

23 Hipospadiaslı Olguda Kromozom Analiz Sonuçları ve Literatür İncelemesi *

Deniz EROL
Hüseyin YÜCE
Ebru ÖNALAN ETEM
Derya DEVECİ
Ebru KARA ŞENLİ

Fırat Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, Türkiye

Hipospadias, her 1000 erkek canlı doğumun 0.3-7'sinde görülen nispeten yaygın bir genital anomalidir. Patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı kompleks bir hastalık olarak düşünülmektedir. Bu çalışmamızda, laboratuvarımıza refere edilen 23 hipospadiaslı olgunun sitogenetik analiz sonuçları sunulmaktadır. Olguların 20'sinde normal karyotip (46,XY), ikisinde inv(9) ve birinde dup(3) tespit edildi. İzole hipospadiaslı olguların çoğunda kromozom anomali insidansı düşüktür. Ancak ilave konjenital anomalilere sahip hastalarda kromozom anomali insidansı artmaktadır ve bu olgulara rutin karyotipleme yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipospadias, kromozom anomalisi, sitogenetik.

Chromosome Analysis Results in 23 Hypospadias Cases and Review Of Literature

Hypospadias, is a relatively common genital anomaly occurring in 0.3-7 of 1,000 live male births. It is considered a complex disorder with both genetic and environmental factors involved in the pathogenesis. In this study, we present the results of a cytogenetic analysis performed on 23 hypospadias cases who were referred to our laboratory. We found normal karyotype (46,XY) in 20 cases, inv(9) in two cases and dup(3) in one case. It is a low incidence of chromosomal anomalies in most of cases with isolated hypospadias. But, when patients have additional congenital abnormalities, the incidence of chromosomal aberrations is higher and in these cases it is recommend routine karyotyping.

Key Words: Hypospadias, chromosome anomalies, cytogenetic.

Giriş

Kriptorşidizm ve hipospadias, erkeklerde eksternal genitalyanın en yaygın iki anomalisidir. Kromozomal anomalili hastalar sıklıkla kriptorşidizm ve hipospadiası içeren eksternal genitalyal anomalilere sahiptirler (1). Hipospadias insidansı 1000 canlı erkek doğumda 0.3-7'dir. Patogenezinde hem genetik hem çevresel faktörlerin etkili olduğu kompleks bir hastalık olarak düşünülmektedir (2). Hipospadiasın yüksek bir ailesel insidansı olduğu gözlenmiştir ve poligenik bir yatkınlığının olması muhtemeldir (3). En sık görülen konjenital anomalilerden biri olmasına rağmen hipospadiasın moleküler biyolojisi ve altında yatan gen ekspresyon değişiklikleri hakkında çok az şey bilinmektedir (4). Son zamanlarda, hipospadias alanında moleküler çalışmalarda kaydedilen ilerlemeler sonucunda, izole hipospadiasa sebep olan 2 gen açığa çıkarılmıştır. Bunlar X kromozomunda yer alan CXorf6 (MAMLD1) geni ve kromozom 1'de (1q32.3) yer alan ATF3 genidir (5).

Hipospadiaslı hastalarda, 4p⁻, 18q⁻, kromozom 14'ün parasentrik inversiyonu ve Klinefelter sendromu gibi çeşitli kromozomal anomaliler bulunmuştur. Ayrıca hermafroditizm ve mixed gonadal disgenezis gibi çeşitli ambigius genitalya vakalarında hipospadias sıklıkla görülmektedir (3).

Bu çalışmamızda hipospadias sebebiyle Anabilim Dalı laboratuvarımıza refere edilen 23 olgunun kromozom analiz sonuçları literatür ışığı altında değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmamızda hipospadias sebebiyle Anabilim Dalı laboratuvarımıza refere edilen 23 olgunun kromozom analizi değerlendirildi. Hastaların yaşı yenidoğan-11 yaş arasında değişmektedir. Olguların bir kısmında izole hipospadias, bir kısmında ise hipospadiasa ilave olarak mikrosefali, mikrognatı, makrosefali, yarı damak/dudak, düşük kulak, gelişme geriliği, yele boyunu, kriptorşidizm ve konjenital kalp anomalisi gibi defektlerden bir ya da bir kaçını birlikte bulunmaktadır. 23 hipospadiaslı olgunun kromozom analizi periferik kan lenfositlerinden standart metodlara göre yapıldı.

* VIII. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi, 6-9 Mayıs 2008, Çanakkale.

Geliş Tarihi : 22.05.2008
Kabul Tarihi : 04.11.2008

Yazışma Adresi Correspondence

Deniz EROL
Fırat Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
23119
Elazığ-TÜRKİYE

denizerol@gmail.com

Fitohemaglutinin (PHA) ile indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları GTG bantlama yöntemi ile boyanarak her birey için 30-50 metafaz plağındaki kromozomlar sayısal ve yapısal düzensizlikler yönünden değerlendirildi.

Bulgular

Toplam 23 olgunun 20'sinde kromozom analiz sonucu normal olarak (46,XY), iki olguda (%8.6) 46,XY,inv(9)(p11q13) polimorfizmi ve bir olguda (%4.3) 46,XY,dup(3)(p24p25) tespit edildi. Normal karyotip tespit edilen olguların bir kısmında izole hipospadias, bir kısmında kriptorşidizm ile birlikte hipospadias, bir kısmında ise ilave bir kaç konjenital anomali bulunmaktadır. 46,XY,inv(9)(p11q13) polimorfizmi tespit edilen iki olgudan biri 3 yaşında olup hipospadias ve mikropenise sahipti. Diğer olgu ise 3 yaşında olup hipospadiasa ilave olarak kaba yüz görünümü, büyük dil ve konjenital kalp anomali (ASD) taşımaktaydı. 46,XY,dup(3)(p24p25) karyotipi tespit edilen olgu 10 günlük olup hipospadiasa ilave olarak mikrognati, mikrosefali, yarık damak ve düşük kulak anomalilerine sahiptir. Probandın ebeveynlerinden kromozom analizi yapılamadığı için dup(3)'ün de novo olup olmadığı belirlenemedi.

Tartışma

Hipospadias, 100'den fazla genetik sebepli sendromun bir özelliği olarak ortaya çıkmaktadır. Bunların bazılarında mutasyonlar, cinsiyet farklılaşmasında rol oynayan genlerde belirlenmiştir. Örnek olarak X'e bağlı kısmi *androjen* insensitivite sendromu, androgen receptor genindeki (AR; Xq11-12) mutasyonlardan ve resesif kalıtmı 5-alfa redüktaz genindeki (SRD5A2; 2p23) mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Ancak bu sendromlar çoğunlukla, diğer genital malformasyonlarla ilişkili ciddi hipospadiasla karakterizedir. Son zamanlarda, hipospadias alanında moleküler çalışmalarda kaydedilen ilerlemeler sonucunda, izole hipospadiasa sebep olan 2 gen açığa çıkarılmıştır. Bunlar X kromozomunda yer alan CXorf6 (MAMLD1) geni ve kromozom 1'de (1q32.3) yer alan ATF3 genidir (5).

Thai ve ark. (5) son zamanlarda yaptıkları çalışmada hipospadias için kromozom 7q32.2-q36.1'de yeni bir yatkınlık lokusunu ortaya koymuşlardır. Daha sonra yapılacak çalışmalarda kromozom 7q32.2-q36.1 lokusunda yer alan genlerin hedef dokularda bilinen fonksiyon ve/veya ekspresyonlarına dayanarak mutasyon analizi yapılması hedeflenmektedir.

Kromozomal açıdan bakıldığında, çeşitli çalışmalarda hipospadiaslı hastalarda, 4p⁻, 18q⁻, kromozom 14'ün parasentrik inversiyonu ve Klinefelter sendromu gibi çeşitli kromozomal anomaliler bulunmuştur (3). Yamaguchi ve ark. (1) 27 hipospadias olgusunda yaptıkları çalışmada, 3 kromozom anomali (3/27,

%11.1) tespit etmişlerdir. Bu anomalilerin tümü cinsiyet kromozom anomali olup bir hastada 47,XXY, bir hastada 47,XXY/48,XXY,+21 ve bir hastada 46,XX/46,XY şeklindedir. Aarskog ve ark. hipospadiaslı 80 erkeğin 6'sında (%7.5) kromozom anomali tespit etmişlerdir. Bu anomalilerin tümü cinsiyet kromozom anomali şeklindedir (6). Yabumoto ve ark (7) 131 hipospadiaslı hastada, 6 otozomal ve 10 cinsiyet kromozomu olmak üzere toplam 16 kromozomal anomali (%12.2) tespit etmişlerdir. Mansouri ve ark (8) hipospadiaslı ve anorektal malformasyonlu bir hastada t(6;17)(p21.31;q11.2) de novo dengeli resiprokal translokasyonunu tespit etmişlerdir. Moreno-Garcia ve ark. (6) yaptıkları bir çalışmada 100 hipospadiaslı hastanın 7'sinde (%7) kromozomal anomali tespit etmişlerdir. Anormal karyotipli 7 hastanın 4'ünde cinsiyet kromozom anomali ve 1'inde otozomal bir anomali bulunmuştur. Kromozom anomali tespit edilen 7 hastanın tümü hipospadiasa ilave olarak kriptorşidizm, yarık damak, yarık dudak, kısa boy, ambiguous genitalia ve dismorfik özellikler gibi diğer konjenital anomalilerden bir kaçını içermektedir. 100 hasta içinde izole hipospadiaslı 26 hastanın karyotipi normal olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kromozom anomali insidansı %4.3 (1/23) olarak tespit edildi. Bu oran literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmamızda cinsiyet kromozom anomali tespit edilmedi. Çalışmamıza dahil edilen 23 olgunun bir kısmında izole hipospadias, bir kısmında ise hipospadiasa ilave olarak mikrosefali, mikrognati, makrosefali, yarık damak/dudak, düşük kulak, gelişme geriliği, yele boyun, kriptorşidizm ve konjenital kalp anomali gibi defektlerden bir ya da bir kaç birlikte bulunmaktadır. Dup(3) tespit ettiğimiz olgu hipospadiasa ilave olarak mikrognati, mikrosefali, yarık damak ve düşük kulak anomalilerine sahiptir. Parsiyel trizomi 3p'de psikomotor ve mental retardasyon, kısa boyun, hipertelorizm ve/veya telekantus, yarık dudak/damak, mikrosefali, kısa boy, dolgun yanaklı karakteristik bir yüz, gastrointestinal malformasyonlar ve konjenital kalp defektlerini içeren yaygın malformasyonlar rapor edilmiştir (9). Olgumuzda görülen konjenital anomaliler parsiyel trizomi 3p bulgularıyla uyumludur ancak hipospadiasla bir ilişkisi olduğu daha önce rapor edilmemiştir. İki olguda tespit ettiğimiz inv(9) daha önce hipospadiaslı olgularda bildirilmemiştir. Inv(9) çoğunlukla normal bir varyant olarak gösterilmesine rağmen, infertilite, tekrarlayan düşükler ve fenotipik anomalilerle ilişkili olabileceğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (10).

Hipospadias ve kriptorşidizmlili hastalarda kromozom anomali oranı çoğunlukla düşük olduğu için McAleer ve ark. (11) rutin karyotip testinin gerekli olmadığını öne sürmektedirler. Ancak özellikle multipl konjenital anomalilerle birlikte görülen hipospadias ve kriptorşidizmlili hastalarda kromozom analizi yapılmasının gerekli olduğu ileri sürülmektedir (1).

Sonuç olarak ilave konjenital anomalilere sahip olan hipospadiaslı hastalarda kromozom anomali insidansı

daha yüksektir ve bu olgulara rutin karyotip analizinin yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Yamaguchi T, Kitada S, Osada Y. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *Urol Int* 1991; 47:60-63.
2. Bianca S, Ingegnosi C, Cataliotti A, Ettore G. Hypospadias and robertsonian translocation. *Urol Int* 2006; 77:85.
3. Leung AK, Robson WL. Hypospadias: an update. *Asian J Androl* 2007; 9:16-22.
4. Willingham E, Baskin LS. Candidate genes and their response to environmental agents in the etiology of hypospadias. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4:270-279.
5. Thai HT, Söderhäll C, Lagerstedt K, et al. A new susceptibility locus for hypospadias on chromosome 7q32.2-q36.1. *Hum Genet* 2008; 124:155-160.
6. Moreno-Garcia M, Miranda EB. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *J Urol* 2002;168(5):2170-2172.
7. Yabumoto H, Fichtner J, Shima H, et al. Chromosome abnormalities in hypospadias? An analysis of 131 patients. *Urologe A* 1992; 31: 227-230.
8. Mansouri MR, Carlsson B, Davey E, et al. Molecular genetic analysis of a de novo balanced translocation t(6;17)(p21.31;q11.2) associated with hypospadias and anorectal malformation. *Hum Genet* 2006; 119:162-168.
9. Conte RA, Pitter JH, Verma RS. Molecular characterization of trisomic segment 3p24.1!3pter: A case with review of the literature. *Clin Genet* 1995;48:49-53.
10. Parmar RC, Sira P. Prenatal diagnosis of partial trisomy 21 associated with maternal balanced translocation 46,XX, der 21 t(21q;22q) with pericentric inversion of chromosome 9. *J Postgrad Med* 2003;49:154-156.
11. McAleer IM, Kaplan GW. Is routine karyotyping necessary in the evaluation of hypospadias and cryptorchidism? *J Urol* 2001;165(6 Pt 1):2029-2031.