



Синдром Кляйнфельтера: клинический случай

Арефьева А. Н., Волкова А. Р., Лискер А. В., Остроухова Е. Н., Холудеева Т. А.

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Синдром Кляйнфельтера (СК) — генетическое заболевание, связанное с наличием дополнительной X-хромосомы в кариотипе у мужчин. Наиболее часто встречающийся кариотип — 47XXY, однако возможны и другие генетические варианты, а также мозаичные формы. Клиническая картина чаще всего представлена двусторонней гинекомастией, уменьшением в объеме яичек и бесплодием (азооспермией). Лабораторно выявляется гипергонадотропный гипогонадизм. Для обеспечения вирилизации и должного качества жизни используется заместительная терапия препаратами тестостерона, для восстановления фертильности — вспомогательные репродуктивные технологии с предварительной гормональной подготовкой.

В настоящей статье представлен клинический случай пациента с СК и рассмотрены варианты реализации репродуктивных планов в случае необструктивной азооспермии.

Ключевые слова: гипергонадотропный гипогонадизм, кариотипирование, синдром Кляйнфельтера, TESE, ROSI.

Для цитирования: Арефьева А. Н., Волкова А. Р., Лискер А. В., Остроухова Е. Н., Холудеева Т. А. Синдром Кляйнфельтера: клинический случай. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(1):84-88. doi: 10.15829/2713-0177-2023-9. EDN GPWQSF



Klinefelter syndrome: a case report

Arefyeva A. N., Volkova A. R., Lisker A. V., Ostroukhova E. N., Kholudeeva T. A.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Klinefelter syndrome (KS) is a genetic disease associated with the presence of an extra X-chromosome in the karyotype of men. The most common karyotype is 47XXY, however, other genetic variants are also possible, as well as mosaic forms.

The clinical picture is most often represented by bilateral gynecomastia, decreased in the volume testicles and infertility (azoospermia). Laboratory revealed hypergonadotropic hypogonadism. Testosterone replacement therapy is used to ensure virilization and the proper quality of life. Assisted reproductive technologies with preliminary hormonal preparation are used to restore fertility.

This article presents a clinical case of KS and considers options for realization of reproductive plans in the case of non-obstructive azoospermia.

Keywords: hypergonadotropic hypogonadism, karyotyping, Klinefelter syndrome, TESE, ROSI.

For citation: Arefyeva A. N., Volkova A. R., Lisker A. V., Ostroukhova E. N., Kholudeeva T. A. Klinefelter syndrome: a case report. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(1):84-88. doi: 10.15829/2713-0177-2023-9. EDN GPWQSF

Описание клинического случая

Пациент У., 31 год. Первый ребенок в семье, есть брат (младше на 2 года, не женат, детей нет). Рос и развивался нормально, с детства отличался высоким ростом. В детстве перенес эпидемический паротит. Оволосение на теле, изменение голоса — с 18 лет. С подросткового возраста занимался тхэквандо. Образование высшее, работает налоговым инспектором.

С 23 лет, после окончания занятий спортом отмечает постепенный набор массы тела на 35 кг в течение 7 лет (с 85 до 120 кг, индекс массы тела (ИМТ)

31,5 кг/м²). В 29 лет женился, что послужило началом половой жизни. За 2 года брака — набор массы тела ещё на 20 кг (вес 140 кг, ИМТ 36,8 кг/м²). В ноябре 2022г в связи с отсутствием детей в браке обратился к урологу в г. Грозный (жена 20 лет, обследована, здорова). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) мошонки от ноября 2022г — гипоплазия яичек (правое — 2,1×1,1 см, левое — 1,9×1,0 см). 2 декабря 2022г выполнена спермограмма — азооспермия, лейкоспермия (объем эякулята 2,0, количество сперматозоидов — 0, лейкоциты 1,5 млн/мл (<1 млн/мл). Урологом ре-

комендован прием кломифена цитрата, препарата "Сператон". Пациент рекомендации не выполнял, обратился к эндокринологу. По результатам лабораторных исследований от 2 декабря 2022г — тестостерон св. 5,23↓ (9,1-32 пг/мл), тестостерон общ. — 4,53↓ (8,3-30,1 нмоль/л), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) 24,2↑ (0,95-11,9 МЕ/л), лютеинизирующий гормон 12,3↑ (0,57-12,07 МЕ/л). 15 декабря 2022г госпитализирован в эндокринологическое отделение ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова" Минздрава России.

При физикальном осмотре при поступлении обращает на себя внимание евнухоидное телосложение с высокой талией и длинными конечностями. Рост 195 см, вес 138 кг, ИМТ 36,3 кг/м² (ожирение II ст.), окружность талии — 128 см, окружность бедер — 135 см, окружность талии/окружность бедер 0,95. На пояснице и спине определяются багровые стрии, на передней стенке живота — бледно-розовые. Грудные железы увеличены в размерах, вероятнее всего, за счет жировой ткани. Рост волос на теле по мужскому типу, на лобке скудное оволосение с горизонтальной границей. Размер полового члена в незергированном состоянии 4,5-5,0 см. Кожа мошонки пигментирована, яички в мошонке. Размеры яичек: справа d 1,0-1,5 см, слева d 1,5-2 см; оба яичка при пальпации безболезненные, мягкие, курсируют, пальпируются после легкого массажа области паха. По данным опросника МИЭФ-5 — 15 баллов (эректильная дисфункция легкой степени тяжести).

По данным лабораторных исследований от 15.12.2022: тестостерон св. 3,10 пг/мл (1,00-28,28), тестостерон общ. 5,9↓ нмоль/л (6,1-27,1), ФСГ 24,1↑ МЕ/л (1,3-19,3), лютеинизирующий гормон 19,1↑ МЕ/л (1,2-8,6), пролактин 270,3 мМЕ/л (56,2-280,0), эстрадиол 63,0 пмоль/л (при повторном исследовании 26.12.2022 — 140,0↑ пмоль/л) (54,7-115,0), дегидроэпиандростерона сульфат 6,47 мкмоль/л (3,30-13,00). По данным УЗИ грудных желез — ложная гинекомастия. В связи с тем, что наиболее частой причиной гипергонадотропного гипогонадизма является синдром Кляйнфельтера (СК), выполнено кариотипирование — в 100% метафаз выявлена дополнительная X-хромосома, кариотип 47XXY (синдром Кляйнфельтера). Для оценки возможности стимуляции уровня тестостерона гонадотропинами выполнена проба с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) (3000 МЕ внутримышечно, однократно). Значимого повышения уровня тестостерона в ответ на введение препарата ХГЧ ни в одной из контрольных точек (24 ч, 72 ч) не получено. В связи с желанием пациента реализовать репродуктивные планы от терапии препаратами тестостерона в настоящий момент решено отказаться, рекомендована терапия селективными модуляторами эстрогеновых

рецепторов и ингибиторами ароматазы в течение 6 мес., обращение к специалистам в области вспомогательных репродуктивных технологий.

В связи с жалобами на сухость во рту, жажду (пьет до 2 л воды в день), частое безболезненное мочеиспускание до 10 раз в сут., которые появились несколько месяцев назад, оценен гликированный гемоглобин — 6% (<6%), глюкоза плазмы натощак (капиллярная кровь) — до 6 ммоль/л (<5,6 ммоль/л). Выполнен пероральный глюкозотолерантный тест, выявлено нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза венозная через 2 ч после приема 75 г глюкозы 9,0 ммоль/л). Иницирована терапия бигуанидами. В связи с длительным анамнезом ожирения и трудностями в снижении массы тела с помощью диеты и физических упражнений, иницирована терапия препаратами агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (р-р лираглутид 6 мг/мл).

В связи с резким набором массы тела, наличием абдоминального ожирения, багровых стрий на передней и боковых поверхностях живота обследован. Выявлено двукратное повышение адренокортикотропного гормона до 61,4 пг/мл (4,7-48,8). Кортизол общий крови и кортизол свободный слюны в вечерней точке, кортизол свободный суточной мочи в норме. Выполнена проба с 2 мг дексаметазона — положительная (получено подавление секреции кортизола).

Лабораторно выявлено незначительное снижение тиреотропного гормона 0,347 мМЕ/л (0,400-3,500), Т3 св. 6,6 пмоль/л (3,5-6,4), повышен, Т4 св. 11,2 пмоль/л (7,8-14,3), в норме. По данным УЗИ щитовидной железы — объём 19,7 см³, структура однородная с единичными гиперэхогенными тяжами, узловые образования не определяются.

Также по данным липидограммы выявлена дислипидемия — общий холестерин 4,8 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,1 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 0,92 ммоль/л, снижены, триглицериды 1,69 ммоль/л, коэффициент атерогенности 4,2, повышен. Рекомендована гипопипидемическая диета, контроль лабораторных показателей в динамике.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек — гепатомегалия (косо-вертикальный размер печени 160 мм), диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, деформация желчного пузыря (S-образный изгиб).

На основании анамнеза, клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования был установлен диагноз "Синдром Кляйнфельтера (47XXY). Гипергонадотропный гипогонадизм. Эректильная дисфункция легкой степени тяжести. Азооспермия. Ожирение I ст. (ИМТ 34,9 кг/м²), абдоминальное. Нарушение толерантности к глюкозе. Дислипидемия. Неалкогольная

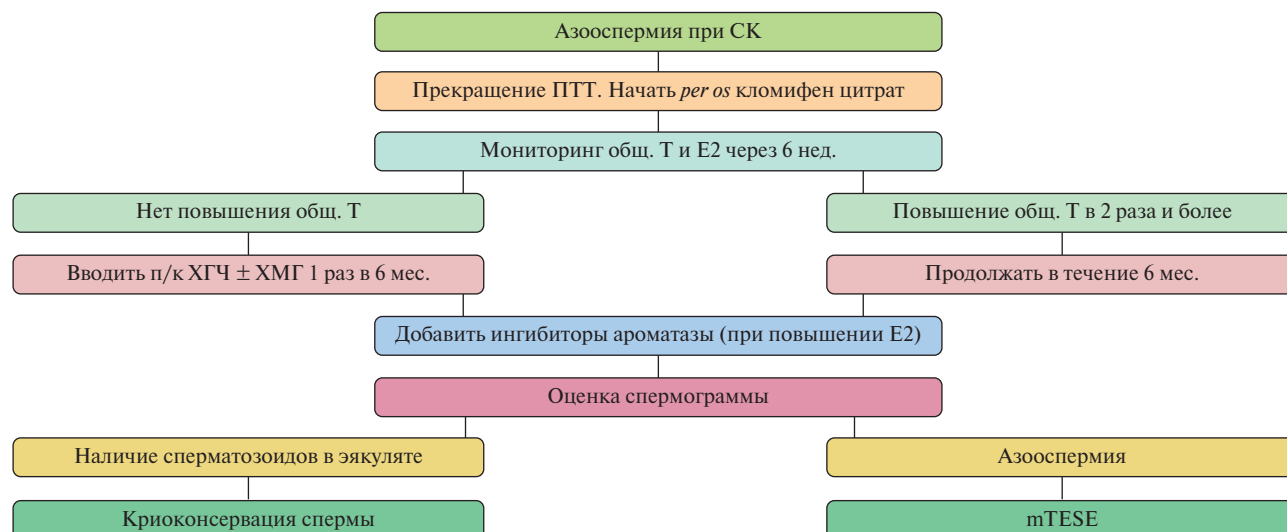


Рис. 1. Тактика лечения необструктивной азооспермии при СК [11].

Сокращения: общ. Т — тестостерон общий, п/к — подкожно, ПТТ — пероральная терапия тестостероном, СК — синдром Кляйнфельтера, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, ХМГ — хорионический менопаузальный гонадотропин, Е2 — эстрадиол, mTESE — microdissection testicular sperm extraction, *per os* — перорально.

жировая болезнь печени. Деформация желчного пузыря. Ложная гинекомастия”.

Обсуждение

СК — генетическое заболевание пациентов мужского пола. Впервые клиническая картина синдрома описана в 1942г в работах Гарри Кляйнфельтера и Фуллера Олбрайта. Авторы обнаружили у 9 мужчин ранее не описанный симптомокомплекс: двустороннюю гинекомастию, уменьшенные в размерах яички и азооспермию с повышенным уровнем ФСГ в моче [1]. Практически через 15 лет, в 1959г у пациента с похожими симптомами была обнаружена дополнительная X-хромосома, после чего и был сделан вывод об этиологии синдрома [2].

Наиболее распространён классический вариант СК (47XXY). Общая частота его колеблется в пределах 1 на 500-700 новорождённых мальчиков, что делает данный синдром первым по частоте встречаемости среди хромосомных болезней. Однако возможны и другие генетические варианты — 48XXXY, 48XXYY, 49XXXXY, 49XXXYY, 46XY/47XXY, которые несколько различаются по выраженности своих клинических проявлений [3]. Так, у мужчин, которые имеют более 1 X-хромосомы в кариотипе чаще, чем при классическом кариотипе, встречается сахарный диабет 2 типа [4]. Также с присутствием в кариотипе каждой следующей дополнительной X-хромосомы выраженность нарушений речевого развития возрастает, а IQ снижается примерно на 15-16 баллов [5].

Причинами появления дополнительных хромосом в кариотипе является нерасхождение хромосом в мейозе. В 44% случаев это происходит на стадии мейоза I или мейоза II при формировании ооцита, в 53% случаев — на стадии мейоза I у отца и в 3%

случаев — в процессе постзиготического митотического деления [6, 7].

СК проявляется после полового созревания. До начала полового развития отмечаются отдельные физические признаки: длинные ноги, высокая талия, высокий рост. Пик роста между 5-8 годами (рост взрослых $179,2 \pm 6,2$ см). К началу полового созревания формируются характерные пропорции тела: больные часто выше сверстников, ноги заметно длиннее туловища. В подростковом возрасте синдром часто проявляется увеличением грудных желез (у 60-75% подростков пубертатная гинекомастия проходит в течение 2-х лет), при СК гинекомастия сохраняется на всю жизнь. Типично для СК наличие маленьких плотных яичек, данный признак практически не встречается при других формах гипогонадизма [6].

Сопутствующие заболевания, а именно абдоминальное ожирение (50%), метаболический синдром (46%), остеопения (5-46%), остеопороз (10%), сахарный диабет 2 типа (10-39%), пролапс митрального клапана (до 55%), эпилепсия (5,5%), острый венозный тромбоз (4,7%), легочная эмболия (2,3%), экстрагонадные герминогенные опухоли средостения (0,4%), рак грудных желез (0,3%) обеспечивают более частую госпитализацию (на 70%) и смертность (на 50%) пациентов с СК [6, 8]. Наиболее частыми среди когнитивных нарушений являются расстройства аутистического спектра [6].

В большинстве случаев при СК выявляется необструктивная азооспермия. Биопсия яичек у таких пациентов демонстрирует канальцевую гиалинизацию с утолщением базальной мембраны, гиперплазию клеток Лейдига или фенотип только клеток Сертоли. Возможными путями нарушений сперматогенеза являются нарушения развития сперматогоний в зре-

лые сперматозоиды, нарушения архитектуры семенников, изменения патофизиологии внутренней среды яичек, апоптоз первичных зародышевых клеток. В 70% случаев сперматозоиды обнаруживаются в эякуляте у пациентов от 12 до 20 лет [9].

Основным подходом в лечении СК является назначение заместительной терапии препаратами тестостерона, которую необходимо начинать как можно раньше [6]. В нашей стране эти препараты представлены трансдермальным тестостероном в виде геля (с которого, как правило, и начинают терапию, т.к. препарат в данной форме позволяет достичь равновесной концентрации без значительных колебаний), а также смесью эфиров тестостерона для в/м введения раз в 2-4 нед. и тестостерона ундеканотом для в/м введения раз в 10-14 нед., которые позволяют достичь более высоких концентраций тестостерона в плазме, однако его уровень подвержен значительной вариабельности между инъекциями, возможны супрафизиологические пики уровня тестостерона в плазме [10]. Однако следует отметить, что основная цель терапии препаратами тестостерона — вирилизация и повышение уровня качества жизни, а не восстановление фертильности.

Длительное время считалось, что для пациентов с СК не существует никаких терапевтических опций для восстановления фертильности. Однако было показано, что в ряде случаев у пациентов с СК определяются островки сперматогенеза в яичках. В таком случае возможно хирургическое получение сперматозоидов (conventional testicular sperm extraction — cTESE и microdissection testicular sperm extraction — mTESE) (успешность ~44%) [11]. Гормональная стимуляция повышает вероятность получения сперматозоидов примерно на 15% [11]. Для этого используются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (кломифена цитрат), с которых, как правило, начинают терапию. При недостаточной эффективности следующим шагом является добавление препаратов гонадотропинов (преимущественно препараты ХГЧ). В случае высокого уровня эстрадиола в плазме к терапии добавляют ингибиторы ароматазы (рис. 1).

Поиск сперматозоидов при выполнении mTESE осуществляют следующим образом [12]. Под операционным микроскопом ($\times 10$) осуществляют эква-

ториальную инцизию белочной оболочки и отодвигают её. Далее при большем приближении ($\times 30$) осуществляют осмотр семенных канальцев. При отсутствии расширенных семенных канальцев осуществляют картирование — забор ткани яичка с определенным шагом (3-4 диссекции на 1 см^2) и забор 30-100 фрагментов ткани яичка площадью $1-1,5 \text{ мм}^2$. Операция может длиться до 8 ч, однако в 80% случаев сперматозоиды обнаруживаются в первые 2 ч. После завершения забора ткани под микроскопом накладывают швы на белочную оболочку с осуществлением микродренирования. Материал передают эмбриологам для поиска сперматозоидов. В случае обнаружения зрелых клеток возможно выполнение ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит).

В тех случаях, когда зрелые сперматозоиды в ткани яичка не обнаруживаются, но обнаруживаются клетки более ранних стадий сперматогенеза — круглые или удлинённые сперматиды, возможно выполнение ROSI (Round Spermatid Injection, инъекция круглых сперматид). Впервые о возможности оплодотворения ооцитов путем инъекции круглых сперматид сообщили Vanderzwalmen P, et al. в 1995г, о случаях беременности неизвестно [13]. В 1996г Tesarik J, et al. выполнили 47 инъекций сперматид, было получено 12 эмбрионов, перенос которых в матку завершился 2 живорождениями [14]. В 2018г Tanaka Atsushi, et al. сообщают о 594 инъекциях сперматид, получении 152 эмбрионов и 9 живорождений [15, 16]. В 2021 Hanson B, et al. представили метаанализ, объединивший 22 исследования с участием 1099 пар и 4218 переносов эмбрионов [17]. Были получены следующие результаты — частота оплодотворения 38%, частота возникновения беременности — 3,7%, 4,3% случаев переноса эмбрионов привели к родам. Несмотря на то, что частота успеха данной технологии может показаться низкой, её результативность значительно выросла за последние 10 лет. Одним из направлений работы для увеличения эффективности ROSI является разработка новых технологий для выделения круглых сперматид — например, методы, основанные на проточной цитометрии и технологиях клеточного секвенирования [13].

Литература/References

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol.* 1942;2(11):615-27. doi:10.1210/jcem-2-11-615.
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature.* 1959;183(4657):302-3. doi:10.1038/13302a0.
3. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):622-6. doi:10.1210/jc.2002-021491.
4. Jiang-Feng M, Hong-Li X, Xue-Yan W, et al. Prevalence and risk factors of diabetes in patients with Klinefelter syndrome: a longitudinal observational study. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1331-5. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1122.
5. Visootsak J, Graham JMJr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1(42):1-5. doi:10.1186/1750-1172-1-42.
6. Bespaluk DA, Chugunov IS. Klinefelter syndrome in children and adolescents. *Problems of Endocrinology* 2018;64(5):321-8. (In Russ.) Беспалук Д.А., Чугунов И.С. Синдром Клайнфельтера у детей и подростков. *Проблемы Эндокринологии.* 2018;64(5):321-8.
7. Völkl TM, Langer T, Aigner T, et al. Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. *Am J Med Genet A.* 2006;140(5):471-81. doi:10.1002/ajmg.a.31103.
8. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, et al. Clinical review: Klinefelter syndrome — a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):20-30.
9. Hawksworth DJ, Szafran AA, Jordan PW, et al. Infertility in patients with Klinefelter syndrome: optimal timing for sperm and testicular tissue cryopreservation. *Rev Urol.* (2018) 20:56-62.
10. Dedov II, Mel'nichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. The recommendations on diagnostics and treatment of male hypogonadism (deficit of testosterone). The project. *Problems of Endocrinology.* 2015;61(5):60-71. (In Russ.) Дедов И.И., Мельни-

- ченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. Проект. Проблемы эндокринологии. 2015;61(5):60-71.
11. Kailash Y, Raheem AA, Homa ST. How Successful Is Surgical Sperm Retrieval in Klinefelter Syndrome? *Front Reprod Health*. 2021;3:636629.
 12. Vitazeva II, Bogoliubov SV, Mun TV, et al. The results of treatment of patients with non-mosaic form of Klinefelter syndrome in the IVF/ICSI-micro-TESE program. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(5):65-72. (In Russ.) Витязева И.И., Боголюбов С.В., Мун Т.В. и др. Собственные результаты лечения пациентов с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера в программе ЭКО–ИКСИ–микро-ТЕСЕ. *Проблемы репродукции*. 2017;23(5):65-72. doi:10.17116/repro201723565-72.
 13. Vanderzwalmen P, Lejeune B, Nijs M, Segal-Bertin G, Vandamme B, Schoysman R. Fertilization of an oocyte microinseminated with a spermatid in an *in-vitro* fertilization programme. *Hum Reprod*. 1995;10(3):502-3.
 14. Tesarik J, Mendoza C. Spermatid injection into human oocytes. I. Laboratory techniques and special features of zygote development. *Hum Reprod*. 1996;11(4):772-9.
 15. Tanaka A, Suzuki K, Nagayoshi M, et al. Ninety babies born after round spermatid injection into oocytes: survey of their development from fertilization to 2 years of age. *Fertil Steril*. 2018;110(3):443-51. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.04.033.
 16. Tekayev M, Vuruskan AK. Clinical values and advances in round spermatid injection (ROSI). *Reprod Biol*. 2021;21(3):100530.
 17. Hanson B, Kohn T, Pastuszak A, et al. Round spermatid injection into human oocytes: a systematic review and meta-analysis. *Asian J. Androl*. 2021;23(4):363-9. doi: 10.4103/aja.aja_85_20.

ИМТ — индекс массы тела, СК — синдром Клайнфельтера, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

Отношения и деятельность: нет.

Арефьева А. Н.* — врач-эндокринолог отделения эндокринологии НКЦЭ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ORCID: 0000-0003-3178-3581, Волкова А. Р. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-5189-9365, Лискер А. В. — зав. отделением эндокринологии НКЦЭ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ORCID: 0000-0003-4295-1202, Остроухова Е. Н. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-6542-7959, Холудеева Т. А. — ординатор 2 года отделения эндокринологии, ORCID: 0009-0003-41505064.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arefjeva.anna2012@yandex.ru

Рукопись получена 03.02.2023 **Рецензия получена** 21.03.2023 **Принята к публикации** 27.03.2023

Relationships and Activities: none.

Arefyeva A. N.* ORCID: 0000-0003-3178-3581, Volkova A. R. ORCID: 0000-0002-5189-9365, Lisker A. V. ORCID: 0000-0003-4295-1202, Ostroukhova E. N. ORCID: 0000-0002-6542-7959, Kholudeeva T. A. ORCID: 0009-0003-4150-5064.

*Corresponding author: arefjeva.anna2012@yandex.ru

Received: 03.02.2023 **Revision Received:** 21.03.2023 **Accepted:** 27.03.2023