

Klinefelter Sendromu ve Konjenital Aurikula Displazisi Birlikteliği

Association of Klinefelter Syndrome and Congenital Auricle Dysplasia: Case Report

Müşerref BAŞDEMİRCİ,^a
Mahmut Selman YILDIRIM,^a
Kayhan ÖZTÜRK,^b
Ayşe Gül ZAMANI^a

^aTıbbi Genetik AD,
Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi,
^bKulak Burun Boğaz Hastalıkları AD,
Selçuk Üniversitesi
Selçuklu Tıp Fakültesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 25.02.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 21.07.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Müşerref BAŞDEMİRCİ
Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik AD, Konya,
TÜRKİYE/ TURKEY
dr_m.b@hotmail.com

ÖZET Klinefelter sendromu, erkeklerde en sık görülen seks kromozom bozukluğudur. Hastalarda en az bir adet ekstra X kromozomu 46,XY karyotipine eklenmiştir. Bu sendromun tipik klinik özellikleri uzun boy, önikoid vücut yapısı, farklı seviyelerde hipogonadizm bulguları, jinekoma ve azalmış testis volümüdür. Ayrıca yarı damak, inguinal herni, kardiyak anomaliler gibi konjenital malformasyonlar da bu sendromda sıklıkla görülmektedir. Nadiren inmemiş testis, hipospadias gibi genitouriner anomaliler de görülebilmektedir. Aurikula displazisi ise sık görülen bir doğumsal malformasyon olmasına rağmen, literatürde Klinefelter sendromu ile birlikteliğinden bahsedilmemiştir. Bu çalışmada infertilite nedeni ile polikliniğimize başvuran ve konvansiyonel sitogenetik analiz sonucunda 47,XXY karyotipi ile Klinefelter sendromu tanısı konulan bir olguda aurikula displazisi varlığı sunulmuştur

Anahtar Kelimeler: Klinefelter sendromu; kulak; anotia

ABSTRACT Klinefelter syndrome is the most common sex chromosome disorder in males. At least one extra X chromosome was added to 46-XY karyotype in patients. Typical clinical features of this syndrome are tall stature, eunuchoid body habitus, various degrees of hypogonadal symptoms, gynecomastia and decreased testis volume. In addition, congenital malformations such as cleft palate, inguinal hernia, cardiac anomalies are observed frequently in this syndrome. Genitourinary abnormalities such as undescended testes, hypospadias are observed rarely. Although auricle dysplasia is a common congenital malformation, it was not mentioned associated with Klinefelters syndrome in the literature. In this article we present presence of auricle dysplasia in a patient who presented to our clinic because of infertility and diagnosed with Klinefelter syndrome as a result of 47-XXY karyotype on conventional cytogenetic analysis.

Key Words: Klinefelter syndrome; ear; anotia

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(4):348-51

Klinefelter sendromu, erkeklerdeki infertilite ve primer testiküler yetmezliğin en yaygın genetik nedenidir. Bu sendromda en az bir adet ekstra X kromozomu 46,XY karyotipine eklenmiştir.¹ Klasik formu olan 47,XXY kromozom kuruluşu hastaların %80'ini oluşturmaktadır. Geri kalan %20'sinde ise 47-XXY/46 XY mozaik yapı, X kromozomu yapısal anomalileri ve 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXYY; 49,XXXXY gibi varyant karyotiplere rastlanmaktadır.¹ En sık görülen cinsiyet kromozom anomalisi olan Klinefelter sendromunun görülme sıklığı her 500-1.000 yenidoğan erkek bebekte birdir. Bu vakalar tüm infertil hastaların %3-4'ünü, tüm azos-

doi: 10.5336/caserep.2016-51050

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

permik hastaların ise %10-12'sini oluşturmaktadır.² Klinik özellikleri testis volümünde azalma, hiper-gonadotropik hipogonadizm, jinekomasti, uzun ve dar vücut yapısı, öğrenme zorluğu, konuşma bozukluğu, dikkat güçlüğü, infertilite ve psikolojik problemlerle karakterizedir.³ Ayrıca, yapılan birtakım çalışmalarda, bu sendromda yarı damak, inguinal herni, kardiyak anomaliler gibi konjenital malformasyonların sağlıklı erkek çocuklara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır.³

Konjenital auriküler atrezi ise sık rastlanan doğumsal malformasyonlardanır. Erkeklerde ve sağ kulakta daha sık görülmektedir. Auriküler atrezilerin %50'si izole olup geri kalan %50'si genetik geçişli bir ve ikinci brankiyal anomalileriyle birlikte dir. Bu anomali hafif bir şekil bozukluğundan ciddi deformitelere kadar değişik düzeylerde görülebilmektedir.⁴ Bu çalışmada, infertilite nedeni ile polikliniğimize başvuran ve konvansiyonel sitogenetik analiz sonucunda 47,XXY karyotipi ile Klinefelter sendromu tanısı konulan bir olguda aurikula displazisi varlığı sunulmuştur.

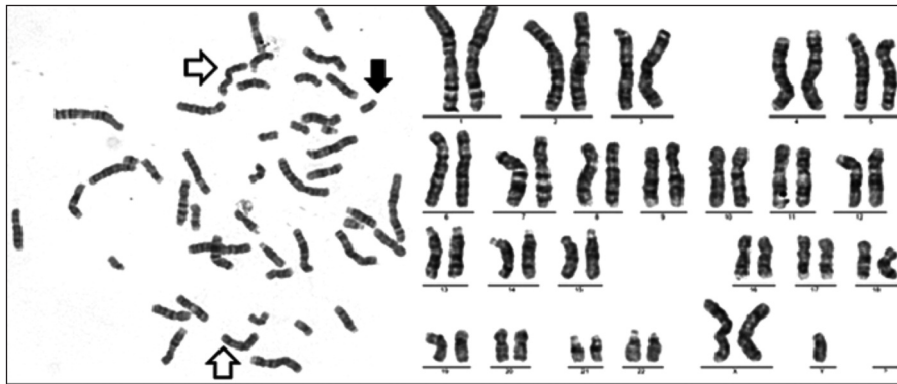
OLGU SUNUMU

Dört yıllık evli olan 29 yaşındaki erkek olgu, primer infertilite sebebiyle polikliniğimize başvurdu. Dış görünüşte uzun boy, bilateral jinekomasti, tek taraflı auriküler displazi, küçük testisin dışında önemli bir fizik muayene bulgusu yoktu (Resim 1). Spermogram analizinde azospermi saptandı. Bunun üzerine olguya periferik kandan kromozom



RESİM 1: Olgunun önden ve yandan görünümü.

analizi planlandı ve bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındı. Yapılan kromozom analizinde 47,XXY karyotipi sonucu ile olguya Klinefelter sendromu tanısı konuldu (Şekil 1). Olgunun endokrin laboratuvar çalışmasının erkek hipogonadizmi ile uyumlu olduğu görüldü. Testosteron: 74 folikül uyarıcı hormon [follicle-stimulating hormone (FSH)]: 18,99, [luteinizan hormon (LH)]: 36,5 idi. Ultrasonografik testis ölçümünde 2,5 cm olduğu saptandı. Kulaktaki malformasyonun incelenmesinde; kulak strüktürleri tanımlanamaz



ŞEKİL 1: Olgunun görüntü analiz sisteminden alınan metafaz plağının ve karyotipinin görünümü. Boyama için Giemsa boya kullanılmıştır. Siyah ok Y kromozomunu, beyaz oklar X kromozomlarını göstermektedir.



RESİM 2: Olgunun sağ dış kulak görünümü.

durumda küçük bir lobulus mevcuttu. Aurikulanın deri ve kıkırdak kalıntısından ibaret olduğu görüldü. Dış kulak yolu atrezisi mevcuttu. Altmann sınıflamasına göre Tip iki olarak değerlendirildi. Yapılan odiyometrik incelemede iletim tipi işitme kaybı mevcuttu. [Bilgisayarlı tomografi (BT)] sinde hipoplazik orta kulak kavitesi izlendi orta kulak kemikleri saptandı (Resim 2).

TARTIŞMA

Klinefelter sendromu, ilk kez 1942 yılında klinik olarak tanımlanmıştır. Bir endokrinolojist olan Klinefelter ve ark., o yıllarda infertilite, hipogonadizm, artmış idrar gonadotropinleri ve jinekomasti saptanan dokuz erkek hastayı yayınlamışlardır. Başlangıçta bu durumun nedeninin bilinmeyen bir endokrin hastalık olduğu düşünülmüştür.⁵ Daha sonra 1956 yılında Plunkett ve Barr, bu hastaların bukkal mukozasındaki hücrelerde Barr cisimciği olarak adlandırılan ekstra cinsiyet kromatin varlığını göstermişlerdir.⁶ 1959 yılında Jacobs ve Strong'un Klinefelter sendromlu erkeklerde fazladan bir X kromozomu olduğunu ortaya koymaları ile bu durumun kromozomal bir hastalık olduğu anlaşılmıştır.⁷ Olgumuz da infertilite şikâyeti ile başvurmuş olup, klinik muayenesinde hipogonadizm ve jinekomasti mevcuttu.

Hastalığın temel mekanizması, gametogenez esnasında mayoz bölünmede ayrılama nedeni ile sperm ya da ovumun normal seks kromozomu yanında fazladan X kromozomu taşımasıdır. Jacobs ve ark., mayoz bölünmedeki hataların hastaların %53'ünde paternal mayoz 1, %34'ünde maternal

mayoz 1, %9'unda ise maternal mayoz 2 kaynaklı olduğunu saptamış; %3'lük küçük bir kısmını ise postzigotik mitotik hataların oluşturduğunu belirlemişlerdir.⁷

Klinefelter sendromu, erkeklerde en sık görülen seks kromozom anomalisidir ve sıklığı yaklaşık 600 erkekte birdir. Bununla birlikte yapılan çalışmalar, günümüzde ileri baba yaşı nedeni ile hastalığın sıklığının giderek arttığını ortaya koymaktadır.⁸

Bu hastalar normal karyotipli bireylere göre dikkat çekecek düzeyde farklı fiziki özelliklere sahip olmadığından, tüm Klinefelter sendromlu hastaların yalnızca %25'ine tanı konula bilmekte ve bunların da hemen hemen tamamını infertilite nedeni ile başvuran hastalar oluşturmaktadır.⁹ Ayrıca, fenotipik özellikleri değişkenlik gösterdiğinden testis volümünde azalma haricindeki uzun boy, dar vücut yapısı, jinekomasti, kişilik ve davranış problemleri gibi özellikler tanı konulduktan sonra dikkat çekmektedir. Olgumuzun da tanı almasındaki en büyük etken infertilite şikâyetinin olması idi. Bununla birlikte uzun boy, jinekomasti, küçük testisler ve hipogonadizm varlığı Klinefelter sendromu ile uyumlu diğer bulgularıdır.

47,XXY karyotipine sahip klasik Klinefelter sendromlu bebeklerin doğumunda herhangi bir özellik görülmemesine rağmen, 48,XXXYY; 48,XXYY; 49,XXXYY; 49,XXXXY gibi varyant karyotipe sahip olan Klinefelter sendromlu hastalarda konjenital malformasyon sıklığının arttığı bildirilmiştir.¹⁰ Klinodaktili bu hastalarda en sık görülen malformasyon iken, bunu sırasıyla yarık damak, inguinal herni, kardiyak anomaliler ve radioulnar sinostoz izlemektedir.¹¹ Nadiren inmemiş testis, hipospadias gibi genitoüriner anomaliler de görülebilmektedir.¹¹ Bu hastalarda ilave cinsiyet kromozom miktarı ile fenotipin şiddeti arasında doğrudan bir ilişki olduğu kabul edilmektedir.¹² Aurikula displazisi ise yaygın görülen konjenital malformasyonlardan biri olmasına rağmen, daha önce literatürde Klinefelter sendromu ve aurikula displazisi birlikteliği tanımlanmamıştır.

Aurikula atrezisi dış kulak yolu gelişimsel defektine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır ve genellikle

mikroti ile birliktelik göstermektedir. Hastalarda orta kulak ve kemikçik anomalileri de bulunmaktadır.¹³ Genellikle %79-93 oranında tek taraflıdır ve sıklıkla sağ taraf etkilenmektedir. Bu hastalarda etkilenmemiş kulakta işitme normal sınırlardadır.¹³ Olgumuzda da dış kulak yolu atrezisine ilaveten hipoplazik orta kulak kavitesi ve orta kulak kemiklerinin yokluğu mevcuttu. Literatür ile uyumlu olarak olgumuzdaki iletim tipi işitme kaybı tek taraflı idi.

Auriküler displazilerin genetik sendromlarla ilişkili olduğu bilinmesine rağmen Klinefelter sendromunda tipik olarak böyle bir özellik mevcut değildir. Trizomi 18, 21, 22, 13 gibi kromozomal sendromlarla birlikte, 4p, 5p, 18p, 18q ve 22q 11,2 kromozomal bölge kayıplarında da mikroti varlığından bahsedilmektedir.¹⁴ İyi tanımlanmış tek gen hastalıklarında mikroti önemli bir klinik bulgudur. Örneğin; *SIX1* ve *EYAI* gen mutasyonları sonucu ortaya çıkan Brankio-otik sendrom, *SIX5* ve *EYAI*

gen mutasyonları sonucu görülen brankio-otorenal sendrom, *TCOF1* gen mutasyonu sonucu oluşan Treacher Collins sendromu ve *HMX1* mutasyonu sonucu ortaya çıkan oküloauriküler sendrom mikroti ile büyük ölçüde ilişkili genetik sendromlara örnek verilebilir.¹⁴ Bu sendromlarla ilişkili olan genlerin hepsi otozomal kromozomlarda yer almaktadır. Ayrıca; *MNDEC* (4p16-15), *FGF3* (11q13), *HOXA2* (7p15,2), *RPS28* (19p13,2), *EYAI* (8q13,3), *PRKRA* (2q31,2), *WNT3* (17q21), *SIX2* (2p21), *GSC* (14q32,13), *HOXA1* (7p15,2) genlerinin mikroti ile ilişkili olduğu bilinmektedir; fakat bu genlerin hiçbirinin X ve Y kromozomları ile ilişkisi bulunmamaktadır.¹⁵

Olgumuzun ise izole auriküler malformasyonla Klinefelter sendromunun tesadüf birlikteliği olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma, böyle bir birlikteliğin ilk kez görülmesi nedeniyle literatüre katkı sağlaması amacıyla sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364(9430):273-83.
- Forti G, Corona G, Vignozzi L, Krausz C, Maggi M. Klinefelter's syndrome: a clinical and therapeutic update. *Sex Dev* 2010;4(4-5):249-58.
- Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(1):20-30.
- Hubbard MA, Kesser BW. Surgery for congenital aural atresia. In: Kountakis SE, ed. *Encyclopedia of Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. 1sted. Berlin, New York: Springer; 2013. p.2627-37.
- Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942;2(11):615-27.
- Barr ML, Plunkett ER. Testicular dysgenesis affecting the seminiferous tubules principally, with chromatin-positive nuclei. *Lancet* 1956;271(6948):853-6.
- Jacobs PA, Hassold TJ, Whittington E, Butler G, Collyer S, Keston M, et al. Klinefelter's syndrome: an analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet* 1988;52(Pt 2):93-109.
- Morris JK, Alberman E, Scott C, Jacobs P. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *Eur J Hum Genet* 2008;16(2):163-70.
- Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4(4):192-204.
- Yildirim MS, Elmas S, Baysal T, Dogan M, Karaaslan S. Patent ductus arteriosus, ventricular septal defect and pulmonary hypertension in a child with 49, XXXXY syndrome. *Genet Couns* 2006;17(3):391-3.
- Peynirci H, Ertürk E. [Klinefelter syndrome]. *Turk Jem* 2013;17(3):63-7.
- Linden MG, Bender BG, Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics* 1995;96(4 Pt 1):672-82.
- Luquetti DV, Leoncini E, Mastroiacovo P. Microtia-anotia: a global review of prevalence rates. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91(9):813-22.
- Luquetti DV, Heike CL, Hing AV, Cunningham ML, Cox TC. Microtia: epidemiology and genetics. *Am J Med Genet A* 2012;158A(1):124-39.
- Brown KK, Viana LM, Helwig CC, Artunduaga MA, Quintanilla-Dieck L, Jarrin P, et al. *HOXA2* haploinsufficiency in dominant bilateral microtia and hearing loss. *Hum Mutat* 2013;34(10):1347-51.