

## 46,X,del(X)(q23) Karyotipine Sahip Primer Amenoreli Olgu

Hüseyin YÜCE<sup>1</sup>, Ebru ETEM<sup>a1</sup>, Bilgin GÜRATES<sup>2</sup>, Halit ELYAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ELAZIĞ

### ÖZET

Turner sendromu, yaşayan kadınlarda 1:2500 sıklıkla görülen en yaygın kromozomal anomalidir. Bu güne kadar X kromozomu ile ilgili olarak pek çok yapısal anomali tanımlanmıştır. Xq delesyonlarına, Turner Sendromlu bireylerin %3-4.4'ünde rastlanmaktadır. Sunulan olgu kısa boy, primer amenore, hipoplazik uterus and hipertiroidi göstermekteydi. Probandın karyotipi, periferik kandan yapılan sitogenetik inceleme sonucu, 46,X,del(X)(q23) olarak saptandı. Literatürde bu karyotipe sahip bazı Turner Sendrom stigmatlarını taşıyan olguya rastlanmamıştır. Xq- olgularda fenotip oldukça değişkendir. Bunun en önemli nedenlerinden biri Xp veya Xq'daki gelişim genlerinin bazı X otozom translokasyonlarında görülen bozuk X inaktivasyonuna benzer şekilde inaktive olmasıdır. X kromozom delesyonlarındaki fenotip değişkenliğinin diğer bir nedeni inaktif X kromozom üzerindeki genlerin veya inaktivasyon bölgesinin etkilenmesidir. Ovarian gelişimde Xq13-24 kritik bölgesinin oynadığı rol hala açık değildir. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Anahtar kelimeler:** Primer Amenore, Xq-, Kısa Boy, Sitogenetik.

### ABSTRACT

#### The Case with Primary Amenorrhea Presented with A 46,X,del(X),(q23)

Turner's syndrome is the most common chromosomal abnormality in women, affecting 1:2,500 live female births. A variety of structural abnormalities have been identified for the X chromosome. Xq deletions were identified in 3-4.4% of cases with Turner's syndrome. The case presented at short stature, primary amenorrhea, hypoplastic uterus and hyperthyroidism. Case karyotype was determined as 46,X,del(X)(q23) by cytogenetic analysis of peripheral blood. This karyotype was not determined in cases presented with some Turner's syndrome stigmata in the literature. Xq- cases have variable phenotype. The most likely explanation for the variable phenotypic effect of Xq- is to assume that growth gene(s) in Xp or Xq are inactivated similar to skewed X inactivation seen in some X-autosome translocations. Another reason of phenotypic variation, inactivation center(s) and active genes on inactive chromosome could explain the manifestation or the absence of clinical symptoms in X deletions. The role played by the "critical region" (Xq13-q24) in ovarian development is still unclear. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Key words:** Primary Amenorrhea, Xq-, Short Stature, Cytogenetic.

**B**u güne kadar X kromozomu ile ilgili olarak pek çok yapısal anomali tanımlanmıştır (1). Xq delesyonlarına Turner Sendromlu bireylerin %3-4.4'ünde rastlanmaktadır. (2, 3). Xq delesyonuna sahip dişilerin fenotipi, delesyon bölgesine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Xq delesyonlarında Xq13'de yer alan inaktivasyon bölgesinin etkilenmesine bağlı olarak farklı fenotipler ortaya çıkabilmektedir. Bu bölgenin proksimalindeki delesyonlar primer ve sekonder ovarian yetmezliğe neden olurken distal delesyonlar daha çok sekonder ovarian yetmezliğe neden olmaktadır. Xq22-q26 bölgesini içeren delesyonlar genellikle normal bir fenotip ve bazen primer veya sekonder ovarian yetmezliğe neden olurlar (4). Normal ovarian fonksiyon için gerekli olan genlerin Xp11, Xq13-25 ve Xq26-28 yer aldığı gösterilmiştir (2).

### OLGU SUNUMU

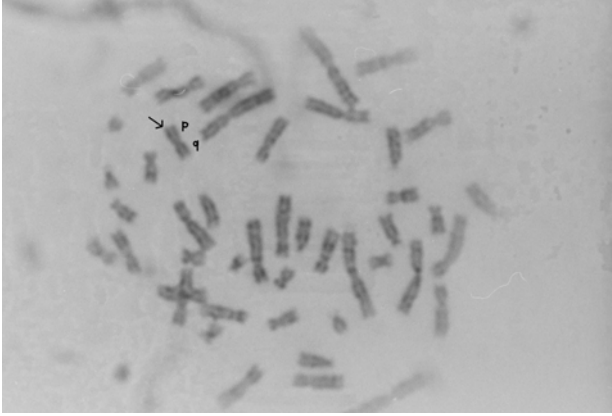
Primer amenore ve kısa boy nedeniyle laboratuvarımıza gönderilen 22 yaşında, 1.57 cm boyunda ve 57kg ağırlığındaki olguda; ense saç çizgisi, el ve ayak büyüklüğü normaldi. Sekonder seks karakterleri tam gelişmemiş olup göğüs gelişimi

ve pubik kıllanma Tanner stage 3 ile uyumlu idi. Pelvik USG'de, hipoplazik uterus (43X20X10mm) ve bant şeklinde hipoplazik overler izlendi. Kemik dansitometresinde ise osteoporoz bulguları vardı. Total T3 1.15 ng/ml (Normal Değer: 0.87-1.78 ng/ml), total T4 8.93 ug/dl (Normal Değer: 6.09-12.23 ug/dl) ve TSH değeri 0.22 uIU/ml (Normal Değer: 0.34-5.60 uIU/ml) olup olguda subklinik hipertiroidi mevcuttu. Diğer endokrinolojik çalışmalar ise hipergonadotropik hipogonadizm tablosu ile uyumlu idi (FSH 90.49 mIU/ml (Post Menopozal: 16.74-113.59 uIU/ml), LH 37.45 mIU/ml (Post Menopozal: 10.87-58.64 mIU/ml), estradiol 44pg/ml (Post Menopozal: 20-88 pg/ml), prolaktin 12.79 (Post Menopozal: 2.74-64 ng/ml)). Olgunun karyotipi 46,X,del(X)(q23) olarak tespit edildi.

Hastanın ve diğer aile bireylerinin karyotipinin ortaya konması için fitohemaglutinin (PHA) indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları tripsin giemsa bantlama yöntemi (GTG) kullanılarak boyandı. Toplam 20 metafaz analiz edilmiştir. İncelenen metafaz sayısı, X

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Ebru Etem, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ  
Tel: 0 424 237 00 00 / 4556 e-mail: etemsare@hotmail.com

kromozomu açısından olgunun mozaik olup olmadığının doğrulanması için 30'a tamamlanmıştır. Olgunun karyotipi 46, X,del(X)(q23) olarak tespit edilmiştir. Del(X)(q23)'ü gösteren metafaz plağı Figür 1'de gösterilmiştir. Diğer 3 kızkardeş ve anne normal menstrual siklusla ve karyotipe sahiplerdi.



**Şekil 1.** 46, X,del(X)(q23) karyotipine sahip olgunun metafaz plağı.

## TARTIŞMA

İnsanda Xp ve Xq delesyonlarına sahip dişi bireylerin fenotipleri birbirine oldukça benzerdir. Bu nedenle karyotip-fenotip korelasyonunu tam olarak ortaya koymak oldukça zordur (5). Gerçekte, Xq delesyonlarına sahip olguların büyük bir kısmında delesyonlu bölgenin büyüklüğüne bağlı olarak oligoamenore ve sonrasında sekonder amenore ve erken menopoz ortaya çıkmaktadır (6, 7). Ayrıca Xq- olguların %43'ünde kısa boy ve %93'ünde ovarian disgenезis mevcuttur (8). Turner stigmatları Xq24'ün distalindeki kırıklarda yoktur. Ayrıca Xq25'in distalindeki kırıklarda sekonder amenore ve prematür menopoz dışında herhangi bir fenotipik bulgu mevcut değildir (5).

Maraschio ve arkadaşları Xq delesyonlarının analizini yaptıkları bir çalışmada olgumuzla aynı karyotipe sahip obezite ve kısa boy gösteren bir dişide oligoamenore ve daha sonra sekonder amenorenin gerçekleştiğini tespit etmişlerdir (9). Marozzi ve arkadaşları ise prematür ovarian yetmezliği olan olgularda yaptıkları çalışmada Xq23 delesyonuna sahip bir olguda Turner stigmatlarının olmadığını göstermişlerdir (10). Ayrıca Xq23 bölgesindeki delesyonlara sahip mozaik olmayan olgularda Turner stigmatlarının gözlenmediği belirlen çalışmalar mevcuttur (9). Mesa-Cornejo ve arkadaşları 45,X(6)/46,X,del(X)(q23)(24) karyotipine sahip mozaik bir Turner olgusu tanımlamışlardır (11). Aynı karyotipe sahip

## KAYNAKLAR

- Ogata T, Matsuo N, Fukushima Y et al. FISH Analysis for apparently simple terminal deletions of the x chromosome: identification of hidden structural abnormalities. *Am J Med Genet* 2001; 311: 104-307.
- Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's syndrome in Adulthood *Endocr Rev* 2002; 23:120-140.
- Kim SS, Jung SC, Kim HJ, Moon HR, Lee JS. Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 4117 cases. *J Korean Med Sci* 1999; 14: 373-6.
- Brown LY, Alonso ML, Yu J, Warburton D, Brown S. Prenatal diagnosis of a familial Xq deletion in a female fetus: a case report. *Prenat Diagn* 2001; 21: 27-30.
- Therman E, Susman B. The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female; a hypothesis. *Hum Genet* 1990; 85: 175-183.
- 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 : 607-629.

olgumuzda ise kısa boy, boyun olmasına rağmen obezite ve menarş gözlenmemiştir. Ayrıca olgumuzda hipertiroidi ve işitme kaybı gibi Turner sendromunun tipik özelliklerinde tespit edilmiştir. Hipertiroidi Turner sendromlu olguların ancak %3'ünde görülmektedir (2). Turner sendromunda bile az görülen hipertiroidinin olguda görülmesi karyotip-fenotip korelasyonları açısından oldukça önemlidir. Literatürde mozaik olmayan Xq23 delesyonuna sahip ve bahsedilen Turner sendromu özelliklerini taşıyan olguya rastlanmamıştır. Olguyu diğer Xq23 delesyonuna sahip vakalardan farklı kılan özelliklerinin nedenlerini açıklamak oldukça güçtür.

Dişilerdeki Xq delesyonlarının niçin genel olarak böyle değişken fenotipler ortaya çıkardığını açıklamak zordur. Çünkü normal olarak anormal X kromozomu tercihen inaktive edilmeli ve böylece genetik denge korunmalıdır. Ancak Xq delesyonuna sahip bireylerde X inaktivasyonunun non-random olduğunu veya bunun tersi şekilde Xq- açısından seçimli bir inaktivasyon gerçekleştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (12, 13, 14). Fenotipin değişken olmasının en önemli nedenlerinden biri Xp veya Xq'nun proksimalindeki gelişim genlerinin, bazı X otozom translokasyonlarında görülen X inaktivasyonunun değişken yayılmasına benzer şekilde inaktive olmasıdır (15). Anormal Xq- kromozomuna sahip olan dişilerde herhangi bir fenotipik bulgunun görülüp görülmemesi bir kaç alternatif yol veya yolun beraber görev yapmasına bağlıdır. Bunlardan ilki, Xq- kromozom embriyonik gelişim boyunca inaktive edilirse herhangi bir fenotipik etki görülmeyebilir. Ancak X kromozom inaktivasyonunun random gerçekleştiği unutulmamalıdır. İkinci olarak, daha muhtemel bir hipotez Xq23-27 kritik bölgesindeki kırılma noktasının bir pozisyon etkisi göstermesidir. Eğer kırılma noktası overlerin normal gelişimini sağlayacak genler üzerinde etkili değilse her iki X kromozomunun normal işlevlerini yerine getirdikleri söylenebilir. Üçüncü olarak eğer bu pozisyon etkisi direkt olarak overlerin gelişiminden sorumlu olan genleri etkilerse fenotipik etkiler görülebilir (7). Sonuç olarak, yapısal anormal X kromozomlu bir bireyde tamamen bozuk bir inaktivasyon genellikle normal bir fenotiple beraberlik gösterirken random X inaktivasyonunun gerçekleştiği durumlar anormal bir fenotiple beraberlik göstermektedir (4).

Olgunun fenotip-genotip korelasyonu açısından literature önemli katkılar sağlayacağı kanatindeyiz. Bu tip hastalarda sekonder seks karakterlerini geliştirmek, adet görmelerini sağlamak ve kemik yoğunluğunu korumak için estojen + progesteron preparatları siklik olarak kullanılmalıdır. Ayrıca potansiyel over kanseri açısından hastalar yakın takipte tutulmalı veya overler cerrahi olarak çıkartılmalıdır (16).

7. Skibsted L, Westh H, Niebuhr E. X long arm deletions. A review of non mosaic cases studied with banding techniques. *Hum Genet* 1984; 67: 1-5.
8. Trunca C, Therman E, Rosenwaks Z. The phenotypic effects of small, Xq deletions. *Hum Genet* 1984; 1: 87-89
9. Maraschio P, Tupler R, Barbierato L et al. An analysis of Xq deletions. *Hum Genet* 1996; 97 : 375-381.
10. Marozzi A, Manfredini E, Tibiletti GM et al. Molecular definition of Xq common-deleted region in patients affected by premature ovarian failure. *Hum Genet* 2000; 107: 304-311.
11. Mesa-Cornejo VM, Garcia-Cruz D, Monroy-Jaramillo N et al. Del Xq23 in a Mosaic Turner Female: Molecular and Cytogenetic Studies. *Ann Genet* 2001; 44:171-174.
12. Rosenberg T, Niebuhr E, Yang HM, Parving A, Schwartz M. Choroideremia, congenital deafness and mental retardation in a family with an X chromosomal deletion. *Ophthalmic Pediatr Genet* 1987; 8: 139-143.
13. Cremers FP, van de Pol TJ, Wiering B. Molecular analysis of male-viable deletions and duplications allows ordering of 52 DNA probes on proximal Xq. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 452-461.
14. Wolff DJ, Gustashaw KM, Zurcher V. Deletions in Xq26.3-q27.3 including FMR1 result in a severe phenotype in a male variable phenotypes in females depending upon the X inactivation pattern. *Hum Genet* 1997; 100: 256-261.
15. Gererkens C, Just W, Vogel W. Deletions of Xq and growth deficit: a review. *Am J Med Genet* 1994; 2: 105-13.
16. Schellhas HF. Malignant potential of the dysgenetic gonad. Part 1. *Obstet Gynecol* 1974; 2:289-309.

*Kabul Tarihi: 16.09.2005*