

## Ein Fall von testiculärer Feminisierung mit dem Karyotyp 47,XXY

M. Bartsch-Sandhoff, L. Stephan\*, G. Röhrborn, I. H. Pawlowitzki\*\*  
und W. Scholz\*\*\*

Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universität Düsseldorf

Received August 29, 1975

### A Case of Testicular Feminization with the Karyotype 47,XXY

*Summary.* A case of testicular feminization is described, who has the karyotype 47,XXY in all analysed metaphases from blood and skin cultures. The question is discussed whether the karyotype 47,XXY is compatible with the syndrome of testicular feminization and which conditions are required to allow the hitherto known transmission of testicular feminization in presence of the gonosomes XXY. A review of literature is given.

*Zusammenfassung.* Ein Fall von testiculärer Feminisierung wird vorgestellt, der den Karyotyp 47,XXY in allen untersuchten Metaphasen aus Blut- und Hautkulturen hat. Ein solcher Karyotyp legt die Frage nahe, inwieweit sich die Gonosomenkonstitution XXY mit dem Syndrom der testiculären Feminisierung und weiterhin mit dem bisher bekannten Vererbungsmodus bei der testiculären Feminisierung vereinbaren läßt. Eine Literaturübersicht wird gegeben.

### Einleitung

Das Krankheitsbild der testiculären Feminisierung wird im allgemeinen bei Individuen mit dem Karyotyp 46,XY festgestellt. Es gibt jedoch einige Berichte über Patienten mit einem anderen Chromosomensatz: XO/XY/XX (Morris u. Mahesh, 1963; Miller, 1964), XY/XYY/XXY (Forsberg *et al.*, 1965), XO/XY/XXY (Uozumi *et al.*, 1967), XX/XY (Gordon *et al.*, 1969). German u. Vesell haben 1966 eineiige Zwillinge mit testiculärer Feminisierung und den Gonosomen XXY beschrieben. Die Patienten hatten also einen Karyotyp von jeweils 47 Chromosomen. Wir möchten im folgenden über einen weiteren Fall von testiculärer Feminisierung mit dem Karyotyp 47,XXY berichten.

### Kasuistik

*FA.* Die Probandin wurde unehelich geboren (vgl. Stammbaum Abb. 1). Der Vater lebt, konnte jedoch nicht untersucht werden. Eine Blutsverwandtschaft besteht nicht. Die Mutter, von Beruf ungelernete Arbeiterin, war bei der Geburt der Probandin 29 Jahre alt. Die Probandin hat eine Halbschwester, die ebenfalls unehelich geboren wurde. Deren Vater fiel im Zweiten

\* St. Josefs-Krankenhaus, Moers.

\*\* Institut für Humangenetik der Universität Münster.

\*\*\* Arbeitsgruppe Humancytogenetik und Klinische Genetik der Ruhr-Universität Bochum.

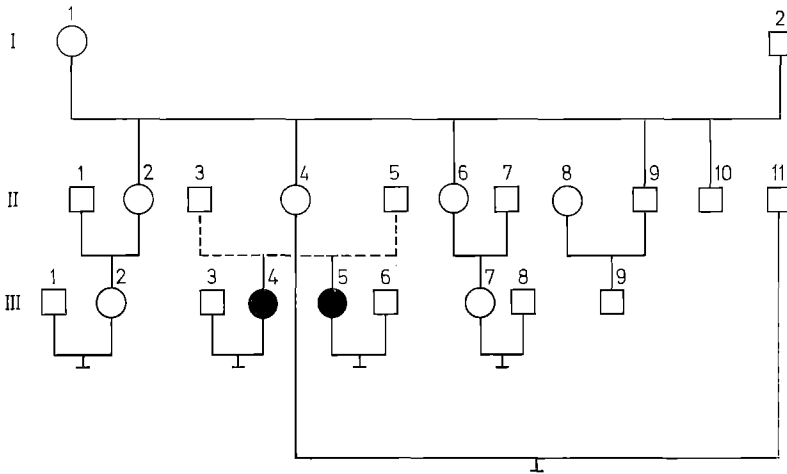


Abb. 1. Stammbaum der Probandin (III/5)

Weltkrieg. Blutsverwandschaft bestand auch in diesem Falle nicht. Die Mutter ist inzwischen mit einem anderen Mann verheiratet, von dem sie keine Kinder hat. Auf Befragen gab die Mutter an, immer eine sehr geringe Achsel- und Schambehaarung gehabt zu haben. Die Menarche sei erst mit 15 Jahren eingetreten. Wie aus dem Stammbaum (Abb. 1) hervorgeht, sind zwei Nichten der Mutter kinderlos. Sie sollen jedoch normale Menses haben.

*EA.* Die Probandin wurde 1949 geboren. Die Schwangerschaft verlief normal. Einnahme von Medikamenten und Röntgenbestrahlung wurde verneint.

*Schulbildung.* Die Patientin besuchte die Volksschule bis zur 2. Klasse, anschließend die Sonderschule bis zur 8. Klasse. Seitdem war die Patientin berufstätig, wechselte jedoch häufig den Arbeitsplatz. Derzeit ist sie Angestellte in einem Lebensmittelgeschäft. Die psychosexuelle Orientierung der Patientin ist weiblich. Sie bemerkte jedoch einige auffällige Symptome an sich, wie zum Beispiel das Ausbleiben der Menses und eine auffallend kleine Mamma. Aus diesen Gründen kam sie 1972 in die gynäkologische Sprechstunde.

*Befund vom September 1972.* Sehr schlanke, 1,75 m große Patientin mit einem Gewicht von 55 kg, weiblicher Typ. Mammæ sind nur andeutungsweise entwickelt, Drüsengewebe ist jedoch deutlich tastbar. Achselbehaarung war derzeit nicht vorhanden. Schambehaarung nur gering, Bartwuchs ist angedeutet. Die großen und kleinen Labien sind normal entwickelt und ausreichend pigmentiert. Es besteht eine Klitorishypertrophie von etwa 3 cm Länge, die Vagina ist normal lang und weit.

*Laparoskopischer Befund.* Die Scheide endet dem Abdomen zu blind. Oberhalb des Scheidenendes sind Andeutungen der Ligamenta rotunda als weißliche Stränge vorhanden, die sich auf beiden Seiten zur Beckenwand hinziehen. Ovarien und Uterus fehlen. Die beidseits vorhandenen Leistentumoren wurden exstirpiert.

*Histologischer Befund.* Auf beiden Seiten handelt es sich um rudimentäres Hodengewebe, einschließlich Nebenhoden. Der eine Leistentumor enthält unter einer dicken fibrösen Tunica albuginea Anteile eines Hodengewebes, das von reichlich Bindegewebssträngen durchzogen wird und sich aus unterschiedlich dichtstehenden Hodenkanälchen zusammensetzt, die lediglich eine Schicht von Sertoli-Zellen als Auskleidung aufweisen. Im Interstitium befinden sich größere Komplexe von Leidigschen Zwischenzellen und gelegentlich breiten Bindegewebssträngen (Abb. 2).

Der andere Leistentumor enthält unter reichlich fibrösem Gewebe größere Komplexe eines Zwischenzelladenoms, in das einzelne und in Randpartien größere Gruppen von engen Hodenkanälchen eingestreut sind, die lediglich von einer Sertoli-Zellenschicht ausgekleidet werden. Die Schnitte zeigen ein hypoplastisches Hodengewebe ohne Anhaltspunkte für eine weibliche Differenzierung.

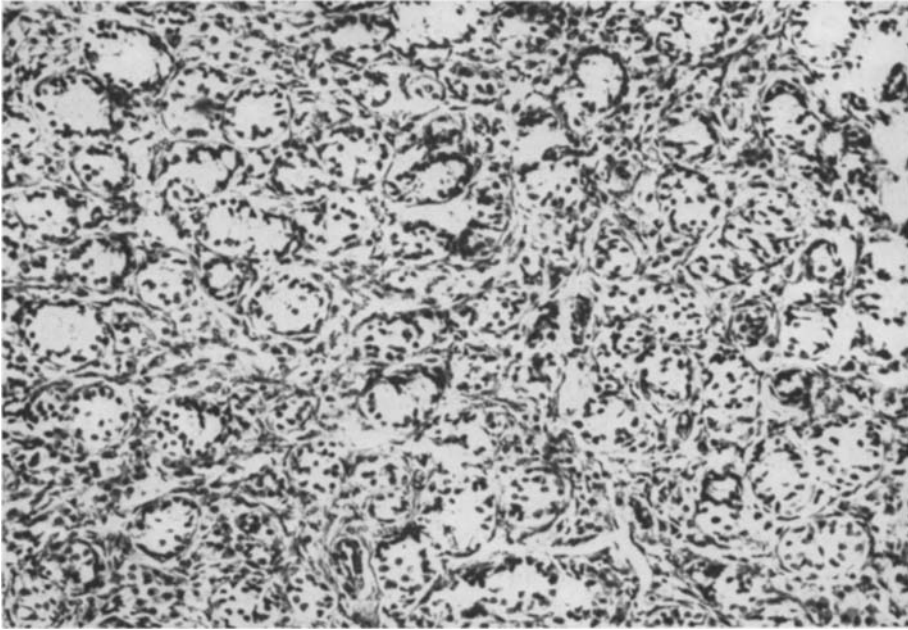


Abb. 2. Vergrößerung aus einem histologischen Hodenschnitt

*Weitere Befunde.* Normaler Nackenhaaransatz, Ohren ausreichend modelliert, keine Klindaktylie, keine Varicen, Körpermaße: Größe 1,75 m, Symphysenhöhe 95,5 cm, Spannweite der Arme: 1,73 m. Aus diesen Maßen ergibt sich ein leichter eunuchoider Typ entsprechend der Definition von Niermann (1975). Seit 1972 wird die Patientin mit Östrogenen substituiert.

Die Halbschwester der Probandin hat dem Bericht der Mutter zufolge ebenfalls keine Menses. Leider wurde eine genaue klinische Durchuntersuchung von ihr abgelehnt.

### Cytogenetik

*Material und Methode.* Die Leukocytenkultur wurde nach einer variierten Methode von Moorhead (1960) durchgeführt. Die Färbung der Y-Körperchen wurde nach der Methode von Pearson u. Bobrow (1971) durchgeführt. Für die Giemsa-Banden-Darstellung wurde die Methode von Seabright *et al.* (1971) modifiziert (Veröffentlichung in Vorbereitung).

*Cytogenetische Befunde.* Die Analyse von 170 Mitosen aus Leukocyten ergab einen Karyotyp mit jeweils 47 Chromosomen (Abb. 3). Dabei fiel ein Gp+-Markerchromosom auf. Außerdem wurden 20 Mitosen aus Fibroblastenkulturen untersucht. Auch in diesem Gewebe wurde der gleiche Chromosomenbefund erhoben. Zur Identifizierung der einzelnen Chromosomen wurde eine Bänderung nach der oben erwähnten Trypsinmethode durchgeführt. Wie aus Abb. 4 deutlich wird, handelt es sich bei dem überzähligen Chromosom um ein zweites X-Chromosom. 30% der Interphasezellen wiesen Barr-Körperchen auf. Das Markerchromosom ist ein 22p+-Chromosom. Außerdem wurde der Prozentsatz der Y-Körperchen in Interphasezellen bestimmt. Er beträgt 36%. Dieser Wert liegt im Bereich der Norm für dieses Labor.

Die Halbschwester hat in 20 untersuchten Mitosen aus Leukocyten den Karyotyp 46,XY. Bei der Mutter der Probandin wurde ein normaler weiblicher Karyotyp festgestellt. Die Mutter besitzt ein 22p+-Markerchromosom, das sie an die Probandin vererbt haben dürfte.

*Xg-System.* Die Bestimmung des Blutgruppensystems Xg ergab bei der Mutter und der Probandin den Befund Xg(a+).

*Farbsehen.* Das Farbsehen war bei der Mutter und der Probandin normal.



Abb. 3. Karyogramm der Probandin

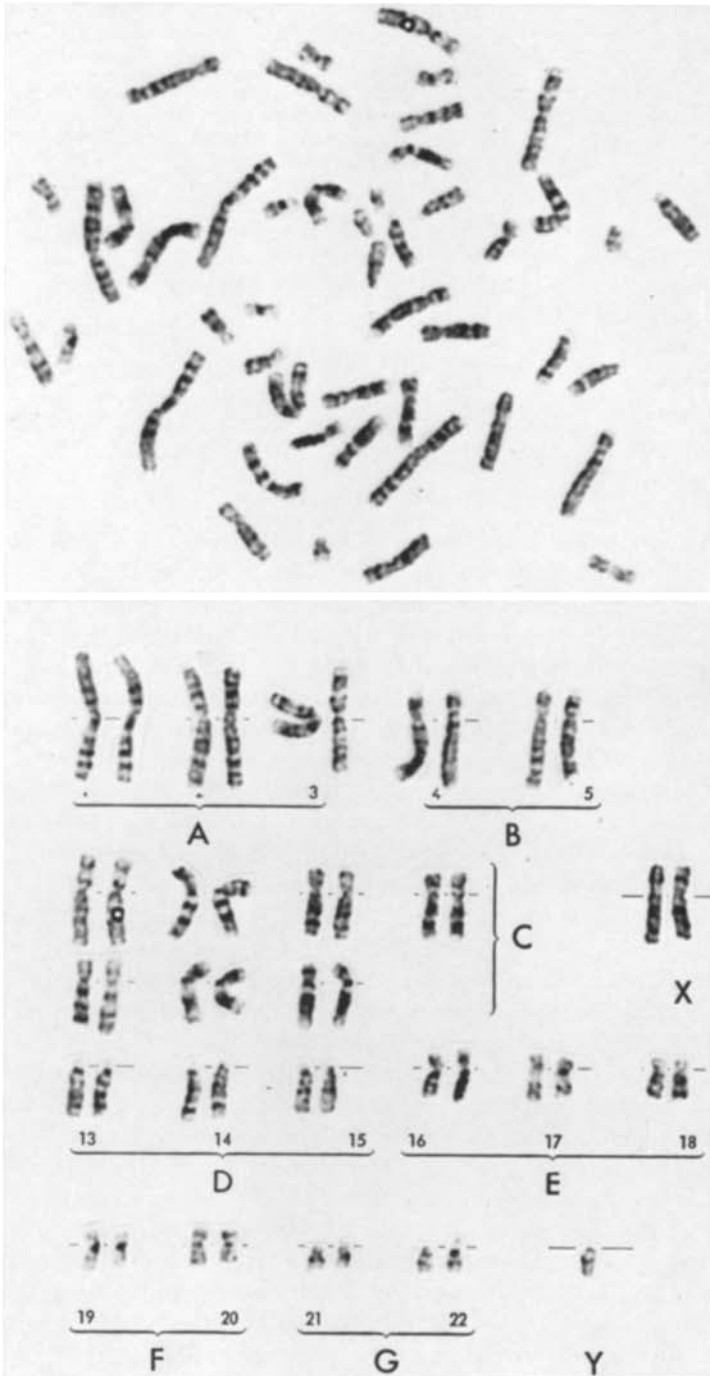


Abb. 4. Giemsa-Banden-Darstellung eines Karyogramms der Probandin

## Papillarleisten der Hände

	Finger				
	I	II	III	IV	V
Rechts, Muster	Wirbel	Muschel- schleife	Wirbel	Wirbel	Schleife
Leistenzahlen	15—15	0—15	8—11	14—11	13—0
Links, Muster	Wirbel	Doppel- schleife	Wirbel	Wirbel	Schleife
Leistenzahlen	12—19	6—11	13—11	4—15	0—9
Höchstwerte	rechts 68	links 67			
Gesamtleistenzahl	135				
Handflächenformeln	rechts:	11.11.9.4 — t — 0.0.0.V <sup>d</sup> .0			
	links:	11. 7.7.3'' — t — 0.0.0.V <sup>d</sup> .0			

## Diskussion

Nach Hamerton (1971) handelt es sich klinisch bei dem hier beschriebenen Fall um die unvollständige Form der testiculären Feminisierung. In allen untersuchten Mitosen der Patientin wurden 47 Chromosomen einschließlich der Gonosomen XXY festgestellt. Von Interesse ist daher die Frage, inwieweit sich dieses Krankheitsbild mit der Gonosomenkonstitution XXY, wie sie bei Klinefelter-Patienten vorliegt, vereinbaren läßt. Bei der klinischen Untersuchung der Probandin konnten keine Symptome festgestellt werden, die eindeutig auf die XXY-Konstitution zurückzuführen sind. Bestimmte Symptome des Klinefelter-Syndroms, wie zum Beispiel Gynäkomastie und eunuchoider Habitus, können sich nicht manifestieren, weil sie durch die Symptomatik der testiculären Feminisierung überlagert wurden. Die verminderte Intelligenz unserer Probandin fällt nicht aus dem Familienniveau heraus und ist somit nicht durch die XXY-Konstitution zu erklären.

Weiterhin bleibt zu fragen, ob der Vererbungsmodus der testiculären Feminisierung mit der Gonosomenkonstitution XXY vereinbar ist. Als Ursache der testiculären Feminisierung wird eine X-chromosomale recessive Mutation oder alternativ eine autosomal dominante, geschlechtsbegrenzte Mutation angenommen (Polani, 1971). Bei unserer Probandin müßten die beiden X-Chromosomen identisch sein, wenn ein X-chromosomaler Erbgang vorläge. Könnte man aber nachweisen, daß die beiden X-Chromosomen nicht identisch sind, würde dieser Befund für eine autosomal dominante Mutation sprechen. Weder die Xg-Befunde noch das Farbensehen ergaben jedoch eine Information über die Herkunft der X-Chromosomen. Wie anfangs erwähnt, wurde 1966 von German u. Vesell ein eineiiges Zwillingsspaar mit testiculärer Feminisierung und den Gonosomen XXY beschrieben. Nimmt man einen X-chromosomalen recessiven Erbgang an, so müßte also in beiden Fällen das Non-Disjunction in der zweiten mütterlichen Meiose eingetreten sein. Bei einem autosomal dominanten Erbgang könnte es sich auch um ein Non-Disjunction in der ersten mütterlichen oder väterlichen Meiose handeln.

Wir möchten uns bei Frä. Angelika Schuwald und Frau Susanne Schlinke für ihre wertvolle Hilfe bedanken. Außerdem danken wir Prof. Dr. Dr. H. Meessen und Prof. Dr. Dr. P. Pfitzer sehr herzlich für die Beurteilung der Hodenschnitte.

### Literatur

- Forsberg, J.-G., Hall, B., Ryden, A. B. V.: A case of testicular feminization with chromosome mosaicism. *Acta obstet. gynec. scand.* **44**, 491—499 (1965)
- German, J., Vesell, M.: Testicular feminization in monozygotic twins with 47 chromosomes (XXY). *Ann. Génét.* **9**, 5—8 (1966)
- Gordon, D. L., Krmpotic, E., Zelinger, B. B., Rosenblum, L. E.: Sex chromosome mosaicism in the testicular feminization syndrome. *Obstet. and Gynec.* **34**, 779—782 (1969)
- Hamerton, J. L.: *Human cytogenetics*, Bd. 1 u. 2. New York: Academic Press 1971
- Miller, O. J.: The sex chromosome anomalies. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **90**, 1078—1139 (1964)
- Moorhead, P. S., Nowell, P. C., Mellmann, W. J., Battips, D. M., Hungerford, D. A.: Chromosome preparations of leucocytes cultures from human peripheral blood. *Exp. Cell Res.* **20**, 613—616 (1960)
- Morris, J. McL., Mahesh, V. B.: Further observations on the syndrome "testicular feminization". *Amer. J. Obstet. Gynec.* **87**, 731—748 (1963)
- Niermann, H., Lenau, H., Ayi-Bonte, G., Schultz, H.: Excretion of urinary testosterone in Klinefelter's syndrome. *Humangenetik* **26**, 61—70 (1975)
- Pearson, P. L., Bobrow, M.: Technique for identifying Y-chromosomes in human interphase nuclei. *Nature (Lond.)* **226**, 78—80 (1970)
- Polani, P. E.: Hormonal and clinical aspects of hermaphroditism and the testicular feminization syndrome in man. *Phil. Trans. B* **259**, 187—204 (1970)
- Seabright, M.: A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* **1971**, 971—972
- Uozumi, T., Nozaki, R., Matsumoto, K., Seki, T., Furuyama, J.: Endocrinological studies of a case of mosaicism (XO/XY/XXY) with clinical appearance of testicular feminization syndrome. *Acta endocr. (Kbh.)* **54**, 193—207 (1967)

Dr. M. Bartsch-Sandhoff  
Institut für Humangenetik und Anthropologie  
der Universität  
D-4000 Düsseldorf, Ulenbergstraße 127/129  
Bundesrepublik Deutschland