

گزارش ۷ مورد سندروم کلاین فلت، یافته شده طی غربالگری سندروم داون در بیماران مراجعه کننده به یک مرکز غربالگری پیش از تولد در شهر تهران در فاصله سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۸

دکتر سارنگ یونسی* - دکتر محمدمهدي طاهری امين* - دکتر پوراندخت سعادتی** - دکتر سودابه جمالی* - دکتر پیام بلوايه** - دکتر داریوش فرهود** - دکتر پروین کاتب*** - دکتر افسانه فاسمي*** - دکتر آرزو حسامي فرد*** - دکتر فاطمه محمدنجار*** - دکتر نرگس قلاوند*** - دکتر زهرا جهانگيري***

* دکترای علوم آزمایشگاهی

** متخصص پاتولوژی

*** متخصص ژنتیک پزشکی

**** متخصص زنان - زایمان و نازایی

چکیده

مقدمه: سندروم کلاین فلت ۱ (XXY, 47) یک اختلال آنولوژیک است که در مردان بروز می‌کند و فرد مبتلا دارای یک کروموزوم جنسی X اضافه است. این سندروم شایع‌ترین اختلال کروموزوم جنسی و دومین اختلال کروموزومی ناشی از افزایش یک کروموزوم (بعد از سندروم داون) است که شیوع آن از ۱ به ۱۰۰۰ تا ۱ به ۵۰۰ در جوامع مختلف گزارش شده است و با افزایش سن مادر (مانند دیگر تریزوومی‌ها) خطر بروز آن افزایش می‌یابد. تحقیق حاضر مطالعه‌ای گذشته‌نگر ۲ است که در مدت سه سال (از مرداد ۱۳۸۵ تا تیر ۱۳۸۸) بر روی ۲۹۱۰۰ زن باردار ایرانی که در سه ماهه دوم بارداری برای انجام تست‌های غربالگری سندروم داون مراجعه کرده بودند انجام شده است. زنان باردار مورد مطالعه، متعلق به ۵۰ شهر از سراسر ایران بودند. در گزارش بسیاری از پژوهش‌های انجام شده آمده است که در اختلالات کروموزومی، از جمله سندروم کلاین فلت، مارکرهای بیوشیمیایی سه ماهه دوم که برای غربالگری سندروم داون مورد استفاده قرار می‌گیرند، دچار اختلال می‌شوند. هدف از این مطالعه بررسی موارد سندروم کلاین فلت یافته شده همراه غربالگری سندروم داون و بررسی تغییرات مارکرهای بیوشیمیایی و سونوگرافی در موارد جدا شده است.

مواد و روش‌ها: آزمایش کواد مارکر^۳ برای زنان باردار ارجاع شده به آزمایشگاه نیلو انجام و احتمال خطر سندروم داون برای جنین آنان تعیین شد. موارد اسکرین مثبت پس از تایید سن بارداری توسط پزشک معالج، برای انجام آمنیوسنتز به مراکز ژنتیک ارجاع شدند و همانند سایر بیماران، شش ماه پس از مراجعه به آزمایشگاه، برای پیگیری نتایج بارداری با آنان تماس گرفته شد. تعداد متولدین پسر ۱۴۷۵۱ و تعداد دختران متولد شده ۱۴۳۴۹ بود.

نتایج: در کل تست‌های انجام شده ۷ مورد سندروم کلاین فلت یافته شد. الگوی تغییرات مارکرها شبیه سندروم داون (افزایش hCG و DIA به همراه کاهش AFP و uE3) به دست آمد، با این تفاوت که کاهش AFP و uE3 کمتر از سندروم داون بود.

بحث و نتیجه گیری: توجه به آمار متولدین سالهای ۱۳۸۸ تا ۱۳۸۵، نسبت جنسی (پسر به دختر) در این پژوهش (۱۰۲/۸۰) در مقایسه با کل جامعه (۱۰۴/۹۵) تفاوت معنی داری ندارد. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در سندروم کلاین فلت، الگوی تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی خون تا حدود زیادی شبیه الگوی تغییرات در سندروم داون می‌باشد، یعنی افزایشی در سطح hCG و Inhibin A دیده می‌شود در حالی که تغییرات AFP و uE3 کمتر و تقریباً نرمال است. با توجه به شیوع ۱ به ۱۰۰۰، میزان انتظار بروز سندروم کلاین فلت در متولدین پسر جمعیت مورد این مطالعه ۱۴/۷ نفر می‌باشد که ۷ مورد با انجام تست‌های غربالگری تشخیص داده شد. بنابراین ضریب تشخیص (Detection Rate) ۴۷/۶٪ تعیین گردید. این یافته با گزارش Schmidt و همکارانش در هانوفر آلمان که در ۱۴۶۳ بیمار مطالعه یک مورد سندروم کلاین فلت با تست‌های غربالگری، تشخیص داده شد و ضریب تشخیص آنرا (با توجه به شیوع ۱ به ۶۰۰ سندروم کلاین فلت در آلمان) ۴۱/۱٪ نشان داد، تفاوت معنی داری ندارد.

1- Klinefelter's syndrome

2- retrospective

3- Quad Marker

در گزارش سونوگرافی، هیچ یک از ۷ مورد فوق، یافته غیر طبیعی وجود نداشت که این یافته نیز با گزارش De Vigan C و همکارانش که در سال ۲۰۰۱ در پاریس انجام گردید، هم خوانی دارد.

واژگان کلیدی: غربالگری، سندروم کلاین فلت، ناهنجاری کروموزومی، تست غربالگری چهارگانه

تأثید مقاله: ۱۳۹۲/۱/۱۸

وصول مقاله: ۱۳۹۱/۱/۲۰

نویسنده پاسخگو: تهران، خیابان ولیعصر، بالاتر از پارک ساعی، خیابان ۳۲، پلاک ۴، طبقه دوم

مقدمه

هستند (۵) و (۱۶-۱۵).

دوران کودکی: اولین تظاهر بالینی در کودکان مبتلا، مشکلات گفتاری است. یک کودک طبیعی باید حداقل بین ۱۸ تا ۲۴ ماهگی با ادای یک کلمه بتواند منظور خود را برساند اما در مورد کودکان مبتلا به سندروم کلاین فلت این توانایی مشاهده نمی‌شود. این کودکان معمولاً بلند قدرت، لاغرتر، خجالتی‌تر و ساکت‌تر از سایر پسران هم سن و سال خود هستند، دیرتر به راه می‌افتدند و به علت وجود مشکلات گفتاری، بعض‌آ نیازمند کمک‌های آموزشی برای به پایان رساندن تحصیل هستند. آنها به علت کم‌توانی در خواندن و نوشتن، اعتماد به نفس کمتری نیز دارند. اکثر این کودکان، ضریب هوشی طبیعی دارند، ولی ضریب هوشی آنها از سایر اعضاء خانواده‌شان کمتر است.

دوران بلوغ و بزرگسالی: افراد مبتلا به سندروم کلاین فلت، در آغاز بلوغ، از نظر رشد فیزیکی با سایر افراد طبیعی، تفاوتی ندارند ولی در ادامه، با مشکلاتی مانند عدم افزایش حجم بیضه و کاهش تولید تستوسترون، مواجه می‌شوند، که منجر به کوچک شدن بیضه‌ها^۶ و کاهش باروری در آنها می‌شود. در افراد طبیعی، در دوران بلوغ، حجم بیضه سریعاً افزایش یافته و از ۲ میلی‌متر مکعب به ۱۵ میلی‌متر مکعب می‌رسد. در این بیماران رشد آلت تناسلی و عملکرد جنسی طبیعی بوده ولی میل جنسی کم است. قد و وزن این افراد بیشتر از پدران و برادرانشان است ولی از لحاظ قدرت بدنی ضعیفترند. درجات مختلفی از ژنیکوماستی در این بیماران دیده می‌شود به طوری که، ۱۰٪ این بیماران حتی نیازمند عمل جراحی هستند. لازم به یادآوری است که ژنیکوماستی موقت در ابتدای بلوغ در بسیاری از پسران نیز دیده می‌شود، ولی در این افراد ژنیکوماستی پایدار است. رویش موی بدن و صورت در این بیماران کم است. هیپوگونادیسم، در این بیماران به معنی کاهش هورمون‌های مترشحه از بیضه به صورت کاهش تستوسترون و افزایش LH و FSH و عدم تولید اسپرم دیده می‌شود. ریسک‌تومورهای سلول‌های زایشی^۷ و پوکی استخوان، در این بیماران بالاتر است. این بیماران همچنین مستعد ابتلا به بیماری‌های ریوی، واریکوسل، واریکوز و رییدی، دیابت و روماتوئید آرترایتیس نیز هستند. (۱۴-۱۳) و (۱۵-۱۶).

سندروم کلاین فلت (47,XXY) یک اختلال آنولوژیدی است که در مردان بروز می‌کند و فرد مبتلا دارای یک کروموزوم جنسی X اضافه است. این سندروم شایع‌ترین اختلال کروموزوم جنسی و دومین اختلال کروموزومی ناشی از افزایش یک کروموزوم (بعد از سندروم داون) است که شیوع آن از ۱ به ۱۰۰۰ تا ۱ به ۵۰۰۰ است و با افزایش سن مادر (مانند دیگر تریزوومی‌ها) خطر بر روز آن افزایش می‌یابد. تفاوت آمار ۱ به ۱ به ۵۰۰۰ با ۱ به ۱۰۰۰ بیشتر ناشی از آن است که برخی پژوهشگران آن را در کل نوزادان (اعم از دختر و پسر) و عده‌ای فراوانی آن را فقط در نوزادان پسر منظور داشته‌اند. این اختلال غیر از انسان در سایر پستانداران از جمله موش نیز دیده شده است (۱).

هاری کلاین فلت^۸ برای اولین بار در سال ۱۹۴۲، خصوصیات بالینی^۹ بیمار مرد را که دارای سینه‌های بزرگ، موهای کم پشت و تنک در ناحیه صورت و بدن، بیضه‌های کوچک و آزوسپرمی بودند، گزارش کرد (۲). اولین مورد کاریوتایپ 47,XXY در سال ۱۹۵۹ در اسکاتلندر و در یک پاتریشیا جیکوبز^۵ و همکارش در سال ۱۹۶۵ مورد ۲۴ ساله گزارش گردید (۳). سندروم 48,XXXXY با شیوع ۱ به ۱۸۰۰۰ نیز یکی دیگر از انواع نادر سندروم کلاین فلت است. موارد موزاییسم این سندروم (47,XXY/46,XY) نیز دیده می‌شود که در آن بیماران معمولاً فاقد خصوصیات بالینی سندروم کلاین فلت بوده و توانایی تولید اسپرم نیز در آنها متغیر است (۱-۳). در یک مجموعه شامل ۲۴۱ مورد کاریوتایپ افراد سندروم کلاین فلت از ایران، نوع موزاییک 47,XXY/46,XY با ۹ مورد (٪۳/۸)، واریانت 48,XXXXY با ۶ مورد (٪۰/۸)، واریانت بسیار نادر 49,XXXXY با یک مورد و چند گونه موزاییک دیگر هر کدام با یک مورد، مشاهده شده‌اند (۴).

علایم بالینی این سندروم در دوره‌های مختلف زندگی بسیار متفاوت بوده و به شرح زیر است:
دوره نوزادی: پسران مبتلا به این سندروم، در بدو تولد هیچ تفاوتی با سایر پسران ندارند، اما این بچه‌ها ساکت‌تر، غیرفعال‌تر و کم‌ تقاضاتر

4- Harry Klinefelter

5- Patricia A. Jacobs

هدف: از بررسی بسیاری از گزارش‌ها مشخص شده است که در اختلالات کروموزومی، از جمله سندروم کلاین‌فلتر، مارکرهای بیوشیمیایی سه ماهه دوم که برای غربالگری سندروم داون مورد استفاده قرار می‌گیرند، دچار اختلال می‌شوند. هدف از این مطالعه بررسی موارد کلاین‌فلتر یافته شده همراه غربالگری سندروم داون و بررسی تغییرات مارکرهای بیوشیمیایی و سونوگرافی در موارد جدا شده است. هدف ثانوی بررسی حاضر این است که آیا می‌توان با استفاده از الگوی تغییرات این مارکرها یک تخمین خطر اختصاصی برای سندروم کلاین‌فلتر تعریف کرد؟

نوع و محل انجام مطالعه: تحقیق حاضر مطالعه‌ای گذشته‌نگر است که در مدت سه سال (از مرداد ۱۳۸۵ تا تیر ۱۳۸۸) بر روی ۲۹۱۰۰ زن باردار ایرانی که در سه ماهه دوم بارداری، برای انجام تست‌های غربالگری سندروم داون مراجعه کرده بودند انجام گردیده است. زنان باردار مورد مطالعه، متعلق به ۵۰ شهر از سراسر ایران بودند.

روش انجام مطالعه: آزمایش کواد مارکر برای زنان باردار ارجاع شده به آزمایشگاه نیلو انجام و احتمال خطر سندروم داون برای آنان تعیین شد. موارد اسکرین مثبت پس از تأیید سن بارداری توسط پزشک معالج، برای انجام آمنیوستنتز به مراکز ژنتیک ارجاع شدند و همانند سایر بیماران، شش ماه پس از مراجعه به آزمایشگاه، برای پیگیری با آنان تماس گرفته شد. تعداد متولدین پسر ۱۴۷۵۱ و دختر ۱۴۳۴۹ بود.

نتایج: نتایج به دست آمده در ۲۹۱۰۰ بیمار فوق در جدول‌های ۱، ۲، ۳، ۴ و خلاصه شده است

بحث و نتیجه‌گیری

۱- با توجه به آمار متولدین سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۸، نسبت جنسی (پسر به دختر) در این پژوهش (۱۰۲/۸۰) در مقایسه با کل جامعه (۱۰۴/۹۵) تفاوت معنی‌داری ندارد ($p = 0.03$).

۲- مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در سندروم کلاین‌فلتر، الگوی تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی خون تا حدود زیادی شبیه الگوی تغییرات در سندروم داون است، یعنی افزایشی در سطح hCG و Inhibin A دیده می‌شود در حالی که تغییرات AFP و uE3 کمتر بوده و تقریباً نرمال است.

۳- با توجه به شیوع ۱ به ۱۰۰۰، میزان انتظار بروز سندروم کلاین‌فلتر در متولدین پسر جمعیت مورد این مطالعه ۱۴/۷ نفر است که ۷ مورد با انجام تست‌های غربالگری تشخیص داده شد. بنابراین ضریب تشخیص این تست‌ها برای سندروم کلاین‌فلتر ۴۷/۶٪ تعیین گردید. این یافته با گزارش اشمیت و همکارانش در هانوفر آلمان که در ۱۴۶۳ بیمار مورد مطالعه یک مورد سندروم کلاین‌فلتر با تست‌های غربالگری، تشخیص داده شد و ضریب تشخیص آن (با توجه به شیوع

تشخیص: تشخیص نهایی این بیماری با انجام کاربیوتایپ از خون شخص مورد نظر و در دوران بارداری از طریق آمنیوستنت یا CVS^۸ روی جنین صورت می‌گیرد. در اسمر خون محیطی این افراد، کروموزوم X غیر فعال به صورت طبیعی فقط در اسمر خون محیطی می‌شود (زايده مزبور به صورت طبیعی فقط در اسمر خون محیطی زنان مشاهده می‌گردد) (۶، ۱). بنا بر گزارشی در سال ۲۰۰۲، در آمریکا حدود ۵۰٪ از موارد سندروم کلاین‌فلتر که در دوران بارداری تشخیص داده می‌شوند به سقط جنین می‌انجامند (۷). در گزارش دکتر ویگان مشخص شد که یافته‌های سونوگرافیک پایین‌ترین ارزش تشخیصی را در تریپلوبیڈی دارند (۱۲).

اتیولوژی: علت این سندروم، عدم جدا شدن کروموزوم X طی تقسیم میوزی (تقسیم سلول‌های جنسی) است.

درمان: برای بهمود صفات مردانه در این بیماران، تستوسترون تزریقی عضلانی، از ابتدای دوران بلوغ هر دو هفته یک بار تجویز می‌شود. به دلیل وجود درجات مختلفی از افسردگی و یا پرخاشگری، بهتر است مشاوره روان‌پزشکی نیز برای این بیماران انجام گردد. در سال ۲۰۱۰ بیش از ۱۰۰ مورد بارداری موفق، با انجام IVF در مردان مبتلا به سندروم کلاین‌فلتر (با برداشتن مواد زمینه‌ای اسپرم از بیضه‌ها، به روش میکرواینژکشن) گزارش شده است (۸-۱۰).

چهار مارکری که در سه ماهه دوم جهت غربالگری سندروم داون مورد بررسی قرار می‌گیرند عبارتند از:

۱- گونادوتropیپین کوریونیک انسانی^۱: hCG نخستین فرآورده قابل اندازه‌گیری بارداری است که در جنین‌های مبتلا به سندروم داون افزایش می‌یابد.

۲- آلفافتوبیروتین^{۱۱}: AFP یک انکوفتال پروتئین مشابه آلبومین است که ابتدا در کیسه زرده و سپس در کبد جنین سنتز می‌شود. مقداری از آن سنتز شده و از طریق جفت وارد گردش خون مادر می‌گردد. AFP در جنین‌های مبتلا به سندروم داون کاهش یافته و در جنین‌های مبتلا به اختلالات طناب عصبی باز^{۱۲} افزایش می‌یابد.

۳- Inhibin A^{۱۳}: Inhibin A زیر واحد A و B است که از تخدمان‌ها و جفت ترشح می‌شود و در جنین‌های مبتلا به سندروم داون افزایش می‌یابد.

۴- استریول غیر کونژوگه^{۱۴}: استریول غیر کونژوگه در جفت، کبد و آدرنال جنین سنتز می‌شود و وارد گردش خون می‌گردد. این ترکیب در کبد مادر با گلوكورونید، کونژوگه شده و از طریق کلیه دفع می‌شود. uE3 در جنین‌های مبتلا به سندروم داون کاهش می‌یابد.

8- Chorionic Villus Sampling

9- drum sticks

10- Human Chorionic Gonadotropin= hCG

11- Alpha Feto Protein= AFP

12- Open NTDs

13- Dimeric Inhibin A= DIA

14- unconjugated Estriol= uE3

جدول ۱ - آمار موارد سندروم داون در تست های سه ماهه دوم

شیوع	OAPR**	DR*	منفی کاذب	مثبت حقیقی	نرخ اسکرین منفی	تعداد کل بیماران	نوع پروتکل
۱/۵۹۴	۱/۴۰	۸۱/۶	۹	۴۰	(٪۹۴/۳۹) ۲۷۴۶۸	(٪۵/۶۱) ۱۶۳۲	STS

*: DR= Detection Rate

**: OAPR= Odds of being Affected given a Positive Result

تعداد کل موارد سندروم ادوارد (18) (Trisomy 18) بین سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۸ ۱۲:۱۳۸۸ مورد

تعداد کل موارد سندروم پاتو (13) (Trisomy 13) بین سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۸ ۴:۱۳۸۸ مورد

تعداد کل موارد سندروم "فریاد گریه" (Cri du cat (46 XX, del (5)) (Cri du cat (46 XX, del (5)) (Trisomy 5) بین سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۹ ۱:۱۳۸۹ مورد

تعداد کل موارد سندروم کلاین فلت بین سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۸ ۷:۱۳۸۸ مورد

تعداد کل موارد تربیلوییدی (XXX, 69) بین سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۸ ۲:۱۳۸۸ مورد

تعداد کل موارد فقدان کروموزوم ۴ (Delete 4 Chromosome) (Delete 4 Chromosome 4) بین سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۸ ۱:۱۳۸۸ مورد

۱ به ۶۰۰ سندروم کلاین فلت در آلمان) ۴۱/۱٪ برآورد شد، تفاوت معنی داری ندارد (p value = 0.047). (۱۱)

۴- در گزارش سونوگرافی، هیچ یک از ۷ مورد فوق، یافته غیر طبیعی وجود نداشت که این یافته نیز با گزارش مطالعه ویگان و همکارانش که در سال ۲۰۰۱ در پاریس انجام گردید، همخوانی دارد. (۱۲)

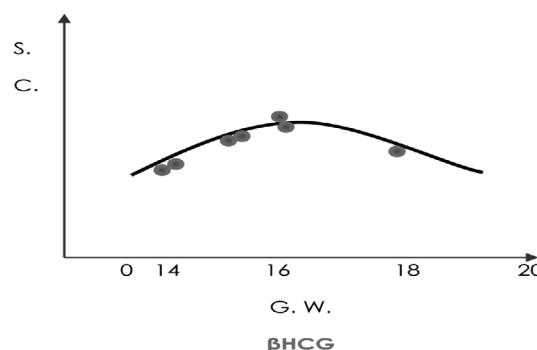
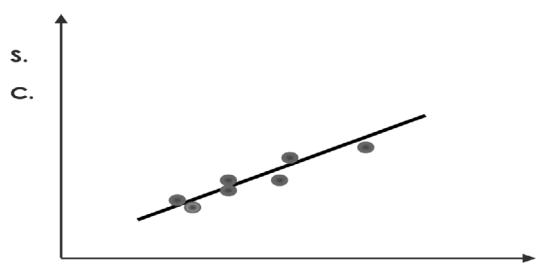
۵- تعداد موارد گزارش شده هنوز از لحاظ آماری به حدی نرسیده است که بتوان همبستگی آماری بین مارکرها و ریسک کلاین فلت را به دست آورد. بنابراین باید منتظر گزارش بررسی های انجام شده در سایر کشورها نیز بود تا با افزایش تعداد موارد، بتوان با تلفیق نتایج همگی آن ها، به ریسک مستقل برای سندروم کلاین فلت، دست یافت.

جدول ۲- آمار متولدین کل کشور در سال های مورد مطالعه

سال	تعداد کل	متولدین پسر به دختر	متولدین پسر	ضریب جنسی (پسر به دختر)
۱۳۸۵	۱/۲۳۹/۴۰۸	۶۳۳/۰۹۶	۶۰۶/۳۱۲	۱۰۴/۴۱
۱۳۸۶	۱/۲۵۳/۹۱۲	۶۴۳/۱۵۷	۶۱۰/۷۵۵	۱۰۵/۳۰
۱۳۸۷	۱/۲۸۶/۷۱۶	۶۵۸/۰۴۹	۶۲۶/۶۶۷	۱۰۵/۰۰
۱۳۸۸	۱/۳۰۰/۱۶۶	۶۶۶/۱۶۶	۶۳۴/۰۰۰	۱۰۵/۰۷
موارد این بررسی	۲۹/۱۰۰	۱۴/۷۵۱	۱۴/۳۴۹	۱۰۲/۸۰

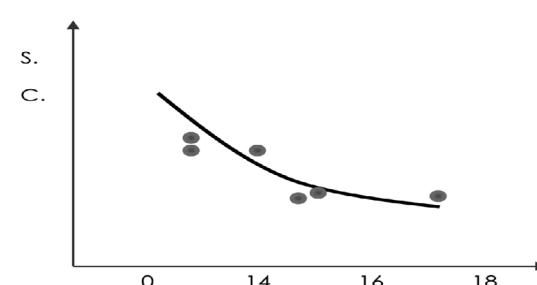
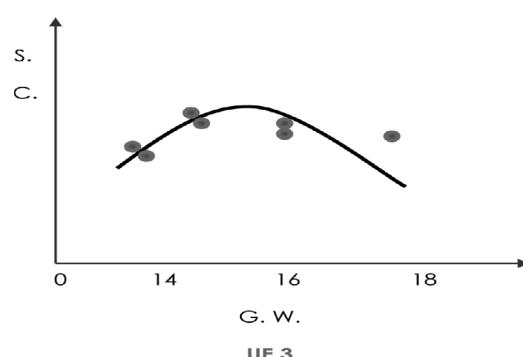
جدول ۳- مشخصات موارد سندروم کلاین فلت پیدا شده طی غربالگری سندروم داون

یافته های سونوگرافیک	Corrected MoM				ریسک تریزوومی ۲۱	تاریخ انجام آزمایش	هفتۀ بارداری	سن بیمار	#
	DIA	uE3	hCG	AFP					
طبيعي	۳/۳۹	۱/۰۰	۱/۲۱	۰/۹۵	۱:۱۱۰	۸۵/۰۵/۱۹	۱۵W+2D	۳۵	۱
طبيعي	۱/۹۲	۰/۸۵	۰/۸۹	۱/۵۷	۱:۲۰۵	۸۵/۰۸/۱۸	۱۵W+6D	۴۳	۲
طبيعي	۲/۷۶	۰/۸۶	۲/۶۶	۰/۸۱	۱:۵۸	۸۶/۰۶/۱۷	۱۶W+3D	۳۳	۳
طبيعي	۲/۳۴	۱/۲۱	۲/۱۹	۰/۸۶	۱:۱۷۵	۸۷/۰۵/۱۹	۱۹W+2D	۳۳	۴
طبيعي	۱/۸۵	۰/۵۵	۱/۲۳	۰/۹۹	۱:۱۱۲	۸۷/۱۱/۲۳	۱۴W+5D	۳۷	۵
طبيعي	۱/۳۷	۱/۳۳	۰/۴۸	۰/۶۵	۱:۲۱۶	۸۸/۰۴/۱۰	۱۵W+3D	۴۴	۶
طبيعي	۳/۵۱	۱/۰۳	۱/۶۶	۱/۲۶	۱:۱۶۸	۸۸/۰۴/۱۲	۱۴W+3D	۳۳	۷



جدول ۴- مقایسه قدرت تشخیص تست‌های غربالگری سه ماهه دوم برای سندروم کلاین فلتر

نمونه گیری	فراوانی (در متولدین پسر)	تعداد مورد انتظار	تعداد موارد به دست آمده	ضریب تشخیص (%)
تهران	۱:۱۰۰۰	۱۴/۷	۷	(۴۷/۶) ۷:۱۴/۷
هانوفر آلمان	۱۵۰۰	۲/۴۳	۱	(۴۱/۱) ۱:۲/۴۳



References

- 1- Perenc M, et al. Utility of the triple test in the detection of abnormalities of the feto-placental unit. *Med Sci Monit.* 2000; 6(5): 994-9.
- 2- Klinefelter HF Jr, et al. Syndromes characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol.* 1942; 5: 615-27.
- 3- Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature.* 1959; 183(4657): 302.
- 4- Farhud DD, et al. A cytogenetic investigation on Klinefelter syndrome from Iran, 2011 (in press).
- 5- Hennebicq S, et al. Risk of trisomy 21 in offspring of patients with Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2001 357(9274): 2104-5.
- 6- <http://en.wikipedia.org/w/index.php> 2010/09/13.
- 7- Britt DW, et al. The genomic revolution and the obstetric/gynaecologist: from societal trends to patient sessions. *Best Pract Clin Obstet Gynaecol.* 2002; 16(5): 729-44.
- 8- <http://www.inchd.NIH.gov/publications/pubs/klinefelter.cfm>
- 9- De Souza E, et al. Case-control analysis of paternal age and trisomic anomalies. *Arch Dis Child.* 2010; Epub ahead of print.
- 10- Gregor V, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal aberrations Czech Republic: 1994-2007. *Ceska Gynekol.* 2009; 74(1): 44-54.
- 11- Schmidt P, et al. Comparison of Nicolaides' risk evaluation for Down's syndrome with a novel software: an analysis of 1,463 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2007; 275(6): 469-74.
- 12- De Vigan C, et al. Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centers across Europe. *Ann Genet.* 2001; 44(4): 209-17.
- 13- Valeri C, Schteingart HF, Rey RA. The prepubertal testis: biomarkers and functions. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 2: 210-5.
- 14- Aksglaede L, Juul A. Therapy of endocrine disease: Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol.* 2013; 68(4): R67-76.
- 15- Greco E, et al. Birth of 16 healthy children after ICSI in cases of nonmosaic Klinefelter syndrome. *Hum Reprod.* 2013. [Epub ahead of print]
- 16- Kemeny S, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of a 48, XXYY syndrome. *Morphologie.* 2013; S1286-0115(13) 00015-5.