Kovaleva NV, Mutton DE. Epidemiology of double aneuploidies involving chromosome 21 and the sex chromosomes. *Am J Med Genet A.* 2005;134A(1):24–32.
91. Bigazzi C, Galieni P, Scarinci R, Vivarelli R, Bucalossi A, Biancolini G, et al. 11q- and constitutional X trisomy in a patient with M5b acute non-lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 1993;78(3):185–6.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ciljevi istraživanja bili su odrediti učestalost aneuploidije spolnih kromosoma te istražiti povezanosti fenotipova ispitanika sa specifičnim poremećajem spolnih kromosoma i usporediti s podacima iz literature.

Ispitanici i metode: Provedeno je retrospektivno presječno istraživanje analiziranjem podataka 75 bolesnika s aneuploidijama spolnih kromosoma pri Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1.1.2010. do 31.12.2019. Prikazani su podatci o spolu, dobi, fenotipskim značajkama sindroma i kariotipu.

Rezultati: Od 75 ispitanika s aneuploidijom spolnih kromosoma 29 (38,7%) je imalo Turnerov, 30 (40%) Klinefelterov, 11 (14,3%) triplo X i 5 (7%) XYY sindrom. Učestalost Turnerovog sindroma iznosi 0,34%, Klinefelterovog 0,36%, triplo X 0,13% te XYY sindroma 0,07%. Od 11 djece s Turnerovim sindromom prenatalno je dijagnosticiran jedan slučaj, u neonatalnoj dobi jedan slučaj, 2 slučaja dijagnosticirana su u dobi 1-3 godine, dok je preostalih 7 djece starije od 6 godina (64%) dijagnosticirano mahom zbog niskog rasta. Od 18 (62%) odraslih bolesnika s mozaičnom formom Turnerova sindroma većina njih ima smanjen reproduktivni potencijal; 10 (56%) se prezentira infertilitetom, a 6 habitualnim pobačajima. Najčešći fenotip u djece s Klinefelterovim sindromom jest visoki rast (33%). Od 18 (60%) odraslih bolesnika s Klinefelterovim sindromom 15 (83%) ima smanjenu reproduktivnu funkciju, a ostala 3 bolesnika imaju malignu bolest hematološkog sustava. Od 11 bolesnika s triplo X sindromom 8 (72%) je dijagnosticirano u dječjoj dobi gdje je najčešća bila klasična formula triplo X sindroma, uz uputnu dijagnozu neurorazvojnog poremećaja koji je bio prisutan u 50% bolesnika. Od 3 odrasle bolesnice s mozaičnom formom triplo X sindroma, 2 su razvile kroničnu mijeloičnu leukemiju, dok se jedna prezentirala sterilitetom. XYY sindrom pronađen je u 5 bolesnika s klasičnim kariotipom (3 dječaka, 2 odrasla muškarca) i širokim spektrom fenotipova već opisivanih u literaturi.

Zaključci: Učestalost određenog fenotipa bolesnika u sklopu podležećeg sindroma aneuploidije spolnih kromosoma povezana je s dobi i varijantom kariotipa. Klasične forme kariotipa češće se dijagnosticiraju u dječjoj dobi jer imaju prepoznatljiviji fenotip za razliku od fenotipa u odrasloj dobi, koji je teže prepoznatljiv i udružen je s mozaičnom varijantom kariotipa.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Frequency and phenotype of sex chromosome aneuploidy in KBC Split between 2010. and 2019.

Objectives: The aim of a study was to determine the frequency of aneuploidy of the sex chromosomes and to look into the connectedness of phenotypes in the participants with a specific gender chromosome disorder and compare those with the evidence from the literature.

Materials and methods: A retrospective cross-section study was performed by analysing the data of 75 patients with aneuploidy of the sex chromosomes in the Clinic for Children's Diseases of the University Hospital of Split in the period between January 1st 2010 until December 31st 2019. Data included the details of gender, age, phenotype characteristics and karyotype.

Results: Out of 75 participants with aneuploidy of sex chromosomes 29 (38.7%) had Turner syndrome, 30 (40%) had Klinefelter syndrome, 11 (14.3%) had triple X syndrome and 5 (7%) had XYY syndrome. Frequency of Turner syndrome was 0.34%, Klinefelter syndrome 0.36%, triple X syndrome 0.13% and XYY syndrome was 0.07%. Out of 11 children with Turner syndrome one was diagnosed prenatally, one was diagnosed in neonatal, two were diagnosed between ages one to three, while the other seven were diagnosed mostly because of short stature. Most of adult patients with mosaic forms of Turner syndrome have reduced reproductive potential; 10 (56%) display infertility and 6 display habitual miscarriages. The most common phenotype in children with Klinefelter syndrome is tall stature (33%). Out of 18 (60%) of adult participants with Klinefelter syndrome, 15 (83%) had lower reproductive function, while other 3 have a malignant disease of the hematological system. Out of 11 participants with triple X syndrome, 8 (72%) are diagnosed during childhood with a neurodevelopmental disorder which occurred in 50% of the participants. There were 3 adult participants with the mosaic form of triple X. Two out of three participants developed a chronic myeloid leukemia while the last one displayed sterility. XYY syndrome was found in 5 patients with classical form of karyotype (3 boys, 2 adults) and with a wide range of phenotypes already described in the literature.

Conclusion: The frequency of a particular patient's phenotype within the underlying sex chromosome aneuploidy syndrome is related to age and karyotype variant. Classical forms of karyotypes are often diagnosed in childhood because of a more recognizable phenotype as opposed to the adult's phenotype that is often associated with the mosaic form of the karyotype.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNE INFORMACIJE:

Ime i prezime: Petra Lerinc

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 30. siječnja 1996., Split

E-mail: plerinc96@gmail.com

Mobitel: 095 85 99 528

OBRAZOVANJE:

2002. - 2010. Osnovna škola kneza Trpimira, Kaštel Gomilica

2010. - 2014. III. gimnazija, Split

2013. - 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program Medicina

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno služenje engleskim jezikom

Pasivni govornik francuskog jezika

Odbojka, fitness

OSTALO:

Demonstrator na katedri medicinske mikrobiologije i parazitologije

2014. sudionik državnog natjecanja LiDraNo u literarnom stvaralaštvu

2015. jedan od osnivača Čitateljskog kluba Gradske knjižnice Kaštela