

45,X/46,X,i(Xq) Karyotipe Sahip İki Mozaik Turner Sendromu Olgusu

Two Turner Syndrome Patients with the Mosaic 45,X/46,X,i(Xq) Karyotype: Case Report

Dr. Sezgin GÜNEŞ,^a
Dr. Nurten KARA,^a
Dr. Bülent SÜRÜCÜ,^b
Dr. Gülsen ÖKTEN,^a
Dr. Serbülen YİĞİT,^a
Dr. Özlem SEZER^a

^aTıbbi Biyoloji AD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
^bSamsun Kadın Hastalıkları ve
Doğumevi, SAMSUN

Geliş Tarihi/Received: 17.10.2006
Kabul Tarihi/Accepted: 24.11.2006

*Bu çalışma, 24-27 Kasım 2005 tarihleri
arasında Manisa'da düzenlenen
IX. Tıbbi Biyoloji Kongresi'nde
bildiri olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Sezgin GÜNEŞ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD,
SAMSUN
sgunes@omu.edu.tr

ÖZET Turner sendromu sıklıkla görülen cinsiyet kromozomu anöploidilerinden biridir. Canlı doğan kız çocuklarında 1/4000 sıklıkta görülmekte olup, olguların yaklaşık %5'inde 45,X/46,X, i(Xq) mozaik kuruluşu gözlenmektedir. Turner sendromu, büyüme geriliği, gonadal disgenezinin neden olduğu yetersiz kadın seks steroid hormon düzeyi ve infertiliteye neden olur. Bu çalışmada, adet görememe şikayeti olan 18 yaşındaki 2 olguda mozaik 46,X,i(X) (qter→q10::q10→qter) karyotipi belirlendi. Mozaik Turner sendromunda klinik tablo klasik Turner sendromuna göre daha hafif seyretmektedir.

Anahtar Kelimeler: Turner sendromu; izokromozomlar

ABSTRACT Turner's syndrome is one of the most common chromosomal aneuploidy disorders. Turner's syndrome occurs in 1 in 4000 live-born girls and approximately 5 to 10 percent of them have mosaic isochromosome 45,X/46,X,i(Xq). Turner's syndrome is associated with reduced adult height and with gonadal dysgenesis, leading to insufficient circulating levels of female sex steroids and to infertility. In this study, we presented 18 year-old two girls having complaints of primary amenorrhea with mosaic 46,X,i(X)(qter→q10::q10→qter) karyotypes. In the mosaic Turner's syndrome, clinical table was sligher than classic Turner's syndrome as in our cases.

Key Words: Turner syndrome; isochromosomes

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008, 28:236-238

Turner sendromu (TS), büyüme geriliği, gonadal disgenezi, boyunda yelesenme, infertilite, kardiyovasküler ve renal malformasyonlar, hipertansiyon, diyabet, iştih kaybı ve iskelet anomalileri ile karakterize kromozomal bir bozukluktur.¹⁻³ TS'de, cinsiyet kromozomlarından birinin (X veya Y kromozomu) tamamen veya kısmen kaybı görülmektedir.⁴ TS'nin, konsepsiyonda sıklığının yüksek olmasına rağmen (1/50-1/200), yaklaşık %99'u intrauterin mortalite ve kayıpla sonuçlanmakta, yaklaşık %1'i canlı doğmaktadır. TS, spontan abortusların %7-10'unu kapsamaktadır.⁵ TS olgularının yaklaşık yarısında 45,X karyotipi görülmektedir. Olguların yaklaşık %15'i sayısal mozaizm [45,X/46,XX gibi]; %5-10'unda X kromozomunun uzun kolunun duplikasyonu [46,X,i(Xq)], %15'i mozaik 45,X/46,X,i(Xq), %5'i 45,X ve başka X kromozomu anomalisi gibi yapısal düzensizlikler gösterir.⁶

Bu çalışmamızda, mozaik 45,X/46,X,i(Xq) karyotipi gösteren 2 olgumuzun klinik ve laboratuvar bulgularını sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Samsun Kadın Hastalıkları ve Doğumevi polikliniğine adet görememe şikayeti nedeniyle başvuran 18 yaşındaki kız hasta. Olgunun fizik muayenesinde 37 kg (<3 persantil) ağırlığında, 147 cm (3 persantil) boyunda, elde 4. ve 5. parmakların kısa olduğu görüldü. Hastanın meme gelişimi Tanner evrelemesine göre Evre 1-2 olarak değerlendirildi. Pubik kıllanma minimal olup koltuk altı kıllanma yoktu. Himende saat 6 hizasında kaideye inen çentik vardı. Pelvik USG'de uterus rudimenter (35 x 20 mm) olup overler izlenemedi. Yapılan fizik ve jinekolojik muayene sonucunda olgu 1, TS ön tanısıyla kromozom analizi yapılmak üzere sitogenetik laboratuvarına refere edildi. Kromozom analizi için periferik kanda uygun protokoller kullanarak lenfosit kültürü yapıldı. Hastanın periferik kan kültüründe Giemsa bantlama tekniği (GTG) ile boyanarak incelemeye alındı, 100 metafaz plağında kromozom analizi yapıldı, mozaik 46,X,i(X) (qter→q10::q10→qter) [%60]/45,X [%40] karyotip kuruluşu tespit edildi (Şekil 1, Şekil 2). Hastanın HRT öncesi FSH düzeyi 58.56 mIU/mL, LH düzeyi 25.36 mIU/mL bulundu. Plazma TSH düzeyi 4.1 µIU/mL (0.27-4.2 µIU/mL), T3 ve T4 düzeyleri sırasıyla 3.8 pg/dL (2.3-4.2 pg/dL) ve 1.36 nd/dL (0.93-1.7 ng/dL) normal bulundu. Olgunun prolaktin (10.76 ng/mL) düzeyi normal, estradiol (15.56 pg/mL) düzeyi ise normalden düşük bulundu. Olgu



ŞEKİL 1: Olgu 1'e ait metafaz.



ŞEKİL 2: i(Xq) kromozomu, X kromozomu ve ideogramı.

hormon replasman tedavisiyle (HRT) adet görmekteydi. Hastanın anne ve babası arasında akrabalık yoktu. Hastanın anne ve kız kardeşinde normal kromozom yapısı gözlemlendi. Olgu ilkökul mezunuydu. Hastanın izlendiği süre içerisinde evlendiği öğrenildi.

OLGU 2

18 yaşındaki kız hasta adet görememe nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinden sitogenetik laboratuvarına refere edildi. Olgunun fizik muayenesinde 47 kg (3-10 persantil) ağırlığında, 153 cm (10-25 persantil) boyunda olduğu görüldü. Hastanın meme gelişimi Tanner evrelemesine göre Evre 1 olarak değerlendirildi. Pubik kıllanma minimal olup koltuk altı kıllanma yoktu. Pelvik USG'de uterusun olması gereken yerde bant şeklinde yapı gözlenip overler izlenememiştir. Laboratuvar incelemelerinden tam kan sayımı, tam idrar tetkiki biyokimyasal incelemeleri normaldi. Kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal bulundu. Hastanın HRT öncesi FSH düzeyi 64.97 mIU/mL, LH düzeyi 26.72 mIU/mL bulundu. Plazma TSH düzeyi 4.89 µIU/mL (0.27-4.2 µIU/mL) düzeyi hafif yüksek, T3 ve T4 düzeyleri sırasıyla 4.1 pg/dL (2.3-4.2 pg/dL) ve 1.25 nd/dL (0.93-1.7 ng/dL) normal bulundu. Olgunun prolaktin (11.41 ng/mL) düzeyi normal, estradiol (13.57 pg/mL) düzeyi ise normalden düşük bulundu. Hastanın anne ve babası arasında ak-

rabalık yoktu. Olgumuz ortaokul mezunuydu. Kromozom analizi için periferik kanda uygun protokoller kullanarak lenfosit kültürü yapıldı. Hazırlanan preparatlar GTG ile boyanarak incelemeye alındı, 100 metafaz plağında kromozom analizi yapıldı, mozaik 46,X,i(X) (qter→q10::q10→qter) [%77]/45,X[%23] yapısı tespit edildi.

TARTIŞMA

TS spontan düşüklerde en sık görülen kromozomal anomali iken, canlı doğumlarda daha az sıklıkla gözlenir. X kromozomu için monozomi, gametlerden birine seks kromozomu katılamaması, eksiklik veya erken embriyo aşamasında zigottan seks kromozomunun kaybıyla meydana gelir. İzokromozom Xq mayoz bölünmede bir hata sonucu oluşmaktadır. X kromozomunun kısa kolunda bulunan genler için monozomik olan i(Xq) olguları, X inaktivasyonundan kaçan genetik materyalin tek bir kopyasının, normalde iki kopya tarafından yapılan işlevleri yerine getirememesinden kaynaklanabileceği bildirilmektedir.³ Metafazda iğ ipliklerine sentromerleriyle tutunan X kromozomu boylamasına bölünmek yerine enine bölünebilir ve hücrelerden birine yalnızca X kromozomunun uzun kollar gidebilir.⁷ İncelediğimiz 2 olgunun karyotipleri 46,X,i(Xq)[%60]/45,X [%40] ve 46,X,i(Xq)[%77]/45,X[%23] olarak bulunmuştur. Ayrıca 2 olgunun mozaizm oranları benzerlik göstermekteydi. Olguların fizik muayene ve pelvik

USG bulguları da birbirleriyle paralellik göstermekteydi.

Boy kısalığı ve iskelet anomalileriyle ilişkilendirilen ve Xp22.2'de lokalize short-stature-homeobox (SHOX) ve Xp11-22'de lokalize ZFX genleri X kromozomunun kısa kolunda haritalanmıştır.⁸⁻¹⁰ TS'nin klinik özelliklerini kromozom yapısı ve mozaizm oranı belirler. Klasik TS'de kısa boy, yapısal kardiyak ve renal anomaliler sıklıkla görülmesine karşın Xp delesyonu olanlarda kısa boy konjenital malformasyonlar, Xq delesyonu olanlarda ise gonadal disfonksiyon görülebileceği bildirilmiştir.¹⁰ Olgu 1'in boy uzunluğunun, elde 4. ve 5. parmaklarının, olgu 2'ye göre daha kısa oluşu, olgu 1'de (%40) 45,X hücrelerinin oranının olgu 2'den (%23) daha fazla olmasıyla açıklanabilir. İzokromozom Xq olguları klasik 45,X olgularına benzemekle birlikte, yapısal anomaliler göstermediği bildirilmiştir. i(Xq)'lu hastaların, klasik TS hastalara göre otoimmün tiroid hastalıklarına, iltihaplı bağırsak hastalıklarına ve ileri yaşlarda sağırlığa yakalanma riskinin arttığı bildirilmektedir.^{4,10,11} Olgu 2'nin plazma TSH düzeyi hafif yüksek bulunmuştur. Literatürde i(Xq) olgularında gonadotropin düzeylerinin yüksek olduğu ve yetişkin hastalarda post-menapozal düzeye ulaştığı bildirilmektedir.¹² Olgu 2'de bulgularımız literatürle uyumlu bulundu.

Benzer mozaik kromozom kuruluşu gösteren 2 olgumuzun klinik özellikleri de benzerlik göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Lippe B. Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:121-52.
2. Cunniff C. Turner syndrome. *Adolesc Med* 2002;13:359-66, viii.
3. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002;23:120-40.
4. Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 1995;95:607-29.
5. Stratakis CA, Rennert OM. Turner syndrome: molecular and cytogenetics, dimorphology, endocrine and clinical manifestations and their management. *Endokrinologist* 1994;4: 442-53.
6. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-38.
7. Siegel DH, Sybert VP. Understanding aneuploidy. *Pediatr Dermatol* 2005;22:270-5.
8. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:245-9.
9. Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, Flejter WL, Gardner HA, Guerra R, et al. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am J Hum Genet* 1998;63:1757-66.
10. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001;358:309-14.
11. Elsheikh M, Wass JA, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome--the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:223-6.
12. Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1:41-52.