

Sindroma Klinefelter Laporan Kasus¹⁾

Oleh: Ibnu Pranoto

Laboratorium Kebidanan dan Kandungan Fakultas Kedokteran
Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Ibnu Pranoto — *Klinefelter syndrome*

A 10-year old boy presented small testicles, a small penis, hypospadias, scanty hair growth, and long legs and arms indicating Klinefelter syndrome.

Klinefelter syndrome is one of the abnormality of excessive number of sex chromosomes in which the male phenotype presents female characteristics such as breast development, scanty hair growth, long arms and legs, small testes and high pitch voice.

The examination in the above case reveals two X-chromosomes and one Y-chromosome in the nuclei of cells as the result of fertilization from XX ovum and Y spermatozoa or from X ovum with XY spermatozoa.

Research studies showed there were 70% XXY male cases in which their XX chromosomes came from the mother, whereas the other 30% cases their XY chromosomes came from the father. Other studies showed the possible relationship of Klinefelter syndrome with the incidence of leukemia.

The result of chromosomal analysis indicates that the above case was truly Klinefelter syndrome.

Key Words: Klinefelter syndrome – genital abnormality – XY chromosomes – genetic mapping – clinical genetics

PENGANTAR

Sindroma ini mulai ditemukan pada tahun 1942 oleh Klinefelter, Reifenstein dan Albright pada 9 lelaki pasca-puber, dengan tanda berupa: ginekomastia, genitalia externa normal, virilisasi pada pubertas tidak dijumpai, testis kecil dan keras disertai hialinisasi tubuler dengan jumlah sel Leydig normal, azoospermia, gonadotropin meningkat serta kadar 17-ketosteroid menurun, dengan X-chromatin positif dan dihipotesiskan bahwa ada kelebihan kromosom X (Jacobs & Strong, 1959).

1) Diajukan pada PIT III Perhimpunan Genetika Manusia Indonesia, 28-29 Juli 1989 di Surabaya.

Kromosom 47, XXY ini merupakan komplemen kromosom yang paling sering dijumpai pada sindroma Klinefelter dan terjadi akibat proses *nondisjunction* selama meiosis I atau meiosis II oogenesis atau selama meiosis I spermatogenesis. Diperkirakan 15% kasus sindroma Klinefelter yang menunjukkan gambaran kromosom mosaik berupa tipe 46,XY/47,XXY, sedang bentuk Klinefelter lain yang jarang adalah 49,XXXXY dan 48,XXYY. Dari hasil survei bayi lelaki didapat insidensi X-kromatin positif berkisar dari 1,1–1,9 per 1 000, sedang menurut hasil pengumpulan data dijumpai insidensi 0,09% dengan komplemen 47,XXY. Peningkatan usia ibu ternyata berkaitan dengan penambahan X-kromosom lelaki maupun wanita. Menurut Ferguson-Smith (1966) pada 45 kasus dengan 47,XXY ditemukan usia rerata ibu sebesar 32,5 tahun. Hamerton (1971) menemukan usia ibu dan ayah di atas 35 tahun, sedang Patil *et al.* (1977) menyatakan bahwa ibu dengan usia di atas 40 tahun dinyatakan sebagai individu dengan risiko tinggi untuk terjadinya bayi dengan 47,XXY. Kasus ini juga dijumpai pada 10% – 20% lelaki yang berobat ke klinik infertilitas, demikian juga pada retardasi mental, lelaki psikotik atau neurotik dan para penjahat, karena adanya peningkatan prevalensi lelaki dengan X-kromatin, meskipun dalam prosentase kecil.

GAMBARAN KLINIS

Secara klinis dikenal ada 5 jenis sindroma Klinefelter, yaitu:

1. Jenis 47,XXY (jenis terbanyak)

a. Keadaan genital dan gonad

Genitalia externa biasanya terdiferensiasi dengan baik, tetapi perkembangan penis dan skrotum terlambat. Gangguan penis tersebut dapat berupa hipospadia dan *chordae*, serta mikropenis (kehamilan 12–14 minggu) atau bentuk penis normal, tetapi lebih kecil ukurannya (sesudah kehamilan 14 minggu), meskipun 80% – 90% penis berukuran normal. Kelenjar prostat lebih kecil dari biasanya, karena adanya defisiensi testosteron. Cryptorchidismus jarang terjadi.

Testis prepubertas biasanya dinyatakan berukuran normal, meskipun lebih kecil dari anak normal dan pada keadaan dewasa jarang yang mencapai diameter panjang lebih dari 2 cm. Konsistensinya lebih keras, karena proses hialinisasi tubuli seminiferi. Histologis testis dewasa menunjukkan hialinisasi dan fibrosis tubuli seminiferi serta kenaikan relatif jumlah sel Leydig dengan berbagai derajat *clumping*, peningkatan jumlah sel fibroblast dan lemak pada daerah interstitial. Sel Leydig abnormal baik histologis (tidak kristaloid Reinke) maupun fisiologis (produksi steroid menurun). Fungsi abnormal dapat dilihat dengan menurunnya testosteron plasma, reaksi subnormal terhadap pemberian HCG (*Hormon Chorionic Gonadotropin*) serta meningkatnya kadar gonadotropin. Azoospermia dijumpai pada 90% penderita.

b. Perkembangan kelamin sekunder

Pertumbuhan pubes terlambat dan biasanya distribusinya feminin. Bulu pada tubuh dan muka sedikit. Acne jarang, obesitas, distribusi lemak ginekoid serta perkembangan otot yang jelek juga sering dijumpai. Peningkatan jaringan parenkim mammae (50–75%), dan ginekomastia (20%). Pembesaran mammae terjadi karena peningkatan bahan kolagen pada ruang interglanduler, sedang

epitel ductuli hanya sedikit hiperplastik. Prosentase timbulnya kanker mammae menjadi 20 kali lebih besar; 3% -4% lelaki yang menderita kanker mammae ternyata menderita sindroma Klinefelter.

c. Pemeriksaan endoktrin

Pada masa prepubertas abnormalitas yang bermakna pada kadar gonadotropin atau testosteron tidak ada. Pada masa dewasa, baik kadar FSH (*Follicle Stimulating Hormon*) maupun LH (*Luteinizing Hormon*) biasanya meningkat, sedang kadar testosteron biasanya di bawah normal. Hal ini disebabkan oleh karena defisiensi faali testis serta tidak adanya mekanisme umpan balik inhibisi. GTT (*Glucose Tolerance Test*) yang abnormal dan adanya DM (Diabetes Mellitus) ringan banyak dijumpai pada kasus sindroma Klinefelter.

d. Kelainan somatik

Tinggi badan pada masa kanak-kanak dalam kisaran normal, tetapi pada masa dewasa seringkali lebih tinggi dengan disertai abnormalitas proporsi skeletal, dengan tungkai bawah relatif panjang serta menurunnya ratio segmen atas/bawah. Kelainan skeletal tersering (skoliosis, kyphosis, pectus excavatum, klinodaktili). Terdapatnya kelainan kongenital, menurut Robinson *et al.* (1979) dalam data yang dikumpulkan ditemukan anomalia somatik mayor (1% kasus) sebagai berikut: palatoschisis (4 kasus), hernia inguinalis (4 kasus); cryptorchismus (4 kasus); agenesis renalis unilateral dan deformitas ureter (1 kasus), mikrokefalia (1 kasus), opasitas kornea (1 kasus), stenosis aortae (1); tuli sarafi (1 kasus); hipospadia (1 kasus) dan dahi yang kecil (1 kasus). Anomalia minor (7% dari kasus) seperti klinodaktili, strabismus, eksorotasi tungkai, fontanella tersier, penis kecil, dan genu recurvatum.

e. Gangguan perkembangan inteligensia dan psikososial

Kebanyakan berupa retardasi mental (1% dari semua kasus retardasi mental) dan gangguan perilaku sosial. Prevalensi 47,XXY meningkat pada individu dengan IQ 50 - 85. Robinson *et al.* (1979) telah menyimpulkan dari hasil pengamatan pada 63 bayi dengan komplemen 47,XXY ternyata terlihat pergeseran tingkat IQ ke kiri dan pada anak lelaki tingkat IQ-nya di bawah 90. Perilaku khas yang diperlihatkan kasus sindroma Klinefelter berupa: motivasi diri yang rendah, tidak adanya kecemasan dan wajah tak bermimik, adaptasi terhadap situasi baru jelek dan bila menghadapi keadaan yang sangat tegang dapat menampilkan perilaku agresif. Robinson *et al.* (1979) menentukan bahwa ada 32% kasus yang menderita perkembangan emosi yang terlambat.

2. Jenis 46,XY/47,XXY

Kira-kira 15% penderita sindroma Klinefelter ditemukan mempunyai dua atau lebih populasi sel dengan kromosom berbeda dan 9% di antaranya menunjukkan jenis 46,XY/47,XXY. Gejala klinis kasus ini bervariasi dari fenotipe mendekati normal sampai bentuk sedang sindroma Klinefelter.

3. Jenis 48, XXXY

Telah dilaporkan lebih 40 kasus dengan komplemen 48, XXXY berkaitan dengan fenotipe Klinefelter. Semua penderita mengalami retardasi mental.

Anomali somatik lebih banyak terjadi bila dibandingkan dengan kasus 47,XXY. Kira-kira separo kasus memperlihatkan anomalia perkembangan non-gonadal, yang paling sering ginekomastia, leher pendek, plika epicanthus, sinostosis radioulnar serta klinodaktili V.

4. Jenis 49,XXXXY

Fraccaro dan Lindsten (1960) telah melaporkan lebih 100 kasus dengan 49,XXXXY yang didokumentasikan pada tahun 1960. Hampir semua penderita mengalami retardasi mental yang parah dengan tingkat IQ berkisar antara 20 sampai 60. Seringkali memperlihatkan mikropenis dan cryptorchismus. Semua kasus 49,XXXXY ini memperlihatkan diagenesis tubuli seminiferi, azoospermia, sel Leydig tidak ada atau hipoplastik serta defisiensi androgen.

5. Jenis 48, XYY dan 49,XXXXY

Sejak penemuan Muldal dan Ockey (1960) telah ditemukan lebih 60 kasus mempunyai 48,XYY. Penderita dengan jenis ini tampak lebih tinggi dan lebih agresif daripada jenis 47,XXY, sedang fenotip lain sama, yaitu menderita retardasi mental. Borgaonkar *et al.* (1970) menyimpulkan 53 individu dengan 49,XXXXY, 62% menunjukkan ginekomastia pada penderita di atas usia 12 tahun, 18% mempunyai penis kecil, 12% cryptorchismus dan 72% menunjukkan peningkatan kadar gonadotropin dalam urine. Gambaran histologis testis sama dengan yang ditemukan pada 47,XXY. Selain itu dijumpai juga retardasi mental, pertumbuhan tulang yang terlambat, prognati mandibula serta testis yang kecil.

TERAPI

Terapi medis diarahkan pada defisiensi androgen yang dilakukan dengan pemberian: propionat testosteron IM 25 mg tiap 3 minggu selama tiga bulan, atau pemberian topikal *cream* yang mengandung testosteron untuk terapi mikropenisnya.

Pemberian preparat androgen ini akan membantu dalam proses pemasakan seksual yang adekuat dengan meningkatnya massa otot, kontur tubuh lebih maskulin; bulu badan makin meningkat, penis membesar, hiperpigmentasi papilla mammae. Juga dapat terjadi perbaikan sedikit pada ginekomastia, ukuran testis tetap tidak berubah. Dianjurkan juga pemberian ester enantat testosteron atau proprionat siklopentil dalam jangka panjang, karena potensi dan reaksinya yang tetap. Dosis yang direncanakan adalah 200 mg IM setiap 1-2 minggu untuk selama 2-3 tahun. Kemudian dilanjutkan dengan 100-200 mg diberikan setiap 2-3 minggu untuk *maintenance*. Alternatif lain bisa diberikan 6 buah pelet 75 mg testosteron yang tidak terkonjugasi, secara subkutan pada daerah tungkai atas bagian medial dengan injektor pelet (3 pada tiap sisi); prosedur ini harus diulang setiap 4-6 minggu untuk menjaga agar kadar androgen efektif.

Jika ginekomastia merupakan problem psikologis yang menonjol, maka dilakukan pembedahan jaringan mammae. Terdapat korelasi kuat antara insidensi kanker mammae dengan sindroma Klinefelter, maka tiap tahun pada penderita ini perlu dilakukan pemeriksaan cermat pada mammaenya.

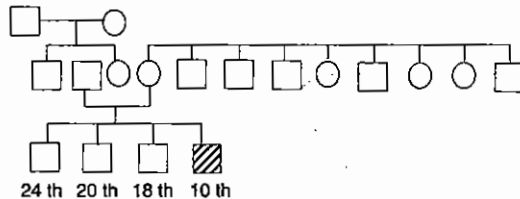
Infertilitas yang dijumpai pada kasus Klinefelter ini, tidak ada terapinya.

URAIAN KASUS

PS, anak laki-laki umur 10 tahun, bangsa Indonesia, tempat tinggal di Medan, datang memeriksakan ke tempat praktek dengan diantar orang tuanya.

Anamnesis

Orangtuanya menceritakan bahwa anaknya mengeluhkan ada kelainan pada alat kelamin karena tidak sama dengan teman laki-lakinya, yang menyebabkan adanya perasaan rendah diri dan malu di sekolah dengan kelainan tersebut. Anak kelas 5 SD di Medan ini dengan kependaian dengan IQ 110 selalu naik kelas. Penderita merupakan anak nomor 4 bersaudara laki-laki semua (GAMBAR 1). Pada waktu dalam kandungan kedua orangtuanya mendambakan anak perempuan dan sampai pada saat kelahirannya oleh dokter yang menolong dinyatakan menyerupai bayi perempuan.



GAMBAR 1.- Silsilah keluarga penderita.

Pemeriksaan

Keadaan umum baik, pertumbuhan normal, agak kurus, tinggi badan 142 cm, berat badan 33 kg. Panjang tangan 58,5 cm dan panjang kaki 74 cm. Pertumbuhan rambut biasa, bentuk muka biasa, tidak ada pertumbuhan buah dada yang abnormal dan belum ada pertumbuhan bulu axilar. Pada pemeriksaan genitalia externa, didapat penis kecil, panjangnya 3,5 cm dengan lubang uretra di ventral dekat pangkal penis. Kulit skrotum warnanya kecoklatan, terdapat dua testes dengan ukuran $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$, konsistensi keras padat. Ductus deferens sulit dinilai; belum ada pertumbuhan pubes (GAMBAR 2).

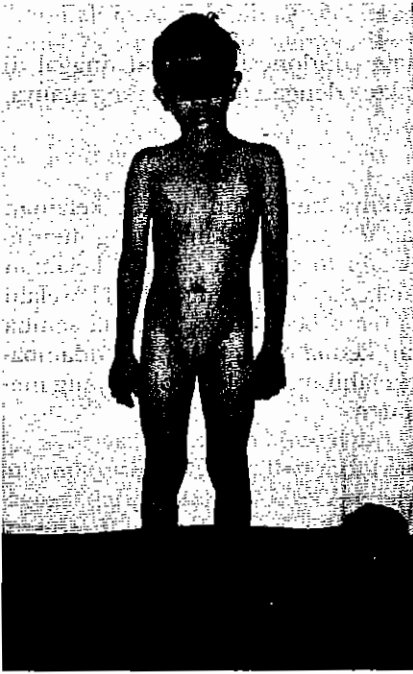
Pemeriksaan laboratorium: pemeriksaan darah rutin, gula darah, kadar ureum dan tes faal hati dalam batas normal.

Pemeriksaan hormon: LH 1,3 iu/l (nilai normal 1,5–14 iu/l)
 FSH 1,4 iu/l (nilai normal 1–10 iu/l)
 Testosteron 25 ng/dl (normal 270–1070 ng/dl)

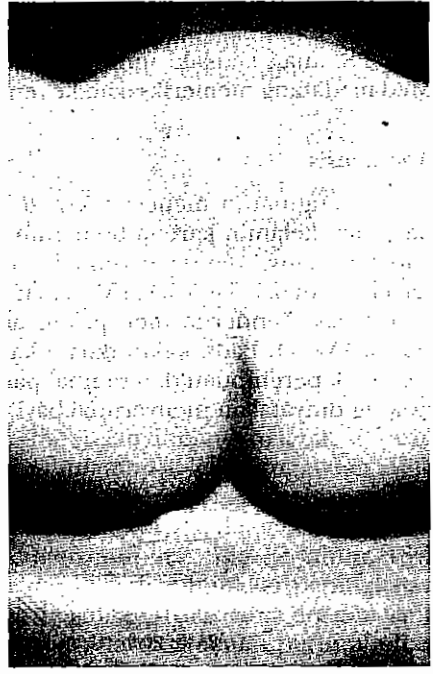
Pemeriksaan analisis kromosom:

Blood smear: 100 sel terdapat 4% *Barr body*
Buccal smear: 100 sel terdapat 0% *drum stick*
Karyotyping: 47,XXY.

Diagnosis sindroma Klinefelter ditegakkan berdasar pada tanda-tanda klinis pubertas dengan gangguan perkembangan genital ekstern dan gonad (mi-



A



B

GAMBAR 2.— A. Bentuk tubuh, tangan dan tungkai penderita.
B. Genitalia externa, tampak penis dan scrotum.

kropenis, testis kecil dan keras, hipospadia), gangguan pertumbuhan bulu serta kelainan somatis (lengan dan kaki yang sangat panjang), serta hasil pemeriksaan laboratoris dan kromosom.

Terapi

Pemberian hormonal testosteron 25 mg i. m. dan preparat gonadotropin 1000 iu i. m. tiap tiga minggu (Profasi produk Serono, merupakan Hormon *Chorionic Gonadotropin/HCG*) dan direncanakan koreksi hipospadia secara bedah. Juga disertai dengan psikoterapi pada penderita dan kedua orangnya.

RINGKASAN

Telah dilaporkan satu kasus dengan tanda klinis sindroma Klinefelter prepubertas dengan hasil pemeriksaan *karyotyping* 47,XXY; direncanakan koreksi hipospadia dan terapi hormonal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam pengelolaan kasus ini, khususnya kepada Prof. I. G. B. Amitaba beserta staf Seksi Genevika Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya.

SEKSI GENETIKA
LABORATORIUM BIOMEDIK

FAKULTAS KEDOKTERAN - UNIVERSITAS AIRLANGGA

Jl. Darmahusada 47 - Surabaya 60286

Telp. (031) - 40251 / 40252 - Pst. : 26 / 37

Nama : An. Putra Solet

Alamat : Jl. Pandean U.H.V/792 Jogjakarta

Umur : 10 tahun

Diagn. Klinis : Suspect Klinefelter Syndrome

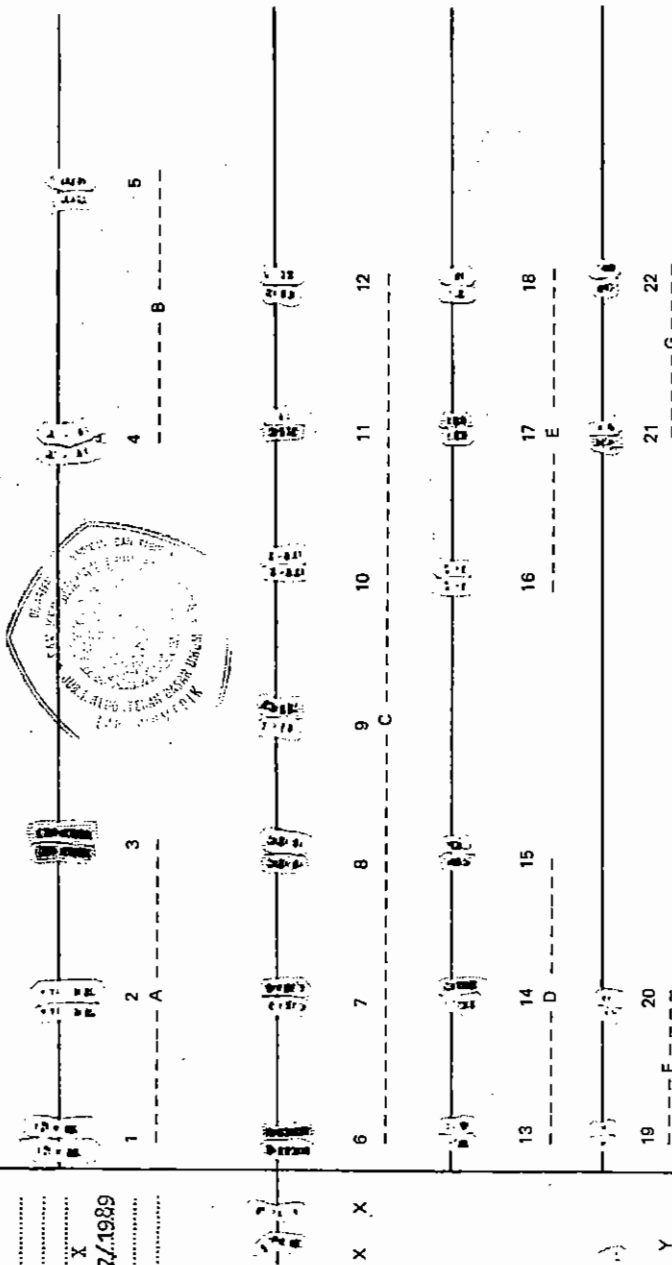
Karyotip : 47 XXY

Foto Pembesaran : 72 X

Dibuat tanggal : 20/7/1989

No. Preparat :

Koordinat :



Kepustakaan

- Borgaonkar, D. S., Mules, E., & Chan, F. 1970 Do the 48,XXYY males have a characteristic phenotype? *Clin. Genet.* 1:272-84.
- Ferguson-Smith, M. A. 1966 Klinefelter's syndrome and mental deficiency, in K. L. Moore (ed.): *Sex Chromatin*, pp. 277-84. W. B. Saunders Co., Philadelphia.
- Fraccaro, M., & Lindsten, J. 1960 A child with 49 chromosomes. *Lancet* 2:1303-309.
- Hamerton, J. L. 1971 *Human Cytogenetics*, vol. 2. Academic Press, New York.
- Jacobs, P. A., & Strong, J. A. 1959 A case of human intersexuality having a possible sex-determining mechanism. *Nature* 2:302-308.
- Muldal, S., & Ockey, C. H. 1960 The "double male": A new chromosome situation in Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2:492-512.
- Patil, S. R., Lubs, H. A., Kimberling, W. J., Brown, J., Cohen, M., Gerald, P., Hecht, F., Moorhead, P., Myrianthopoulos, N., & Summit, R. L. 1977 Chromosomal abnormalities ascertained in a collaborative survey of 4 342 seven and eight-year old children: Frequency, phenotype and epidemiology, in E. B. Hook & I. H. Porter (eds): *Population Cytogenetics*, pp. 103-131. Academic Press, New York.
- Robinson, A., Lubs, H. A., Nielsen, J., & Sorensen, K. 1979 Summary of clinical findings: Profiles of children with 47. XXY, 47. XXX and 47. XYY karyotypes. *Lancet* 1:1176-85.
-