

DE NOVO X;OTOZOM TRANSLOKASYONLU BİR OLGU

Akın TEKCAN¹, Nevin KARAKUŞ¹, Şengül TURAL¹, Mehmet ELBİSTAN¹, Nurten KARA¹, Davut GÜVEN²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Samsun
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile; primer amenore ve gelişme geriliği şikayetleri bulunan ve ailesinde herhangi bir fenotipik anomali bulunmayan, sitogenetik analiz amacıyla laboratuvara refere edilen bir kadın olguda saptanan kriptik de novo $t(X;6)(q25;q16)$ dengeli resiprokal translokasyon ile olguda saptanan fenotipik anomaliler arasındaki ilişki değerlendirildi.

Gereç ve yöntemler: Olgunun aile öyküsünün alınmasının ardından, periferik kan kültürü metodu ile olgu ve aile bireylerinden elde edilen preparatlar, GTG bantlama metodu ile boyanarak değerlendirildi.

Bulgular: Klinik incelemeler neticesinde primer amenore ve gelişme geriliği saptanarak, sitogenetik analiz amacıyla laboratuvara gönderilen bir kadın olguda yapılan sitogenetik incelemeler ise, olgunun $46,XX, t(X;6)(q25;q16)$ resiprokal translokasyon taşıyıcısı olduğunu gösterdi. Olgunun annesi, babası ve dört kardeşinin normal fenotiplere sahip oldukları görüldü.

Sonuçlar: Sonuç olarak, bu dengeli resiprokal translokasyonun de novo mekanizmalar sonucu ortaya çıktığı kanaatine varıldı. Bu çalışmada, de novo dengeli bir resiprokal translokasyon taşıyan olgunun fenotipik anomalileri ve genetik yapısı arasındaki ilişki tartışıldı.

Anahtar kelimeler: De Novo dengeli resiprokal translokasyon, gelişme geriliği, primer amenore

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9, Sayı: Ek 1, Sayfa: 40- 3

SUMMARY

A CASE WITH DE NOVO X;AUTOSOME TRANSLOCATION

Introduction: In this study, we evaluated the relationships between phenotypic anomalies and the $t(X;6)(q25;q16)$ balanced reciprocal translocation in a women case who referred to our laboratory due to having complaints of primer amenorrhea and growth retardation. And the members of her family have no phenotypic anomaly.

Material and methods: After assessing the case's pedigree, the preparations obtained from case and relatives using peripheric blood culture method and evaluated with GTG banding.

Findings: Cytogenetic analysis of the case who referred to our laboratory due to determined primer amenorrhea and growth retardation showed a balanced reciprocal translocation ($46,XX, t(X;6)(q25;q16)$). Cytogenetic analyses of her father, mother and four siblings revealed normal karyotypes.

Results: In this study, we discussed the relationship between phenotypic anomalies and genetic characteristics of case.

Key words: De novo balanced reciprocal translocation, growth retardation, primer amenorrhea

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9, Issue: Supplement 1, Pages: 40- 3

Yazışma adresi: Asistan Akın Tekcan. 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun
Tel.: (0505) 571 96 46

e-posta: akintekcan@hotmail.com

Alındığı tarih: 01.11.2011, revizyon sonrası alınma: 11.01.2012, kabul tarihi: 20.03.2012, online yayın tarihi:

GİRİŞ

Primer amenore; normal sekonder seksüel gelişim varlığında 16 yaşına kadar ya da sekonder seksüel gelişim yokluğunda 14 yaşına kadar adet görememe durumu olarak bilinir. Primer amenoreli olgularda sekonder seks karakteri yoksa, 14 yaş civarında primer amenore sıklığının %0,1-2,5, sekonder seks karakterlerinin varlığında da 16 yaş civarında %1-5 aralığında olduğu rapor edilmiştir^(1,2). Adet görülebilmesi; uterusun normal ve uterus içinde fonksiyonel endometriyum olması, overler, hipofiz ve hipotalamusun da normal olması ve bunların gerektiği gibi fonksiyon görmesi ile mümkündür. Primer amenorenin etiolojisinde %40 oranında endokrin anormallikler ve %60 oranında da gelişim anomalileri sorumlu tutulmaktadır⁽²⁾.

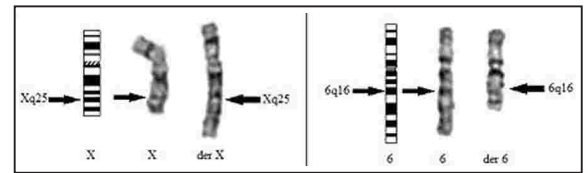
Primer amenore; hipotiroidizm, hipertroidizm, kronik hastalıklar, kistik fibrosis, sürrenal hastalıklar, hipoglisemi, obezite, diabetes mellitus, konjenital kalp hastalıkları, konjenital adrenal hiperplazi, adrenal tümörler, Prader Willi sendromu, aşırı kilo kaybı ve malnutrisyon gibi nedenlerden kaynaklanabilmektedir^(1,3). Tüm bu etmenler yanında, kromozomal anomalilerin de primer amenoreye neden olmada önemli payı bulunmaktadır⁽⁴⁾. Primer amenore'li olgularda kromozomal anomalilerin sıklığının %26, 13 olduğu saptanmıştır. Primer amenore'ye 45,X; 47,XXX; X kromozom mozaizimleri (45,X/46,XX; 45,XX/46,XX/47,XXX; 45,X/47,XXX; 46,XX/47,XXX); Y kromozom mozaizimleri (45,X/46,XY; 45,X/47,XYY); 46,XX/47,XX+10; 46,XX/46,XY; 46,XX/47,XXY gibi sayısal kromozom anomalileri neden olabilmektedir. Aynı zamanda 46,XY androjen insensitivite sendromları, i(Xq), Robertsonian translokasyonlar, X;otozom translokasyonları, delesyon-duplikasyon tarzındaki yapısal kromozom

anomalilerinin de primer amenore'ye neden olduğu belirtilmiştir⁽⁵⁾.

X kromozomu ile otozomlar arasında oluşan translokasyonlar nadir görülmektedir^(6,7). Dengeli X;otozom translokasyon taşıyıcısı kadınlar fenotipik olarak normal olmalarına karşın^(7,8), X kromozomunun kırık noktalarında yer alan genlerdeki başkalaşımlara ve translokasyonlu X kromozomunun inaktivasyon paternine bağlı olarak fenotip değişebilmektedir⁽⁹⁾. Literatür bilgisiyle uyum gösteren primer amenore ve gelişme geriliği şikayetleriyle laboratuvara refere edilen ve t(X;6) taşıyıcısı olduğu saptanan bir kadın olgu bu çalışmanın konusu olmuştur.

OLGU SUNUMU

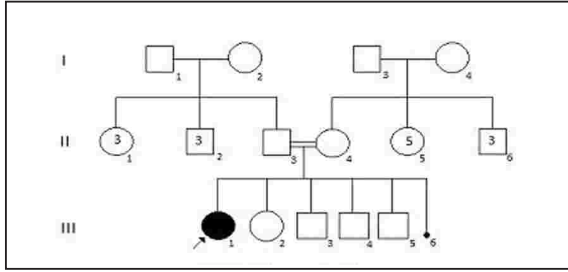
Primer amenore ve gelişim geriliği şikayetleri ile laboratuvara refere edilen kadın olguda saptanan klinik özellikler Tablo I'de sunulmuştur. Sitogenetik analizler, olgunun 46,XX, t(X;6)(q25;q16) karyotipine sahip olduğunu göstermiştir (Şekil 1). Olgunun annesi, babası ve dört kardeşinde yapılan sitogenetik analizler, bu bireylerin normal karyotip sahibi olduklarını gösterdi. Analizler standart periferik kan kültürü yöntemi ile GTG (Giemsa-Trypsin) bantlama yöntemi uygulanarak gerçekleştirildi. Her bireyden 50 metafaz plağı incelendi ve 30 metafaz plağının da karyotip analizi yapıldı. Kromozom anomalisi, ISCN 2009'a göre tanımlandı. Olgunun aile ağacı Şekil 2'de sunulmuştur.



Şekil 1: Olgunun GTG bantlı kısmi karyotipi ve ideogramı. Oklar kırık noktalarını göstermektedir.

Tablo 1: Olguda saptanan klinik özellikler.

Boy	Ağırlık	Yaş	Fiziksel Bulgular		Yelken Boyun	IQ Testi Sonucu	
			Ekstremiteler	Deformite			
146 cm.	34,7 kg.	18	İzlenmedi	İzlenmedi	+	70-75	
Sekonder Seks Karakterleri ile İlgili Bulgular			Genital Organlar ile İlgili Bulgular				
Meme Gelişimi	Aksiller Kılınma	Pubik Kılınma	Klitoris	Uterus	Overler	Endometriyum	Vajina
Evre IV	+	İzlenmedi	Klitteromegali	Küçük	Atrofik, Hipoplajik	İzlenmedi	+



Şekil 2: Olgunun aile ağacı.

TARTIŞMA

X kromozomu; yaklaşık 1.100 gen içermekte ve Mendelyen kalıtım gösteren 300'ü aşkın hastalıkla ilişkilendirilmektedir. X ve Y kromozomları gelişim ve gametogenezi yönlendiren birçok gen taşımaktadır (6). Bu nedenle, X kromozomu ile ilgili yeniden düzenlenmeler, anormal fenotiplerin oluşmasında belirleyici rol oynarlar. Dengeli translokasyon gibi görünen olgularda gözlenen konjenital anomali ve gelişim geriliğinin translokasyonun kırık noktalarında yer alan genlerdeki başkalaşımardan, X inaktivasyon paterninden etkilenen gen aktivitesinden kaynaklandığı ifade edilmiştir^(9,10). X;otozom translokasyonlarının, prematür ovaryen yetmezlik ile primer amenorenin oluşumuna neden olabileceği rapor edilmiştir⁽⁹⁾. X kromozomu ile ilgili delesyonlar, duplikasyonlar ve dengesiz X;otozom translokasyonları rastgele olmayan X inaktivasyonuna neden olarak anormal X kromozomunu inaktif kılmaktadır. Oysa, dengeli X;otozom translokasyon taşıyıcısı olgularda normal X kromozomu %95 oranında inaktif hale gelmektedir^(6,8). Bu kalıtım tarzı, X kromozomu ile otozomal kromozomların taşıdığı genetik bilginin ekspresyonunu hatasız olarak sağlamaktadır. Bu hücreler, X kromozomunun bir kısmında bulunan genler için dizomiktir. Dengeli X;otozom translokasyon taşıyıcısı birçok olguda klinik seyir açısından en belirleyici nokta, X kromozom dizomisinin olup olmamasıdır⁽⁶⁾.

Abrams ve Cotter, primer amenore, gonadal disgenezis ve prematür ovaryen yetmezlik (POY) arasında bir ilişki olduğunu ve X kromozomunun Xq13→q22 ve Xq22→q26 şeklinde iki kritik bölgesinde oluşan kırıkların bu fenotiplere neden olduğunu ileri sürmüştür⁽⁹⁾. Waters ve ark., X;otozom translokasyon taşıyıcısı olguların %35'inde gonadal disgenezis, %15'inde normal fenotip olmasına rağmen, tekrarlayan düşükler, %8'inde X'e bağlı hastalıklar ve

% 42'sinde ise konjenital anomali ile gelişme geriliği bulunduğunu bildirmiştir⁽⁹⁾. Center ve ark., t(X;6)(q22;p11.2) translokasyon taşıyıcısı bir olgudaki primer amenore ve entelektüel fonksiyon geriliğinin X;otozom translokasyonundan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir⁽¹¹⁾. Abrams ve Cotter'in, Waters ve ark.'nın ve Center ve ark.'nın bulgularının, 46XX,t(X;6)(q25;q16) karyotipli olguda saptadığımız primer amenore ve gelişme geriliği bulgusu ile uyumlu olduğu anlaşılmıştır.

Sonuç

Primer amenore ve gonadal disgenezise neden olan faktörler arasında X;otozom translokasyonlarının kırık noktalarında bulunan genlerdeki başkalaşım ve X inaktivasyon paterninden kaynaklanan gen aktiviteleri sayılabilir. Burada sunulan olguda gözlenen gelişim geriliği ile primer amenorenin nedeninin translokasyona katılan kromozomların kırık noktalarında yer alan gen ya da genlerde oluşan muhtemel başkalaşım olabileceği gibi, X inaktivasyon paterninden kaynaklandığı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Etem E, Akel R, Elyas H, Yüce H. Primer amenore ve cinsiyet belirsizliği gösteren olguların sitogenetik ve moleküler genetik tekniklerle değerlendirilmesi. F.Ü.Sağ.Bil.Derg. 2006; 20(6): 427- 31.
2. Oral E, Aydoğan B. Primer amenore. Türk Ped. Arş. 2011; 46: 92- 6.
3. Kiningham RB, Apgar BS, Schwenk TL. Evaluation of amenorrhea. Am Fam Physician 1996; 53: 1185- 94.
4. Zhao X, Shen GM, Feng Q, Sun XG, Luo Y. Cytogenetic studies of 131 patients with primary amenorrhea (including three novel abnormal karyotypes). Yi Chuan. 2008 Aug; 30(8): 996- 1002.
5. Rajangham S, Nanjappa L. Cytogenetic studies in amenorrhea. Saudi Med. 2007; 28(2): 187- 92.
6. Sanlaville D, Schluth-Bolard C, Turleau C. Distal Xq duplication and functional Xq disomy. Orphanet Jour. of Rare Diseases 2009; 4: 1- 12.
7. Jezela-Stanek A, Ciara E, Juczczak M, Pelc M, Materna-Kirylik A, Krajewska-Walasek M. Cryptic X;Autosome translocation in a boy-delineation of the Phenotype. Pediatric Neurology 2011; 44: 221- 4.
8. Gupta N, Goel H, Phadke SR. Unbalanced X;Autosome translocation. Indian J. Pediatr. 2006; 73(9): 840- 2.

9. Abrams L, Cotter PD. Prenatal diagnosis of de novo X;Autosome translocations. *Clinical Genetics* 2004; 65: 423- 8.
10. Prueitt RL, Chen H, Barnes RI, Zinn AR. Most X;autosome translocations associated with premature ovarian failure do not interrupt X-linked genes. *Cytogenet Genome Res* 2002; 97: 32- 8.
11. Petkovic I, Barisic I, Bastic M, Hecimovic S, Bago R. Paternal origin of der(X) t(X;6) in a girl with trisomy 6p and unbalanced t(6;10) mosaicism in her mother. *American Jour. of Med. Genet.* 2003; 120A: 266- 71.