

KLİNEFELTER SENDROMU VE YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUK: OLGU SUNUMU

M. Ayhan CÖNGÖLOĞLU*, Tümer TÜRK BAY**

ÖZET

Klinefelter sendromu (47, XXY), birçok fiziksel ve nöropsikiyatrik anormallikler ile kendini gösteren, ilave bir X kromozomunun bulunduğu genetik bir bozukluktur. Algılama becerisi, sosyal mesajları anlama, sosyal mesajlar verebilme, dil ve dikkat gibi genel bilişsel becerilerdeki yetersizlik gibi artmış otistik özellikler gözlenebilmektedir. YGB ile ilgili genetik çalışmalar ve YGB deki erkek cinsiyet baskınlığının X kromozomu üzerindeki genlerin etyolojide etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu olgu sunumunda, konuşmasının yaşına göre geri olması, yönergelere uymaması, akranları ile ilişki kurma ve sürdürme becerisinin düşük olması nedeni ile ailesi tarafından getirilen 4 yaş 6 aylık bir olgunun eş zamanlı Klinefelter sendromu ve YGB tanısı alma süreci sunulmuştur. Amacımız hem bu sendromda sık gözlenen otistik belirtileri gözden geçirmek hem de x kromozom anomalilerinin otistik bulgular üzerine etyolojik önemini vurgulamaktır. Bu makalede Klinefelter sendromu ile otizm birlikteliği olan bir olgu sunulmuş ve ilave X kromozomunun otizm etyolojisindeki rolü tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Klinefelter sendromu, yaygın gelişimsel bozukluk, X kromozomu

SUMMARY: KLİNEFELTER'S SYNDROME AND PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS: A CASE REPORT

Klinefelter's syndrome (47, XXY), a genetical disorder characterized by the presence of an additional X chromosome, neuropsychiatric symptoms are often seen beside of typical physical features. Difficulties in social interactions (i.e., the ability to perceive, understand and express social signals, language and attention) and autism, has been reported for this population. The genetic studies related to pervasive developmental disorder (PDD) and the known predominance of male gender in PDD make us consider that genes on the X chromosome may have a role in the etiology of PDD. In this case report, diagnostic process of a 4 years and 6 months old Klinefelter's syndrome and PDD who had been admitted to our psychiatry unit because of speech delay, insufficiency to obey the instructions, inability to make and sustain friendship with his companions was explained. The aim of this case report was both to review the common autistic findings and to emphasize the importance of etiologic importance of X chromosome abnormalities on autistic findings.

Key words: Klinefelter's syndrome, pervasive developmental disorder, X chromosome

GİRİŞ

Yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB) erken çocukluk döneminde başlayan sosyal beceri, dil gelişimi ve davranış alanında uygun gelişmeme veya kaybın olduğu bir grup nöropsikiyatrik bozukluktur. YGB olgularının %90'ında etyolojik etmen gösterilemezken (idiopatik), yaklaşık %5-10 olguda çevresel bir etmen, tek gen bozukluğu veya kromozom anomalisi tanımlanmaktadır (Barton ve Volkmar 1998). Etiyolojinin saptanmasına yönelik yapılan en geniş epidemiyolojik çalışma Finlandiya'da 16 yaş altı 152732 çocuk ve ergenin katıldığı bir alan çalışmasıdır. Bu çalışmada otistik bozukluk için DSM-IV tanısı ölçütlerini karşılayan 187 çocukta etyolojik etmenler araştırılmıştır. Bu olguların %12.3'ünde

tanımlanabilen bir tıbbi veya genetik bozukluk saptanmıştır (Kielinen ve ark. 2000). Bu araştırma ayrıntılandırıldığında; tanımlanan tıbbi bozukluklar; epilepsi, hidrosefali, fetal alkol sendromu ve serebral palsidir. Olguların %8.6'sında işitme bozuklukları, %3.7'sinde ise ileri derecede görme bozuklukları belirlenmiştir. Çalışmada Down sendromu, frajil X sendromu, Klinefelter sendromu, XYY sendromu, 17'nci kromozomda delesyon ve mitokondriopati tanımlanan genetik bozukluklardır (Kielinen ve ark. 2004).

Yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları sonucunda birçok psikiyatrik bozukluk gibi otistik bozuklukta da genetik yatkınlığın bulunduğu kanıtlanmıştır (Pehlivan Türk ve ark. 2003). Moleküler genetik araştırmalar ile otizmden sorumlu olan genler belirlenmeye çalışılmaktadır. Otizmden sorumlu olduğu varsayılan birçok gen tanımlanmaktadır. Bunlar; 2q, 3q, 7q,

*Yrd. Doç. Dr., GATA Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

**Doç. Dr., GATA Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

6, 13q, 15q, 16p, 17q ve cinsiyet kromozomları üzerindedir (Folstein ve Rosen-Sheidley 2001). Ancak, otizmin bütün özellikleri ve şiddeti ile belirmesi için birkaç genin bozuk olması gerekmektedir. Etyolojinin belirli olduğu ikincil otizmin gözlenebileceği tek gen bozuklukları arasında; frajil X sendromu, tuberoskleroz, fenilketonüri, Rett Sendromu, Nörofibromatozis I, Sotos sendromu, Joubert sendromu ve Smith-Lemli-Opitz sendromu bulunmaktadır (Reddy 2005). İkincil otizmin gözlenebileceği kromozom anomalileri YGB olan bireylerin yaklaşık %1.7-4.8'inde gözlenmektedir (Gillberg 1998). Kromozom anomalileri kapsamında; dengelenmemiş translokasyonlar, inversiyonlar, ringler, delesyonlar ve duplikasyonlar söz konusudur. Nadiren birden fazla kromozom anomalisi bildirilmiştir. Çalışmalarda 15q duplikasyonu, 18q, Xp, 2q kromozomlarında delesyonlar ve cinsiyet kromozomu anomalileri bildirilmiştir (Klinefelter sendromu, Turner sendromu) (Gillberg 1998, Reddy 2005). Down sendromunda da otizm beklenenden daha yaygındır. Bir çalışmada insidans en az %7 olarak bildirilmiştir (Kent ve ark. 1999).

YGB erkek çocuklarda kız çocuklarına oranla 3-5 kez daha fazladır (Ritvo ve ark. 1989, Bolton ve ark. 1994). Bu durum X kromozomu üzerindeki genlerin etyolojide doğrudan veya dolaylı olarak etkili olduğunun bir göstergesi olabilir. Birçok genetik araştırmada otizm ile X kromozom lokusu arasında belirgin bir ilişki gösterilememiş olsa da (Risch ve ark. 1999, Buxbaum ve ark. 2001) diğer çalışmalarda bu kromozom üzerinde sorumlu tutulabilecek lokuslar olduğuna yönelik kanıtlar ileri sürülmüştür (Hallmayer ve ark. 1996). Ek bir X kromozomu olması ile karakterize Klinefelter sendromu (47, XXY) birçok fiziksel ve nöropsikolojik anormallikler ile kendini göstermektedir (Lanfranco ve ark. 2004). Bu makalede Klinefelter sendromu ile otizm birlikteliği olan bir olgu sunulmuş ve ek X kromozomunun otizm etiyolojisindeki rolü tartışılmıştır.

OLGU

Kimlik: CBE, 4 yaş 6 aylık, ailenin iki erkek çocuğundan küçük olanıdır.

Anne Babanın Yakınmaları: Konuşmasının yaşına göre geri olması, yönergelere uymaması,

akranları ile ilişki kurma ve sürdürme becerisinin düşük olması.

Özgeçmiş: 30 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden miadında ve sezeryan ile doğmuştur. Doğum sırasında biraz siyanoze olduğu ve geç ağladığı belirtilmektedir. Gebelik sırasında enfeksiyon tanımlanmamaktadır. Doğum sonrası dönemde sarılık ve enfeksiyon öyküsü bulunmamaktadır. Başını dik tutması ve desteksiz oturması beklenen zamanda olmuş ve 18 aylıkken yürümüştür. İlk kelimelerini ne zaman söylediği aile tarafından hatırlanmamaktadır. Halen çok az sayıda kelime konuşabilmektedir. Tuvalet eğitimi kazanmamıştır.

Aile Öyküsü: Baba 40 yaşında, üniversite mezunu ve ordu mensubudur. Anne 34 yaşında, yüksekokul mezunu ve ev hanımıdır. İki çocuklu çekirdek ailedir. Anne baba arasında akrabalık bağı yoktur. Anne ve baba dışadönük ve çocuklarıyla ilgili ebeveynlerdir. Amca ve babanın dayısında konuşma gecikmesi öyküsü vardır. Bunun dışında nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar için aile öyküsü bulunmamaktadır.

Klinik Görüşme ve Gözlem: GATA Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine ilk görüşmeye konuşmadığı ve yönergelere uymadığı için 3 yaş 10 aylıkken getirildi. Toplam 3-4 kelime konuşuyor, fakat kelimeleri anlamlarına uygun olarak ifade etmiyordu. İsmiyle çağrıldığında nadiren bakıyordu. "Hayır" ve "dur" komutları dışındaki yönergelere uymadığı ifade ediliyordu. Sosyal iletişim ve etkileşimi kısıtlıydı. Arkadaş ilişkisi kurmuyordu. Anne babadan ayrılırken çok fazla tepki göstermiyordu. Mimik ve jestleri kullanmakta ve anlamakta kısıtlılıkları vardı. Parmağıyla işaret etmesi yoktu. İsteklerini anne-babanın elinden tutup götürerek yapıyordu. Kurgusal ve hayali oyun oynamıyordu. Yetişkinlerin davranışlarını taklit etmiyordu. Belirgin tekrarlayıcı davranışı yoktu, ancak dönen nesnelere ilgisi fazlaydı ve oyuncak arabaları ters çevirip uzun süre tekerleklerini döndürüyordu. Mastürbasyon tarzında basmakalıp davranışları vardı. Yüksek seslere çok fazla tepki veriyordu. Uykusu düzensiz ve azdı.

Fizik Muayene: Görünüş olarak dismorfik özellik saptanmadı. Diğer sistem ve nörolojik muayenelerinde anormal bulgu yoktu.

Yapılan psikiyatrik görüşme ve gözlemler sonucunda "yaygın gelişimsel bozukluk" tanısı konulan CBE'ye biyokimyasal tetkikler planlandı ve çocuk nörolojisinden bu hasta için konsültasyon istendi. Çocuk nörolojisi uzmanı gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda yaptıkları bir araştırma nedeniyle genetik olarak inceleme istedi.

Bir yıl sonraki son psikiyatrik görüşmede (Eylül 2006); sözcük dağarcığının arttığı ve iki sözcükten oluşan birkaç cümlecik konuşabildiği dikkati çekiyordu. İsmiyle çağrıldığında bakıyordu. Birkaç vücut organını sorulduğunda gösterebiliyordu. Arkadaş ilişkisi kısmen kurabiliyor ve onların arkasından koşturuyordu. Bazı oyunları oynayabilmesine karşın, kurgusal oyun yeterince oluşturamıyordu. Nesnelere döndürme tarzında tekrarlayıcı davranışları artmış ve kendi etrafında dönme tarzında stereotipi eklenmişti. Aile son aylarda ek olarak kreş eğitimine başlatmıştı. Yoğun stereotipleri ile başa çıkmaya yönelik olarak risperidon 0.25 mg/gün tedavisi başlandı.

Ankara Gelişim Tarama Envanteri (12.09.2006): Takvim yaşı 4 yaş 6 ay, genel gelişimi 18-19 ay, dil-bilişsel gelişimi 17-18 ay, ince motor gelişimi 20-21 ay, kaba motor gelişimi 22-23 ay ve sosyal beceri-öz bakımı 18-20 ay düzeyinde saptanmıştır.

Biyokimyasal ve Genetik Analiz: Rutin biyokimyasal tetkikleri, idrar aminoasit kromatografisi ve tiroid hormon düzeyleri normal bulundu. Sitogenetik analiz raporunda (10.08.2006) 47, XXY (Klinefelter sendromu) saptandığını belirtmektedir.

Beyin Görüntüleme: Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (15.11.2005) lateral ventrikül anterior hornları komşuluğunda her iki paryetal posterior kortekste fokal milimetrik demiyelinizasyon alanları gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Klinefelter sendromu erkeklerde ek bir X kromozomu olması ile karakterizedir. 47, XXY kromozom yapısı birçok fiziksel ve nöropsikolojik anormallikler ile kendini göstermektedir (Lanfranco ve ark. 2004). Bu anormallikler içinde; kısırılık, düşük testosteron düzeyleri gibi fiziksel bulgular, konuşma-dil bozuklukları ve sosyal

işlevsellikte düşüklük gibi sorunlar bildirilmektedir (Geschwind ve ark. 2000).

Klinefelter sendromu 1:500 insidans ile en sık görülen kromozomal anomalilerdendir. Azospermik infertil erkeklerde Klinefelter sendromu %14'lük görülme sıklığı ile en yaygın erkek hipogonadizm formudur (Philip ve ark. 1976, Perwein 1984).

Sosyal bilişsel süreçler kapsamında; algılama becerisi, sosyal mesajları anlama, sosyal mesajlar verebilme, dil ve dikkat gibi genel bilişsel becerilerdeki yeterlilik kastedilmektedir (Pinkham ve ark. 2003). Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında Klinefelter sendromu olan bireylerde sosyal becerileri daha alt seviyelerde bulunmaktadır (Scourfield ve ark. 1999) ve bu güçlükler sosyal bilişsel süreçlerdeki yetersizliklere bağlıdır.

Klinefelter sendromunda bildirilen artmış otistik özellikler, X kromozomunun sosyal bilişsel kayıpla giden psikiyatrik bozukluklar ile ilişkisine işaret edebilir (DeLisi ve ark. 1994, van Rijn ve ark. 2005). YGB'nda gözlenen erkek cinsiyet baskınlığı (Bolton ve ark. 1994) X kromozomu üzerindeki genlerin etyolojide etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bunu destekleyen önemli çalışmaların birisinde; birden fazla otizm olgusuna sahip olan 38 ailenin 35'inde X kromozomu üzerinde mikrosatelit belirteçler bildirilmektedir (Vincent ve ark. 2005). Bu çalışmanın sonuçları her ne kadar otizmin tamamen X genine bağlı oluşan bir bozukluk olduğunu göstermese de bu genlerin etyolojide etkili olduğunu göstermektedir. Bunu destekler şekilde X kromozomu (Xq28) üzerinde oluşan bir genetik mutasyonun (MECP2) YGB spektrumu içinde yer alan Rett sendromu ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiştir (Beyer ve ark. 2002, Carney ve ark. 2003). Ayrıca, X kromozomu üzerinde yer alan, serotoninin hücre içinde taşınması ile ilgili bir maddenin sentezi ile ilgili genlerde hataya sık rastlanmıştır. GRPR (Gastrin Releasing Peptide Receptor) adlı bu gen hem sindirim sistemi hormonlarını düzenlemekte, hem de erken dönemde beyin gelişimini etkilemektedir (Roesler ve ark. 2006).

Sizofreni ile ilgili araştırmalarda amigdala anormalliklerinin saptandığı, bunun X kromozomu-

na bağlı bir endofenotip olabileceği ve bu bozuklukta gözlenen sosyal bilişsel kayıplarla bu durumun bağlantılı olma olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir (Buxbaum ve ark. 2001). Amigdala beyinin "duygu motoru"dur. Amigdala duyguların ifade edilmesi, anlaşılması ve sosyal ilişkilerin düzenlenmesinde büyük rol oynamaktadır (LaBar ve Cabeza 2006). Klinefelter sendromu olan erkeklerle yapılan beyin manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları amigdala yapısal anormallikler olduğunu göstermektedir (Shen ve ark. 2004). Otistik bozukluk etyolojisinde de "amigdala kuramı" ileri sürülmektedir. Munson ve arkadaşları (2006) yaptıkları beyin görüntüleme çalışmasında 3-4 yaşında daha büyük sağ amigdala olan otistik bozukluğu olan çocukların 6 yaşında klinik gidişlerinin daha kötü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Amigdalanın yapısal ve işlevsel özellikleri ile cinsiyet kromozomları arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma bulunduğu göz önüne alındığında Klinefelter sendromu-otistik bozukluk-X kromozomu ilişkisi kuramı daha güçlenmektedir. Ancak bu kuramı destekleyecek verilerin en önemli kısıtlayıcı yönü Klinefelter Sendromu olan birçok erkeğin tanı almadan yaşamlarını sürdürüyor olmasıdır (Bojesen ve ark. 2003). Belki de YGB spektrumu içinde yer alan bir tanı ile takip ettiğimiz hastaların içinde atlanmış Klinefelter sendromu olan erkekler mevcuttur ve yazındaki bu iki bozukluğun birlikteliğini gösteren olgu sayısının azlığı buradan kaynaklanmaktadır. Olgu sayısındaki azlığın en önemli nedeni küçük yaşlarda testosteron hormonunun seviyesinin düşük olmasına bağlı ortaya çıkan infertilite ve testislerde küçüklük gibi dismorfik özellikler ortaya çıkmadığı için Klinefelter sendromu tanısı koyduracak özel bir bulgu bulunmamasına bağlı tanı atlamalarıdır. Ancak, yaş artışı ile birlikte belirginleşen fiziksel görünümdeki değişiklikler (kol ve bacakların gövdeye oranla daha fazla uzaması, kadınımsı kalça çıkıntıları), küçük testisler, jinekomasti, ses inceliği ve cinsiyete özgü kıllanmadaki aksaklıklar tanı koymayı kolaylaştırmaktadır. Tanı ne kadar erken konursa ileri yaşlarda bu gençleri bekleyen psikososyal sorunlara yönelik önlemler o kadar erken dönemde alınmaya başlanabilir.

Özellikle atipik klinik özellikler gösteren YGB olgularında genetik incelemelerin yapılması,

Klinefelter sendromu gibi genetik hastalıkların erken tanınması ve buna yönelik tedavi yaklaşımlarının uygulanmasına olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Barton M, Volkmar F (1998) How commonly are known medical conditions associated with autism? *J Autism Dev Disord* 28:273-278.

Beyer KS, Blasi F, Bacchelli E ve ark. (2002) Mutation analysis of the coding sequence of the MECP2 gene in infantile autism. *Hum Genet* 111:305-309.

Bojesen A, Juul S, Gravholt CH (2003) Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 88:622-266.

Bolton P, Macdonald H, Pickles A ve ark. (1994) A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 35:877-900.

Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ ve ark. (2001) Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 68:1514-1520.

Carney RM, Wolpert CM, Ravan SA (2003) Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder. *Pediatr Neurol* 28:205-211.

DeLisi LE, Friedrich U, Wahlstrom J ve ark. (1994) Schizophrenia and sex chromosome anomalies. *Schizophr Bull* 20:495-505.

Folstein SE, Rosen-Sheidley B (2001) Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet* 2:943-955.

Geschwind DH, Boone KB, Miller BL ve ark. (2000) Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 6:107-116.

Gillberg C (1998) Chromosomal disorders and autism. *J Autism Dev Disord* 28:415-425.

Hallmayer J, Hebert JM, Spiker D ve ark. (1996) Autism and the X chromosome. Multipoint sib-pair analysis. *Arch Gen Psychiatry* 53:985-989.

Kent L, Evans J, Paul M ve ark. (1999) Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 41:153-158.

Kielinen M, Linna SL, Moilanen I (2000) Autism in Northern Finland. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 9:162-167.

Kielinen M, Rantala H, Timonen E ve ark. (2004) Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder: a population-based study. *Autism* 8:49-60.

CÖNGÖLOĞLU VE TÜRK BAY

LaBar KS, Cabeza R (2006) Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci* 7:54-64.

Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E (2004) Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364:273-283.

Lundsteen PC, Owen D, Hirschhorn K (1976) The frequency of chromosome aberrations in tall men with special reference to 47, XYY and 47,XXY. *Am J Hum Genet* 28, pp. 404-411.

Munson J, Dawson G, Abbott R ve ark. (2006) Amygdalar volume and behavioral development in autism. *Arch Gen Psychiatry* 63:686-693.

Pehlivan Türk B, Bakkaloğlu B, Ünal F (2003) Otistik bozukluk etyolojisi: genetik etkenler. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 10:88-96.

Perwein E (1984) Incidence of Klinefelter's syndrome. H-J Bandmann ve R Breit, (eds), *Klinefelter's syndrome içinde*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, s.8-11.

Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO ve ark. (2003) Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:815-824.

Reddy KS (2005) Cytogenetic abnormalities and fragile-x syndrome in autism spectrum disorder. *BMC Medical Genetics* 6:3.

Risch N, Spiker D, Lotspeich L ve ark. (1999) A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 65:493-507.

Ritvo ER, Jorde LB, Mason-Brothers A ve ark. (1989) The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: recurrence risk estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry* 146:1032-1036.

Roesler R, Henriques JA, Schwartzmann G (2006) Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target for psychiatric and neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 5:197-204.

Scourfield J, Martin N, Lewis G, McGuffin P (1999) Heritability of social cognitive skills in children and adolescents. *Br J Psychiatry* 175:559-564.

Shen D, Liu D, Liu H ve ark. (2004) Automated morphometric study of brain variation in XXY males. *Neuroimage* 23:648-653.

van Rijn S, Aleman A, Swaab H ve ark. (2005) Neurobiology of emotion and high risk for schizophrenia: role of the amygdala and the X-chromosome. *Neurosci Biobehav Rev* 29:385-397.

Vincent JB, Melmer G, Bolton PF ve ark. (2005) Genetic linkage analysis of the X chromosome in autism, with emphasis on the fragile X region. *Psychiatr Genet* 15:83-90.