Analisis Sitogenetik Sindrom Turner Mosaik

Pratika Yuhyi Hernanda,* Arwin Munawariko**
Sentot Moestadjab Soeatmadji*

**Bagian Genetika Medik - Pusat Penelitian Biomolekuler,*
Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma, Surabaya
***Bagian Obstetri dan Ginekologi, Rumah Sakit Syaiful Anwar, Malang*

Abstrak: *Analisis kromosom pada kasus amenore primer maupun sekunder diperlukan untuk evaluasi, penatalaksanaan, dan konseling karena sebagian besar amenore disebabkan kelainan genetik dan kromosom, termasuk sindrom turner dan variannya. Pada dua orang wanita dengan amenore, baik primer maupun sekunder disertai perawakan pendek dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan* ***karyotyping*** *metode G Banding. Hasil analisis sitogenetik menunjukkan pasien pertama dengan amenore primer menunjukkan kariotipe mosaik 45,X/46,X del(Xp), sedangkan pasien kedua dengan amenore sekunder menunjukkan kariotipe mosaik 45,X/46,XX. Fenotip kedua wanita tidak jauh berbeda dan keduanya mengalami disgenesis gonad. Hasil analisis kromosom dapat membantu penatalaksanaan khusus pada pasien selanjutnya, dalam aspek psikologis, neurologis, perilaku, emosional, dan kognitif.* ***J Indon Med Assoc. 2011;61:333-6.***

Kata kunci*: sindrom turner, perawakan pendek, amenore.*

Cytogenetic Analysis of Mozaic Turner Syndrome

Pratika Yuhyi Hernanda,* Arwin Munawariko,**
Sentot Moestadjab Soeatmadji*

*Department of Medical Genetic - Biomolecular Research Centre, Faculty of Medicine Universitas Wijaya Kusuma, Surabaya,
**Department of Obstetry and Ginecology, Syaiful Anwar Hospital, Malang

***Abstract**: Chromosomal analysis for primary and secondary amenorrhea cases is needed for evaluation, treatment, and counseling because it is largely due to genetic and chromosomal abnormalities, including turner syndrome and its variants. History taking, physical examination, laboratory tests, and karyotyping G Banding method were performed to two women with amenorrhea, both primary and secondary, along with short stature. The result of cytogenetic analysis, showed the first patient with primary amenorrhea has a mosaic karyotype 45,X/46,X del(Xp), whereas the second patient with secondary amenorrhea has a mosaic karyotype 45,X/46,XX. Phenotype of both women are not very much different and both had gonadal dysgenesis. Result of chromosomal analysis can assist special management for patients, especially the psychological, neurological, emotional, and cognitive aspects.* **J Indon Med Assoc. 2011;61:333-6.**
***Keywords**: Turner syndrome, short stature, amenorrhea*

Pendahuluan

Amenore primer umumnya disebabkan oleh disfungsi hipotalamus-pituitari, penyakit sistemik kronis, dan kegagalan fungsi ovarium sedangkan amenorea sekunder dapat disebabkan kehamilan, gangguan hipotalamus-pituitari, *polycystic ovarian disease*, *resistant ovarian syndrome*, atau *premature ovarian failure.*[1] Walaupun banyak penyebab kegagalan ovarium, sebanyak 45% disebabkan karena kelainan kromosom, termasuk sindrom turner (beserta variannya) dan disgenesis gonad. Frekuensi kariotipe sindrom turner yang abnormal dilaporkan bervariasi, pada 20-31% wanita dengan amenore sekunder dan 21,5% wanita dengan amenorea primer.[2]

Sindrom turner diderita kurang lebih 1:2 000 bayi lahir hidup. Sebanyak 50% disebabkan hilangnya satu kromosom X, sedang sisanya disebabkan kelainan struktural kromosom X dan kasus mosaik. Karakteristik khusus sindrom turner adalah perawakan pendek *(short stature)*, disgenesis gonad, stigma somatik (*short metacarpal*, cubitus valgus, *Madelung deformity, high arched palate, short neck*), anomali jaringan lunak (limfedema, *webbed neck, low posterior hairline, nail dysplasia*), anomali visceral (koarktasio aorta, *horse-shoe kidney*), dan anomali lain seperti *multiple pigmented nevi.*[3]

Faktor-faktor yang menjadi dasar karakteristik tersebut telah banyak diteliti dan salah satu di antaranya adalah haplo-insufisiensi gen *Short Stature Homeobox (SHOX)* yang terutama bertanggung jawab untuk anomali skeletal.[3] Laporan kasus kali ini menunjukkan dua kasus sindrom turner mosaik yang dilihat dari sudut pandang sitogenetik.

Kasus

Pasien dengan amenore, baik primer maupun sekunder, dikirim oleh Departemen Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Syaiful Anwar Malang dan praktik pribadi seorang spesialis obstetri dan ginekologi di Surabaya ke Bagian Genetika Medik Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma, Surabaya.

Pasien pertama adalah seorang wanita berumur 21 tahun, telah menikah, datang dengan keluhan tidak pernah haid, dan ingin punya anak. Tinggi badan pasien140 cm dan berat badan 49 kg dengan indeks massa tubuh (IMT) 21,7 kg/m^2. Pada pemeriksaan fisik pasien ditemukan *short neck, wide nipple, short metacarpal,* dan rambut pubis. Pada pasien ini juga terdapat kesulitan belajar. Pada pemeriksaan ginekologis didapatkan vagina sonde 7 cm dan tidak terdapat riwayat keluarga dengan gangguan pertumbuhan ataupun kelainan kromosom.

Pasien kedua dengan amenore sekunder memiliki tinggi badan 148 cm dan berat badan 52 kg. Pasien mengetahui payudaranya mulai membesar pada usia 17 tahun. Pada pemeriksaan fisik pasien terdapat *short neck, wide nipple,* rambut pubis, *dental abnormalities*, dan *high-arched palate.*

Dari pemeriksaan laboratorium, terdapat kadar FSH lebih tinggi dari kadar normal pada kedua pasien yang menandakan adanya disfungsi ovarium. Hasil sonografi transvaginal menunjukkan adanya hipoplasia uterus pada kedua pasien yang merupakan tanda disgenesis gonad.

Pemeriksaan *karyotyping* pada pasien pertama menunjukkan hasil kariotipe 45,X/46,X del(Xp) mosaik. Pemeriksaan dilakukan pada 100 sediaan metafase dengan

45,X sebanyak 25% dan 46,X del(Xp) sebanyak 75%. Sementara pasien kedua menunjukkan hasil kariotipe 45,X/46,XX. Pemeriksaan dilakukan pada 100 sediaan metafase dengan 45,X sebanyak 3%.

Diskusi

Analisis kromosom pada kasus amenore yang jelas tampak adanya kegagalan ovarium ini penting dilakukan untuk menentukan penatalaksanaan selanjutnya. Walaupun kedua pasien memiliki diagnosis yang sama, yaitu sindrom turner mosaik, namun kariotipe kedua pasien berbeda. Pada pasien pertama sel berkromosom 45,X lebih tinggi (25%) dibandingkan pasien kedua yang hanya 3%. Pada pasien pertama juga didapatkan 75% sel memiliki delesi Xp, hal ini berarti kekurangan dosis lengan Xp pasien pertama terjadi seperti pada pasien sindrom turner murni. Perbedaan kariotipe kedua pasien tidak banyak berpengaruh pada penampilan fenotip. Tampak dari kedua pasien memiliki fenotip yang tidak jauh berbeda, yaitu perawakan pendek, *short neck,* dan *wide nipple.* Hanya pada pasien pertama ditemukan adanya *short metacarpal* dan terdapat kesulitan belajar.

Gambaran fenotip yang bervariasi pada sindrom turner menunjukkan bahwa beberapa gen pada kromosom X bertanggung jawab terhadap fenotip sindrom turner secara keseluruhan. Perawakan pendek pada sindrom turner dilaporkan berhubungan dengan adanya haplo-insufisiensi gen SHOX lokus Xp22.33 pada pseudoautosomal region yang lolos dari inaktivasi X. Kelainan skeletal pada sindrom turner selain perawakan pendek, juga dapat dijumpai mesomelia, mikrognathia, kubitus valgus*, high arched pa late, short metacarpal*, dan *Madelung deformity*. Tidak semua mekanisme kelainan ini disebabkan gen SHOX, namun juga karena faktor non-genetik. Dalam sebuah literatur dikatakan bahwa tingginya frekuensi kejadian *Madelung deformity* pada wanita disebabkan oleh karena kurangnya estrogen[7] dan adanya lokus pada interval Xp11.1-p22 yang memiliki faktor transkripsi ZFX yang menyandi tinggi tubuh.[6]

Kelainan jaringan lunak dan viseral, seperti limfedema, *webbed neck*, dan gagal jantung kongenital dilaporkan karena pengaruh gen limfogenik pada lokus Xp11.3[6,8] yang juga lolos dari inaktivasi X. Kandidat gen lain yang lolos dari inaktivasi X yang menjelaskan adanya limfedema adalah RPS4X pada Xq. Kandidat gen untuk disgenesis gonad dan kegagalan ovarium adalah USP9X pada lokus Xp11.4 dan DIAPH2 pada Xq.[8]

Dari aspek psikologis kebanyakan pasien sindrom turner memiliki integritas cukup baik, namun sebuah penelitian melaporkan bahwa pasien sindrom turner umumnya memiliki toleransi stres tinggi, ketergantungan tinggi, dan keterbatasan emosional, serta lebih mudah mengalami depresi dan cemas. Selain itu pasien sindrom turner memiliki kekurangan dalam memahami bahasa non-verbal, persepsi visual, aritmatik, dan beberapa dilaporkan hiperaktif.[8,10]

Parental origin kromosom X juga memengaruhi fungsi kognitif ini. Dilaporkan bahwa pasien sindrom turner yang memiliki kromosom X paternal menunjukkan kognitif lebih baik dibandingkan pasien sindrom turner kromosom X maternal. Masih diperlukan studi yang membuktikan adanya keterkaitan antara neurologi, perilaku, emosional, dan kognitif dengan fungsi neuroanatomi dan kondisi genetik.[8]

Dari segi psikologis, pasien pertama dengan delesi Xp lamban dalam menangkap apa yang dibicarakan, kurang percaya diri, kurang mandiri, dan memiliki ketergantungan yang tinggi terutama dengan orang tua. Pasien kedua adalah seorang wanita mandiri yang bekerja di sebuah kantor notaris dan tidak menampakkan gangguan psikologis ataupun gangguan belajar.

Keberhasilan kehamilan pernah dilaporkan pada pasien sindrom turner dengan kegagalan ovarium.[9] Salah satu teknik untuk terapi adalah dengan *In Vitro Fertilization (IVF)* donor oosit atau embrio.[8,9] Hal itu tergantung pada kematangan dan normal tidaknya fungsi uterus. *Cryopreservation oosit* juga dapat dilakukan pada pasien ini.[9]

Frekuensi abortus pada donasi oosit sindrom turner masih cukup tinggi, yaitu 40-50%. Hal ini mungkin berhubungan dengan hipoplasi dan hipovasku-larisasi uterus.[9] Akibatnya, perlu perhatian khusus dalam persiapan uterus sebelum dilakukan IVF. Terapi hormonal saat atau setelah pebertas perlu diberikan pada penderita sindrom turner untuk mengurangi gejala *longterm hypoestrogenism* karena tidak adanya ovarium atau terjadi menopause prematur. Terapi estrogen ini akan menjaga keseimbangan kondisi dan vaskularisasi uterus.[9] Menjaga fungsi ovarium adalah hal utama dalam penanganan infertilitas penderita sindrom turner.[8]

Kesimpulan

Pada pasien dengan keluhan amenore primer maupun sekunder dan perawakan pendek perlu dilakukan analisis kromosom yang kemungkinan besar akan menunjukkan sindrom turner dengan segala variannya. Gambaran fenotip pasien sindrom turner tidak jauh berbeda satu sama lain, namun dengan hasil analisis kromosom dapat membantu penatalaksanaan khusus pada pasien selanjutnya, dalam aspek psikologis, neurologis, perilaku, emosional, dan kognitif.

Daftar Pustaka

1. Wong MSF, Lam STS. Cytogenetic analysis of patients with primary and secondary amenorrhoea in Hong Kong: retrospective study. Hong Kong Med J. 2005;11:267-72.
2. Kalavathi V, Chandra N, Nambiar GR, Shanker J, Sugunashankari P, Meera J, *et al*. Chromosomal abnormalities in 979 cases of amenorrhea: a review. Int J Hum Genet. 2010;10:65-9.
3. 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;86:5498-508.
4. Ledger WL, Skull J. Amenorrhoea: investigation and treatment.

Current Obstetrics & Gynaecology. 2004;14:254-60.
5. Park JP, Brothman AR, Butler MG, Cooley LD, Dewald GW, Lundquist KF, *et al*. Extensive analysis of mosaicism in a case of turner syndrome: the experience of 287 cytogenetic laboratories. Arch Pathol Lab Med. 1999;123:381-5.
6. Zinn AR, Ross JL. Critical regions for turner syndrome phenotypes on the X chromosome. In: Saenger P, Pasquino AM, editors. Optimizing health care for turner patients in the 21st century. New York: Elsevier; 2000. p. 19-28.
7. Ogata T, Fukami M. Clinical features in SHOX haploinsufficiency: diagnostic and therapeutic implications. GGH Journal. 2004;20:17-23.
8. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. The Lancet. 2001;358:309-14.
9. Lutescu L, Gherasie, Ron-Er R. Fertility beyond genetics in turner syndrome. Acta Endocrinologica. 2005;1:351-8.
10. McCauley E, Ito J, Kay T. Psychosocial functioning in girls with Turner's syndrome and short stature: social skills, behavior problems, and self-concept. J Am Acad Child Psychiatry. 1986;25:105-12.

KN