

Forsinket psykomotorisk udvikling og tremor hos en dreng med 48,XXYY-syndrom

Michael Bayat¹ & Allan Bayat²

KASUISTIK

1) Neurologisk Afdeling, Aalborg Universitets-hospital
2) Børne- og Ungeafdelingen, Sydvestjysk Sygehus

Ugeskr Læger
2014;176:V07130439

48,XXYY er en sjældent form for kønskromosomaneuploidi, som forekommer hos 1:18.000-40.000 nyfødte drenge [1]. 48,XXYY har været betragtet som en variant af Klinefelters syndrom (47,XXY) pga. fænotypiske ligheder såsom stor højde, hypergonadotrop hypogonadisme og mikroorkidisme. I dag anses det for at være en selvstændig sygdom med flere medicinske følgetilstande samt mere udtalte udviklingsmæssige og psykologiske vanskeligheder end 47,XXY [1, 2]. Vi præsenterer en sygehistorie om et barn med 48,XXYY og minder om, at man bør overveje at foretage en kromosomanalyse hos patienter med tremor, der samtidig har haft en forhistorie med forsinket psykomotorisk udvikling, indlæringsbesvær, stor højde og/eller mikroorkidisme.

SYGEHISTORIE

En otteårig dreng med ubeslægtede forældre blev henvist til en børneafdeling pga. forsinket psykomotorisk udvikling. Han var født en uge efter termin. Moderens graviditet og fødslen havde været normal, men hans motoriske og sproglige udvikling havde været forsinket, og han var fortsat ikke alderssvarende. Han sad selv, da han var ni måneder, kravlede, da han var 15 måneder, og gik først, da han var 18 måneder. Han begyndte første at tale, da han var tre år gammel og havde fortsat artikulationsbesvær og dysleksi. Han fik ingen medicin.

Ved den objektive undersøgelse sås en ikkealder-svarende, genert og usikker dreng, som var 148,5 cm (+ 3 standarddeviationer (SD)) høj og vejede 33 kg (+ 1,5 SD). Han var således højere end det forventede (faderen var 183 cm, og moderen var 175 cm høj). Han havde diskrete dysmorfologiske ansigts-træk: hypertelorisme, opadskrående palperbrale fis-surer og lav frontal hårlinje. Han havde hypermobile led og cubitis varus. Den neurologiske undersøgelse viste diskret postural og kinetisk tremor (**Figur 1**). Der var mild dysartri, dysdiadokinese og forbipegning ved forsøg på at berøre næsespidsen med pege-fingrene. Der var ingen nystagmus. Hans mor havde hviletremor. Der sås få lyse dun på undersiden af pungen, og testiklernes volumen var præpubertal.

Hans højde og behåringen på pungen gav initialt anledning til en endokrinologisk udredning.

Follikelstimulerende hormon (FSH)-niveauet var let eleveret til 2,7 IE/l (referenceværdi: 0,0-2,0 IE/l), luteiniserende hormon-niveauet var 0,2 IE/l (referenceværdi: 0,0-0,2 IE/l). Inhibin B-niveauet var 132 pg/ml, dvs. højt i normalområdet. Der var normale værdier af 17-alfa-hydroxyprogesteron, kortikotropin og tyroksin. Der var normal knoglealderbestemmelse. En MR-skanning af cerebrum med særligt fokus på hypofysen, basalganglierne og cerebellum viste normale forhold.

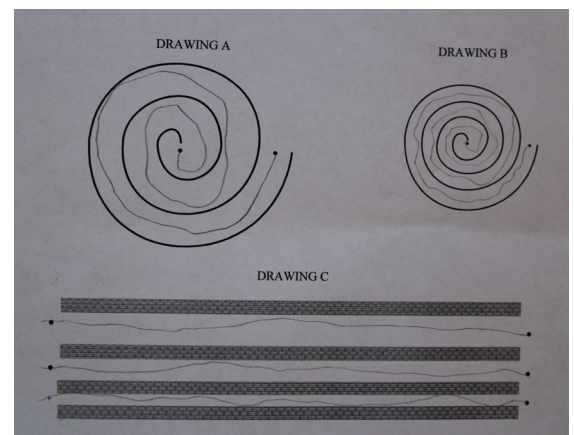
Pga. kombinationen af tremor, forsinket psykomotorisk udvikling, stor højde og eleveret FSH-niveau blev der efterfølgende foretaget kromosomanalyse på perifert blod. Der blev opsat ti metafaser, og yderligere 30 metafaser blev skannet. Alle viste karyotypen 48,XXYY.

DISKUSSION

Kønskromosomaneuploidi er underdiagnosticeret, især i barndommen hvor patienter typisk har forsinket udvikling [3, 4]. Den gennemsnitlige diagnosetid er typisk 2-5 år, afhængigt af om patienten har endokrinologiske problemer eller forsinket udvikling [3]. Forsinket motorisk udvikling og hypotoni ses hos

FIGUR 1

Eksempel på håndtegning af spiraler og linjer foretaget med den dominante hånd hos en otteårig dreng med 48,XXYY.



75%, og selvstændig gangfunktion opnås typisk omkring 18-månedersalderen [2]. Kognitive problemer forekommer hos næsten alle med 48,XXYY og spænder fra mildere sproglige indlæringsbesvær til mild mentalt retardering [2]. Typisk er den verbale præstation ved IQ-testen dårligere end den nonverbale [2].

Dysmorfologiske fund ved 48,XXYY kan være diskrete og derfor af begrænset diagnostisk værdi. Typiske fund inkluderer hypertelorisme, epikantus, opadskrående palpebrale fissurer, klinodaktyli af femte stråle, pes planus, cubitis varus og hypermobile led. Hos patienten i sygehistorien var de dysmorfe træk ligeledes diskrete.

Det interessante ved denne sygehistorie var den neurologisk undersøgelse. Det var den posturale og kinetiske tremor, milde dysartri og dysdiadokinese kombineret med en forsinket psykomotisk udvikling, stor højde og let eleveret FSH, der gav anledning til en kromosomanalyse. Tremor kan nemlig være associeret med kønskromosom aneuploidy [2, 5], og i et studie med 95 patienter med 48,XXYY er det angivet, at den kinetiske tremor er til stede hos 8% før tiårsalderen, hos 62% i alderen 11-20 år og hos 71% af de voksne patienter [2].

Da 48,XXYY er forbundet med mange medicinske og psykiatriske følgetilstande [1, 2], bør en kromosomanalyse overvejes hos patienter med tremor og samtidig forsinket psykomotorisk udvikling, indlæringsbesvær, stor højde og/eller mikroorkidisme for at facilitere hurtig diagnosticering, screening for følgetilstande og påbegyndelse af relevant behandling. Kromosomundersøgelse (eller anden tilsvarende molekylærgenetisk undersøgelse, f.eks. *array comparative genomic hybridization*) bør også overvejes, hvis der er forsinket udvikling og stor højde, også uden at der er tremor.

SUMMARY

Michael Bayat & Allan Bayat:

Retardation of psychomotor development and tremor in a boy with 48,XXYY karyotype

Ugeskr Læger 2014;176:V07130439

We report a seven-year-old boy with 48,XXYY karyotype, presenting with tremor and a slight retardation of psychomotor development. Although the physical phenotype is similar to 47,XXY, 48,XXYY is associated with additional medical problems and more significant neurodevelopmental and psychological features. Increased awareness of such features is important to facilitate timely diagnosis and initiation of appropriate screenings and treatments. Karyotyping should be considered in individuals presenting with tremor and a history of developmental delay, learning disabilities, tall stature or microorchidism.

KORRESPONDANCE: Michael Bayat, Stengade 10, lejl. 23, 9000 Aalborg.

E-mail: bayat86@hotmail.com

ANTAGET: 19. september 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 27. januar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Tartaglia N, Ayari N, Howell S et al. 48,XXYY, 48,XXYY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 2011;100:851-60.
2. Tartaglia N, Davis S, Hench A et al. A new look at XXYY syndrome: medical and psychological features. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1509-22.
3. Visootsak J, Ayari N, Howell S et al. Timing of diagnosis of 47,XXY and 48,XXYY: a survey of parent experiences. *Am J Med Genet A* 2013;161:268-72.
4. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:622-6.
5. Tartaglia N, Borodyanskaya M, Hall DA. Tremor in 48,XXYY syndrome. *Mov Disord* 2009;24:2001-7.