

Opožděná puberta a gynekomastie jako projev Klinefelterova syndromu

MUDr. Ondřej Veselý^{1, 2, 3}

¹Dětská endokrinologická ambulance, Svitavská nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a. s.

²Dětská endokrinologická ambulance, Dětská klinika FN Olomouc

³Dětská endokrinologická ordinace, SPEA Olomouc, s. r. o.

Kazuistika popisuje případ čtrnáctiletého mladíka odeslaného k vyšetření pro gynekomastii a opožděnou pubertu. V klinickém nálezu byla kromě nevelké gynekomastie diskrepance mezi malými tuhými varlaty na straně jedné a rozvíjejícím se pubickým ochlupením na straně druhé. Laboratorní obraz hypergonadotropního hypogonadismu s převahou elevace FSH nad LH posílil podezření na Klinefelterův syndrom, jenž byl následně potvrzen vyšetřením karyotypu. Zahájena substituce testosteronem, při které došlo k postupnému příznivému rozvoji sekundárních pohlavních znaků. Tato léčba ale neřeší problém infertility, proto byli pacient a jeho rodina v základních obrysech seznámeni s možnostmi asistované reprodukce. Samotná gynekomastie ustoupila spontánně. Pacient byl poučen o důležitosti samovyšetřování prsou z důvodu zvýšeného rizika vzniku karcinomu mléčné žlázy u Klinefelterova syndromu.

Klíčová slova: gynekomastie, opožděná puberta, Klinefelterův syndrom.

Delayed puberty and gynaecomastia as manifestations of Klinefelter syndrome

A case is presented of a 14-year-old boy referred for evaluation of gynaecomastia and delayed puberty. In addition to mild gynaecomastia, there was a clinical finding of discrepancy between small, firm testicles on one hand, and developing pubic hair on the other hand. The laboratory presentation of hypergonadotropic hypogonadism with a disproportionate elevation of FSH over LH reinforced the suspicion of Klinefelter syndrome that was subsequently confirmed by karyotype testing. Testosterone replacement therapy was commenced that favourably resulted in a gradual development of secondary sex characteristics. This treatment, however, does not address the issue of infertility; therefore, the patient and his family were provided basic information on the options of assisted reproduction. The gynaecomastia resolved spontaneously. The patient was educated on the importance of breast self-examination because of an increased risk of developing breast carcinoma in Klinefelter syndrome.

Key words: gynaecomastia, delayed puberty, Klinefelter syndrome.

Úvod

O **opožděné pubertě** hovoříme u **chlapců** tehdy, jestliže ve věku 14 let chybí nárůst velikosti testes na 4 ml anebo nedojde k dosažení pohlavní zralosti 5 let od objevení se prvních známek puberty. Nejčastější a současně fyziologickou variantou opožděné puberty je tzv. konstituční opoždění růstu a puberty, které bývá častější u chlapců než u dívek.

Konstituční opoždění ale je diagnózou „per exclusionem“ po vyloučení patologických vrozených anebo získaných příčin, které zasahují osu hypothalamus-hypofýza-gonády buď přímo (porucha vývoje anebo poškození gonád, hypothalamu, podvěsku mozkového), nebo nepřímo (chronická onemocnění systémové povahy, malnutrice, aktivace stresové osy, atp.). Opožděná puberta bývá obvykle (ale

ne vždy) spojená s růstovou retardací a opožděním kostního věku.

Pojem **gynekomastie** označuje jedno- nebo oboustranné zvětšení prsou u muže následkem zvětšení prsních žláz. Tím se liší od pseudogynekomastie neboli adiposomastie, kdy ke zvětšení prsou dochází následkem zmnožení tukové tkáně. Obecnou příčinou gynekomastie je relativní anebo absolutní převaha estrogenů

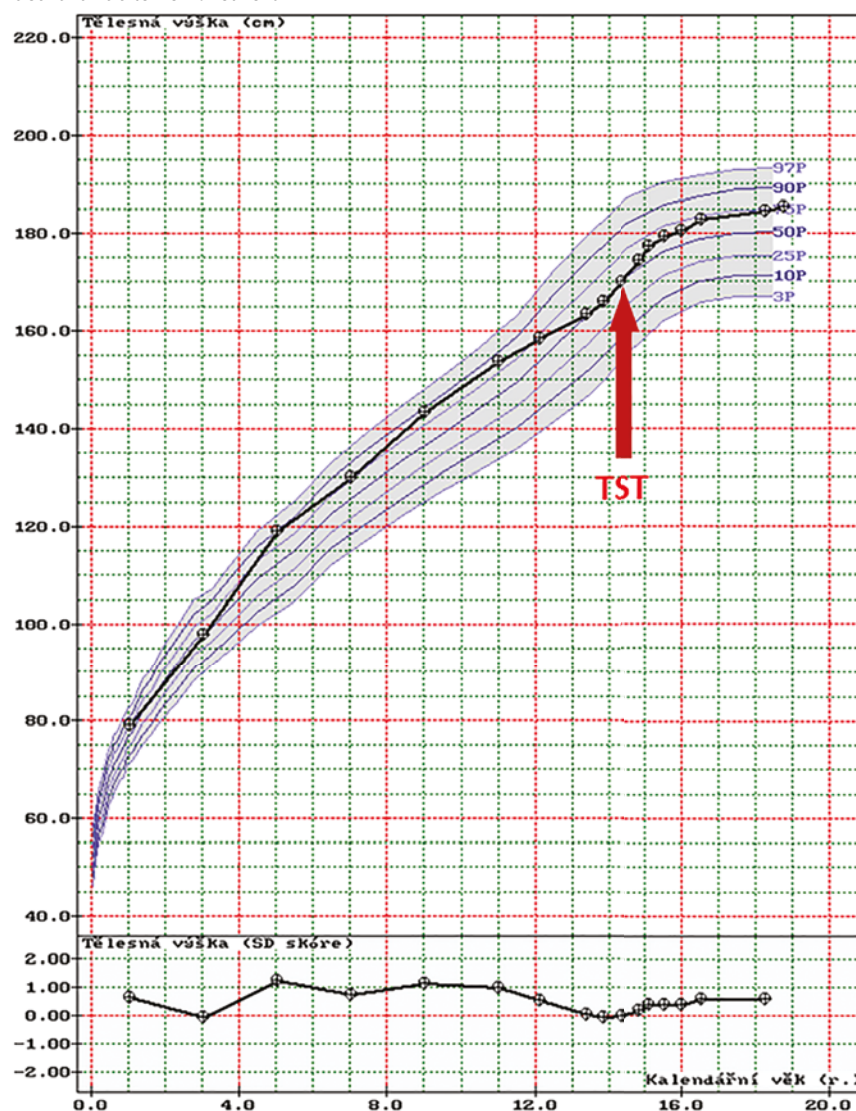
nad androgeny. Gynekomastie může být jevem do určité míry fyziologickým a to po narození (vliv transplacentární přenesených mateřských estrogenů), v pubertě (zřejmě zvýšená citlivost prsních žláz na normální koncentrace estrogenů) a ve stáří (andropauza). Pubertální gynekomastie bývá velmi častá. Postihuje 50–70 % chlapců s vrcholem výskytu v období nejrychlejšího růstu okolo 14. roku života, ve stadiu G3-4 dle Tanner a je přechodná. Obvykle mizí během 1–2 let a jen vzácně perzistuje. Patologická gynekomastie má řadu příčin – některé hypogonadismy, hormonálně aktivní tumory, jaterní poruchy, dysfunkci štítné žlázy, hyperprolaktinemii, CAH při deficitu 11-beta-hydroxylázy a v neposlední řadě vedlejší účinek léků/drog.

Kazuistika

Dvanáctiletý hoch byl odeslán praktickou dětskou lékařkou k vyšetření do endokrinologické ambulance pro nebolestivé zvětšení prsou zjištěné náhodně při prohlídce před očkováním. V rodinné anamnéze bez pozoruhodností. Z osobní anamnézy chlapec sledován na alergologii pro astma bronchiale, v medikaci inhalační kortikosteroid budesonid a v pylové sezóně antihistaminikum loratadin. Při vstupním vyšetření u nás ve věku 12 let a 1 měsíce prsa sice větší, ale palpačně měkká, bez rezistence, genitál chlapečký, PH1, G1, testes přítomny v souřku, objem 1 ml. Výška 158,5 cm (70. percentil), hmotnost 52 kg, hmotnostně výškový poměr (hm/v) na 77. percentilu. Provedeny základní laboratorní odběry: TSH 1,4 mIU/l (n 0,34–5,5), LH 0,6 IU/l (n 0,5–4,0), FSH 3,1 IU/l (n 1,6–8,0), estradiol (E2) 13,8 pmol/l (n do 275), testosteron (TST) 0,44 nmol/l (n 0,42–5,62), PRL 498,4 mIU/l (n 97–440). Doplněn UZ prsou s nálezem pouze tukové tkáně bez průkazu prsních žláz. Stav uzavřen jako pseudogynekomastie nevyžadující další sledování.

Ve 14 letech se objevuje zvětšení a citlivost L prsu, odeslán praktickou lékařkou ke kontrole na endokrinologii pro gynekomastii a také opožděnou pubertu. Zde ve věku 14 let a 4 měsíců hmatné zvětšení levé prsní žlázy průměru 2 cm, habitus ale nebyl nápadněji gynoidní, **Tanner G2, PH3, testes drobné, tužší konzistence, volum 3 ml**, výška 170 cm (50. percentil), hmotnost 65,5 kg, hm/v 85. percentil, růstová rychlost od prvního vyšetření u nás odpovídala 5,1 cm/rok, tedy dětskému růstovému tempu,

Obr. 1. Růstový graf. Je patrný propad v době obvykle očekávaného pubertálního růstové spurtu. Šipka ukazuje zahájení androgenní substituce po stanovení diagnózy. Následuje růstový „catch up“, který pokračoval až do téměř 19 let věku



kostní věk opožděn o jeden rok. Významné byly laboratorní sérové koncentrace hormonů: **LH 17,4 IU/l, FSH 56,2 IU/l, TST 2,126 nmol/l** (n 9,7–17,5), PRL 252,6 mIU/l, TSH 1,43 mIU/l. Doplněno vyšetření karyotypu s nálezem 47, XXY (hodnoceno 40 mitóz), tedy Klinefelterův syndrom.

Ve věku 14 let a 5 měsíců zahájena **androgenní substituce**, po dohodě s pacientem a jeho rodiči zvolena forma substituce v podobě intramuskulárních injekcí směsí esterů testosteronu (Sustanon inj.). Prvních 9 měsíců léčby dávkou 125 mg v intervalech 4 týdnů, dalších 12 měsíců dávkou 250 mg v intervalech 4 týdnů za pravidelné kontroly rozvoje sekundárních pohlavních znaků, krevního obrazu, jaterních testů a lipidogramu. Ve věku 14 roků a 9 měsíců odpovídal genitál na Tannerově škále stupni G3, ve věku 15 roků 7 měsíců G4 a v 16 letech 6 měsících G5, zatímco varlata

zůstala malá s objemem 3 ml. Od 16 let jsme ještě navýšili dávkování testosteronu na 250 mg každé 3 týdny, protože plazmatická hladina testosteronu při podávání po 4 týdnech nebyla opakovaně na konci intervalu před další injekcí dostatečná (TST 5,03 nmol/l, 6,75 nmol/l, při normě naší laboratoře pro dospělé muže 9–30 nmol/l). Pacient se na této dávce cítil dobře, bez svalové slabosti, s normálním růstem vousů, akné mírného až středního stupně, hmotnostně bez větších výkyvů. Gynekomastie ustoupila spontánně mezi 15. a 16. rokem života, kontrolní sono prsou už jen s nálezem zmnožené tukové tkáně. Mezi 17. a 18. rokem života si našel partnerku, problémy ve smyslu sexuální dysfunkce negoval. Poučen o možnostech asistované reprodukce a v 19 letech předán do péče endokrinologické ambulance pro dospělé.

Diskuze

Klinefelterův syndrom (níže KFS) je nejčastější chromozomální aberací. Až 80 % postižených má karyotyp 47,XXY, zbývajících 20 % má karyotyp jiný (mozaika 46,XY/47,XXY; 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXXY). Ke vzniku aneuploidie dochází většinou během vývoje pohlavních buněk mechanismem meiotické nondisjunkce, méně často během raných stadií embryogeneze. Incidence je udávána okolo 1 : 500 živě narozených chlapců. Ovšem zdaleka ne všichni nositelé tohoto syndromu jsou během života diagnostikováni. Odhaduje se, že asi 10 % je diagnostikováno prenatálně, 25 % během života a 65 % není odhaleno vůbec. Nejčastějšími důvody, které vedou k diagnóze, jsou infertilita, dále gynekomastie, projevy hypoandrogenizace anebo opožděná puberta. Hlavní klinickou charakteristikou KFS je palpační nález **malých tuhých varlat**, při obvykle normálně vyvinutém zevním mužském genitálu (můžou ale být i anomálie typu hypospadie, mikropenisu, nesestoupilých varlat). Příčinou poruchy růstu testes jsou degenerativní změny seminiferních kanálků, které začínají už prenatálně a pokračují během dětství s akcelerací změn v průběhu puberty. Výsledkem je **azoospermie a infertilita** u naprosté většiny pacientů. Pacienti jsou vyšší postavy, což je důsledek nikoliv deficitu androgenů, ale přítomností nadpočetného pohlavního chromozomu a tím pádem i třetí kopie *SHOX* genu, který hraje úlohu v růstu dlouhých kostí. Leydigovy buňky jsou vyvinuty a tudíž pacienti mají zachovanou produkci androgenů, což obvykle dostačuje pro nastartování puberty s různým stupněm spontánního rozvoje sekundárních pohlavních znaků. S postupem věku ale produkce testosteronu klesá a v dospělosti je 80 % mužů s KFS hypogonadických. Habitus je gynoidní s ženským rozložením tuku, slaběji vyvinutým svalstvem a řidším růstem vousů. **Gynekomastie** se obvykle objevuje v průběhu puberty. Její příčinou je subnormální tvorba androgenů, zvýšená testikulární produkce estrogenů (vliv vysokého FSH) a zvýšená konverze androgenů na estrogény v periférii (vyšší podíl tukové tkáně). Muži s KFS mají asi 20–30× vyšší riziko vzniku karcinomu prsu, což souvisí se změnou hladin pohlavních hormonů (zvýšený poměr estradiol/testosteron) a přítomností gynekomastie. Dále mají pacienti s KFS zvýšené riziko rozvoje autoimunních onemocnění, konkrétně se

jedná o tyto autoimunity (řazeno sestupně dle relativního rizika): Sjögrenův syndrom, systémový lupus erythematodes, Addisonova choroba, diabetes mellitus 1. typu, roztroušená skleróza, revmatoidní artritida a autoimunní hypotyreóza. Riziko autoimunit je pozitivně asociováno s karyotypem a souvisí se vztahem chromozomu X k imunitnímu systému (XXY muži mají obdobné spektrum autoimunit jako zdravé XX ženy, které mají obecně vyšší riziko než zdraví muži s karyotypem XY). IQ chlapců s KFS bývá normální, ale jsou změny v kognitivních funkcích, poruchy soustředění, horší verbální skóre, dyslexie, zvýšená impulzivita. Nositelé mozaiky mívají fenotyp méně vyjádřený. Fenotyp je dále modifikován polymorfismem genu pro androgenní receptor. Laboratorně (od puberty) u KFS nacházíme normální či sníženou hladinu testosteronu, vysoké sérové koncentrace gonadotropinů (FSH je vyšší než LH), zvýšenou hladinou SHBG vedoucí ke snížení frakce volného testosteronu, estradiol bývá normální nebo lehce zvýšený, může být přítomná mírná anémie. Léčba spočívá v **androgenní substituci**. Ne vždy je nutná pro přiměřený vývoj sekundárních pohlavních znaků a mužského citění v období dospívání, ale téměř vždy je potřebná k zachování optimálního tělesného složení, udržení svalové síly, kostní hmoty a libida v dospělosti. Androgeny ovšem neřeší problém s fertilitou. Zde pak přichází ke slovu **metody asistované reprodukce** (extrakce spermií z testes, ICSI techniky, kryoprezervace tkáně varlat). Gynekomastie rovněž obvykle nereaguje na podávání androgenů a při její perzistenci nezbyvá než řešení chirurgické.

Jak již bylo uvedeno výše, KFS bývá jen vzácně diagnostikován před pubertou. Při zpětném pohledu zde ovšem je „stopa“, která si žádala více pozornosti. Šlo o velikost varlat při prvním vyšetření. Ve 12 letech sice může být předpubertální (pod 4 ml), ale 1 ml je na tento kalendářní věk málo. Při druhém vyšetření už byla situace mnohem jasnější – diskrepance mezi velikostí varlat a stupněm vývoje pubického ochlupení a genitálu, gynekomastie, laboratorní průkaz hypergonadotropního hypogonadismu s vyšší hladinou FSH než LH, při negativní anamnéze úrazu, infekce, torze varlat, chemo- či radioterapie nasměrovaly diagnózu ke KFS skrze vyšetření karyotypu. Pokud by karyotyp ukázal normální mužskou chromozomální výbavu 46, XY, pak by další vyšetřování směřovalo k vyloučení au-

toimunního poškození varlat. Také by se mohlo jednat o syndrom Del Castillův (vrozená aplazie germinálních buněk v semenotvorných kanálcích) či syndrom Noonanové (proti němu ale svědčil normální vzrůst a chybění faciální dysmorfie). Při karyotypu 46, XX, malých varlatech a gynekomastii by šlo o „variantu KFS“ známou jako del la Chapellův syndrom neboli XX male syndrom, kdy i při chybění Y chromozomu dochází k vývoji mužským směrem - tento syndrom vzniká chybou při rekombinaci chromozomů v rámci meiotického dělení, kdy se část chromozomu Y s SRY genem přesune na X chromozom. Indikací k zahájení androgenní substituce byl nedostatečný rozvoj sekundárních pohlavních znaků a nízká hladina testosteronu. Pokud by gynekomastie u pacienta perzistovala, doporučili bychom po dovršení plnoletosti její operativní odstranění.

Závěr

Postižení muži s Klinefelterovým syndromem mohou být klinicky nenápadní a až na poruchy fertility nemusí mít během života natolik zjevné zdravotní potíže, aby vyhledali lékařskou pomoc, případně se za své některé problémy stydí. Vyšetření karyotypu se obvykle provádí z krve. Mohou tak uniknout pacienti s mozaikou, jejichž leukocyty mají karyotyp 46,XY, ale v testikulární tkáni je přítomná linie 47,XXY. V neposlední řadě je důvodem nepoměru mezi prevalencí a záchytem nositelů KFS nedostatečné povědomí nás zdravotníků o této diagnóze. Proto je nutné především pomýšlet na KFS nejen v rámci vyšetřování pro infertilitu, ale i při gynekomastii, svalové slabosti, únavě. Z pohledu pediatrického pak jsou významným „sítím“ preventivní prohlídky. Dětská praktická lékařka by měla pozorně sledovat nejen zahájení puberty, ale i její další vývoj, diskrepance mezi velikostí varlat na straně jedné a zevním genitálem, gynekomastii anebo výškou chlapce na straně druhé je důležitým vodítkem. Včasná diagnóza umožní chlapcům a mužům s Klinefelterovým syndromem prožít co nejplnohodnotnější život. Androgenní substituce řeší nejen bezprostřední příznaky hypogonadismu, ale je i prevencí pozdních následků v podobě osteoporózy anebo kardiovaskulárních problémů. Metody asistované reprodukce s využitím vlastních spermií pacienta mohou pomoci s fertilitou, jejich úspěch ovšem závisí na pokročilosti degenerativních

změn v testes, které rychle postupují s věkem. Proto je nutné pacienty upozornit na faktor času

a včas je nasměrovat k příslušným specialistům. V neposlední řadě musí být pacienti s KFS svým

ošetřujícím lékařem upozorněni na vyšší riziko karcinomu prsu a autoimunních onemocnění.

LITERATURA

1. Brunová J, Bruna J. Klinická endokrinologie. Maxdorf 2009: 196–217.
2. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. Lancet 2004; 364: 273–283.
3. Lebl J, et al. Malý atlas dětské endokrinologie, 1. vydání. Galén 2013: 50–51.
4. Lebl J, Zapletalová J, Koloušková S, et al. Dětská endokrinologie. Galén, 2004: 143–155.
5. Lisá L, a kol. Poruchy sexuální diferenciace. Maxdorf 2001: 31–32.
6. Poršová-Dutoit I. Mužský hypogonadismus. Maxdorf 2005; 50–54, 71–91.
7. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. Arch Intern Med. 1998; 158(12): 1309–1314.
8. Sperling MA. Pediatric Endocrinology, 3rd edition. Saunders Elsevier 2008: 664–665.
9. Škvor J, Šnajderová M. Dětská andrologie. Mladá fronta a.s. 2013: 34–48.
10. Seminog OO, Seminog AB, Yates D, Goldacre MJ. Associations between Klinefelter's syndrome and autoimmune diseases: English national record linkage studies. Autoimmunity 2015; 48(2): 125–128.