
Sindrom Klinefelter

Samuel Harmin, Bambang Tridjaja A. A. P

Divisi Endokrinologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, FKUI, RS Dr. Ciptomangunkusumo, Jakarta

Sindrom Klinefelter (SK) merupakan kelainan akibat adanya kromosom seks tambahan (47,XXY) yang menyebabkan hipergonadotropik hipogonadisme, dan infertilitas. Penampilan pasien SK hampir tidak berbeda dengan mereka yang berkariotip normal, tanpa gejala klinis yang khas selama masa anak, sehingga diagnosis ditegakkan setelah usia remaja atau dewasa muda. Keterlambatan dalam penegakkan diagnosis dapat menyebabkan hilangnya kesempatan tata laksana untuk memperbaiki hipogonadisme, gangguan kognitif, dan faktor-faktor psikososial. Dilaporkan kasus anak laki-laki 13 tahun dengan keluhan ginekomastia. Pada pemeriksaan fisis ditemukan bentuk tubuh eunokoid, volume testis yang kecil dan teraba keras. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan peningkatan kadar LH dan FSH, dengan kadar testosteron yang masih dalam rentang normal. Diagnosis SK ditegakkan melalui pemeriksaan analisis kromosom dengan hasil 47, XXY. (*Sari Pediatri* 2009;10(6):373-7).

Kata kunci: sindrom Klinefelter, analisis kromosom, hipergonadotropik hipogonadisme

Sindrom Klinefelter (SK) merupakan kelainan kromosom seks yang paling banyak terjadi, disebabkan adanya kromosom X tambahan pada laki-laki (47,XXY).^{1,2} Pasien akan mengalami kegagalan perkembangan testis, dengan akibat hipogonadisme dan gangguan spermatogenesis. Gejala klinis SK yang lain adalah gangguan perkembangan, bentuk tubuh eunokoid, ginekomastia, volume testis yang kecil, dan peningkatan kadar hormon gonadotropin (hipergonadotropisme).³ Penampilan anak laki-laki pasien SK hampir tidak

berbeda dengan mereka yang berkariotip normal, tanpa gejala klinis yang khas selama masa anak, sehingga diagnosis baru dapat ditegakkan saat remaja atau dewasa muda.^{3,4} Kesulitan dan keterlambatan dalam penegakkan diagnosis dapat menyebabkan hilangnya kesempatan tata laksana untuk memperbaiki keadaan hipogonadisme, gangguan kognitif, dan faktor-faktor psikososial.³

Pendekatan diagnosis dapat dilakukan melalui analisis riwayat penyakit dan pemeriksaan fisis yang teliti, dengan petunjuk penting adalah testis yang teraba lebih kecil dan keras, sedangkan analisis kariotip dari darah perifer merupakan baku emas dalam menegakkan diagnosis.⁵ Angka kejadian SK di dunia berkisar antara 1 dalam 500-1000 anak laki-laki. Divisi Endokrinologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM melaporkan kasus SK pertama.

Alamat Korespondensi:

Dr. Bambang Tridjaja AAP, Sp.A(K). Divisi Endokrinologi. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. Jl. Salemba no. 6, Jakarta 10430. Telepon: 021-3100669. Fax.021-390 7743.

Kasus

Seorang anak laki-laki usia 13 tahun datang pertama kalinya ke poliklinik Endokrinologi IKA FKUI-RSCM dengan keluhan kedua payudara tampak semakin membesar sejak lima bulan, disertai nyeri ringan bila payudara ditekan. Tidak dijumpai riwayat minum obat-obatan tertentu, penurunan berat badan, keluarnya cairan dari kedua puting, dan riwayat timbulnya benjolan pada tempat lain. Cenderung makan makanan ayam cepat saji juga disangkal.

Pasien berada dalam masa pubertas dan telah mengalami "mimpi basah" pada usia 12 tahun. Pasien saat ini duduk di SLTP kelas 3. Pasien sudah bisa membaca sejak masuk sekolah dasar. Pasien tidak pernah tinggal kelas namun memiliki prestasi akademis di bawah rata-rata kelas.

Pada pemeriksaan fisis didapatkan seorang anak laki-laki, keadaan umum baik, sadar, dan kooperatif. Tanda vital dalam batas normal. Berat badan 53 kg (P₇₅₋₉₀ NCHS CDC 2000), tinggi badan 167 cm (P₉₀₋₉₇ NCHS CDC 2000), tinggi duduk 86 cm, panjang simfisis-tumit 89 cm, rentang tangan 165 cm, lingkaran lengan atas 23,5 cm (P₂₅₋₅₀ Frisancho). Tinggi potensi genetik antara 155,5-172,5 cm (P₂₅₋₉₀ NCHS CDC 2000). Wajah tidak tampak dismorfik. Pemeriksaan fisis lainnya tidak ada kelainan. Kedua payudara tampak menonjol dengan diameter areola 2,5 cm, terdapat diskus mammae pada payudara kanan, teraba kenyal dan tidak ada nyeri tekan. Bentuk alat kelamin normal, volume testis kanan 2 mL dan testis kiri 3 mL. Status pubertas A₁G₁P₂. Hasil laboratorium menunjukkan kadar *luteinizing hormone* 16,9 mIU/mL (normal: 0,4-4,6 mIU/mL), *follicle stimulating hormone* 38,0 mIU/mL (normal: 0,71-6,90 mIU/mL), prolaktin 7,3 ng/mL (normal: 3,6-17,6 ng/mL), dan testosteron 250,2 ng/dL (normal: 28-1.110 ng/dL). Pasien didiagnosis sebagai ginekomastia pubertal dan diminta untuk datang ke poliklinik endokrin anak setiap 3 bulan.

Setelah kunjungan yang kelima (1 tahun 2 bulan setelah kunjungan pertama), ukuran kedua payudara makin mengecil, dan status pubertas A₂G₂P₂. Pada pemeriksaan fisis didapatkan volume testis 4 mL/4mL, teraba keras, dan panjang penis 8 cm. Berat badan 56 kg, tinggi badan 169 cm, tinggi duduk 87 cm, panjang kepalasimfisis 79 cm, panjang simfisis-tumit 90 cm, dan rentang lengan 174 cm. Berdasarkan pemeriksaan fisis terakhir terutama morfologi testes dan status

pubertasnya maka pasien diminta untuk melakukan pemeriksaan analisis kromosom dengan hasil 47, XXY. Pasien didiagnosis sebagai sindrom Klinefelter dan dilakukan edukasi pada orangtua mengenai keadaan yang diderita pasien serta pasien diminta untuk berobat teratur setiap 3 bulan

Diskusi

Sindrom Klinefelter merupakan suatu kelompok kelainan kromosom yaitu terdapat paling tidak satu tambahan kromosom X pada laki-laki. Sekitar 80% kasus merupakan aberasi numerik kromosom kongenital, yaitu kariotip 47, XXY; sedangkan sisanya adalah aneuploidi kromosom dengan derajat yang lebih tinggi (48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXXY), mosaik 46,XY/47,XXY, atau kelainan struktural kromosom X.^{5,6}

Kromosom seks tambahan pada SK merupakan akibat nondisfungsi pada proses meiosis (gametogenesis parental), yang dapat berasal dari paternal (50-60% kasus) atau maternal (meiosis maternal I menyebabkan 34,4% kasus, meiosis maternal II menyebabkan 9,3% kasus). Nondisfungsi dapat juga disebabkan kegagalan pembelahan pada saat mitosis dalam zigot (3,2% kasus).^{3,7,8} Kromosom X tambahan tersebut merupakan suatu masa berkromatin, yang disebut sebagai *Barr body*. *Barr body* terdapat di dalam inti sel somatik, namun belum diketahui dengan tepat bagaimana kromosom tambahan ini dapat menyebabkan kegagalan testikular.⁹

Pendekatan diagnosis SK atas dasar kombinasi beberapa gejala klinis. Hipogonadisme sebagai karakteristik SK, mempunyai berbagai bentuk kelainan fisis, hormonal, dan perkembangan. Gambaran klinis dapat bervariasi menurut usia. Abramsky dan Chapple melaporkan bahwa hanya 10% kasus SK yang dapat diidentifikasi pre-natal dan 26% kasus didiagnosis pada masa anak atau dewasa, sedangkan sisanya (64%) tidak terdiagnosis.¹⁰ Suatu studi besar di Denmark menyatakan SK banyak yang tidak terdiagnosis, dan kurang dari 10% kasus yang dapat ditegakkan sebelum usia pubertas.¹

Beberapa pasien dapat mempunyai semua gejala klinis klasik kelainan ini (diurutkan dari yang paling sering timbul) yaitu infertilitas, volume testis kecil, kurangnya rambut-rambut pada wajah dan pubis, ginekomastia, dan ukuran penis yang lebih kecil.

Gejala klinis yang paling penting adalah volume testis yang kecil dan teraba keras.¹¹ Kelainan fisis pada SK sering muncul setelah mulainya pubertas.³ Diagnosis SK ditegakkan melalui analisis kariotip kromosom yang dapat dilakukan *in utero* dengan bahan cairan amnion, yang biasanya dilakukan secara rutin pada wanita yang hamil dalam usia yang lebih tua. Jika diagnosis tidak ditegakkan sejak pre-natal, laki-laki 47, XXY dapat menunjukkan gejala klinis yang berkembang sesuai usia. Pada masa bayi, pasien akan terdiagnosis setelah analisis kromosom dilakukan pada bayi yang datang dengan keluhan hipospadia, *phallus* kecil, atau kriptorkidisme.⁴ Pada masa anak, pasien datang dengan keluhan keterlambatan perkembangan, terutama keterlambatan berbicara. Pada usia sekolah, pasien dapat terdeteksi akibat adanya keluhan kesulitan belajar, gangguan tingkah laku atau sosial.¹² Pada usia remaja, SK akan terdeteksi setelah dilakukan evaluasi endokrin pada keadaan pubertas terlambat atau tidak sempurna dengan bentuk tubuh eunukoid, ginekomastia, dan ukuran testis yang kecil.¹³ Pasien yang telah dewasa biasanya datang dengan keluhan infertilitas atau keganasan payudara.¹⁴

Pasien SK dapat mengalami perkembangan seksual yang normal sebelum pubertas dan memasuki pubertas sesuai waktu dengan fungsi hipofisis-gonadal yang normal.¹⁵ Hal ini dimungkinkan karena pada saat mengalami *spermarke* ("mimpi basah"), fungsi testikular pasien SK masih relatif normal.^{4,15,16} Degenerasi testis akan terjadi dengan cepat pada saat pubertas hingga tercapai hialinisasi lengkap tubulus seminiferus, degenerasi sel Sertoli, dan hiperplasia sel Leydig pada saat dewasa. Testis dapat teraba lebih keras karena terjadi fibrosis tubulus seminiferus.¹⁷ Gambaran klinis berupa volume testis yang lebih kecil dan teraba lebih keras ini hampir selalu ada pada SK, karena itu semua anak laki-laki usia sekolah seharusnya pernah diperiksa volume testisnya sebagai bagian dari pemeriksaan fisis yang lengkap, terutama pada anak dengan kesulitan belajar atau gangguan tingkah laku.⁴

Pada saat pubertas karakteristik skeletal mulai terlihat, oleh sebab itu, perhatian khusus pada pemeriksaan bentuk tubuh (*body habitus*) sangat diperlukan dalam penegakkan diagnosis.³ Pasien biasanya terlihat lebih tinggi dari rata-rata akibat ukuran tungkai bawah yang lebih panjang dan disertai rentang lengan lebih panjang 2 cm atau lebih dari tinggi badan. Bentuk tubuh seperti ini disebut eunukoid. Peningkatan ukuran segmen bawah tubuh

(jarak simfisis pubis ke tumit) timbul sebelum pubertas dan bukan disebabkan secara primer akibat penutupan epifisis yang terlambat karena defisiensi androgen, tetapi karena perbedaan kecepatan tumbuh secara fundamental yang timbul akibat adanya kromosom X tambahan.¹⁸ Akibatnya tinggi badan pasien SK sering melebihi tinggi potensial genetiknya.³

Fungsi endokrin testikular yang sudah menurun sejak janin, fungsi hipofisis-gonadal pasca-natal pasien SK dapat normal hingga pubertas.¹⁹ Baru setelah usia 12-14 tahun, terjadi peningkatan kadar FSH dan LH. Kadar testosteron pada saat itu dapat berada pada nilai batas bawah sampai di bawah normal.^{18,19} Pada kasus ini terdapat hipergonadotropik pada pasien yang sedang mengalami pubertas. Pubertas terutama ditandai oleh peningkatan kadar LH dengan rasio LH/FSH >1, sedangkan pada pasien ini FSH meningkat lebih tinggi dari pada LH dengan rasio LH/FSH 0,4. Pasien ini belum menunjukkan hipogonadisme karena kadar testosteron masih normal. Pemantauan kadar testosteron berkala setiap 3-6 bulan diperlukan untuk memulai substitusi testosteron bila telah terjadi hipogonadisme.

Beberapa laporan pengamatan jangka panjang menyatakan bahwa pasien SK lebih sering mengalami kesulitan akademis.²⁰ Kepribadian pasien SK juga sangat bervariasi. Suatu studi menggambarkan laki-laki 47, XXY pasif, tidak matang, tertutup, sensitif, pendiam, dan sulit bergaul dengan teman sebaya.²¹

Belum diketahui apakah terapi sulih hormon (*hormonal replacement therapy*) yaitu androgen, secara lebih dini yaitu pada onset pubertas dapat memperbaiki hipogonadisme pada pasien SK.²² Jika diberikan, maka terapi sulih androgen berlangsung seumur hidup.^{3,23,24} Terapi sulih testosteron tidak memperbaiki keadaan infertilitas, ginekomastia, dan ukuran testis yang kecil, namun dapat mengatasi defisiensi androgen.²⁴ Akan nampak peningkatan rambut-rambut di wajah dan pubis, distribusi lemak tubuh menjadi lebih maskulin, pemikiran yang lebih terarah, meningkatkan rasa percaya diri, mengurangi kelemahan tubuh dan iritabilitas, serta akan meningkatkan libido, dan kekuatan tulang setelah mendapat terapi sulih testosteron.²⁵ Testosteron juga mempunyai efek jangka panjang untuk mengurangi risiko osteoporosis, penyakit autoimun, dan keganasan payudara.²⁶

Beberapa komplikasi yang sering terjadi pada pasien SK adalah gangguan endokrin (diabetes mellitus, hipotiroid, dan hipoparatiroid),¹⁹ keganasan

(karsinoma payudara, limfoma non-Hodgkin),²⁷ penyakit autoimun (lupus eritematosus sistemik, sindrom Sjögren, dan artritis reumatoid),²⁸ gangguan intelektual dan psikiatri (keterlambatan bicara dan berbahasa, berkurangnya daya ingat, ansietas, neurosis, psikosis dan depresi), dan tromboemboli (varises vena, trombosis vena dalam, dan emboli paru akibat stasis vena).²⁹

Sindrom Klinefelter merupakan kelainan genetik yang menyebabkan defisiensi androgen, gangguan kognitif, dan psikososial, tetapi banyak kasus yang tidak terdiagnosis, baik karena luasnya variasi gambaran klinis, pasien tidak mencari pertolongan medis, maupun karena kurangnya kewaspadaan dokter. Oleh karena itu kewaspadaan terhadap kemungkinan seorang anak menderita SK, perlu ditingkatkan guna menjamin masa depan yang lebih berkualitas.

Daftar Pustaka

1. 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.
2. Nielsen J, Wohlert M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Birth Defects* 1991;26:209-23.
3. Wattendorf DJ, Muenke M. Klinefelter Syndrome. *Am Fam Physician* 2005;72:2259-62.
4. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter Syndrome. *Arch Intern Med* 1998;158:1309-14.
5. Kamischke A, Baumgardt A, Horst J, Nieschlag E. Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. *J Androl* 2003;24:41-8.
6. Nieschlag E, Behre HM, Meschede D, Kamischke A. Disorders at the testicular level. Dalam: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, penyunting. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. Edisi ke-2. New York: Springer, 2000. h. 143-76.
7. King RA, Potter JI, Motulsky AH. *The Genetic Basis of Common Disease*. New York: Oxford University Press, 1992. h. 876-94.
8. Jacobs PA, Hassold TJ, Whittington E. Klinefelter's syndrome: an analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet* 1988;52:93-109.
9. Amory JK, Anawalt BD, Paulsen CA, Bremner WJ. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2000;356:333-5.
10. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,YYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn* 1997;17:363-8.
11. Simpson JL, Graham JM Jr, Samango-Sprouse C, Swerdloff R. Klinefelter syndrome. Dalam: Cassidy SB, Allanson JE, penyunting. *Management of genetic syndromes*. Edisi ke-2. Hoboken, NJ: Wiley & Sons, 2005. h. 323-33.
12. Walzer S, Wolff PH, Bowen D, Silbert AR, Bashir AS, Gerald PS, dkk. A method for longitudinal study of behavioral development in infants and children: the early development of XXY children. *J Child Psychol Psychiat* 1978;19:213-29.
13. Robinson A, Bender B, Linden MG. Summary of clinical findings in children and young adults with sex chromosome anomalies. Dalam: Evans JA, Hamerton JL, penyunting. *Children and Young Adults with Sex Chromosome Aneuploidy*. Birth Defects: Original Article Series Volume 26. New York: Wiley-Liss, 1991. h. 225-8.
14. Okada H, Fujioka H, Tatsumi N, Kanzaki M, Okuda Y, Fujisawa M, dkk. Klinefelter's syndrome in the male infertility clinic. *Hum Reprod* 1999;14:946-52.
15. Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, Robinson A, Faiman C, Winter JS. Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res* 1985;19:82-6.
16. Topper E, Dickerman Z, Prager-Lewin R, Kaufman H, Maimon Z, Laron Z. Puberty in 24 patients with Klinefelter syndrome. *Eur J Pediatr* 1982;139:8-12.
17. Wikstrom AM, Raivio T, Hadziselimovic F, Wikstrom S, Tuuri T, Dunkel L. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2263-70.
18. Hsueh WA, Hsu TH, Federman DD. Endocrine features of Klinefelter's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:447-61.
19. Winter JS. Androgen therapy in Klinefelter syndrome during adolescence. *Birth Defects* 1991;26:234-5.
20. Visootsak J, Graham JM. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:42.
21. Bender BG, Harmon RJ, Linden MG. Psychosocial adaptation of 39 adolescents with sex chromosome abnormalities. *Pediatrics* 1995;96:302-8.
22. Akglaede L, Petersen JH, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2007;157:345-50.

23. Nieschlag E, Behre HM. Clinical uses of testosterone in hypogonadism and other conditions. Dalam: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, penyunting. Testosterone: action, deficiency, substitution. Edisi ke-3. Cambridge: Cambridge University Press; 2004. h. 375-404.
24. Matsumoto AM. Hormonal therapy of male hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:857-75.
25. Kübler A, Schulz G, Cordes U, Beyer J, Krause U. The influence of testosterone substitution on bone mineral density in patients with Klinefelter's syndrome. *Exp Clin Endocrinol* 1992;100:129-32.
26. Kocar IH, Yesilova Z, Ozata M, Turan M, Sengul A, Ozdemir I. The effect of testosterone replacement treatment on immunological features of patients with Klinefelter's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2000;121:448-52.
27. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer Incidence and Mortality in Men with Klinefelter Syndrome: A Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1204-10.
28. Oktenli C, Yesilova Z, Kocar IH, Musabak U, Ozata M, Inal A dkk. Study of autoimmunity in Klinefelter's syndrome and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Immunol* 2002;22:137-43.
29. Campbell WA, Price WH. Venous thromboembolic disease in Klinefelter's syndrome. *Clin Genet* 1981; 19:275-80.