

PRENATAL TANIDA SAPTANAN DE NOVA MOZAİK MARKER KROMOZOM

Özge Özalp YÜREĞİR¹, Zerrin YILMAZ¹, Feride İffet ŞAHİN¹, Banu BİLEZİKÇİ², Filiz YANIK³

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Marker kromozomlar konvensiyonel sitogenetik yöntemlerle tanımlanamayan yapısal olarak anormal kromozomlardır. Prenatal tanıda marker kromozomların insidansı %0.04 ile %0.15 arasında değişen sıklıkta rapor edilmiştir. Prenatal tanıda mozaik marker kromozom saptadığımız olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu: Üçlü tarama testinde Down sendromu riskinin 1/169 olarak saptanması üzerine laboratuvarımıza amniyon sıvısı örneği gönderilen hastanın yapılan sitogenetik analizlerinde fetusa ait 47,XX,+mar[4]/46,XX[27] karyotipi saptandı. Mozaikliğin farklı dokuda tanımlanması amacıyla yapılan kordon kanı sitogenetik incelemesinde fetal karyotip 47,XX,+mar[15]/46,XX[85] olarak belirlendi. Çalışılan anne-baba kromozomlarının normal karyotip bulgusu vermesi üzerine hastaya genetik danışma verilerek de novo dengesiz kromozom anomalilerine ait bilgiler aktarıldı, aile terminasyon kararı verdi. Fetusta patolojik olarak makroskopik incelemede minör anomaliler saptandı ancak, mikroskop düzeyinde anomali saptanmadı.

Sonuç: Fetustaki anomali de novo mozaik marker kromozom olarak değerlendirildi. Aileye genetik danışma ile bulgular açıklanarak şimdiki ve sonraki gebelikler açısından riskleri içeren bilgi verildi. Ailenin ikinci gebeliğinde normal karyotipe sahip bebeği dünyaya geldi.

Anahtar kelimeler: marker kromozom, mozaicism, prenatal tanı

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2008; Cilt: 5 (Özel Sayı): Sayfa: 17- 21

SUMMARY

DE NOVO MOSAIC MARKER CHROMOSOME DETECTED IN PRENATAL DIAGNOSIS

Aim: Marker chromosomes are structurally abnormal chromosomes which can not be identified by conventional cytogenetic methods. The incidence of marker chromosomes in prenatal diagnosis has been reported to be between 0.04% and 0.15%. Here, we aimed to report a case with marker chromosome mosaicism detected in prenatal diagnosis.

Case presentation: The fetal karyotype of a patient whose amniotic fluid was sent to our laboratory for increased risk of Down Syndrome in maternal serum screening was found to be 47,XX,+mar[4]/46,XX[27]. In order to evaluate the mosaicism in a different tissue, cord blood sampling was performed and the result revealed a 47,XX,+mar[15]/46,XX[85] karyotype. After verifying the parental karyotypes as normal, the parents were informed about de novo unbalanced chromosome abnormalities; who then decided to terminate the pregnancy. Minor abnormalities were examined on macroscopic pathological examination of the fetus.

Conclusion: The fetal abnormality was evaluated as de novo mosaic marker chromosome. Information about the genetic condition and the risk for the current and future pregnancies was given to the couple during genetic counseling. The second pregnancy of resulted in a live born baby with a normal karyotype.

Key words: marker chromosome, mosaicism, prenatal diagnosis

Journal of Turkish Obstetric and Gynecology Society, (J Turk Obstet Gynecol Soc), 2008; Vol: 5 (Special Issue): Pages: 17- 21

Yazışma adresi: Prof. Dr. Feride İffet Şahin, Kubilay sokak no: 36 Maltepe, 06570 Ankara

Tel.: (0312) 232 44 00 / e-posta:feridesahin@hotmail.com

Alındığı tarih: 28.03.2008, revizyon sonrası alınma: 24.05.2008, kabul tarihi: 26.06.2008

GİRİŞ

Mozaiklik, aynı zigottan kaynaklanan bir bireyin hücrelerinde farklı iki veya daha fazla hücre hattının bulunmasıdır⁽¹⁾. Prenatal tanıda saptanması durumunda erken dönemde ve hızla aydınlatılması gereken sitogenetik bir bulgudur. Doğum öncesinde mozaiklik saptanması durumunda; plasentaya sınırlı mozaikliği ve yalancı mozaikliği, gerçek mozaiklikten ayırmanın kritik önemi vardır. Mozaiklik, sitogenetik incelemede saptanan anormal hücrenin sayısına ve bir veya daha fazla kültürde bulunmasına bağlı olarak üç düzeyde değerlendirilmektedir (Level I - III)⁽²⁾. Amniyosentezde I. düzeyde mozaiklik %2.5-7, II. düzeyde mozaiklik %0,7-1.1 ve III. düzeyde mozaiklik %0,2 oranında saptanabilir⁽²⁾. Düzey III mozaiklik saptanan olguların %60'ında anormal seyir bildirilmiştir⁽³⁾.

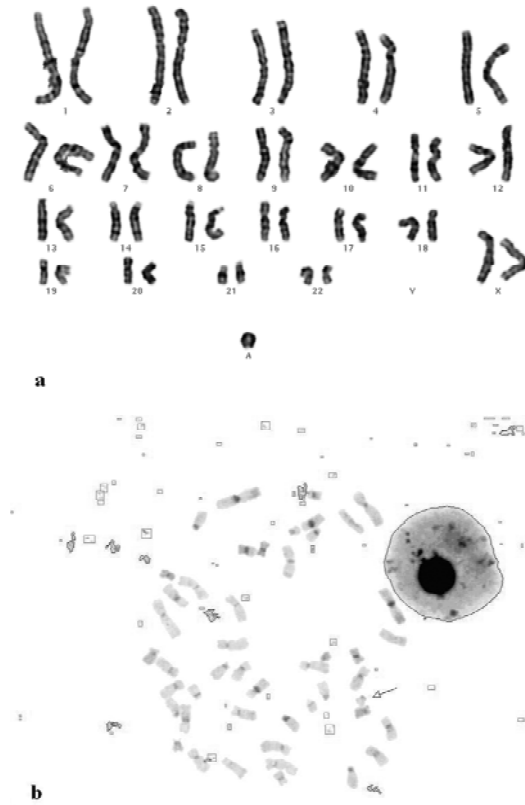
Marker kromozom, genellikle küçük ve konvensiyonel sitogenetik yöntemlerle tanımlanamayan yapısal olarak anormal kromozomlar olarak bilinmektedir⁽⁴⁾. Bu anormalliklerin %50 oranında mozaik olduğu bildirilmektedir⁽⁵⁾. Prenatal tanıda saptanan marker kromozomlar parental orijinli ya da de novo olabilirler. Amniyosentezde marker kromozom insidansı 1/2500'dir ve bunların yaklaşık %13'ü konjenital anomalilerle birlikte⁽⁶⁾. Malformasyon ve gelişim bozuklukları ile birlikte olabildiği gibi klinik olarak tamamen normal bireylerde de marker kromozom saptanabilir. Yaklaşık olarak tüm marker kromozom olgularının %40'ı aileseldir ve taşıyıcı bireyler klinik olarak normaldir⁽⁷⁾. Yine de mental retardasyonu olan bireylerde %0,3 gibi yüksek oranda marker kromozom varlığı bildirilmektedir⁽⁸⁾. Bununla birlikte marker kromozomun kaynaklandığı kromozom ve içeriği bu riskleri değiştirmektedir. Marker kromozomun kaynağının C-bant ve moleküler sitogenetik yöntemlerle belirlenmesi bu nedenle önem taşımaktadır.

Bu sunumda, üçlü tarama testinde Down sendromu riskinin saptanması nedeniyle amniyosentez yapılan ve doğum öncesi genetik tanı ile 47,XX,+mar[4]/46,XX[27] karyotipi saptanan olgumuzun bulguları tartışılacaktır.

OLGU SUNUMU

29 yaşındaki primigravid 18 haftalık gebeliği bulunan anne adayının amniyon sıvısı örneği; üçlü tarama

testinde Down Sendromu kombine riskinin 1/169 olarak saptanması üzerine karyotipleme amacıyla laboratuvarımıza gönderildi. Aralarında akrabalık bulunmayan eşlerin üç jenerasyonu içeren pedigrî analizinde özellik saptanmadı. Hastanın prenatal takiplerinde 18. haftada tek taraflı koroid pleksus kisti saptandığı, fakat takiplerde kistin gerilediğinin gözlemlendiği öğrenildi. Uzun dönem hücre kültürü sonucu elde edilen metafaz plaklarına uygulanan GTG Bantlama tekniği sonucu 450 bant düzeyinde analiz edilen alanlarda 47,XX,+mar[4]/46,XX[27] karyotipi saptandı (Resim 1a). Saptanan kromozomal anormalliğin doğrulanması ve mozaikliğin derecesinin belirlenmesi amacıyla ikinci kültür kabından yapılan kromozom eldesi ve analizi sonucunda da benzer oranlarda mozaik marker kromozom saptandı.



Resim 1: a. Amniyon hücrelerinden elde edilen karyotipte marker kromozom. b. Amniyon hücrelerinden elde edilen kromozomlarda C bantlama sonrası marker kromozom okla işaretlenmiştir.

Marker kromozomun içeriğini ve kaynağını saptamak amacıyla C-bantlama, NOR bantlama ve Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemleri uygulandı. Yapılan C-bantlama sonucu marker kromozomun sentromer benzeri parçası koyu boyanırken, diğer kısımları

boyanmadı (Resim 1b). NOR bantlama sonucunda da marker kromozomda boyanma gözlenmedi. 15. kromozomda bulunan Prader Willi/Angelman bölgesi ve 15. kromozomun sentromerini işaretleyen prob (Vysis, 05J26-027); 13, 18, 21, X ve Y kromozomlarını işaretleyen problemleri içeren AneuVysion prob seti (Vysis, 05J38-010) ve 22. kromozoma özgü tüm kromozomu boyayan WCP 22 probu (Vysis, 07J08-022) kullanılarak yapılan hibridizasyonlarda, marker kromozomda sinyal saptanmadı.

Aileye genetik danışma verilerek, gebeliğin olası anomali riski açısından değerlendirilebilmesi için fetusun detaylı ultrason incelemesi, kordon kanı materyalinden kromozom analizi ve her iki ebeveynin periferik kandan kromozom analizi önerildi. Anne ve babanın periferik kan örneklerinden 72 saatlik lenfosit hücre kültürü sonucu elde edilen metafaz plaklarından analiz edilen 30'ar alanda sırasıyla 46,XX ve 46,XY karyotipleri saptandı.

Kordon kanı materyaline yapılan 24, 48 ve 72 saatlik lenfosit hücre kültürleri sonucu elde edilen metafaz plakları analiz edildi ve GTG- 450 bant düzeyindeki metafaz plakları analizi sonucunda 47,XX,+mar[15]/46,XX[85] karyotipi saptandı. Yapılan ultrasonografik anatomik taramasında fetal anomali saptanmadı. İkinci genetik danışma oturumunda aileye bulgularımız ışığında gebeliğin taşıdığı riskler bildirildi. Ailenin terminasyon kararı alması üzerine gebelik sonlandırıldı. Doğurtulan fetusun fizik muayenesinde saç çizgisi düşüklüğü, fasyal asimetri, mikrognati, makroglossi, asimetrik düşük kulak, sol elde simian çizgisi ve her iki elde klinodaktilyi içeren minör anomaliler saptandı. Yapılan patolojik inceleme sonucunda makroskobik bulgulara eşlik eden mikroskobik düzeyde bir organ anomalisine rastlanmadı.

Sonraki gebelikte, fetusta prenatal genetik tanı ile normal konstitusyonel karyotip saptandı ve bu gebelik sağlıklı bebeğin doğumu ile sonuçlandı.

TARTIŞMA

Doğum öncesi sitogenetik tanı sırasında fazladan bir marker kromozom veya mozaikliğin saptanması ek tanısal yaklaşımlar gerektiren ve ailelere açıklanması zor olan iki durumdur. Marker kromozomun kaynağının, içeriğinin ve fenotipi nasıl etkileyeceğinin açıklanması her zaman mümkün olamamaktadır. Mozaiklik ise çoğunlukla ikinci

bir yöntemle doğrulanmayı gerektirmekte ve yine fenotipe etkisini belirlemek mümkün olmamaktadır.

Çoğu klinik vaka için marker kromozomun ailesel geçişli olup olmadığını belirlemek kolaydır. Mozaiklik ve onun fenotipe etkisini belirlemek ise hala çözümlenmemiş bir problemidir. De novo marker kromozom bulunan vakalarda mental retardasyon ve/veya fiziksel anormallik bulunma riskinde artış olduğu bildirilmektedir^(7,9).

Prenatal tanıda saptanan mozaikliği ek incelemelerle doğrulamak gebeliğin seyri açısından oldukça önemlidir. Tek bir doku kültürü kabında saptanan tek anormal hücrenin büyük olasılıkla kültüre bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülür; bu durum Düzey I mozaiklik olarak kabul edilir ve yalancı mozaikliklerdir. Düzey II mozaiklikte tek doku kültür kabında aynı anormalliği gösteren çok sayıda hücre varlığı söz konusudur. Düzey II mozaiklik durumunda yalancı mozaikliği ekarte etmek için aynı doku veya farklı dokudan ikinci bir sitogenetik inceleme önerilir. Düzey III mozaiklikte ise iki veya daha fazla doku kültür kabında aynı anormalliği gösteren çok sayıda hücre vardır ve gerçek mozaikliği gösterir. Bizim olgumuzda birden fazla kültür kabında aynı marker kromozom saptandı ve mozaikliğin Düzey III olduğu düşünüldü⁽³⁾. Yapılan kordosentez materyalinden kromozom analizi de ilk tanımımızla benzer oranlarda mozaik marker kromozom varlığını doğruladı. Anne-baba kromozomlarının normal olması nedeniyle de novo olarak kabul edildi.

De novo olan marker kromozomların yaklaşık üçte ikisinin anormal seyirli olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁾. Fetal USG de anormallikle birlikte olduğunda yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Çoğunlukla maternal serum tarama testlerinde başka nedenlerle risk belirlendiğinde yapılan sitogenetik çalışmayla varlığı gösterilmektedir. Yapısal heterokromatin boyama ile koyu boyanan çok küçük akrosentrik kromozom parçaları varlığında fetal anomali riski düşüktür. 15. kromozomdan kaynaklanan ve Prader Willi-Angelman Bölgesini içeren marker kromozomlar ise yüksek risk taşımaktadır^(6,7). Marker kromozomun sitogenetik düzeyde, kromatin içeriğinin belirlenmesi, moleküler sitogenetik yöntemlerle kaynağının anlaşılması ve ultrasonografik anatomik tarama ile fetal anomalinin belirlenip belirlenmemesi fetus için anormallik oluşturma riskinin yüksek olması ya da göreceli olarak düşük riske sahip olması durumunu açıklamak için önemlidir^(6,7). Bizim olgumuzda C- bantlama uygulanarak incelenen marker kromozomun küçük bir sentromer benzeri bölge dışında boyanmaması, kromozomun ökromatin içerikli

olduğunu ve fonksiyonel gen içerebileceğini gösterdi. Olası genler açısından dengesizlik olabileceği düşünüldü. Ancak yapılan detaylı fetal USG incelemesinde anormallik saptanmadı.

Marker kromozomlar kaynağına göre değerlendirildiğinde akrosentrik kromozomların oldukça yüksek oranlarda kaynak oluşturduğu bunlar içinde de 15. ve 22. kromozomların en sık saptandığı bildirilmektedir. Crolla ve ark. 2005 de yayınladıkları çalışmada tüm olguların %68'inin 13/21, 14, 15 ve 22. kromozomları içeren akrosentrik kromozomlardan kaynaklandığını, %32'sinin ise diğer otozomal kromozomlardan kaynaklandığını bildirmişlerdir⁽¹⁰⁾.

FISH çalışması yapılarak marker kromozom bulunan olguların yaklaşık olarak %80'inde kromozomun kaynağı belirlenebilmektedir⁽¹¹⁾. Tüm marker kromozomların yaklaşık olarak %35'inin 15. kromozomdan kaynaklanması, bu kromozomla ilgili çalışmalara öncelik tanımaktadır. Bizim olgumuzda FISH çalışması sonucunda marker kromozomun, 15. kromozomdan kaynaklanmadığı gösterilmiştir. Ayrıca yapılan diğer çalışmalarla marker kromozomun 13, 18, 21, 22, X ve Y kromozomlarından da kaynaklanmadığı gösterilmiştir.

Kaynağı belirlenemeyen marker kromozomların fetusu etkileme riskinin; de novo olması, büyük olması, ökromatin içermesi, ring yapısına benzemesi ve fetal anomalilerle birlikte olması durumunda yüksek olduğu bildirilmektedir⁽¹²⁾.

Olgumuzda marker kromozomun mozaik olarak saptanması fetal anomali riskini etkileyecek durumlardan bir diğeridir. Saptanan anormal hücre oranından bağımsız olarak mozaik marker kromozom olgularının %60'ında psikomotor gelişim geriliği ve/veya dismorfik bulgular tanımlanmıştır⁽⁵⁾. Fetusun hangi dokularının, hangi aşamada bu anormalliği içerdiğinin öngörülmesinin olanaksız olması nedeniyle, bu durumun yol açacağı klinik etkiyi tahmin etmek oldukça zordur.

Yapılan incelemeler sonrasında, aile ile tekrar görüşülerek de novo marker kromozomların klinik etkileri, mozaiklikle ilişkisi ve dengesiz kromozom bozuklukları ile ilgili genel riskleri içeren genetik danışma verildi. Sonraki gebeliklerde bu durumun tekrarlama riskinin düşük olduğu ancak yine de prenatal genetik tanı yapılması gerektiği bildirildi. Aile bu bilgileri ve gebeliğin taşıdığı riskleri değerlendirerek terminasyon kararı aldı. Terminasyon sonrasında yapılan makroskopik incelemede fetusun çeşitli minör anomalilere sahip olduğu gözlemlendi. Aile sonraki gebeliklerde tekrarlama riskinin düşük olması ve doğum öncesi genetik tanı ile

saptanabilen bir bulgu olması nedeniyle tekrar gebelik kararı aldı.

Prenatal olarak tanı konulan marker kromozomlar; özellikle USG takiplerinin normal olduğu ve parental geçişin gösterilemediği olgularda aileye verilecek genetik danışma açısından oldukça zor bir durumdur. Ayrıca mozaikliğin varlığı verilecek genetik danışmayı daha da karmaşık bir hale getirmektedir.

Kaynağı belirlenemeyen marker kromozom ve gerçek mozaiklik saptanması durumunda, ailenin genel riskler açısından bilgilendirilmesi, gebeliğin devamı ve tekrar gebe kalma ile ilgili karar verme aşamasında aileye yardımcı olmaktadır. Ultrasonografik anatomik tarama, mozaikliğin gerçek olduğunun gösterilmesi ve marker kromozomun kaynağının belirlenmesi genetik danışmayı ve ailenin kararını destekleyen önemli parametrelerdir.

KAYNAKLAR

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Huntington FW. Prenatal Diagnosis. In Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 6th Ed Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 359- 74.
2. Mckinlay Gardner RJ, Sutherland G. Chromosome Abnormalities Detected at Prenatal Diagnosis. In Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. New York: Oxford University Pres, 2004: 392- 432.
3. Shalev E, Zalel Y, Weiner E, Cohen H, Shneur. The role of cordocentesis in assessment of mosaicism found in amniotic fluid cell culture. Acta Obstet Gynecol Scand 1994; 73: 119- 22.
4. Schaffer LG, Tommerup N. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature ISCN , KARGER Switzerland, 2005.
5. Buckton KE, Spowart G, Newton MS, Evans HJ. Forty-four probands with an additional 'marker' chromosome. Hum Genet 1985; 69: 353- 70.
6. Warburton D. De novo Balanced Chromosome Rearrangements and Extra Marker Chromosomes Identified at Prenatal Diagnosis: Clinical Significance and Distribution of Breakpoints. Am. J Hum Genet 1991; 49: 995- 1013.
7. Steinbach P, Djalali M, Hansmann I, Kattner E, Meisel-Stosiek M, Probeck H-D et. al. The genetic significance of accessory bisatellited marker chromosomes. Hum Genet 1983; 65: 155- 64.
8. Crolla JA. FISH and Molecular Studies of Autosomal Supernumerary Marker Chromosomes Excluding Those Derived From Chromosome 15: II. Review of the Literature. Am J

- Med Genet 1998; 75: 367- 81.
9. Li MM, Howard-Peebles PN, Killos LD, Fallon L, Listgarten E, Stanley WS. Characterization and clinical implications of marker chromosomes identified at prenatal diagnosis. *Prenat. Diagn* 2000; 20:138- 43.
 10. Crolla JA, Youings SA, Ennis S, Jacobs PA. Supernumerary marker chromosomes in man: parental origin, mosaicism and maternal age revisited. *Eur J Hum Genet* 2005; 13(2): 154- 60.
 11. Hastings RJ, Nisbet DL, Waters K, Spencer T, Chitty LS. Prenatal Detection of Extra Structurally Abnormal Chromosomes (ESACs): New Cases and a Review of the Literature. *Prenat. Diagn* 1999; 19: 436- 45.
 12. Firth HV, Hurst JA, Hall JG ed. Supernumerary marker chromosomes (SMC)- Prenatal. In *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*. New York: Oxford University Press Inc, 2005: 554- 5.