

SINDROM JACOB: TRISOMI KROMOSOM LANGKA

I Gede Aditya Satrya Bhuwana Cakra*

*Program Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*)Email Korespondensi : satrya1606@gmail.com

Abstract: Jacob's Syndrome: Rare Chromosome Trisomy. *Jacob Syndrome, characterized by the presence of an extra Y sex chromosome (47,XYY) in every cell, is a rare genetic disorder. It affects about 1 in 1000 live male births and is often diagnosed late due to its phenotypic variability. Contrary to early myths, individuals with Jacob Syndrome are not inherently aggressive or lacking in empathy. Common manifestations include learning disabilities, increased height during adolescence, delayed speech and language development, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and autism spectrum disorder (ASD). Some may experience asthma, seizures, tremors, and reproductive issues. Diagnosis is often delayed due to the lack of distinguishing physical features, but it can be established prenatally or postnatally through accurate karyotyping techniques. The syndrome's pathophysiology is associated with the presence of two Y chromosomes in sperm during meiosis II in the parental generation or mosaicism. Understanding Jacob Syndrome's genetic basis is essential for appropriate diagnosis and management, particularly in the context of fertility and the potential transmission of the extra Y chromosome to offspring.*

Keywords : *Jacob's Syndrome, Trisomy, 47XYY, Supermale*

Abstrak: Sindrom Jacob: Trisomi Kromosom Langka. Sindrom Jacob, yang ditandai dengan kehadiran kromosom seks Y tambahan (47,XYY) dalam setiap sel, adalah kelainan genetik yang langka. Ini memengaruhi sekitar 1 dari 1000 kelahiran laki-laki hidup dan seringkali terdiagnosis secara terlambat karena variasi fenotipiknya. Berbeda dengan mitos awal, individu dengan Sindrom Jacob tidak secara inheren agresif atau kurang empati. Manifestasi umumnya meliputi gangguan belajar, peningkatan tinggi badan selama masa remaja, perkembangan bicara dan bahasa yang tertunda, gangguan hiperaktivitas dan gangguan spektrum autisme (ASD). Beberapa individu mungkin mengalami asma, kejang, tremor, dan masalah reproduksi. Diagnosis sering terlambat karena kurangnya ciri fisik yang khas, tetapi dapat ditegakkan sejak dini atau setelah kelahiran melalui teknik kariotipe yang akurat. Patofisiologi sindrom ini terkait dengan kehadiran dua kromosom Y dalam sperma selama meiosis II pada generasi orang tua atau mosaikisme. Memahami dasar genetik Sindrom Jacob penting untuk diagnosis dan manajemen yang tepat, terutama dalam konteks kesuburan dan potensi penyaluran kromosom Y tambahan kepada keturunan.

Kata Kunci : *Sindrom Jacob, Trisomy, 47XYY, Supermale*

PENDAHULUAN

Sindrom Jacob adalah kelainan genetik yang disebabkan oleh adanya tambahan kromosom seks Y pada setiap sel tubuh (47,XYY)(Jodarski et al., 2023; Sood & Fuentes, 2023) . Variasi kromosom seks 47,XYY merupakan kelainan kromosom seks yang paling umum setelah sindrom Klinefelter (47,XXY), terjadi pada sekitar 1 dari 1000 kelahiran laki-laki hidup. Pada kondisi normal, pria hanya memiliki dua

kromosom seks, yaitu X dan Y (XY) (Bryant et al., 2012; Sood & Fuentes, 2023). Kehadiran tambahan kromosom Y ini dapat mengakibatkan berbagai gejala pada pasien (Bardsley et al., 2013). Meskipun banyak laki-laki dengan Sindrom Jacob memiliki tinggi badan di atas rata-rata, perubahan kromosom ini terkadang tidak menimbulkan ciri fisik yang khas(Bardsley et al., 2013). Sebagian

besar laki-laki dengan Sindrom Jacob memiliki produksi hormon seks laki-laki testosteron yang normal, perkembangan seksual yang normal, dan dapat menjadi seorang ayah (Bardsley et al., 2013; Kim et al., 2013).

EPIDEMIOLOGI

Sindrom Jacob relatif jarang terjadi, dengan kejadian sekitar 1/1.000 bayi laki-laki lahir, angka kejadian ini stabil di seluruh dunia (Joseph et al., 2018; Stochholm et al., 2010). Diagnosis individu dengan sindrom Jacob sering terlambat, dengan usia rata-rata baru terdiagnosis sekitar usia 17 tahun karena tanda fenotipik dapat bervariasi secara signifikan dan seringkali ringan. Diperkirakan sekitar 85% dari pria dengan Sindrom Jacob tidak pernah terdiagnosis (Sood & Fuentes, 2023) (Bardsley et al., 2013). (Jo et al., 2015)

GEJALA

Di tahun 1960-an, banyak mitos yang beredar mengenai individu dengan Sindrom Jacob. Individu dengan Sindrom Jacob sering disebut dengan *supermale* karena dianggap terlalu agresif dan kurang memiliki empati (Horan, 1970). Studi terbaru telah menunjukkan bahwa hal ini tidak benar (Bardsley et al., 2013). Meskipun individu dengan Sindrom Jacob memiliki risiko peningkatan gangguan belajar dan masalah perilaku, individu dengan Sindrom Jacob tidak agresif, dan juga tidak berisiko lebih tinggi terkena gangguan mental serius apapun (Bardsley et al., 2013; Bryant et al., 2012; Sood & Fuentes, 2023).

Individu dengan sindrom Jacob memiliki kemungkinan mengalami disleksia tertunda saat masih anak-anak, serta *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) dan *autism spectrum disorder* (ASD) (Berglund et al., 2020; Jo et al., 2015). Individu dengan sindrom Jacob juga memiliki prevalensi lebih tinggi memiliki asma, gangguan kejang, dan tremor daripada populasi umum. Pada beberapa kasus pria dewasa, terdapat riwayat infertilitas dan penurunan

libido (Bardsley et al., 2013; Kim et al., 2013). Pria dengan sindrom 47,XXY dapat memiliki jumlah sperma yang bervariasi, mulai dari normal hingga azoospermia (Zhang et al., 2020). Hasil pemeriksaan fisik dapat bervariasi, karena ekspresi fenotipik Sindrom Jacob sangat beragam. Temuan pemeriksaan fisik yang paling umum meliputi *high stature*, makrosefali, hipertelorisme, hipotonia, dan klinodactyly (Bardsley et al., 2013; Jo et al., 2015; Liu et al., 2020). Sebagian kecil individu memiliki pes planus, kelainan gigi seperti *underbite* dan makrodontia (Bardsley et al., 2013).

DIAGNOSIS

Diagnosis sindrom Jacob sering ditegakkan di usia lanjut karena kurangnya ciri-ciri fenotipik yang membedakannya dari pria normal dengan kromosom 46,XY (Bardsley et al., 2013; Jodarski et al., 2023; Liu et al., 2020). Gejala yang mungkin memicu pengujian kromosom dan diagnosis mencakup masalah perilaku, pertumbuhan yang meningkat selama masa remaja, gangguan belajar, keterlambatan dalam bicara dan kemampuan berbahasa. Acne parah yang disertai dengan *nodulocystic* dan scar juga dilaporkan terkait dengan sindrom Jacob pada remaja dan dewasa muda (Jo et al., 2015; Kasparis & Loffeld, 2013). Diagnosis sindrom Jacob dapat dilakukan sejak periode prenatal menggunakan teknik pengujian non-invasif yang sangat akurat dalam mendeteksi aneuploidi kromosom seks (Zheng et al., 2019). Dalam jenis pengujian ini, sampel darah dari ibu hamil diambil, lalu DNA janin diisolasi dan dianalisis. Setelah lahir, diagnosis dapat ditegakkan melalui analisis kariotipe dari sampel darah pasien (Zheng et al., 2019). Pria dengan sindrom Jacob yang mengalami masalah infertilitas sebaiknya menjalani analisis sperma, ultrasound testis, dan pemeriksaan darah untuk mengukur hormon reproduksi (Kim et al., 2013; Zhang et al., 2020; Zheng et al., 2019).

PATOFISIOLOGI

Sindrom Jacob terjadi ketika sperma yang dibentuk selama proses meiosis II mengandung dua kromosom Y (Berglund et al., 2020; Kim et al., 2013; Liu et al., 2020). Proses meiosis normal akan menghasilkan sperma yang hanya mengandung satu kromosom. Ketidaksesuaian kromosom yang terjadi pada saat meiosis II pada orang tua, menghasilkan tambahan kromosom Y dan menghasilkan karyotipe 47,XYY pada keturunan yang terkena dampaknya (Berglund et al., 2020; Kim et al., 2013; Liu et al., 2020). Selain itu, keadaan mosaik 46,XY/47,XYY yang muncul akibat ketidaksesuaian orang tua selama pembelahan sel setelah mitosis postzigotik juga dapat menghasilkan penambahan kromosom Y tambahan pada perkembangan embrio awal (Jo et al., 2015; Liu et al., 2020). Sebagian besar pasien dengan 47,XYY mengalami diagnosis yang tertunda, dengan usia rata-rata diagnosis adalah 17,1 tahun, seperti yang ditunjukkan dalam sebuah studi kohort Denmark. Studi melaporkan adanya hubungan antara 47,XYY dengan masalah kesuburan dan peningkatan insiden spermatozoa yang mengalami kelainan kromosom dalam air mani pria dengan Sindrom Jacob (Zhang et al., 2020). Peningkatan prevalensi spermatozoa hiperhaploid ini meningkatkan risiko penyaluran kromosom Y tambahan kepada keturunan (Zhang et al., 2020).

KESIMPULAN

Sindrom Jacob adalah kelainan genetik yang langka disebabkan oleh kehadiran kromosom seks Y tambahan (47,XYY) dalam setiap sel tubuh. Meskipun angka kejadian sindrom ini terbilang rendah, diagnosis seringkali terlambat karena variasi gejala yang dapat bervariasi. Mitos awal tentang individu dengan sindrom ini telah dibantah, dan gejala yang paling umum termasuk gangguan belajar, peningkatan tinggi badan selama masa remaja, dan gangguan perkembangan. Diagnosis dapat dilakukan dengan akurat sejak periode prenatal atau

setelah kelahiran melalui analisis kariotipe. Pemahaman tentang dasar genetik sindrom ini menjadi kunci dalam menangani masalah kesuburan dan potensi penyaluran kromosom Y tambahan kepada keturunan.

DAFTAR PUSTAKA

- Bardsley, M. Z., Kowal, K., Levy, C., Gosek, A., Ayari, N., Tartaglia, N., Lahlou, N., Winder, B., Grimes, S., & Ross, J. L. (2013). 47,XYY syndrome: Clinical phenotype and timing of ascertainment. *Journal of Pediatrics*, 163(4), 1085–1094. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.05.037>
- Berglund, A., Stochholm, K., & Gravholt, C. H. (2020). Morbidity in 47,XYY syndrome: a nationwide epidemiological study of hospital diagnoses and medication use. *GENETICS in MEDICINE*. <https://doi.org/10.1038/s41436-020>
- Bryant, D. M., Hoeft, F., Lai, S., Lackey, J., Roeltgen, D., Ross, J., & Reiss, A. L. (2012). Sex chromosomes and the brain: A study of neuroanatomy in XYY syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(12), 1149–1156. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04418.x>
- Horan, S. (1970). The XYY Supermale and the Criminal Justice System: A Square The XYY Supermale and the Criminal Justice System: A Square Peg in a Round Hole THE XYY SUPERMALE AND THE CRIMINAL JUSTICE SYSTEM: A SQUARE PEG IN A ROUND HOLE. In *Los Angeles Law Review* (Vol. 25). <https://digitalcommons.lmu.edu/ljr/vol25/iss4/14>
- Jo, W. H., Jung, M. K., Kim, K. E., Chae, H. W., Kim, D. H., Kwon, A. R., & Kim, H. S. (2015). XYY syndrome: A 13-year-old boy with tall stature. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 20(3), 170–173. <https://doi.org/10.6065/apem.2015.20.3.170>
- Jodarski, C., Duncan, R., Torres, E., Gore, R., Raznahan, A., & Similuk,

- M. (2023). Understanding the phenotypic spectrum and family experiences of XYY syndrome: Important considerations for genetic counseling. In *Journal of Community Genetics* (Vol. 14, Issue 1, pp. 17–25). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s12687-022-00630-y>
- Joseph, L., Farmer, C., Chlebowski, C., Henry, L., Fish, A., Mankiw, C., Xenophontos, A., Clasen, L., Sauls, B., Seidlitz, J., Blumenthal, J., Torres, E., Thurm, A., & Raznahan, A. (2018). Characterization of autism spectrum disorder and neurodevelopmental profiles in youth with XYY syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s11689-018-9248-7>
- Kasparis, C., & Loffeld, A. (2013). *Childhood acne in a boy with XYY syndrome*. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013>
- Kim, I. W., Khadilkar, A. C., Ko, E. Y., & Sabanegh, E. S. (2013). Case Review 47,XYY Syndrome and Male Infertility. *Rev Urol*, 15(4), 188–196. <https://doi.org/10.3909/riu0580>
- Liu, Z. H., Zhou, S. C., Du, J. W., Zhang, K., & Wu, T. (2020). A patient with 46,XY/47,XYY karyotype and female phenotype: A case report. *BMC Endocrine Disorders*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0523-8>
- Sood, B., & Fuentes, R. W. C. (2023). *Jacobs Syndrome*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557699/>
- Stochholm, K., Juul, S., & Gravholt, C. H. (2010). Diagnosis and mortality in 47,XYY persons: A registry study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-15>
- Zhang, X., Liu, X., Xi, Q., Zhu, H., Li, L., Liu, R., Yu, Y., & Pang, M. G. (2020). Reproductive outcomes of 3 infertile males with XYY syndrome: Retrospective case series and literature review. *Medicine (United States)*, 99(9). <https://doi.org/10.1097/MD.000000000019375>
- Zheng, Y., Wan, S., Dang, Y., Song, T., Chen, B., & Zhang, J. (2019). Non-invasive prenatal testing for detection of trisomy 13, 18, 21 and sex chromosome aneuploidies in 8594 cases. *Ginekologia Polska*, 90(5), 270–273. <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0050>