

47,XYY Sendromlu Bir Olgu

Gülşay Güleç CEYLAN^a, Ülku ÖZBEY, Hüseyin YÜCE, Halit ELYAS

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Erkeklerde ilave Y kromozom varlığı, nispeten yaygın olarak meydana gelmektedir. 1000 canlı erkek doğumda bir görülmektedir. Bir disjunction hatası, ya paternal mayoz II esnasında veya postzigotik mitotik hata sonucu meydana gelmektedir. Bu her iki durum diğer kromozomlarda nadir olarak görülmektedir. Cinsiyet kromozom anormalliklerinin psikozlarla ilişkisi olduğu bilinmektedir. 47,XYY erkeklerde fazla sayıda olan Y kromozom genleri, normal erkeklere göre daha büyük kraniofasiyel boyutlara neden olabilir. XYY bileşiminin üzerinde son yıllarda çok durulmuştur. XYY kromozomları olan bireyler erkeksi bir dış görünüm taşırlar. Uzun boylu olurlar ve normal bir zekaya sahiptirler. Fakat bu kimselerin anormal kromozom bileşimleriyle davranış biçimleri arasındaki bağlantı tam olarak çözümlenebilmiş değildir. Bu olgunun sunumunda, erken yaşta saptanarak, hasta ve yakınlarında oluşabilecek sosyo-psikolojik sorunlara çözüm bulunması ve hekimlere bu konuda yol gösterici olunması amaçlanmıştır. Klasik sitogenetik analiz sonucunda olgunun karyotipi 47,XYY olarak saptandı. Mozaiklik durumunu dışlayabilmek için fazla sayıda metafaz incelemesi yanı sıra, interfaz FISH tekniğiyle de inceleme yapılarak ekstra Y kromozom varlığı tespit edildi. Y kromozom varlığının kesin olarak ortaya konması için psödootozomal bölgeye (PAR) spesifik primerler kullanılarak cinsiyet tayini yapıldı. DNA izolasyonu periferik kandanda elde edilen lenfositlerden gerçekleştirildi. Bu sendromlu olgularda, genetik danışmanlık sürecini de kapsayan, uygun sosyo-psikolojik yaklaşımda izlenecek yollar, klinik takip ve tanı süreci literatür bilgilerine dayalı olarak tartışılmıştır. ©2007, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Karyotip, sperm anöploidi, 47,XYY sendromu

ABSTRACT

A Case with 47,XYY Syndrome

Extra Y chromosome occurs relatively common in males. The incidence of it is one in 1000 male newborn. A defect of disjunction occurs either during paternal meiosis II or postzygotic mitotic error. These two conditions have been seen rarely in other chromosomes. It has been known that sex chromosome abnormalities are associated with psychosis. Extra Y chromosome genes in 47,XYY males cause larger craniofacial sizes compared to normal males. Recently it has been focused on XYY constitution. Individuals with XYY karyotype shows a male phenotype. They are tall and have normal intelligence. But it has not been solved yet exactly the association between abnormal chromosomes and behavioural conformation. In the presentation of this case, it has been aimed to resolve the socio-psychologic problems at the patients and his/her relatives and to be a guide to doctors about this subject. The karyotype of the case was established as 47,XYY in the result of the cytogenetic analysis. To exclude the mosaicism, the existence of extra Y chromosome was determined by interphase FISH besides a number of metaphase analysis. The sexuality was determined to manifest exactly the existence of extra Y chromosome by using primers specific to pseudoautosomal region (PAR). Genomic DNA was extracted from peripheral leukocytes collected from a venous blood sample. In the cases with this syndrome, clinical follow-up, diagnosis course and the ways that must be followed in appropriate socio-psychologic approaches have been discussed based on the literature. ©2007, Fırat University, Medical Faculty

Key words: Karyotype, sperm aneuploidy, 47,XYY syndrome

Seks kromozom anöploidisi, erişkinlerde en sık rastlanan kromozom anomalisidir ve sıklıkla infertiliteyle birlikte (1). 47,XYY oluşumu en sık görülen cinsiyet kromozom anormalliklerinden birisidir. İlk olarak 1961'de tanımlanmıştır. Doğumdan önce tanısı konup, gebelik sonlandırılmasını gerektirmeyen bir anöploididir (2). Görülme sıklığı, 1/700-1/1000'dir. Bireyler fertil durumdan infertil duruma kadar değişkenlik gösterirler. Olguların çoğunluğu fertil olup kromozomal olarak normal yavruya sahiptirler. Fakat yavrular için artmış oranda kromozomal anomali, bunun yanında düşük ve perinatal ölüm riski vardır. Plazma testosteron seviyeleri normal erkeklerdekine benzerdir (3,4). 47,XYY erkeklerin çoğunluğu fenotipik olarak normaldir, fakat değişken derecede klinik özellikler gösterebilir. Uzun boy, büyük dişler, akneye yatkınlık ve öğrenme güçlükleri görülebilir. (3-6).

Doğumdaki ölçüler (boy, kilo, baş çevresi) normaldeki gibidir. Psikolojik olarak yaş arttıkça çocuklardaki konuşma problemleri artmıştır. Okumada güçlük çektikleri, öğretmenleri tarafından belirtilmektedir. Matematik alanında herhangi bir eksiklik gözlenmemiştir. Oldukça sınırlı oldukları, intihar teşebbüsünde buldukları, ebeveynlerde de psikiyatrik problemlerin gözlemlendiği belirtilmektedir. Suç işleme oranları normale göre 4 kat artmıştır. XYY erkeklerde düşük zeka düzeyi (IQ), konuşma geriliği ve emosyonel matürite, davranışsal problemler ortaya çıkabilir. Kısa boylu bir erkeğin XYY karyotipli çocuğu aile ortalamasına göre daha uzun boylu olacaktır (7). Uzun boy ve 4 yaşından sonra belirginleşen agresif davranışlar bu sendromda en sık görülen bulgulardır. Ayrıca bu sendromda eksternal genital gelişim, sekonder cinsiyet karakterleri genel olarak normaldir. Bundan dolayı XYY sendromu, bilateral kriptorşidizm ile ilgilidir (8). XYY

^a Yazışma Adresi: Dr. Gülşay Güleç Ceylan, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Elazığ

* VII. Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Tel: +90 424 2370000

e-mail: nil_cey@yahoo.com

bireyler ciddi oligozoospermiden normospermiye kadar değişen miktarlarda spermatozoa üretebilirler. Bu tip hastalara klinikçiler çoğunlukla infertil olarak bakmaktadırlar (9).

OLGU SUNUMU

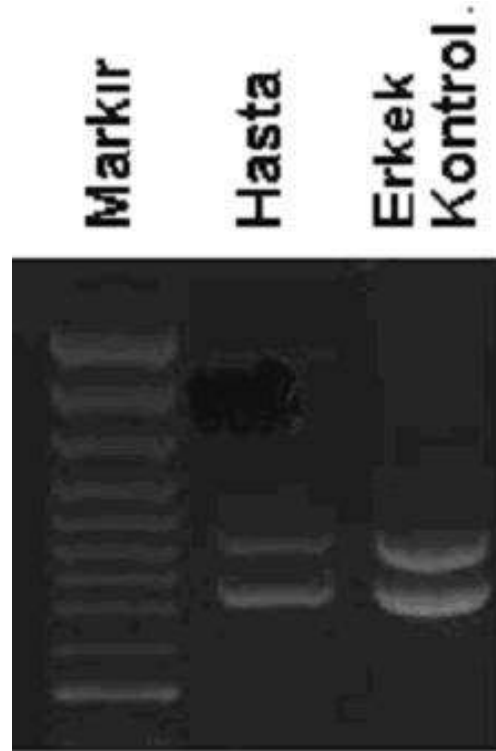
Proband azospermi nedeniyle 2004 yılında Tıbbi Biyoloji ve Genetik Laboratuvarına gönderilmiştir. Agresif davranışlar sergileyen 190 cm boyunda 17 yaşındaki olgunun, fizik muayenesinde mikropenis tespit edildi. Semen analizinde sperme rastlanmadı. USG'da inguinal herni saptandı. Endokrinolojik incelemeler sonucunda; FSH: 13.17 mIU/ml (Referans aralığı (RA): 1.5-12.4), testesteron: 1.81 ng/ml (RA: 2.8-8.0), LH: 1.82 mIU/ml (RA: 1.7-8.6), E2: 17.45 pg/ml (RA: 13.5-59.5), prolaktin: 1.44ng/ml (RA:4.1-18.4), Total T3: 2.04 ng/dl (RA:1.30-3.10), Total T4: 93.70 ng/dl (RA:66-181), TSH: 3.95 mIU/ml (RA: 0.270-4.20) değerleri bulunmuştur. Periferik kan metafazlarından yapılan sitogenetik inceleme sonucunda hastada ekstra Y kromozomunun varlığı tespit edildi. Hastanın karyotipi, 47,XYY olarak belirlendi (Şekil 1). Mozaiklik oranının kesin olarak tespit edilmesi için yapılan Fluoresans in situ Hibridizasyon (FISH) çalışmasında oran 47,XYY (%76)/46,XY (%24) olarak bulundu. FISH yöntemi ile tespit edilen ekstra Y kromozomunun varlığı şekil 2'de gösterilmiştir. Yapılan moleküler genetik çalışmada hastanın ve kontrol olarak kullanılan erkek bireyin her ikisinde de X için 771bp ve Y için 947bp'lik bandın varlığı gözlemlendi. Hasta bireyde Y kromozomuna ait bandın, X kromozomuna ait bandla kıyaslandığında daha ince olduğu gözlemlendi. Bunun nedeni, hastanın Y kromozomu açısından mozaik olmasıdır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ürünlerinin elektroforetik analizlerine ait jel görüntüsü şekil 3'de verilmiştir.



Şekil 1. 47,XYY karyotipini gösteren metafaz plağı



Şekil 2. FISH tekniğiyle tespit edilen ekstra Y kromozom sinyal varlığı



Şekil 3. PAR'a spesifik primerler kullanılarak yapılan PZR ürünlerinin elektroforetik analizleri. Sütun 1: 100bp'lik DNA boyut markırı. Sütun 2: 47,XYY'li hasta birey. Sütun 3: 46,XY karyotipine sahip erkek birey.

MATERYAL VE METOD

Hastanın karyotipinin ortaya konması için PHA indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları tripsin giemsa bantlama yöntemi (GTG) kullanılarak boyandı. Kromozomal anormallikler, International System For Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 1995'e göre rapor edildi. Mozaiklik oranının tam olarak ortaya konması için FISH tekniği kullanıldı. FISH Y probu kullanılarak yapıldı. Kısaca 3µl sentromerik Y probu ve 9µl hibridizasyon tamponunu içeren bir prob karışımı hazırlandı. Prob ve preparatın denatürasyonu eş zamanlı olarak 72°C'de yapıldı. Hibridizasyon 37°C'lik ısıya sahip benmaride 16 saat süreyle gerçekleştirildi. Yıkama aşamalarını takiben preparatlar 9,5µl DAPI (4,6 diamino-2-fenil-indol) ve 0,5 µl PI (propodium iodat) karışımı ile boyandı. FISH analizi için interfaz hücrelerinin incelenmesinde uni-color filtrelelere sahip floresans mikroskop kullanıldı. Mozaiklik oranının tespiti için 500 hücre incelendi. Y kromozom varlığının kesin olarak ortaya konması için psödozozomal bölgeye (pseudautosomal region; PAR) spesifik primerler kullanılarak cinsiyet tayini yapıldı. DNA izolasyonu periferik kandan elde edilen lenfositlerden gerçekleştirildi. PZR Ellis ve arkadaşlarının yapmış oldukları yöntemine göre gerçekleştirildi (10). X spesifik primer 5'-CTG CAG AAA CAA GCT CAT CAG CGT GAC TAT-3', Y spesifik primer 5'-GTA CTA CCT TTA GAA AAC TAG TAT TTT CCC-3' ve bir tane X ve Y'nin her ikisine spesifik olan 5'-GAA TTC TTA ACA GGA CCC ATT TAG GAAT TAA-3' primeri kullanılarak yapıldı. PZR 94 °C'de 5dk ön denatürasyon 94°C'de 1dk, 54°C'de 1dk, 72°C'de 2dk içeren 30 döngü ve takiben 72°C'de 6 dk son uzama şeklinde gerçekleştirildi. PZR ürünleri etidium bromüd ile hazırlanan

%2'lik agoroz jelde yürütüldü. X için 771bc'lik ürün ve Y için 947bc'lik ürün elde edildi. 46,XY karyotipine sahip bir erkekte elde edilen DNA kontrol olarak kullanıldı. Laboratuvar analizlerini takiben hasta genetik danışmanlığa yönlendirildi.

TARTIŞMA

47,XXX'li erkeklerde, germ hücrelerinde kromozom oluşumları ve bu hastalardaki testiküler oluşumları üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda konvansiyonel sitogenetik metodlar, histolojik uygulamalar ve son yıllarda da FISH teknikleri kullanılmıştır. Germ hücrelerinde ekstra Y kromozom varlığının testiküler tübüllere zarar verebileceği ve 47,XXX erkeklerde sperm sayısının azalmasına neden olabileceği gösterilmiştir. Ekstra Y kromozomu, 47,XXX erkeklerin çoğunlukla germ hücrelerinde kaybedilir. Bazı XXX hücreler mayozda kalabilir ve gonozomal olarak anöloid spermle sonuçlanır. Normal sayıda sperme sahip 47,XXX'li erkekler ve farklı sayıda sperme sahip 47,XXX erkekler arasında dizomik spermlerin frekansında, normal erkeklere bakıldığında farklılıklar var mıdır, ekstra Y kromozom varlığı mayoz süresince diğer kromozomların fonksiyon kaybına neden olur mu gibi sorular cevapsız kalmıştır. Bu sorulara cevap verebilmek için daha fazla sayıda 47,XXX'li erkekleri incelemek gerekmektedir (11). Trizomilerin büyük çoğunluğu, maternal mayoz esnasındaki bir hata sonucu oluşmasına rağmen daha sıklıkla mayoz I'de olmak üzere ekstra Y kromozomu paternal orijindir ve paternal mayoz II nondisjunction'ında ve postzigotik mitotik nondisjunction ile oluşabilir (2, 12).

Y kromozomunun iskelet olgunlaşması, boy uzaması ve diş gelişimi üzerindeki etkisi pek çok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir. Sex-determining region (cinsiyet belirleyici bölge, SRY) Y kromozomu kısa kolunda yer almaktadır. Y kromozomu uzun kolunda ise azoospermiyi önleyen, boyu, diş gelişimini ve kemik gelişimini etkileyen bölgeler bulunmaktadır. Vücut ve baş ölçüleri, 47,XXX'li erkeklerde normal erkeklere ve akrabalarına göre daha büyüktür. Vücut oranları normale yakındır. Bu da Y kromozomundaki genlerin boydan farklı olarak diğer somatik karakterleri de etkilediğini göstermektedir. Hafif küçük çene ve ağız, yüksek damak, yarı damak gibi fasiyel dismorfizm Yq delesyonu olan erkeklerde gösterilmiştir (3,13).

XXX sendromunun çocuklukta tanısını koymak güçtür. Çünkü temel özellikler puberteden sonra belirginleşmeye başlamaktadır. Gonodotropinlerin ve testosteronun bazal plazma seviyesi pubertal bireylerde düşüktür. Bizim olgumuzda da testosteron seviyesi düşük ve FSH seviyesi

yüksek olarak tespit edilmiştir. FSH seviyeleri testiküler disfonksiyonun farklı paternleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. XXX sendromlu hastaların semen analizlerinde, oligozoospermik veya azoospermik olduklarını göstermektedir (8). Sperm örneklerinden yapılan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen sonuçlarda küçük bir olasılıkla hücrelerin büyük bir çoğunluğunda ilave kromozomların spermatogenez boyunca elimine edildiği ileri sürülmüştür (14). Son zamanlarda FISH ile yapılan çalışmalar, nonmozaik XXX erkeklerin fazla oranda cinsiyet kromozomu dizomik spermatozoa riskine sahip olduklarını göstermektedir. Şimdiye kadar literatürde sadece iki vakada 47,XXX/46,XY mozaizmi olan erkeklerin spermatozoasında FISH analizi yapılmıştır (4). Kanda %90 ve %19 oranında mozaizm saptanan iki hastada sperm dizomi XY insidansının arttığı ve dizomi YY'nin ise sadece kanında %90 oranında mozaizm saptanan hastada bulunduğu gösterilmiştir (4). Spermatozoada normal ve anormal cinsiyet kromozom anöloidleri oranı, cinsiyet kromozomları açısından mozaik karyotipli erkeklerle benzerdir (14). 47,XXX karyotipli erkekler mozaik de olsalar, ekstra cinsiyet kromozomlarını yavrularına verme riski taşırlar, zira 47,XXX erkek yavrunun orijini tamamen baba kaynaklıdır (1).

İlave Y kromozomu psikozlu popülasyonlarda fazla oranda görülmektedir. Psikiyatrik hastalar arasında XXX sendromu prevalansı, normal popülasyondaki prevalansın 3 katıdır. Her ne kadar XXX anomalileri genel olarak suç ve şiddetle ilişkili olsa da, bu ilişki son yıllarda belirtilmemiştir. Saldırgan davranışlara yatkınlık gösteren XXX karyotipindeki ekstra Y kromozomunun bu davranışlarla ilgisi olup olmadığı tartışmaya açık olarak kalmıştır (15). XXX erkeklerde birçok mayotik incelemeler ilave Y kromozom varlığının premayotik fazlarda kaybolduğuna işaret etmektedir. Bazı vakalarda bir X, iki Y kromozomunun varlığı profaz I esnasında tespit edilmiştir. Çünkü X univalentine bir YY bivalenti eklenmektedir. Teorik olarak Klinefelter sendromlu hastalarda, bu durum XX ve YY spermatozoların fazlalığında oluşur. Fakat XXX bireylerde dizomik spermatozoların tipleri ve insidansı tamamen değişkenlik gösterebilir (9). XXX hücreler mayozda ilerleyebileceği gibi, 24 YY ve 24 XY spermi oluşturabilir. 47,XXX'li doğan çocuklar ve 47,XXX erkekler de bu hipotezi destekler. 47,XXX erkeklerin çocukları çoğunlukla normal olmakla birlikte ve sadece %1'den daha azında 24,YY ve 24,XY spermlerinin bulunduğu tespit edilmiştir (11). Sonuç olarak, ilave Y kromozomunun, XXX hücrelerinde mi elimine edildiği veya oluşan XY hücre hattının selektif proliferasyon yoluyla spermatogonium veya primitif bir germ hücresinden tesadüfen kaybedilip edilmediği halen tam olarak bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Lim AS, Fong Y, Yu SL. Analysis of the sex chromosome constitution of sperm in men with a 47, XXX mosaic karyotype by fluorescence in situ hybridization. *Fertil Steril* 1999;72:121-123.
2. Robinson DO, Jacobs PA. The origin of the extra Y chromosome in males with a 47,XXX karyotype. *Hum Mol Genet* 1999;8:2205-2209.
3. Gron M, Pietila K, Alvesalo L. The craniofacial complex in 47,XXX males. *Arch Oral Biol* 1997;42:579-586.
4. Wang JY, Samura O, Zhen DK, Cowan JM, Cardone V, Summers M, Bianchi DW. Fluorescence in-situ hybridization analysis of chromosomal constitution in spermatozoa from a mosaic 47,XXX/46,XY male. *Mol Hum Reprod* 2000;6:665-668.
5. Limacher JM, Girard-Lemaire F, Jeandier E, Chenard-Neu MP, Kassem M, Flori E, Bergerat JP. Gastrointestinal stromal tumor in an XY/XY male. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;133:152-155.
6. Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, Usson Y, Cozzi J, Pelletier R, Sele B. Meiotic behaviour of sex chromosomes investigated by three-colour FISH on 35,142 sperm nuclei from two 47,XXX males. *Hum Genet* 1997;99:407-12.
7. Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1999;80:192-5.
8. Suzuki Y, Sasagawa I, Kaneko T, Tateno T, Iijima Y, Nakada T. Bilateral cryptorchidism associated with 47,XXX karyotype. *Int Urol Nephrol* 1999;31:709-13.

9. Blanco J, Egozcue J, Vidal F. Meiotic behaviour of the sex chromosomes in three patients with sex chromosome anomalies (47,XXY, mosaic 46,XY/47,XXY and 47,XYY) assessed by fluorescence in-situ hybridization. *Hum Reprod* 2001;16:887-892.
10. Ellis N, Taylor A, Bengtsson BO, Kidd J, Rogers J, Goodfellow P. Population structure of the human pseudoautosomal boundary. *Nature* 1990; 344: 663-665.
11. Shi Q, Martin RH. Multicolor fluorescence in situ hybridization analysis of meiotic chromosome segregation in a 47,XYY male and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2000;93:40-46.
12. Hall H, Hunt P, Hassold T. Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Curr Opin Genet Dev* 2006;16:323-329.
13. Lahdesmaki R, Alvesalo L. Root lengths in 47,XYY males' permanent teeth. *J Dent Res* 2004;83:771-775.
14. Dale B, Wilding M, De Matteo L, Zullo F. Absence of sperm sex chromosome aneuploidies in an X0/XYY man. *Fertil Steril* 2002;78:634-6.
15. Rajagopalan M, MacBeth R, Varma SL. XYY chromosome anomaly and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1998;81:64-5.

Kabul Tarihi: 27.11.2006