

46,XX,dup(X)(q21.3q24) karyotipli olgu sunumu

A Case with 46,XX,dup(X)(q21.3q24) karyotype

Selda Şimşek¹, Alpaslan K. Tuzcu², Diclehan Oral¹, Turgay Budak¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Diyarbakır

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Geliş Tarihi / Received: 22.05.2009, Kabul Tarihi / Accepted: 18.06.2009

ÖZET

X kromozomu uzun kolunun duplikasyonu ile fenotipik bulgular arasındaki ilişki kızlarda tam olarak aydınlatılmamıştır. Daha önce bildirilen vakalardaki fenotipik bulgular; bazı kızlarda normal görülürken, bazılarında ise kısa boy, mikrosefali, mental motor retardasyon, vücut asimetrisi ve gonadal disjenezi şeklindedir. Turner sendromunda görülen dismorfik bulgular da bu hastalarda görülebilmektedir. Bu çalışmada, sitogenetik laboratuvarımıza kısa boy ve primer amenore nedeniyle gönderilen 15 yaşındaki bir kız olgu tartışılmıştır. Olgunun Barr cisimciği pozitif bulunmuş ve Giemza bantlama tekniği ile yapılan karyotip analizinde

46,XX,dup(X)(q21.3q24) kromozom kuruluşu saptanmıştır. Konu mevcut literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Duplikasyon, primer amenore, kromozom analizi, X kromozomu

GİRİŞ

Xq parsiyel duplikasyonu erkeklerde kısa boy, mental retardasyon, hipotoni, beslenme güçlüğü ve hipoplastik genitalya ile seyrederken^{1,2}, kızlardaki bulgular kısa boy haricinde genellikle normaldir. Xq duplikasyonu ve buna ait fenotipik bulguların belirtildiği kız hastalarda bildirilen vakalardaki fenotipik bulgular; kısa boy, mikrosefali, intrauterin büyüme geriliği, mental motor retardasyon, hipotoni, beslenme güçlüğü, vücut asimetrisi, küçük el ve ayaklar, skolyoz, club foot, gonadal disjenezidir. Bu hastalarda Turner sendromunda görülen dismorfik bulgular da görülebilmektedir^{3,4}. X kromozomu üzerindeki duplikasyon bölgeleri benzer olmasına rağmen görülen klinik bulgular çok farklı olmaktadır⁵. Bu çalışmada 46,XX,dup(X) (q21.3q24) karyotipi saptanan olgu tartışılmıştır.

ABSTRACT

The relationship between phenotype and Xq duplications in females remains unclear. Some females are normal; some have short stature; and others have features such as microcephaly, developmental delay/mental retardation, body asymmetries, and gonadal dysgenesis. Some features in these females resemble those in Turner syndrome. We, herein, presented a 15 years-old girl with short stature and primary amenorrhea, who was referred to cytogenetic laboratory. Through karyotype analysis performed by Giemsa banding technique, the patient was determined to have positive Barr body and 46,XX,dup(X) (q21.3q24) chromosomal constitution. Case was discussed according to information of present literatures.

Key words: Duplication, primer amenorrhea, chromosome analysis, in-situ hybridisation.

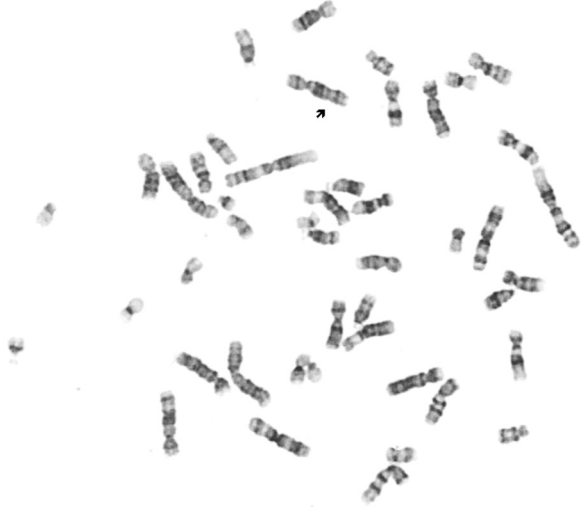
OLGU SUNUMU

On beş yaşında, boy kısalığı ve adet görememe şikayetleri ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji bilim dalına başvuran hastanın klinik muayenesinde meme gelişiminin ve sekonder seks karakterlerinin geri olduğu belirtildi. Hastanın boyu 148 cm ve ağırlığı 43.7 kg olarak ölçüldü. Uzun süre yürüyememe ve konuşamama şikayetleri de bulunan hastanın altı yaşından sonra gelişme gösterdiği özellikle belirtildi. Hastanın ultrasonografik incelenmesinde mesane duvarı diffüz trobeküler tarzda kalınlaşmış (5.5mm), mesane posterior duvarında divertiküllerin mevcut olduğu ve uterusun 12x5x12 mm olduğu izlendi. Overler izlenemedi. Detaylı laboratuvar incelemelerinde; TSH (2.76 µU/ml), serbest T3 (0.343 ng/dl), serbest T4 (1.36 ng/dl), LH (13.90 mIU/ml), serum FSH (34.66 mIU/ml), estro-

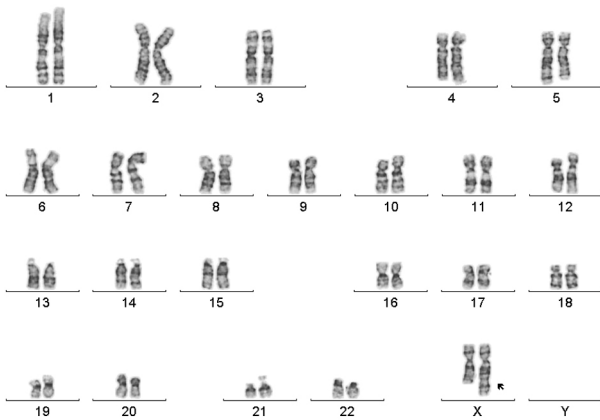
diol (5.00 pg/ml), prolaktin (5.49 ng/dl), progesteron (0.273 ng/ml), IGFBP-3 (4.02) ve IGF-1 (204 ng/ml) düzeylerinde bulundu.

Hasta Turner Sendromu ön tanısı ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim dalına gönderildi. Hastadan bilgi alınarak aile soy ağacı çıkarıldı. Soy ağacı analizine göre 5 çocuğu (2 erkek, 3 kız) olan ailenin diğer kız çocuklarında benzer bir problemin olmadığı görüldü.

Kromozom analizi için periferik kan kültürü yöntemi uygulandı. Hazırlanan preparatlar Giemsa Bantlama Tekniği (GTG) ile boyanarak incelemeye alındı⁶. 50 metafaz plağında kromozom analizi yapıldı, bütün metafazlarda 46,XX,dup(X)(q21.3q24) kromozom kuruluşu saptandı (Şekil 1,2).

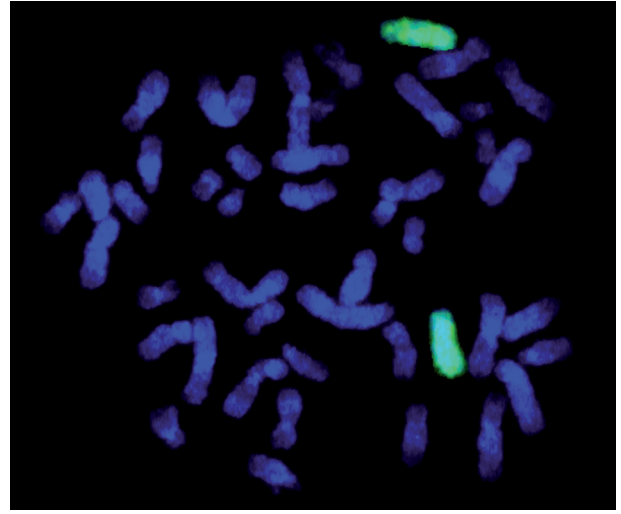


Şekil 1. 46,XX,dup(X)(q21.3q24) kromozom kuruluşuna sahip olguya ait metafaz.



Şekil 2. 46,XX,dup(X)(q21.3q24) kromozom kuruluşuna sahip olguya ait karyotip.

Hastada görülen duplikasyonun de novo mu yoksa ailesel mi olduğunu saptamak için anne ve babanın kromozom analizleri yapıldı. Anne ve babada normal karyotip saptandı. Duplikasyonun de novo olduğuna karar verildi. Tanıyı desteklemek amacıyla FISH yöntemi (RTU human chromosome X paint probe-FITC) uygulandı. FISH analizi için preparatlar önerilen protokole (Cambio Inc, UK) göre hazırlanarak tüm kromozom boyama probu (WCP) kullanıldı (Şekil 3). Sitogenetik analiz ve FISH sonuçları ISCN 1995'e göre raporlandırıldı.



Şekil 3. 46,XX,dup(X)(q21.3q24) kromozom kuruluşuna sahip olgunun FISH tekniği ile değerlendirilmesi. Tüm kromozom boyama probu (WCP) kullanılmış ve X kromozomu yeşil renkte görülmüştür.

TARTIŞMA

Erkeklerde X kromozomunun uzun kolunda duplikasyon olması durumunda, tümünde çeşitli anomaliler görülürken^{1,2}, kızların çoğu normal fenotipe sahiptir. Kızlarda, X kromozomu uzun kolunun duplikasyonu ile fenotipik bulgular arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Neden bazı kızlarda çok sayıda anomali ve ağır klinik tablo oluşurken, bazılarında herhangi bir bulguya rastlanmadığı sorusu bazı araştırmalarda tartışılmıştır³. Armstrong ve ark.³ bu soruyu doz etkisi hipoteziyle açıklamaya çalışmış. Genotip-fenotip ilişkisinin açıklanmasında yetersiz kalmıştır. Duplike bölgelerin kırılma noktalarının ve diğer dokulardaki X inaktivasyonu paterninin bu durumu kısmen açıklayabileceği Tihy ve ark tarafından öne sürülmüştür⁷. Correa-Cerro

ve ark.⁴ kısa boy, gonadal disgenezis ve Turner S. benzer özellikleri olan 20 yaşındaki bir kızda de-novo Xq22-q23 duplikasyonu tespit etmişler ve maternal imprinting olasılığını tartışmışlardır. Çalışmalar ayrıca ailesel olarak görülen duplikasyonların normal fenotipe, de novo duplikasyonların ise daha fazla oranda anormal fenotipe neden olduğunu göstermiştir^{3,7}. Sanlaviile ve ark.⁵ ise Xq28 deki MECP2 geninin, distal Xq duplikasyonlu anormal fenotipi gösterenler için en önemli dozaj sensitivite geni olabileceğini bildirmişlerdir.

Bizim hastamızda görülen klinik bulgular, daha önce tanımlanan vakaların fenotipik özelliklerden bazılarını göstermektedir. Hastamızda duplike olan X kromozomu bölgesi “dup(X)(q21.3q24)” daha önce literatürde bildirilenlerden farklı bir bölgedir.

KAYNAKLAR

1. Cheng SF, Rauen KA, Pinkel D, Albertson DG, Cotter PD. Xq chromosome duplication in males: clinical, cytogenetic and array CGH characterization of a new case and review. *Am J Med Genet A* 2005; 15:308-313.
2. Hou JW, Inherited tandem duplication of the X chromosome: dup(X)(q13.2-q21.2) in a family. *Chang Gung Med J* 2004; 27:685-690.
3. Armstrong L, McGowan-Jordan J, Brierley K, Allanson JE. De novo dup(X)(q22.3q26) in a girl with evidence that functional disomy of X material is the cause of her abnormal phenotype. *Am J Med Genet A* 2003;116:71-76.
4. Correa-Cerro L, Garcia-Cruz D, Ruiz MX, Sanchez-Corona J. De novo duplication Xq22-q23 in a girl with short stature and gonadal dysgenesis. *Ann Genet.* 1999;42:41-44.
5. Sanlaviile D, Schluth-Bolard C, Turleau C. Distal Xq duplication and functional Xq disomy. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 20:4-5.
6. Lüleci G, Başaran S, Bağcı G, Keser İ. Sitogenetik Uygulama Yöntemleri. Metaksan A.Ş. Ankara: 1990:1-18.
7. Tihy F. De novo dup(X)(q22.1q25) in a girl with an abnormal phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 87:302-305.