

Jatrogenne skutki suplementacji testosteronu u osób z Zespołem Klinefeltera

Iatrogenic influence of testosterone therapy among persons with Klinefelter Syndrome

Magdalena Radko¹, Izabela Łucka², Jacek Ziótkowski¹

¹ Wojewódzki Szpital Psychiatryczny im. prof. T. Bilikiewicza w Gdańsku
Dyrektor: dr med. L. Trojanowski

² Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego Gdańskiego UM
Kierownik: prof. dr hab. n. med. L. Bidzan

Summary

The purpose of this work is a presentation of cases of persons with Klinefelter Syndrome where, most probably – as a result of testosterone supplementation therapy, some aggressive behaviours occurred requiring implementation of pharmacotherapy and psychiatric hospitalisation. The authors contemplate adequacy of standard hormone treatment where the main purpose is to improve the quality of life of the karyotype 47, XXY patients described. The article has been enhanced by a theoretical introduction into the basic subject which is the Klinefelter Syndrome.

Słowa kluczowe: Zespół Klinefeltera, suplementacja testosteronu, agresja

Key words: Klinefelter Syndrome, testosterone supplementation therapy, aggression

Wstęp

Płeć genetyczną człowieka określa obecność dwóch chromosomów X (płeć żeńska) lub chromosomu X i Y (płeć męska). Chromosomy te zawierają geny, od których zależy dalsza przemiana totipotencjalnych komórek bipotencjalnej gonady alternatywnie w komórki pęcherzykowe jajnika lub komórki Sertoliego jądra, a w efekcie – wykształcenie się płci gonadalnej. Z kolei hormony produkowane przez konkretne gonady kształtują cechy somatyczne charakterystyczne dla każdej płci – płeć somatyczną [1]. Każdy zarodek ma wrodzoną zdolność do różnicowania się w kierunku żeńskim (płeć podstawowa, bierna). Do wykształcenia się płci męskiej niezbędne są dodatkowe czynniki. Wykształcenie się płci gonadalnej męskiej (jąder) umożliwia czynnik SRY (sex-determining region on the chromosome Y) [2], a za płeć somatyczną męską odpowiada testosteron. SRY prawdopodobnie zwiększa ekspresję genu SOX9, który odgrywa kluczową rolę w wyodrębnianiu się jąder, podwyższając ekspresję genu Amh,

co z kolei odpowiada za regresję przewodów Mullera u mężczyzn [3]. Pod wpływem podwzgórzowej gonadoliberyny (GnRH gonadotropin-releasing hormone) wydzielane są gonadotropiny: LH (lutropina) i FSH (folitropina). LH działa na komórki Leydiga jądra, a FSH na komórki Sertoliego. Testosteron hamuje zwrotnie LH, a estradiol FSH. Do receptora dla LH może również dołączać się ludzka gonadotropina kosmówkowa (HCG, human choriogonadotropin). Androgeny męskie – testosteron i częściowo androstendion – syntetyzowane są w komórkach Leydiga z LDL (low density lipoprotein) pod kontrolą LH. Testosteron przechodzi przez błonę cytoplazmatyczną komórek Leydiga do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i do krwiobiegu. W komórkach Sertoliego również syntetyzowany jest testosteron, ale zostaje przekształcany przy udziale 5-alfa-reduktazy do dihydrotestosteronu, albo za pomocą aromatazy – do 17-beta-estradiolu. Testosteron wiąże się z globuliną syntetyzowaną w wątrobie – SHBG (sex binding hormone globuline) i jest transportowany do komórek docelowych. Synteza SHBG jest hamowana przez testosteron, a stymulowana przez 17-beta-estradiol i tyroksynę. Z SHBG związane jest 60% testosteronu, 1–2% z transkortyną (CBG), 40% z albuminą, a 1–2% stanowi testosteron wolny. Frakcja biodostępna to testosteron wolny i związany z albuminami. Testosteron w komórkach docelowych ulega redukcji do 5-alfa-dihydrotestosteronu (DHT) o aktywności dwukrotnie większej niż testosteron i 2–3 razy wyższym powinowactwie do receptorów androgenowych. Gen kodujący receptor androgenowy znajduje się na chromosomie X. Jego polimorfizm koreluje z osobniczą różnicą odpowiedzi na androgeny [4]. Komórki Leydiga odpowiadają również za syntezę substancji o działaniu neuroendokrynnym (INSL-3 i kisspeptyna) regulujących oddziaływanie między różnymi strukturami jądra i kontrolujących spermatogenezę. Hipogonadyzm definiujemy jako zespół objawów klinicznych, będących następstwem braku lub niedoboru syntezy testosteronu. Jeśli występuje w wieku przedpokwitaniowym, powoduje powstanie eunuchoidalnej budowy ciała, niedorozwój drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych, małą masę kostną, niepłodność, impotencję i ginekomastię. W okresie popokwitaniowym skutkuje impotencją, zaburzeniami spermatogenezy, osteoporozą, niską masą mięśniową w stosunku do tkanki tłuszczowej, zanikiem drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych i ginekomastią [5]. Hipogonadyzm dzielimy na: pierwotny (hipogonadyzm hipergonadotropowy), wtórny (hipogonadyzm hipogonadotropowy), obwodowy, związany ze starzeniem się.

Zespół Klinefeltera to najczęstsza przyczyna hipogonadyzmu hipergonadotropowego wynikającego z dodatkowego chromosomu X, w kariotypie 47, XXY. Występuje z częstością 0,1–0,2% w ogólnej populacji. Stwierdzany jest u 20% mężczyzn z azoospermią, spośród których 80% ma kariotyp 47, XXY, pozostałych 20% cechuje kariotyp 48, XXXY; 49, XXXXY; 48, XXYY; mozaicyzm 46, XY/47, XXY, lub nieprawidłowe chromosomy X [6]. Nazwa zespołu pochodzi od nazwiska Harry'ego Flitcha Klinefeltera, który opisał dziewięciu pacjentów z dysgenезją gonad, podwyższonymi poziomami gonadotropin w moczu, mikroorchidyzmem, eunuchoidyzmem, azoospermią i ginekomastią. Przyczynę powstania obserwowanych zaburzeń odkryli Patricia A. Jacobs i J. A. Strong w 1959 roku – był to pierwszy opis aneuploidii u człowieka. Obecnie Zespół Klinefeltera rozpoznawany jest w 10% prenatalnie, w 25% w dzieciństwie i młodości, w 65% przypadków – pozostaje niezdiagnozowany. Przyczyną

tej anomalii genetycznej jest brak rozdzielenia się chromosomów podczas mejozy u matki, a ryzyko jej pojawienia się koreluje z wiekiem matki [7]. Osoby z Zespołem Klinefeltera są przeważnie wysokie, ale zwykle nie wykazują innych, specyficznych cech przed okresem dojrzewania. U około 40% obserwuje się taurodontyzm (powiększone zęby trzonowe), dość często widoczna jest także klinodaktylia. Budowę ciała osób z kariotypem 47, XXY charakteryzują zaburzenia proporcji – długie kończyny górne i dolne w stosunku do tułowia, gynoidalna sylwetka, słabiej rozwinięte mięśnie (rzadko wyraźne cechy eunuchoidalne) oraz niska masa kostna. Z tego względu chłopcy cechują się nieco gorszą koordynacją ruchową w stosunku do zdrowych rówieśników. Po okresie dojrzewania prącie i moszna zazwyczaj zostają małe. Jądra są małe (objętość do 4ml) i twarde z powodu zarośnięcia i hialinizacji kanalików plemnikotwórczych oraz nieprawidłowej budowy komórek Leydiga, które produkują zbyt mało testosteronu. Konsekwencją tego jest azoospermia, przy czym objętość ejakulatu jest prawidłowa. Orientacja psychoseksualna pacjentów w większości przypadków jest prawidłowa. Około 70% mężczyzn po 25 roku życia skarży się na obniżenie libido oraz problemy z erekcją. Około 80% pacjentów ma zmniejszone owłosienie twarzy i tułowia, u 70% występuje ginekomastia wynikająca z podwyższonego stężenia LH i FSH, w odpowiedzi na niedobór testosteronu i podwyższone stężenie estradiolu. Podwyższone stężenie estrogenów stymuluje syntezę SHBG, co dodatkowo zmniejsza poziom wolnego testosteronu. Na skutek opisanych zaburzeń hormonalnych ryzyko raka piersi wzrasta u pacjentów z Zespołem Klinefeltera ponad 20-krotnie, często występują też guzy pozagonadalne z komórek zarodkowych, pierwotna niedoczynność tarczycy, nietolerancja glukozy, rozedma/POChP, choroba żyłno-zakrzepowa, choroba mózgowo-naczyniowa [8].

Osoby z kariotypem 47, XXY opisywane są jako lękliwe, zamknięte w sobie, podporządkowane, nadwrażliwe emocjonalnie, podatne na stres. Sprawność funkcji poznawczych chorych zazwyczaj mieści się w granicach normy, część z nich jest upośledzona w stopniu lekkim [9]. W badaniach dodatkowych, przeprowadzanych podczas diagnostyki Zespołu Klinefeltera, istotne jest oznaczenie kariotypu, LH, FSH, SHBG, stosunku testosteron/estradiol, PRL, wykonanie badania seminologicznego, densytometrii, oznaczenie wieku kostnego, PSA oraz badań podstawowych – w tym poziomu glukozy w surowicy krwi lub doustnego testu obciążenia glukozą (75 g) oraz lipidogramu.

Głównym sposobem leczenia Zespołu Klinefeltera jest suplementacja testosteronu, ewentualnie operacja plastyczna powiększonych gruczołów piersiowych [10]. Hormonoterapia ma na celu poprawę jakości życia osób dotkniętych tą anomalią genetyczną, głównie korektę eunuchoidalnej budowy ciała, zwiększenie masy mięśni szkieletowych oraz zwiększenie libido. Leczenie to stosuje się także w celu zapobiegania ewentualnym następstwom występujących zaburzeń hormonalnych. Testosteron – zgodnie ze schematem suplementacji – podaje się okresowo, w dawkach wzrastających, jeden raz na 2–4 tygodnie, domięśniowo. Przez mniej więcej 72 godziny po iniekcji stężenie testosteronu w surowicy jest ponadfizjologiczne, a 24–48 godzin przed kolejnym podaniem – spada poniżej dolnej granicy normy. Wadą tego sposobu są istotne wahania stężeń testosteronu w okresach między wstrzyknięciami i zrosty w miejscach

wstrzyknięć. Alternatywą mogą być preparaty doustne – undecylan testosteronu lub mesterolon, podawane 3 razy dziennie, lub preparaty przezskórne – plastry i żele. W trakcie hormonoterapii zaleca się kontrolę morfologii krwi (poziom hematokrytu powyżej 55% obliguje do weryfikacji dawki, ewentualnie przerwania leczenia), poziomu transaminaz, układu krzepnięcia, lipidogramu, miana PSA [11]. Działania niepożądane androgenów (występujące podczas podawania metylotestosteronu i ponadfizjologicznych dawek testosteronu) obejmują m.in. żółtaczkę cholestatyczną, obrzęki, wzrost ciśnienia, priapizm, podwyższone ryzyko pierwotnego raka wątroby. Często zgłaszane przez pacjentów są także problemy związane z przetłuszczającą się cerą, trądzikiem, nadmiernym owłosieniem ciała, wzrostem agresji, przyspieszeniem procesów łysienia. Podobne obserwacje, związane z eskalacją zachowań agresywnych, opisywane były również przez badaczy podczas testów klinicznych przeprowadzanych na zwierzętach laboratoryjnych [12, 13]. Bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania testosteronu jest rak piersi i rak prostaty. Do przeciwwskazań względnych zaliczamy łagodny przerost prostaty i obturacyjny bezdech senny [10, 14].

Opis przypadku pierwszego

A.B., pacjent 19-letni, hospitalizowany na Oddziale Młodzieżowym Kliniki Psychiatrii Rozwojowej GUMed. w kwietniu 2009 roku, został dowieziony do izby przyjęć przez pogotowie ratunkowe po tym, jak usiłował wyskoczyć przez okno, po sprovokowanej przez siebie awanturze domowej. Stan psychiczny opisywany podczas przyjęcia: świadomość jasna, orientacja w podstawowych kierunkach prawidłowa, napęd psychomotoryczny z tendencją do obniżonego, nastrój dysforyczny. Kontakt słowny i afektywny powierzchowny. Bez ostrych objawów psychiatrycznych. Funkcje poznawcze globalnie obniżone, na poziomie upośledzenia umysłowego w stopniu lekkim. Życie popędowe bez zaburzeń w sferze snu i apetytu. Potwierdza myśli i zamiary samobójcze. W wywiadzie: agresja czynna w stosunku do rodziny.

U pacjenta rozpoznano Zespół Klinefeltera (wynik badania cytogenetycznego, wykonanego w Katedrze Biologii i Genetyki AMG, kariotyp 47, XXY). W związku z powyższym, od 15 roku życia przyjmuje on testosteron, w ramach suplementacji. Pacjent otrzymuje Omnadren, w dawce 250 mg domięśniowo, co 3 tygodnie; do szpitala trafił po 2 tygodniach od ostatniej iniekcji. Matka od około czterech lat obserwuje zmianę zachowania u syna, który poprzednio nie sprawiał jej istotnych kłopotów wychowawczych. A.B. miał okresy rozdrażnienia, dysforii, chwiejnego nastroju, bywał wulgarny, a okresowo – agresywny słownie i czynnie. Często wpadał w gniew z błahych powodów, przejawiał ogromne trudności z podporządkowaniem się i przestrzeganiem zasad życia, zarówno w rodzinie, jak i w szerszej społeczności (szkoła, osiedle). Często podawał nieprawdziwe fakty dotyczące swojego życia, kontaktów, zajęć pozaszkolnych, wypowiadał nieprawdziwe oskarżenia pod adresem członków rodziny. Matka zaobserwowała u syna rozhamowanie seksualne, dotyczące sfery zachowania (obszernicze żarty, skracanie dystansu) oraz wypowiedzi, kierowanych pod adresem obcych dziewcząt i kobiet, połączone ze znacznym obniżeniem się krytycyzmu wobec prezentowanych zachowań. W szkole chłopiec zachowywał się w sposób

niedostosowany: błaznował, bywał agresywny w stosunku do kolegów, wykazywał tendencje do skracania dystansu wobec nauczycieli, bywał wulgarny, nie reagował na zwracane uwagi. Z wywiadu od matki wiadomo, że pacjent w ostatnich dniach często zgłaszał zamiary samobójcze. Matka nie zaobserwowała jednak u syna cech obniżonego nastroju, nasiliły się natomiast zachowania impulsywne, a także tendencja do agresji werbalnej i czynnej, ujawniane zarówno w domu, jak i poza nim. A.B. groził dzieciom i młodzieży na podwórku, zaatakował kolegę. Był też agresywny czynnie w stosunku do domowników – matki i siostr. Z uwagi na prezentowane zachowania, w październiku 2006 roku został objęty opieką PZP. Ostatnio przyjmował kwas walproinowy w dawce 1200 mg na dobę oraz risperidon w dawce 1 mg na dobę. W okresie poprzedzającym hospitalizację odstawił jednak zalecane leki.

A.B. jest trzecim z czworga rodzeństwa. Wywiad ciążywo-okołoporodowy – bez obciążeń. Uzyskał 10 punktów w skali Apgar. Rozwój psychomotoryczny wczesnodziecięcy przebiegał nieharmonijnie. Obserwowano prawidłowy rozwój fizyczny i postępy w sprawności motorycznej, przy jednoczesnym znacznym opóźnieniu rozwoju mowy (nie mówił do 5 roku życia). W 1 roku życia trafił pod opiekę neurologa, z uwagi na rozpoznaną epilepsję. Według relacji matki pacjent przyjmował leki przeciwpadaczkowe od 3 roku życia do chwili obecnej. Matka podaje, że syn był leczony między innymi Topamaxem (dawek nie pamięta), oraz ostatnio Orfirilem, który przyjmował jeszcze na kilka dni przed przyjęciem do szpitala, w dawce 1200 mg/dobę. Od 3 do 9 r.ż. nie obserwowano napadów padaczkowych, ostatni duży napad miał miejsce w 10 roku życia. W 4 roku życia był operowany z powodu wady serca (VSD). Nie korzystał z zajęć przedszkolnych, zajmowała się nim przebywająca w domu mama. Do III klasy chłopiec był uczniem „zwykłej” szkoły podstawowej, w II półroczu III klasy rozpoczął edukację w szkole specjalnej. Aktualnie uczęszcza do Szkoły Przystosobiającej do Pracy – jest uczniem III klasy.

Pacjent pochodzi z pełnej rodziny. Matka ma 47 lat, wykształcenie zawodowe, zajmuje się domem; ojciec ma 49 lat, wykształcenie zawodowe, pływa na statkach. Według relacji rodziny ojciec pacjenta nadużywa alkoholu.

W klinice włączono z dobrym skutkiem leczenie neuroleptyczne (risperidon) w połączeniu z tymoprofilaktyką (kwas walproinowy), dodatkowo pacjent otrzymywał Acard. W związku z obrazem klinicznym, w trakcie pobytu w klinice nie podawano mu testosteronu. A.B. przez cały okres hospitalizacji starał się podporządkować zasadom panującym na oddziale, był przeważnie spokojny, w obojętnym lub pogodnym nastroju, w dobrym kontakcie z grupą współpacjentów. Aktywnie i chętnie uczestniczył we wszystkich zajęciach wychowawczych i terapeutycznych. Nie podtrzymywał myśli i zamiarów suicydalnych. Obserwowano skłonność do konfabulowania, a także pojedyncze incydenty zachowań agresywnych oraz rozhamowanie seksualne, które to zachowania pacjent korygował w reakcji na uwagi personelu. Pod wpływem kompleksowych oddziaływań socjo- i farmakoterapeutycznych uzyskano wyraźną poprawę stanu psychicznego pacjenta: wyrównanie nastroju i napędu psychomotorycznego, poprawę kontroli impulsów oraz ustąpienie tendencji do agresji i autoagresji. A.B. był konsultowany internistycznie; w badaniu fizykalnym, poza ginekomastią i mikroorchidyzmem, nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy. W badaniach laboratoryjnych

(morfologia, OB, poziom kwasu walproinowego w surowicy krwi, badanie ogólne moczu, poziom Ca^{2+}) wyniki kształtowały się w granicach normy, z wyjątkiem podwyższonej liczby erytrocytów. Pacjent został wypisany z zaleceniem dalszego leczenia w poradni zdrowia psychicznego, poradni neurologicznej i poradni endokrynologicznej. Zalecono zastosowanie socjoterapii i oddziaływań wychowawczych. Z uwagi na zachowania agresywne i rozhamowanie seksualne wskazano rozważenie zasadności kontynuowania suplementacji testosteronu według dotychczasowego schematu.

Opis przypadku drugiego

E.R., pacjent 17-letni, trafił na oddział Młodzieżowy Kliniki Psychiatrii Rozwojowej GUMed. w maju 2009 roku. Został przywieziony do szpitala po interwencji policji, którą poinformował telefonicznie o swoim zamiarze podjęcia próby samobójczej. Dopytywał, który budynek w okolicy jest najwyższy – mówił, że chce z niego skoczyć. Oficer dyżurny polecił mu dojechać niezwłocznie na komisariat policji, informując jednocześnie o całej sytuacji matkę chłopca. Pacjent w izbie przyjęć był w podwyższonym napędzie psychoruchowym, bardzo napięty afektywnie, niespokojny, dysforyczny, wulgarny wobec personelu; porwał skierowanie do szpitala, wykrzykiwał, że to, co zrobił, było jedynie żartem. W badaniu nie prezentował ostrych objawów psychotycznych. Jego funkcje poznawcze kształtowały się w granicach normy. Negował występowanie myśli i tendencji samobójczych. Zgłaszał okresowo występujące zaburzenia snu pod postacią trudności w zasypianiu, częstego wybudzania się ze snu. Z powodu skrajnie nasilonych zachowań agresywnych był już hospitalizowany psychiatrycznie. Na podstawie decyzji lekarza dyżurnego został przyjęty do szpitala, na mocy artykułu 23 ustawy o ochronie zdrowia psychicznego.

Z wywiadu udzielonego przez matkę wiadomo, że u syna zdiagnozowano Zespół Klinefeltera (wynik badania cytogenetycznego, wykonanego w Katedrze Biologii i Genetyki AMG, we wrześniu 1999 roku, z określeniem kariotypu chłopca jako 47, XXY), w związku z czym leczony jest testosteronem w iniekcjach, raz na 3–4 tygodnie, zgodnie ze standardowym schematem. Ostatni zastrzyk był podany 3 tygodnie przed przyjęciem do szpitala. Suplementacja testosteronu została wdrożona 5 lat temu. W tym też czasie pacjent po raz pierwszy trafił do psychiatry w PZP, ponieważ w szkole stał się agresywny, impulsywny, przestał kontrolować swoje zachowania, „wpadał w furię” i był wówczas nieprzewidywalny i niebezpieczny; podczas jednego z incydentów rzucił ławką w innego ucznia. Bywał zmienny w zachowaniu, drażliwy, łatwo się zniechęcał, gdy napotykał jakiegokolwiek trudności. Od czasu przejścia do gimnazjum, gwałtownie pogorszyły się jego wyniki w nauce. Rozpoczął naukę w technikum informatycznym, potem przeniósł się do liceum ogólnokształcącego. Obecnie jest zagrożony z większości przedmiotów. Matka twierdzi, że syn nie przestrzega ustalonych w domu zasad, nie podporządkowuje się rodzicom, sprawia problemy wychowawcze. Bywa nieprzewidywalny, łatwo wpada w gniew, miewa okresy silnego rozdrażnienia, nawet drobiazgi są w stanie wyprowadzić go z równowagi. Zarówno w domu, jak i poza nim, bywa agresywny słownie, ale i czynnie – zdarzyło mu się szarpać z ojcem, z którym często popada w konflikty. Matka zauważyła znaczne pogorszenie się stanu psychicznego

E.R. w ciągu ostatnich trzech tygodni poprzedzających hospitalizację: był poirytowany, rozdrażniony, zgłaszał silne bóle głowy, wymiotował. Matka podejrzewała, że syn nie radził sobie z trudną sytuacją w szkole. Narkotyków według jej relacji nie brał. Okresowo wyczuwała od syna zapach alkoholu, natomiast sam pacjent negował sięganie po jakiegokolwiek używki.

Chłopiec jest starszym z dwojga braci, urodzony o czasie, drogami natury, z ciąży prawidłowej. Podczas porodu doszło do zachłyśnięcia się wodami płodowymi i częściowego niedotlenienia. Dopiero w 4. dobie po porodzie uruchomił się prawidłowy odruch ssania. W 3. miesiącu życia wystąpił incydent bezdechu i niedotlenienia. Rozwój wczesnodziecięcy, psychomotoryczny był prawidłowy. Chłopiec cierpiał z powodu częstych infekcji dróg oddechowych. W 6. roku życia zdiagnozowano u niego astmę oskrzelową, obecnie nie przyjmuje z tego powodu żadnych leków, nie zgłasza też żadnych dolegliwości.

Sytuacja rodzinna chłopca jest stosunkowo stabilna – pochodzi z pełnej rodziny, oboje rodzice mają wykształcenie średnie techniczne, pracują zawodowo. Wywiad rodzinny w kierunku chorób psychicznych – nieobciążający. Młodszy brat, 10-letni, jest zdrowy, nie sprawia problemów wychowawczych. Warunki bytowe rodziny są dobre.

W trakcie hospitalizacji pacjent miał wykonane badania podstawowe (morfologia krwi, OB, badanie ogólne moczu), które, poza poliglobulią i podwyższonym hematokrytem, nie wykazały istotnych nieprawidłowości. Był konsultowany internistycznie; w badaniu, poza ginekomastią oraz mikroorchidyzmem, nie stwierdzono istotnych odchyleń od stanu prawidłowego. Odbyła się również konsultacja neurologiczna, w której nie stwierdzono uchwytynych objawów ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (badanie EEG – zapis prawidłowy), zalecono badanie dna oka (wynik prawidłowy).

Pacjent szybko zaadaptował się do nowego otoczenia, nawiązał relacje z rówieśnikami, korzystał z zajęć terapeutycznych i wychowawczych. Okresowo wykazywał jednak tendencję do łamania zasad regulaminu szpitala, bywał niepodporządkowany, głośny, doszło do pojedynczego incydentu agresji czynnej wobec jednego ze współpacjentów. Chłopiec miał tendencję do skracania dystansu, wykazywał obniżony krytycyzm wobec swojego nieregulaminowego zachowania. Wypowiadał również swobodnie treści o charakterze seksualnym, reagując tylko doraźnie na uwagi ze strony personelu. W wyniku zastosowanych oddziaływań socjoterapeutycznych oraz farmakologicznych (kwas walproinowy do 1300 mg/dobę, risperidon do 1,5 mg/dobę), uzyskano poprawę funkcjonowania E.R. na oddziale. Na podstawie całokształtu obserwacji klinicznej i z uwagi na retrospektywny wywiad przedmiotowy – odstąpiono od podania iniekcji testosteronu. Pod koniec hospitalizacji pacjent był spokojny w zachowaniu, w wyrównanym nastroju i napedzie psychoruchowym, dostosowany afektywnie, bez ostrych objawów psychotycznych. Negował myśli i zamiary suicydalne. Nie obserwowano zaburzeń życia popędowego w sferze snu i apetytu. Chłopiec został wypisany w wyrównanym stanie psychicznym, oddany pod opiekę matki, z zaleceniem dalszego leczenia endokrynologicznego oraz okresowej kontroli psychiatrycznej w warunkach ambulatoryjnych. Z uwagi na prezentowane przez niego zaburzenia zachowania również w tym przypadku wskazano rozważenie zasadności kontynuowania suplementacji testosteronu według dotychczasowego schematu.

Omówienie

U opisywanych przez nas pacjentów z Zespołem Klinefeltera, poza ginekomastią i mikroorchidyzmem, nie obserwowano istotnych odchyleń w badaniu fizykalnym. U obu chłopców regularnie uzupełniano testosteron podawany domięśniowo. W badaniach dodatkowych obserwowano u nich charakterystyczne zmiany związane z tym leczeniem – to znaczy poliglobulię i wzrost hematokrytu. Wydaje się, że osiągnięto podstawowy cel hormonoterapii, jakim był rozwój drugorzędowych cech płciowych męskich.

Niemniej, na skutek leczenia endokrynologicznego, opisywani pacjenci diametralnie zmienili swoje zachowanie – stali się ekspansywni, agresywni, okresowo wręcz niebezpieczni dla otoczenia. Mimo że w niektórych publikacjach, dotyczących hormonoterapii zastępczej, znajdują się zalecenia mówiące o konieczności połączenia opieki endokrynologicznej z poradnictwem i psychoterapią, nie znalazło to odzwierciedlenia podczas leczenia opisywanych pacjentów. Ich agresywne zachowania doprowadziły do znacznych konfliktów, zarówno wewnątrzrodzinnych, jak i w szerszym środowisku. Stało się to powodem wieloletniej opieki psychiatrycznej połączonej z koniecznością interwencji farmakologicznej, nie doprowadziło jednak do żadnej modyfikacji standardowego leczenia hormonalnego. Ponieważ Zespół Klinefeltera nie wpływa na planowaną długość życia [8], a suplementacja testosteronu ma na celu poprawę jakości życia osób dotkniętych tym schorzeniem, według nas zachodzi konieczność zawężenia wskazań do hormonoterapii, uwzględniając również kryteria psychiatryczne, oraz weryfikacji wskazań do leczenia hormonalnego lub jego modyfikacji w trakcie już podjętej terapii – zwłaszcza że w przypadku występowania przeciwwskazań do podawania testosteronu (a za takie można byłoby uznać nasilone zachowania agresywne oraz rozhamowanie seksualne), wystarczającym działaniem profilaktycznym jest monitorowanie możliwych powikłań niedoboru tego hormonu oraz podjęcie innych niż suplementacja kroków, tak, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia ewentualnych powikłań somatycznych.

Ятrogenное влияние суплементацией тестостероном лиц с синдромом КLINEФЕЛТЕРА

Содержание

Заданием работы является представление казуистических случаев лиц с синдромом КLINEФЕЛТЕРА, у которых, по-видимому, в результате суплементации тестостероном, появлялись агрессивные черты поведения, требующие введения фармакотерапии и психиатрической госпитализации. Авторы работы рассматривают обусловленность стандартного гормонального лечения, а главным заданием которого является улучшение качества жизни пациентов с кариотипом 47 XXV у описываемых лиц. В артикуле нахопятся также теоретические предпосылки, вводящие в основную проблему, каким является синдром КLINEФЕЛТЕРА.

Iatrogenener Einfluss von Testosteron – Gabe bei Personen mit Klinefelter – Syndrom

Zusammenfassung

Das Ziel der Arbeit ist die Darstellung der kasuistischen Fälle der Personen mit dem Klinefelter-Syndrom, bei denen wahrscheinlich nach der Testosteron-Gabe aggressives Verhalten vorkam. Das war die Ursache für die Anwendung der Pharmakotherapie und psychiatrischer Hospitalisierung. Die Autoren überlegen die Korrektheit der standarden hormonellen Behandlung bei den beschriebenen Personen, was hauptsächlich die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten mit dem Karyotyp

47 XXY zum Ziel hat. Der Artikel wurde um den theoretischen Teil bereichert, der eine Einführung zum Hauptthema bildet, das das Klinefelter-Syndrom ist.

L'influence iatrogénique de la thérapie de testostérone des personnes avec le syndrome de Klinefelter

Résumé

Ce travail vise à présenter les cas casuistiques des personnes avec le syndrome de Klinefelter, traités de testostérone, chez lesquelles on observe, come suite de cette thérapie, les comportements agressifs exigeant la pharmacothérapie et l'hospitalisation psychiatrique. Les auteurs discutent la justesse de cette thérapie standardisée des hormones qui vise à améliorer la qualité de vie de ces patients décrits avec le caryotype 47 XXY. L'article contient encore l'introduction théorique parlant du syndrome de Klinefelter.

Piśmiennictwo

1. Piprek R. *Genetyczne podłoże zaburzeń determinacji płci i rozwoju gonad*. Endokrynol. Pol. 2008; 59 (6).
2. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS i in. *A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif*. Nature 1990; 346: 240–244.
3. Huang B, Wang S, Ning Y i in. *Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9*. Am. J. Genet. 1999; 87: 349–353.
4. Canale D, Caglièresi, Moschini CD i in. *Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity*. Clin. Endocrinol. 2005; 63: 356–361.
5. Rabijewski M, Zgliczyński W. *Etiopatogeneza, rozpoznanie i leczenie hipogonadyzmu u mężczyzn*. Endokrynol. Pol. 2009; 60 (3).
6. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*, t. 1. Kraków: Medycyna Praktyczna 2006; 1142–1143.
7. Plymate SR, Paulsen CA. *Klinefelter's syndrome*. W: King R, Motulsky A, red. *The genetic basis of common disease*. New York: Oxford University Press; 1989, s.876–894.
8. Grennsparn F, Gardner D. *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Lublin: Wydawnictwo Czelej 2004, s. 466–468.
9. Namysłowska I, red. *Psychiatria dzieci i młodzieży*. Warszawa: PZWL; 2004, s. 2005.
10. Mędraś M. *Leczenie hipogonadyzmu męskiego*. Przegląd Urologiczny 2007; 45 (8).
11. Palacios A, Campfield LA, McClure RD i in. *Effect of testosterone enanthate on hematopoiesis in normal men*. Fertil. Steril. 1983; 40.
12. Lumia AR, McGinnis MY. *Impact of anabolic androgenic steroids on adolescent males*. Physiol. Behav. 2010; 100 (3): 199–204.
13. Kubala KH, McGinnis MY, Anderson GM, Lumia AR. *The effects of an anabolic androgenic steroid and low serotonin on social and non-social behaviors in male rats*. Brain Res. 2008; 1232: 21–29.
14. Herrmann F, Muller P, Lohman T. *Endokrynologia w praktyce klinicznej*. Warszawa: PZWL 2009; 226–227.

Adres: Izabela Łucka
Klinika Psychiatrii Rozwojowej,
Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
80-282 Gdańsk, ul. Srebrniki 1

Otrzymano: 8.04.2010
Zrecenzowano: 1.09.2010
Otrzymano po poprawie: 14.10.2010
Przyjęto do druku: 15.11.2010