

Barr-Shaver-Carr Sendromu (48,XXXY)

BARR-SHAVER-CARR SYNDROME (48,XXXY): CASE REPORT

Dr. Gökhan YILDIRIM,^a Dr. Halil ASLAN,^a Dr. Kemal GÜNGÖRDÜK,^a Dr. Yavuz CEYLAN^a

^aPerinatoloji Kliniği, İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Özet

Klinefelter Sendromu (47, XXY), yenidoğan erkek bebeklerin yaklaşık 1/600'ünde görülür. Klinefelter varyantı olarak bilinen 48, XXXY karyotipi ise 1/50 000 oranında görülen çok nadir bir anomalidir.

Kırk yaşında annenin yapılan ultrasonografisinde, hipertelorizm ve atrofik genital yapılar tespit edildi. Amniyosentez sonrası yapılan karyotip analizi 48, XXXY olarak tespit edildi. Aileye olası postnatal komplikasyonlar anlatıldı. Anne ve babanın isteği ve onayı sonucu gebelik terminasyonu uygulandı.

İleri yaşlarda çocuk istemi olan çiftlerde kromozomal anomali-lerin olabileceği akla getirilmelidir ve ailelere genetik danışmanlık önerilmelidir. Gebeler perinatoloji kliniklerinde takip edilerek anomali fetusun erken tanısı yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Klinefelter sendromu, gebelik

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:469-472

Abstract

Klinefelter Syndrome (47, XXY) is detected in about 1 of 600 newborn males. 48, XXXY karyotype known as the variant of Klinefelter Syndrome, is a rare anomaly occurs in one of 50 000 newborn infants.

In an obstetric ultrasonography of 40 year old mother, hypertelorism and atrophic genitalia were identified. The karyotype analysis finding after the amniocentesis was 48, XXXY. Potential postnatal complications were explained to the family. By the desire and free will of the family, pregnancy was terminated.

It must be kept in mind that advanced aged couples with desire of children might experience chromosomal abnormalities and must be advised genetic counseling. Early diagnosis of anomalous fetus can be made in perinatology outpatient clinic follow ups.

Key Words: Klinefelter syndrome, pregnancy

Klinefelter sendromu (KS), ilk kez 1942 yılında Dr. Harry Klinefelter ve ark.nın dokuz erkek hastada, vücut ve yüzde kıllanma azlığı, küçük ve sert testisler, gelişmiş meme dokusu ve infertilite gibi ortak belirtiler bulunduğunu saptamaları sonucu tanımlanmıştır. 1959 yılında ise bu sendroma sahip erkeklerde ekstra bir X kromozomu bulunmuştur.¹

Tahmini insidans yenidoğan erkek çocuklarda 1/500-700 arasındadır. Mayotik non-disjunction sonucu oluşan non-mozaiik 47 XXY karyotipi en sık bildirilen Klinefelter sendrom karyotipidir.

Klinefelter sendromunda daha nadir görülen karyotip formları ise 48, XXYY; 48, XXXY; 49, XXXXY şeklindedir. Çok nadir görülen bu karyotip formlarının sırasıyla görülme sıklığı şu şekildedir; 1/17.000, 1/50.000, 1/85.000.²

Burada amniyosentez sonrası tanısı konulan 48, XXXY olgusu literatür gözden geçirilerek sunulmuştur.

Olgu Sunumu

40 yaşında, gravida 10, parite 3, abort 6, yaşayan 2, ikinci derece akraba evliliği tanımlayan olgu 22. gebelik haftasında antenatal polikliniğimize başvurdu. Antenatal testlerinde patolojik bir bulgu saptanmadı. İkili veya üçlü test yaptırmamıştı. Yapılan ultrasonografisinde atrofik genital yapı, hipertelorizm ve polihidroamnios saptandı (Resim 1, 2). Aile öyküsünde tüm aile bireyleri sağlıklı olarak değerlendirildi. Aileye genetik da-

Geliş Tarihi/Received: 10.02.2007 Kabul Tarihi/Accepted: 09.04.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Kemal GÜNGÖRDÜK
İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Perinatoloji Kliniği, İSTANBUL
maidenkema@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri



Resim 1. Atrofik genital yapının ultrasonografik görüntüsü.



Resim 2. Hipertelorizmin ultrasonografik görüntüsü.

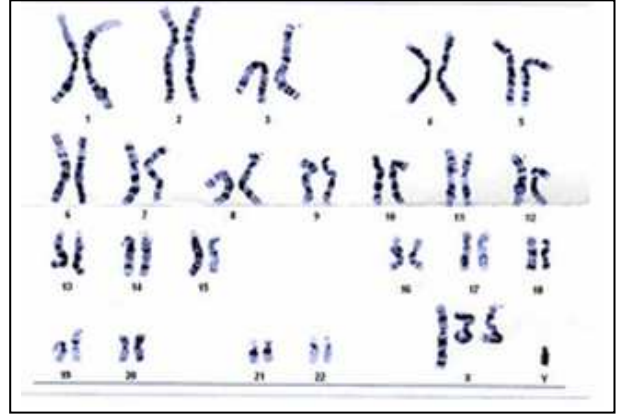
nışma sonrası amniyosentez önerildi. Karyotipik incelemesi 48, XXXY olarak tespit edildi (Şekil 1). Etik kurulda tartışılan olguya, anne ve babanın isteği ve onayı sonucu gebelik terminasyonu uygulandı. Vajinal misoprostol uygulanarak doğum yaptırılan fetus, otopsi yapılmak üzere patoloji laboratuvarına gönderildi. Otopsi incelemesinde, makroskopik olarak 950 g ağılığında, baş topuk uzunluğu 30 cm, baş makat uzunluğu 20 cm olan fetusta oribitalar arası mesafenin artmış olduğu ve dış genital yapıların atrofik olduğu tespit edildi (Resim 3, 4). Göğüs ve karın boşluğundaki organlar normal anatomik yerleşimli idi. Üst ve alt ekstremiteler normal görünümde idi.

Tartışma

Kromozom anormallikleri, embriyolojik ölümlerin %50'sini, fetal kayıpların %5-7'sini, ölü doğumların ve neonatal ölümlerin %6'sı ile %11'ini ve canlı doğumların %0.9'unu oluşturur.³ Kromozom anomalileri içinde en sık görülenler anöploidilerdir.

Mayotik non-disjunction sonucu oluşan non-mozaik 47, XXY karyotipi en sık bildirilen Klinefelter sendrom karyotipidir. Daha az oranda 46, XY/47,XXY; 46, XY/48XXYY; 45, X/46XXY şeklinde ve daha da nadir olarak 48, XXXY; 49 XXXXXY veya bunların mozaik biçimlerine rastlanmaktadır.⁴

Sendromun oluşmasına neden olan ekstra X kromozomu %54 olguda maternal, %46 olguda da



Şekil 1. Olgunun sitogenetik analiz raporu.



Resim 3. Atrofik genital yapıların makroskopik görünümü.



Resim 4. Hipertelorizmin makroskopik görünümü.

paternal orjinlidir. Birinci ya da ikinci maternal mayotik bölünmedeki kromozom ayrılmaması sonucu ya da fertilizasyondan sonraki bir mitotik kusurdan oluşabilir. Birinci paternal mayotik bölünme sonucunda XY spermiumların oluşması sonucunda da meydana gelebilir. Olgularda ortalama maternal ve paternal yaş ilerlemiştir.⁵

Kromozomal hastalıklar aile bireylerinde dengeli translokasyon taşıyıcılığı ya da anne yaşı ile bağlantılı olabilir.^{3,5} Dengeli translokasyon taşıyıcısı olan ebeveynlerin hasta çocuk sahibi olma riskleri vardır ve bu çiftlerin kromozom analizlerinin yapılması gerekmektedir. Bizim vakamızda ise anne yaşının çok ileri olması ve ailenin başka çocuk istememesi nedeniyle ebeveynlere kromozomal analiz yapılmamıştır.

Klasik Klinefelter hastalarında zeka çoğu kez normaldir. Çocukluk çağında belirgin bir somatik bulgu olmadığından genellikle ergenlikten sonra tanımlanabilirler. Bazı hastalarda subnormal zeka, davranış ve uyum sorunları çıkabilir. Hastaların bir kısmında hipospadias ve kriptorşidi görülse de sık değildir. Ergenlik genellikle gecikir. Penis normalden biraz küçük olabilir. Testisler küçük ve serttir. Erişkin yaşlarında uzun boylu ve uzun bacaklı bir yapı gösterirler. Vücut kıllarında seyreklik vardır. Hastaların yaklaşık yarısında jinekomasti görülür. Genelde infertil kalırlar.⁵

Klinefelter Sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda, obezite, glukoz intoleransı ve diabetes

mellitus sıklığında artış olduğu gözlenmiştir.⁶ Diyabet dışında bu hastalarda tiroid bozuklukları, peptik ülser, pulmoner amfizem, venöz tromboembolik hastalıklar ve osteoporoz sıklığının genel popülasyona göre artmış olduğu bulunmuştur.^{7,8} Hasle ve ark. yaptıkları çalışmada, Klinefelter Sendromlu hastalarda, ekstra gonadal germ hücreli tümörlerin görülme sıklığının arttığını bildirmişlerdir.⁹ Keung ve ark. ise Klinefelter Sendromlu hastalarda lösemi ve lenfoma sıklığının da arttığını rapor etmişlerdir.¹⁰

Klinefelter varyantları olarak adlandırılan 48, XXYY; 48, XXXY; 49, XXXXY ve 49, XXXYY tiplerinde ise semptomlar çok daha ağırdır. 48, XXYY en sık görülen Klinefelter varyant tipi iken 49, XXXXY en kötü prognozlu varyant formudur.¹¹

48, XXXY sendromu, Klinefelter Sendromunun ender görülen varyantlarından biridir. Barr-Shaver-Carr Sendromu olarak da adlandırılır.¹¹ Klinik semptom ve bulgular 47, XXY tipine göre daha ağırdır. Nedeninin hem paternal hem de maternal kromozom ayrılmaması olabileceği, kromozom ayrılmaması olgusunun arka arkaya birinci ve ikinci mayotik bölünmede ortaya çıkabileceği sanılmaktadır. Hastalarda, fasial anomaliler (hipertelorizm, epikantal fold, düşük kulak ve orta derecede prognatizm), iskelet anomalileri (dislokasyon, kifoz, skolyoz, radio-ulnar sinostoz, uzun radius, klinodaktili) görülür. Genital yapılar atrofiktir ve genellikle jinekomasti bulunur. Erişkin yaşlarda uzun boylu ve uzun bacaklı bir yapı gösterirler. Klasik tipe göre nöro-motor gelişim belirgin şekilde etkilenir. Yapılan çalışmalarda IQ düzeylerinin 40 ile 60 arasında olduğu rapor edilmiştir. Anlama algılama ve kişilik bozukluklarına sıklıkla rastlanır.¹²

Prenatal olarak Klinefelter Sendromu tanısı tıbbi tahliye endikasyonu değildir.¹³ Fakat bizim olgumuzda 48, XXXY tanısı konulmuştur. Olgumuzda, tıbbi tahliye kararı almamızın nedeni, 48 XXXY sendromunda KS'a göre daha ağır nöro-motor gelişim kusurları ve Klinefelter Sendromu'nda oluşabilecek komplikasyonların çok daha ilerleyici ve yıkıcı olmasıdır.

Sonuç olarak, 48, XXXY çok nadir görülen kromozom hastalıklarından biridir. Klinefelter

Sendromlu çocuklar ve onların aileleri ilerleyen dönemlerde birçok sorun ile karşı karşıya kalırlar. Poly-X Klinefelter Sendromları diye adlandırılan durumlarda ise bulgular çok daha ağır ve yıkıcı seyreder.⁵ Bu gibi durumlarla hekimlik yaşantımızın herhangi bir zamanında karşılaşabiliriz. Aileye gerekli genetik danışmanlık verip çocuğu doğurmaları halinde ne gibi problemlerle karşılaşacaklarını anlatmamız ve aile ile birlikte gebelik sürecini tartışmamız gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bojesen A, Juul S, Hojbjerg Gravholt C. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: A national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:622-6.
2. Cynthia M, William J. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med* 1998;158:1309-14.
3. Cunningham FG, Gant NF, Levend KJ. Genetics. In Williams Obstetrics. 21st ed New York: McGraw-Hill; 2001. p.939-73.
4. Kamischke A, Baumgardt A, Horst J, Nieschlag E. Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. *J Androl* 2003;24:41-8.
5. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364:273-83.
6. Ota K, Suehiro T, Ikeda Y, Arai K, Kumon Y, Hashimoto K. Diabetes mellitus associated with Klinefelter's syndrome: A case report and review in Japan. *Int Med* 2002;41:842-7.
7. Igawa K, Nishioka K. Leg ulcer in Klinefelter's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:62-4.
8. Van den Bergh JP, Hermus AR, Spruyt AI, Sweep CG, Corstens FH, Smals AG. Bone mineral density and quantitative ultrasound parameters in patients with Klinefelter's syndrome after long-term testosterone substitution. *Osteoporos Int* 2001;12:55-62.
9. Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer* 1995;71:416-20.
10. Keung YK, Buss D, Chauvenet A, Pettenati M. Hematologic malignancies and Klinefelter syndrome: A chance association? *Cancer Genet Cytogenet* 2002;139:9-13.
11. Barr ML, Shaver EL, Carr DH. An unusual sex chromatin pattern in three mentally deficient subjects. *J Ment Deficiency Res* 1963;3:78-87.
12. Milunsky, Jeff M. Prenatal Diagnosis of Sex Chromosome Abnormalities. In: Milunsky A ed. Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment. 5th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2004. p. 297-340.
13. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: Estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn* 1997;17:363-8.