

46, XX, t(8;9)(q22;p24) DENGELİ TRANSLOKASYON TAŞIYICISI HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM OLGUSU

Halit AKBAŞ¹, Ahmet YALINKAYA², M. Nail ALP¹, Turgay BUDAK¹

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

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

Hipogonadotropik hipogonadizmli hastalarda dengeli otozomal translokasyonların görülmesi nadirdir. Hipogonadotropik hipogonadizmli bir hastada 8 ve 9 numaralı kromozomları kapsayan dengeli resiprokal translokasyon tespit edilmiştir. Hastanın babası, iki abisi ve bir kızkardeşi görünür bir fiziksel anomaliye sahip olmayıp aynı kromozomal translokasyonu taşımaktadır. Bu olgu sunumunda, sözkonusu translokasyonun hastada görülen hipogonadotropik hipogonadizm ile ilişkisi literatür bilgisi ışığında tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: dengeli translokasyon, hipogonadotropik hipogonadizm, kromozom

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2010; Cilt: 7 Sayı: Sayfa: 145- 8

SUMMARY

46, XX, t(8;9)(q22;p24) BALANCED TRANSLOCATION CARRIER WITH HYPOGONADOTOPIC HYPOGONADISM

Balanced autosomal translocations are unusually observed in the patients with hypogonadotropic hypogonadism. The patient with hypogonadotropic hypogonadism had balanced reciprocal translocation involving chromosomes 8 and 9. The patient's father, two brothers and a sister have the same chromosomal translocation with no apparent physical abnormalities. In this case report; the relation of autosomal translocations mentioned above and hypogonadotropic hypogonadism are discussed.

Keywords: balanced translocation, chromosome, hypogonadotropic hypogonadism

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol: 7 Issue: Pages: 145- 8

Yazışma adresi: Dr. Halit Akbaş, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 21280 Diyarbakır
Tel.: (0533) 569 89 53

e-posta: ehves@mynet.com

Alındığı tarih: 26.10.2009, revizyon sonrası alınma: 04.01.2010, kabul tarihi: 16.02.2010, online yayın tarihi:

GİRİŞ

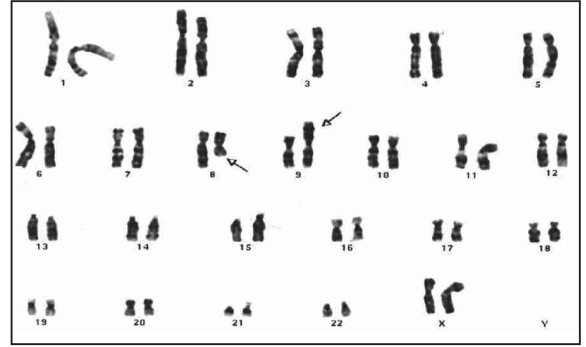
Kromozomal düzensizlikler sayısal ve yapısal düzensizlikler olarak ikiye ayrılmakta olup, hem otozomal hem de cinsiyet kromozomlarını tutabilir. Yapısal değişiklikler içinde en sık görülenleri translokasyonlar olup, 1/500 sıklıkta görülmektedir (1). Translokasyon, genellikle homolog olmayan iki kromozom arasında kromozomal parçaların değişimini tanımlar. Translokasyonlar resiprokal, sentrik füzyon (Robertsonian) ve insersiyonel olarak üç alt gruba ayrılmaktadır. Resiprokal translokasyonlar, homolog olmayan kromozomlardaki kırılma ve kırılan parçaların karşılıklı yer değiştirmesi ile oluşur. Eğer translokasyon sonucu aktarılan parçanın kaybolması ya da ekstra olarak fazladan bir parçanın genoma eklenmesi söz konusu değilse bu dengeli translokasyon olarak adlandırılır. Resiprokal translokasyonlar, dengeli olmaları durumunda çoğu kez fenotipik bulgu vermez. Ancak bu bireylerin çocuklarında ilgili kromozomlarda parsiyel monozomi ya da parsiyel trizomiye bağlı olarak fenotipik etkilenme görülebilir.

Hipogonadizm ve benzeri cinsel gelişme düzensizliklerinde, gonozomal kromozomları içermeyen dengeli otozomal translokasyonların görülmesi nadirdir. Burada 8 ve 9 numaralı kromozomları arasında dengeli resiprokal translokasyon görülen hipogonadotropik hipogonadizimli bir hasta sunulmuş ve ulaşılabilen aile fertleri de ilgili translokasyon yönünden değerlendirilmiştir.

OLGU

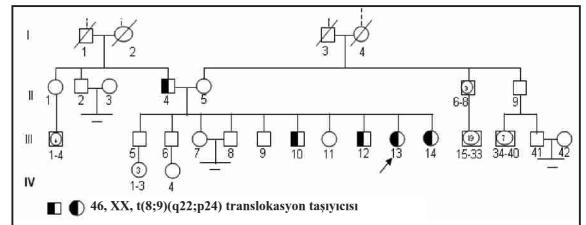
H.A. 16 yaşında, 166cm, 56 kg, primer amenore şikayeti ile polikliniğimize baş vurdu. Yapılan fizik muayenesinde; meme gelişiminin olmadığı, aksiller ve pubik kıllanmanın az olduğu izlendi. Jinekolojik muayenesinde; labiaların gelişimi infantil, uretra orifisi ile himen arası mesafe kısa, himen anüler intakt, vajina derinliği 7 cm olarak ölçüldü. Rektal tuşede uterus ve overler palpe edilemedi. Abdominal ultrasonografik incelemesinde; uterus lojunda 22x21x10 mm uterus izlenirken, bilateral overler izlenemedi, bilateral böbrekler normal gözlendi. Kemiluminesans tekniği ile yapılan kan tetkiklerinde; FSH<0.10, mIU/mL LH<0.10 mIU/mL, östradiol:12.28 pg/mL, prolaktin: 21.86 ng/mL ve tiroid hormon sonuçları normal bulundu. Diğer genel muayene bulguları normal görüldü.

Periferik kan kültürü yöntemi ile kromozom analizi için uygun protokoller uygulanarak iki ayrı kültürden 6 preparat hazırlandı. Hazırlanan preparatlar Giemsa Bantlama Tekniği ile boyanarak incelemeye alınıp, 30 metafaz plağı değerlendirildi. Yirmi beş metafazın karyotipi yapıldı. Hastanın; 46,XX, t(8;9)(q22;p24) kromozom kuruluşuna sahip olduğu saptandı (Resim 1).



Resim 1: Dengeli otozomal translokasyon taşıyıcısı olan hastanın [46,XX,t(8;9)(q22;p24)] karyotipi. Oklar traslokasyon bölgelerini göstermektedir.

Buccal smearde X kromatin pozitif bulundu. Hastanın pedigrisi çıkarılarak ulaşılabilen yakınlarında da kromozom analizi yapıldı. Baba, iki erkek ve bir kız kardeşin aynı translokasyonlu kromozom kuruluşuna sahip olduğu, anne ve bir kız kardeşin ise normal karyotipte olduğu saptandı (Resim 2). Hasta ile aynı translokasyon taşıyıcısı olan baba ve iki erkek kardeşin görünür bir fiziksel anomalileri yoktu. Bu nedenle detaylı klinik ve fiziksel muayene olmak istemediklerini belirttiler. Bir kız kardeş aynı translokasyonu taşımakla birlikte hasta olan ablasına benzer jinekolojik şikayetlerinin olmadığını bu nedenle de detaylı klinik ve fiziksel muayene olmak istemediğini belirtti.



Resim 2: H.A. ailesine ait pedigrisi.

Mevcut bulgularla hastaya hipogonadotropik hipogonadizm tanısı kondu. Ömür boyu östrojen replasman tedavisi önerildi.

TARTIŞMA

Dengeli translokasyonların oluşmasını sağlayan kırılmalar, kromozomlarda büyük bir parça kaybına neden olmadığından, kişide fazla bir gen kaybı olmayacağı ve fenotipinde bir değişiklik görülmeceği düşünülmektedir⁽¹⁾. Ancak literatürde hipogonadotropik hipogonadizimli hastalarda yapılan sitogenetik analizlerde dengeli kromozomal translokasyonlar saptanan olgular mevcuttur. Bu translokasyonların çoğu X kromozomu ile otozomlar arasındadır. Bunun nedeninin kırılma sırasında X kromozomu üzerinde meydana gelen gen defektleri olduğu düşünülmektedir. Nadir de olsa bizim olgumuza benzer şekilde, hipogonadotropik hipogonadizimli hastalarda dengeli otozomal translokasyonları bildiren yayınlar da mevcuttur. Bunlardan Kikuchi ve ark. idyopatik hipogonadotropik hipogonadizimli bir erkek hasta ile sağlıklı babasında, 13. ve 16. kromozomlar arasında meydana gelmiş dengeli bir otozomal translokasyon olgusu bildirmişlerdir. Bu olguya dayanarak, özellikle kalıtım şekli X'e bağlı olmayan, idyopatik hipogonadotropik hipogonadizimden sorumlu bir genin bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir⁽²⁾. Shimizu ve ark.; multipl sinostoz sendrom 1 ve hipogonadotropik hipogonadizimli bir hastanın 10. ve 17. kromozomları arasında dengeli bir otozomal translokasyon olgusu bildirmişlerdir. Translokasyonun kırılma noktalarını içeren FISH analizinde 17. kromozomdaki kırılma bölgesinde multipl sinostoz sendrom 1'den sorumlu NOG genini içeren kriptik bir delesyon tespit etmişler ve bu delesyonun gonadotropik hormonların hipofizer sekresyonundan sorumlu bir geni de içermiş olabileceğini düşünmüşlerdir⁽³⁾. Kim ve ark.; yarık dudak, yarık damak ve hipogonadotropik hipogonadizimli bir hastanın 7 ve 8 numaralı kromozomları arasında dengeli bir otozomal translokasyon bildirmişlerdir. Kırılma noktalarını içeren bölgelerde yaptıkları FISH ve moleküler analizlerde translokasyonun; 8p'de lokalize olan FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1) genini 2. ve 3. ekzonları arasından ayırdığını ve yeni bir füzyon gen ürününün oluştuğunu tespit etmişlerdir⁽⁴⁾. Bizim olgumuzda da translokasyonun kırılma noktalarında submikroskopik olarak meydana gelmiş, hipogonadotropik hipogonadizimden sorumlu bir geni içeren kriptik bir delesyon veya kırılma sonucu ilgili bir gen defekti söz konusu olabilir.

Hughes ve ark. primer hipogonadizm ve dorsal

spine stenosisli bir hastada, 3 ile 9. kromozomlar arasında meydana gelmiş dengeli bir otozomal translokasyon bildirmişlerdir⁽⁵⁾. Primer hipogonadizm ile ilişkilendirilen, 9. kromozomun kısa kolunu içeren bu translokasyon olgusunun, normal testiküler fonksiyonla ilgili olan otozomal genlerin, bu bölgede mevcut olabileceği görüşünü desteklediğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca bu araştırmacılar translokasyonun dengeli olmasına rağmen, hipogonadizmi açıklayabilecek gizli bir delesyon ihtimalinin de mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda benzer şekilde 9. kromozomun kısa kolunu içeren dengeli otozomal translokasyon görülmesi Hughes'in görüşlerini desteklemektedir. Ancak hastamızın babasının aynı translokasyonu taşımasına rağmen sağlıklı olması, bir çelişki yaratmaktadır. Bu çelişki penetrans farklılığı veya genomik imprinting gibi hastada meydana gelebilecek diğer ek genetik değişikliklerle açıklanabilir. Nitekim Wang ve ark. multiple konjenital anomali ile ilişkilendirdikleri 13. ve 14. kromozomlar arasında meydana gelmiş dengeli bir otozomal translokasyon olgusu tespit etmişlerdir⁽⁶⁾. Bizim olgumuza benzer şekilde bu hastanın da babasında aynı dengeli otozomal translokasyon olmasına rağmen fenotipik olarak normal görünüyordu. Bu araştırmacılar genomik polimorfizmleri tespit eden genomik problemler kullanarak hastadaki kromozomların parental orjinini incelediklerinde, hastadaki 14. kromozomların her ikisinin de babadan kalıtılmış olduğunu ve 14. kromozom bakımından hastanın uniparental dizomik olduğunu saptadılar. Bu araştırmacılar kuramsal olarak 14. kromozomunun her ikisinin babanın imprintinge uğramış kromozomlarından kalıtıldığından dolayı, hastanın anormal fenotipe sahip olduğunu düşünmüşlerdir. Aynı yorum, teorik olarak bizim olgumuzda da olasıdır. Olgumuzun iki erkek ve bir kız kardeşinin olgu ile aynı translokasyonu taşıdıkları halde benzer şikayetlerinin görülmemesi de bu olasılığı güçlendirmektedir.

Öte yandan sitogenetik olarak saptayamadığımız, X kromozomu üzerindeki bir mikrodelesyon veya X'e bağlı bir gen defekti de söz konusu translokasyondan bağımsız olarak, bu patolojiye yol açmış olabilir.

KAYNAKLAR

1. Başaran, N.: Tibbi Genetik (Ders kitabı). 7.Baskı, Güneş& Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, Bölüm 1999; 9: 161.
2. Kikuchi I., Nagamine M., Ueda A., Mihara K., Seita M., and Minoda M. Chromosomal translocation t(13;16) in a patient with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Intern Med. 1993; 32(6): 465- 7.
3. Shimizu R, Mitsui N, Mori Y, Cho S, Yamamori S, Osawa M, Ohashi H. Cryptic 17q22 deletion in a boy with a t(10;17) (p15.3;q22) translocation, multiple synostosis syndrome 1, and hypogonadotropic hypogonadism. Am J Med Genet A. 2008; 146: 1458- 61.
4. Kim HG, Herrick SR, Lemyre E, Kishikawa S, Salisz JA, Seminara S, MacDonald ME, Bruns GA, Morton CC, Quade BJ, Gusella JF. Hypogonadotropic hypogonadism and cleft lip and palate caused by a balanced translocation producing haploinsufficiency for FGFR1. J Med Genet. 2005; 42(8): 666- 72.
5. Hughes P.J., J.M., Rice Edwards, M.A.C. Ridler, and R.J.M., Lane. A balanced autosomal translocation (3;9) associated with primary hypogonadism and dorsal spine stenosis. Clin. Genet. 1993; 43: 44- 5.
6. Wang J-C.C., Passage M.B., Yen P.H., Shapiro L.J., Mohandas T.K. Uniparental heterodisomy for chromosome 14 in a phenotypically abnormal familial balanced 13/14 Robertsonian translocation carrier. Am J Hum Genet. 1991; 48(6): 1069- 74.