

Klinefelter Sendromu ve İlişkili Psikiyatrik Belirtiler: Bir Olgu Sunumu

Ozan Pazvantoğlu, Tuncer Okay, Nesrin Dilbaz, Kanay Yararbaş, Işık Bökesoy

ÖZET:

Klinefelter sendromu ve ilişkili psikiyatrik belirtiler: Bir olgu sunumu

Klinefelter sendromu, görülme sıklığı fazla olan genetik geçişli bir hastalıktır. Tipik fiziksel özelliklerinin dışında psikiyatrik belirtilere de sıkça rastlanmaktadır. Bu olgu sunumunda, paranoid içerikli hezeyan ve işitsel algı kusuru gibi psikotik semptomlar nedeniyle başvuran 30 yaşında bir olgunun Klinefelter sendromu tanısı alma süreci sunulmuştur. Amacımız hem bu sendromdaki psikiyatrik tabloları gözden geçirmek, hem de psikiyatrik değerlendirmede organik etyolojilerin önemi vurgulamaktır.

Anahtar sözcükler: Klinefelter sendromu, şizofreni, psikiyatri, organik etyoloji

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:174-178

ABSTRACT:

Psychiatric symptoms in Klinefelter's syndrome: A case report

Klinefelter's syndrome is a relatively common hereditary disease. Psychiatric symptoms are often seen beside of typical physical features. In this case report, diagnostic process of a 30 year old Klinefelter's syndrome with patient who had been admitted to psychiatry unit because of paranoid delusions and auditory hallucinations is presented. The aim of this case report is both to review the psychiatric presentations of this syndrome and to emphasize the importance of organic etiologic factors during psychiatric evaluation.

Key words: Klinefelter's syndrome, schizophrenia, psychiatry, organic etiology

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:174-178

GİRİŞ

Klinefelter sendromu (KS), ilk kez 1942 yılında Dr. Harry Klinefelter ve arkadaşlarının 9 erkek hastada, vücut ve yüzde kıllanma azlığı, küçük ve sert testisler, gelişmiş meme dokusu ve infertilite gibi ortak belirtiler bulunduğunu saptamaları sonucu tanımlanmıştır (1). 1959 yılında ise bu sendroma sahip erkeklerde ekstra bir X kromozomu bulunmuştur (2).

KS, primer olarak testis gelişim bozukluğu (hipogonadizm), spermatogenez eksikliği (geri dönüşsüz infertilite) ve testesteron üretim bozukluğuna sebep olan en yaygın hastalıktır (3,4). Tahmini insidans yenidoğan erkek çocuklarda 500-700/1 arasındadır (5). Bunun yanında KS'lu erkeklerin %64'ünün yaşamları boyunca tanı alamadığı bir yaşında bildirilmiştir (6). Teşhis, genellikle erişkin yaşta ve daha çok da hipogonadizm, infertilite ve jinekomasti etyoloji-

lerine yönelik araştırmalar sırasında konur. Ancak psikiyatrik problemler nedeniyle başvuru sonrası tanı alma nispeten nadirdir. Bilinen fiziksel belirtiler ve bulguların yanında motor koordinasyonda gerilik, değişik derecelerde mental retardasyon, dil gelişimi yetersizliği, öğrenme ve hafıza güçlükleri, özgüven düşüklüğü ve davranış bozuklukları diğer görülebilen belirtilerdir. Duygudurum ile ilgili belirtiler ve psikotik semptomlar daha nadir görülür (5).

Bu olgu sunumunda hafif derecede mental retardasyonu olan, halüsinasyon ve hezeyan gibi psikotik semptomlar gösteren bir hastanın yapılan tetkikler sonucu Klinefelter sendromu tanısı alma süreci incelenmiştir.

OLGU

30 yaşında, evli, çocuğu olmayan, öğrenimini ilkököl 3. sınıfta bırakmış ve işçi olarak çalışmakta olan hasta, tek-

¹Asistanı, ²Uzmanı, ³Sefi Doçent, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Psikiyatri Kliniği, Ankara-Türkiye
⁴Araştırma Görevlisi, ⁵Öğretim Üyesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Ozan Pazvantoğlu, Ankara Numune Hastanesi 2. Psikiyatri Kliniği 06100 Sımanpazarı, Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-310-3030/5307
Faks / Fax: +90-312-310-3137

Elektronik posta adresi / E-mail address:
ozanpaz@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
21 Haziran 2005 / June 21, 2005

rarlayan intihar girişimleri, kendisine ve çevresine zarar verici davranışlarda bulunma, garip davranış ve konuşmalar, kendi kendine konuşmaları olması, kulağına sesler gelmesi nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hospitalizasyonundan bir hafta önce psikososyal stres faktörü sonrasında dürtüsel tarzda intihar girişimi olmuş. Kendisinden ve yakınlarından daha önce bir çok kez benzer girişimlerde bulunduğu (yüksekte atlama, fazla miktarda ilaç içme, bileklerini kesme vb.) ğrenildi. Yakınlarından alınan bilgiye göre yaklaşık iki yıl önce garip konuşmaları başlamış. Hemen herkesin kendisine kötülük yapacağını söylüyor ve tedirgin davranışlarda bulunuyormuş. Gene son bir aydır yanlarında yaşayan yeğenin kendi çocuğu olduğunda ısrar ediyor, aksine inanmıyormuş. Bazen etrafında kimse yokken kendi kendine konuşuyormuş.

Hasta normal yolla, ebe yardımıyla evde doğmuş. İlkokula 8 yaşında başlamış. Okumayı sınıfındaki herkesten daha geç ve zor öğrenmiş. İkinci sınıfta iki kez kalınca yakınları tarafından okuldan alınmış. O dönemde arkadaşlık ilişkileri zayıf ve yzeyelmiş. Okul ocukluğu döneminden itibaren kendi vücuduna zarar verici eylemleri (kollarını jiletle kesmek, vücuduna sigara basmak vb.) varmış. Bunları, içindeki sıkıntıyı gidermek için yaptığını belirtti. Ergenlik döneminde zamanını genelde ev dışında, gezerek geçirmeye başlamış. Bazen yakınlarının zorlamasıyla ufak tefek tarla işlerinde çalışıyormuş. Askerlik döneminde ilk muayenede mental retardasyonu nedeniyle rğe ayrılmış. Bundan sonra da kendine zarar verme davranışları, dürtüsel tarzda intihar girişimleri devam etmiş. O dönemde birkaç kez acil servis başvuruları olsa da bir tedavi önerisinde bulunulmamış. 25 yaşında iken gene hafif düzeyde mental retarde olduğu düşünülen bir kızla evlendirilmiş. Evlilik ncesi karşı cinsle bir ilişkisi olmadığı öğrenildi. Birkaç yıl çocukları olmayınca kardeşinin bir çocuğunu yanlarına alarak ona bakmaya başlamışlar. Yakınları, olgumuzun evlilik öncesi dönemde daha içe kapanık, sessiz, uysal biriyken evlendikten sonra ve özellikle de çocuğunun olmaması üzerine daha agresif, kavgacı, hırçın olmaya başladığını belirttiler. Son 2 yıldır da zaman zaman kendi kendine konuşmalarının olduğu, geceleri genelde ev dışında geçirdiği, bazen evden kaçıp günlerce gelmediği ve son yıllarda fazla miktarda sigara içmeye ve alkol kullanmaya başlandığı öğrenildi. Bir yıl önce intihar girişimi, vücuduna sigara basma, jiletle

kesme gibi kendine zarar verme davranışları nedeniyle hospitalize edilmiş ve depo antipsikotik tedavisi ile taburcu olmuş.

Olgumuzun aile öyküsünde iki erkek kardeşinde mental retardasyon tanısı vardı.

Genel görünüm ve fizik muayenesinde; saçları kırılmış, vücut iskelet yapısı kadınsı özellikler (dar omuzlar, geniş pelvis) taşıyordu, alt ve st extremiteleri gövdesine göre uzundu. Ses tonu ince, erkek tipi vücut kıllanmasında azlık mevcuttu. Penis boyu normalden kısa, testisleri kkk ve sertti. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Hastanın laboratuvar bulgularında; biokimyasal tetkikler, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlar içinde idi. Lüteinleştirici hormon, folikül stimüle edici hormon ve prolaktin normal sınırın üzerinde, testesteron ise normal sınırın altında idi.

Olgumuzun ruhsal değerlendirmesinde; yaşından büyük gösteriyordu (saçları beyazlamış), öz bakımı azalmıştı, çevresine karşı ilgisizdi, sinirliydi, görüşmeler ve uyum konusunda işbirliğine yanaşmıyordu. Yüz ifadesi gergin ve sıkıntılıydı, bazen uygunsuz glmsemleri mevcuttu, jest ve mimikleri genel olarak azalmıştı. Bilinci açık, yer ve kişi oryantasyonu tam, zaman oryantasyonu şüpheli idi. Hastalığına içgörüsü yoktu. Hem elementer (ıtırtı, çınlama, rüzgar sesi) hem de organize (emir veren sesler, ismini söyleyen sesler) işitsel algı kusuru tarifliyordu. İstemli ve istemsiz dikkati azalmıştı. Tespit ve saklama belleği azalmış, yakın ve uzak belleğe ait kusurları mevcuttu. Hafif derecede olduğu düşünülen mental retardasyonu mevcuttu. Konuşması spontandı, ince ve kısık bir ses tonu vardı. Çağrışım miktarı azdı, konuşma genelde amacına uygun başlıyor, monoton bir şekilde sürüyor, bazen amacına ulaşmıyordu. Gerçeği değerlendirmesi, yargılaması ve soyutlaması bozuktu. Özellikle evinde yaşayan yeğenin kendi oğlu olduğu konusunda heyezanı mevcuttu. Bunun dışında organize olmayan, duygu durumuyla uyumsuz perseküsyon ve referans sanrı taslakları mevcuttu. Düşünce içeriği fakirleşmişti, depresif temalar vardı. Affektif katılımı kısıtlı, zaman zaman da uygunsuzdu. Mood' u depresif ve disfri şeklinde dalgalanma, nadiren hafif elevasyon gösteriyordu. Uyku süresi kısa ve kalitesi bozuktu. İştahı azdı, personelin ısrarı ile yemek yiyordu. Psikomotor retardasyonu mevcuttu, zaman zaman da eksitasyon gösteriyordu.

Kliniğe yakınları tarafından getirilen, kendinin rızası olmadan yatırılan hasta, sürekli çıkma isteği, telkine cevap vermemesi, kendine ve etrafına zarar verici davranışlarda bulunması nedeniyle antipsikotik enjeksiyonu eşliğinde tespit edildi. Yatışından önce de olan yeme-içme reddi hastanede de devam etti. Bunun sebebini de ölmek istemesine bağlıyordu. Alınan anamnez ve ilk yapılan ruhsal değerlendirme sonrasında "Başka Türü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk + Hafif Derecede Mental Retardasyon" ön tanısı düşünüldü. Yapılan psikometrik değerlendirmede; Pozitif ve Negatif Semptom Derecelendirme Ölçeği (PANSS)'nde 136 (özellikle hezeyan, halüsinasyon semptomlarını sorgulayan sorularda belirgin olmak üzere pozitif alt ölçek puanı yüksekti), Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS)'nde 45, Calgary Depresyon Ölçeği'nde 22, Genel Klinik İzlem'de 6, Mini-mental Test'te 15 ve Wechler Yetişkinler için Zeka Ölçeği'nde 52 (tüm puan) puan almıştı. Yeme içme reddi, suisid düşünceleri nedeniyle EKT planlandı ve antipsikotik tedavi (Haloperidol 15 mg/gün) başlandı. Ekstrapiramidal sistem yan etkisi nedeniyle biperiden HCL 4 mg/gün eklendi. İkinci EKT sonrası yeme reddi ortadan kalktı. Dört seans EKT yapıldıktan sonra depresif düşünce içeriğinde azalma oldu, intihar düşünceleri kayboldu. Yatışının 1. haftasından sonra işitsel algı kusurunda azalma belirdi.

Vücut kılınmasındaki yetersizlik, çocuğunun olması ve yapılan hormon tetkiklerinde testesteron seviyesinin normalden düşük gelmesi nedeniyle endokrinoloji kliniğini ile konsülte edildi. Yapılan muayene sonucunda ek olarak testiküler atrofi saptandı ve "primer hipogonadizm" tanısı konuldu. Endokrinoloji tarafından testesteron replasmanı için testesteron dekonat (100 mg I.M.) başlandı ve 3 haftada bir tekrarlanması önerildi. Bunun üzerine bu duruma sebep olabilecek patolojiler açısından yapılan ayırıcı tanı için, özellikle KS'na yönelik kromozom analizi yapılmasına karar verildi. Yapılan kromozom analizinin sonucu 48, XXY olarak saptandı ve KS ile uyumlu bulundu. Bu arada tipik antipsikotiği tolere etmesindeki zorluk ve bu ilaçların cinsel fonksiyonlarla ilgili daha fazla yan etki yapmasından dolayı haloperidol kesilip, ketiapin başlandı, 400 mg/gün'e çıkıldı. Yatışının 15. gününde taburcu edildi. Tekrarlanan psikometrik değerlendirmede; PANSS'nde 68, BPRS'nde 26, Calgary Depresyon Ölçeği'nde 10, Genel Klinik İzlem'de 2, Mini-mental Test'te

22 idi. Taburculuğunda suisid düşünceleri ortadan kalkmıştı, yeme-içme reddi yoktu, algı kusuru ve hezeyanları kaybolmuştu. Depresif düşünce içeriği azalmıştı. Ketiapin 400 mg/gün tedaviye devam edildi ve 1 ay sonra kontrole çağrıldı.

Kontrole geldiğinde öz bakımında öncesine göre artış olduğu gözlemlendi. Affekti daha sıcak ve uyumlu idi. Depresif duygudurumu tamamen ortadan kalkmıştı ve psikotik bir semptom saptanmadı. Ayrıca aradan geçen sürede dürtüsel tarzda olan kendine zarar verme davranışlarının belirgin biçimde azaldığı bilgisi alındı. Taburculuğundan sonra 6 ay boyunca aylık kontrollerle ayakta takip edilen hastanın psikotik semptomlarında remisyona halinin devam ettiği, impulsif davranışlarının azaldığı, daha uyumlu bir görünüm sergilediği saptandı.

TARTIŞMA

Klinefelter sendromunda bilinen fiziksel özelliklerin yanında bilişsel ve davranışsal bozukluklar hemen her hastada değişik oranlarda rastlanılan belirtilerdir (7). Et-kilenen bazı bireylerde psikotik (özellikle paranoid içerikli hezeyanlar, işitsel algı kusurları) belirtilerin olduğu ve bunların süreklilik kazanabildiği bilinmektedir. Bu hastalara şizofreni veya şizofreni benzeri bozukluk tanıları konabilmektedir (8-11). Literatürde bizim olgumuzdakine benzer şekilde özellikle paranoid içerikli hezeyanlar ve işitsel algı kusurunun önde gelen semptomlar olduğu bir hastanın yapılan tetkikleri sonucu KS'na sahip olduğu saptanmıştır. Daha önce bir çok ilaç (klorpromazin, flufenazin, karbamazepin, haloperidol) kullanmış ve bunlara dirençli olarak değerlendirilmiş bir hastaya olanzapin başlandığı ve 20 mg/gün ile semptomlar kontrol altına alındığı bildirilmiştir (12). Hemen hemen aynı semptomatolojiye sahip hastamızda ketiapin'e iyi yanıt alınmıştır. Bu da bize KS ve şizofreni birlikteliğinde atipik antipsikotiklerin daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Bir çalışmada ise, yapılandırılmış psikiyatrik görüşme ile değerlendirilen 12 hastanın 10'unda psikiyatrik bir bozukluk tanısı, 4'ünde de yoğun işitsel algı kusurunun önde gelen semptom olduğu psikotik bir tablo tespit edilmiştir (11). Bu belirtilerin görülme olasılığının eklenecek her X kromozomuyla daha da arttığı ileri sürülmüştür (5,6,13). Şizofreni ile seks hormonları arasında bir ilişki olduğuna ait görüşler de ekta X kromozomunun KS'na sahip şizof-

reni hastalarında psikososyal semptomların derecesinde ve kötü prognozda rolü olduğunu düşündürmektedir (14). Olgumuzdaki ekstra X kromozomunun varlığı (48, XXXY) da bunu desteklemektedir.

KS'lu erkeklerde bazı bilişsel, psikososyal güçlükler ve davranış bozuklukları sıkça rastlanan durumlardır (15). Bilişsel alanda bu sendroma sahip kişilerin hafif derecede mental retardasyonu olduğu belirtilmektedir. Ancak bunun yanında normal hatta normal üstü zekaya sahip hastalar da bildirilmiştir (5). Bu kişilerin Weshler Zeka Testi'nde, verbal IQ'ları genellikle performans IQ'larından daha düşüktür. Bu fark, bu sendroma sahip kişilerin gecikmiş dil-konuşma yetenekleri, azalmış kısa süreli bellek ve bilgileri geri çağırma yeteleri, öğrenme güçlükleri, dikkat eksiklikleri gibi diğer bilişsel bozukluk ve geriliklerden (ki bunlar bu kişilerin akademik başarısızlıklarından da sorumlu tutulmaktadır) etkilenmektedir (16). Bu vakalarda dil gelişiminin kavrama yeteneğine göre daha fazla etkilenmesi, verbal ve performans zeka puanları arasındaki bu farkı açıklamaktadır. Klasik karyotipe eklenen her X kromozomunun bu mental kapasiteyi daha da azalttığı (her ekstra X kromozomunun yaklaşık olarak 10-15 puan) belirtilmiştir (5). Olgumuzdaki 52 zeka puanı bununla uyumludur.

Bu sendroma sahip erkeklerin kişilik özellikleri ve davranışları değişkendir. Çalışmalarda daha çok öne çıkan özellikler; çekingen, alıngan, immatür, güvensiz (hem kendine hem diğer kişilere karşı), bağımlı, ilgi azlığı ve diğer insanlarla zor ilişki kurma şeklinindedir. Ancak bunun tersine, iyi huylu, uyumlu, dost canlısı gibi özelliklerin öne çıktığı yayınlar da vardır (17). Lisan güçlükleri bu kişilerin sosyal alanda immatür olmalarında önemli bir etkindir. Kötü okul ve iř yaşamı, evlilik hayatında uyumsuzluklar, sosyal ilişkilerde bozukluklar nadir değildir. Gene X kromozomunun daha fazla olduğu karyotiplerde suç eğilim, öfke patlamaları, alkolizm ve antisosyal kişilik özellikleri daha sık olarak görülmektedir (15).

Klinefelter sendromuna sahip bireylerde seksüel problemler sık görülür. Hipogonadizm belirginleştikçe seksüel potansiyel gitgide düşmektedir. Androjen replasman tedavisi libido ve seksüel potansiyel oluşturulmasında ve arttırılmasında başarılı bir tedavidir (5). Hastamızda da bu tedaviye cevap alınmıştır. KS hastalarında nadir olarak homoseksüalite, transeksüalite, pedofili, ekshibisyonizm (teşhircilik) gibi tablolara rastlansa da bunlar sendromun karakteristik özellikleri değildirler. Daha ciddi seksüel sapmalara, ciddi antisosyal kişilik bozukluğu ve psikotik bozukluğu olan kişilerde rastlanmaktadır (3).

Depresyon ve anksiyete bozukluklarına KS'lularda genel populasyona göre daha sık (ortalama 3 kat) rastlanmaktadır. Anormal yada feminen fiziksel özellikler, düşük motor koordinasyon, dil ve hafıza güçlükleri gibi zorluklar anksiyeteyi arttırmış olarak hissetmede ve özgüven düşüklüğünde önemli derecede etkilidirler. Bunlarda anksiyete bozukluklarını ve depresyona eğilimi arttırmışlar (12,18).

Klinefelter sendromunun en önemli tedavi yaklaşımlarından olan androjen tedavisi esasen puberte döneminde başlanmalıdır. Düzenli testesteron enjeksiyonları ile uygun virilizasyon, kas gelişimi, seksüel isteğin artışı, testislerin büyümesi ve psikososyal gelişim sağlanabilir (19). Bizim olgumuzda da -nispeten geç bir yaşta olmasına rağmen- uygulanan testesteron replasman tedavisinden özellikle davranış alanında yarar görüldüğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra bu hastalara ve yakınlarına genetik danışmanlık verilmeli ve multidisipliner bir yaklaşım gösterilmelidir.

Kliniğimize belirgin aktif psikiyatrik belirtilerle kabul edilen bir hastaya yapılan fiziksel ve ruhsal muayene, incelenen laboratuvar tetkikleri, diğer kliniklerde yapılan konsültasyonlar neticesinde geç sayılabilecek bir yaşta KS tanısı konulmuştur. Kanımızca bu süreç hastaları değerlendirirken organik etyolojilere de dikkat edilmesi gerekliliğini bir kez daha ortaya koymuştur.

Kaynaklar:

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-leydigism and increased secretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1942; 2: 615-622
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959; 183: 302-303
3. Bogenschutz MP, Nurnberg HG. Classification of mental disorders. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Sadock BJ, Sadock VA (editors). Seventh ed., Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 824-853
4. Matsumoto AM. The testis and male sexual function. In *Cecil Textbook of Medicine*, Wyngaarden JB, Smith L, Bennett JC (editors). 20th ed., Philadelphia: WB Saunders, 1996: 1325-1341
5. Cynthia M, William J. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1309-1314
6. Kebers F, Janvier S, Colin A. [What is the interest of Klinefelter's syndrome for (child) psychiatrists?]. *Encephale* 2002; 28: 260-265
7. Feng Z, Tian H, Liu J. Turner' s syndrome with mental disorders eesembling schizophrenia and affective disorder. *Hong Kong J Psychiatry* 2001;11: 2-6
8. Swanson DW, Stipes AH. Psychiatric aspects of Klinefelter's syndrome. *Am J Psychiatry* 1969; 126: 814-822
9. Nielsen J, Pelsen B, Sorensen K. Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clinical Genetics* 1988; 33: 262-269
10. Christoderescu D, Nedelcu A, Lucaciu B, Constantinescu E. Klinefelter's syndrome with schizophreniform psychosis. *Neurol Psychiatr* 1980; 18: 53-58
11. De Lisi LE, Maurizio AM, Svetina C, Ardakani B, Szule K, Nierenberg J, Leonard J, Harvey PD. Klinefelter's syndrome (XXY) as a genetic model for psychotic disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 135: 15-23
12. Dervaux A, Artiges E. Olanzapine for violent schizophrenia and Klinefelter's syndrome. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 493-494
13. Patwardhan AJ, Eliez S, Bender B, Linden MG, Reiss AL. Brain morphology in Klinefelter's syndrome-extra X chromosome and testosterone supplementation. *Neurology* 2000; 54: 2218-2223
14. Hirasawa H, Asakawa O, Koyama K, Takahashi Y, Atsumi Y, Kumakura T. A case of Klinefelter's syndrome with schizophrenia-like symptoms. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2000; 37: 495-498
15. Lishman WA (editor). *The psychological consequences of cerebral disorder*. In *Organic Psychiatry*. Second ed., Baltimore, 1987; 440-448
16. Rovet J, Netley C, Bailey J. Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: A longitudinal perspective. *Am J Med Genet* 1995; 60: 356-363
17. Walzer S, Wolff PH, Bowen D. A method for longitudinal study of behavioral development in infants and children: the early developmental of XXY children. *J Child Psychol Psychiatr* 1978; 19: 213-229
18. Pasqualini RQ, Vidal G, Bur GE. Psychopathology of Klinefelter's syndrome-review of thirty-one cases. *The Lancet* 1957; 27: 164-167
19. Kocar IH, Yesilova Z, Ozata M. The effect of testosterone replacement treatment on immunological features of patients with Klinefelter's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 448-452