

# Turner sendromu olgularında karyotipik dağılım

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

S.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, KONYA

## ÖZET

Turner sendromu bulguları, primer amenore veya gelişme geriliği şikayetiyle laboratuvarımıza başvuran 37 olguda sitogenetik analizler yapılarak, X kromozom düzensizliklerinin dağılımı incelendi. Olgularımızın yaklaşık yarısını (%48.6) monozomi X oluştuyordu. 16 olguda saptanan (%43.2) mozaik karyotiplerin dağılımı şöyle idi. Dokuz olguda 45,X/46,X,i(Xq); üç olguda 45,X/46X,r(X); bir olguda 45,X/46,X,+mar; bir olguda 45,X/46,XX/47,XXX; bir olguda 46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq); bir olguda 45,X/46,XX. Mozaikler arasında gözlenen en yaygın karyotip olan 45,X/46,X,i(Xq)(%24.3) diğer merkezler tarafından bildirilen oranlardan hayli yüksekti. Ancak diğer merkezlerde sık görülen 45,X/46,XX karyotipi bizim grubumuzda sadece bir olguda saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Turner sendromu, Monozomi X, İzokromozom X.

## SUMMARY

### Karyotypic distribution of turner's syndrome cases

Cytogenetic analysis of 37 patients, who were referred to our laboratory because of primary amenorrhea, growth retardation and Turner's syndrome stigmata were performed and X chromosome abnormalities were evaluated. Monosomy X constituted approximately half of our patients(48,6%). Mosaic karyotypes were determined in 16 cases(43,2%) and they distributed like that; nine with 45,X/46,X,i(Xq), three with 45,X/46,X,r(Xq), one with 45,X/46,X,+mar, one with 45,X/46,XX/47,XXX, one with 45,X/47,X,i(Xq), i(Xq) and one with 45,X/46,X. 45,X/46,X,i(Xq) was the most common structural abnormality observed in mosaic cases and its ratio was found most frequent than other centers values. On the other hand 45,X/46,X karyotype which was reported from other centers often was determined in only one case in our study group.

**Key Words:** Turner Syndrome, Monosomy X, isochromosome X.

Seksüel immatürite, gonadal disgenezis, primer amenore ve infertilite Turner Sendromunun en belirgin özelliklerindedir, ayrıca kısa boy, ensede düşük saç çizgisi, boyunda yelelenme, kubitus valgus, ekstremitelerde doğuştan var olan lenfödem ile kardiovasküler ve renal anomaliler gibi çeşitli somatik düzensizlikler de görülmektedir(1-6). Turner sendromunun frekansı, yenidoğan kız bebeklerde yaklaşık 1/5000'dir. Konsepsiyonda monozomi X frekansının %4 olduğu; ancak bunların %99'dan fazlasının spontan abortusla kaybedildiği bildirilmektedir(1,3).

Çeşitli merkezlerden alınan sonuçlara göre: Turner sendromlu hastaların yaklaşık yarısından çoğu X kromozomu için monozomiktir. İzokromozom Xq, delesyon Xq ve ring X gibi X kromozomunun yapısal

anomalilerini içeren olguların oranı %15 olarak bildirilmiştir; 45X/46,XX mozaikleri %15; 45,X/46,X-anomalili X veya 45,X/47,XXX mozaikleri %15; 45,X/46,XY mozaikleri ise %5 olarak görülmektedir (1,2,6,7). Turner sendromuna neden olan monozomi X, mayotik kromozom ayrılamaması (%80 spermatogenezde) veya fertilizasyon sonrası mitotik kromozom ayrılmamasıyla; izokromozom, ring ve delesyon gibi X kromozomunun yapısal düzensizlikleri ise kardeş kromatidlerin transversal bölünme hataları; kısa ve uzun kol terminal delesyonları veya translokasyon, duplikasyon, ara delesyon gibi yeniden düzenlenmeler sonucu oluşmaktadır(8,9). Genelde X kromozomunun kısa kol delesyonunun Turner fenotipine; uzun kol delesyonunun ise streak

Haberleşme Adresi: Dr. Ayşe Gül ZAMANI, S.Ü.T.F. Tıbbi Genetik Bilim Dalı, KONYA

Geliş Tarihi : 21.05.2001

Yayına Kabul Tarihi : 13.09.2001

gonad oluşumuna yol açtığı bilinmektedir(3,6). 45,X/46,XY mozaiklerinde, disgenik gonadların malignansi riski %20 olup; gonadların çıkarılması önerilmektedir (1,5,10).

Bu çalışmada; laboratuvarımızda Turner sendromu karyotipi saptanan olguların sitogenetik varyantları literatür bulguları ile karşılaştırılarak populasyon farklılıkları tartışılmıştır.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

1988-2000 yılları arasında Turner Sendromu, gelişme geriliği ve primer amenore ön tanısıyla Tıbbi Genetik Bilim Dalı Rutin Sitogenetik Laboratuvarına gönderilen olgular sitogenetik incelemeye alındı. Standart yöntemler kullanılarak periferik kan lenfosit hücre kültürlerinden elde edilen preparatlar Seabright'ın modifiye GTG bandlama tekniği kullanılarak bandlandı (11,12). Sitogenetik analiz esnasında her olgu için 20 metafaz değerlendirildi, gerekli görülen durumlarda olası bir mosaisizmi gözden kaçırmamak amacı ile sayımlar 50 hücreye kadar arttırıldı. Değerlendirmeler ISCN 1995 kriterlerine göre yapıldı (13).

#### BULGULAR

Turner sendromu karyotipine sahip 37 olgunun ön tanıları sitogenetik varyantları ve oranları Tablo 1'de verilmiştir. Yaşları 0 ile 21 yaş arasında değişim gösteren olguların gönderildiği klinikler Pediatri (23),

Kadın Doğum (11) ve Dahiliye (3) olarak kaydedilmiştir. Konsepsiyonda anne yaşı 18-30 arasında dağılım göstermekte olup; 30 yaş üzerinde iki, 35 yaş üzerinde sadece bir anne bulunmaktadır.

Toplam 37 olgunun 18'inde (%48,6) monozomi X; bir olguda 46,X,i(Xq); iki olguda 46,X,del(Xq) karyotipi saptanmıştır. Geri kalan 16 olguda (43.2) mozaik karyotipler gözlenmiştir. Mozaiklerin dokuzunda 45,X/46,X,i(Xq); üçünde 45,X/46,X,r(X); birinde 45,X(13)/46,X,+mar(37); birinde 45, X(22)/46, XX(9)/47,XXX(19); birinde 46,X,i(X)(41)/47, X, i(Xq), i(Xq) (9) ve bir olguda da 45, X(19)/46, XX(31) karyotipi tespit edilmiştir.

#### TARTIŞMA

Turner sendromlu olgularda zekâ seviyesinin normal olması (kardeşler ile karşılaştırıldığında hafif düşük olabilir), çeşitli konjenital malformasyonlar dışında yaşam süresinin kısalmamış olması, genetik danışma hizmetlerinin önemini artırmakta; ayrıca 10-14 yaşları arasında yapılabilecek olan hormonal yerine koyma tedavileri, sekonder seks karakterlerinin gelişmesine yardımcı olacağından erken tanı önem taşımaktadır. Özellikle, 45,X/46,XX mozaiklerinde normal 46,XX hücreleri Turner sendromu semptomlarını hafifleteceğinden, nadir de olsa normal menstruasyon ve fertilité görülmesi sitogenetik varyantların doğru saptanmasının önemini ortaya koymaktadır (1,4,6).

**Tablo 1: Turner Sendromlu Olguların Karyotip ve Ön Tanı Dağılımı**

| Hasta Sayısı | Karyotip                                | Oran  | Ön Tanı      |                  |                |             |
|--------------|---|-------|--------------|------------------|----------------|-------------|
|              |   |       | Turner Send. | Gelişme Geriliği | Primer Amenore | Adet Düzen. |
| 18           | 45, X                                   | %48.6 | 12           | 4                | 2              |             |
| 9            | 45,X/46,X,i(X)(q10)                     | %24.3 | 5            | 3                | 1              |             |
| 3            | 45,X/46,X,r(X)                          | %8.1  | 2            | 1                |                |             |
| 1            | 45,X/46,X,+mar                          | %2,7  | 1            |                  |                |             |
| 1            | 45,X/46,XX/47,XXX                       | %2,7  |              |                  | 1              |             |
| 1            | 46,X,i(X)(q10)/47,X,i(X)(q10),i(X)(q10) | %2,7  |              | 1                |                |             |
| 1            | 45,X/46,XX                              | %2,7  |              |                  | 1              |             |
| 1            | 46,X,i(X)(q10)                          | %2,7  | 1            |                  |                |             |
| 2            | 46,X,del(X)(q22)                        | %5,4  |              | 1                |                |             |
|              | 46,Xdel(X)(q13)                         |       |              |                  |                | 1           |
| Toplam: 37   |   | %99,9 | 21           | 10               | 5              | 1           |

Çeşitli merkezlerde Turner sendromunun yenidoğan insidansı, prenatal tanı ve düşük materyalindeki sıklığı, X kromozomunun parental orijini, ileri anne yaşının etkisi, mozaik karyotiplerin oranları ve yapısal anomalili X'in eşit olmayan inaktivasyon mekanizması gibi çok yönlü araştırmalar yapılmaktadır (1,4,14-18). Turner sendromunun sitogenetik varyantlarını incelediğimiz çalışma grubumuzun yaklaşık yarısının (%48,6) monozomi X olması diğer çalışmaların sonuçları ile uyumludur(10,14). Ancak mozaik grup oranında (%43,2) bir artış gözlenmiş olup; bu artışın 45,X/46,X,i(Xq) karyotipindeki oransal fazlalıktan (%24,3) kaynaklandığı görülmüştür. Ayrıca mozaik bir olgunun da [46,X,i(Xq)(41)/47,X,i(Xq),i(Xq)(9)] iki izokromozom X bulundurması dikkat çekicidir. Diğer bir farklılık, 45,X/46,XX karyotipinin birçok merkezde en yaygın mozaik grubu oluşturmasına karşın; bizim grubumuzda bir olguda saptanmış olmasıdır. Ayrıca grubumuzda geçmiş yıllarda karyotipi 45,X(13)/46,X,+mar(37) olarak rapor edilen bir olgumuza, daha sonra ulaşılamamış ve markır kromozomun kökeni belirlenememiştir.

Zinn ve arkadaşlar Xp parsiyel delesyonu bulunan 28 olguyu inceleyerek; Turner sendromu fenotipine neden olan kritik bölgenin Xp11.2-p22.1'e lokalize olduğunu göstermişlerdir(5). Grubumuzda X monozomisi veya Xp delesyonu bulunan olgularımızın

hepsinde tipik Turner sendromu stigmatının bulunması; Xq parsiyel delesyonu bulunan iki olgumuzun Turner sendromu fenotipine uymaması, hatta birinde düzenli olmasa da mensturasyon görülmesi Zinn ve arkadaşlarının(5) çalışmasına destek sağlamaktadır.

Turner sendromunun oluşumunda diğer anöploidilerin tersine ileri anne yaşının etkili olmadığı vurgulanmaktadır(2,3,19). Çalışmamızda da Turner sendromlu çocuğu olan annelerin gebelik yaşları incelenerek, sadece 3 olguda anne yaşının 30 üzerinde olduğu; diğerlerinin 18-30 yaşlar arasında dağılım gösterdiği anlaşılmıştır. Yenidoğan kız bebekler arasında görülme sıklığı 1/5000 olan Turner sendromunun konsepsiyonda çok sık (%4) olduğu; ancak %99'unun spontan abortusla kaydedildiği bilinmektedir(1,3). Laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada 47 düşük materyalinden 2'sinde 45,X saptanmış (20) ve bu bulgunun diğer yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak; Turner sendromuna ait karyotipik varyantların popülasyonlara göre bazı farklılıklar göstermekte olduğu ve çalışma grubumuzu oluşturan olgular arasında 45,X/46X,i(Xq) oranının artmış olduğu gözlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. Medical genetics. 2nd ed. Baltimore; 1998:p. 186-187.
2. Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, et al. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. Ann Hum Genet 1997; 61(6): 471-83.
3. Connor M, Ferguson-Smith M. Medical genetics. 5th ed. London: Blackwell science; 1997: p.121-2.
4. Kuznetsova T, Baranov A, Schwed N, Ivaschenko T, Malet P, Giollant M, et al. Cytogenetic and molecular findings in patients with Turner's syndrome stigmata. J Med Genet 1995;32(12): 962-7.
5. Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, Flejter WL, Gardner HA, Guerra R. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. Am J Hum Genet 1998;63:1757-66.
6. Kleczkowsk A, Dmoch E, Kubien E, Fryns JP, Van den Berghe H. Cytogenetic findings in a consecutive series of 478 patients with Turner syndrome. The Leuven experience 1965-1989. Genet Couns 1990; 1(3-4): 227-33.
7. Suri M, Kabra M, Jain U, Sanders V, Saxena R, Shukla A, et al. A Clinical and cytogenetic study of Turner syndrome. Indian Pediatr 1995; 32(4): 433-42
8. Larsen T, Gravholt CH, Tillebeck A, Larsen H, Jensen MB, Nielsen J, et al. Paternal origin of the X chromosome, X chromosome mosaicism and screening for "hidden" Y chromosome in 45,X Turner syndrome ascertained cytogenetically. Clin Genet 1995; 48(1): 6-11.
9. Fernandez-Garcia R, Garcia-Doval S, Costoya S, Passaro E. Analysis of sex chromosome aneuploidy in 41 patients with Turner syndrome: a study of "hidden" mosaicism. Clin Genet 2000; 58(3): 201-8.
10. James RS, Coppin B, Dalton P, Dennis NR, Mitchell C, Sharp AJ, et al. A study of females with deletions of the short arm of the X chromosome. Hum Genet 1998; 102(5): 507-16.
11. Seabright M.A rapid banding technique for human chromosomes. Lancet 1971;2:971-2.
12. Lüleci G, Başaran S, Bağcı G, Keser J. Sitogenetik uygulama yöntemleri .1. baskı. Ankara:Metaksan;1990.
13. ISCN: An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: Karger; 1995.
14. Hu X, Zhu B, Lin H, Shu D, Tao D, Wang M. Study on the relationship between cytogenetics and phenotypic effect in Turner's syndrome. J Tongji Med Univ 1996; 16(4): 245-8.

15. Roy AK, Banerjee D. Cytogenetik study of primary amenorrhoea. J Indian Med Assoc 1995; 93(8): 291-2.
16. Held KR, Kerber S, Kaminsky E, Singh S, Goetz P, Seemanova E, et al. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? Hum Genet 1992; 88(3): 288-94.
17. Devi AS, Metzger DA, Luciano AA, Benn PA. 45,X/46,XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure. Fertil Steril 1998; 70(1): 89-93.
18. Fernandez R, Mendez J, Pasaro E. Turner syndrome: a study of chromosomal mosaicism. Hum Genet 1996; 98(1): 29-35.
19. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. BMJ 1996; 6(312): 16-21
20. Durakbaşı H.G. Spontan abortusların etyolojisinde kromozomal düzensizliklerin rolü. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. Konya 2000