

Boy kısalığı nedeni ile takip edilen kız çocuklarında karyotip analizi sonuçlarımız

Deniz Torun (*), Haluk Kavuş (*), Ali Öztuna (*), Hatice Akar (*), Onur Akın (**), Yusuf Tunca (*)

ÖZET

Boy kısalığı, çocukluk döneminde pediatrik endokrinoloji kliniklerine müracaatın en sık nedenlerinden birisini oluşturmaktadır. Bu çalışmamızda, 2006-2016 yılları arasında bölümümüze boy kısalığı şikayeti ile başvuran olgularda tespit edilen karyotip anomalilerinin analizini yaptık. Olguların %91,25 'inde (n=73) normal karyotip saptanırken, %8,75'inde (n=7) ise Turner sendromu veya varyantları saptanmıştır. Normal karyotipli olgularla Turner sendromu saptanan olguların boy SDS'leri arasında ise istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Turner sendromlu olgularda boy kısalığının erken dönemde tedavisi önem arz etmektedir. Bu nedenle Turner sendromu fenotipi göstermeyen ve boy kısalığı nedeni ile takip edilen olgularda hastalığın erken teşhisi ve tedavinin etkinliği açısından karyotip analizi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Boy kısalığı; Kromozom anomalisi, Turner sendromu.

SUMMARY

Karyotype analysis results in girls followed with short stature

Short stature is one of the most common reasons to be referred to a pediatric endocrine clinic in childhood. In this study, patients with short stature attending to our clinic between 2006 and 2016 were analyzed for the chromosomal abnormalities. While 91,25% of the patients (n=73) had normal karyotype, 8,75% of the patients (n=7) revealed a karyotype consistent with Turner syndrome or its variants. There was no statistical difference in height SDS values between the patients with normal karyotype and Turner syndrome. Early treatment of patients with Turner syndrome is important. Therefore, even if no phenotypic signs were detected consistent with Turner syndrome, karyotype analyses should be carried out in all patients with short stature for early diagnosis and the efficient treatment of the patients.

Key words: Chromosomal abnormalities; Short stature; Turner syndrome.

Giriş

Boy kısalığı, çocukluk döneminde pediatrik endokrinoloji kliniklerine müracaatın en sık nedenlerinden birisini oluşturmakta olup, bu durumla ilişkilendirilmiş birçok klinik durum ve sendrom mevcuttur. İdiyopatik boy kısalığı (İBK), yaş, cinsiyet ve popülasyona göre boy uzunluğunun -2 standart deviasyon skorunun (SDS) altında olması ve altta yatan sistemik, endokrin, nutrisyonel ve kromozomal herhangi bir hastalığın olmaması şeklinde tanımlanabilir (1). Turner sendromu kadınlarda yaygın olarak karşılaşılan kromozomal bir düzensizlik olup, yaklaşık 1/1500-1/2500 canlı doğumda bir görülme sıklığı vardır (2). Turner sendromunun patogenezinde, X kromozomlarından birinin tam veya kısmi yokluğu ya da X kromozomunun yapısal anomalileri rol oynamaktadır. Turner sendromundan etkilenmiş bireyler incelendiğinde, hastalığın klinik spektrumunun çok değişken olduğu dikkati çekmektedir. Hasta bireyler kısa boy, gonadal disgenezis ve dismorfik özellikleri aynı anda barındıran ciddi fenotipik etkilenme gösterebilecekleri gibi sadece hafif bir boy kısalığı veya prematür ovaryan yetmezlik bulguları ile de karşımıza çıkabilirler (3). Boy kısalığı, Turner sendromunun önemli klinik bulgularından birisi olup, bu klinik bulgunun ortaya çıkmasında SHOX genin haploetersizliği önemli rol oynamaktadır. Turner sendromunun klinik spektrumunun oldukça değişken olması ve olguların sadece boy kısalığı bulgusu gösterebilmeleri nedeni ile birçok araştırmacı açıklanamayan boy kısalığı olan kadın hastalarda rutin karyotip analizini önermektedir (4).

Bu çalışmamızda Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD ve Çocuk Endokrinolojisi BD'na 2006 ile 2016 yılları arasında boy kısalığı şikâyeti ile müracaat eden ve İBK nedeni ile takibi yapılan 80 hastanın fenotipik bulguları ve karyotip analizi sonuçları irdelenerek İBK olgularının klinik tanısında karyotip analizinin etkinliği değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubuna Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD ve Çocuk Endokrinolojisi BD'na 2006 ile 2016 yılları arasında boy kısalığı şikâyeti ile müracaat eden boy ölçümleri -2 SDS'nin altında olan 80 olgu alınmıştır. Olgu seçimi esnasında sistemik, endokrin bir hastalığı olan ya da klinik bulguları iskelet displazileri ve/veya farklı sendromik hastalıklarla uyumlu olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Çalışmaya alınan her olguya detaylı fizik muayene yapılmış, duvara monte stadyometre (Harpender, UK) ile ayakbabisiz şekilde boyları ölçülmüş ve boy SDS düzeyleri hesaplanmıştır (5). Olguların periferik kan örneklerinden kromozom analizi yapılmıştır. Kromozom analizi, heparinize edilmiş periferik kan örneğinden hücre kültürü sonrası elde edilen metafaz alanlarının GTG bantlama yöntemi

*Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara.

**Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara.

Ayrı Basım İsteği: Deniz Torun

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara.
drdortun@yahoo.com.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 16 Mart 2017 • Kabul Tarihi: 22 Mart 2017 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 30 Mart 2017

ile boyanması ve mikroskop altında incelenmesi ile yapılmıştır. Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar için MS-Excel 2010 ve SPSS for Win. Ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) paket programları kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde ortalama \pm standart sapma değerleri kullanıldı. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Varyansların eşitlik analizi Levene's testi kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar Student's t-test kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel kararlarda $p \leq 0.05$ düzeyi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

Bulgular

İdiyopatik boy kısalığı nedeni ile takip edilen 80 olgunun yapılan karyotip analizi sonucunda 73 olguda (%91,25) 46,XX normal karyotip sonucu elde edilirken, 7 olguda (%8,75) ise Turner sendromu ve varyantlarıyla uyumlu karyotip elde edilmiştir. Saptanan Turner sendromu varyantları Tablo I'de özet-

Tablo I: Karyotip analizinde saptanan Turner sendromu varyantları		
Karyotip	Olgu sayısı (n)	Toplam (%)
46,XX	73	91,25
45,X0	4	
45,X/46,XX	1	8,75
45,X/46,Xr(X)	2	

lenmiştir. Elde edilen kromozom sonuçlarına göre olguların yaş ve boy SDS değerlerini karşılaştırdığımızda normal karyotip sonucu elde edilen grup ile Turner sendromu saptanan grup arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. (Tablo II).

Tablo II: Boy kısalığı olan normal karyotipli ve Turner sendromlu olguların yaş ve boy (SDS) değerleri			
	Normal Karyotip n=73 (mean \pm SD)	Turner Sendromu n=7 (mean \pm SD)	p
Yaş	9.44 (\pm 3.18)	7.78 (\pm 7.78)	0.202
Boy (SDS)	-2.65 (\pm 0.56)	-2.91 (\pm 0.54)	0.254

Daha sonra normal karyotip ve Turner sendromu saptanan olguların fizik muayene bulgularını Turner sendromuna özgü fenotipik bulguları taşıma özelliklerine göre karşılaştırılmıştır (Tablo III). Yapılan bu inceleme sonucunda İBK nedeni ile takip edilen gerek normal karyotipli hasta grubunda gerekse Turner sendromlu hasta grubunda olguların birçoğunun Turner sendromunun fenotipik özelliklerinin bir kısmına sahip oldukları tespit edilirken, bazı olgularda ise Turner sendromuna ait hiçbir

fenotipik bulgu saptanamamıştır. Bununla birlikte metakarp kısalığı, ayrıık meme başı, pektus deformitesi, kubitüs valgus, düşük saç çizgisi, düşük kulak çizgisi, yele/kısa boyun ve kardiyak anomali, normal karyotipli ve İBK nedeni ile takip edilen olgularda sırasıyla en sık karşılaşılan fenotipik özellikleri oluşturmuştur. İBK nedeni ile takip edilen Turner sendromu veya varyantı saptanan olgularda ise düşük kulak çizgisi, düşük saç çizgisi, yele/kısa boyun, ayrıık meme başı, metakarp kısalığı ve lenfödem sırasıyla en çok karşılaşılan fenotipik özellikler olmuştur.

Tartışma

Turner sendromunun klinik olarak ilk kez tanımlandığı 1938 yılından günümüze kadar geçen süreçte, hastalığın patogenezi, varyantları, ayırt edici klinik bulguları, varyantlar arasındaki fenotipik farklılıklar ile hastaların takibi ve yaşam boyu yönetimleri konusunda çok önemli ilerlemeler sağlandı (6, 7). Turner sendromlu olguların fenotipik spektrumu çok hafiften ciddi klinik bulgulara kadar değişkenlik gösterebilse de Turner sendromunun en önemli ve değişmez klinik bulgusu boy kısalığı olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki Turner sendromlu olguların erken tanısı ve sonrasında uygulanan rekombinant insan büyüme hormonu tedavisi, bu olguların erişkin dönem boylarında olumlu yönde ve çok önemli etkilere yol açmaktadır (8, 9). Bu nedenle de bir çok araştırmacı olgunun tıbbi hikayesi ya da fizik muayene bulguları Turner sendromu ile uyumlu olmasa dahi açıklanamayan boy kısalığı olan tüm kadın hastalarda rutin karyotip analizinin yapılmasını önermektedir (4, 10). Biz de bu çalışmamızda 2006-2016 yılları arasında birimize boy kısalığı şikayeti ile müracaat eden 80 olgunun fenotipik özelliklerini ve karyotip analizi sonuçlarını Turner sendromu yönünden değerlendirdik.

Elde ettiğimiz karyotip sonuçlarını incelediğimizde olguların yaklaşık %8,75'inde (n=7) Turner sendromu veya varyantları ile uyumlu karyotip bulgusu tespit edilmiştir. Moreno-García ve ark.ları boy kısalığı nedeni ile takip edilen ve boyları -2 SDS'nin altında olan 972 olguda yaptıkları karyotip incelemesi sonucunda kız hastaların yaklaşık %7,7 sinde Turner sendromu saptamışlardır (11). Bununla birlikte izole boy kısalığı olan olgularda ise bu oranı %3,98 olarak bulmuşlardır. Lam ve ark. ları ile Gicquel ve ark.ları ise boy kısalığı olan olgularda yaptıkları çalışmalarda Turner sendromu oranını sırasıyla %18,91 ve %4,53 olarak saptamışlardır (12, 13). Bizim çalışmamız ile bahsedilen çalışmalardaki sonuçlar karşılaştırıldığında tespit edilen Turner sendromu oranları açısından araştırmalar arasında fark olduğu görülmektedir. Bu farklılığın nedenlerini incelediğimizde hasta gruplarının sınıflandırmasındaki farklılıklar ile çalışmalara alınan olgularda boy kısalığına eşlik eden klinik bulgulardaki farklılıkların elde edilen sonuçlardaki uyumsuzluğun temel sebebi olduğu düşünülmüştür.

Çalışmaya aldığımız ve Turner sendromu veya varyantları-

Tablo III: Normal karyotipli ve Turner sendromlu olgularda saptanan fenotipik özellikler									
	Yele/ Kısa Boyun	Düşük saç çizgisi	Düşük kulak çizgisi	Ayrıık meme başı	Pektus deformitesi	Kardiyak anomali	Kubitüs valgus	Metakarp kısalığı	Lenfödem
Normal Karyotip (n=73)	2/73	5/73	3/73	6/73	6/73	1/73	5/73	6/73	0/73
Turner Sendromu (n=7)	2/7	2/7	3/7	2/7	0/7	0/7	0/7	1/7	1/7

nı saptadığımız olguların fenotipik bulgularını incelediğimizde boy kısalığına eşlik eden Turner sendromuna ait diğer klinik bulguların, olguların bir çoğunda olmadığı ya da çok yetersiz şekilde ifade bulunduğu dikkati çekmektedir (Tablo III). Bu sonuçlar tıbbi hikayesi ya da fizik muayene bulguları Turner sendromu ile uyumlu olmasa dahi açıklanamayan boy kısalığı olan tüm kız hastalarda rutin karyotip analizinin yapılmasını önermekte olan çalışmalarını destekler niteliktedir (4, 10).

Normal karyotipli olgularla, Turner sendromu saptadığımız olguların boy SDS değerlerini karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark saptanamamıştır. Bununla birlikte Turner sendromlu olgularda boy SDS değerleri -2,4 ile -3,89 arasında saptanmıştır. Bu değerleri normal karyotipli olgularla karşılaştırdığımızda (-2 / -3,75) Turner sendromu saptanan olgularda boy SDS değerlerinin başlangıç noktasının daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Yaptığımız bu çalışma sonucuna göre boyu -2.4 SDS'in altında olan tüm kız hastalardan Turner bulgularının mevcudiyetine bakılmaksızın kromozom analizi yapılmasının uygun olacağı değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, Turner sendromlu bir çok hastanın tanısı, fenotipik bulgulardaki siliklik nedeni ile puberte gecikmesi, amenore ya da infertilite gibi daha ileri yaşlarda görülebilecek klinik bulguların ortaya çıktığı döneme kadar gecikebilmektedir. Turner sendromlu olgularda boy kısalığının etkin tedavisinin tedaviye başlangıç yaşı ile negatif korelasyon göstermesi nedeni ile bu hastalarda erken tanı çok önemlidir. Bu nedenle, oran her ne kadar düşükte olsa Turner sendromu fenotipi göstermeyen ve boy kısalığı nedeni ile takip edilen olgularda hastalığın erken teşhisi ve tedavinin etkinliği açısından karyotip analizi önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996;45 Suppl 2:64-66.
2. Chacko EM, Rapaport R. Short stature and its treatment in Turner and Noonan syndromes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:40-46.
3. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002;23:120-140.
4. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3080-3092.
5. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:280-293.
6. Turner HT. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinol* 1938;23:566-574.
7. Trolle C, Mortensen KH, Hjerrild BE, Cleemann L, Gravholt CH. Clinical care of adult Turner syndrome--new aspects. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;9 Suppl 2:739-749.
8. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3406-3416.
9. Levitsky LL, Luria AH, Hayes FJ, Lin AE. Turner syndrome: update on biology and management across the life span. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:65-72.
10. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:89-110.
11. Moreno-García M, Fernández-Martínez FJ, Barreiro Miranda E. Chromosomal anomalies in patients with short stature. *Pediatr Int* 2005;47:546-549.
12. Lam WF, Hau WL, Lam TS. Evaluation of referrals for genetic investigation of short stature in Hong Kong. *Chin Med J (Engl)* 2002;115:607-611.
13. Gicquel C, Gaston V, Cabrol S, Le Bouc Y. Assessment of Turner's syndrome by molecular analysis of the X chromosome in growth-retarded girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1472-1476.