

# Fenotipska i klinička obilježja aneuploidija spolnih korosoma u KBC Osijek

---

**Maloča, Toni**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:550348>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Toni Maloča**

**FENOTIPSKA I KLINIČKA OBILJEŽJA  
ANEUPLOIDIJA SPOLNIH  
KROMOSOMA U KBC OSIJEK**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Toni Maloča**

**FENOTIPSKA I KLINIČKA OBILJEŽJA  
ANEUPLOIDIJA SPOLNIH  
KROMOSOMA U KBC OSIJEK**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Klinici za pedijatriju

Mentor rada: prof. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med.

Rad ima 37 listova, 14 tablica i 5 slika.

*Iskreno zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Silviji Pušeljić, dr. med., na predloženoj temi, stručnom vodstvu i podršci tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala puno i prof. Kristini Kralik na pomoći oko statistike.*

*Posebno želim zahvaliti svim članovima moje obitelji, koji su mi bili velika potpora tijekom cijelog mog školovanja. Bez vas ništa ovo ne bi bilo moguće.*

*Za kraj, hvala i svim mojim prijateljima, koji su mi olakšali i uljepšali ovih šest godina studiranja.*

## Sadržaj rada

1. UVOD .....	1
1.1. Aneuploidije spolnih kromosoma.....	1
1.2. Turnerov sindrom .....	1
1.2.1. Fenotipska obilježja sindroma.....	2
1.2.2. Dijagnoza i liječenje .....	2
1.3. Klinefelterov sindrom.....	3
1.3.1. Fenotipska obilježja sindroma.....	3
1.3.2. Dijagnoza i liječenje .....	4
1.4. XYY sindrom .....	4
1.4.1. Fenotipska obilježja sindroma.....	5
1.4.2. Dijagnoza i liječenje .....	6
1.5. Triplo X sindrom .....	6
1.5.1. Fenotipska obilježja sindroma.....	7
1.5.2. Dijagnoza i liječenje .....	7
1.6. Sindrom androgene neostjetljivosti .....	7
1.6.1. Fenotipska obilježja sindroma.....	9
1.6.2. Dijagnoza i liječenje .....	9
2. HIPOTEZA .....	10
3. CILJEVI.....	11
4. ISPITANICI I METODE.....	12
4.1. Ustroj studije.....	12
4.2. Ispitanici .....	12
4.3. Metode .....	12
4.4. Statističke metode.....	12
5. REZULTATI.....	14
6. RASPRAVA .....	22
7. ZAKLJUČAK .....	28
8. SAŽETAK .....	29
9. SUMMARY .....	30
10. LITERATURA.....	31
11. ŽIVOTOPIS .....	36

## 1. UVOD

### 1.1. Aneuploidije spolnih kromosoma

Aneuploidije spolnih kromosoma karakterizirane su dobivanjem ili gubitkom cijelih spolnih kromosoma ili dijelova spolnih kromosoma, pri čemu su najpoznatiji sindromi Turnerov sindrom, Klinefelterov sindrom, triplo X sindrom i XYY sindrom (1). Najčešći uzrok aneuploidija spolnih kromosoma je nedisjunkcija tijekom mejoze ili tijekom ranih faza postzigotnog razvoja. Gubitak ili dobitak genskog materijala može utjecati na sve stanice kćeri ili može biti djelomičan pri čemu dovodi do mozaicizma (2). Trenutno razumijevanje kromosoma X i Y temelji se na evolucijskim istraživanjima; spolni kromosomi su se razvili iz parova autosoma, ali dok je X kromosom zadržao većinu izvornih gena (649 gena), Y kromosom je zadržao samo oko 40 gena od kojih su 17 zajednički s X kromosomom. Ti zajednički geni sudjeluju u regulaciji drugih gena u cijelom genomu (3).

### 1.2. Turnerov sindrom

Turnerov sindrom (TS) uzrokovan je djelomičnim ili potpunim nedostatkom drugog X kromosoma kod žene, što rezultira razvojem izrazito varijabilnog genotipa i kliničkog fenotipa (4). Jedina je monosomija koja je kompatibilna sa životom i javlja se kod otprilike 1 od 2000 novorođenih djevojčica (5). Kod žena s TS-om, X kromosom je u 60 % - 80 % slučajeva maternalnog podrijetla, a očinskog je podrijetla u 15 % - 35 % slučajeva, dok je u preostalim slučajevima uzrok nedostatka jednog X kromosoma, postzigotni gubitak X kromosoma (4). Približno 45 % pacijenata s TS-om ima tipičan kariotip 45,X, 15 % - 25 % ima mozaični oblik s kariotipom 45,X/46,XX, a otprilike 3 % ima kariotip 45,X/46,XY (6,7). Strukturne promjene na X kromosomu mogu se naći u 20 % slučajeva (7).



Slika 1. Kariogram – TS (izvor: Laboratorij za genetiku MF Osijek)



### 1.2.1. Fenotipska obilježja sindroma

Najuočljivija fizička karakteristika jest niski rast, koji je povezan s delecijom distalnog dijela kratkog kraka X kromosoma. Ova regija (pseudoautosomalna regija 1, PAR1) sadrži gen SHOX, koji je važan za normalan rast u tjelesnoj visini i potreban je u dvije kopije (2). Konačna visina žena s TS-om je oko 143 cm, što je 20 cm manje od prosjeka za žene (8).

Tipične fizičke značajke uključuju i mikrognatiju, visoko nepce te kratak vrat, koji katkad prati pterigij. Također, pri rođenju mogu biti vidljivi limfedemi na dorzalnoj strani šaka i stopala. Često su prisutne i anomalije mokraćnih organa (9).

Kardiovaskularni defekti, prisutni kod do 50 % osoba s TS-om, glavni su uzrok prijevremenog smrtnog ishoda (5). Bolest aortalnog zaliska javlja se kod 20 % - 30 % žena rođenih s TS-om, a koarktacija aorte javlja se u 3 % - 10 % slučajeva (8).

TS je najčešći primjer hipergonadotropnog hipogonadizma koji nastaje uslijed gonadalne disgeneze. Većina pacijentica ima odgođeni pubertet ili pubertet izostaje (10). TS je također karakteriziran primarnim ili prijevremenim zatajenjem jajnika te velika većina žena zahtijeva estrogen za poticanje puberteta i dugoročnu upotrebu kombinirane zamjenske terapije estrogenom i progesteronom (11). Kod 5 % - 20 % djevojčica s TS-om, folikuli su i dalje prisutni i omogućavaju spontanu menstruaciju (12).

Iako postoji značajna heterogenost među djevojčicama s TS-om, također postoji uobičajen neuropsihološki profil koji može pridonijeti izazovima u različitim aspektima svakodnevnog života. Kognitivne sposobnosti su obično unutar prosječnog raspona (13). Verbalna inteligencija je normalna, ali postoje nedostaci u neverbalnim vještinama, posebno u aritmetičkim sposobnostima (2). U žena s TS-om, incidencija anksioznosti ili depresije doseže čak 52 %, što predstavlja značajan porast u usporedbi s učestalošću ovih stanja u ženskoj populaciji (13).

### 1.2.2. Dijagnoza i liječenje

Dijagnoza TS-a zahtijeva prisutnost ključnih kliničkih obilježja, uključujući niski rast i nepravilnost u funkcioniranju spolnih žlijezda (glavne karakteristike) te kongenitalne kardiovaskularne (KV) defekte, kao i abnormalan kariotip (5). Dijagnoza se temelji na kariotipu limfocita (6).

Liječenje hormonom rasta tijekom određenog razdoblja prije i tijekom puberteta može, u najboljem slučaju, povećati postignutu visinu za oko 5 cm. Primjena estrogenih hormona i

gestagena tijekom očekivanog puberteta, obično u dobi od oko 13 godina, može potaknuti razvoj sekundarnih spolnih karakteristika. Ova stalna supstitucijska terapija također može spriječiti rani razvoj osteoporoze (9).

### 1.3. Klinefelterov sindrom

Klinefelterov sindrom (KS) je najčešća aneuploidija spolnih kromosoma kod muškaraca s procijenjenom prevalencijom od otprilike 1:650 muških novorođenčadi (14,15). Kariotip 47,XXY nastaje zbog nedisjunkcije kromosoma, zbog očinske nedisjunkcije u prvoj mejotičkoj diobi (50 %), ili zbog majčinske nedisjunkcije u prvoj ili drugoj mejotičkoj podjeli ili tijekom postzigotne podjele (50 %) (3). Većina slučajeva (90 %) predstavlja čisti oblik s kariotipom 47,XXY, dok preostalih 10 % uključuje sljedeće kromosomske abnormalnosti: mozaicizam (46,XY/47,XXY), aneuploidije višeg stupnja (48,XXXY; 49,XXXXY) i strukturno abnormalne X kromosome (14). 50 % prekobrojnih X kromosoma je porijeklom od majke te se smatra kako se češće javlja u djece starijih očeva ili starijih majki (9,16).



Slika 2. Kariogram – KS (izvor: Laboratorij za genetiku MF Osijek)

#### 1.3.1. Fenotipska obilježja sindroma

Najčešće je karakteriziran visokim rastom, ginekomastijom, atrofijom testisa i testikularnom disfunkcijom (9). Visoki rast može biti prisutan, ali ne uvijek, zbog povećane doze gena povezanog sa spolnim kromosomima (SHOX), koji se nalazi u pseudoautosomalnoj regiji X i Y kromosoma i ne podliježe inaktivaciji X kromosoma (14). Testikularna disfunkcija kod KS-a uključuje i Leydigove i Sertolijeve stanice. Hipogonadizam se obično javlja tijekom adolescencije. Početak puberteta odgovara dobi. Testisi se povećavaju na otprilike 6 - 8 ml, a zatim postaju čvrsti i smanjuju se u veličini. Približno 50 % adolescenata i 30 % odraslih

muškaraca razvijaju trajnu ginekomastiju (15). Hipogonadizam je povezan s većim rizikom od metaboličkog sindroma, dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih bolesti, raka dojke i ekstrapodalnih tumora germinativnih stanica (3).

Dobro je poznato da X kromosom nosi gene odgovorne za razvoj mozga, kognitivne i mentalne funkcije (16). Kod pacijenata s KS-om su prisutne teškoće u učenju koje se mogu manifestirati kao poremećaji pažnje i govora ili jezika (14). Verbalni deficiti su među najkarakterističnijim funkcionalnim obilježjima KS-a te se identificiraju kod 70 % - 80 % muškaraca s KS-om. Čitanje, pisanje i pismenost također su snažno pogođeni kod KS-a (3). Prema nedavnim studijama, prevalencija poremećaja spektra autizma kod pacijenata s KS-om kreće se 5 % - 48 %. Također, javljaju se i povećane stope poremećaja pažnje i hiperaktivnosti (ADHD) u skupinama djece s KS-om (17).

### **1.3.2. Dijagnoza i liječenje**

Zbog širokog fenotipskog raspona samo 25 % zahvaćenih muškaraca dobiva dijagnozu tijekom svog života, a manje od 10 % ovih pacijenata dijagnosticira se prije puberteta (18). Dijagnoza u prepubertalnom razdoblju može se postaviti tijekom ispitivanja kriptorhizma ili blagog zaostajanja u razvoju. Dijagnoza adolescenata s KS-om može biti izazovnija jer početni porast razine testosterona tijekom puberteta može nalikovati onome kod 46,XY muškarca, ali obično se stabilizira na niskim do niskim normalnim vrijednostima te napredovanjem puberteta gotovo uvijek je prisutan smanjen volumen testisa. KS se najčešće dijagnosticira u odrasloj dobi i to u okviru ispitivanja primarne neplodnosti (14). Zamjenska terapija testosteronom obično se započinje kada postoje klinički znakovi hipogonadizma ili biokemijski dokazi o gonadalnoj insuficijenciji (15). Postoji malo longitudinalnih ili randomiziranih studija koje istražuju zdravstvene ishode terapije testosteronom kod KS-a, ali dostupni dokazi koji proizlaze uglavnom iz presječnih studija ukazuju na korisne učinke terapije testosteronom na faktore koji pridonose višestrukome opterećenju bolestima i smrtnosti kod odraslih osoba s KS-om (19).

### **1.4. XYY sindrom**

Sindrom XYY je aneuploidija spolnih kromosoma kod koje muškarci imaju kariotip 47,XYY zbog prisutnosti dodatnog Y kromosoma. Prisutan je u 1 od svakih 1000 živorođenih muškaraca, a otprilike 85 % ili više muškaraca nikada nije dijagnosticirano (20,21). Genski mehanizam nastanka XYY sindroma proizlazi iz nedisjunkcije. Budući da je kariotip karakterizira prisutnost dva Y kromosoma, greške se javljaju u paternalnoj gameti, obično

tijekom druge faze mejoze (22). Nedisjunkcija se može dogoditi i tijekom postzigotnog razvoja (2).



Slika 3. Kariogram – XYX sindrom (izvor: Laboratorij za genetiku MF Osijek)

#### 1.4.1. Fenotipska obilježja sindroma

Fizičke karakteristike obično su manje izražene i variraju među zahvaćenim pojedincima, ali mogu uključivati visoki rast, makroorhidizam, makrocefaliju i hipertelorizam (23). Kod dječaka s kariotipom 47,XYX visoki rast obično započinje oko 6. godine. Iako točan uzrok visokog rasta nije poznat, dodatna kopija homeobox gena može biti povezana s visokim rastom u sklopu ovog sindroma (20).

Postoje izvještaji o genitourinarnim anomalijama, uključujući mikrofalus, hipoplastični skrotum, kriptorhizam i hipospadiju kod osoba s XYX.

Veliko istraživanje na 667 muškaraca s 47,XYX kariotipom otkrilo je povećani rizik od epilepsije, respiratornih bolesti, problema s genitourinarnim sustavom i kongenitalnih anomalija, dok je drugo istraživanje izvijestilo o povećanom riziku od astme kod dječaka s XYX sindromom (21).

Broj spermija kod muškaraca s sindromom XYX kreće se od normalnog do azoospermije (20). Moguć je prijenos anomalije na potomstvo, iz razloga što hiperhaploidni spermiji mogu prenijeti dodatni Y kromosom na potomstvo, no veličina rizika nije poznata (9,20).

Neurološki razvoj uključuje mješovitu sliku kašnjenja u jezičnom razvoju, oštećenja kognitivnih funkcija i povećani rizik od mentalnih poremećaja. Iako je verbalni i neverbalni IQ obično u niskom prosječnom rasponu, verbalna inteligencija obično je ozbiljnije oštećena.

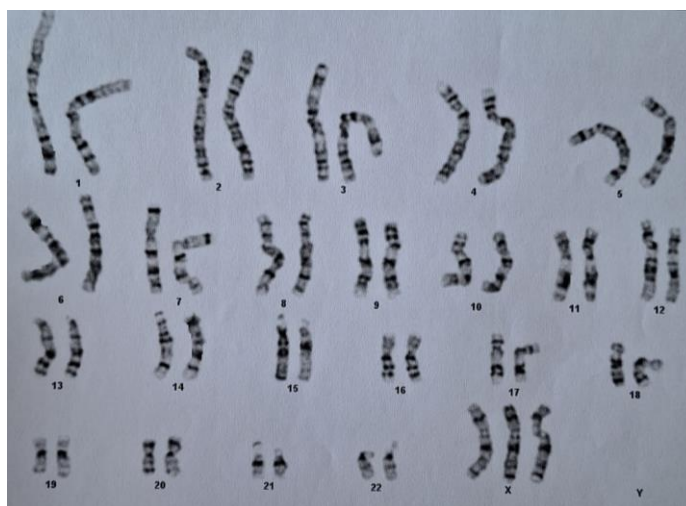
Kašnjenje u govoru i verbalne poteškoće mogu doprinijeti kasnijem pojavljivanju teškoća u učenju (23). Kohortna studija provedena od strane Bardsley i sur. otkrila je veću prevalenciju ADHD-a i poremećaje iz spektra autizma kod muškaraca s sindromom XYY (20). Osobe s XYY često imaju veće poteškoće u domenama pažnje i hiperaktivnosti/impulsivnosti. Ostale psihičke dijagnoze koje su zabilježene kod osoba s XYY sindromom uključuju bipolarni poremećaj i poremećaj protivljenja i odbijanja (ODD). S druge strane, socijalna motivacija općenito ostaje netaknuta (23).

#### 1.4.2. Dijagnoza i liječenje

Metode precizne procjene i liječenja sindroma XYY nisu uspostavljene (20). Osim odgojnih mjera i psihologijskog vođenja, hormonsko ili neko drugo liječenje nije potrebno (9).

#### 1.5. Triplo X sindrom

Triplo X sindrom, odnosno 47,XXX, karakterizira prisutnost dodatnog X kromosoma. Iako je incidencija triplo X sindroma otprilike 1 na 1000 ženske novorođenčadi, manje od 10 % se klinički dijagnosticira (24,25). Kod pacijentica s triplo X sindromom, dodatni X kromosom potječe najčešće od nerazdvajanja tijekom oogeneze i stoga je obično maternalnog podrijetla (25). U otprilike 20 % slučajeva, do nerazdvajanja dolazi nakon začeća (postzigotna nedisjunkcija). Triplo X sindroma se javlja u mozaičnom obliku u otprilike 10 % slučajeva. Mozaicizam se može javiti u nekoliko kombinacija, uključujući 46,XX/47,XXX, 47,XXX/48,XXXX, kao i u kombinacijama s staničnim linijama TS-a poput 45,X/47,XXX ili 45,X/46,XX/47,XXX (2).



Slika 4. Kariogram – triplo X sindrom (izvor: Laboratorij za genetiku MF Osijek)

### 1.5.1. Fenotipska obilježja sindroma

Fenotip triplo X sindroma obuhvaća različite fizičke, psihijatrijske i kognitivne karakteristike (26). Karakteristike fizičkih ili facijalnih nalaza nisu specifične i nisu česte, ali mogu uključivati visoki rast, ispodprosječan opseg glave, epikantalne nabore, hipertelorizam, klinodaktiliju i hipotoniju (24). Epikantalni nabori, hipertelorizam, pes planus i hipotonija češće se primjećuju kod djevojčica u dobi od 0 do 5 godina. S druge strane, incidencija kifoskolioze i tremora se povećava s godinama (27).

Moguća je pojava i drugih medicinski problemi kao što su poremećaji zuba (44,4 %), napadaji (16,2 %) i malformacije genitourinarnog sustava (12,2 %) (25,27).

Iako većina žena s 47,XXX ima normalnu funkciju jajnika i plodnost, neke prijavljuju poteškoće s menstruacijom, oligomenoreju, kasni početak menstruacije ili prijevremenu ovarijsku insuficijenciju (25).

Postoje značajne varijacije u razvojnim karakteristikama triplo X sindroma. Ipak, djeca s triplo X sindromom obično imaju veću stopu poteškoća u govoru i jeziku, osobito verbalne i motoričke poteškoće te kognitivne deficite s poteškoćama u učenju (24). IQ vrijednosti su niže za oko 20 bodova u odnosu na kontrolnu skupinu, s najnižim vrijednostima u verbalnom području (28). Psihijatrijske poteškoće su također češće nego u općoj populaciji, a one uključuju poremećaje raspoloženja (anksioznost i depresija), stidljivost, nisko samopouzdanje i poteškoće u pažnji (26).

### 1.5.2. Dijagnoza i liječenje

Dijagnoza triplo X sindroma može se postaviti putem amniocenteze ili biopsije korionskih resica tijekom prenatalnog razdoblja. Postnatalno dijagnoza se postavlja standardnim kariotipom (kromosomska analiza) u slučajevima kad se on indicira zbog nekog medicinskog stanja. Upravljanje uglavnom ovisi o dobi pacijentice i ozbiljnosti simptoma fenotipa (24).

## 1.6. Sindrom androgene neostjetljivosti

Sindrom androgene neostjetljivosti nije u užem smislu aneuploidija spolnih kromosom no zbog kliničke prezentacije i osobitosti fenotipa uvrstili smo ga u ovo istraživanje.

Poremećaji diferencijacije spola (PDS) su kongenitalni poremećaji koji su karakteriziraju atipičnim razvojem kromosomskog, gonadalnog i fenotipskog spola. PDS se dijeli u tri skupine prema kromosomskoj komponenti: 46,XX PDS; 46,XY PDS; i ovotestikularni PDS (29,30).

Najčešći uzroci 46,XY PDS su neosjetljivost na androgene i gonadalna displazija (31). Sindrom neosjetljivost na androgene uzrokovan je mutacijama androgenskog receptora na X kromosomu, što ometa androgen ovisno diferencijanje muškog spolovila. Gonadalna displazija može biti uzrokovana mutacijama unutar regije koja određuje spol (*sex determining region Y* – SRY) na Y kromosomu (30,31).

Sindrom neosjetljivosti na androgene javlja se s procijenjenom prevalencijom od 2:100.000 do 5:100.000 i incidencijom od 1:20.000 do 1:99.000 (32).

Sindrom neosjetljivosti na androgene uzrokuje mutacija gena koji pruža informacije za stvaranje androgenog receptora (poznatog i kao NR3C4). Pogrešna dimerizacija ovog receptora dovodi do različitog stupnja nesposobnosti stanica da reagiraju na androgene, od nižeg do višeg stupnja ozbiljnosti (32).

Razlikujemo dvije glavne kategorije sindrom neosjetljivosti na androgene:

1. Sindrom parcijalne androgenske neosjetljivosti
2. Sindrom potpune androgenske neosjetljivosti

Samo potonji je odgovoran za potpuno razvijeni vanjski ženski reproduktivni sustav kod pacijenata s 46,XY kariotipom (32).



Slika 5. Kariogram – sindrom androgene neosjetljivosti (izvor: Laboratorij za genetiku MF Osijek)

### 1.6.1. Fenotipska obilježja sindroma

Klinički simptomi potpune neosjetljivosti na androgene najčešće uključuju obostrane retinirane testise, ženski izgled vanjskog spolovila, slijepu vaginu te nepostojanje maternice i jajovoda (30). Unutarnji spolni organi su odsutni zbog normalnog djelovanja anti-Müllerovog hormona (AMH) koji proizvode Sertolijeve stanice prije rođenja, što uzrokuje regresiju Müllerovih struktura (maternice, cerviksa i proksimalne vagine). Osim toga, Wolffovi kanali se ne razvijaju zbog otpornosti na testosteron. Testisi se mogu nalaziti u trbuhu, ingvinalnom kanalu ili velikim stidnim usnama, što može uzrokovati bilateralnu ingvinalnu herniju ili oticanje stidnih usana (33). Adolescentica s poremećajem ima razvoj dojki i pubertetski rast u odgovarajućoj dobi zbog aromatizacije pretjeranih količina androgena u estrogen, ali nema menstruacije (31,34). Javljanje dlaka na stidnom području i pazusima je obično odsutno ili su dlake prisutne u malim količinama. Odrasle žene s potpunom neosjetljivošću na androgene općenito su više od žena bez sindroma, ali u prosjeku su niže od muške populacije. Povećani rast odraslih osoba sa sindromom uglavnom je posljedica djelovanja regije koja kontrolira rast na dugom kraku Y kromosoma (34).

Tipični hormonski profil karakterizira visoka razina luteinizirajućeg hormona (LH) iznad uobičajenog referentnog raspona, dok je razina folikulstimulirajućeg hormona (FSH) obično normalna, vjerojatno zbog regulacije gonadalnim inhibinom (35). Koncentracije testosterona u serumu su ili unutar ili iznad normalnog raspona za muškarce i dječake, a višak testosterona koji se periferno aromatizira u estrogen, zajedno s direktnom sekrecijom testikularnog estrogena poticanom luteinizirajućim hormonom, rezultira koncentracijama serumskog estradiola višim od onih zabilježenih kod muškaraca i dječaka, ali nižim od onih kod žena bez sindroma potpune neosjetljivosti na androgene (34).

### 1.6.2. Dijagnoza i liječenje

Dijagnoza pacijenata s 46,XY PDS-om uglavnom je klinička i obično se identificira tijekom ispitivanja zbog primarne amenoreje ili odgođenog puberteta (29). Osobe s 46,XY PDS-om koje su potpuno ili jako feminizirane se u većini slučajeva odgajaju kao žene (30). Preventivna gonadektomija trebala bi se razmotriti za pacijente s PDS-om koji imaju Y kromosom, zbog povećanog rizika od gonadalnih maligniteta (29). Ukoliko se gonadektomija obavlja prije puberteta, potrebna je zamjenska terapija estrogenom kako bi se potaknuo pubertet. Općenito, hormonska zamjenska terapija započinje se u dobi od 11 do 12 godina oralnim ili transdermalnim estrogenom. Budući da nema maternice, nije potrebna zamjena progesteronom (36).



## **2. HIPOTEZA**

Fenotipska obilježja aneuploidija spolnih kromosoma kao temelj prepoznavanja istih vrlo su varijabilna te ovise o dobi i varijanti genetičke promjene svakog pojedinog bolesnika.

### 3. CILJEVI

Primarni cilj ovog istraživanja je utvrditi učestalost bolesnika s aneuploidijom spolnih kromosoma među kariotipiziranim bolesnicima u KBC Osijek.

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati prenatalna i perinatalna obilježja ispitanika s aneuploidijom spolnih kromosoma komplikacije u trudnoći majke, red trudnoće i poroda, gestacijska dob, spol, *APGAR score*, obiteljska anamneza.
2. Ispitati povezanosti fenotipova bolesnika (dismorfija, rast, razvoj, kognitivni razvoj, pridružene anomalije, komorbiditeti) sa specifičnim poremećajem spolnih kromosoma (kariotip).
3. Ispitati fenotipove svakog specifičnog sindroma prema dobi i kariotipu te podatke usporediti s podacima iz literature.

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Ustroj studije**

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima.

### **4.2. Ispitanici**

Ispitanici su svi pacijenti s aneuploidijama spolnih kromosoma koji su liječeni i kontrolirani u Ambulanti medicinske genetike i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek u desetogodišnjem razdoblju od 1.1.2012. do 31.12.2022.

### **4.3. Metode**

Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije, nalaza genetičke obrade i bolničkog informacijskog sustava BIS za svakog pojedinog ispitanika.

Prikupljeni su osnovni demografski podaci o obitelji i trudnoći (obiteljsko stablo, roditeljska dob, paritet, mjesto prebivališta, tijekom trudnoće, komorbiditeti, komplikacije, način poroda) te o djetetu (gestacijska dob, spol, težina, *APGAR score*).

Za svakog bolesnika izdvojena su fenotipska dismorfična obilježja: makrocefalija/mikrocefalija, oblik nosa, malformacije uške, oblik usana, brade i očiju, visina i težina; psihomotorni razvoj, pridruženi komorbiditeti; srčana greška, epilepsija, anomalije drugih organskih sustava, kognitivni razvoj i jezično-govorni razvoj.

Ispitanici su prema nalazu kariotipa podijeljeni u pet najčešći sindroma koji spadaju u aneuploidije spolnih kromosoma: TS, KS, triplo X, XYY sindrom te sindrom androgene neosjetljivosti. Ostale rijetke varijante prikazane su pojedinačno.

Analiziran je kariotip i ostali genetički nalazi ukoliko su bili potrebni radi verifikacije kariotipizacije (komparativna genomska hibridizacija na mikropostroju (aCGH) i fluorescentna in situ hibridizacija (FISH)).

### **4.4. Statističke metode**

Statistička analiza je provedena sa softverskim paketom SPSS for Windows ® (verzija 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) i Microsoft Excel za Windows Version 11.0 (Microsoft Corporation). Svi prikupljeni kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama, a numerički podaci opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, odnosno medijanom i interkvartilnim rasponom te dodatno ukupnim rasponom u slučaju kada distribucija varijable ne slijedi Gausovu razdiobu. Za testiranje normalnosti distribucije

upotrijebljen je Shapiro-Wilksov test. Za usporedbu kategoričkih podataka između nezavisnih skupina korišten je Hi-kvadrat test te po potrebi Fisherov egzaktni test. Statistička obrada razlika u učestalosti aneuploidija spolnih kromosoma ove studije i dosadašnjih istraživanja provodi se pomoću Fisher's exact testa i prikazana je vrijednošću P. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti  $P \leq 0.05$  uz korištenje statističkog paketa Statistica 12.0 (StatSoft, Tulsa, SAD).

## 5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 31 bolesniku, od kojih je 17 (55 %) muškog spola. Mjesto prebivališta je za 24 (77 %) bolesnika grad (Tablica 1).

Tablica 1. Demografske osobitosti

	Broj (%) bolesnika
<b>Spol</b>	
Muški	17 (55)
Ženski	14 (45)
<b>Prebivalište</b>	
Grad	24 (77)
Selo	7 (23)

S obzirom na obiteljsku anamnezu, dob veću od 35 godina imalo je 5 (16 %) majki i 8 (29 %) očeva, a u 11 (36 %) bolesnika je zabilježena opterećena obiteljska anamneza (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema obiteljskoj anamnezi

	Broj (%) ispitanika
Dob majke veća od 35 godina	5 (16)
Dob oca veća od 35 godina	8 (29)
Opterećenost obiteljske anamneze	11 (36)

Uredan tijek trudnoće bio je u 12 (39 %) slučajeva, dok su komorbiditeti bili prisutni u 5 (16 %) slučajeva. S obzirom na način poroda kod 4 (13 %) bolesnika je porod dovršen carskim rezom, a u terminu je rođeno 14 (45 %) bolesnika (Tablica 3 i Tablica 4).

Tablica 3. Perinatalni čimbenici rizika (1 / 2)

	Broj (%) ispitanika
<b>Paritet</b>	
1	4 (13)
2	8 (26)
3	1 (3)
4	1 (3)
9	1 (3)
Prethodni spontani pobačaji	3 (10)
Uredan tijek trudnoće	12 (39)

Tablica 4. Perinatalni čimbenici rizika (2 / 2)

	Broj (%) ispitanika
Prisutnost komorbiditeta	5 (16)
Prisutnost komplikacija	2 (7)
Indukcija poroda	2 (7)
<b>Način poroda</b>	
vaginalni	5 (16)
carski rez	4 (13)
<b>Gestacijska dob</b>	
u terminu	14 (45)
prije 37. tjedna	2 (7)

Medijan rodne mase je 3320 g, u rasponu od najmanje 1270 g do 5027 g, a *APGAR score* 10, u rasponu od 3 do 10 (Tablica 5).

Tablica 5. Rodna masa (g) i vrijednosti *APGAR score*

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najmanje do najviše vrijednosti
Rodna masa (g)	3320 (2100 – 4080)	1270 – 5027
<i>APGAR score</i>	10 (5 – 10)	3 - 10

Najučestaliji je poremećaj spolnih kromosoma KS kod 11 (36 %) bolesnika, a po 6 (19 %) ima XYY sindrom, TS ili sindrom androgene neosjetljivosti.

Osam (26 %) bolesnika ima kariotip 47,XXY, a po 6 (19 %) kariotip 47,XYY ili 46,XY. Mozaični tip TS-a bilježi se kod 4 (13 %) bolesnika, dok su ostale vrste kariotipa kod manjeg broja bolesnika.

Indikacija za kariotipizaciju je u 4 (13 %) slučajeva KS in obs., u 5 (16 %) slučajeva amenorrhoea prim., dok je kod 13 (42 %) slučajeva indikacija za kariotipizaciju bila nešto drugo od navedenog (Tablica 6).

Tablica 6. Osobitosti kariotipa

	Broj (%) bolesnika
<b>Poremećaj spolnih kromosoma</b>	
KS	11 (36)
XYY sindrom	6 (19)
triplo X sindrom	2 (7)
TS	6 (19)
sindrom androgene neosjetljivosti	6 (19)
<b>Kariotip</b>	
47,XXY	8 (26)
mozaični tip KS-a	2 (7)
48,XXY,+21	1 (3)
47,XYY	6 (19)
47,XXX	1 (3)
mozaični tip triplo X sindroma	1 (3)
45,X	2 (7)
mozaični tip TS-a	4 (13)
46,XY	6 (19)
<b>Indikacija za kariotipizaciju</b>	
amenorrhoea prim.	5 (16)
KS in obs.	4 (13)
azospermija	2 (7)
hipogonadizam	2 (7)
poremećaj ponašanja	2 (7)
ginekomastija	1 (3)
TS in obs.	1 (3)
dvosmisleno spolovilo	1 (3)
ostalo	13 (42)

Medijan dobi bolesnika pri postavljanju dijagnoze je 14 godina (interkvartilnog raspona od 3 do 29) u rasponu od godine dana do 62 godine. U trenutku postavljanja dijagnoze najmlađi su bili bolesnici s XYY sindromom, a najstariji s KS-om (Tablica 7).

Tablica 7. Dob bolesnika s obzirom na poremećaj spolnih kromosoma

	Medijan (interkvartilni raspon) dobi bolesnika	Raspon od najmanje do najviše vrijednosti
<b>Poremećaj spolnih kromosoma</b>		
KS	30 (17 – 40)	3 – 62
XYY sindrom	5 (1 – 12)	1 – 14
triplo X sindrom	8 (2 – 12)	2 – 14
TS	11 (6 – 16)	1 – 17
sindrom androgene neosjetljivosti	17 (1 – 25)	1 – 47

Značajno se razlikuje raspodjela bolesnika prema kariotipu i poremećaju spolnih kromosoma (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,0019$  (Tablica 8).

Tablica 8. Povezanost kariotipa i poremećaja spolnih kromosoma

	Broj (%) ispitanika prema poremećaju spolnih kromosoma						<i>P</i> *
	KS	XYY sindrom	triplo X sindrom	TS	sindrom androgene neosjetljivosti	Ukupno	
<b>Kariotip</b>							<b>&lt;0,001</b>
47,XXY	8/11	0	0	0	0	8 (26)	
mozaični tip KS-a	2/11	0	0	0	0	2 (7)	
48,XXY,+21	1/11	0	0	0	0	1 (3)	
47,XYY	0	6/6	0	0	0	6 (19)	
47,XXX	0	0	1/2	0	0	1 (3)	
mozaični tip triplo X sindroma	0	0	1/2	0	0	1 (3)	
45,X	0	0	0	2/6	0	2 (7)	
mozaični tip TS-a	0	0	0	4/6	0	4 (13)	
46,XY	0	0	0	0	6/6	6 (19)	

\*Fisherov egzaktni test

Malformacije uške su prisutne kod 6 (19 %) bolesnika, a po 4 (13 %) bolesnika su s makrocefalijama ili sa sedlastim oblikom nosa. Po 8 (26 %) bolesnika je s normalnim oblikom usana, sa šire postavljenim mamilama ili s testisima manjih dimenzija. Prema hormonskom statusu kod 5 (16 %) bolesnika prisutan je hipergonadotropni hipogonadizam. Po jedan bolesnik je s telarhom 3. ili 4. stupnja. Srčane greške ili odsutnost gonada bilježe se kod 4 (13 %) bolesnika (Tablica 9 i Tablica 10).

Tablica 9. Fenotipska obilježja (1 / 2)

	Broj bolesnika (%)
makrocefalija	4 (13)
mikrocefalija	1 (3)
malformacije uške	6 (19)
otapostaza	3 (10)
sedlast oblik nosa	4 (13)
<b>Oblik usana</b>	
normalan oblik usana	8 (26)
tanka gornja usna	3 (10)
rascjep usne	1 (3)
hipertelorizam	4 (13)
trokutast oblik lica	2 (7)



Tablica 10. Fenotipska obilježja (2 / 2)

	Broj bolesnika (%)
gotsko nepce	6 (19)
ginekomastija	2 (7)
šire postavljene mamile	8 (26)
niže sijelo pupka	6 (19)
smanjena tjelesna dlakavost	1 (3)
niži rast kose na čelu	2 (7)
niži rast kose na vratu	2 (7)
testisi manjih dimenzija	8 (26)
kriptorhizam	2 (7)
azospermija	4 (13)
mikrodelecija AZF regije	2 (7)
<b>Hormonski status</b>	
hipergonadotropni hipogonadizam	5 (16)
Hashimotov tireoiditis	1 (3)
povišeni gonadotropini i testosteron	2 (7)
amenoreja	3 (10)
<b>Telarha</b>	
3. stupanj	1 (3)
4. stupanj	1 (3)
<b>Pubarha</b>	
1. stupanj	2 (7)
2. stupanj	1 (3)
odsutnost aksilarne dlakavosti	2 (7)
epilepsija	3 (10)
srčane greške	4 (13)
odsutnost gonada	4 (13)
odsutnost jajovoda	3 (10)
odsutnost maternice	3 (10)

Nema značajnih razlika u raspodjeli bolesnika prema fenotipskim obilježjima u odnosu na poremećaj spolnih kromosoma. Osim u slučaju hormonskog statusa, gdje svi bolesnici s hipergonadotropnim hipogonadizmom imaju KS, Hashimotov tireoiditis ima jedna bolesnica s TS-om, a dvije bolesnice s sindromom androgene neosjetljivosti imaju povišene vrijednosti gonadotropina i testosterona (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,006$ ) (Tablica 11 i Tablica 12).

Tablica 11. Povezanost poremećaja spolnih kromosoma s fenotipskim obilježjima (1 / 2)

	Broj (%) ispitanika prema poremećaju spolnih kromosoma					Ukupno	P*
	KS	XYY sindrom	Triplo X sindrom	TS	sindrom androgene neosjetljivosti		
makrocefalija	0	3/4	1/2	0	0	4/12	0,06
mikrocefalija	0	0	0	0	1/4	1/13	>0,99
malformacije uške	2/2	2/4	1/2	1/4	0	6/15	0,34
otapostaza	0	1/2	1/2	1/2	0	3/6	0,10
sedlast oblik nosa	2/2	1/2	0	1/3	0	4/11	0,28
<b>Oblik usana</b>							
normalan oblik usana	0	1/2	1/1	3/4	3/4	8/12	0,59
tanka gornja usna	1/1	1/2	0	1/4	0	3/12	
rascjep usne	0	0	0	0	1/4	1/12	
hipertelorizam	2/2	2/4	0	0	0	4/12	0,08
trokutast oblik lica	0	1/1	0	1/1	0	2/5	0,10
gotsko nepce	1/1	4/4	0	1/1	0	6/6	-
ginekomastija	2/2	0	/	/	/	2/2	-
šire postavljene mamile	2/2	3/3	1/1	2/2	0	8/8	-
niže sijelo pupka	2/2	3/3	1/1	0	0	6/6	-
smanjena tjelesna dlakavost	1/1	0	0	0	0	1/1	-
niži rast kose na čelu	0	2/2	0	0	0	2/2	-
niži rast kose na vratu	0	1/1	0	1/1	0	2/2	-
testisi manjih dimenzija	5/6	3/3	/	/	/	8/9	>0,99
kriptorhizam	1/1	1/1	/	/	/	2/2	-
azospermija	4/4	0	/	/	/	4/4	-
mikrodelecija AZF regije	2/2	0	/	/	0	2/2	-
<b>Hormonski status</b>							
hipergonadotropni hipogonadizam	5/5	0	0	0	0	5/8	<b>0,006</b>
Hashimotov tireoiditis	0	0	0	1/1	0	1/8	
povišeni gonadotropini i testosteron	0	0	0	0	2/2	2/8	
amenoreja	/	/	0	1/1	2/2	3/3	-
<b>Telarha</b>							
3. stupanj	/	/	0	0	1/2	1/2	-
4. stupanj	/	/	0	0	1/2	1/2	-

\*Fisherov egzaktni test

Tablica 12. Povezanost poremećaja spolnih kromosoma s fenotipskim obilježjima (2 / 2)

	Broj (%) ispitanika prema poremećaju spolnih kromosoma					Ukupno	P*
	KS	XYY sindrom	triplo X sindrom	TS	sindrom androgene neosjetljivosti		
<b>Pubarha</b>							
1. stupanj	0	0	0	0	2/3	2/3	-
2. stupanj	0	0	0	0	1/3	1/3	
odsutnost aksilarne dlakavosti	0	0	0	0	2/3	2/3	-
epilepsija	0	2/5	1/1	0	0	3/6	0.64
srčane greške	1/1	1/4	0	1/3	1/1	4/11	0,51
odsutnost gonada	/	/	0	0	4/4	4/4	-
odsutnost jajovoda	/	/	0	0	3/3	3/3	-
odsutnost maternice	/	/	0	0	3/3	3/3	-

\*Fisherov egzaktni test

Poteškoće psihomotornog razvoja ima 8 (26 %) bolesnika, jezično – govornog razvoja njih 6 (19 %). S obzirom na inteligenciju, 9 (29 %) bolesnika je graničnih intelektualnih sposobnosti, a jedan s mentalnom retardacijom (Tablica 13)

Tablica 13. Neurorazvojna i kognitivna obilježja

	Broj ispitanika (%)
Prisutnost poteškoća psihomotornog razvoja	8 (26)
Prisutnost poteškoća jezično-govornog razvoja	6 (19)
<b>Inteligencija</b>	
Uredne intelektualne sposobnosti	4 (13)
Granične intelektualne sposobnosti	9 (29)
Mentalna retardacija	1 (3)

Nema značajnih razlika u raspodjeli bolesnika prema neurorazvojnim i kognitivnim obilježjima u odnosu na poremećaj spolnih kromosoma (Tablica 14).

Tablica 14. Povezanost neurorazvojnih i kognitivnih obilježja s poremećajem spolnih kromosoma

	Broj (%) ispitanika prema poremećaju spolnih kromosoma					Ukupno	<i>P</i> *
	KS	XYY sindrom	triplo X sindrom	TS	sindrom androgene neosjetljivosti		
prisutnost poteškoća psihomotornog razvoja	1/3	4/5	1/2	1/4	1/2	8/16	0,70
prisutnost poteškoća jezično-govornog razvoja	0	4/4	/	1/3	1/2	6/9	0,16
<b>Inteligencija</b>							
uredna	2/4	0	0	1/3	1/2	4/14	
granična	2/4	4/4	1/1	1/3	1/2	9/14	0,51
mentalna retardacija	0	0	0	1/3	0	1/14	
prisutnost poremećaja ponašanja	1/2	1/2	/	1/3	0	3/7	>0,99

\*Fisherov egzaktni test

## 6. RASPRAVA

Aneuploidije spolnih kromosoma su relativno učestala skupina genetički poremećaja u kojima dolazi do gubitka ili povećanja broja spolnih kromosoma, no unatoč njihovoj učestalosti u općoj populaciji, ovi poremećaji često ostaju nedijagnosticirani, a genski mehanizmi koji leže u osnovi njihovog fenotipa su i dalje slabo shvaćeni (2).

Provedena je presječna studija, s ciljem ispitivanja fenotipa svakog specifičnog sindroma te utvrđivanja njihove učestalosti među kariotipiziranim bolesnicima u KBC-u Osijek, s povijesnim podacima u Ambulanti medicinske genetike i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek.

U studiju su uključeni svi pacijenti s aneuploidijama spolnih kromosoma koji su liječeni i kontrolirani u Ambulanti medicinske genetike i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek u desetogodišnjem razdoblju od 1.1.2012. do 31.12.2022.

U navedenom razdoblju kod 31 bolesnika je postavljena dijagnoza aneuploidije spolnih kromosoma od čega su 17 muškarci i 14 žene.

Uspoređujući mjesto stanovanja (urbana ili ruralna sredina) vidimo kako 24 (77 %) bolesnika stanuje u urbanoj sredini. Suprotno od rezultata ove studije, istraživanje koje su proveli Malini i sur. pokazalo je veću incidenciju aneuploidija spolnih kromosoma u ruralnoj populaciji, ali isto tako navode kako učinci mjesta stanovanja kao varijable, u incidenciji aneuploidija spolnih kromosoma, nisu značajni. Jedino objašnjenje koje nude kao razlog većeg broja aneuploidija spolnih kromosoma koji potječu iz ruralnih sredina je nedovoljna prenatalna skrb i slabo medicinsko osvješćivanje u ranim fazama trudnoće u ruralnim područjima (37). Razlog što u ovom istraživanju više bolesnika stanuje u urbanoj sredini može biti taj što u urbanim sredinama je veća dostupnost zdravstvene skrbi pa je i veća vjerojatnost da će pojedinac napraviti kariotipizaciju.

Opterećenost obiteljske anamneze je zabilježena u 11 (36 %) slučajeva, a dob oca i dob majke veća od 35 godina je zabilježena u 8 (29 %), odnosno 5 (16 %) slučajeva. Povezanost između starije dobi roditelja i povećane pojavnosti pokazala su i brojna druga istraživanja (38, 39, 40). Hongge i sur. navode kako je učestalost aneuploidija spolnih kromosoma značajno povezana s dobi majke, a incidencija poremećaja raste 1,044 puta s porastom dobi majke za jednu godinu (39). Fang i sur. pak navode kako je povećana paternalna dob povezana s većom učestalošću kromosomskih poremećaja. Negativan utjecaj starije očeve dobi objašnjavaju u

smislu genskih mutacija, duljine telomera i epigenetskih promjena u spermijima starijih očeva (40).

TS je utvrđen kod 6 (19 %) bolesnica. U klasičnom obliku TS se javio u 2 slučaja, dok je kod 4 bolesnice utvrđen mozaični tip TS-a. Tipičan kariotip se javlja u 45 % slučajeva, a mozaični tip TS-a i tip sindroma sa strukturalno izmijenjenim X kromosomom javljaju se u približno 55 % slučajeva (7,41).

Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze TS-a je 11 godina. Slične rezultate pokazuju i istraživanja koja su proveli Massa i sur. na 242 bolesnika te Fuchs i sur. na 317 bolesnika. Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze u tim istraživanjima iznosi 7, odnosno 9 godina (42, 43). Objašnjenje tog manjeg odstupanja može biti u činjenici da se mozaični oblici TS-a češće kasnije dijagnosticiraju nego klasični tip (41).

Fenotipski zabilježena je pojavnost malformacija uške, otapostaza, sedlast oblik nosa, tanka gornja usna, gotsko nepce te trokutast oblik lica. Izvori iz literature pokazuju kako u većine bolesnika je utvrđen dismorfični sindrom te kako je značajno češći u slučajevima monosomije nego u mozaicizmu s ili bez strukturalnih abnormalnosti (41). To može biti objašnjenje činjenice kako je u ovom istraživanju dismorfični sindrom zabilježen u jednom slučaju.

Srčane greške su zabilježene kod jedne bolesnice s TS-om, povećan rizik od kardiovaskularnih incidenata naglašen je u brojim istraživanjima. Kongenitalne ili stečene bolesti kardiovaskularnog sustava su izrazito učestale i glavni uzrok rane smrti u ovom sindromu. Najopasnija komplikacija je disekcija aorte, koja se može dogoditi u vrlo mladoj dobi i zahtijeva pažljivu procjenu čimbenika rizika (5).

Zabilježen je i 1 slučaj amenoreje. Iz literature je poznato kako nedostatak X kromosoma ili djelomična delecija kromosoma X također može oštetiti funkciju jajnika. Općenito, delecije koje utječu na Xp11 rezultiraju zatajivanjem jajnika kod otprilike polovice slučajeva, dok je u drugoj polovici slučaja menstrualna funkcija očuvana (44).

O pojavi epilepsije te o prisutnosti poteškoća psihomotornog i jezično govornog razvoja, poremećaja ponašanja te graničnih intelektualnih sposobnosti kao i mentalne retardacije u bolesnica s TS-om koji su zabilježeni u ovom istraživanju te njihovoj povezanosti s TS-om govore i druga istraživanja (41,45). Treba naglasiti kako je u ovom istraživanju zabilježen i slučaj TS-a s urednim intelektualnim sposobnostima. U literaturi, učestalost pacijenata koji postižu višu razinu obrazovanja varira od 19 % do 33 % (41).

KS je najčešće zabilježeni poremećaj u ovom istraživanju. Utvrđen je kod 11 (36 %) bolesnika, od kojih se kod 8 bolesnika javio u klasičnom obliku, s kariotipom 47,XXY što je u skladu s drugim istraživanjima koja navode kako je učestalost klasičnog oblika KS-a 90 % (9,16).

Također, zabilježen je i jedan slučaj KS-a uz istodobnu prisutnost trisomije 21. Mehanizmi koji se navode kao objašnjenje za veću učestalost 48,XXY,+21 u usporedbi s ostalim dvostrukim aneuploidijama su veća dostupnost disomične jajne stanice spermijima koji nose Y-kromosom te poticanje nedisjunkcije u jajnoj stanici od strane spermija koji nose Y-kromosom. Utvrđeno je da je pojavnost 48,XXY,+21 dvostrukih aneuploidija ovisna o dobi, budući da je udio majki starijih od 35 godina veći u odnosu na opću populaciju. Također isto istraživanje pokazalo povezanost veće učestalosti 48,XXY,+21 dvostrukih aneuploidija i starije paternalne dobi (46).

Starija dob pri postavljanju dijagnoze (medijan dobi pri postavljanju dijagnoze u ovom istraživanju je 30 godina) je isto u skladu s drugim istraživanjima. KS se često nedijagnosticira ili se dijagnosticira kasno u životu najčešće prilikom obrade neplodnosti, otprilike 25 % bude dijagnosticirano, a prosječna dob pri dijagnozi je sredinom tridesetih godina života (47). U ovom istraživanju poremećaji kao što su azospermija, hipogonadizam i ginekomastija neki su od zabilježenih indikacija za kariotipizaciju. Povezujemo ih s odraslom životnom dobi te na taj način dodatno možemo objasniti stariju dob pri postavljanju dijagnoze KS-a.

Uspoređujući 11 bolesnika s KS-om obuhvaćenih ovom studijom uočavamo dosta raznolike fenotipske karakteristike. U više bolesnika zabilježena je pojavnost malformacija uške, sedlast oblik nosa, tanka gornja usna, hipertelorizam, gotsko nepce, šire postavljene mamile, niže sijelo pupka te srčane greške. Prisutnost srčanih grešaka, hipertelorizma, dizmorfija lica te kriptorhizam opisani su i u drugim istraživanjima (48,49). Srčane anomalije javljaju se u 29 %, dizmorfični sindrom u 25 %, a kriptorhizam u 6 % slučajeva (48).

Hipergonadotropni hipogonadizam i testisi manjih dimenzija su zabilježeni kod 5 (45 %) bolesnika s KS, azospermija kod 4 (36 %) te ginekomastija kod 2 (18 %). U istraživanju Asirvatham i sur. provedenom na 44 bolesnika, u 59 % je zabilježen hipogonadizam, dok je ginekomastija zabilježena u 52 % bolesnika (48). Razlika se može pripisati nepotpunim podacima za određen broj pacijenata uključenih u ovo istraživanje.

U 2 bolesnika zabilježena je i mikrodelecija AZF regije Y kromosoma. Hadjkacem-Loukil i sur. u istraživanju od 9 pacijenata s KS-om, zabilježili su 6 slučajeva delecije u regijama AZFa, AZFb i AZFc. U tom istraživanju postoji snažna poveznica između AZF delecije i KS-a, ali postoje i suprotstavljena izvješća o incidenciji mikrodelecija na Y kromosomu kod pacijenata s KS (50).

U nekoliko bolesnika prisutni su i poremećaji ponašanja, granične intelektualne sposobnosti te poteškoće psihomotornog razvoja. Iste nalaze vidimo i u drugim istraživanjima (48, 51). Samango-Sprouse i sur. u studiji muškaraca s kromosomskom trisomijom XXY pokazali su da oni bolesnici s obiteljskom anamnezom poremećaja učenja su imali lošije neurološke razvojne ishode (51). Postojanje dodatnih X i/ili Y kromosoma rezultira neurorazvojnim razlikama, s povećanim rizikom od razvojnih poteškoća, kognitivnih oštećenja, disfunkcije izvršnih funkcija, te poremećaja ponašanja i psihičkih poremećaja (52).

Stochholom i sur. u istraživanju provedenom na 208 bolesnika zabilježili su da je medijan dobi pri postavljanju dijagnoze XYY sindroma 17 godina, dok je u ovom istraživanju zabilježen medijan dobi od 5 godina (53). Takvo odstupanje se može pripisati značajno većem broju bolesnika obuhvaćenim istraživanjem provedenim od strane Stochholom i sur.

Od 6 bolesnika s XYY sindromom kod 3 je zabilježena makrocefalija. Zeger Bardsley i sur. u istraživanju provedenom na 90 bolesnika s XYY sindromom bilježe pojavnost makrocefalije u 33 % slučajeva. Također bilježe incidenciju hipertelorizma od 52 %, dok u ovom istraživanju je hipertelorizam zabilježen kod 2 bolesnika. Isto istraživanje navodi i pojavnost epilepsije kod bolesnika, što je ovdje zabilježeno kod 2 bolesnika. Povezanost hipertelorizma sa sindromima XXYY, XXXY i XXXXY sugerira da udaljenost između očiju može biti povezana s dozom gena spolnih kromosoma. Povećan opseg glave i povećan rizik od epileptičkih napadaja mogu biti povezani s povećanom sivom i bijelom tvari u mozgu, što je opisano kod sindroma XYY (54).

Ostale fenotipske karakteristike koje su uočene su malformacije uške, gotsko nepce, šire postavljene mamile, niže sijelo pupka, niži rast kose na vratu i čelu te srčane greške. U studiji provedenoj na Danskoj populaciji s XYY sindromom zabilježen je između ostalog i povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti (55).

Kod 4 (66 %) bolesnika zabilježene su poteškoće psihomotornog i jezično-govornog razvoja kao i granične intelektualne sposobnosti, dok je kod jednog bolesnika zabilježena prisutnost poremećaja ponašanja. Bolesnici s XYY sindromom podložni su povećanom riziku od



kašnjenja u jezičnom i/ili motoričkom razvoju (56). Izražaj NLGN4Y gena, koji može biti uključen u sinaptičku funkciju, povećan je kod bolesnika s XYY sindromom, a razina izražaja korelira s općom socijalnom prilagodljivošću i simptomima autizma (57).

Triplo X sindrom zabilježen je kod 2 bolesnice. Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze sindroma iznosi 8 godina, dok slična istraživanja navode prosječnu dob postnatalne dijagnoze od 6 godina; zaostajanje u razvoju bilo je najčešći razlog za postnatalno gensko testiranje (27).

Fenotipski je zabilježena pojava makrocefalije, malformacija uške, otapostaze, šire postavljene mamile, niže sijelo pupka te epilepsija. Istraživanje provedeno od Wigby i sur. fenotipski također pokazuje značajnu individualnu varijabilnost među ženama s triplo X sindromom. Fenotip može biti djelomično objašnjen prekomjernom ekspresijom gena koji izbjegavaju inaktivaciju X kromosoma. Međutim, specifični geni uključeni u to još nisu identificirani (27). Roubertie i sur. navode kako iako nisu mogli definirati elektro-klinički obrazac, epileptički fenotipovi pacijentica dijele mnoge karakteristike te sugeriraju da postoji mogućnost kako povezanost između triplo X sindroma, epilepsije i mentalne zaostalosti nije slučajna (58).

Promatrajući neurorazvojna i kognitivna obilježja sindroma zabilježena je prisutnost poteškoća psihomotornog razvoja te granične intelektualne sposobnosti. Brojne kromosomske regije i geni su povezani s poremećajima učenja (59,60).

Sindrom androgene neosjetljivosti zabilježen je kod 6 bolesnica. Prosječna dob pri dijagnozi iznosi 17 godina, što odgovara literaturnim izvješćima (61,62).

Indikacija za kariotipizaciju bila je kod 4 slučaja primarna amenoreja. Adolescentice s sindromom androgene neosjetljivosti imaju razvoj dojki i pubertetski rast u odgovarajućoj dobi, ali menstruacija izostaje. Razvoj o estrogenu ovisnih sekundarnih spolnih karakteristika javlja se kao rezultat viška aromatizacije androgena. Druge studije isto navode primarnu amenoreju kao najčešći uzrok pokretanja dijagnostičkog postupka (62).

Fenotipski postoji odsutnost aksilarne dlakavosti kod 2 bolesnice te mikrocefalija i rascjep usne. U 2 bolesnice je prisutna i amenoreja te povišene vrijednosti gonadotropina i testosterona. Literaturna izvješća ukazuju na raznolikost fenotipa sindroma ovisno o dobi i vrsti neosjetljivosti na androgene. Primarna amenoreja je najčešća pritužba u mlađoj životnoj dobi (63). Koncentracije testosterona u serumu su ili unutar ili iznad normalnog raspona za

muškarce, a koncentracije LH su povećane (64). Pubična i aksilarna dlaka obično su odsutne ili mogu biti prisutne u malim količinama (34).

Također, zabilježene su i srčane greške te odsutnost gonada, jajovoda i maternice kod 4 bolesnice. Odsutnost unutarnjih ženskih spolnih organa nastaje zbog izlučivanja anti-Müllerovog hormona od strane testisa, koji inhibira formiranje jajovoda, maternice i gornjeg dijela vagine (65).

## 7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Utvrđena je povezanost između opterećenosti obiteljske anamneze te dobi majke i oca iznad 35 godina s povećanom pojavnošću aneuploidija spolnih kromosoma.
2. Najučestalija aneuploidija spolnih kromosoma je KS s zastupljenošću oko 1/3 ispitanika, dok se ostale aneuploidije javljaju s oko 20 % učestalosti.
3. Raznolikost fenotipskih obilježja u aneuploidijama spolnih kromosoma kao i njihova nespecifičnost razlog su slabijeg prepoznavanja istih u općoj populaciji.
4. Zbog slabije prepoznatljivog fenotipa medijan dobi bolesnika pri postavljanju dijagnoze je 14 godina.
5. Povezanost neurorazvojnih i kognitivnih poteškoća s poremećajima spolnih kromosoma zabilježena je u svih 5 promatranih aneuploidija spolnih kromosoma s najizraženijim promjenama kod XYY sindroma.

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ciljevi studije bili su odrediti učestalost aneuploidija spolnih kromosoma i ispitati povezanost fenotipa ispitanica sa specifičnim poremećajem spolnih kromosoma i usporediti s podacima iz literature.

**Nacrt studije:** Provedena je presječna studija s povijesnim podacima

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključen 31 bolesnik, koji se liječi i kontrolira u Ambulanti medicinske genetike i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek u desetogodišnjem razdoblju od 1.1.2012. do 31.12.2022

**Rezultati:** Od 31 bolesnika s aneuploidijama spolnih kromosoma 11 (36 %) je imalo KS, 6 (19 %) TS, XYY ili sindrom androgene neosjetljivosti, a 2 (7 %) triplo X sindrom. Opterećenost obiteljske anamneze je zabilježena u 11 (36 %) slučajeva, a dob oca i dob majke veća od 35 godina je zabilježena u 8 (29 %), odnosno 5 (16 %) slučajeva. Medijan dobi bolesnika pri postavljanju dijagnoze je 14 godina, a u trenutku dijagnoze najmlađi su bili bolesnici s XYY sindromom, a najstariji s KS-om. Javlja se mnoštvo fenotipskih karakteristika s nekim specifičnim za pojedine poremećaje spolnih kromosoma. Poteškoće psihomotornog razvoja ima 8 (26 %) bolesnika, jezično – govornog razvoja njih 6 (19 %). S obzirom na inteligenciju, 9 (29 %) bolesnika je graničnih intelektualnih sposobnosti, a jedan s mentalnom retardacijom.

**Zaključak:** Utvrđena je povezanost između opterećene obiteljske anamneze te dobi majke i oca iznad 35 godina s povećanom pojavnosti aneuploidija spolnih kromosoma. Najučestaliji zabilježeni poremećaj je KS, a raznolikost fenotipskih obilježja u aneuploidijama spolnih kromosoma razlog je slabijeg prepoznavanja istih u općoj populaciji.

**Ključne riječi:** aneuploidije; spolni kromosomi; Turnerov sindrom; Klinefelterov sindrom; XYY sindrom; triplo X sindrom; sindrom androgene neosjetljivosti

## 9. SUMMARY

### **Phenotypic and clinical characteristics of aneuploidy of sex chromosomes in KBC Osijek**

**Objectives:** The objectives of the study were to determine the frequency of aneuploidies of sex chromosomes and investigate the association between the phenotype of the subjects with specific sex chromosome disorders, and compare them with data from the literature.

**Study Design:** A cross-sectional study with historical data was conducted.

**Participants and Methods:** The study included 31 patients who were being treated and monitored at the Medical Genetics and Metabolic Diseases Clinic, Department of Pediatrics, Clinical Hospital Center Osijek, over a ten-year period from January 1, 2012, to December 31, 2022.

**Results:** Out of the 31 patients with sex chromosome aneuploidies, 11 (36 %) had Klinefelter syndrome, 6 (19 %) had Turner syndrome, XYY or androgen insensitivity syndrome, and 2 (7 %) had triple X syndrome. Family history was recorded in 11 (36 %) cases, and paternal and maternal age over 35 years was recorded in 8 (29 %) and 5 (16 %) cases, respectively. The median age of patients at diagnosis was 14 years, with the youngest patients having XYY syndrome and the oldest having Klinefelter syndrome. A variety of phenotypic characteristics were observed, some specific to certain sex chromosome disorders. Eight (26 %) patients had psychomotor developmental difficulties, and 6 (19 %) had language and speech development issues. Regarding intelligence, 9 (29 %) patients had borderline intellectual abilities, and one had mental retardation.

**Conclusion:** An association was found between a family history burden and parental age over 35 years with an increased occurrence of sex chromosome aneuploidies. The most frequent disorder recorded is Klinefelter syndrome, and the diversity of phenotypic characteristics in sex chromosome aneuploidies is the reason for their lower recognition in the general population.

**Keywords:** aneuploidy; sex chromosomes; Klinefelter syndrome; Turner syndrome; XYY syndrome; Triple X syndrome; Androgen-Insensitivity Syndrome

**10. LITERATURA**

1. Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. The epidemiology of sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020 Jun;184(2):202-15.
2. Skuse D, Printzlau F, Wolstencroft J. Sex chromosome aneuploidies. *Handb Clin Neurol.* 2018;147:355-76.
3. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J, Moore P, Skakkebaek A. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Endocr Rev.* 2018 Aug 1;39(4):389-423
4. Viuff M, Skakkebaek A, Nielsen MM, Chang S, Gravholt CH. Epigenetics and genomics in Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019 Mar;181(1):68-75.
5. Donato B, Ferreira MJ. Cardiovascular risk in Turner syndrome. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2018 Jul;37(7):607-21.
6. Donadille B, Christin-Maitre S. Heart and Turner syndrome. *Ann Endocrinol (Paris).* 2021 Jun;82(3-4):135-40.
7. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Oct;15(10):601-14.
8. Milbrandt T, Thomas E. Turner syndrome. *Pediatr Rev.* 2013 Sep;34(9):420-1.
9. Mardešić D. Nasljedne i prenatalno stečene bolesti. U: Mardešić D i sur. *Pedijatrija.* 8. prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016; str. 99-101.
10. Gawlik A, Hankus M, Such K, Droszol-Cop A, Madej P, Borkowska M, i sur. Hypogonadism and Sex Steroid Replacement Therapy in Girls with Turner Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016 Dec;29(6):542-50.
11. Freel EM, Mason A. Turner Syndrome. Hypertension. 2019 Jan;73(1):42-44.
12. 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.* 2016 Apr;31(4):782-8.
13. Hutaff-Lee C, Bennett E, Howell S, Tartaglia N. Clinical developmental, neuropsychological, and social-emotional features of Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019 Mar;181(1):126-34.
14. Bearely P, Oates R. Recent advances in managing and understanding Klinefelter syndrome. *F1000Research.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-112.
15. Lizarazo AH, McLoughlin M, Vogiatzi MG. Endocrine aspects of Klinefelter syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019 Feb;26(1):60-5.

16. Giagulli VA, Campone B, Castellana M, Salzano C, Fisher AD, de Angelis C, i sur. Neuropsychiatric Aspects in Men with Klinefelter Syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(2):109-15.
17. Kanakis GA, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*. 2018 Sep;86:135-44.
18. Fainberg J, Hayden RP, Schlegel PN. Fertility management of Klinefelter syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Nov;14(6):369-80.
19. Chang S, Skakkebaek A, Davis SM, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome and the effect of testosterone treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020 Jun;184(2):344-55.
20. Jo WH, Jung MK, Kim KE, Chae HW, Kim DH, Kwon AR, i sur. XYY syndrome: a 13-year-old boy with tall stature. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Sep;20(3):170-3.
21. 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 Oct;163(4):1085-94.
22. Hong DS, Reiss AL. Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):306-18.
23. Jodarski C, Duncan R, Torres E, Gore R, Raznahan A, Similuk M. Understanding the phenotypic spectrum and family experiences of XYY syndrome: Important considerations for genetic counseling. *J Community Genet*. 2023 Feb;14(1):17-25.
24. Aldarwish M, Alaithan I, Alawami F. Aplastic Anemia in Triple X Syndrome. *Children (Basel)*. 2023 Jan 3;10(1):100.
25. Stagi S, di Tommaso M, Scalini P, Lapi E, Losi S, Bencini E, i sur. Triple X syndrome and puberty: focus on the hypothalamus-hypophysis-gonad axis. *Fertil Steril*. 2016 Jun;105(6):1547-53.
26. van Elst PC, Otter M, Wijnen F, Junge C. Evaluating the Scope of Language Impairments in a Patient with Triple X Syndrome: A Brief Report. *Dev Neurorehabil*. 2020 Aug;23(6):402-6.
27. Wigby K, D'Epagnier 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 Nov;170(11):2870-81.
28. Otter M, Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM. Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet*. 2010 Mar;18(3):265-71.

29. Jung EJ, Im DH, Park YH, Byun JM, Kim YN, Jeong DH, i sur. Female with 46, XY karyotype. *Obstet Gynecol Sci.* 2017 Jul;60(4):378-82.
30. Mardešić D. Bolesti endokrinog sustava. U: Mardešić D i sur. *Pedijatrija.* 8. prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016; str. 627-633.
31. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, i sur. Prevalence, Diagnostic Delay, and Clinical Presentation of Female 46,XY Disorders of Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;101(12):4532-40.
32. Gulía C, Baldassarra S, Zangari A, Briganti V, Gigli S, Gaffi M, i sur. Androgen insensitivity syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Jun;22(12):3873-87.
33. Tyutyusheva N, Mancini I, Baroncelli GI, D'Elios S, Peroni D, Merigliola MC, i sur. Complete Androgen Insensitivity Syndrome: From Bench to Bed. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 27;22(3):1264.
34. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet.* 2012 Oct 20;380(9851):1419-28.
35. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Bertozzi M, Penta L, Esposito S. Different Clinical Presentations and Management in Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS). *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Apr 9;16(7):1268.
36. Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AS, Gomes NL, Faria JA Jr, Nishi MY, i sur. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Mar-Apr;62(2):227-35.
37. Malini SS, Ramachandra NB. Possible risk factors for Down syndrome and sex chromosomal aneuploidy in Mysore, South India. *Indian J Hum Genet.* 2007 Sep;13(3):102-8
38. Samango-Sprouse C, Kırkızlar E, Hall MP, Lawson P, Demko Z, Zneimer SM i sur. Incidence of X and Y Chromosomal Aneuploidy in a Large Child Bearing Population. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161045.
39. Li H, Mao Y, Jin J. The correlation between maternal age and fetal sex chromosome aneuploidies: a 8-year single institution experience in China. *Mol Cytogenet.* 2021 May 10;14(1):25.
40. Fang Y, Wang Y, Peng M, Xu J, Fan Z, Liu C i sur. Effect of paternal age on offspring birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020 Nov 20;12(24):25373-94.



41. 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 (Paris)*. 2010 Mar;71(2):111-6.
42. Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, i sur. Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child*. 2005 Mar;90(3):267-8.
43. Fuchs MM, Attenhofer Jost C, Babovic-Vuksanovic D, Connolly HM, Egbe A. Long-Term Outcomes in Patients With Turner Syndrome: A 68-Year Follow-Up. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jun 4;8(11):e011501.
44. Zhong Q, Layman LC. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome--45,X with or without mosaicism. *Fertil Steril*. 2012 Oct;98(4):775-9.
45. Ríos Orbañanos I, Vela Desojo A, Martinez-Indart L, Grau Bolado G, Rodriguez Estevez A, Rica Echevarria I. Turner syndrome: From birth to adulthood. *Endocrinol Nutr*. 2015 Dec;62(10):499-506.
46. 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.
47. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):20-30.
48. 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 Mar-Apr;23(2):263-6.
49. 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 Jun 1;10(2):100-7.
50. Hadjkacem-Loukil L, Ghorbel M, Bahloul A, Ayadi H, Ammar-Keskes L. Genetic association between AZF region polymorphism and Klinefelter syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2009 Oct;19(4):547-51.
51. Samango-Sprouse CA, Stapleton E, Sadeghin T, Gropman AL. Is it all the X: familial learning dysfunction and the impact of behavioral aspects of the phenotypic presentation of XXY? *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013 Feb 15;163C(1):27-34.
52. Schwemmle C, Jungheim M, Ptok M. [Gonosomal trisomy syndrome. Five case reports and review of literature]. *Laryngorhinootologie*. 2013 Nov;92(11):725–31.
53. Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Diagnosis and mortality in 47,XXX persons: a registry study. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 May 29;5:15.

54. 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 Oct;163(4):1085-94.
55. Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. Morbidity in 47,XYY syndrome: a nationwide epidemiological study of hospital diagnoses and medication use. *Genet Med.* 2020 Sep;22(9):1542-51.
56. Geerts M, Steyaert J, Fryns JP. The XYY syndrome: a follow-up study on 38 boys. *Genet Couns.* 2003;14(3):267-79.
57. 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 Feb;14(2):137-44.
58. Roubertie A, Humbertclaude V, Leydet J, Lefort G, Echenne B. Partial epilepsy and 47,XXX karyotype: report of four cases. *Pediatr Neurol.* 2006 Jul;35(1):69-74.
59. Haworth CM, Plomin R. Quantitative genetics in the era of molecular genetics: learning abilities and disabilities as an example. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010 Aug;49(8):783-93.
60. 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.* 2012 May;33(4):309-18.
61. Rocha VB, Guerra-Júnior G, Marques-de-Faria AP, de Mello MP, Maciel-Guerra AT. Complete gonadal dysgenesis in clinical practice: the 46,XY karyotype accounts for more than one third of cases. *Fertil Steril.* 2011 Dec;96(6):1431-4.
62. Jakovleva A, Kovalova Z. Complete gonadal dysgenesis analysis in the population of Latvia: malignant outcomes and a review of literature. *Med Pharm Rep.* 2022 Jan;95(1):47-53.
63. Kosti K, Athanasiadis L, Goulis DG. Long-term consequences of androgen insensitivity syndrome. *Maturitas.* 2019 Sep;127:51-4.
64. Kar B, Sivamani S, Kundavi S, Varma TR. Complete Androgen Insensitivity Syndrome in Three Generations of Indian Pedigree. *J Obstet Gynaecol India.* 2016 Oct;66(Suppl 1):358-62.
65. Guo M, Huang JC, Li CF, Liu YY. Complete androgen insensitivity syndrome: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2023 Feb;51(2):3000605231154413.

## 11. ŽIVOTOPIS

Toni Maloča	Datum i mjesto rođenja:
Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku	10. travnja 1998., Vinkovci
Medicinski fakultet Osijek	Adresa:
Studij medicine	Brune Bušića 10, 32100 Vinkovci
Cara Hadrijana 10 E	Tel. +385 989154502
Tel. +38531512800	E-mail: toni.maloca@gmail.com

### OBRAZOVANJE

2017. – 2023. Sveučilište J.J. Strossmayer u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek

2013. – 2017. : Gimnazija Matije Antuna Reljkovića Vinkovci, prirodoslovno-matematički smjer

2005. – 2013. : Osnovna škola Vladimira Nazora Vinkovci

### ČLANSTVA U UDRUGAMA

2017. – 2023. članstvo u Međunarodnoj udruzi studenata medicine Hrvatska (CroMSIC)

2022. – 2023. članstvo u Studentskoj sekciji za anesteziologiju Osijek, tajnik sekcije

### STRUČNA AKTIVNOST

2023. Osijek Student Congress, aktivno sudjelovanje, poster “ Autism spectrum disorder with macrocephaly and severe intellectual disability as a clinical presentation of microdeletion syndrome 17q12” i poster „Autism spectrum disorder with cognitive impairments as a clinical presentation of microduplication syndrome 5q35.3“

2022. Osijek Student Congress, aktivno sudjelovanje, poster “Plasmacytoma of the calcaneus: A Case Report”

OSTALE AKTIVNOSTI

2022. – 2023. volontiranje u sklopu projekta „Promicanje mentalnog zdravlja – Pogled u sebe“