

ENDER KARYOTİPLİ (48, XXYY) BİR KLİNEFELTER SENDROMU OLGUSUNDA ARTERİYEL OBSTRÜKSİYON

ARTERIAL OBSTRUCTION IN A KLİNEFELTER SYNDROME PATIENT WITH RARE KARYOTYPE (48, XXYY)

Davut PEHLİVAN*, Kıvanç ÇEFLE*, Şükrü ÖZTÜRK*, Mehmet Fatih AKBULUT**, Şükrü PALAZDUZ*

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: Klinefelter syndrome, the first described chromosomal abnormality, is characterized with hypergonadotrophic hypogonadism and eunuchoid body habitus. Its prevalence is one in 500-1000 live births. The general abnormalities of Klinefelter syndrome are tall stature, eunuchoid body habitus, gynecomastia, decreased testis volume, sparse facial and pubic hair, personality and behavioural problems. 47, XXY karyotype is detected in 80% of the patients, 20% of the patients have another numerical chromosomal abnormality among all patients. Classically, the number of extra X chromosomes correlates with more severe clinical findings. While classic Klinefelter syndrome patients (patients with 47, XXY karyotype) are diagnosed during the evaluation of infertility, while patients with karyotypes other than 47, XXY are diagnosed at an earlier period due to prominent clinical features. In this case report we present clinical and laboratory findings of a Klinefelter syndrome patient, who came to our clinic because of hypergonadotrophic hypogonadism and tall stature, and was found to have 48, XXYY karyotype on conventional cytogenetic analyse.

Key words: Klinefelter Syndrome, 48, XXYY, Arterial obstruction

ÖZET

Klinefelter sendromu ilk tanımlanan kromozom bozukluğu olup temel olarak hipergonadotropik hipogonadizm ve önükoid vücut yapısı ile karakterizedir. Sıklığı 500-1000 canlı doğumda birdir. Klinefelter sendromunun genel özelliklerini uzun boy, önükoid vücut yapısı, jinekomasti, azalmış testis volümü, yetersiz yüz ve pubik kıllanma, kişilik ve davranış problemleri olarak sıralayabiliriz. 47, XXY karyotipi olguların % 80'inde, 47, XXY dışı sayısal kromozom bozuklukları ise tüm olguların %20'sinde gözlenmektedir. Klasik olarak X anöploidisi arttıkça bulgular daha da ağırlaşır. Klasik Klinefelter sendromlu (47, XXY karyotip) olgulara sıklıkla infertilite nedeniyle yapılan incelemeler sırasında tanı konurken 47, XXY dışı karyotipli bireyler belirgin bulguları nedeniyle daha erken dönemde tanı alırlar. Bu olgu sunumunda hipergonadotropik hipogonadizm ve uzun boy nedeniyle kliniğimize başvuran ve konvansiyonel sitogenetik analiz sonucunda karyotipi 48, XXYY olarak saptanan Klinefelter sendromlu bir hastanın klinik ve laboratuvar bulguları tarif edilmektedir.

Anahtar kelimeler: Klinefelter Sendromu, 48, XXYY, Arteriyel tıkanma

GİRİŞ

Klinefelter sendromu terimi normal erkek karyotipine göre fazladan en az bir X kromozomunun bulunduğu bir sayısal kromozom hastalığını ifade eder. Klasik formu olan 47, XXY karyotipi en sık görülen karyotip yapısı olmakla birlikte 48, XXXY; 48, XXYY; 49, XXXYY ve mozaik kromozom yapısı gibi kuruluşlar da görülebilir. Klinefelter sendromunda bu gibi 47, XXY dışı sayısal kromozom bozukluklarının tüm olgular içindeki oranının %20 olduğu bildirilmektedir¹. XXY anöploidisi en yaygın seks kromozomu bozukluğu olup prevalansı her 500-1.000 canlı erkek doğumda birdir. Diğer kromozom bozukluklarının sıklığı

daha az olup 48, XXXY ve 48, XXYY karyotipinin insidansı 17.000 ile 50.000 erkek doğumda bir ve 49, XXXYY karyotipinin sıklığı 85.000 ile 100.000'de bir olarak bildirilmektedir². Temel oluşum mekanizması maternal veya paternal mayöz bölünmedeki ayrışamamadır (non-disjunction). Klinefelter sendromlu hastaların klinik olarak değişken fenotipik özellikleri bulunduğundan normal karyotipli bireylerden ayırt edilmeleri zordur. Küçük hacimli testis (<10 ml postpubertal dönemde) tek değişmez bulgu olup jinekomasti, önükoid vücut yapısı (üst vücut segmenti/alt vücut segmenti oranı <1 dir ve açılmış kol uzunluğu ise boydan 5 cm daha uzundur) ve seyrek tüylenme bulguları

Dergiye Geliş Tarihi: 13.01.2008

Yayına Kabul Tarihi: 08.08.2008 (Düzeltilmiş hali ile)

değişkendir. Bu nedenle klasik Klinefelter sendromlu olgulara sıklıkla ancak puberte döneminde veya infertilite nedeniyle yapılan incelemeler sırasında tanı konmaktadır. Ancak X anöploidisi arttıkça klinik bulgular daha da ağırlaştığından 47, XXY dışı karyotipli bireylere daha erken dönemde tanı konabilmektedir. Bu olgu sunumunda hipergonadotropik hipogonadizm ve uzun boy nedeniyle kliniğimize başvuran ve konvansiyonel sitogenetik analiz sonucunda karyotipi 48, XXYY olarak saptanan Klinefelter sendromlu bir hastanın klinik ve laboratuvar bulguları tarif edilmektedir.



Resim 1. Olgudaki boy uzunluğu dikkat çekicidir.

OLGU SUNUMU

32 yaşında ilkökul mezunu, bekar, çalışmayan erkek olgu tetkiklerinde hipergonadotropik hipogonadizm saptanması ve boyunun çok uzun olması nedeniyle genetik konsültasyon istemi ile tarafımıza gönderilmişti. Özgeçmişinde 7 yaşında ilkökul taramasında saptanan tek taraflı inmemiş testis öyküsü vardı. 14-15 yaşlarında iken sakal ve bıyığının çıkmaması nedeniyle doktora götürülmüş. 17 yaşında iken sağ bacak ve ayak parmaklarında ani ağrı ve solukluk olması nedeniyle yapılan tetkiklerinde arteriyel obstrüksiyon olduğu belirtilmiş ve

tromboembolektomi ameliyatı yapılmış. Bundan 5 yıl sonra bu kez sol bacakta benzer bulgular olması üzerine tromboembolektomi ameliyatı tekrarlanmış. 2 yıl önce bacaklardaki cilt lezyonları nedeniyle gittiği doktor tarafından boyunun çok uzun olduğu fark edilmiş ve tetkiklerinde ‘hipergonadotropik hipogonadizm’ saptanması üzerine tarafımıza karyotip tayini yapılmak üzere yönlendirilmişti. Sigara ve alkol kullanım öyküsü olmayan olgunun okul başarısı iyi değildi. Aile hikayesinde kız kardeşindeki sedef hastalığı dışında özellik yoktu. Fiziksel incelemesinde; boy: 204 cm (>97 persantil), kilo: 136 kg (>97 persantil) ve baş çevresi: 57 cm idi (>97 persantil) (Resim 1). İnce-uzun yüz görünümü dikkati çekiyordu. Omuzları dardı ve trunkal tip aşırı şişmanlık mevcuttu. Sekonder seks karakterlerinin değerlendirmesinde aksiller ve pubik kıllanmanın olmadığı, belirgin jinekomastisi olduğu saptandı (Resim 2). Ürogenital sistem incelemesinde; penis boyu kısa ve testis hacimleri küçük olarak saptandı. Bacakta varisler ve sol tibia 1/3 alt dış kısmında ülser mevcut idi (Resim 3). Arteria dorsalis pedis ve a.tibialis posteriyor nabızları zayıf alınıyordu.



Resim 2. Olguda yüz ve vücut tüylenmesi yokluğu, jinekomasti, trunkal tip aşırı şişmanlık ve her iki inguinal bölgedeki ameliyat izinin görünümü.



Şekil 3. Olgunun sol bacağındaki kronik ülserin görünümü

Olgumuzun laboratuvar incelemesinde LH: 30,1 mIU/ml (N: 0,8-7,6), FSH: 43,0 mIU/ml (N: 0,7-11,1) ve Testosteron: 67,4 ng/ml (262-1593) olup hipergonadotropik hipogonadizm ile uyumlu idi. Semen analizi 2cc/Azoospermi/Pellet (-) olarak saptandı. Daha önce başka bir hastanede yapılan alt ekstremité bilgisayarlı anjiyotomografi ve alt ekstremité renkli dupleks Doppler ultrasonografi incelemesinde popliteal arter bölgesinde tıkanıklık ve kollateral damar oluşumu saptanmıştı. Olguda fiziksel inceleme ve laboratuvar bulguları ile Klinefelter sendromu düşünülerek yapılan konvansiyonel kromozom analizi sonucunda karyotip 48, XXYY olarak belirlendi.

TARTIŞMA

1942’de Dr. Harry Klinefelter testiküler disgenezi, artmış idrar gonadotropinleri, mikroorşidizm, önükoidizm, azoospermi ve jinekomasti saptanan 9 erkek olgulu bir seri yayınladı³. Bunun ilk başta etiyolojisi bilinmeyen bir endokrin hastalık olduğu düşünülmüştür. Ancak 1959’da Jacobs ve Strong hastalarda 47, XXY kromozom yapısını tespit etmiş ve bu sendromun kromozomal bir hastalık olduğunu bildirmişlerdir⁴. Fenotipik bulguları çok değişken olduğundan azalmış testis volümü dışındaki özellikleri olan uzun boy, önükoid vücut yapısı, jinekomasti, yetersiz yüz ve pubik kıllanma, kişilik ve davranış problemleri sıklıkla tanı konduktan sonra dikkat çekmektedir. Testisler puberteye kadar normal büyüklükte ve histolojik olarak normaldir, fakat pubertede büyüme gerçekleşmez. Klinefelter sendromlu hastalar germ hücre gelişimindeki bozukluk nedeniyle hemen daima subfertilidir ve çoğu kez infertilite nedeniyle baş-

vurmaktadırlar. Klinefelter sendromlu hastalarda mozaizizm, tedavinin planlanmasında önemli bir kriterdir. Klinefelter sendromunda non-mozaik grup (47, XXY) hastaların %80’ini oluştururken, mozaik grup (46, XY / 47, XXY) hastaların %20’sini oluşturmaktadır⁵. Non-mozaik grupta hastaların tümü azoospermik olarak saptanırken, testiküller sperm ekstraksiyonu (TESE) ile ortalama %50 oranında sperm elde edilebilmektedir. Mozaik grupta ise ejakülatta sperm %50 oranında bulunabilmekte ve ejakülattan elde edilen spermle uygulanan Intrastoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI) yöntemi ile %50 oranında gebelik elde edilebilmektedir⁶. Bu hastaların spermeleri ile yapılacak ICSI yöntemi ile birlikte doğacak çocuğun genetik statüsünü belirlemek ve genetik bozukluğu olan embriyoyu implantasyonda kullanmamak üzere Preimplantasyon Genetik Tanı (PGD) uygulanmalıdır⁷. Ejakülatta sperm bulunmayan mozaik Klinefelter sendromlu hastalara ise %55 sperm bulma başarısı ile TESE ve sonrasında ICSI yapılmaktadır⁸.

Diğer en önemli başvuru nedenleri gecikmiş ve inkomplet pubertedir. Bununla birlikte daha erken dönemde de değişiklikler dikkati çekebilir. İnfan-tıl dönemde hipospadiyas, küçük fallus veya kriptorşidizm bulunabilir. Oyun çağı döneminde gelişme özellikle dilde gerilik ve okul çağı döneminde konuşma geriliği, belirgin zihinsel retardasyon olmamakla birlikte öğrenme güçlüğü ve davranışsal/sosyal problemler olabilir. Sunulan olguda erken dönem bulgularından kriptorşidizm ve okul başarısında gerilik olması Klinefelter sendromu ile uyumlu bulgulardır. Klinefelter sendromlu bireylerde otoimmün hastalıkların da (Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit, Sjögren sendromu gibi) insidansının arttığı bildirilmiştir^{9,10}. Meme kanseri insidansının normal erkeklere kıyasla arttığı ve normal kadınların riskine yaklaştığı belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda meme kanseri riski artışının nedeni olarak östrojen hormonu düzeyinin yükselmesi veya X kromozom sayısının artmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür¹¹. Bu nedenle çok ender de olsa bazı olgulara “erkek meme kanseri” nedeniyle değerlendirilirken tanı konmaktadır. Olguların %20’sinde doğumsal malformasyonlar bildirilmiştir fakat bu hastalığa özgü malformasyon yoktur.

48, XXYY karyotipli bireyler sıklıkla uzundur ve boy genellikle 180 cm'den fazladır. Uzun bacak, seyrek vücut kıllanması, küçük testis ve penis, hipergonadotropik hipogonadizm ve jinekoma mastili önükoid vücut yapısı olabilir. Hastamızda saptanan ve klasik Klinefelter sendromunda da gözlenen periferik damar hastalığı, bacak ülserleri ve varikozite ile sonuçlanabilir. Damar patolojileri sıklıkla venöz staza bağlıdır. IQ değeri sıklıkla 60-80 arasındadır ve hastalarda konuşmada gecikme, davranışsal ve sosyal bozukluklar görülebilir¹². Sıklıkla utangaç kişilik yapısı vardır ancak saldırgan ve immatür davranışlar da sergileyebilirler. Yaşları 5 ile 20 arasında değişen 16 tane 48, XXYY ve 9 tane 47, XXY karyotipinin kıyaslandığı bir çalışmada normal 47, XXY karyotipe göre IQ'nun belirgin düşük olduğu, hiperaktif ve saldırgan davranış ve depresyona daha meyilli oldukları saptanmıştır. Ayrıca adaptif işlevlerin de belirgin şekilde geri olduğu görülmüştür¹². Kural olarak X kromozomu (inaktif oldukları halde) sayısı arttıkça zihinsel retardasyon daha belirginleşir ve buna bağlı olarak IQ değerinde azalma meydana gelir.

Klinefelter sendromunda venöz yetmezlik ve/veya obstrüksiyon oldukça sık bildirilmiştir, fakat arteriyel yetmezlik sık bildirilen bir durum değildir. Bununla birlikte Takayasu arteriti¹³, iliak arterde tek taraflı daralma¹⁴ ve mezenter arter trombozu gelişen olgular bildirilmiştir. Klinefelter sendromundaki periferik damar hastalığının geniş serilerde mortaliteye katkısı olan bir etken olduğu görülmektedir¹⁵. Sunulan olgudaki arteriyel tıkanıklık da Klinefelter sendromunun ender bir vasküler istenmeyen yan etkisi olarak değerlendirilmiştir.

Bu olgunun sunulmasındaki amaç; hastamızda Klinefelter sendromunun erken dönem bulgularından kriptorşidizm ve düşük okul başarısı ve puberte döneminde gelişmemiş sekonder seks karakterleri, jinekoma masti ve hipergonadotropik hipogonadizm gibi sendromun tipik özelliklerine rağmen 4. dekada kadar tanı konamamış olması ve arteriyel tıkanıklık saptanmasıdır.

KAYNAKLAR

- 1- **De Grouchy J, Turleau C:** Clinical Atlas of Human Chromosomes 2nd Edition: 394-397, 1984.
- 2- **Visootsak J, Graham JM Jr:** Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. Orphanet Journal of Rare Diseases, 1: 42, 2006.
- 3- **Klinefelter HF Jr, Reifenstein EC, Albright F:** Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a Leydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. J Clin Endocrinol. 2: 615-27, 1942.
- 4- **Jacobs PA, Strong JA:** A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. Nature. 183(4657): 302-3, 1959.
- 5- **Zamora L, Espinet B, Salido M, Solé F, Ligorria C, Florensa L:** Report of 46, XX / 46, XY / 47, XXY / 48, XXYY mosaicism in an adult phenotypic male. Am J Med Genet. 111: 215-7, 2002.
- 6- **Jockenhövel F:** Male hypogonadism. UNI-MED Verlag, Bremen, Germany. 54, 2004.
- 7- **Dohle GR, Jungwirth A, Colpi G, Giwercman A, Diemer T, Hargreave TB:** Guidelines on Male Infertility EAU Update March, 2007.
- 8- **Seo JT, Park YS, Lee JS:** Successful testicular sperm extraction in Korean Klinefelter Syndrome. Urology 64: 1208-1211, 2004.
- 9- **Park JS, Kim CS, Nam JY, Kim DM, Yoon SJ, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB:** Graves' disease associated with Klinefelter's syndrome. Yonsei Med J. 45: 341-4, 2004.
- 10- **Talal N:** Systemic lupus erythematosus, autoimmunity, sex and inheritance. (Editorial) New Eng. J. Med. 301: 838-9, 1979.
- 11- **Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, UK Clinical Cytogenetics Group:** Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: A cohort study. J Natl Cancer Inst. 97:1204-10, 2005.
- 12- **Visootsak J, Rosner B, Dykens E, Tartaglia N, Graham JM Jr:** Behavioral phenotype of sex chromosome aneuploidies. Am J Med Genet A 143: 1198-203, 2007.
- 13- **Berginer VM, Paran E, Hirsch M, Abeliovich D:** Klinefelter's and Takayasu's syndromes in one patient-a pure coincidence? Angiology. 34: 170-5, 1983.
- 14- **Woods CG, Treleaven S, Betheras FR, Sheffield LJ:** 'Disorganization-like syndrome' with 47, XXY and unilateral narrowing of the common iliac artery. Clin Dysmorphol. 1: 82-6, 1995.
- 15- **Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA, United Kingdom Clinical Cytogenetics Group:** Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: A cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 90: 6516-22, 2005.