

© Stela Racoviță¹, Veaceslav Moșin¹, Svetlana Hadjiu^{1,2}, Dumitru Poneatenco³,
Ninel Revenco^{1,2}, Mariana Sprincean¹

STELA RACOVIȚĂ¹, VEACESLAV MOȘIN¹, SVETLANA HADJIU^{1,2}, DUMITRU PONEATENCO³,
NINEL REVENCO^{1,2}, MARIANA SPRINCEAN¹

SINDROMUL 47, XYY ASOCIAT CU INFERTILITATEA MASCULINĂ: RAPORT DE CAZ CLINIC

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

³Centrul Medical Repromed

SUMMARY

SYNDROME 47, XYY ASSOCIATED WITH MEN'S INFERTILITY: CLINICAL CASE REPORT

Key words: *male infertility, 47, XYY, karyotype, G banding*

Introduction: The XYY syndrome is a sex chromosome aneuploidy that is found in one of 1.000 live male births in the general population, but more frequently in infertile men. This syndrome is associated with varying phenotype and different degrees of infertility.

The Purpose: To confirm the importance of the clinic-cytogenetic evaluation in men with severely affected spermogram, for the etiological diagnosis of male infertility.

Materials and methods: A 36-year-old man with a 10-year history of infertility was evaluated in the medical-genetic consulting. According to the semen analysis he presented oligoasthenoteratozoospermia. Hormone levels testosterone, estradiol, luteinizing hormone [LH], follicle stimulating hormone [FSH], were measured. Karyotyping was performed on peripheral blood lymphocytes by cytogenetic method according to standard method G.

Results: Physical examination revealed tall stature with elevated body mass index. The results of endocrine markers showed a slight increase in FSH, while LH, estradiol, serum testosterone concentration were in the normal range. According to the cytogenetic examination, the patient presented a karyotype 47,XYY, without evidence of mosaicism, structural or numerical chromosomal abnormalities.

Conclusion: Due to the variable phenotype and the lack of specific clinical manifestations, identification and diagnosis of men with 47, XYY syndrome may be difficult. Careful medical-genetic consulting is important for the etiological diagnosis of this patients with infertility.

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ 47, ХУУ СВЯЗАННЫЙ С МУЖСКОМ БЕСПЛОДИЕМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ключевые слова: *мужское бесплодие, 47, ХУУ, кариотип, методика G*

Введение. Синдром ХУУ представляет собой анеуплоидию половых хромосом, которая встречается у одного из 1000 живорожденных мужчин в общей популяции, но чаще у бесплодных мужчин. Этот синдром связан с различным фенотипом и различной степенью бесплодия.

Цель: подтвердить важность клинико-цитогенетической оценки у мужчин с тяжело пораженной спермограммой для этиологической диагностики мужского бесплодия.

Материалы и методы: 36-летний мужчина с 10-летним бесплодием был оценен в рамках медико-генетического консультирования. Согласно анализу спермы он представил олигоастенотератозоосперию. Были измерены уровни гормонов тестостерона, эстрадиола, лютеинизирующего гормона [ЛН], фолликулостимулирующего гормона [FSH]. Кариотипирование проводили на лимфоцитах периферической крови цитогенетическим методом по стандартной методике G.

Rezultaty. Физикальное обследование показало высокий рост с повышенным индексом массы тела. Результаты эндокринных маркеров показали небольшое увеличение ФСГ, в то время как концентрация ЛГ, эстрадиола, сывороточного тестостерона была в пределах нормы. Согласно цитогенетическому исследованию, у пациента был кариотип 47, XYY, без признаков мозаицизма, структурных или численных хромосомных аномалий.

Заключение: из-за изменчивого фенотипа и отсутствия конкретных клинических проявлений идентификация и диагностика мужчин с синдромом 47, XYY могут быть затруднены. Тщательная медико-генетическая консультация важна для этиологической диагностики этих пациентов с бесплодием.

Cuvinte-cheie: infertilitate masculină, sindrom 47, XYY, cariotip, bandare -G

Introducere: Sindromul XYY este o aneuploidie a cromozomilor sexuali care se întâlnește la unul din 1.000 de nașteri vii de sex masculin în populația generală, frecvența fiind mai înaltă în rândul populațiilor infertile. Acest sindrom este asociat cu fenotip variabil și diferite grade de infertilitate.

Scopul: De a confirma importanța evaluării clinico-citogenetice la bărbații cu spermograma sever afectată, pentru diagnosticul etiologic al infertilității masculine.

Materiale și metode: Un bărbat de 36 de ani, căsătorit, cu o istorie de 10 ani de infertilitate, a fost evaluat în cadrul consultației medico-genetice. Conform rezultatelor examenului materialului seminal repetat pacientul a prezentat oligoastenoteratozoospermie. Au fost examinați markerii endocrini nivelurile de Testosteron, Estradiol, Hormonul Luteinizant [LH], Hormonul Foliculostimulant [FSH]. Cariotiparea a fost efectuată pe limfocite din sângele periferic prin metoda citogenetică conform metodei standard G.

Rezultate: Examenul fizic al pacientului a relevat o statură înaltă, cu indicele de masă corporală ridicat. Rezultatele markerilor endocrini au arătat o ușoară creștere a FSH, în timp ce concentrația de LH, Estradiol, Testosteron seric s-au înscris în limitele normale. Conform examinării citogenetice, pacientul a prezentat un cariotip 47,XYY, fără dovezi de mozaicism, anomalii cromozomiale structurale sau numerice.

Concluzie: Datorită fenotipului variabil și lipsei manifestărilor clinice specifice, identificarea și diagnosticul bărbaților cu sindromul 47,XYY poate fi dificilă. Consultarea medico-genetică minuțioasă este importantă pentru diagnosticul etiologic al acestor pacienți cu infertilitate.

Introducere. Sindromul XYY este o aneuploidie a cromozomilor sexuali ce se caracterizează prin prezența unui cromozom Y suplimentar la bărbat, formând un cariotip 47,XYY. Această anomalie cromozomială se întâlnește la unul din 1.000 de nașteri vii de sex masculin în populația generală, frecvența fiind mai înaltă în rândul populațiilor infertile [1]. Cromozomul Y suplimentar la bărbații 47,XYY poate fi generat prin nondisjunctia paternă în timpul meiozei II după o meioză I normală sau

poate fi o eroare mitotică post zigotică produsă în timpul dezvoltării embrionare timpurii.

Majoritatea bărbaților cu cariotip 47,XYY au fenotip normal fără manifestări clinice specifice. Din cauza fenotipului heterogen și a lipsei potențiale a simptomelor, diagnosticul poate fi dificil, mai ales dacă fertilitatea nu este compromisă. Datorită acestui fapt diagnosticul unui cariotip XYY este întârziat și doar 15% dintre pacienți sunt diagnosticați cu sindromul XYY.

Câteva studii au raportat că fenotipul copilului cu sindromul XYY include statura înaltă, probleme de comportament și psihiatrice, cum ar fi hiperactivitate cu deficit de atenție și de învățare, întârziere a vorbirii și a dezvoltării limbajului [2,3].

Conform surselor bibliografice au fost raportate mai multe studii clinice privind starea fertilității la bărbații 47,XYY, în care au fost prezentate atât asocieri cu infertilitatea primară cât și cu cea secundară. Deși au fost descrise numeroase cazuri asociate cu infertilitate, cei mai mulți bărbați 47,XYY, sunt fertili. Spermatogeneza la bărbații 47,XYY, în majoritatea cazurilor este normală dar deasemena sunt raportate cazuri cu un număr variabil de spermatozoizi cum ar fi oligoastenoteratozoospermia severă sau chiar azoospermia [4].

Scopul: Confirmarea importanței evaluării clinico-citogenetice la bărbații cu spermograma sever afectată, pentru diagnosticul etiologic al infertilității masculine.

Material și metode. Subiectul și caracteristicile clinice: Un bărbat de 36 de ani, căsătorit, cu o istorie de 10 ani de infertilitate, a fost îndreptat la consultație genetică. Rezultatele examenului materialului seminal repetat a indicat oligoastenoteratozoospermie. Spermograma a fost efectuată și interpretată după criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 2010. Markerii endocrini ai pacientului au arătat o scădere a hormonului foliculostimulant (FSH) de 4,2 mIU / ml (interval normal de 2,0-10,0 mIU / ml), concentrația de Testosteron în ser fiind în limite normale de 2.7 ng / ml (interval normal de 2,0-6,9 ng / ml), la fel și cea a Hormonului luteinizant (LH) de 6.6 mIU / ml (intervalul normal este de 2,0-12,0 mIU / ml), Prolactina 11.0 ng / ml (intervalul normal este de 1.8-17.0 ng / ml) și Hormonul de Stimulare Tiroidiană (TSH) 3.1 mIU / ml (intervalul normal este de 0.3-4.0

mIU/ml). Examenul fizic a relevat: bărbat cu o înălțime de 185 cm și greutatea de 115 kg, fenotipul fiind masculin normal. Organele genitale caracteristice sexului masculin, testiculele coborâte în scrot, dimensiunile fiind în limitele normale.

Examenul citogenetic: Au fost analizate limfocitele din sângele periferic pentru examenul citogenetic conform nomenclurii din 2016 - International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Limfocitele din sângele

periferic au fost cultivate pe medii speciale, după o perioadă de incubare de 72 de ore, s-a adăugat colchicina, a urmat tratament hipotonic și fixare. Cromozomii au fost obținuți în metafază, după care colorați prin tehnica clasică de marcaj G (Giemsa). Numărul de metafaze analizate a fost 30, dintre care 15 cariotipate, nivelul de rezoluție al benzilor fiind 550-575.

Examenul molecular genetic al markerilor comozomului Y și SRY (Sex determining region Y):



Figura 1. Cariotipul 46,XYY la pacientul cu vârsta de 36 de ani (săgeata indică cromozomul Y în plus)

Tabelul 1. Examenul molecular genetic al markerilor comozomului Y și SRY

STS	Regiunea crs.Y	Locus	Secvența primer	Rezultat
SY14	Yp	ZFY	F- ACCRCTGTA CTGACTGTGATTACACR- GCACYTCTTTGGTATCYGAGAAAGT	+
SY14	Yp	SRY	F- GAATATTC CCGCTCTCCGGAR- GCTGGTGCTCCATTCTTGAG	+
sY84	AZFa	DYS 388	F- AGAAGGGTCTGAAAGCAGGT R- GCCTACTACCTGGAGGCTTC	+
sY86	AZFa	DYS 148	F- GTGACACACAGACTATGCTTC R- ACACACAGAGGGACAACCTT	+
sY127	AZFb	DYS 218	F- GGCTCACA AACGAAAAGAAA R- CTGCAGGCAGTAATAAGGGA	+
sY134	AZFb	DYS 224	F- GTCTGCCTCACCATAAAAACG R- ACCACTGCCAAAACCTTCAA	+
sY254	AZFc	DAZ	F- GGGTGT TACCAGAAGGCAAA R- GAACCGTATCTACCAAAGCAGC	+
sY255	AZFc	DAZ	F- GTTACAGGATTCGGCGTGAT R- CTCGTCATGTGGCAGCCAC	+

ADN-ul genomic a fost extras din limfocitele din sângele periferic al pacientului pentru a fi analizat prin metoda multiplex a reacției de polimerizare în lanț (PCR). S-au folosit situsuri marcate cu secvență (STS) care sunt markeri specifici pentru cromozomul Y pentru genele ce controlează spermatogeneza din locusul azoospermia factor (AZF): SY 81, SY 84 pentru AZFa; SY 127, SY 134 pentru AZFb; SY 254 și SY 255 pentru AZFc. A fost utilizat pentru controlul intern un primer pentru amplificarea genei SRY, de asemenea un primer special pentru amplificarea unui fragment unic atât în cromozomul Y, cât și în cromozomul X ai genei ZFY/ZFX. Produsele PCR s-au electroforezat pe gel de agaroză 2,5%, s-au cercetat în lectorul ultraviolet și s-au fotografiat.

Rezultate. În urma examenului citogenetic, pacientul în vârstă de 36 de ani cu fenotip masculin a prezentat un cariotip 46,XYY, fără dovezi de mozaicism, anomalii cromozomiale structurale sau numerice (Figura 1). Analiza moleculară (Tabelul 1) a markerilor specifici ai cromozomului Y- SY 81, SY 84 din regiunea AZFa; SY 127, SY 134 din regiunea AZFb; SY 254 și SY 255 din regiunea AZFc, a evidențiat prezența lor în ADN-ul pacientului, de asemenea prezența ZFX și SRY.

Discuții: În cazul prezentat, fenotipul masculin, oligoastenozoospermia, infertilitatea în cuplu de 10 ani și testele hormonale ne conduc la diagnosticarea infertilității masculine primare. În urma examenului molecular-genetic pentru depistarea markerilor specifici ai cromozomului Y nu s-au depistat modificări. Confirmarea cauzei infertilității la bărbatul de 36 de ani a fost posibilă în urma examenului citogenetic, care a evidențiat un cariotip 47,XYY. Deși cariotipul 47,XYY este relativ frecvent, observat la 1 din 1000 de nașteri vii de sex masculin, tabloul clinic al acestui sindrom nu este pe deplin stabilit până în prezent. În plus, nu există manifestări clinice specifice la majoritatea băieților cu cariotip 47,XYY. Acest fenomen se observă și în cazul descris de noi, care nu a prezentat semne clinice sugestive pentru a suspecta o anomalie cromozomială. Motivul pentru care s-a indicat investigarea cariotipului a fost spermograma sever afectată și respectiv infertilitatea. În timp ce bărbații care nu prezintă semne clinice sugestive, modificări severe ale spermogramei și nu este compromisă fertilitatea, în aproximativ 85% cazuri rămân nediagnosticsați [5,6]. Datorită acestui fapt mulți pacienți, ca și în cazul nostru, sunt diagnosticați postpubertar datorită infertilității.

După cum am menționat, pacientul prezintă, la fel ca și majoritatea pacienților, statură înaltă ce se poate datora expresiei a trei copii ale genei SHOX, care este situată pe brațele distale în regiunea pseudoautozomală a cromozomilor-Xp și Yp [7].

Conform datelor bibliografice, majoritatea celor cu cariotipul 47,XYY prezintă spermatogeneză normală, totuși, unii bărbații pot avea diferite grade de afectare a spermatogenezei, de la normal până la azoospermie [7,8,9].

În cazul nostru pacientul a prezentat oligoastenozoospermie, simptom ce se explică prin modul anormal de împerechere cauzat de prezența cromozomului Y suplimentar, în timpul spermatogenezei. În ciuda acestei anomalii cromozomiale, mulți bărbați cu cariotip 47,XYY sunt fertili. Cercetătorii explică acest fenomen, prin faptul că cromozomul Y suplimentar se pierde înainte de meioză conservând astfel fertilitatea la acești pacienți, permițând, realizarea și producerea în mare parte a spermatozoidelor cu cariotip normal [9]. Unii autori susțin ideea că, deși cromozomul Y suplimentar este eliminat în mare parte în primele etape ale spermatogenezei, celulele germinale XYY pot completa meioza și pot produce atât spermatozoizi normali cât și aneuploizi, cu risc crescut atât pentru anomalii ale cromozomilor sexuali cât și autozomali, la pacienții 47,XYY. Prin urmare, la acești pacienți ar putea fi argumentată necesitatea diagnosticului genetic preimplantator (PGD) [10].

Concluzie: Sindromul 47,XYY este o patologie rară. Confirmarea infertilității la bărbatul de 36 de ani a fost posibilă în urma examenului citogenetic, care a evidențiat un cariotip 46,XYY. Testarea genetică este indicată bărbaților cu spermograma afectată pentru identificarea infertilității.

Bibliografie

1. El-Dahtory F, Elsheikha HM. Male infertility related to an aberrant karyotype, 47,XYY: Four case reports. *Cases J.* 2009;2(1):1-4.
2. Latrech H, Skikar I, El M, Gharbi H, Chra A, Gaouzi A. Case Report Disorder of Sexual Development and Congenital Heart Defect in 47XYY: Clinical Disorder or Coincidence ? 2015;2015.
3. Jo WH, Jung MK, Kim KE, Chae HW. XYY syndrome: a 13-year-old boy with tall stature. 2015;1012:170-3.
4. Boroujeni PB, Sabbaghian M, Dizaji AV, Moradi SZ, Almadani N, Lashkari FM. Clinical aspects of infertile 47 , XYY patients : a retrospective study. *Hum Fertil [Internet].* 2017;0(0):1-6.
5. Geerts M, Steyaert J, Fryns JP. The XYY syndrome: a follow-up study on 38 boys. *Genet Couns.* 2003; 14:267-79.
6. Kim IW, Khadilkar AC, Ko EY, Sabanegh ES. 47,XYY Syndrome and Male Infertility. *Rev Urol [Internet].* 2013;15(4):188-96.
7. Faed M, Robertson J, MacIntosh WG, Grieve J. Spermatogenesis in an infertile XYY man. *Hum Genet.* 1976;347:341-7.
8. Abdel-Razic MM, Abdel-Hamid IA, Elsobky ES. Nonmosaic 47,XYY syndrome presenting with male infertility: Case series. *Andrologia.* 2012;44(3):200-4.
9. Kim IW, Khadilkar AC, Ko EY, Sabanegh ES. 47,XYY Syndrome and Male Infertility. *Rev Urol.* 2013;15(4):188-96.
10. Gonzalez-merino E, Hans C, Abramowicz M, Ph D, Englert Y, Ph D, et al. Aneuploidy study in sperm and preimplantation embryos from nonmosaic 47,XYY men. 2007;88(3).