

# İnfertil Bir Erkek Mozaik Ring Y Kromozomu ve Shox Geni Delesyonunun Nadir Görülen Birlikteliği

## A Rare Combination of Mosaic Ring Y Chromosome and Shox Gene Deletion in an Infertile Male

İD Müşerref BAŞDEMİRÇİ,<sup>a</sup>  
İD Mahmut Selman YILDIRIM,<sup>b</sup>  
İD Ayşe Gül ZAMANI<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Genetik Kliniği,  
Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Şanlıurfa  
<sup>b</sup>Tıbbi Genetik AD,  
Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi  
Meram Tıp Fakültesi,  
Konya

Received: 12.01.2018  
Received in revised form: 01.03.2018  
Accepted: 02.03.2018  
Available online: 04.06.2018

Correspondence:  
Müşerref BAŞDEMİRÇİ  
Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Tıbbi Genetik Kliniği, Şanlıurfa,  
TÜRKİYE/TURKEY  
dr\_m.b@hotmail.com

Bu çalışma Erciyes Tıp Genetik Günleri  
Kongresi (11 Mayıs 2017, Kayseri)'nde  
poster bildirisi olarak sunulmuştur.

**ÖZET** Y kromozomunun yapısal anomalileri sıklıkla testiküler disfonksiyon ile ilişkilidir. Bu anomaliler Y kromozomunun uzun ya da kısa kolununun delesyonları, izokromozom Y, izodisentrik Y kromozomu, ve ring Y kromozomu olabilir. Ring Y kromozomuna sahip hastalar Turner sendromu, ambiguus genitalya, kısa boy, infertilite gibi birçok farklı fenotiple karşımıza çıkabilmektedir. SHOX (short stature homeobox-containing) geni X ve Y kromozomlarının psödootozomal 1 (PAR1) bölgelerinde yer alır ve bir kopyasında görülen fonksiyon kaybı boy kısalığı ile ilişkilidir. Bu çalışmada infertilite nedeniyle polikliniğimize başvuran ve konvansiyonel sitogenetik analiz sonucunda 46,X,r (Y)/45,X mozaikliği tespit edilen hastada, Y kromozomunda ring yapıya ek olarak SHOX geni delesyonunun nadir görülen birlikteliği sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Erkek infertilitesi; Y kromozomu; ring kromozom; gen delesyonu

**ABSTRACT** Structural rearrangements of the Y chromosome are frequently associated with testicular dysfunction. These anomalies may be long or short arm deletions of Y chromosome, isochromosome Y, isodiscentric Y chromosome, and ring Y chromosome. Patients with ring Y chromosome can present with many different phenotypes, such as Turner's Syndrome, ambiguous genitalia, short stature and infertility. The SHOX (short stature homeobox-containing) gene is located in the pseudoautosomal 1 (PAR 1) region of the X and Y chromosomes and loss of function of one copy is associated with short stature. In this study, we present a rare combination of SHOX gene deletion in addition to the ring structure of Y chromosome in a patient who was referred to our clinic with infertility and having 46,X,r (Y)/45,X mosaicism as a result of conventional cytogenetic analysis.

**Keywords:** Male infertility; Y chromosome; ring chromosome; gene deletion

İnfertilite cinsel olarak aktif çiftlerin herhangi bir korunma yöntemi uygulamaksızın bir yıl içinde gebelik elde edememesi durumu olarak tanımlanır. Tüm dünya genelinde üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkileyen infertilitede, vakaların yaklaşık yarısında bozulmuş spermatogenezle ilişkili erkek faktörler rol oynar. Erkek üremesinde bir takım dış faktörler etkili olsa da genetik faktörlerin önemli role sahip olduğu bilinmektedir.<sup>1</sup>

Y kromozomunun yapısal anomalileri sıklıkla erkek infertilitesi ile ilişkilidir. Bu anomaliler Y kromozomu uzun ya da kısa kolununun delesyonları, izokromozom Y, izodisentrik Y kromozomu, ve ring Y kromozomu olabilir.<sup>2</sup>

SHOX (short stature homeobox) geni ise X ve Y kromozomlarının psödootozomal bölgelerinde yer alır ve bir kopyasında görülen mutasyon ya da delesyon (haploinsufficiency) boy kısalığı ile sonuçlanır.<sup>3</sup>

Bu çalışmada, infertilite nedeni ile polikliniğimize başvuran ve konvansiyonel sitogenetik analiz sonucunda 46, X, r(Y) [13] / 45, X [11] karyotipi ile birlikte ring Y kromozomu üzerindeki SHOX geninde delesyon saptanan olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

47 yaşında 23 yıllık evli erkek hasta primer infertilite sebebiyle polikliniğimize başvurdu. Eşi ile akrabalığı olmayan hastanın cinsiyet gelişimi ve medikal hikayesi normaldi. Fizik muayenede orantılı boy kısalığı (150 cm) mevcuttu (Resim 1). Spermiogram analizinde azospermi tespit edilen hastanın



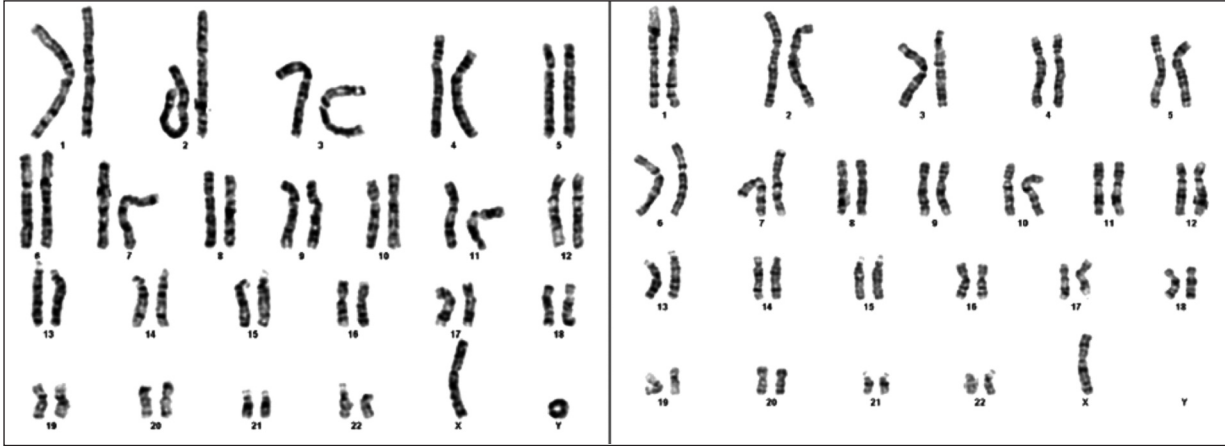
RESİM 1: Hastanın önden görünümü.

skrotal doppler USG incelemesinde her iki testis normalden biraz küçük idi. Hastanın hormon profilinde FSH yüksekliği (20.6 mIU/ml) haricinde anormal bulgu yoktu. Hastanın iki kez TESE (Testiküler sperm ekstraksiyonu) operasyonu geçirdiği ancak hiç sperm bulunmadığı öğrenildi. Mevcut bulgular ile hastaya periferik kandan kromozom analizi ile birlikte AZF ve SRY delesyonu için moleküler analiz planlandı ve hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındı.

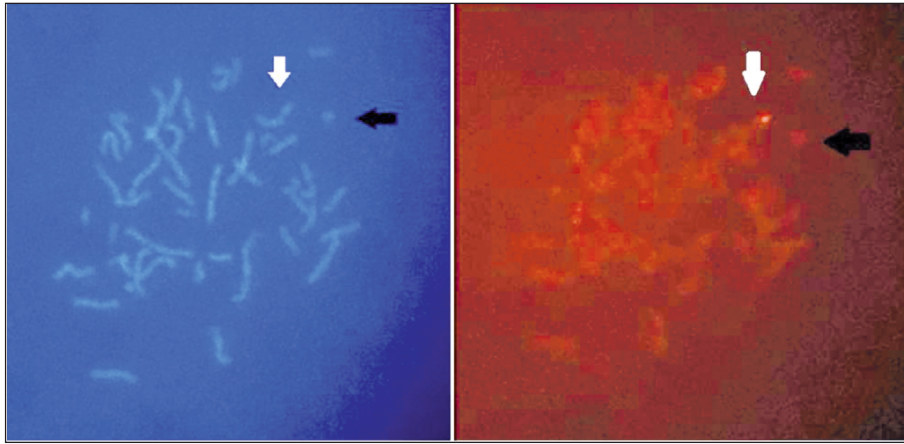
Olguda periferik kandan yüksek çözünürlüklü bantlama (HRB) tekniği ile yapılan kromozom analizi sonucunda mozaik 46, X, r(Y) [13]/45, X [11] karyotipi tespit edildi (Resim 2). Eşinin karyotip analizi ise normal (46, XX) olarak gözlemlendi. Olguda tespit edilen ring Y kromozomu ve mozaiklik, X kromozomunun sentromer bölgesini işaretleyen X kromozomuna özgü alfa-satellit prob (DXZ1) ve Y kromozomunun sentromer bölgesini işaretleyen Y kromozomuna özgü alfa-satellit prob (DYZ3) kullanılarak yapılan FISH analizi ile doğrulandı. Hastada ring Y kromozomu ile birlikte boy kısalığının olması sebebiyle hastanın preparatlarına SHOX FISH probu kullanılarak yapılan çalışmada, 46 kromozom bulunan metafazlarda X kromozomu üzerindeki SHOX genine ait sinyal gözlenirken, ring Y kromozomu üzerindeki SHOX geninde delesyon olduğu tespit edildi (Resim 3). Y kromozomundaki AZFa (sY84, sY86), AZFb (sY127, sY34), AZFc (sY160, sY254, sY255) bölgelerinde ve SRY geninde ise delesyon tespit edilmedi.

## TARTIŞMA

Ring kromozomlar hem otozom hem de cinsiyet kromozomlarında görülmekle birlikte oldukça nadirdir. İnsidansının yaklaşık 25.000 canlı doğumda 1 olduğu tahmin edilmektedir. Ring kromozom oluşumunda majör mekanizma, kromozomun her iki kolunda ortaya çıkan ve genetik materyal kaybına neden olan terminal kırıklar sonucu oluşan yapışkan uçların füzyondur. Çoğunlukla *de novo* görülmekle birlikte, tüm ring kromozomların yalnızca %1 veya daha azı ebeveynlerden kalıtılarak ortaya çıkmaktadır.<sup>4,5</sup>



**RESİM 2:** Hastaya ait karyotip görüntüleri (46,X,ring(Y)/45,X) (Giemsa boya kullanılmıştır).



**RESİM 3:** Hastanın SHOX genine ait FISH analiz görüntüsü. Beyaz ok X kromozomunu, siyah ok ring Y kromozomunu göstermektedir. Kırmızı filtrede X kromozomu üzerindeki SHOX genine ait sinyal izlenirken, ring Y kromozomunda SHOX genine ait sinyal görülmemektedir.

Ring Y kromozomları mitoz esnasında anstabil olduğundan hastaların çoğunda 45,X karyotipinin de eşlik ettiği mozaikizm bulunur. Şimdiye kadar yayınlanmış ring Y kromozom anomalisine sahip erişkin hastaların tamamının infertil olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu anomaliye sahip hastalar Turner sendromu, ambiguus genitalya, kısa boy, azospermi, oligospermi ve yüksek gonadotropin seviyelerinin neden olduğu infertilite gibi birçok farklı fenotiple karşımıza çıkabilmektedir. Bu fenotipik varyasyon cinsiyet gelişimi için gerekli olan bazı genlerin ve/veya lokusların (örneğin Y kromozomu üzerinde bulunan AZF bölgeleri ve SRY geni) mikrodelsyonu ile ilişkilidir.<sup>6</sup>

Y kromozomunun uzun kolunda yer alan ve spermatogenezde rol oynayan AZF gen bölgesindeki mikrodelsyonların, erkek infertilitesinin en sık genetik nedeni olduğu düşünülmektedir.<sup>7</sup> Ring Y anomalisine sahip hastalardaki spermatogenez kayıptan yine bu bölgedeki (AZFa, AZFb, AZFc) mikrodelsyonlar sorumludur. Bu anomaliye sahip erişkin hastalardaki azospermi nedeniyle görülen infertilite, spermatogenez sırasında X ve Y kromozomları arasındaki eşleşmenin bozulması sonucu oluşan mayotik arrest ile de ilişkili olabilmektedir.<sup>8</sup>

Olgumuzdaki erkek fenotip, SRY geninin varlığı ile açıklanırken, AZF gen bölgelerinde herhangi bir delesyon saptanmamasına rağmen

mevcut azoospermiye bağlı infertilite, mayoz esnasındaki cinsiyet kromozomları arasındaki bozulmuş eşleşme ya da olguda var olan 45,X hücre dizisi ile ilişkilendirilebilir. Her ne kadar ex olması nedeniyle olgumuzun babasına, kromozom analizi yapılamamış olsa da, üç erkek ve bir kız kardeşinin fertil olması olgumuzdaki anomalinin literatür ile uyumlu olarak *de novo* ortaya çıktığını desteklemektedir.

SHOX geni her iki cinsiyet kromozomunun kısa kolunun PAR1 (pseudoautosomal region) bölgelerinde yer alan ve insanlarda büyüme ile ilişkili olan majör genlerden bir tanesidir. PAR1 bölgesi inaktivasyondan kaçan genlerden oluştuğu için kadınlarda her iki X kromozomu üzerindeki, erkeklerde ise hem X hem Y kromozomu üzerindeki SHOX geni aktiftir.<sup>9,10</sup>

SHOX geni erken fetal dönemde kondrosit diferansiyasyonu ve proliferasyonunun regülasyonunda rol oynayan bir transkripsiyon faktörünü kodlar. Bireyin boyu ile SHOX geni aktif kopya sayısı arasında doza bağımlı bir ilişki bulunduğu keşfedilmiştir. Bu nedenle SHOX geninin bir allelinde görülen mutasyon (haploinsufficiency) boy kısalığı (örneğin Turner sendromu) ile ilişkili klinik tablolara sebep olurken, ilave SHOX geni varlığı (örneğin XXX sendromu, Klinefelter sendromu gibi cinsiyet kromozomunu içeren poliploidiler) uzun boy ile sonuçlanmaktadır.<sup>10,11</sup>

Turner sendromlu olgulardaki boy kısalığının 2/3'ünden SHOX geninin bir kopyasında görülen kayıp sorumlu tutulmaktadır.<sup>11</sup> Yine idiyopatik boy kısalığı olan hastaların yaklaşık %2-3'ünde, Leri-Weill sendromlu olguların ise yaklaşık %70'inde SHOX geninde haploinsufficiency görülmektedir.<sup>12</sup> SHOX geninin her iki kopyasında görülen fonksiyon kaybı ise ciddi boy kısalığı ve iskelet anomalileri ile karakterize nadir görülen Langer Mezomelik displazi ile sonuçlanmaktadır.<sup>11,12</sup>

SHOX geninde en sık görülen mutasyonların genin delesyonlarıdır ve tüm mutasyonların %80'ini oluşturmaktadır.<sup>13</sup> X kromozomu üzerindeki SHOX geni delesyonlarının Y kromozomu üzerindeki SHOX geni delesyonlarından daha sık görüldüğü bildirilmiştir.<sup>13</sup>

Olgumuzda görülen orantılı boy kısalığı 45,X hücre dizisinin yanı sıra 46,X,r(Y) hücre dizisindeki SHOX geninin bir kopyasında görülen fonksiyon kaybı ile ilişkilendirilebilir. Bu fonksiyon kaybının Y kromozomu üzerindeki SHOX geninin, ring Y oluşumu sırasında delesyona uğraması nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir.

İnfertil hastaların değerlendirmesinde detaylı fizik muayene, sitogenetik ve moleküler çalışmalar birarada yürütülmelidir. Ancak bu şekilde hastalardaki genotip-fenotip korelasyonunun belirlenmesi ve sağlıklı bir genetik danışma verilmesi sağlanabilir. Mevcut olgu, bu durumun önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

#### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

#### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

#### **Yazar Katkıları**

**Fikir/Kavram:** Müşerref Başdemirci, Mahmut Selman Yıldırım, Ayşe Gül Zamani; **Tasarım:** Müşerref Başdemirci, Mahmut Selman Yıldırım, Ayşe Gül Zamani; **Denetleme/Danışmanlık:** Mahmut Selman Yıldırım, Ayşe Gül Zamani; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Müşerref Başdemirci, Mahmut Selman Yıldırım, Ayşe Gül Zamani; **Analiz ve/veya Yorum:** Müşerref Başdemirci, Mahmut Selman Yıldırım, Ayşe Gül Zamani; **Kaynak Taraması:** Müşerref Başdemirci, Ayşe Gül Zamani; **Makalenin Yazımı:** Müşerref Başdemirci; **Eleştirel İnceleme:** Müşerref Başdemirci, Mahmut Selman Yıldırım, Ayşe Gül Zamani; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Mahmut Selman Yıldırım, Ayşe Gül Zamani; **Malzemeler:** Müşerref Başdemirci, Mahmut Selman Yıldırım, Ayşe Gül Zamani.

## KAYNAKLAR

1. Kim SY, Kim HJ, Lee BY, Park SY, Lee HS, Seo JT. Y chromosome microdeletions in infertile men with non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia. *J Reprod Infertil* 2017;18(3):307-15.
2. Bertini V, Canale D, Bicocchi MP, Simi P, Valetto A. Mosaic ring Y chromosome in two normal healthy men with azoospermia. *Fertil Steril* 2005;84(6):1744.
3. Marstrand-Joergensen MR, Jensen RB, Aksglaede L, Duno M, Juul A. Prevalence of SHOX haploinsufficiency among short statured children. *Pediatr Res* 2017;81(2):335-41.
4. Arnedo N, Nogués C, Bosch M, Templado C. Mitotic and meiotic behaviour of a naturally transmitted ring Y chromosome: reproductive risk evaluation. *Hum Reprod* 2005;20(2):462-8.
5. Lopez-Valdes JA, Nieto K, Najera N, Cervantes A, Kofman-Alfaro S, Queipo G. Mix gonadal dysgenesis associated with ring Y chromosome mosaics in a phenotypic male. *Sex Dev* 2009;3(4):177-82.
6. Chen X, Raca G, Laffin J, Babaian KN, Williams DH. Chromosomal abnormalities in 2 cases of testicular failure. *J Androl* 2011;32(3):226-31.
7. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci* 2006;11:3049-61.
8. Mierla D, Jardan D, Stoian V. Chromosomal abnormality in men with impaired spermatogenesis. *Int J Fertil Steril* 2014;8(1):35-42.
9. Mitka M, Bednarek M, Kałużewski B. Diagnostics of SHOX gene rearrangement in 46,XX women with idiopathic short stature. *Endokrynol Pol* 2016;67(4):397-402.
10. Sandberg ES, Calikoglu AS, Loechner KJ, Snyder LL. Short stature homeobox-containing haploinsufficiency in seven siblings with short stature. *Case Rep Endocrinol* 2017;2017:7287351.
11. Oliveira CS, Alves C. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinol Nutr* 2011;58(8):433-42.
12. Fukami M, Seki A, Ogata T. SHOX haploinsufficiency as a cause of syndromic and non-syndromic short stature. *Mol Syndromol* 2016;7(1):3-11.
13. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr* 2011;75(2):81-9.