

Seksüel gelişme bozuklukları olan olgularda seks kromozom düzensizliklerinin değerlendirilmesi

Sennur DEMİREL, Tülin ÇORA, Gül DURAKBAŞI, Ayşe Gül ZAMANI,
Hasan ACAR, Aynur ACAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı

ÖZET

Seksüel gelişme bozuklukları nedeniyle sitogenetik analizi istenen 275 olgu incelendi ve 20 Turner sendromu, 9 Klinefelter sendromu, 4 hermaphrodit, 1 saf gonadal disgenezi, 4 testiküler feminizasyon sendromu saptandı. Bu olguların ön tanı ile karyotip uyumu, insidansı ve oluşum mekanizmaları literatür ışığında tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Seks kromozomları, seks kromozom anomalileri.

SUMMARY

Cytogenetical analyses of 275 cases with suspected abnormal sexual development were done. Among them Turner syndrome in 20, Klinefelter syndrome in 9, hermaphroditism in 4, gonadal dysgenesis in 1, and testicular feminization in 4 cases were found. Correlation of clinical diagnosis to cytogenetical diagnosis, incidence, and the mechanism of disorder were discussed in the light of literatures.

Key Words: Sex chromosomes, Sex chromosome abnormalities.

GİRİŞ

İnsanda seksüel gelişmenin düzenli gidişi seks kromozomları ile otozomların normal kuruluşlarına bağlıdır (1). X ve Y kromozomlarının sayısal ve/veya yapısal düzensizliklerinden kaynaklanan hastalıkların büyük bir çeşitlilik gösterdiği bilinmektedir (1-3). En sık rastlanan seks kromozom anomalileri 1/1000 erkek doğumda 47,XXY, 1/1000 erkek doğumda 47,XYY, 1/1000 dişi doğumda 47,XXX ve 1/5000 dişi doğumda 45x olarak saptanmıştır (2,3). Ayrıca seksüel gelişme bozukluklarından kaynaklanan anomaliler de farklılaşma basamaklarına bağlı olarak çok çeşitlilik göstermektedir (1,4,5). Bu olguların değerlendirilmesinde, Y kromozomunun varlığı veya yokluğu en önemli etkidir (1,3). Y kro-

mozomunun kısa kolu üzerinde testis tayin eden faktörün (TDF) bulunduğu bilinmektedir (2,3). Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalarla TDF bölgesine seks belirleyici genin (SRY) yerleşmiş olduğu gösterilmiştir (6,7). Böylece Y kromozomu üzerinde TDF bölgesi varsa erkek yönünde, TDF bölgesi yoksa dişi yönünde gelişme beklenecektir (2). TDF bölgesi X ve Y kromozomlarının homolog olduğu bölgelerin dışında kalmakta ve genelde rekombinasyona girmemektedir (2). Ancak nadir de olsa 46,XX erkeklerde TDF bölgesinin Y kromozomundan X'e transfer olduğu gösterilmiş, 46,XY dişilerde ise TDF bölgesinin delesyonları veya mutasyonları saptanmıştır (2,8-11). Bu yüzden seks kromozom düzensizliklerinde ve seksüel gelişme kusurlarında karyotip analizleri büyük önem

Haberleşme Adresi: Yrd. Doç. Dr. Sennur DEMİREL, S.Ü.T.F. Tıbbi Genetik Bilim Dalı, KONYA.

Geliş tarihi : 02.01.1997

Kabul tarihi : 03.04.1997

taşımaktadır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Üroloji, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Dahiliye ve Plastik Cerrahi kliniklerinden seks kromozom düzensizlikleri veya seksüel gelişme bozuklukları ön tanısı ile laboratuvarımıza gönderilen olgularda gerçekleştirildi. Kromozom preparatları standart sitogenetik yöntemler uygulanarak periferik kan lenfosit kültürlerinden hazırlandı (12). Tripsin-Giemsa bandlama yöntemi uygulanarak her bireyden 20 metafaz incelendi. Fenotipin karyotiple uyumlu olmadığı durumlarda, olası mozaisizmi kaçırmamak amacıyla sayımlar 50 hücreye kadar arttırıldı. X-kromatin yöntemi ile cinsiyet tayini istenen olgulara da daha güvenilir sonuçlar elde edebilmek için kromozom analizi uygulandı. Gerekli durumlarda NOR-boyama ve C- bandlama yöntemleri kullanıldı.

BULGULAR

Sitogenetik laboratuvarına Turner sendromu, Klinefelter sendromu, adrenogenital sendrom, belirsiz genitaler, testiküler feminizasyon ve primer amenore gibi çeşitli ön tanımlarla gönderilen 275 olgu

Tablo 1. İncelenen olgularda seks kromozom düzensizliklerinin dağılımı

Fenotip	Karyotip	Olgu Sayısı
Turner Sendromu	45,X	13
Turner Sendromu	46,X,i(Xq)	1
Turner Sendromu	45,X/46,XX	1
Turner Sendromu	45,X/46,X,i(Xq)	2
Turner Sendromu	45,X/46,X,r(X)	3
Klinefelter Sendromu	47,XXY	9
Adrenogenital Sendromu	46,XX	6
Adrenogenital Sendromu	46,XY	9
Ambiguous Genitalia	46,XX	18
Ambiguous Genitalia	46,XY	36
Hermafrodit	46,XX	3
Hermafrodit	46,XY	1
Saf Gonadal Disjenezi	46,XY	1
Dış Genitalerde Virilizasyon	46,XX	2
Testiküler Feminizasyon	46,XY	4
Transseksüel	46,XY	2
Normal	46,XX	135
Normal	46,XY	29
Toplam		275

değerlendirilmiştir (Tablo 1).

Turner sendromu tanısı alan 20 olgunun 0-23 yaş arasında dağılım gösterdiği, karyotiplerinin 13'ünde 45,X, (%65), 1'inde 46,X,i(Xq) (%5), ve mozaik olanların 1'inde 45,X/46,XX (%5), 2'sinde 45,X/46,X,i(Xq) (%10), 3'ünde 45,X/46,X,r(X) (%15) olduğu saptanmıştır. Yaş dağılımı 16 ile 33 olan 9 olgu Klinefelter sendromu tanısı almış ve hepsinde karyotipin 47,XXY olduğu belirlenmiştir. Adrenogenital sendromu ön tanısı ile gönderilen ve çoğunluğunu bebeklerin oluşturduğu 15 olgunun 6'sına normal dişi, 9'una normal erkek karyotipi rapor edilmiştir. Belirsiz dış genitaleri olduğu için cinsiyet tayini istenen 58 olguda 18'i dişi, 36'sı erkek tanısı alınırken, erkek fenotipinde olan 3 olgunun dişi, dişi fenotipinde olan 1 olgunun da erkek karyotipine sahip olduğu belirlenmiştir. Primer amenore ön tanısı alan 1 olguda 46,XY, dış genitaleri virilize olmuş iki kız kardeşte 46,XX ve testiküler feminizasyon ön tanısı ile gelen 4 olguda 46,XY karyotipleri saptanmıştır. Ayrıca hipogonadizm, imemiş testis, hipospadias genital hipoplazi, jinekoma, mikro penis, erken püberte gibi çeşitli ön tanımlarla gelen olgularımız fenotipleriyle uyumlu sitogenetik raporlar alınırken, dişi cinsiyet kimliği almak isteyen iki olgumuzda 46,XY karyotipi saptanmıştır.

TARTIŞMA

X kromozomunun sayısal ve/veya yapısal düzensizliklerinden kaynaklanan ve insidansı 5000 dişi doğumda 1 olan Turner sendromu diğer seks kromozom anöploidilerinin aksine doğumdan itibaren, püberte öncesinde tanınabilecek klinik bulgulara sahiptir (3). Nitekim olgularımızın en büyük çoğunluğunu oluşturan bu grupta, Turner sendromu tanısı almış 18 günlük bir bebek de bulunmaktadır. Erginlik döneminde kısa boy ve primer amenore hekime başvurma nedeni olmakta, gonadal disjenezis bulgusu hepsinde gözlenmektedir. (1). Östrojen tedavisi uygulanan olgularda iç ve dış genitalerin gelişimi bir ölçüde sağlanmakta ancak infertilite önlenememektedir (3). Turner sendromu tanısı alan

olguların yarısından çoğu monozomi X' le, yaklaşık %15'i X kromozomunun en yaygın yapısal düzensizliği olan i(Xq) ile, % 25-30'u mozaik yapılarla ortaya çıkmaktadır (13-15). Laboratuvarımızdan Turner sendromu tanısı alan olguların % 65'i 45,X, % 5'i 46,X,i(Xq), geri kalan %30 45,X/46,XX, 45,X/46,X,i(Xq), 45,X/46,X,r(X) mozaik yapılarına sahiptir. Sonuçlarımız Hook ve Warburton'un (13) bulguları ile uyumlu olup, çalışmalarımızda mozaik yapıların kaçırılmadığı kanısına varılmıştır.

Klinefelter sendromunun fenotipi, seks kromozom anomalilerinin ilk tanımlanan örneği olup, puberteye kadar normal fizik görünümüne sahip olduklarından geç tanı almaktadırlar (3). Bu sendromun yüksek insidansına (1/1000) rağmen 1988'den beri laboratuvarımızda sadece 9 olgunun karyotipi 47,XXY olarak tespit edilmiştir. Hipogonadizm, küçük testisler, sekonder seks karakterlerinin yetersiz gelişimi veya infertilite şikayetleri ile hekime başvurmaktadırlar (1,2). Sitogenetik ve moleküler incelemeler, fenotipten sorumlu fazla kromozomun parental orijinini ortaya koymuştur. Kromozom ayrılmama hatasının yarısı paternal mayoz 1'den, 1/3'ü maternal mayoz 1'den, geri kalanların mayoz 2'den veya postzigotik mitoz hatasından (mozaikizm) kaynaklandığı bildirilmiştir (16). Klinefelter sendromunun az rastlanan mozaikleri yanında çok çeşitli varyantları vardır. X kromozom sayısı arttıkça, fazla X kromozomlarının inaktivasyonuna rağmen fenotipik anomalilerin arttığı bildirilmiştir (1,3).

Yeni doğan bebeklerin bazıları belirsiz dış genitalere veya karşı cinse benzer görünlere sahiptir. Bu anomaliler erkekte hipospadiasdan, dişilerde genişlemiş klitorise kadar çeşitli görünlere sahiptir (1). Çalışmamızda belirsiz dış genitaleri nedeniyle cinsiyet tayini istenen 58 olgudan 18'i 46,XX, 36'sı 46,XY olarak cinsiyet kimliklerine uygun tanı alırken, hermofrodit oldukları belirlenen 4 olgunun 3'üne 46,XX, 1'ine 46,XY karyotipi rapor edilmiştir. Ovarian ve testiküler dokuların birlikte geliştiği hermafrodit olguların %80'inde karyotipin 46,XX olduğu belirlenmiş,

erkek yönünde gelişmeleri açıklayacak bulgular araştırılmıştır (2,3). Y kromozomunun kısa kolunda bulunan TDF bölgesinin X'le veya bir otozomla translokasyon yapmış olabileceği düşünülmüş, ayrıca bu durumdan saptanamayan mozaikizm, kimerizm veya seks dönüşümünde etkili oldukları düşünülen otozomal genler sorumlu tutulmuştur (17-19). Steroid biosentezi için gerekli olan çeşitli enzim eksikliklerinden kaynaklandığı bilinen adrenogenital sendromda şüpheli dış genital yapı vardır (1,3). Olgularımızın çoğunluğu yenidoğan döneminde olup, cinsiyet kimliğinin seçiminde sitogenetik sonuçlar dikkate alınmaktadır.

Primer amenore şikayeti ile gelen 18 yaşında dişi fenotipe sahip bir olguda karyotipin 46,XY, gonadların ovatestis yapısında olduğu belirlenmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar etiyojyiy saptamanın güç olduğunu göstermektedir (20,21). Son yıllarda SRY geninde yeni nokta mutasyonları saptanmış, ancak ovatestislerin neden farklılaşmadığı açıklanamamıştır (8). 6 ila 22 yaş arasında dağılım gösteren 4 olguda dişi fenotipe rağmen testislerin varlığı belirlenmiş ve 46,XY karyotipi ile testiküler feminizasyon sendromu oldukları doğrulanmıştır. Murona ve ark. (22) tarafından gerçekleştirilen çalışmalarla testiküler feminizasyon sendromunun androjen reseptör genlerinde oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıktığı ve bir diğer çalışmada androjene duyarsızlık geninin Xq11 band bölgesinde lokalize olduğu gösterilmiştir (1). Son yıllarda ilginç bir bulgu da kromozom Xp21 band bölgesinin duplikasyonu ile dikkatleri çekmiştir (23,24). Kromozom Xp21 de doza bağlı seks dönüşüm etkisine sahip bir genin varlığı (25,26), kromozom 17q da ise SRY geninin aktivasyonunu arttırarak eşik değerin üzerine çıkmasında etkili bir diğer genin bulunduğu gösterilmiştir (27-29). Organ gelişmesinin şaşırtıcı bir örneğini sergileyen seks farklılaşmasının mekanizmalarını açıklayabilmek için yeni çalışmalara gerek olduğu vurgulanmaktadır (30).

Çalışmamızda, sitogenetik analizlerin seks kromozom düzensizliklerinin ve seksüel gelişme bozukluklarının erken klinik tanısına ve yorumlanmasına büyük ölçüde kolaylık sağladığı gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Simpson JL, Mitchell S, Golbus MD. Genetics in obstetrics and gynecology. Philadelphia: WB Saunders Company 1992: 133-63.
- 2- Connor JM, Ferguson-Smith MA. Essential medical genetics. V. London:Blackwell Scientific Publications 1993: 127-41.
- 3- Thompson JS, Thompson MW. Genetics in medicine. Philadelphia: Saunders Company 1991: 231-46.
- 4- Capel B. New bedfellows in the mammalian sex-determination affair. Trends Genet 1995; 11: 161-3.
- 5- Ferguson-Smith MA, North MA, Affara NA, Briggs H. The secret of sex. Lancet 1990; 336: 809-10.
- 6- Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature 1990; 346: 240-4.
- 7- Goodfellow PN, Lovell-Badge R. SRY and sex determination in mammals. Ann Rev Genet 1993; 27: 71-92.
- 8- Affara NA, Chalmers IJ, Ferguson-Smith MA. Analysis of the SRY gene in 22 sex-reversed XY females identifies four new point mutations in the conserved DNA binding domain. Hum Mol Genet 1993; 2(6): 785-9.
- 9- Barbosa AS, Ferraz-Costa TE, Semer M, Liberman B, Moreira-Fitho CA. XY gonadal dysgenesis and gonadoblastoma: a study in two sisters with a cryptic deletion of the Y chromosome involving the SRY gene. Hum Genet 1995; 95(1): 63-6.
- 10-Mittwoch U. Sex determination and sex reversal: genotype, phenotype, dogma and semantics. Hum Genet 1992; 89(5): 467-79.
- 11-Jager RJ, Harley VR, Pleiffer RA, Goodfellow PN, Scherer G. A familial mutation in the testis-determining gene SRY shared by both sexes. Hum Genet 1992; 90(4): 350-5.
- 12-Verma RS, Babu A. Human chromosomes. New York; Pergamon Press 1989: 47-9.
- 13-Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. Hum Genet 1983; 64: 24-7.
- 14-Guttenback M, Köhler J, Schmidt M. Cytogenetic and molecular characterization of a small ring chromosome in complex karyotype of a girl with Turner syndrome. Hum Genet 1991; 87: 680-4.
- 15-Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, Majewski F. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. Eur J Pediatr 1983; 141: 81-8.
- 16-Jacobs PA, Hassold TJ, Whittington E, et al. Klinefelter's syndrome: An analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. Ann Hum Genet 1988; 52: 93-109.
- 17-Wagner T, Wirth J, Meyer J, Zebel B, Held M, Zimmer J, Pasantés J, et al. Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. Cell 1994; 79: 1111-20.
- 18-Ramsay M, Bernstein R, Zwane E, et al. XX true hermaphroditism in southern African blacks: An enigma of primary sexual differentiation. Am J Hum Genet 1988; 43: 4-13.
- 19-Kwok C, Weller PA, Guioli S, Foster JW, Mansour S, Zufardi O, Punnett HH, et al. Mutation in SOX9 the gene responsible for campomelic dysplasia and autosomal sex reversal. Am J Hum Genet 1995; 57: 1028-36.
- 20-Guidozi F, Ball J, Spurdle A. 46,XY pure gonadal dysgenesis (Swyer-James syndrome) Y or Y not?: a review. Obstet Gynecol-Surv 1994; 49(2): 138-46.
- 21-Pereira ET, de Almeida JCC, Gunha A, Patton M, Taylor R, Jeffrey S. Use of probes for ZFY, SRY, and the Y pseudoautosomal boundary in XX males, XX true hermaphrodites, and an XY female. J Med Genet 1991; 28: 591-5.
- 22-Murono K, Mendonca BB, Arnhold IJ, Rigon AC, Migeon CJ, Brown TR. Human androgen insensitivity due to point mutations encoding amino acid substitutions in the androgen receptor steroid-binding domain. Hum Mutat 1995; 6(2) 152-62.
- 23-Bardoni B, Zanaria E, Guioli S, Florida G, Worley KC, Tonini G, Ferrante E, et al. A dosage-sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. Nat Genet 1994; 7: 497-501.
- 24-King V, Korn R, Kwok C, Ramkisson Y, Wunderle Vand GPN. One for a boy, two for a girl? Curr Biol 1995; 5: 37-9.
- 25-Muscatelli F, Strom TM, Walker AP, Zanaria E, Recan D, Meindl A, Bardoni B, et al. Mutation in the DAX-1 gene give rise to both X-Linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. Nature 1994; 372: 672-6.
- 26-Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B, Strom TM, Guioli S, Weiwien G, Lalli E, et al. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hyperplasia congenita. Nature 1994; 372: 635-1.
- 27-Tommerup N, Schempp W, Meinecke P, Pederson S, Bolund L, Brandt C, Goodpasture C, et al. Assignment of an autosomal sex reversal locus (SRA1) and campomelic dysplasia (CMPD1) to 17q24.3-q25.1. Nat Genet 1993; 4: 170-4.
- 28-Mansour S, Hall CM, Pembrey ME, Young ID. A clinical and genetic study of campomelic dysplasia. J Med Genet 1995; 32: 415-20.
- 29-Wright E, Hargrave MR, Christiansen J, Cooper I, Kun J, Evans T, Gangadharan U, et al. The SRY-related gene SOX9 is expressed during chondrogenesis in mouse embryos. Nat Genet 1995; 9: 15-20.
- 30-Sinclair Andrew H. New genes for boys. Am J Hum Genet 1995; 57: 998-1001.