

## KLİNEFELTER SENDROMLU BİR OLGUDA TROMBOSİTOZ

### *THROMBOCYTOSIS IN A PATIENT WITH KLINEFELTER SYNDROMES*

Yasemin ÜÇKARDEŞ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

#### ÖZET

Klinefelter Sendromu (KS), erkek karyotipinde (46,XY), fazladan en az bir X kromozomunun bulunması sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur. Klinefelter sendromlu olgularda arteriyel ve venöz tromboembolizm sıklığı yüksek olarak bildirilmekle birlikte tromboembolizm gelişmesine etki eden değişkenler ayrıntılı ve tutarlı olarak tanımlanmamıştır. Bu yazıda trombositozu olan Klinefelter sendromlu (47,XXY) bir olgu sunulmuştur. Olgunun 3 aylık olduğu dönemde, üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında trombosit sayısı  $900 \times 10^9$  /L olarak bulunmuştur. Olgunun bir yıllık izleminde trombosit sayısı enfeksiyon olmayan dönemlerde de normal değerlerin üzerinde saptanmıştır. Bu nedenle trombositozun Klinefelter sendromlu olgularda tromboembolik olayların etyolojisindeki faktörlerden birisi olabileceğinden, tromboembolizmin engellenmesine yönelik olarak trombositoz dikkate alınmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Klinefelter sendromu, trombositoz

**Yazışma Adresi:**  
**Dr. Yasemin ÜÇKARDEŞ**  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD  
Bahçelievler/ANKARA  
**e-posta:**  
yaseminuckardes@hotmail.com

## ABSTRACT

Klinefelter syndrome is caused by an additional X chromosome in male karyotype (46, XY). Arterial and venous thromboses are commonly seen in subjects with Klinefelter syndrome. The etiological parameters of thrombosis have not been defined in detail in subjects with Klinefelter syndrome. In this report we present a patient with Klinefelter syndrome (47, XXY) who had thrombocytosis. His thrombocyte count was  $900 \times 10^9 /L$  when he was 3 months old and suffered from an upper respiratory tract infection. His thrombocyte count has remained over  $350 \times 10^9 /L$  in one year follow up even when there is no infection. In Klinefelter syndromes, thrombocytosis should be evaluated in order to prevent thrombotic disorders.

**Keywords:** Klinefelter syndrome, thrombocytosis

## GİRİŞ

Klinefelter Sendromu (KS), erkek karyotipinde (46,XY), fazladan en az bir X kromozomunun bulunması sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur. Klinefelter Sendromu'nun sıklığı 1:500-1000 arasında değişmektedir. Olgular ergenlik dönemi ve sonrasında tanı almaktadır. Klinefelter Sendromu olgularında, bebeklik dönemine özgü belirgin bir klinik belirti ve bulgu tanımlanmamakla birlikte yaygın gelişimsel bozukluk ve öğrenme güçlüğü sıklığının arttığı rapor edilmiştir (1). Klinefelter Sendromlu olgularda; ergenlik döneminde ince ve uzun vücut yapısı, görece- li olarak uzun bacaklar, jinekomasti, azalmış testis hacmi ve yetersiz kıllanma gibi belirti ve bulgular ortaya çıkar. Klinefelter Sendromu; sıklıkla, erişkinlik döneminde hiper-

gonadotropik hipogonadizm ve infertilite yönünden yapılan incelemeler sırasında tanımlanır (2,3).

Klinefelter sendromlu olgularda ergenlik ve erişkin dönemde akut lösemi ve miyelodisplastik sendrom gibi malign hematolojik hastalıkların sıklığının yüksek olduğu rapor edilmiştir (2,3). Ancak, son yıllarda, KS'lu olgulardan oluşan gruplarda yapılan uzun süreli izlem araştırmaları ve lösemi hastalarının kemik iliği örneklerinin KS yönünden taranması sonucunda bu hipotez desteklenmemiş ve daha kapsamlı araştırmaların yapılması önerilmiştir (4,5,6). Erişkinlik döneminde KS'na eşlik eden arteriyel ve venöz tromboembolizm vakaları ülkemiz ve diğer ülkelerden rapor edilmiştir (7,8). Ancak; Klinefelter sendromlu olgularda tromboembolizm gelişmesine etki eden faktörler ayrıntılı olarak tanımlanmamıştır.

**Tablo1. Klinefelter Sendromlu olgunun özellikleri**

Yaş (ay)	2	3	3.5	4.5	5.5	6.5	7.5	11	14
Hb (gr/dl)	10.7	9.5	10.7	11	10.5	10.5	10.7	11.1	11.5
MCV (fL)	82	73.3	72.5	-	70.9	69.6	-	-	71.1
Lökosit*	10.7	18.5	22.4	16.7	12.7	16	13	9.7	14.9
Trombosit*	553	999	840	830	666	556	498	444	578
Vücut ağırlığı(gr)	5300	-	6500	6840	7090	7350	8750	9100	10300
Boy (cm)	57	-	61.5	62	64.3	65.6	70	74	79
Baş çevresi (cm)	39.5	-	42.5	42.5	43.4	44.3	46	-	-
Eşlik eden enfeksiyon	yok	ÜSYE	yok	yok	yok	ÜSYE	ÜSYE	İYE	yok

\* x 10<sup>9</sup>/L**OLGU SUNUMU**

2 aylık erkek bebek, sağlam çocuk polikliniğine aşı uygulaması için getirildi. Öyküsünden, 29 yaşındaki annenin 1. gebeliğinden zamanında sezaryen ile 2900 gr doğduğu ve doğum sonrası geçici takip nedeniyle 2 saat küvöz bakımında kaldığı, daha sonraki dönemde sorununun olmadığı öğrenildi. Antenatal dönemde annenin üçlü test sonucunun bozuk olması nedeniyle amniyosentez yapıldığı ve fötusa Klinefelter (47,XXY) tanısının konulduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde sol testis skrotumda palpe edilemedi. Diğer sistem bulguları normal olarak değerlendirildi.

Bebeğin 3 aylık olduğu dönemde ateşli bir hastalık sırasında acil serviste alınan kan örneğinde Hb: 9.5 gr/dl, lökosit sayısı 18.5x10<sup>9</sup>/L, trombosit sayısı 900x10<sup>9</sup>/L olarak saptandı. Periferik yaymasında % 20 polimorf nüveli lökosit, % 70 lenfosit, % 4 monosit, % 4 eozinofil, % 2 bazofil görüldü. Trombositleri bol ve kümeli olarak değerlendirildi. Lökositoz ve trombositozu olan hasta, olası hematolojik malignansi yönünden sık aralıklarla takip edildi. Hastanın izleminde lökositoz ve trombositozu devam etti. Trombositoz yönünden takip edilen hastanın yaşa göre kan değerleri, büyüme ölçütleri ve bu dönemlerde eşlik eden üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve idrar yolu enfeksiyonu (İYE) gibi enfeksiyon hastalığı varlığı Tablo1’de gösterilmiştir.

Hastanın metabolik hastalıklar açısından değerlendirilmesinde; Tandem mass ve idrar kan aminoasitleri testi normal olarak değerlendirildi. Muayenede kalbinde üfürüm duyulması nedeniyle yapılan ekokardiyografisinde “minimal triküspit yetmezliği” saptandı. Bebek 10 aylık olduğunda idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği için yapılan renal ultrasonografi normal olarak değerlendirildi. Bebek 12 ay-

lık olduğunda akut ürtiker ve 15 aylık olduğunda ise akut larenjit atağı geçirdi

Hastanın izleminde trombositozuna yönelik olarak herhangi bir tedavi uygulanmadı. Hasta halen Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi’nde ayakta izlenmektedir. Gelişiminin desteklenmesi için çocuk gelişimi uzmanına yönlendirilmiştir.

**TARTIŞMA**

Yenidoğan, süt çocuğu, çocukluk ve ergenlik döneminde normal trombosit sayısı; 150- 450x10<sup>9</sup>/L arası olarak kabul edilmektedir. Trombositoz tanımı için gerekli olan trombosit sayısı yüksekliği kaynaklar arasında farklılık göstermekle birlikte daha önce yayımlanan konu ile ilgili veriler doğrultusunda rastgele seçilmiş bir sınıflama yöntemi geliştirilmiştir(9). Trombositoz sınıflamasında: Trombosit sayısının >500-700x10<sup>9</sup>/L olması “hafif trombositoz”, trombosit sayısının 700-900x10<sup>9</sup>/L olması “orta trombositoz”, trombosit sayısının >900x10<sup>9</sup>/L olması “ciddi trombositoz”, trombosit sayısının >1000x10<sup>9</sup>/L olması ise “çok ciddi trombositoz” olarak tanımlanmaktadır (10). Trombositoz tanısı, trombosit sayısının ölçümü ve periferik kan yaymasının değerlendirilmesiyle konulur. Trombositoz, primer (esansiyel ) veya sekonder (reaktif ) olarak ortaya çıkabilir.

Esansiyel trombositoz, kemik iliğinin kontrolsüz bir şekilde trombosit ürettiği kronik miyeloproliferatif bozukluktur. Çocukluk çağında sıklığı 1:10 000 000 olarak bildirilmektedir. Çocuklarda genellikle 10 yaş civarında görülür. Kemik iliği yaymasında; megakaryosit sayısı artmış ve anormal şekillidir. Esansiyel trombositoz tanısı konulan her iki çocuktan birinde splenomegali, her dört çocuktan birinde ise hepatomegali bulunur. Esansiyel trombositoz tanısı,

kemik iliği yaymasının değerlendirilmesi ve reaktif trombositoz nedenlerinin ekarte edilmesi ile konur.

Esansiyel trombositozda, trombosit sayısı, aylar ve yıllar boyunca yüksek olarak tespit edilir. Trombosit sayısı sıklıkla  $1000 \times 10^9 / L$ 'nin üzerindedir ve periferik kan yaymasında da trombositler büyük veya küçük olabilir ancak şekilleri her zaman dismorfik olarak değerlendirilir. Trombosit fonksiyon testleri bozuk bulunur. Esansiyel trombositozda, hastalık tablosuna hemorajik komplikasyonlar ve tromboembolizm eşlik eder. Çocukluk çağı esansiyel trombositoz olgularında tedavi verme ölçütleri iyi tanımlanamamakla birlikte; tromboembolizm yada hemorajik komplikasyonlar varlığında veya trombosit sayısının  $2000 \times 10^9 / L$ 'yi geçtiği durumlarda tedavi verilmesi önerilmektedir (10,11).

Reaktif ya da sekonder trombositoz, sıklıkla enfeksiyon, kronik inflamasyon, doku hasarı (travma/yanık/cerrahi müdahale) veya neoplazilere bağlı olarak megakaryopoez ve trombosit üretiminin artması sonucu ortaya çıkar. Akut faz reaktanlarından interlökin-6, kemik iliğinde trombosit üretimine doğrudan etki etmesinin yanı sıra, karaciğerde trombopoetin üretimini artırarak dolaylı olarak trombosit üretiminin artmasına neden olur. Reaktif trombositoz genellikle 2 yaş altında görülür ve sıklığı  $6:100\ 000$  olarak bildirilmektedir. Hastalık tablosuna nadiren splenomegali eşlik eder. Trombosit sayısı genellikle  $800 \times 10^9 / L$ 'nin altındadır. Periferik kan yaymasında trombositler büyük fakat normal şekilli olarak değerlendirilir. Trombosit fonksiyon testleri normaldir. Trombositoz günler, haftalar veya aylar boyunca sürebilir ancak geçicidir. Kanama bozuklukları ve tromboemboli çok ender görülür (9,10,11). Çocukluk çağında, reaktif trombositoz olgularında, tromboemboli yönünden herhangi bir risk faktörü olmadığı sürece trombosit sayısı,  $1000 \times 10^9 / L$ 'dan yüksek bile olsa tedavi verilmesi önerilmektedir(11).

Olgumuzda, enfeksiyon sırasında saptanan trombositozun, sekonder trombositoz olduğu düşünülmüştür. Tekrarlayan enfeksiyonların, olguda trombositozu tetiklediği söylenebilir. Çocukluk çağındaki sekonder trombositoz olgularının özelliklerini tanımlayan araştırma raporları incelendiğinde enfeksiyon hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan trombositozun aynı olguda tekrarlaması ile ilgili yeterli veri bulunamamıştır (9,10,11).

Klinefelter sendromlu olgularda trombositozla seyreden hematolojik malignansi vakaları rapor edilmiştir (12,13). Klein ve arkadaşları 1982 yılında kronik miyeloid lösemi ve meme kanser olan Klinefelter sendromu olan bir olguda trombositozla birlikte seyreden yaygın arteriyel ve venöz tromboembolizm bulunduğunu rapor etmişlerdir (14).

Venöz tromboembolizm sıklığının normal popülasyona göre KS'lu olgularda 2-3 kat yüksek olduğunu rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (7,15). Tromboembolizm gelişmesine etki eden faktörler ayrıntılı olarak tanımlanamamıştır. Hipogonadizme bağlı olarak ortaya çıkan androjen eksikliğinin fibrinolizisi azalttığı ve tromboembolizmi riskini artırdığı düşünülmektedir. Protein C, protein S, antitrombin III eksikliği ve faktör V mutasyonları sıklıkla tanımlanırken, disfibrinojenemi, plasminojen aktivatör inhibitör düzeyinde artış daha az sıklıkta ve nadiren homosistinüri tanımlanmıştır (16). Tekrarlayan venöz ülserleri olan KS olan bir hastada faktör VIII aktivitesinin arttığı Dissemond ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir(17). Özbek ve arkadaşları, Klinefelter sendromlu bir olguda ciddi arteriyel tromboembolizme eşlik eden homozigot Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTFHR) gen mutasyonu varlığını rapor etmişlerdir (8).

Olgumuzun, yaşının küçük olması ve trombosit sayısının  $1000 \times 10^9 / L$ 'ı aşmaması nedeniyle, trombositozu yönelik herhangi bir tedavi uygulanmamıştır.

Klinefelter sendrom vakalarında arteriyel ve venöz tromboembolizm tanımlanmakla birlikte, konu ile ilgili raporlar değerlendirildiğinde; hastaların trombosit sayıları ile bilgilerin bazı raporlarda belirtilmediği saptandı. Sunumu yapılan vakada olduğu gibi, geçici trombositozlu KS olgularının olabileceği ve bu olgularda; sınır değerlerde seyreden trombosit düzeyinin enfeksiyonu takiben ya da hormonal değişikliklerle birlikte artması durumunda tromboemboli riskinin artabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak; Klinefelter sendromlu olgularda tromboembolik olayların engellenmesine yönelik olarak trombositoz olabileceği dikkate alınmalıdır.

**KAYNAKLAR**

- 1 Geschwind DH, Boone KB, Miller BL, Swerdloff RS. Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000;6:107-116.
- 2 Wattendorf DJ, Muenke M. Klinefelter syndrome. *Am Fam Physician.* 2005;72:2259-2262.
- 3 Rappaport R. Disorders of the Gonads. In: Kliegman RM, Behrman RE, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007:2374-2384.
- 4 Machatschek JN, Schrauder A, Helm F, Schrappe M, Claviez A. Acute lymphoblastic leukemia and Klinefelter syndrome in children: two cases and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21:621-626.
- 5 Keung YK, Buss D, Chauvenet A, Pettenati M. Hematologic malignancies and Klinefelter syndrome, a chance association?. *Cancer Genet Cytogenet.* 2002;139:9-13.
- 6 Horsman DE, Pantzar JT, Dill FJ, Kalousek DK. Klinefelter's syndrome and acute leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1987;26:375-376.
- 7 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.* 2005;90:6516-6522.
- 8 Ozbek M, Oztürk MA, Ureten K, Celeni O, Erdogan M, Haznedaroglu IC. Severe arterial thrombophilia associated with a homozygous MTFHR gene mutation (A1298C) in a young man with Klinefelter syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008;14: 369-371.
- 9 Dame C, Sutor AH. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br J Haematol.* 2005;129:165-177.
- 10 Sutor AH. Thrombocytosis, In: Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS (eds). *Pediatric Hematology.* 2nd ed. London:Churchill Livingstone 1999:455-464.
- 11 Mantadakis E, Tsalkidis A, Chatzimicheal A. Thrombocytosis in childhood. *Indian Pediatr.* 2008;45:669-677.
- 12 Yamauchi K. Myelodysplastic syndrome with thrombocytosis in a patient with Klinefelter's syndrome. *Acta Haematol.* 1993;89:43-45.
- 13 Phebus CK, Berg SL. Acute megakaryoblastic leukemia and Klinefelter's syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1986;8:260-262.
- 14 Klein HG, Kessler C, Anderson KC, Loomis KF. Multiple arterial and venous thromboemboli in a man with chronic myelogenous leukemia and occult metastatic breast carcinoma: the significance of thrombocytopenia. *South Med J.* 1982;75:745-747.
- 15 Campwell WA, Price WH. Venous thromboembolic disease in Klinefelter's syndrome. *Clin Genet.* 1981;19:275-280.
- 16 Ranganath LR, Jones L, Lim AG, Gould SR, Goddard PF. Thrombophilia in a man with long - standing hypogonadism. *Postgrad Med.* 1997; 73:761-763.
- 17 Dissemmond J, Knab J, Lehnen M, Goos M. Increased activity of factor VII coagulant associated with venous ulcer in a patient with Klinefelter's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2005;19:240-242.