

گزارش ۷ مورد سندرم کلاین فلتر، یافته شده طی غربالگری سندرم 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 محمدمهدی طاهری امین* - دکتر پوراندخت سعادتى** - دکتر سودابه جمالی*
- دکتر پیام بلوایه** - دکتر داریوش فرهود** - دکتر پروین کاتب*** - دکتر افسانه قاسمی*** - دکتر آرزو
حسامی فرد*** - دکتر فاطمه محمدنجر*** - دکتر نرگس قلاوند*** - دکتر زهرا جهانگیری***

* دکترای علوم آزمایشگاهی

** متخصص پاتولوژی

*** متخصص ژنتیک پزشکی

**** متخصص زنان - زایمان و نازایی

چکیده

مقدمه: سندرم کلاین فلتر ۱ (47,XXY) یک اختلال آنوپلویدی است که در مردان بروز می‌کند و فرد مبتلا دارای یک کروموزوم جنسی X اضافه است. این سندرم شایع‌ترین اختلال کروموزوم جنسی و دومین اختلال کروموزومی ناشی از افزایش یک کروموزوم (بعد از سندرم داون) است که شیوع آن از ۱ به ۵۰۰ تا ۱ به ۱۰۰۰ در جوامع مختلف گزارش شده است و با افزایش سن مادر (مانند دیگر تریزومی‌ها) 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 سندرم 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 سندرم کلاین فلتر، مارک‌های بیوشیمیایی سه ماهه دوم که برای غربالگری سندرم داون مورد استفاده قرار می‌گیرند، دچار اختلال می‌شوند. هدف از این مطالعه بررسی موارد سندرم کلاین فلتر یافته شده همراه غربالگری سندرم داون و بررسی تغییرات مارک‌های 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 سندرم 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 سندرم کلاین فلتر یافته شد. الگوی تغییرات مارک‌ها شبیه سندرم داون (افزایش hCG و DIA به همراه کاهش AFP و uE3) به دست آمد، با این تفاوت که کاهش AFP و uE3 کمتر از سندرم داون بود.

بحث و نتیجه گیری: 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 معنی داری ندارد. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در سندرم کلاین فلتر، الگوی تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی خون تا حدود زیادی شبیه الگوی تغییرات در سندرم 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 سندرم کلاین فلتر 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 مورد مطالعه یک مورد سندرم کلاین فلتر با تست‌های غربالگری، تشخیص داده شد و ضریب تشخیص آنرا (با توجه به شیوع ۱ به ۶۰۰ سندرم کلاین فلتر 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، سندرم کلاین فلتر، ناهنجاری کروموزومی، تست غربالگری چهارگانه

وصول مقاله: ۱۳۹۱/۱/۲۰

تأیید مقاله: ۱۳۹۲/۱/۱۸

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

مقدمه

سندرم کلاین فلتر (47,XXY) یک اختلال آنوپلوپیدی است که در مردان بروز می‌کند و فرد مبتلا دارای یک کروموزوم جنسی X اضافه است. این سندرم شایع‌ترین اختلال کروموزوم جنسی و دومین اختلال کروموزومی ناشی از افزایش یک کروموزوم (بعد از سندرم داون) است که شیوع آن از ۱ به ۵۰۰ تا ۱ به ۱۰۰۰ در جوامع مختلف گزارش شده است و با افزایش سن مادر (مانند دیگر تریزومی‌ها) خطر بروز آن افزایش می‌یابد. تفاوت آمار ۱ به ۵۰۰ 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 فلتر^۴ 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، توسط خانم دکتر پاتریشیا جیکوبز^۵ و همکارش در سال ۱۹۵۹ در اسکاتلند و در یک مرد ۲۴ ساله گزارش گردید (۳). سندرم 48,XXYY با شیوع ۱ به ۱۸۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰ نیز یکی دیگر از انواع نادر سندرم کلاین فلتر است. موارد موزایسم این سندرم (47,XXY/46,XY) نیز دیده می‌شود که در آن بیماران معمولاً فاقد خصوصیات بالینی سندرم کلاین فلتر بوده و توانایی تولید اسپرم نیز در آنها متغیر است (۳-۱). در یک مجموعه شامل ۲۴۱ مورد کاریوتایپ افراد سندرم کلاین فلتر از ایران، نوع موزائیک 47,XXY/46,XY با ۹ مورد (۳/۸٪)، واریانت 48,XXXY با دو مورد (۰/۸٪)، واریانت بسیار نادر 49,XXXXY با یک مورد و چند گونه موزائیک دیگر هر کدام با یک مورد، مشاهده شده‌اند (۴). علایم بالینی این سندرم در دوره‌های مختلف زندگی بسیار متفاوت بوده و به شرح زیر است:

دوره نوزادی: پسران مبتلا به این سندرم، در بدو تولد هیچ تفاوتی با سایر پسران ندارند، اما این بچه‌ها ساکت‌تر، غیرفعال‌تر و کم‌تقاضاتر

هستند (۵-۱) و (۱۶-۱۵).

دوران کودکی: اولین تظاهر بالینی در کودکان مبتلا، مشکلات گفتاری است. یک کودک طبیعی باید حداکثر بین ۱۸ تا ۲۴ ماهگی با ادای یک کلمه بتواند منظور خود را برساند اما در مورد کودکان مبتلا به سندرم کلاین فلتر این توانایی مشاهده نمی‌شود. این کودکان معمولاً بلند قدتر، لاغرتر، خجالتی‌تر و ساکت‌تر از سایر پسران هم سن و سال خود هستند، دیرتر به راه می‌افتند و به علت وجود مشکلات گفتاری، بعضاً 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 سندرم کلاین فلتر، 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. هیپوگنادیسم، در این بیماران به معنی کاهش هورمون‌های مترشح‌شده از بیضه به صورت کاهش تستوسترون و افزایش LH و FSH و عدم تولید اسپرم دیده می‌شود. ریسک تومورهای سلول‌های زایشی^۷ و پوکی استخوان، در این بیماران بالاتر است. این بیماران همچنین مستعد ابتلا به بیماری‌های ریوی، واریکوسل، واریکوز و ریددی، دیابت و روماتوئید آرتریتیس نیز هستند (۵-۱) و (۱۴-۱۳).

6- microorchidism
7- germ cells

4- Harry Klinefelter
5- Patricia A. Jacobs

هدف: از بررسی بسیاری از گزارش‌ها مشخص شده است که در اختلالات کروموزومی، از جمله سندرم کلاین فلتز، مارکرهای بیوشیمیایی سه ماهه دوم که برای غربالگری سندرم داون مورد استفاده قرار می‌گیرند، دچار اختلال می‌شوند. هدف از این مطالعه بررسی موارد کلاین فلتز یافت شده همراه غربالگری سندرم 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 سندرم کلاین فلتز 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 ۲۹۱۰ زن باردار ایرانی که در سه ماهه دوم بارداری، برای انجام تست‌های غربالگری سندرم 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 سندرم داون برای آنان تعیین شد. موارد اسکرین مثبت پس از تأیید 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 با آنان تماس گرفته شد. تعداد متولدین پسر ۱۴۷۵۱ و دختر ۱۴۳۴۹ بود.

نتایج: نتایج به دست آمده در ۲۹۱۰ بیمار فوق در جدول‌های ۱، ۲، ۳ و ۴ خلاصه شده است

بحث و نتیجه گیری

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 value = 0.03).

۲- مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در سندرم کلاین فلتز، الگوی تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی خون تا حدود زیادی شبیه الگوی تغییرات در سندرم 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 سندرم کلاین فلتز 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 سندرم کلاین فلتز ۴۷/۶٪ تعیین گردید. این یافته با گزارش شمیت و همکارانش در هانوفر آلمان که در ۱۴۶۳ بیمار مورد مطالعه یک مورد سندرم کلاین فلتز با تست‌های غربالگری، تشخیص داده شد و ضریب تشخیص آن (با توجه به شیوع

تشخیص: تشخیص نهایی این بیماری با انجام کاریوتایپ از خون شخص مورد نظر و در دوران بارداری از طریق آمنیوسنتز یا CVS^۸ روی جنین صورت می‌گیرد. در اسمیر خون محیطی این افراد، کروموزوم X غیر فعال به صورت یک زائیده چوب طبل مانند^۹ دیده می‌شود (زائیده مزبور به صورت طبیعی فقط در اسمیر خون محیطی زنان مشاهده می‌گردد) (۶، ۱). بنا بر گزارشی در سال ۲۰۰۲، در آمریکا حدود ۵۰٪ از موارد سندرم کلاین فلتز 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 سندرم کلاین فلتز و بیشترین ارزش تشخیصی را در تریپلوئیدی دارند (۱۲).

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

درمان: برای بهبود 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 سندرم کلاین فلتز (با برداشتن مواد زمینه‌ای اسپرم از بیضه‌ها، به روش میکرواینجکشن) گزارش شده است (۸-۱۰).

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

۱- گونادوتروپین کوریونیک انسانی^{۱۰}: hCG نخستین فرآورده قابل اندازه‌گیری بارداری است که در جنین‌های مبتلا به سندرم داون افزایش می‌یابد.

۲- آلفا فئوپروتئین^{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 سندرم داون کاهش یافته و در جنین‌های مبتلا به اختلالات طناب عصبی^{۱۲} افزایش می‌یابد.

۳- Inhibin A^{۱۳}: Inhibin A یک گلیکوپروتئین متشکل از دو زیر واحد A و B است که از تخمدان‌ها و جفت ترشح می‌شود و در جنین‌های مبتلا به سندرم 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 گلوکوکورتیکوئید، کونژوگه شده و از طریق کلیه دفع می‌شود. در جنین‌های مبتلا به سندرم 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 سندرم داون در تست‌های سه ماهه دوم

شیوع	OAPR**	DR*	منفی کاذب	مثبت حقیقی	نرخ اسکرین منفی	نرخ اسکرین مثبت	تعداد کل بیماران	نوع پروتکل
۱/۵۹۴	۱/۴۰	۸۱/۶	۹	۴۰	۲۷۴۶۸ (۹۴/۳۹٪)	۱۶۳۲ (۵/۶۱٪)	۲۹۱۰۰	STS

*: DR= Detection Rate

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

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

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

تعداد کل موارد سندرم "قریاد گریه" (Cri du chat (46 XX, del (5)) بین سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۹: ۱ مورد

تعداد کل موارد سندرم کلاین فلتز بین سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۸: ۷ مورد

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

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

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

سال	تعداد کل	متولدین پسر	متولدین دختر	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

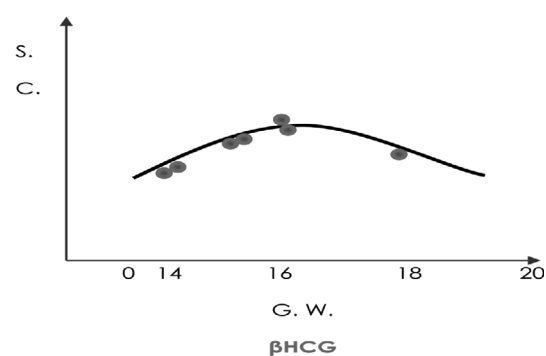
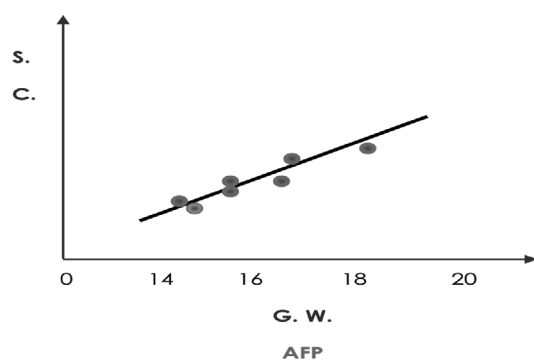
۱ به ۶۰۰ سندرم کلاین فلتز در آلمان) ۴۱/۱٪ برآورد شد، تفاوت معنی‌داری ندارد (p value = 0.047) (۱۱).

۴- در گزارش سونوگرافی، هیچ‌یک 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 فلتز را به دست آورد. بنابراین باید منتظر گزارش بررسی‌های انجام شده در سایر کشورها نیز بود تا با افزایش تعداد موارد، بتوان با تلفیق نتایج همگی آن‌ها، به ریسک مستقل برای سندرم کلاین فلتز، دست یافت.

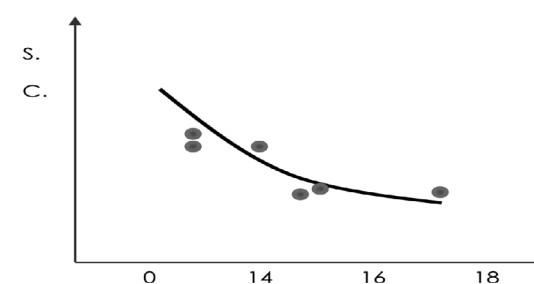
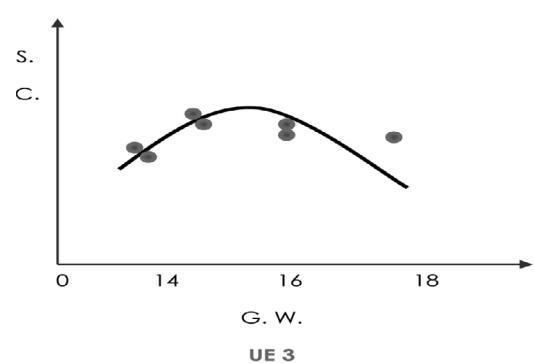
جدول ۳- مشخصات موارد سندرم کلاین فلتز پیدا شده طی غربالگری سندرم داون

#	سن بیمار	هفته بارداری	تاریخ انجام آزمایش	ریسک تریزومی ۲۱	Corrected MoM				یافته‌های سونوگرافیک
					AFP	hCG	uE3	DIA	
۱	۳۵	15W+2D	۸۵/۰۵/۱۹	۱:۱۱۰	۰/۹۵	۱/۲۱	۱/۰۰	۳/۳۹	طبیعی
۲	۴۳	15W+6D	۸۵/۰۸/۱۸	۱:۲۰۵	۱/۵۷	۰/۸۹	۰/۸۵	۱/۹۲	طبیعی
۳	۳۳	16W+3D	۸۶/۰۶/۱۷	۱:۵۸	۰/۸۱	۲/۶۶	۰/۸۶	۲/۷۶	طبیعی
۴	۳۳	19W+2D	۸۷/۰۵/۱۹	۱:۱۷۵	۰/۸۶	۲/۱۹	۱/۲۱	۲/۳۴	طبیعی
۵	۳۷	14W+5D	۸۷/۱۱/۲۳	۱:۱۱۲	۰/۹۹	۱/۲۳	۰/۵۵	۱/۸۵	طبیعی
۶	۴۴	15W+3D	۸۸/۰۴/۱۰	۱:۲۱۶	۰/۶۵	۰/۴۸	۱/۳۳	۱/۳۷	طبیعی
۷	۳۳	14W+3D	۸۸/۰۴/۱۲	۱:۱۶۸	۱/۲۶	۱/۶۶	۱/۰۳	۳/۵۱	طبیعی



جدول ۴- مقایسه قدرت تشخیص تست‌های غربالگری سه ماهه دوم برای سندرم کلاین فیلتر

نمونه گیری	فراوانی (در متولدین پسر)	تعداد مورد انتظار	تعداد موارد به دست آمده	ضریب تشخیص (%)
تهران	۱:۱۰۰۰	۱۴/۷	۷	۷:۱۴/۷ (۴۷/۶)
هانوفر آلمان	۱:۶۰۰	۲/۴۳	۱	۱:۲/۴۳ (۴۱/۱)



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. Syndromen 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 cytogenic 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 Gynecol*, 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, and 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, and et al. Prenatal ultrasound diagnosis of a 48, XXYY syndrome. *Morphologie*. 2013; S1286-0115(13) 00015-5.