

PRENATAL TANIDA SAPTANAN t(9;21)(q22;q10) TRANSLOKASYONU OLAN PARSİYEL TRİZOMİ 9

Mutlu KARKUCAK¹, Şebnem SAĞ¹, Tahsin YAKUT¹, Tuna GÜLTEN¹, Orhan GÖRÜKMEZ¹, Yalçın KİMYA²

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Trizomi 9p, 9. kromozomun diğer kromozomlarla parental resiprokal translokasyonu ya da de-novo aberasyonlar sonucu meydana gelebilmektedir. Parsiyel trizomi 9pter->q22-32 'de ise tipik kraniofasiyal özellikler, intrauterin büyüme-gelişme geriliği, yarı damak-dudak, mikrognati, kardiyak anomaliler ve konjenital kalça çıkığı, görülmesi beklenen bulgulardır. Daha önce üç gebelik kaybı olan 28 yaşındaki hastanın, 4. gebeliğinde yapılan üçlü tarama testinde trizomi 18 riski artmış olarak saptandı. Olguya prenatal tanı amacıyla sitogenetik analiz uygulandı. Sitogenetik analizde üç tane 9. kromozom ve bir tane 21. kromozom görülmesi üzerine, metafaz üzerinde yapılan FISH analizinde 3 tane 9. kromozomun bir tanesinin 21. kromozomlardan biri ile transloke olduğu görüldü ve parsiyel trizomi 9 (pter->q22) olarak değerlendirildi. Anne ve baba normal karyotip özelliğine sahip olduğu için fetüsteki değişim de-novo olarak değerlendirildi. Terminasyon sonrası otopside, daha önce yapılmış olan fetal USG'de gözlenen korpus kallosum agenezisi ve inlet VSD doğrulandı. Olgumuz, 9p trizomisinin, 21. kromozom translokasyonu ile birlikte görüldüğü kromozomal anomalinin klinik değerlendirilmesi ve prenatal genetik danışma açısından literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: parsiyel trizomi 9, prenatal tanı, translokasyon

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9, Sayı: Ek 1, Sayfa: 26- 9

SUMMARY

PARTIAL TRISOMY 9 WITH t(9;21)(q22;q10) TRANSLOCATION DETECTED IN PRENATAL DIAGNOSIS

Trisomy 9p may occur due to either parental reciprocal translocation of chromosome 9 with other chromosomes or de-novo aberrations. Typical craniofacial features, intrauterine developmental delay, cleft lip-palate, micrognathia, cardiac abnormalities and congenital hip dislocation are findings which are expected to be seen in patients with partial trisomy 9pter->q22-32. With the triple testing of a 28-year-old G4P0A3 pregnant woman, performed during her fourth pregnancy, the risk of trisomy 18 was found to be increased. A cytogenetic analysis of the amniotic fluid was performed to establish prenatal diagnosis, and revealed the presence of three chromosome 9 and one chromosome 21. Thereupon, subsequent metaphase FISH analysis showed that one of three chromosome 9 was translocated with one of the chromosome 21 and this was considered to be partial trisomy 9 (pter->q22). As the parents have normal karyotype, this change in the fetus was considered to be de-novo. With the autopsy performed following the termination, the presence of agenesis of the corpus callosum and inlet VSD, which had been observed with previous the fetal USG was confirmed. This case will contribute to knowledge of the clinical evaluation of chromosomal abnormality including both 9p trisomy and chromosome 21 translocation, and also to genetic counseling for these patients.

Key words: partial trisomy 9, prenatal diagnosis, translocation

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9, Issue: Supplement 1, Pages: 26- 9

Yazışma adresi: Doç. Dr. Tahsin Yakut, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, 16059 Bursa

Tel.: (0224) 295 43 71

e-posta: tyakut@uludag.edu.tr

Alındığı tarih: 09.08.2010 revizyon sonrası alınma: 14.02.2011, kabul tarihi: 13.04.2011, online yayım tarihi:

GİRİŞ

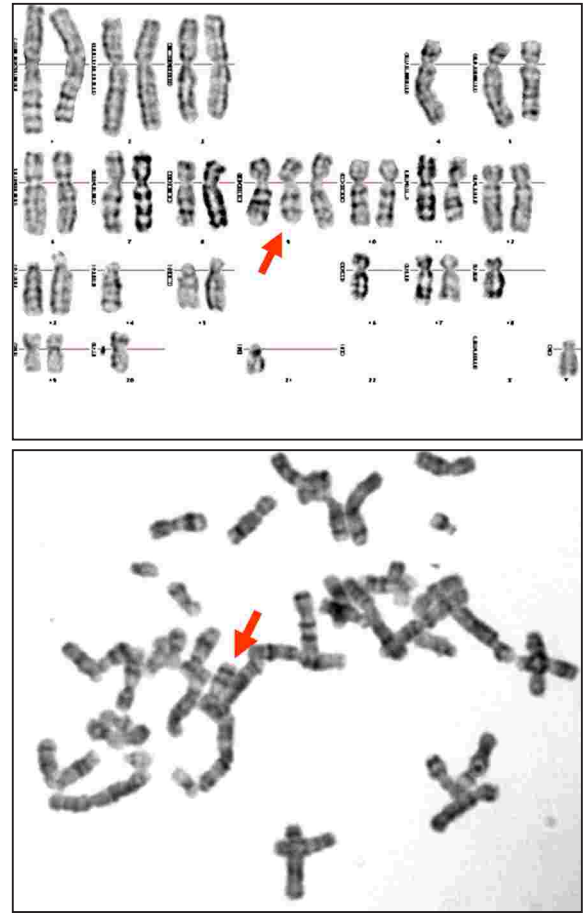
Trizomi 9p veya duplikasyon 9p sendromu ilk kez 1970 yılında rapor edilmiştir ve 1975 yılında malformasyon paterni belirlenmiştir⁽¹⁾. Klasik anöploidilerden sonra canlı doğumlarda sık görülen kromozomal anomalilerdendir. 9. kromozomun diğer otozomal kromozomlarla parental resiprokal translokasyonu ya da de-novo aberasyonlar sonucu meydana gelebilmektedir⁽²⁾. Wilson ve ark. göre Trizomi 9p'de klinik bulguların şiddeti, trizomik kromozom materyalinin uzunluğuyla ilişkilidir. Bu sendromun yol açtığı klinik bulgular genel olarak; distal falanksalarda hipoplazi, ön fontanelin kapanmasında gecikme ve oküler hipertelorizm ile karakterizedir. Büyüme-gelişme geriliği özellikle postnatal dönemde görülmektedir. Pubertede gecikme görülebilir ve büyüme 3. dekat ortalarına kadar devam edebilir. Ciddi mental retardasyon ve konuşmada önemli gecikme görülebilmektedir. Kraniofasial özellikler, mikrosefali, hipertelorizm, palpebral fissürlerin aşağıya doğru olması, derin yerleşimli gözler, belirgin burun, ağız kenarlarının aşağıya dönük olması, fincan şeklinde kulaklar olup ilerleyen yaşla birlikte belirginleşmektedir. Ekstremit ve iskelet sistemine ait anomalilerin yanında seyrek olarak mikrognati, epikantal katlantılar, kısa veya yele boyun, sindaktili görülebilmektedir. Vakaların %5-10'da konjenital kalp defekti, %5'de yarık dudak ve/veya damak, ayrıca hidrosefali, korpus kallosum agenezi, renal malformasyonlar, mikropenis, kriptorşizm, hipospadias, talipes ekinavrus ve konjenital kalça çıkığı görülebilmektedir. Rapor edilen hastaların yaklaşık %5-10'u erken çocukluk döneminde ölmüştür^(1,3,4).

Burada, üçlü tarama testinde trizomi 18 riski yüksekliği nedeniyle amniyosentez materyalinden karyotip analizi endikasyonu ile başvuran vakamızı sitogenetik ve fenotipik bulgularının değerlendirilmesi amacıyla sunmaktayız.

OLGU SUNUMU

28 yaşında ve üç gebelik kaybı olan, 4. gebeliğinde üçlü tarama testinde trizomi 18 riski 1/130 saptanan gebeye prenatal tanı amacıyla 19-20. gebelik haftasında amniyosentez uygulandı. 20cc amniyon sıvısı prenatal tanı laboratuvarımıza gönderildi. Amniyosentez mater-

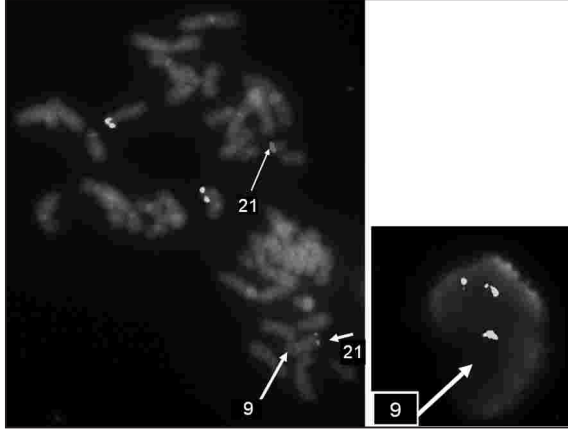
yalinden hücre kültürü yapıldı. Hücre kültürü için üç flask kullanıldı ve kromozom analizi için hücrelere 12. günde harvest yapıldı. Preparatlar GTG bantlama tekniği ile bantlandı. Metafaz plakları karyotip analizinde, 21. kromozomlardan biri gözlenmezken, 9. kromozom kuruluşuna benzeyen 3. bir ekstra kromozom saptandı (Resim 1). Bunun üzerine 13, 18, 21, X, Y, CEP 9/9p21, 9q34/22q11(abl /bcr) ve 12p13/21q22 (tel/aml1) bölgelerine özgü problemlerle FISH analizi yapıldı. Aynı zamanda fetüsün anne ve babasından periferik kandan kromozom analizi yapılmak üzere kan alındı.



Resim 1: Vakaya ait karyotip ve metafaz görüntüsü. Ok işaretleri ekstra parsiyel 9. kromozom üzerine transloke 21. kromozomu göstermektedir.

Fetal USG'de korpus kallosum agenezi, lateral ventrikül 12,1 mm, nazal kemik hipoplazisi (3,5mm), mikrognati, fetal ekokardiyografide ise küçük inlet VSD tespit edildi. Yapılan FISH analizinde, 13, 18, 21, 22, X ve Y kromozomlarına ait anöploidi gözlenmezken, sentromer 9 ve 9p21 loküsüne ait üçer adet sinyal gözlemlendi ve metafaz üzerinde 21. kromozomun biri ile transloke olduğu görüldü, parsiyel

trizomi 9 (9pte->22) olarak değerlendirildi Karyotip 46,XY, +der(9) t(9;21)(q22;q10),-21 şeklinde olduğu saptandı(Resim 2). Anne ve babada normal karyotip özelliği gözleendiğinden fetüsteki değişim de-novo olarak değerlendirildi ve aileye ayrıntılı genetik danışma verildi. Gebelik termine edildi ve terminasyon sonrası yapılan otopside fetal USG’de gözlenen bulgular doğrulandı.



Resim 2: Vakaya ait t(12;21) (2A) ve Cep9/9p21 (2B) problemleri ile yapılan metafaz ve interfaz FISH görüntüleri. Resim 2A da kırmızı sinyaller kromozom 21, yeşil sinyaller ise 12. kromozomu, resim 2B de yeşil sinyaller 9. kromozom sentromer, kırmızı sinyaller ise 9p21 bölgesini göstermektedir.

TARTIŞMA

Trizomi 9p sendromunda görülen klinik bulguların ciddiyeti triplike olan materyalin büyüklüğü ile ilişkili olmakla beraber mental retardasyon hemen hemen tüm hastalarda görülmektedir. Parsiyel trizomi 9pter->p21, hafif kraniyofasiyal özellikler ve seyrek olarak iskelet sistemi veya iç organlara ait defektler ile ilişkilidir. Parsiyel trizomi 9pter->p11, tipik kraniyofasiyal özellikler ile ilişkiliyken parsiyel trizomi 9pter->q11-13, tipik kraniyofasiyal özellikler ile birlikte iskelet sistemine ait ve kardiyak anomaliler ile ilişkilidir. Parsiyel trizomi 9pter->q22-32, tipik kraniyofasiyal özellikler, intrauterin büyüme-gelişme geriliği, yarık damak-dudak, mikrognati, kardiyak anomaliler ve konjenital kalça çıkığı ile ilişkilidir. Eğer trizomik parça 9pter->q31 veya 32’den daha büyükse klinik bulgular trizomi 9p sendromundan daha çok trizomi 9 mozaik sendromuna benzemektedir⁽¹⁾. Önceki yayınlanmış vakalarda parsiyel 9 trizomisinde (pter->q22), kraniyofasiyal özellikler, intrauterin büyüme-

gelişme geriliği ve kardiyak anomaliler yanında merkezi sinir sistem malformasyonlarının da görüldüğü belirtilmiştir. Smart ve ark. parsiyel trizomi 9 (pter->q22.1) olan süt çocuğunda büyük ölçüde genişlemiş ventriküller olduğunu gösterilmiştir⁽⁵⁾. Chen ve Shih parsiyel trizomi 9 (pter->q22) olan fetüste genişlemiş sisterna magna ve bilateral ventrikülomegali olduğunu⁽⁶⁾, von Kaisenberg ve ark. parsiyel trizomi 9 (pter->q22.2) olan fetüse Dandy-Walker malformasyonu ve serebellar vermis hipoplazisi olduğunu rapor etmiştir⁽⁷⁾. Chen ve ark. parsiyel trizomi 9 (9pter->q22.3) olan vakada korpus kallosum disgenezi, bilateral subependimal kistler ve ventrikülomegali olduğunu göstermiştir⁽⁸⁾. Bizim parsiyel trizomi 9pter->q22 vakamızda da benzer şekilde korpus kallosum agenezi ve ventrikülomegali bulunmaktadır.

Parsiyel trizomi 9 parental resiprokal translokasyon yada de-novo aberasyonlar sonucu oluşabilir. Bizim olgumuzda saptanan parsiyel trizomi 9 benzeri derivatif kromozom-lar çok nadir oluşan rearrangement türleridir ve bu tip anomalilere literatürlerde nadir rastlanabilmektedir. Ozer ve ark. yayınladığı bir olguda, 46,XY,-7,der(7)t(7;9)(q36;p12) pat. karyotip saptanmıştır ve bu olguda, mental ve motor geriliği, mikrosefali, bilateral inmemiş testis ve multipl minor malformasyonları bulunmuştur⁽⁴⁾. Bizim olgumuzda ise 46,XY, -21, +der(9) t(9;21)(q22;q10) karyotipinde olup 9 ve 21 kromozomlar arasında oluşmuş de-novo bir translokasyondur. Olgumuz parsiyel trizomi 9 açısından kromozomun pter->q22.2 kısmını kapsamaktadır. Termine edilmesinden dolayı sadece fetal USG bulguları bulunmakta olup mental ve motor bulguları açısından değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak anormal maternal serum taraması veya merkezi sinir sistem malformasyonlarını da içeren ultrasonografik anomalileri olan gebelerde yapılacak sitogenetik prenatal tanının, fetüste beklenmedik kromozomal anomalilerin tespitinde önemlidir. Bildiğimiz kadarıyla olgumuz parsiyel 9pter->q22 trizomisinin, 21. kromozom ile birlikte görüldüğü ilk de-novo translokasyonlu olgu olup kromozomal anomalinin fenotipik değerlendirilmesi ve prenatal genetik danışması açısından literatüre katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jones KL. . Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, Elsevier Inc. Philadelphia, 2006, p 46.
2. Temtamy SA, Kamel AK, Ismail S, Helmy NA.. Phenotypic and cytogenetic spectrum of 9p trisomy. Genetic Counseling 2007; 18: 29- 48.
3. Wilson GN, Raj A, Baker D. The phenotypic and cytogenetic spectrum of partial trisomy 9. Am J Med Genet. 1985; 20: 277- 82.
4. Ozer O, Derbent M, Sahin FI, Yilmaz Z. Two cases with partial trisomy 9: cytogenetic and clinical findings. Genet Couns. 2010; 21: 205- 13.
5. Smart RD, Viljoen DL, Fraser B.. Partial trisomy 9-further delineation of the phenotype. Am J Med Genet 1988; 31: 947- 51.
6. Chen C-P, Shih J-C.. Prenatal diagnosis of bilateral ventriculomegaly and an enlarged cisterna magna in a fetus with partial trisomy 9 and partial trisomy 21. Prenat Diagn 1999; 19: 1175- 1180.
7. Von Kaisenberg CS, Caliebe A, Krams M, Hackelöer BJ, Jonat W.. Absence of 9q22-9qter in trisomy 9 does not prevent a Dandy-Walker phenotype. Am J Med Genet 2000; 95: 425- 8.
8. Chen C-P, Hsu C-H, Lin S-P, Ho C-S, Lee C-C, Wang W.. Association of partial trisomy 9 (9pter->q22.3) with corpus callosum dysgenesis, bilateral subependymal cysts, and ventriculomegaly. Prenat Diagn 2003; 23: 513- 20.