

## 47,X,i(Xq),Y KARYOTİPİ SAPTANAN BİR KLİNEFELTER SENDROMU OLGUSU

### A 47,X,i(Xq),Y KARYOTYPE DETECTED KLİNEFELTER SYNDROME PATIENT

Davut PEHLİVAN\*, Kıvanç ÇEFLE\*, Şükrü ÖZTÜRK\*,  
Fatih Mehmet AKBULUT\*\*, Şükrü PALANDUZ\*

#### ÖZET

Klinefelter sendromu ilk tanımlanan kromozom anomalisi olup temel olarak hipergonadotropik hipogonadizm ve önükoid vücut yapısı ile karakterizedir. Sıklığı 500-1000 canlı doğumda birdir. Olgular sıklıkla infertilite nedeniyle yapılan incelemeler sırasında tanı alırlar. 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 kromozom kuruluşu olguların % 80'inde mevcut iken 47,XXY dışı sayısal kromozom anomalilerinin tüm olgular içindeki oranının % 20 olduğu düşünülmektedir. İzokromozom Xq gibi yapısal kromozom anomalilerinin sıklığı konusunda net bir bilgi olmamakla birlikte sıklığının tüm Klinefelter sendromlu olguların % 0,3-0,9'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bu olgu sunumunda infertilite nedeniyle kliniğimize başvuran ve konvansiyonel sitogenetik analiz sonucunda karyotipi 47,X,i(Xq),Y olarak saptanan Klinefelter sendromlu bir hastanın klinik ve laboratuvar bulguları tarif edilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Klinefelter Sendromu, İzokromozom X(q), İnfertilite

#### ABSTRACT

Klinefelter syndrome, the first described chromosomal abnormality, is characterized with hypergonadotrophic hypogonadism and eunuchoid body habitus. Its prevalence is one in 500-1000 live birth. Patients usually diagnosed while they are evaluated for infertility. The general abnormalities of Klinefelter syndrome are eunuchoid body habitus, gynecomastia, decreased facial and pubic hair, personality and behavioural problems. While 47,XXY chromosome structure is detected in 80% of the patients, it is thought that 20% of the patients have another numerical chromosomal abnormality. There is no clear data about the prevalence of structural chromosomal abnormalities, particularly isochromosome Xq, but its prevalence among Klinefelter syndrome patients is estimated to be 3-9%. In this case report we present clinical and laboratory findings of a Klinefelter syndrome patient who came to our clinics because of infertility and found to have 47,X,i(Xq),Y karyotype in conventional cytogenetic analyse.

**Key words:** Klinefelter Syndrome, Isochromosome X(q), Infertility

#### GİRİŞ

Klinefelter sendromu tanımlanan ilk kromozom anomalisi olup, hipogonadizm ve önükoid vücut yapısı ile karakterizedir. Hipogonadizm belirtilerinin ortaya çıktığı puberteye kadar belirgin fenotipik farklılık görülmez. Puberte normal zamanında olur, ancak testisler küçüktür ve sekonder seks karakterleri az gelişir. Sıklığı her 500-1000 canlı erkek doğumda birdir. Olguların kromozom kuruluşları sıklıkla 47,XXY olmakla birlikte, 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXYY ve mozaik kromozom yapısı gibi kuruluşlar da görülebilir. Klinefelter sendromunda 47,XXY dışı sayısal kromozom anomalilerinin tüm olgular içindeki oranının % 20 olduğu düşünülmektedir<sup>2</sup>. Fakat izokromozom Xq gibi yapısal kromozom anomalilerinin

sayısal kromozom anomalilerine göre daha seyrek olduğu bilinmektedir. Bunların tüm Klinefelter sendromlu olguların % 0,3-0,9'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir<sup>1,4</sup>. Bu hastalar Klinefelter sendromunun ana özelliklerini gösterse de 47,XXY bireylerden klinik olarak farklılıkları vardır<sup>2</sup>. Bu olgu sunumunda infertilite nedeniyle kliniğimize başvuran ve konvansiyonel sitogenetik analiz sonucunda karyotipi 47,X,i(Xq),Y olarak saptanan Klinefelter sendromlu bir hastanın klinik ve laboratuvar bulguları tarif edilmektedir.

#### OLGU

Yirmi altı yaşında, lise mezunu, 4 yıllık evli, eşiyle aralarında 1,5° kuzen evliliği bulunan baba adayı, infertilite nedeniyle

Dergiye Geldiği Tarih/ Date Received: 12.01.2007 - Dergiye Kabul Edildiği Tarih: 31.07.2007

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul  
(İletişim kurulacak yazar: davutpehlivan@yahoo.com)

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Tablo 1. Literatürdeki 16 hasta ve olgumuzun klinik özelliklerinin kıyaslanması

Vaka No.	Referanslar	Yaş	Boy (cm)	Kilo (kg)	Jinekomasti	Zeka	LH düzeyi	FSH düzeyi	Testosteron seviyesi	Karyotip
1	Zang ve ark., 1969	44	176	84	Hafif	Normal	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	47,X,i(Xq),Y
2	Gadriner ve ark., 1978	36	164,5	Bildirilmemiş	Yok	Normal	Yükselmiş	Yükselmiş	Düşük	47,X,i(Xq),Y
3	McDermott, 1978	29	163	53	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	47,X,i(Xq),Y
4	Kalousek ve ark., 1978	24	166,4	78	Yok	Normal	Yükselmiş	Yükselmiş	Düşük	47,X,i(Xq),Y
5	Trunca ve ark., 1979	32	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	Hafif	Bildirilmemiş	Yükselmiş	Yükselmiş	Düşük	47,X,i(Xq),Y
6	Ponzio ve ark. 1980	33	168	63	Hafif	Normal	Yükselmiş	Yükselmiş	Düşük	47,X,i(Xq),Y
7	Geneix ve ark., 1981	31	166	57	Yok	Normal	Bildirilmemiş	Yükselmiş	Bildirilmemiş	47,X,i(Xq),Y
8	Donlan ve ark., 1987	17	160	60	Evet	Normal	Yükselmiş	Yükselmiş	Düşük	47,X,i(Xq),Y
9	Klwczkowska ve ark., 1988	28	198	89	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	Yükselmiş	Yükselmiş	Düşük	47,X,i(Xq),Y
10	Klwczkowska ve ark., 1988	18	164,5	57	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş	Yükselmiş	Bildirilmemiş	47,XXY/48,XX,i(Xq)Y
11	Richer ve ark., 1989	30	165	59	Yok	Bildirilmemiş	Yükselmiş	Yükselmiş	Normal	47,X,i(Xq),Y
12	Arps ve ark., 1996	28	175	75	Evet	Normal	Yükselmiş	Yükselmiş	Düşük	47,X,i(Xq),Y
13	Arps ve ark., 1996	21	171	66	Yok	Normal	Yükselmiş	Yükselmiş	Normal	47,X,i(Xq),Y
14	Arps ve ark., 1996	41	170,5	77	Yok	Normal	Yükselmiş	Yükselmiş	Düşük	47,X,i(Xq),Y
15	Arps ve ark., 1996	37	181	64	Yok	Normal	Yükselmiş	Yükselmiş	Düşük	47,X,i(Xq),Y
16	Arps ve ark., 1996	40	168	Bildirilmemiş	Yok	Normal	Yükselmiş	Yükselmiş	Normal	47,X,i(Xq),Y
Olgumuz		26	174	75	Yok	Normal	Yükselmiş	Yükselmiş	Düşük	47,X,i(Xq),Y

başvurduğu üroloji polikliniğinden semen analizinde azoospermi saptanması üzerine karyotip tayini istenmişti. Özgeçmişinde özellik yoktu. Anne ve baba arasında akrabalık olmayan olgumuzun yapılan fizik muayenesinde; boy 174 cm, kilo 75 kg idi. (Annesi 160 cm boyunda, 85 kg ağırlığında ve babası 175 cm boyunda ve 78 kg ağırlığında) Fasiyal dismorfizmi yoktu; jinekomasti saptanmadı. Aksiller, pubik ve yüz kıllanması normaldi. Genital sistem muayenesinde penis normal boyutta, mea yapısı normal, sağ testis hacmi: 4cc, sol testis hacmi: 3 cc saptandı. Epididimleri ve vaz deferensleri mevcuttu. Olgunun semen analizinde azoospermi saptandı. Hormon profilinde ise FSH: 37,1 mIU/ml (normal aralığı: 1,37–13,58), LH: 13,7 mIU/ml (normal aralığı: 1,8–8,16) ve Testosteron: 1,93 ng/ml (normal aralığı: 1,66–8,77 saptandı. Konvansiyonel kromozom analizi sonucunda 47,X,i(Xq),Y kromozom kuruluşu saptandı.

## TARTIŞMA

Klinefelter sendromu ilk defa 1942'de Klinefelter tarafından jinekomasti, azoospermi ve idrarda artmış FSH sekresyonu gösteren 9 vakada bildirilmiştir<sup>7</sup>. 1959'da Jacobs ve Strong bu sendromun kromozomal bir hastalık olduğunu ve 47,XXY kromozom yapısını tespit etti<sup>6</sup>. Belirgin fenotipik farklılıkları olmamakla birlikte uzun boy, önükoid vücut yapısı, jinekomasti, azalmış testis volümü, yetersiz yüz ve pubik kıllanma, kişilik ve davranış problemleri sıklıkla tanı konduktan sonra dikkat çekmektedir. Klinefelter sendromlu bireyler zeka olarak normaldir. Klinefelter sendromlu olgular germ hücre gelişimindeki bozukluk nedeniyle hemen daima infertildir ve sıklıkla infertilite nedeniyle başvururlar. Testisler puberteye kadar normal büyüklüktedir ve mikroskopik olarak normaldir, fakat pubertede büyüme gerçekleşmez. Klinefelter sendromlu

bireylerde dişilerdekine benzer yağ dağılımı, ince ses veya vücut kıllanmasında belirgin azalma sık olmamakla birlikte bazı olgularda görülebilir. Yüz kıllanması olguların % 60-90'ında azalmıştır. Jinekomasti puberteden sonra gelişir ve yaklaşık % 50'sinde mevcuttur<sup>5</sup>. Klinefelter sendromlu bireylerde otoimmün hastalıkların (Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit, Sjögren sendromu gibi) insidansının arttığı bildirilmiştir<sup>8,10</sup>. Meme kanseri insidansının normal erkeklere kıyasla 66 kat arttığı ve normal kadınların riskine yaklaştığı belirtilmiştir<sup>5</sup>. Olguların %20'sinde konjenital malformasyonlar bildirilmiştir fakat bu hastalığa özgü malformasyon yoktur. Olguların yaklaşık % 15-20'sinde karyotip mozaiktir. Bu mozaik hasta grubunda fenotip değişkendir; bazılarında normal testiküler gelişim olabilir. Diğer sayısal kromozom kuruluşları 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXYY olup kural olarak fazla X kromozomlarının sayısı arttıkça daha dismorfik, seksüel gelişim açısından daha geri (mikropenis, sekonder seks karakterlerinde belirgin gerilik, hipoplazik skrotum (%80), kriptorşidizm (%25) ve histolojik olarak hipoplazik Leydig hücreleri ve germ hücre aplazisi) ve daha ağır mental gerilikle (IQ 20-70 arası) seyreden bir fenotipe neden olurlar. Yapısal kromozom anomalisi olan Klinefelter olguları hakkında bilgiler yetersizdir. Biz burada literatürdeki diğer izokromozom Xq karyotipe sahip Klinefelter sendromlu olgular ile olgumuzun kıyaslamasını yaptık (tablo 1). 47,XXY ve 47,X,i(Xq),Y kromozom yapısındaki Klinefelter sendromlu hastalar arasında tek klinik farklılığın kısa boy olduğu öne sürülmüştür<sup>3,9</sup>. Bu da X kromozomunun p kolundaki büyümeden sorumlu henüz tanımlanmamış genlere bağlanmıştır. Fakat Arps ve arkadaşları yayınladıkları beş olguluk seride 47,X,i(Xq),Y kromozom kuruluşuna sahip Klinefelter sendromlu olguların normal boya sahip olduğunu belirtmişlerdir. Donlan ve Richer bu olgu-

lardaki kısa boyun etnik gruplarla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır<sup>39</sup>. Ayrıca X kromozomu p kolu üzerinde kısa boydan sorumlu SHOX (Short Sature Homeobox) geninin varlığı ve Turner sendromunda p kolu anomalilerinin kısa boy ile, q kolu anomalilerinin ise gonadal yetersizlikle ilişkili olması da bu kanıyı desteklemektedir.

Bizim olgumuz ile literatürdeki diğer olgular (Tablo 1) kıyaslandığında zeka konusunda bilgi verilmeyen 5 vaka dışında hepsinin zekası bizim olgumuz gibi normal saptanmıştır. Jinekomiasti açısından değerlendirdiğinde 16 vakanın üçünde hafif, ikisinde ise belirgin jinekomiasti varken (5/16), 8 vakada ise bizim olgumuzdaki gibi jinekomiasti saptanmadığı görülmektedir (kalan üç vakada ise bu konuda veri mevcut değildir). Gonadotropinler açısından, gonadotropin düzeyleri belirtilmemiş vakalar dışında (LH'ı bildirilmeyen 4, FSH'ı bildirilmeyen 2 olgu) tüm vakalarda bizim olgumuzdaki gibi gonadotropinleri artmış olarak saptandı. Testosteron, bildirilmeyen 4 olgu ve normal saptanan üç olgu dışında diğer olgularda (9/16) bizim olgumuzdaki gibi düşük bulunmuştur.

Yapısal kromozom anomalili Klinefelter sendromu olgularının insidansının tam olarak bilinmemesinin nedeni sınırlı sayıda olmasıdır. Fryns ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 569 Klinefelter sendromlu erkek olgunun sadece ikisinde i(Xq) anomalisi saptanmış ve sıklığı X kromozom polizomileri arasında 250'de 1 olarak verilmiştir (% 0,35)<sup>4</sup>. Arp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise insidansı iki kat yüksek saptanmıştır (% 0,87)<sup>1</sup>.

Sonuç olarak Klinefelter sendromunun genel özelliklerini hipergonadotropik hipogonadizm, uzun boy, küçük testisler ve sekonder seks karakterlerinin az gelişimi olarak belirleyebiliriz. Yapısal kromozom anomalisine bağlı Klinefelter sendromundan farklı olarak boy genellikle normaldir ve sekonder seks karakterlerinin gelişimi normale yakındır. Fakat olguların fenotipik özellikleri ve insidansı hakkında daha doğru bir ge-

nelleme yapılabilmesi için daha fazla olgu yayımına ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Arps S, Koske-Westphal T, Meinecke P, Meschede D, Nieschlag E, Harprecht W, Steuber E, Back E, Wolff G, Kerber S, Held KR: Isochromosome Xq in Klinefelter syndrome: report of 7 new cases. *Am J Med Genet* 1996; 64:580-582.
2. De Grouchy J, Turleau C: *Clinical Atlas of Human Chromosomes* 2nd Edition: 1984; 394-397.
3. Donlan MA, Dolan CR, Metcalf MJ, Bradley CM, Salk D: Trisomy Xq in a male: the isochromosome X Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet* 1987; 27:189-194.
4. Fryns JP, Kleczkowska A, Steeno O. Isochromosome Xq in Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 36:365-366.
5. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM: Klinefelter syndrome. *Syndromes of the Head and Neck* 2001; 4:62-65.
6. Jacobs PA, Strong JA: A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959; 183:302-303.
7. 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* 1942; 2:615-627.
8. 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* 2004; 45:341-344.
9. Richer CL, Bleau G, Chapdelaine A, Murer-Orlando M, Lemieux N, Cadotte M: A man with isochromosome Xq Klinefelter syndrome with lack of height increase and normal androgenization. *Am J Med Genet* 1989; 32:42-44.
10. Talal N: Systemic lupus erythematosus, autoimmunity, sex and inheritance. (Editorial) *New Eng J Med* 1979; 301: 838-839.