

X;7 Translokasyonu Olan Hipergonadotropik Primer Amenore

X;7 Translocation in Woman with Hypergonadotropic Primer Amenorrhea: Case Report

Özhan ÖZDEMİR,^a
Mustafa Erkan SARI,^a
Funda ARPACI ERTUĞRUL,^a
Vefa SELİMOVA ŞAKAR,^a
Evren AKMUT,^a
Cemal ATALAY^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 08.06.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 03.09.2013

*Bu olgu sunumu, 11. Ulusal TJOD Kongresi
(15-19 Mayıs 2013, Antalya)'nde poster olarak
sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Özhan ÖZDEMİR
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
seyozi@hotmail.com

ÖZET X kromozomu ile otozomal kromozomlar arasındaki translokasyonlar oldukça nadir görülmekte olup, X-otozomal translokasyonu olan kadınlarda klinik sonuçlar oldukça heterojen bir dağılım göstermektedir. X kromozomundaki translokasyona uğrayan gen bölgesinin konumu hastanın fenotipik sonucunu belirlemektedir ve sıklıkla primer veya sekonder ovaryan yetmezlik ile ilişkilidir. X kromozomu üzerindeki kritik bölge olan Xq13-q26 bölgesini içeren translokasyonlarda Turner sendromuna benzer fenotipik özellikler de eşlik etmektedir. On altı yaşında primer amenore şikâyeti ile kliniğimize başvuran olgumuzda, hipoplastik uterus ve streak overler tespit edildi. Hormonal profili hipergonadotropik hipogonadizm ile uyumlu olan hastanın yapılan karyotip analizinde ise 46,X,t(X;7)(q22;p22) translokasyonu tespit edildi. X-otozomal translokasyonu ovaryan difonksiyona neden olarak hipogonadotropik amenoreye neden olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Translokasyon, genetik; amenore; primer over yetmezliği

ABSTRACT Translocations involving X chromosome and an autosome are rather rare. Females with X-autosome translocations are a clinically heterogeneous group of patients in which X breakpoint position may influence phenotypic outcome. X-autosome translocations are frequently associated with primary or secondary ovarian failure and at times Turner syndrome-like features if there is an involvement of the critical region of Xq13-q26. A 16-year-old with a primer amenorrhea was found to have hypoplastic uterus and streak ovaries. Hormonal profile revealed hypergonadotropic hypogonadism. Chromosomal analysis revealed the karyotype to be 46,X,t(X;7)(q22;p22) de novo. The occurrence of t(X;7) in the proposita with hypergonadotropic amenorrhea confirms the role of X-autosome translocations in ovarian dysfunction.

Key Words: Translocation, genetic; amenorrhea; primary ovarian insufficiency

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2014;24(2):123-5

Primer amenore, normal sekonder seksüel gelişim varlığında 15 yaşına kadar ya da sekonder seksüel gelişim yokluğunda ise 13 yaşına kadar adet görememe durumu olarak tanımlanmaktadır.¹ Primer amenorenin insidansı %0,1 ile %2,5 arasında değişmekte olup hipotalamus, hipofiz, ovaryan ve uterus kaynaklı olabilir.² Hipergonadotropik amenore olgularında gonadal yetmezlik nedeni ile ovaryan steroid sentezi yapılamamaktadır. Bunun sonucunda östrojenin gonadotropinler üzerine negatif geri bildirim etkisi olmadığından gonadotropin düzeyinde artış izlenmektedir.

Hipergonadotropik primer amenore olgularında karyotip anomalileri yaygın olarak görülmektedir ve primer amenore olgularının yaklaşık

%30'unda karyotip anomalisi izlenmektedir. Hipergonadotropik primer amenore olgularının en sık nedeni ise Turner sendromu ve varyantlarıdır.³ Diğer hipergonadotropik primer amenore nedenleri içerisinde yapısal X kromozom anomalileri (translokasyon, delesyon, inversiyon), X kromozom mozaizmi, saf gonadal disgeneziler ve östrojen sentezinde görevli enzim eksiklikleri bulunmaktadır.⁴

X kromozomu ile otozomlar arasında oluşan translokasyonlar oldukça nadir görülmektedir.^{5,6} X;otozom translokasyonu olan olgularda X kromozomunun kırık noktalarında yer alan genlerdeki başkalaşımlara ve translokasyonlu X kromozomunun inaktivasyon paternine bağlı olarak fenotip değişebilmektedir.^{7,8} X kromozomundaki kritik bölge olan Xq13-q26 bölgesini içeren translokasyonlarda ek olarak Turner sendromuna benzer fenotipik özellikler de tabloya eşlik etmektedir.⁹

Bu çalışmada, 16 yaşında, kadın fenotipinde olan ve primer amenore nedeniyle başvuran ve 46,X,t(X;7)(q22p22) karyotipli hipergonadotropik hipogonadizm tanısı konan olgu tartışmaya sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Primer amenore nedeni ile polikliniğimize başvuran 16 yaşındaki hastanın yapılan jinekolojik muayenesinde, dış genital organların dışı fenotipinde olduğu ve sekonder seks karakterlerinin infantil olduğu gözlemlendi. 1,62 cm boyunda ve 58 kg ağırlığında olan hastanın göğüs gelişimi ve pubik kıllanması Tanner evre 3 ile uyumlu idi. Ultrasonografide uterus boyutları hipoplazik ve bilateral gonadlar streak olarak izlendi. Daha önce hiç adet görmediğini belirten hastanın hormonal değerlendirilmesinde FSH, 48,33 mIU/mL; LH, 26,74 mIU/mL; östradiol 8,02 pg/mL olarak tespit edildi. Hipergonadotropik hipogonadizm tespit edilmesi üzerine GTG (Giemsa-Trypsin) bantlama yöntemi ile yapılan karyotip analizinde 46,X,t(X;7)(q22p22) translokasyonuna sahip olduğu gözlemlendi (Resim 1). Turner fenotipi olmayan hastanın annesi, babası ve kardeşinde yapılan sitogenetik analizlerde normal karyotip tespit edildi.



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

TARTIŞMA

Hipergonadotropik primer amenore olgularında karyotip anomalileri yaygın olarak görülmektedir ve primer amenore olgularının yaklaşık %30'unda karyotip anomalisi izlenmektedir.³ X kromozomundaki yapısal anomaliler sonucunda da ovaryan fonksiyon kaybı ve primer amenore gelişebilmektedir. Bu anomaliler içerisinde delesyon, seks kromozom mozaizmi, translokasyonlar bulunmaktadır.¹⁰

X kromozomundaki translokasyon gibi yapısal değişiklikler anormal fenotiplerin oluşmasında belirleyici rol oynamaktadır. X;otozomal translokasyon taşıyıcısı olan 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 bulunduğu bildirmiştir.⁷ X kromozomlarındaki dengeli translokasyon gibi yapısal değişiklikleri olan olguların bir kısmında gözlenen konjenital anomali ve gelişim geriliği, translokasyonun kırık noktalarında yer alan genlerdeki başkalaşımlardan ve X inaktivasyon paterninden etkilenen gen aktivitesinden kaynaklanmaktadır.⁷

X;otozomal translokasyonlar nadir görülmekte olup, prematür ovaryen yetmezlik ve primer amenoreye neden olabilmektedir. X;otozomal translokasyona sahip olan kadınların %50'te otozomal gen tarafından normal X kromozomu inaktive edildiği için gonadal yetmezlik görülmektedir. Ovaryan

fonksiyonlar için gerekli gen bölgesindeki translokasyona bağlı olarak X kromozom inaktivasyonuna neden olarak gonadal yetmezliğe yol açmaktadır.^{8,11} X kromozomundaki translokasyon sonucu gonadal yetmezliğe neden olduğu gösterilmiş gen bölgeleri içerisinde DIAPH2, XPNEP2, DACH2, POF1B, CHM ve NXF5 bulunmaktadır.¹² Dengesiz X;otozom translokasyonları rastgele olmayan X inaktivasyonuna neden olarak anormal X kromozomunu inaktif hâle getirmekte iken, dengeli X;otozom translokasyonu olan olgularda normal X kromozomu %95 oranında inaktif hâle gelmektedir.¹³

X kromozomundaki kritik bölge olan Xq13-q26 bölgesini içeren kayıplarda ise ek olarak Turner sendromuna benzer fenotipik özellikler de eşlik etmektedir.⁹

X;otozom translokasyonları olgularında X kromozomunun inaktivasyon paternine göre fenotip değişkenlik göstermektedir. Literatürde sadece birkaç olguda gözlenen t(X;7) olgumuzda da sunulduğu üzere primer amenore ve gonadal yetmezliğin nedenleri içerisinde X;otozom translokasyonları da yer almaktadır.

KAYNAKLAR

- Hoffman B, Bradshaw KD. Delayed puberty and amenorrhea. *Semin Reprod Med* 2003;21(4):353-62.
- Saatçi Ç, Özkul Y, Müderris İİ, Kiraz A, Taşdemir Ş, Çağlayan AO, et al. [Cytogenetic analysis of patients with amenorrhea]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008;18(2):83-7.
- Rosen GF, Kaplan B, Lobo RA. Menstrual function and hirsutism in patients with gonadal dysgenesis. *Obstet Gynecol* 1988;71(5):677-80.
- Rajangam S, Nanjappa L. Cytogenetic studies in amenorrhea. *Saudi Med J* 2007;28(2):187-92.
- Sanlaville D, Schluth-Bolard C, Turleau C. Distal Xq duplication and functional Xq disomy. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:4. doi: 10.1186/1750-1172-4-4
- Jezela-Stanek A, Ciara E, Juszcak M, Pelc M, Materna-Kiryuk A, Krajewska-Walasek M. Cryptic x; autosome translocation in a boy--delineation of the phenotype. *Pediatr Neurol* 2011;44(3):221-4.
- Abrams L, Cotter PD. Prenatal diagnosis of de novo X;autosome translocations. *Clin Genet* 2004;65(5):423-8.
- Schmidt M, Du Sart D. Functional disomies of the X chromosome influence the cell selection and hence the X inactivation pattern in females with balanced X-autosome translocations: a review of 122 cases. *Am J Med Genet* 1992;42(2):161-9.
- Vasu VR, Chandra N, Santhiya ST. X;7 translocation in an Indian woman with hypergonadotropic amenorrhea-a case report. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009;13(4):533-6.
- 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(2):175-83.
- Leppig KA, Disteché CM. Ring X and other structural X chromosome abnormalities: X inactivation and phenotype. *Semin Reprod Med* 2001;19(2):147-57.
- Vitek WS, Pagidas K, Gu G, Pepperell JR, Simpson JL, Tantravahi U, et al. Xq;autosome translocation in POF: Xq27.2 deletion resulting in haploinsufficiency for SPANX. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(1):63-6.
- Gupta N, Goel H, Phadke SR. Unbalanced X; autosome translocation. *Indian J Pediatr* 2006;73(9):840-2.