

Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

47,XYY Karyotipli İnfertil Bir Çiftte ICSI ile Gebelik Eldesi ve Genetik Danışmanlık Süreci

Pregnancy by ICSI and Genetic Counseling in A 47,XYY Karyotype-Couple

Murat Kara¹, Hatice Banu Kumbak Aygün², İbrahim Tekedereli³

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Elazığ

² Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ

³ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Malatya

Özet

47,XYY sendromu erkeklerde ekstra Y kromozomunun olduğu bir cinsiyet kromozomu anöploidisidir ve bu erkeklerin büyük bir kısmı fenotipik olarak normal özellik gösterirler. Ancak infertilite, kanser, nörolojik hastalıklar riskinde artma bildirilmiştir. Bu olguda intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile normal genotipte bir çocuğa sahip olan 47,XYY genotipli bir vaka sunularak bu tür genotipe sahip bireyler için genetik danışmanlık sürecinin önemi tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: 47,XYY, İnfertilite, Genetik danışmanlık.

Abstract

47,XYY syndrome is a sex chromosome aneuploidy with an extra Y chromosome, and these males are phenotypically normal. The syndrome is associated with an increased risk of infertility, cancer and neurological diseases. Here, we report a 47,XYY karyotyped male who has a normal karyotyped baby by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and discuss the importance of genetic counseling process in 47,XYY cases.

Key Words: 47,XYY, Infertility, Genetic counseling.

Giriş

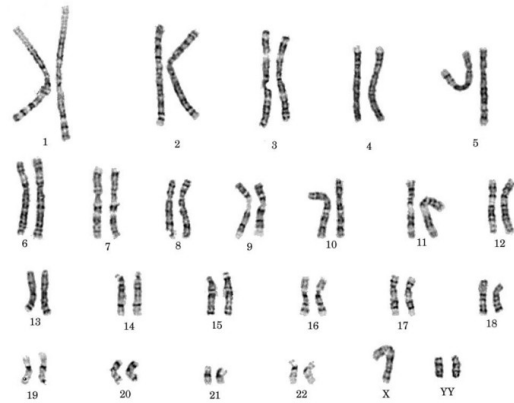
47,XYY sendromu erkeklerde ekstra Y kromozomunun olduğu bir cinsiyet kromozomu anöploidisidir. Bu karyotip 1/1000 canlı doğumda görülen nadir bir kromozom anomalisi olmasına rağmen en sık görülen cinsiyet kromozomu anormalliklerinden birisidir (1,2). Hastalığın, ekstra Y kromozomlu bir spermin yumurtayı döllemesi, babada mayoz II sırasında ayrılmama (non-disjunction) veya erken hücre bölünmesiyle oluştuğu bildirilmiştir (3, 4). 47,XYY karyotipindeki erkeklerde infertilite riski olsa da Klinefelter Sendromlu (46,XXY) kişilerin aksine birçoğu fertildir (3).

47,XYY genotipine sahip erkeklerin büyük bir kısmı fenotipik olarak normal özellik gösterirken, bazı erkekler davranış problemleri, orta derecede öğrenme kaybı, uzun boy, dili kullanmada ve konuşmada gecikme gibi bir takım klinik özellikler taşıyabilir. 47,XYY sendromunun çocukluk döneminde tanısı zordur. Çünkü puberte öncesi 47,XYY karyotipe sahip erkeklerin fenotipik olarak tanı koyduracak belirli bir karakteristik özellikleri yoktur (5). Bu erkeklerin vücut kitle indeksleri oldukça düşüktür, ürogenital sistemde değişik malformasyonlar görülebilir, IQ değerleri genel olarak ortalamanın 10-15 puan altında olabilir. Bu kişilerin geçmişte saldırgan özelliklerinin olabileceği düşünülmüş olsa da genel topluma göre bir farklılık gözlenmemiştir (2).

Bu olgu sunumu ile 47,XYY karyotipi tespit edilen primer infertil bir çiftte ICSI tekniği kullanılarak canlı doğum ile sonlanan bir gebelik elde edilmesi bildirilmiş ve 47,XYY karyotipli bireyler için genetik danışmanlık sürecinin önemi tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

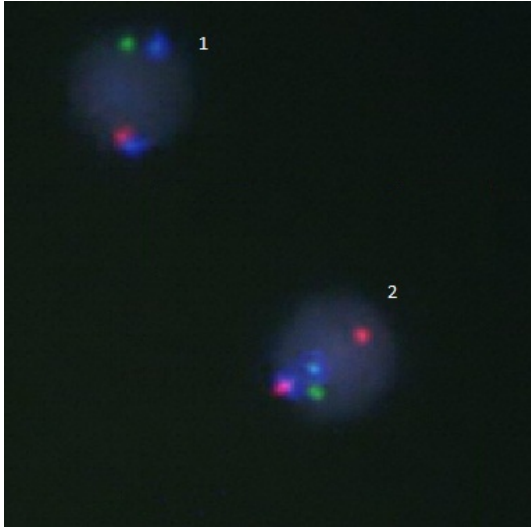
Kadın hastalıkları ve doğum kliniğimize çocuk isteği ile başvuran infertil çift için yapılan değerlendirmede bu şikayetlerinin 11 yıldır var olduğu, infertilite nedeninin erkek faktörü olduğu ve çiftin 4 yıl önce yapılan iki ICSI denemesinin olumsuz sonuçlandığı öğrenildi.



Şekil 1. Karyotip analizinde gösterilen fazla Y kromozomu.

Otuz altı yaşındaki bayan için yapılan jinekolojik muayene ve ultrasonografide over rezervi düşük olarak tespit edildi. Daha önce başarısız iki tüp bebek denemesi olduğu için endometrial kaviteyi değerlendirmek amacıyla diagnostik histeroskopi yapıldı, kavite normal olarak tespit edildi. Yapılan testlerde protein-S eksikliği dışında implantasyon başarısızlığını açıklayacak bir anormallik saptanmadı.

Otuz sekiz yaşındaki erkek için kliniğimizde yapılan semen analizinde sperm konsantrasyonu 100.000/ml (normal değer: $\geq 20.000.000$ /ml), motilite % 62 (birinci saatteki normal değer: ≥ 50 ileri hareketli) olarak erkek faktörü tespit edildi. Şiddetli erkek faktörü ve daha önce iki başarısız tüp bebek denemesi olduğu için periferik karyotip analizi yapıldı ve sonuç 47,XYX olarak saptandı (Şekil 1). Sonucu doğrulamak ve varsa mozaizim miktarını belirlemek için FISH tekniği ile AneuVysion18/X/Y prob seti (ABBOTT/Vysis; DownersGrove, IL) kullanarak yapılan değerlendirme sonucu 47,XYX (% 82)/46,XY (% 18) mozaik olarak bulundu (Şekil 2).



Şekil 2. Olgunun 47,XYX olan karyotipi 18, X ve Y probu kullanılarak FISH analizi ile doğrulandı. 47,XYX (%82), 46,XY (% 18) mozaizmi saptandı. Mavi sinyal: 18. kromozom; yeşil sinyal: X kromozomu; kırmızı sinyal: Y kromozomu. Hücre no:1 46,XY karyotipi; hücre no:2 47,XYX karyotipi.

İnfertil çiftte elde edilen sonuçlar açıklanıp, hamilelik gerçekleşirse çocukta olabilecek olası sağlık sorunları ve preimplantasyon genetik tanı hakkında bilgi verildi. Çiftin tedaviyi onaylaması üzerine tüp bebek tedavi siklusuna başlandı. Uzun protokol ile yapılan ovulasyon indüksiyonu sonrası dört oosit elde edildi, üç matür oosite ICSI uygulandı, bir oosit fertilize oldu, ikinci günde grade 2 olan bir embriyo transfer edildi. Tedavi sonucu gebelik elde edildi. Gebelik takiplerinde problem tespit edilmeyen hastanın miadında, sezeryan ile 3000 gr, sağlıklı kız bebeği oldu. Kız bebeğin yapılan karyotip tayininde kromozom donanımı 46,XX olarak tespit edildi.

Tartışma

İnfertil erkeklerde en sık cinsiyet kromozomu anöploidileri 47,XXY ve 47,XYX'dir (1). Ancak 47,XYX sendromuna doğumda tanı koymak zordur. Çünkü bunlarda tanıyı koyduracak belirli bir fiziksel özellik yoktur. Hem çocukluk hem de ergenlik döneminde ekstra Y kromozomunun dozaj etkisine bağlı olarak büyüme hızı yüksektir, dolayısıyla kontrol gruplara göre 10-12 cm uzun olabilirler (5, 6). 47,XYX'li çocuklar okuma ve yazma güçlüklerine sahiptir. Sosyal ve duygusal sorunlarla karşılaşır. Bu hastalarda hiperaktivite ve dikkat eksikliği yönünden artmış risk olduğu bildirilmiştir (7).

47,XYX'li hastalar tanıdan sonra genetik danışmanlık sürecine alınmalıdır. Anöploid spermilerin apoptosis yoluyla elimine edildikleri ancak spermatogenez bozuklukları nedeniyle ekstra Y kromozomunun spermelerde bulunabileceği bildirildiğinden (8) hastalara genel olarak 47,XYX kalıtsal olmadığı anlatılmalıdır. Ayrıca infertil olduğu kanıtlanan hastalara testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) sonrasında ICSI ile gebelik sağlanabileceği anlatılmalıdır. Vicdan ve ark. (9) TESE sonrasında ICSI uygulaması ile elde edilen gebeliklerde başarı oranının % 40- 56,4 arasında olduğunu bildirmiştir.

Bu hastalarda lösemi insidansında artış olduğu bunun da Y kromozomunda yerleşik büyüme faktör genlerindeki dozaj artışının sebep olduğu ileri sürülmüştür (10). Bu nedenle bu hastalar lösemi yönünden periyodik aralıklarla takip edilmelidir. Prolaktinoma (11), nöroblastoma (4) ve lenfoma (12) yine bu hastalarda bildirilen görülme olasılığı yüksek riskli hastalıklardır. Danimarka'da 47,XYX genotipli hastalarla yapılan geniş bir çalışmada tanı konma yaşının rölaf olarak geç olduğu (ortalama yaş, 17,1), yaş/cinsiyet eşleştirmeli kontrol grubuna göre total mortalitenin yüksek olduğu ve yaşam sürelerinin 10,4 yıl düşük olduğu tespit edilmiştir (13). Total mortalite artışının sebepleri olarak kanser, nörolojik ve pulmoner hastalıklar, travma ve belirlenemeyen nedenler bildirilmiştir (13).

Sonuç olarak, 47,XYX'li kişiler normal bireylerden çok farklı olmadıklarından tanı konmaları gecikmektedir. İnfertilite, hafif mental retardasyon veya agresif davranış paterni ve uzun boyluluk gibi özellikleri bulunan bireylerde karyotipleme yapılması önerilebilir. Tanı konduktan sonra ise hastalar genetik danışma sürecine dahil edilmeli ve ileriki hayatlarında da özellikle lösemi yönünden takipsel kontroller önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Martini E, Geraedts JP, Liebaers I, et al. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. Hum Reprod 1996; 11(8): 1638-43.

2. Athanatos D, Tsakalidis C, Tampakoudis GP, et al. Embryo with XYY syndrome presenting with clubfoot: a case report. *Cases J* 2009; 2: 8404.
3. 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(3): 323-9.
4. Honma T, Kanegane H, Shima T, Otsubo K, Nomura K, Miyawaki T. Neuroblastoma in an XYY male. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 168(1): 83-4.
5. El-Dahtory F, Elsheikha HM. Male infertility related to an aberrant karyotype, 47,XYY: four case reports. *Cases J* 2009; 2(1): 28.
6. Ruud A, Arnesen P, Stray LL, Vildalen S, Vesterhus P. Stimulant medication in 47,XYY syndrome: a report of two cases. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47(8): 559-62.
7. Ross JL, Zeger MP, Kushner H, Zinn AR, Roeltgen DP. An extra X or Y chromosome: contrasting the cognitive and motor phenotypes in childhood in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15(4): 309-17.
8. Abdel-Razic MM, Abdel-Hamid IA, Elsobky ES. Nonmosaic 47,XYY syndrome presenting with male infertility: case series. *Andrologia* 2011; DOI: 10.1111/j.1439-0272.2010.01129.x
9. Vicdan K, Akarsu C, Vicdan A, ve ark. Birth of a healthy boy using fresh testicular spermin a patient with Klinefelter syndrome combined with Kartagener syndrome. *Fertil Steril* 2011; 96(3): 577-9.
10. Palanduz S, Aktan M, Ozturk S, Tutkan G, Cefle K, Pekcelen Y. 47,XYY karyotype in acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 106(1): 76-7.
11. Zouli C, Tsamietis C, Papadimas I, Goulis DG. A man with 47,XYY karyotype, prolactinoma and a history of first trimester recurrent miscarriages in his wife. *Hormones* 2011; 10(1): 72-5.
12. Sandlund JT, Raimondi SC. Small noncleaved cell lymphoma in an adolescent with the XYY syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 94(2): 88-90.
13. Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Diagnosis and mortality in 47,XYY persons: a registry study. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 15.

İletişim Yazarı

Yrd. Doç. Dr. İbrahim TEKEDERELİ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, MALATYA
E-posta: itekedereli@yahoo.com
Tel:42203410660