Archive of SID

SJRM SAREM JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE

eISSN: 2476-3470; Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2019;4(2):123-126

Rare Cytogenetic Findings of Two Iranian Female Patients with Premature Ovarian Failure

ARTICLE INFO

Article Type
Case Report

Authors
Abdi A.[1] *BSc,*
Bagherizadeh I.[1] *MSc,*
Vand-Rajabpour F.[1] *PhD,*
Shafaghati Y.[1] *MD,*
Behjati F.*[1] *PhD*

How to cite this article
Abdi A, Bagherizadeh I, Vand-Rajabpour F, Shafaghati Y, Behjati F. Rare Cytogenetic Findings of Two Iranian Female Patients with Premature Ovarian Failure. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2019;3-(3):123-126.

ABSTRACT

Introduction Premature ovarian failure (POF) is defined by ovarian failure, amenorrhea, sex steroid deficiency, and elevated (menopausal) levels of serum gonadotropins before the age of 40 years. Chromosome abnormalities are the cause of 5-10% of POF cases. The aim of this study was to report chromosomal abnormalities, with X chromosome involvement, in two patients with POF, referred to Sarem Hospital in Tehran.

Patients' Information Two patients with a POF diagnosis were referred to the cytogenetic laboratory of Sarem Hospital in 2014-20115. The chromosomal analysis of a 16-year-old girl and a 26-year-old woman (both with POF) by high resolution GTG banding technique showed structural chromosome abnormities and 46,X,der(X) and 45,dic(X;22)(q22;p12) Karyotypes were observed, respectively.

Conclusion Cytogenetic investigation in patients with POF is of great value and highly recommended.

Keywords Premature ovarian failure (POF); Chromosomal abnormality; X chromosome

[1]"Sarem Fertility & Infertility Reaserch Center (SAFIR)" and "Sarem Cell Research Center & Medical Genetics", Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

Correspondence
Address: Genetics Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran
Phone: +98 (21) 22087386
Fax: +98 (21) 44670432
fbehjati@gmail.com

Article History
Received: February 10, 2019
Accepted: May 26, 2019
ePublished: July 6, 2019

CITATION LINKS

[1] Molecular cytogenetic characterization of a constitutional, highly complex intrachromosomal rearrangement of chromosome 1, with 14 breakpoints and a 0.5 Mb submicroscopic deletion [2] Genetics of primary ovarian insufficiency [3] The critical region on the human Xq [4] Premature ovarian failure [5] IThe genetics of premature ovarian failure: Current perspectives [6] Family history as a predictor of early menopause [7] Inheritance in idiopathic premature ovarian failure: Analysis of 71 cases [8] Genetics of primary ovarian insufficiency: New developments and opportunities [9] Cytogenetic analysis of 65 women with premature ovarian insufficiency [10] Molecular genetic and cytogenetic characterization of a partial Xp duplication and Xq deletion in a patient with premature ovarian failure [11] ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency [12] Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: Deduction of the principal factors involved in the development of clinical features [13] Turner syndrome and Xp deletions: Clinical and molecular studies in 47 patients [14] Ovarian dysgenesis and premature ovarian failure caused by X chromosomal abnormalities [15] Chromosomal rearrangements in Xq and premature ovarian failure: Mapping of 25 new cases and review of the literature [16] Molecular cytogenetic analysis of Xq critical regions in premature ovarian failure

Copyright© 2019, ASP Ins. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms.

www.SID.ir

Archive of SID

یافته‌های سیتوژنتیک نادر در دو زن بیمار ایرانی با نارسایی زودرس تخمدان

اکرم عبدی BSc
"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی- مولکولی و سلول‌های بنیادی و ژنتیک پزشکی صارم"، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران
ایمان باقری‌زاده MSc
"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی- مولکولی و سلول‌های بنیادی و ژنتیک پزشکی صارم"، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران
فاطمه وند رجب‌پور PhD
"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی- مولکولی و سلول‌های بنیادی و ژنتیک پزشکی صارم"، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران
یوسف شفقتی MD
"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی- مولکولی و سلول‌های بنیادی و ژنتیک پزشکی صارم"، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران
فرخنده بهجتی* PhD
"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی- مولکولی و سلول‌های بنیادی و ژنتیک پزشکی صارم"، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

چکیده
مقدمه: نارسایی زودرس تخمدان (POF) به ازکارافتادن عملکرد تخمدان‌ها، آمنوره، نقص در استروئیدهای جنسی و افزایش گنادوتروپین‌ها در قبل از سن ۴۰سالگی زنان گفته می‌شود. ناهنجاری‌های کروموزومی علت ۵ الی ۱۰% موارد POF است. هدف این مطالعه، گزارش ناهنجاری کروموزومی با درگیری کروموزوم X در دو فرد مبتلا به POF مراجعه‌کننده به آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان صارم تهران بود.
مشخصات بیماران: دو بیمار با تشخیص POF به آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان صارم در سال ۹۵-۱۳۹۴ ارجاع شدند. آنالیز کروموزومی یک دختربچه ۱۶ساله و یک خانم ۲۶ساله (هر دو مبتلا به POF) با استفاده از تکنیک GTGباندینگ با رزولوشن بالا، ناهنجاری‌های ساختاری کروموزومی را نشان داد که به ترتیب کاریوتایپ‌های 46,X,der(X) و 45,dic(X;22)(q22;p12) مشاهده شد.
نتیجه‌گیری: بررسی‌های سیتوژنتیک در بیماران مبتلا به POF دارای ارزش تشخیصی بالایی است و توصیه می‌شود.
کلیدواژه‌ها: نارسایی زودرس تخمدان، ناهنجاری‌های کروموزومی، کروموزوم X

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۲۱
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۳/۵
*نویسنده مسئول: fbehjati@gmail.com

مقدمه

نارسایی زودرس تخمدان (POF) به ازکارافتادن عملکرد تخمدان‌ها قبل از سن ۴۰سالگی زنان گفته می‌شود که حدود یک در هر ۱۰۰ زن زیر ۴۰ سال و یک در هر ۱۰۰۰ زن زیر ۳۰ سال را درگیر می‌کند و بنابراین یکی از دلایل ناباروری در زنان است[1, 2]. تظاهرات بالینی و اتیولوژی این بیماری بسیار ناهمگن است و شامل چندین مورد است از جمله بروز آمنوره اولیه یا ثانویه برای بیش از ۴ ماه، بروز هایپرگنادتروپیک هیپوگنادیسم در حداقل یک ماه شامل منوپوز که شامل افزایش سطح هورمون محرک فولیکولی (FSH) در سرم (بیش از ۴۰میلی‌واحد در میلی‌لیتر) و کاهش سطح دو هورمون استرادیول و هورمون آنتی‌مولرین (AMH) در سرم بیمار است[2]. در نگاه دیگر، POF علت حدود ۱۰ الی ۲۸% موارد آمنوره اولیه و ۴ الی ۱۸% موارد آمنوره ثانویه است. با توجه به ناهمگنی بالای این بیماری، مکانیزم‌های مختلفی در POF دخیل هستند. در دوران جنینی، تخمدان‌های در حال رشد، دارای حدود ۷میلیون فولیکول پریموردیال (Primordial) هستند که البته بیشتر این فولیکول‌ها با مکانیزم آپوپتوز، سریعاً از بین می‌روند. فقط بعضی از سلول‌های ژرمینال به تقسیم ادامه داده و تعداد اندکی وارد تقسیم میوز شده و اووسیت‌های پریموردیال را ایجاد می‌کنند. از این بین، نیم‌میلیون اووسیت تخمک‌گذاری نکرده و فقط به‌طور تقریبی ۴۰۰ اووسیت تا قبل از رخداد منوپوز فیزیولوژیک، تخمک‌گذاری می‌کنند. مکانیزم‌های متعددی در بروز POF دخیل هستند مانند وجود تعداد کمتر از فولیکول‌های پریموردیال، آترزی فولیکولار افزایش‌یافته و بلوغ تغییریافته فولیکول‌های پریموردیال[3]. دلایل فراوانی می‌توانند مسبب مکانیزم‌های فوق‌الذکر POF باشند؛ از جمله می‌توان به فاکتورهای ژنتیک، ایمونولوژیک، متابولیک و عفونت‌ها اشاره کرد[4]. به‌علاوه، بعضی از موارد POF سندرومیک هستند مانند سندروم ترنر. به هر حال بین ۵۰ تا ۹۰% موارد ایدیوپاتیک هستند و احتمالاً ژنتیک تا حدی دخیل است.

مشاهدات بر اهمیت نقش ژنتیک در اتیولوژی POF تاکید می‌کنند، بدین ترتیب که در مورد حدود ۱۰ الی ۲۰% موارد ایدیوپاتیک POF، خویشاوندان درجه یک نیز مبتلا هستند یا زنان با مادران مبتلا، شش‌برابر بیشتر در معرض ابتلا به POF هستند[5-7]. حدود ۷۰% موارد ایدیوپاتیک از نظر کروموزومی نرمال هستند و تنها حدود ۱۰% این موارد دارای ناهنجاری کروموزومی‌اند که البته بیشتر موارد به‌دلیل ناهنجاری کروموزوم X است و درصد کمتری دارای ناهنجاری در کروموزوم‌های اتوزومی هستند. در مقایسه یافته‌های سیتوژنتیک با تظاهرات بیماری دیده شده است که در ۵۰% موارد آمنوره اولیه بالغین و ۱۳% موارد آمنوره ثانویه با سن ۳۰ سال یا کمتر ناهنجاری‌های کروموزومی گزارش شده‌اند. ناهنجاری‌های کروموزومی دخیل در POF شامل حذف‌های نسبی یا کامل، مضاعف‌شدگی‌ها، جابه‌جایی کروموزوم X، مونوزومی X و تریپل X (47,XXX) هستند[5, 8, 9]. افزون بر موارد ذکرشده، روی کروموزوم X، دو ناحیه بحرانی دخیل در POF (Xq13.3-q21.1 و Xq21.3-q27) شناسایی شده‌اند[3, 5]. شایع‌ترین یافته ژنتیکی در POF، پیش‌جهش‌های موجود در ژن *FMR1* واقع در ناحیه Xq27.3 است. جهش کامل در ژن *FMR1* عامل سندروم X شکننده بوده و علت شایع عقب‌ماندگی‌های ذهنی در پسران است[4, 10]. البته ژن‌های دیگری نیز در ایجاد POF دخیل هستند. هدف این مطالعه، گزارش ناهنجاری کروموزومی با درگیری کروموزوم X در دو فرد مبتلا به POF مراجعه‌کننده به آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان صارم تهران بود.

بیماران و روش‌ها

دو بیمار با تشخیص POF به آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان صارم در سال ۹۵-۱۳۹۴ ارجاع شدند. طبق دستورالعمل انجمن اروپایی تولیدمثل و جنین‌شناسی انسان (ESHRE)، گام اول در تشخیص بیماران POF آنالیز کروموزومی با روش استاندارد GTGباندینگ و رزولوشن بالا است (جدول ۱)[11]. بنابراین در هر دو مورد آنالیز کروموزومی از خون محیطی انجام شد. در این بررسی حداقل ۲۰ متافاز با رزولوشن باند بین ۵۵۰-۴۵۰ مورد آنالیز قرار گرفت. در صورت لزوم Cباندینگ نیز در حداقل ۱۰ متافاز مورد بررسی قرار گرفت.

www.SID.ir

Archive of SID

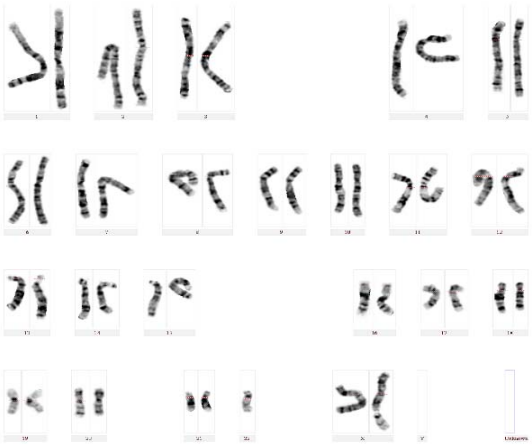
بیمار اول، دختری ۱۶ساله با تشخیص POF و آمنوره اولیه بود. آنالیز کروموزومی این فرد، یک حذف در بیشتر بازوی کوتاه کروموزوم X را مشخص نمود و کاریوتایپ وی 46,X,der(X) تشخیص داده شد (شکل ۱).

بیمار دوم خانمی ۲۶ساله با تشخیص POF و آمنوره ثانویه بود. کاریوتایپ وی 45,dic(X;22)(q22;p12) مشاهده شد. یک قسمتی از بازوی بلند کروموزوم X در ناحیه q22 تا انتهای کروموزوم حذف شده و کروموزوم ۲۲ جایگزین شده بود. بنابراین یک کروموزوم دیسانتریک ایجاد شده بود (شکل ۲).

جدول ۱) دستورالعمل تشخیصی POF طبق پروتکل ESHRE [11]

آزمون	پیامدهای مثبت	پیامدهای منفی
آزمون‌های ژنتیکی		
۱- کاریوتایپ	ارجاع به متخصص غدد، قلب و ژنتیک	بررسی ثانویه کاریوتایپ در سلول‌های اپیتلیال
۲- شناسایی قطعه‌ای از کروموزوم Y	ارجاع برای پیشنهاد گنادکتومی به بیمار	-
۳- پیش‌جهش در ژن *FMR1*	ارجاع به متخصص ژنتیک	-
٤- ژن‌های اتوزومی	-	-
آزمون‌های بیوشیمیایی		
۱- آنتی‌بادی‌های ACA/21OH	ارجاع به متخصص غدد	انجام مجدد آزمون در صورت مشاهده علایم بالینی
۲- TPO-Ab	آزمون TSH سالیانه	-

شکل ۱) 46,X,der(X)



شکل ۲) 45,X,dic(X;22)(q22;q12)

بحث

نارسایی زودرس تخمدان (POF)، یکی از علل بروز ناباروری در جهان است و نخستین گام در تشخیص ژنتیکی آن، بررسی کروموزومی با رزولوشن بالا، به‌ویژه کروموزوم X است. دو مورد ارجاع‌داده‌شده با تشخیص POF دارای ناهنجاری روی کروموزوم X بودند. مورد اول، دختری با تشخیص POF و آمنوره اولیه با کاریوتایپ 46,X,der(X) بود و قسمت بزرگی از بازوی کوتاه کروموزوم X از p11.2 تا انتهای تلومریک در این فرد حذف شده بود. مطالعات نشان داده‌اند که حذف در ناحیه Xp11.2 عامل ۵۰% موارد آمنوره اولیه و ۴۵% موارد آمنوره ثانویه است که البته بیمار ذکرشده نیز مبتلا به آمنوره اولیه بود[12]. در مطالعه‌ای در ۱۲ نفر از ۲۷ فرد دارای حذف در Xp11.2 منوپوز خودبه‌خودی گزارش شده است. از جمله ژن‌های مهم در ناحیه حذف‌شده، ژن *SHOX* است که فقدان یک نسخه از این ژن، همانند سندروم ترنر باعث کوتاهی قامت می‌شود[13]. البته در دو مطالعه دیگر، دو فرد دارای حذف در ناحیه مذکور، دارای قامت نرمال بوده و دارای قدرت باروری ذکر شده‌اند[14].

مورد دوم مورد مطالعه، خانمی با POF و آمنوره ثانویه بود که با کاریوتایپ 45,dic(X;22)(q22;p12) گزارش شد. همان طور که قبلاً گفته شد، دو ناحیه بحرانی روی کروموزوم X در ارتباط با POF، Xq13.3-q21.1 و Xq21.3-q27 هستند. مورد حاضر نیز در ناحیه بحرانی Xq21.3-q27 دچار حذف شده که البته با کروموزوم ۲۲ جایگزین شده بود. مطالعات نشان داده‌اند که حذف‌شدگی در ناحیه بحرانی Xq21.3-q27 شایع‌تر بوده و در مورد بیمار حاضر نیز این مورد صادق است[15]. ژن‌های بسیاری در ناحیه حذف‌شده وجود دارند. از جمله ژن‌های موجود در ناحیه حذف‌شده که با POF نیز ارتباط دارند در جدول ۲ لیست شده‌اند که همه می‌توانند علت بروز POF در بیمار را توجیه کنند[16].

جدول ۲) لیست ژن‌های مرتبط با POF موجود در ناحیه حذف‌شده Xq21 [16]

ردیف	نام ژن	لوکوس	عملکرد
۱	*CENP1*	ChrXq22.1	پروتئین سانترومری ۱
۲	*PGRMC1*	ChrXq24	اجزای غشایی گیرنده پروژسترون ۱
۳	*BCORL1*	ChrXq25-q26.1	BCL6 Corepressor-like 1
٤	*XPNPEP2*	ChrXq26.1	پروپیل‌آمینوپپتیداز
٥	*FMR1*	ChrX27.3	عقب‌ماندگی ذهنی فراژیل X نوع ۱
٦	*FMR2/AFF2*	ChrXq28	عقب‌ماندگی ذهنی فراژیل X نوع ۲

نتیجه‌گیری

نارسایی زودرس تخمدان از عوامل مهم ناباروری در زوجین است و ناهنجاری‌های کروموزومی از رایج‌ترین علل ژنتیکی این بیماری است. بیماران با تشخیص POF بهتر است طبق دستورالعمل ESHRE در ابتدا مورد آنالیز کروموزومی دقیق، با توجه ویژه به کروموزوم X قرار بگیرند و در صورت نبود ناهنجاری کروموزومی، از بابت وجود قطعه‌ای از کروموزوم Y بررسی شده و در نهایت از بابت وجود پیش‌جهش در ژن *FMR1* بررسی ادامه یابد. با توجه به این که عوامل دیگری در بروز POF نقش دارند از جمله عفونت‌ها و اختلالات سیستم ایمنی، آزمایشات مربوطه نیز می‌بایست مد نظر قرار گیرد. به هر حال، بررسی‌های دقیق بالینی، گرفتن شرح حال و سابقه خانوادگی فرد تا حدی برای تشخیص علت بیماری می‌تواند کمک‌کننده باشد.

تشکر و قدردانی: موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.

www.SID.ir

Archive of SID

تاییدیه اخلاقی: موردی از سوی نویسندگان بیان نشده است.

تعارض منافع: تعارض منافعی وجود ندارد.

سهم نویسندگان: اکرم عبدی (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر اصلی/تحلیلگر آماری (٤٠%)؛ ایمان باقری‌زاده (نویسنده دوم)، پژوهشگر کمکی (٥%)؛ فاطمه وند رجب‌پور (نویسنده سوم)، نگارنده مقدمه/روش‌شناس/پژوهشگر کمکی (١٠%)؛ یوسف شفقتی (نویسنده چهارم)، پژوهشگر کمکی (٥%)؛ فرخنده بهجتی (نویسنده پنجم)، نگارنده مقدمه/روش‌شناس/پژوهشگر اصلی/تحلیلگر آماری/نگارنده بحث (٤٠%)

منابع مالی: توسط پژوهشکده سلولی- مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم و مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم تامین شده است.

منابع

1- Lindstrand A, Malmgren H, Sahlén S, Xin H, Schoumans J, Blennow E. Molecular cytogenetic characterization of a constitutional, highly complex intrachromosomal rearrangement of chromosome 1, with 14 breakpoints and a 0.5 Mb submicroscopic deletion. Am J Med Genet A. 2008;146A(24):3217-22.

2- Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. Clin Genet. 2017;91(2):183-98.

3- Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xq. Hum Genet. 1990;85(5):455-61.

4- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update. 2005;11(4):391-410.

5- Chapman C, Cree L, Shelling AN. The genetics of premature ovarian failure: Current perspectives. Int J Womens Health. 2015;7:799-810.

6- Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history as a predictor of early menopause. Fertil Steril. 1995;64(4):740-5.

7- Vegetti W, Grazia Tibiletti M, Testa G, De Lauretis Yankowski, Alagna F, Castoldi E, et al. Inheritance in idiopathic premature ovarian failure: Analysis of 71 cases. Hum Reprod. 1998;13(7):1796-800.

8- Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: New developments and opportunities. Hum Reprod Update. 2015;21(6):787-808.

9- Ateş S, Özcan P, Yeşil G. Cytogenetic analysis of 65 women with premature ovarian insufficiency. J Clin Anal Med. 2016;7(5):630-3.

10- Kim MK, Seok HH, Kim YS, Chin MU, Sung SR, Lee WS, et al. Molecular genetic and cytogenetic characterization of a partial Xp duplication and Xq deletion in a patient with premature ovarian failure. Gene. 2014;534(1):54-9.

11- ESHRE Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016;31(5):926-37.

12- Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: Deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. Hum Genet. 1995;95(6):607-29.

13- Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, Yorifuji T, Nishi Y, et al. Turner syndrome and Xp deletions: Clinical and molecular studies in 47 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(11):5498-508.

14- Simpson JL. Ovarian dysgenesis and premature ovarian failure caused by X chromosomal abnormalities. Glob Libr Women Med. 2011 Dec.

15- Rizzolio F, Bione S, Sala C, Goegan M, Gentile M, Gregato G, et al. Chromosomal rearrangements in Xq and premature ovarian failure: Mapping of 25 new cases and review of the literature. Hum Reprod. 2006;21(6):1477-83.

16- Beke A, Piko H, Haltrich I, Csomor J, Matolcsy A, Fekete G, et al. Molecular cytogenetic analysis of Xq critical regions in premature ovarian failure. Mol Cytogenet. 2013;6:62.

www.SID.ir