

Kallmann Sendromu ve Şizofreni Eştanısı: Bir Olgu Sunumu

Bahadır Bakım¹, Ersin Türkyılmaz²,
Oğuz Karamustafaloğlu³,
Onur Tankaya⁴,
Burcu Göksan Yavuz¹

¹Psikiyatrist, ³Doç. Dr., *Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İstanbul - Türkiye*
²Psikiyatrist, *Bucak Devlet Hastanesi, Burdur - Türkiye*
⁴Psikiyatrist, *Samsun Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Samsun - Türkiye*

ÖZET

Kallmann sendromu ve şizofreni eştanısı: Bir olgu sunumu

Kallmann Sendromu (KS), anozmi veya hipozminin eşlik ettiği, hipogonadotropik hipogonadizm ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Ek olarak, bu hastalarda iskelet sistemi anormallikleri, anormal göz hareketleri, konjenital pitoz, duyma kusuru, korpus kallosum agenezi, renal agenez, bir veya birden çok dişin agenezi görülebilir. Yazında, KS ve şizofreni birlikteliği ile ilgili sadece bir olgu bildirimidir mevcuttur. KS ve şizofreni ortak gen çalışmalarını da bulunmaktadır. Bu olgu bildiriminde, şizofreni tanısı ile takip edilen Kallmann sendromlu bir erkek hasta sunulmuş ve yazın bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, Kallmann Sendromu, anozmi

ABSTRACT

Comorbidity of schizophrenia and Kallmann's Syndrome: a case report

Kallmann's Syndrome (KS) is a genetic disorder characterized by hypogonadotropic hypogonadism accompanied by anosmia or hyposmia. In addition, various abnormalities may be seen including anomalies in skeletal system, abnormal eye movements, congenital ptosis, impairment in hearing, agenesis of corpus callosum and of kidneys and of one or more teeth. There is only one case report in the literature considering the comorbidity of KS and schizophrenia. Studies of shared genes by both disorders were also reported. In this case report, a male patient with schizophrenia and KS is presented and discussed in the light of the literature.

Key words: Schizophrenia, Kallmann's Syndrome, anosmia

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Psikiyatrist Bahadır Bakım, Şişli Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, 34360,
İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-343-4565

Faks / Fax: +90-212-343-2626

Elektronik posta adresi / E-mail address:
bbakim@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
06 Haziran 2011 / June 06, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:
14 Ağustos 2011 / August 14, 2011

GİRİŞ

Kallmann Sendromu (KS), anozmi veya hipozminin eşlik ettiği hipogonadotropik hipogonadizm ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. İlk kez, 1856 yılında Maestre de San Juan (1), hipogonadizm ve anozmi arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. 1944 yılında Kallmann, hipogonadizm ve anozmi birlikteliği görülen üç aile ile yaptığı çalışma sonucunda, bu sendromun genetik temelini belirlemiştir (2). KS'nin X'e bağlı otozomal dominant veya nadir olarak, otozomal resesif geçiş gösterdiği bildirilmiştir (3). Heterojen bir kalıtım gösteren bu sendromun yaygınlığı tam olarak bilinmese de, erkeklerde görülme sıklığının 1/8000, kızlarda ise beş kat daha az olduğu bildirilmiştir (4). KS olan hastalardaki temel sorun, hipotalamusta gonadotrop salıverici hormon (GnRH) üretiminin ve salgısının olmamasıdır. Ek olarak, bu hastalarda kalp-damar anormallikleri, böbrek agenezi, kısa dördüncü

metakarp, yüz anomalileri, yarı damak/dudak, işitme bozuklukları, diş agenezi, ekstremite anormallikleri, ayna hareketleri gözlenebilmektedir (5,6). Sendromdaki anozmi ile hipogonadotropik hipogonadizmin birlikteliği, rinosefalondaki gelişim kusuruyla açıklanmaktadır (3). Fetal hayatta, burnun gelişeceği nazal plakodan köken alan ve GnRH salımı yapan nöronların hipotalamusa göçünde sorun söz konusudur (7).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, GnRH nöron migrasyonundan sorumlu olan KAL1 ve FGFR1 genlerinin ve hipotalamus ve hipofiz ile ilişkili GNRHR gen mutasyonunun etiolojide yer aldığı bildirilmiştir (8,9).

KS tanısı, serum gonadotropin düzeyleri ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konmaktadır. MRG, olfaktor trakt ve sulkus patolojilerinin saptanmasında büyük rol oynar. KS etiolojisiyle ilgili intrauterin dönem nöronal göç bozukluğu hipotezi (7), beyinde yapısal değişimlerin varlığı, klinik ve genetik olarak

heterojen bir bozukluk olması (3), minör gelişim kusurlarının mevcut olabilmesi (5,6) gibi özellikler şizofreni etiyojisi için de söz konusudur. Bu benzerlikler sebebiyle, KS ve şizofreni olguları birlikteliklerinin, şizofreninin gelişimi ve heterojen yapısının daha iyi anlaşılmasını sağlayıp, tedavi sürecine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Yazında, KS ve şizofreni birlikteliği ile ilgili sadece bir olgu bildirimine rastlanmıştır. Bu olgu bildiriminde, şizofreni tanısı ile takip edilen Kallmann Sendromlu bir erkek hasta sunulacak ve tartışılacaktır.

OLGU

40 yaşındaki bekar, erkek hasta, ailesiyle birlikte yaşıyordu. Üniversite mezunu olan hasta 10 yıldır çalışmıyordu. Babasının ölümünden sonra intihar düşünceleri olması, tedaviyi kabul etmemesi üzerine, ailesinin başvurusuyla, polis desteği ile psikiyatri polikliniğine getirilmiş ve yatışı yapılmıştı.

Hasta, kendisinin bir şikayeti olmadığını belirtti. Hasta yakınları, hastanın uzun süredir çevresindekilerden kuşkulandığını, çevresindekilere aldırmandan garip davranışlarda (ev içinde tuvalet sonrası fermuarını çekmeden dolaşmak, şehir içinde araçla seyahat ederken, aracı durdurarak 5-10 dakika süreyle tuvaletini yapmak gibi) bulunduğunu, iş yapmadığını, ilaç almayı reddettiğini ve servise yatışından bir hafta önceki babasının ölümünden sonra intihar etmekten söz ettiğini belirttiler.

Okuldaki başarısı iyi olan hastanın, lise ve üniversite yıllarında arkadaşları tarafından "tuhaf ya da farklı" olarak tanımlandığı öğrenildi. Hastanın 20 yaşında iken, bütün yaz mevsimi boyunca paltosuyla oturduğu ve nedeni sorulduğunda, "insanlara, sıcakta böyle de oturlsa terlenmeyeceğini ispatlamaya çalıştığını" söylediği öğrenildi.

Doktora sonrası bir süre bir biyomedikal firmasında çalışan hasta, kısa süre sonra garson olarak başka bir işe girmişti. Burası ile ilgili, "beni çok kıskanıyorlar, beni çekemiyorlar" şeklinde konuşuyormuş. Bir buçuk yıl burada güçlükle çalışmış ve kişiler arası sorunlar sebebiyle işten ayrılmıştı. Hasta diğer bir işten, perseküsyon ve referans sanrıları nedeniyle 6 ay sonra uzaklaştırılmış. Bu dönemde, ailesinin ısrarı ile bir psikiyatriste götürülen hastaya, risperidon solüsyon 3 mg/gün

başlanmıştı. İlaç uyumu bozuk olan hastanın girdiği başka işlerde de şikayetleri devam etmiş ve bir yılı bulmayan sürelerde çalışabilmişti. 2001 yılında gittiği web tasarımı kursunda, sınıfta kalemını masaya sürekli sesli olarak vurması, sınıf öğretmenine uzun süre sabit bakışlarla bakması, bayanlar tuvaletine girmesi gibi davranışları sebebiyle, 6 ay sonra kursla ilişkisi kesilmişti. Hemen ardından başladığı bir üniversite yüksek lisans programından da benzer sorunlar sebebiyle ilişkisi kesilmişti.

5 yıl önce, yakınlarına emir verir nitelikte işitsel varlanılardan söz etmişti. Bunun üzerine tedavisinde, risperidon solüsyon 4 mg/gün olacak şekilde doz artışı yapılmış, ancak hasta kullanmayı reddetmişti.

Özgeçmişinde, annesinin hamileliğinde ağır bir sarılık geçirdiği, postmatür olarak doğmuş olduğu öğrenildi. Ergenliğe dek belirgin bir yakınması olmayan hastada, birincil ve ikincil cinsiyet karakterlerinde gecikme gözlenmesi üzerine, 19 yaşında iken yapılan tetkikleri sonucunda, testesteron düşüklüğü ve hipogonadotropik hipogonadizm (fiziksel incelemede, penis boyu 4.8 cm ve testis boyutları 2 ml hacminde olduğu belirlenmiş) ve hipozmi (sadece sigara dumanı kokusunu algılama şeklinde) varlığı ile karakterize KS tespit edilmiş ve testesteron replasman tedavisi başlanmıştı.

Ruhsal durum muayenesinde, hastanın yaşından daha genç gösterdiği, öz bakımının azalmış olduğu gözlemlendi. Hasta, savunmacı yaklaşım içindeydi. Duygudurumu ötimik, duygulanımı durgundu. Emir veren sesler şeklinde işitsel varlanıları vardı. Spontan konuşma var olup, cevaplar amacına kısmen ulaşıyordu. Düşünce içeriğinde referans ve perseküsyon hezeyanları ve intihar düşüncesi vardı. Hastada varsanı ve sanrıların olması, işlevselliğin bozulması, madde kullanımını ve genel tıbbi duruma bağlı olmaması, şizoafektif ya da başka duygudurum bozukluğu söz konusu olmadığından DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre paranoid tip şizofreni tanısı konmuştur.

Soygeçmişinde, babasının kuzeninde psikotik semptomların olduğu öğrenildi. Yapılan elektroensefalografi, tiroid ve batın ultrasonografi incelemeleri normal sınırlarda bulundu. Kranial MRG'de, olfaktor bulbus agenezi mevcuttu. Kan hormon tetkikleri sonucunda, FSH: 1.13 (1.4-18.1 mIU/ml); LH: 0,14(1.5-9.3 mIU/ml); total testesteron: 177 (241-287 ng/dl); seks hormon bağlayıcı

globülin: 12.4 (13-71 nmol/L); prolaktin: 22.4 (2.1-17.7 ng/ml) olarak tespit edildi.

Hastanın Rorschach incelemesi sonucunda; emosyonel uyaranların yoğun tedirginlik verdiği, kontrolünde zorlandığı dürtülerin uygunsuz affektlere sebep olduğu, dürtüsel davranma olasılığı yüksek olan hastanın emosyonel uyaranlara karşı hassasiyetinde artış olduğu düşünüldü. Düşünce patolojilerinin ve dürtüsel yoğunluğunun yarattığı zorluklar sebebiyle sosyal çevre ile ilişkilerinin alt düzeyde devam ettiği ve olumsuz yönde etkilendiği, bu sebeple insanlarla ilişkilerinde bozulmalar ve kişilikte fakirleşmenin dikkat çekici olduğu belirlendi. Cinsel kimlik özdeşimine dair bir karmaşa izlendi; hasta kendini kadın cinsel kimliği ile özdeşleştirmekteydi. Nöropsikometrik değerlendirmede, sözel bellek süreçleri testinde; frontal süreçlerde hafif düzeyde bozulmalar, görsel mekansal becerilerde hafif düzeyde bozulmalar belirlendi.

İlk yapılan değerlendirmede, Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PANSS) pozitif alt test puanı 29, negatif alt test puanı 24, genel psikopatoloji alt test puanı 44, toplam puan 97; işlevselliğin genel değerlendirmesi puanı, güncel 20, 1 yıllık 30 olarak bulundu. Hastanın tedavisine, paliperidon 9 mg/gün ve ketiapin 100 mg/gün ile başlandı. Hastanın 20 günlük yatışı sonrasında çıkış PANSS puanları; pozitif 23, negatif 21, genel 42, toplam 86 puan olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda, KS olan ve şizofreni tanısıyla psikiyatri servisinde takip edilen bir vaka ele alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Maestre de San Juan A. Falta total de los nervios olfactorios con anosmia en un individuo en quien existía una atrofia congénita de los testículos y miembro viril. *Siglo Medico* 1856; 131:211.
2. Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* 1944; 158:203-236.
3. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, Geyer A, Nachtigall LB, Boepple PA, Holmes LB, Crowley Jr WF. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4388-4395.
4. Dode C, Hardelin JP. Kallmann Syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009; 17:139-146.
5. Kirk J, Grant D, Besser GM, Shalet S, Quinton R, Smith CS, White M, Edwards O, Bouloux P-M G. Unilateral renal aplasia in X-linked Kallmann's Syndrome. *Clin Genet* 1994; 46:260-262.
6. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's Syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 1998; 6: 19:521-539.

7. Doraiswamy PM, Potts JM, Axelson DA, Husain MM, Lurie SN, Na C, Escalona PR, McDonald WM, Figiel GS, Ellinwood EH Jr. MR assessment of pituitary gland morphology in healthy volunteers: age and gender-related differences. *Am J Neuroradiol* 1992; 13:1295-1299.
8. de Roux N. GnRH resistance and the gene GPR54. *Rev Prat* 2005; Spec. No:16-9.
9. Pitteloud N, Meysing A, Quinton R, Acierno JS Jr, Dwyer AA, Plummer L, Fliers E, Boepple P, Hayes F, Seminara S, Hughes VA, Ma J, Bouloux P, Mohammadi M, Crowley WF Jr. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann Syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255:60-69.
10. Vagenakis GA, Hyphantis TN, Papageorgiou C, Protonatariou A, Sgourou A, Dimopoulos PA, Mavreas V, Vagenakis AG, Georgopoulos NA. Kallmann's Syndrome and schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* 2004; 34:379-390.
11. Rupp CI. Olfactory function and schizophrenia: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23:97-102.