

Triple X Sendromu: Olgu Sunumları ile Derleme

Triple X Syndrome: Case Reports with Review of the Literature

Yasemin ÖZKALE,^a
Murat ÖZKALE,^a
İlknur EROL^{a,b}

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bÇocuk Nörolojisi BD,
Başkent Üniversitesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Adana

Geliş Tarihi/Received: 21.11.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 21.12.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Yasemin ÖZKALE
Başkent Üniversitesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Adana,
TÜRKİYE/TURKEY
dryaseminozkale@gmail.com

ÖZET Triple X sendromu (47, XXX) en sık görülen anöploidilerden biridir. Hastaların %90'ında fazladan olan X kromozomu anne kaynaklı olup, hastaların birçoğu uzun boy dışında normal fenotipe sahiptir. Triple X sendromu olan kızlar ergenlik dönemine kadar hızlı bir boy artışı göstermektedir. Sendromun görüldüğü olgular; öğrenme güçlüğü, motor ve dil gelişiminde gecikme, konuşma bozukluğu, hafif dismorfik yüz görünümü, kalp ve ürogenital sistem anomalilerini içeren klinik yelpazeye sahiptir. Hastalarda karyotip analizi ile prenatal tanı konulmaktadır. Bu çalışmada, Triple X sendromu tanısı alan üç kız hastayı sunularak, güncel literatürler eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Triple X sendromu; mental retardasyon, X-bağlı

ABSTRACT Triple X syndrome (47, XXX) is one of the most common aneuploidies. In 90% of cases, additional X chromosome is of maternal origin and most of the patients present with a normal phenotype except tall stature. The youngest girls show accelerated growth until puberty. Cases with this syndrome has a clinical spectrum as learning disability, delayed development of speech and language skills, mild dysmorphic face features, delayed development of motor skills, congenital cardiac and urogenital tract abnormalities. Prenatal diagnosis depends on karyotype analysis. In this article, we presented 3 cases with Triple X syndrome and discussed them with the current literature. Triple X syndrome should be considered in the differential diagnosis mild dysmorphic features girls lower who had low school performance and we want to draw attention to the importance chromosome analysis.

Key Words: Triple X syndrome; mental retardation, X-linked

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2015;23(4):447-51

Triple X sendromu en sık görülen dişi kromozom anomalisi olup uzun boy, mikrosefali, hipertelorizm, konjenital anomaliler, motor ve dil gelişiminde gecikme gibi bulgularla karakterizedir.¹ Doğumda hastaların tamamen normal olması nedeni ile klinikte gözden kaçan hastaların ancak %10 kadarına tanı konulabilmektedir.¹ Görülme sıklığı ileri anne yaşı ile artmaktadır. Son yıllarda sendromun farkındalığının artması ile insidansının da giderek arttığı görülmektedir. Yenidoğan döneminde klinik olarak tanınabilir fenotipik özellikler görülmez iken, konjenital anomaliler, özellikle de ürogenital sistem anomalileri dikkat çekicidir. Çocukluk döneminde motor gerilik, öğrenme güçlüğü, konuşma, dil gelişiminde gerilik, erişkinlerde ise öğrenme güçlüğü, ovaryan yetmezlik gibi endokrin bozukluklar, çeşitli psikiyatrik bozukluklar ile karakterizedir. Bu hastalarda öğrenme ve

doi: 10.5336/caserep.2013-38180

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

dil gelişiminde gecikmenin kraniyal görüntüleme yöntemleri ile de gösterilmiş olan beyin volümündeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir.^{1,2}

Bu çalışmada, okul başarısında düşüklük nedeni ile başvuran hafif dismorfik görünümlü kız çocuklarında ayırıcı tanıda nadir görülen Triple X sendromunun unutulmaması gerektiğini ve tanı koymada kromozom analizinin önemini hatırlatmak istedik.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

On altı yaşındaki kız hasta, okul başarısının düşük olması nedeni ile getirildi. Öyküsünden, anne baba arasında akrabalık olmadığı, annenin ilk gebeliğinden ilk yaşayan çocuk olarak sorunsuz bir gebelik sonrası miadında 3200 g olarak sezaryen ile doğduğu; yedi aylık iken oturduğu, 20 aylık iken yürüdüğü, 28 aylık iken konuşmaya başladığı, okula başlayana kadar herhangi bir sorununun olmadığı; okula başladıktan sonra derslerinde geri kaldığı; dış merkezde önerilen özel eğitimden fayda görmediği öğrenildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 52 kg (25p), boy 115 cm (50-75p), BÇ 49 cm (<3p) idi. Uzun filtrum ve çene yapısı ile karakterize dismorfik yüz görünümü, uzun boyu ve göreceli dar omuzları vardı (Resim 1, 2). Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, serum elektrolitleri, serum vitamin B₁₂ ve folat düzeyi, tiroid fonksiyon testleri, metabolik tarama testleri (Tandem-Mass) normaldi. Rutin ve uyku elektroensefalografi (EEG) ile beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normaldi. Periferik kan kültürü DNA analizinde (72 saatlik hücre kültürü ve GTG/450 Bant yöntemi kullanıldı) hastada 47 XXX (Triple X) saptandı. Ailesine genetik danışma verilerek hasta izleme alındı.

OLGU 2

Sekiz yaş yedi aylık kız hasta, baş ağrısı ve okul başarısının düşük olması şikâyetleriyle getirildi. Öyküsünden, anne baba arasında akrabalık olmadığı, annenin üçüncü gebeliğinden üçüncü yaşayan olarak miadında spontan vajinal yolla 3500 g olarak, her iki elde ikinci ve üçüncü parmak aralığında ya-



RESİM 1, 2 : Hastamızın uzun filtrum ve hafif küçük çene yapısı ile karakterize dismorfik yüz görünümü, uzun boyu ve göreceli dar omuzları görülmektedir. (Anne ve babadan resmin kullanılması için yazılı onay alınmıştır.)

pışıklıkla doğduğu; nöromotor gelişiminin yaşına uygun seyrettiği; dış merkezde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısıyla metilfenidat HCL başlandığı öğrenildi. İlk iki yaş içerisindeki gelişimi ile ilgili aileden detaylı bilgi alınmadı. Fizik muayenesinde; ağırlık 25 kg (25-50p), boy 128 cm (25-50p), BÇ 52 cm (10-25p), yüzünde hipertelorizm ve belirgin epikantal kıvrım dışında sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, serum elektrolitleri, serum vitamin B₁₂ ve folat düzeyi, tiroid fonksiyon testleri, metabolik tarama testleri (Tandem-Mass) normaldi. EEG ve beyin MRG incelemesi normaldi. Periferik kan kültürü DNA analizinde (72 saatlik hücre kültürü ve HRB/500 Bant yöntemi kullanıldı) hastada 47 XXX (Triple X) saptandı. Ailesine genetik danışma verilerek hasta izleme alındı.

OLGU 3

On yaşındaki kız hasta algılamada zorlanma, nöbet geçirme ve okul başarısının kötü olması şikâyetle-

riyle getirildi. Öyküsünde, anne baba arasında akrabalık olmadığı, annenin ilk gebeliğinden yaşayan ilk çocuk olarak sorunsuz bir gebelik sonrası 2800 g olarak doğduğu; dört aylık iken başını dik tuttuğu, 10 aylık iken oturduğu, 18 aylık iken yürüdüğü, 30 aylık iken konuşmaya başladığı öğrenildi. İlki 9 aylık iken olmak üzere 1,5 yaşına kadar üç kez jeneralize tonik klonik ateşli nöbet geçirdiği; dış merkezde EEG bozukluğu saptandığı, epilepsi tanısı aldığı ve valproik asit kullandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; ağırlık 30 kg (25-50p), boy 134 cm (25-50p), BÇ 49 cm (<3p) olup, mikrosefali ve belirgin epikantal kıvrım dışında diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, serum elektrolitleri, serum B₁₂ ve folat düzeyi, tiroid fonksiyon testleri, metabolik tarama testleri (Tandem-Mass) normaldi. EEG tetkikinde; sol hemisfer üzerinde çok aktif epileptik bozukluk gözlemlendi. Beyin MRG incelemesinde; sol parietal lobda atrofi, gliotik sinyal değişiklikleri ve ulegri formasyonu gözlemlendi. Tedavisi karbamazepin ile değiştirilerek izleme alındı. Periferik kan kültürü DNA analizinde (72 saatlik hücre kültürü ve HRB/500 Bant yöntemi kullanıldı) hastada 47 XXX (Triple X) saptandı. Ailesine genetik danışma verilerek izleme alınan hasta, sonrasında kontrole gelmedi.

TARTIŞMA

Triple X ya da Trizomi X sendromu (47,XXX), toplumda en sık görülen dişi kromozom anomalisidir.¹ Sendrom ilk kez 1959 yılında Jacobs ve ark. tarafından sekonder amonere nedeni ile başvuran 35 yaşındaki bir hastada, kromozom analizinde 47,XXX saptanması üzerine “*süper dişilik sendromu*” olarak tanımlanmıştır.³ Uzun boy, mikrosefali, hipertelorizm, epikantal kıvrım, tremor, nöbet geçirme, hipotoni, klinodaktili, motor ve dil gelişiminde gecikme, tiroid fonksiyonlarında ve glukoz toleransında bozukluk, eşlik eden konjenital anomaliler ile tanı alan bir sendromdur.^{1,4,5} Etiyolojisi hâlen tam olarak aydınlatılamamış olup, ileri anne yaşı bilinen en önemli risk faktörüdür.⁴ Hastalarda fazladan olan X kromozomu anne kaynaklı olup, gamotogenez ya da postzigotik ayrışma sırasındaki (%58-63 oranında birinci mayoz, %16-17,4 oranında ikinci mayoz ve %18-19,6 oranında

postzigotik bölünmedeki hatalı ayrışmadan dolayı iki X kromozomu (46,XX) yerine üç X kromozomu (47,XXX) gelmektedir.⁶ Bu kromozomlarda sadece biri aktif kalırken, diğer ikisi Barr cisimciğine dönüşmektedir.⁵

Triple X sendromu bulunan hastalar, diğer sendromlarla kıyaslandığında tipik fenotipik bulguların çok dikkat çekici olmadığı, nispeten silik olduğu söylenebilir. Sıklığı 1:1000 canlı kız doğum olarak bildirilmektedir.^{1,4,7} Spesifik olmayan fenotipik özellikler ve doğumda hastaların tamamen normal olması nedeni ile klinikte gözden kaçan hastaların ancak %10 kadarına tanı konulabilmektedir.⁸ Genellikle sporadik olarak ortaya çıkan bu sendromda hastaların çoğu uzun boy dışında normal fenotipe sahiptir. Sendromdaki en belirgin özellik, yaşla artan hızlı boy uzamasıdır.^{1,7,8} Doğumda gestasyonel haftasına uygun boy ve kiloya sahip olan bu hastalarda erken çocukluk ve adolesan dönemde hızlı boy uzaması olduğu, özellikle bacak uzunluğunun belirgin olarak arttığı, boy persentilinin 75’in üzerinde seyrettiği, bundan da X kromozomunda bulunan “short-stature-homeobox-containing” genindeki (*SHOX* gen) mutasyonun ve büyüme faktörü, “insulin like growth factor-1) ve östrojenin sorumlu olduğu bildirilmektedir.⁹ Li ve ark. ise boyu 3 persentilin altında olan Triple X sendromlu bir vaka yayınlamışlardır.⁵ On altı yaşındaki ilk hastamızın boyu 50-75 persentil aralığında iken, diğer iki hastamızın boyu 25-50 persentil aralığında idi. Bu durum, son iki hastamızın 8 ve 10 yaşlarında olup, prepubertal dönemde olmaları ile ilişkilendirildi. Bu durumla ilişkisi olabilecek ailesel boy kısalığı açısından anne ve babanın boy uzunlukları istendi ve uzama hızları açısından takibe alındı. Bazı hastalarda hipertelorizm, belirgin epikantal kıvrım, çekik göz, yukarı eğilimli palpebral fissür, klinodaktili, pes planus, pes ekinavrus hipotoni ve eklem elastikiyetinde artış görülmektedir.⁷ Hastalarımızda çekik göz yapısı, uzun filtrum ve uzun çene yapısı şeklinde yüzde hafif dismorfik bulgular, diğer bir hastamızda da göreceli dar omuz dışında patolojik fenotipik özellik yoktu. Ürogenital anormallikler, konjenital kalp hastalıkları, ayak deformiteleri, klinodaktili, konjenital kalça displazisi sendroma eşlik eden kon-

jenital anomaliler olup, hastalarımızdan sadece birinde klinodaktili mevcuttu.

Triple X sendromlu hastaların yaklaşık %15 kadarına absans, parsiyel ya da jeneralize tonik tipte nöbetler eşlik edebilmektedir.^{1,10} Hastalarımızdan 10 yaşındaki kız hastanın öyküsünde dokuz aylık iken başlayan jeneralize tonik klonik ateşli nöbetleri mevcut olup, dış merkezde çekilen EEG'sinde bozukluk olduğu ve hastaya nöbet kontrolü için valproik asit başlanıldığı öğrenildi. Hastanemizde yapılan EEG tetkikinde; sol hemisfer üzerinde çok aktif epileptik bozukluk saptanan hastanın valproik asit tedavisi kesilerek karbamazepin tedavisi başlandı. Hastanın kraniyal görüntülemesinde sol pariyetal lobda atrofi ve gliotik sinyal değişiklikleri epilepsi ile ilişkilendirildi. Grosso ve ark. Triple X sendromlu yedi hastanın beşinde epilepsi ve/veya EEG'lerinde anormallik olduğunu, temporo-pariyeto-okspital bölgelerinde paroksisimal bozukluklarının olduğunu ve bunların antiepileptik tedaviye iyi yanıt veren kompleks parsiyel epilepsili olgular olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰

Triple X sendromunda öğrenme güçlüğü, gelişme geriliği, konuşma bozukluğu ve psikiyatrik bozukluklar sık görülür.² İlk iki yaşta konuşma ve dil gelişiminde geriliğe eşlik eden hafif motor gerilik olabilir. Bu hastalar genellikle 16 ay civarında yürürken, ilk kelimeyi söyleme yaşları 18 ay civarındadır.¹¹ Robinson ve ark., Triple X sendromu tanısı alan 41 hastanın 19'unda konuşmada gecikme olduğunu saptamışlardır.¹² İki vakamızda konuşma ve yürümede gecikme mevcutken, diğer vakamızın nöromotor gelişimi hakkında aileden net bilgi alınamadı.

Hastalardaki konuşma bozukluğu erişkin dönemde devam ederek akıcı konuşamama, kelimeleri net ifade edememe, kelimeleri net anlayamama gibi sorunlara yol açabilir. Bu nedenle hastaların okul başarıları düşük olup, anlaşılammaktan ve kendini net ifade edememekten kaynaklanan anksiyete bozukluğuna eğilimleri vardır.¹ Triple X sendromunda ağır mental retardasyon nadir olup, hafif mental retardasyon daha sık görülür. IQ seviyesi %85-90 arasında olup, daha çok sözel zekâ etkilenimi vardır.¹² Sendromun psikiyatrik hastalıklar-

dan en çok anksiyete bozuklukları, depresyon ve duygudurum bozuklukları ile ilişkisinden de bahsedilmiştir.¹ Hastaların %25-30'una dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu eşlik etmektedir.¹³ Hastalarımızın üçünün ortak başvuru şikâyeti okul başarılarının düşük olması idi. İlk hastamızın okula başlayana kadar herhangi bir sorununun olmadığı, okula başladıktan sonra derslerde geri kaldığı, dış merkezde önerilen özel eğitimden fayda görmediği öğrenildi. İkinci hastamız ise dış merkezde dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu tanısıyla ile takip edilmiş, okul başarısının düşük olması nedeni ile tarafımıza getirilmişti. Üçüncü hastamız ise epilepsi nedeni ile dış merkezde uzun süre izlenmiş, ancak algılama bozukluğu ve okul başarısının düşük olması nedeni ile tarafımıza getirilmişti. Triple X sendromlu hastaların kraniyal görüntüleme yöntemleri ile de gösterilmiş olan, beyin volümünün azaldığı, bu durumun da okul çağında öğrenme ve dil gelişiminde gecikmeye yol açtığı düşünülmektedir. Triple X sendromu olan 12 hastanın beyin MRG incelemesinde beyin volumünün sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin az olduğu ve bu hastaların kognitif fonksiyonlarının düşük olduğu saptanmış, bunun da seks kromozomuna bağlı bir gen aracılığı ile beyaz cevher gelişiminin etkilenmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Azalmış amygdala volümü, asimetrik ve büyük ventriküller sendroma eşlik eden diğer bulgulardır.² On yaşındaki kız hastamızın beyin MRG incelemesinde; sol pariyetal lobda atrofi, gliotik sinyal değişiklikleri ve ulegri formasyonu gözlenirken, diğer iki hastamızın beyin MRG tetkiki normaldi. Subkortikal beyaz cevherde gliosis ve atrofinin eşlik ettiği mantar formundaki giyruşlar ulegri formasyonu olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla epilepsiye neden olan ve perinatal asfiksi sonucu gelişen ulegri, majör serebral arterlerin komünikasyon bölgelerinde iskemik-hipoksik süreç sonucu oluşmaktadır. Olgumuzun pre-perinatal öyküsü normal olmakla birlikte, süt çocukluğu döneminde sık nöbet geçirme öyküsü bulunmaktadır. Dolayısı ile bu malformasyonun ya pre-perinatal asfiksi ya da uzamış nöbetler sonrası oluşmuş olma ihtimali olan hipoksi ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.¹⁴

Sendromun diğer bir özelliği, genellikle hastaların pubertal ve seksüel gelişimlerinin normal olmasıdır. Bunun yanı sıra hastalarda prematür ovaryan yetmezlik ve buna bağlı hipergonadotropik hipogonadizm görülebilmektedir.¹

Yapılan çalışmalarda, prematür ovaryan yetmezlikle seyreden Triple X olguları bildirilmiş olup, prematür ovaryan yetmezlik nedeni ile incelenen hastaların %3'ünde Triple X sendromu saptanmıştır.¹⁵ Klinik bulguların oldukça siliik olduğu Triple X sendromunda, hastalar sadece izole boy uzunluğu veya prematür ovaryan yetmezlik ile başvurabilecekleri gibi, hastalarımızda görüldüğü gibi yalnızca okul başarısında düşüklük, hafif mental retardasyon ve hafif dismorfik yüz görünümü ile de başvurabilirler. Triple X sendromlu kadınların ço-

cukları için X anöploidisi riski teorik açıdan mevcut olmakla birlikte, bu durum pratikte gösterilmemiştir. Triple X'li çocuğu olan ailede tekrar risk %1'den az olup, yine de danışmanlık istenirse prenatal tanı olasılığının açıklanması önerilmektedir. Sendromun kesin tanısı periferik kanda karyotip analizi yapılarak konulmaktadır.^{1,7} Bu nedenle, olgularımızda olduğu gibi hafif mental retardasyonu olan, okul başarısı düşük olan kız hastalar fenotipik olarak dikkatli değerlendirilmeli ve özellikle Triple X sendromu açısından karyotip analizi yapılmalıdır.

Bu olgu sunumlarıyla; okul başarısı düşük olan hafif dismorfik görünümlü kız çocuklarında kromozom analizinin değerinin bilinmesini ve ayırıcı tanıda Triple X sendromunun düşünülmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis* 2010;11(5):1172-8.
2. İkbâl M, Eker KH, Tos T, Çebi AH, Alp MY. A case of Triple-X syndrome with situs inversus totalis. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(2): 588-90.
3. Jacobs P, Baikie A, Brown W, Macgregor T, Maclean N, Harnden D. Evidence for the existence of the human "superfemale". *Lancet* 1959;2(7100):423-5.
4. Afshan A. Triple X syndrome. *J Pak Med Assoc* 2012;62(4):392-4.
5. Li M, Zou C, Zhao Z. Triple X syndrome with short stature: case report and literature review. *Iran J Pediatr* 2012;22(2):269-73.
6. Hassold TJ, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet* 2007;16 Spec No. 2:R203-8.
7. Otter M, Schrandner-Stumpel CT, Curfs LM. TripleX syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet* 2010;18(3):265-71.
8. Nielsen J, Wohler M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990;26(4):209-23.
9. Adamson KA, Cross I, Batch JA, Rappold GA, Glass IA, Ball SG. Trisomy of the short stature homeobox-containing gene (SHOX), resulting from a duplication-deletion of the X chromosome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(5):671-5.
10. Grosso S, Farnetani MA, Di Bartolo RM, Bernardi R, Pucci L, Mostardini R, et al. Electroencephalographic and epileptic patterns in X chromosome anomalies. *J Clin Neurophysiol* 2004;21(4):249-53.
11. Linden MG, Bender BG, Harmon RJ, Mrazek DA, Robinson A. 47,XXX: what is the prognosis? *Pediatrics* 1988;82(4):619-30.
12. Robinson A, Lubs HA, Nielsen J, Sorensen K. Summary of clinical findings: profiles of children with 47,XXY, 47,XXX and 47,XYY karyotypes. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979;15(1):261-6.
13. Pennington B, Puck M, Robinson A. Language and cognitive development in 47,XXX females followed since birth. *Behav Genet* 1980; 10(1):31-41.
14. Barkovich JA. Brain and spinal injuries in infancy and childhood. *Pediatric Neuroimaging*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.228.
15. Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the Triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril* 2003;80(4):1052-4.