

## 2. Trimester Tarama Testi Yüksek Riskli Çıkan Bir Anneden Doğan Delesyon 13q Sendromlu Bir Olgu

Mustafa Kemal Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Antakya - HATAY  
Uzm. Dr. Dilek Benk Şilfeler , Dr. Burcu Artunç, Uzm. Dr. İbrahim Şilfeler

### ÖZET:

**Giriş ve Amaç:** Kromozom hastalıkları, kromozomların sayısal yada yapısal anomalilerine bağlı olarak ortaya çıkar. 13q delesyon sendromu konjenital malformasyonlar ve zeka geriliği ile karakterize bir kromozomal bozukluktur. Aynı zamanda monozomi 13q sendromu olarak da bilinir. Üçlü test, gebeliğin 15-20 haftaları arasında bazı kromozomal hastalıklar için ortalamanın üzerinde risk taşıyan gebeleri saptamak amacıyla önerilen bir tarama testidir. Nadir bir olgu olması nedeniyle bu vakayı sunmaya değer bulduk.

**Olgu:** Bu yazıda 2. Trimester testi yüksek riskli olarak bulunan bir anneden doğan 13q delesyonlu bir olgu sunulmuştur.

**Sonuç:** 2. trimester tarama testleri ve >2.5 MoM değerinde  $\beta$ -HCG değerleri toplumda ender olarak görülen kromozomal anomaliler için de uyarıcı olabileceği bazı araştırmacılar tarafından savunulmaktadır. Ultrasonografik yapısal anomalisi olmayan benzer olgular rahatlıkla gözden kaçabilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Kromozom delesyonu; gebelik trimesteri, ikinci;  $\beta$ -HCG

### ABSTRACT:

**A Case With Deletion 13q Syndrome That Born From Mother With High Risk At 2. Trimester Screening Test**

**Objective:** Chromosome disorders, occurs depending on numerical or structural abnormalities of chromosomes. 13q deletion syndrome is a chromosomal disorder characterized by congenital malformations and mental retardation. At the same time is also known as monosomy 13q syndrome. Triple test is a screening test that recommended to determine chromosomal disorders, some above-average risk for pregnant women at 15-20 weeks of gestation. We report this case because of it is rarely seen.

**Case:** In this article, we report a case with deletion 13q syndrome that arise from mother with high risk at 2. trimester screening test.

**Result:** 2. trimester screening tests, and over 2.5 MoM  $\beta$ -hCG levels may be stimulating for rare chromosomal anomalies is argued by some researchers. Similar cases that not have structural anomalies at ultrasound could be overlooked easily.

**Keywords:** Chromosome deletion; pregnancy Trimester, second;  $\beta$ -HCG

### GİRİŞ

Konjenital hastalıklar günümüzde halen tıbbi sosyal ve ekonomik yönden ciddi bir problemdir. Biyokimyasal testlerden, ilk(nukkal kalınlık, serbest  $\beta$ -HCG, PAPP-A) ve ikinci trimester tarama testleri(üçlü ve dördü tarama testleri) aynı zamanda ultrasonografi ve sitogenetik yöntemleri ile fetal kromozomal anomalilerin prenatal tanısı mümkün hale gelmiştir(1).Kromozom hastalıkları, kromozomların sayısal yada yapısal anomalilerine bağlı olarak ortaya çıkar. İlk trimester düşüklerinin yarısından, ölü doğumların ise %5'inden sorumlu oldukları düşünülür. Canlı doğan bebeklerin 7/1000'inde kromozom hastalığı bulunur(2). Delesyonlar, kromozomun bir parçasının eksikliği ile

oluşurlar. Kromozomun uç kısımlarında veya interstisyel segmentlerinde olabilir ve genellikle zeka geriliği ve yapısal malformasyonlar ile birlikte(3).13q delesyon sendromu, 13. kromozomun uzun kolundaki parsiyel delesyondur ve çok çeşitli fenotipik özelliklerde karşımıza çıkar. Konjenital malformasyonlar ve zeka geriliği ile karakterize bir kromozomal bozukluktur. Aynı zamanda monozomi 13q sendromu olarak da bilinir. 13q delesyon sendromunun sıklığı 1/50000 civarında olduğu düşünülmektedir(4). Ancak en belirgin özelliği düşük doğum ağırlığı, gelişme geriliği ve ciddi mental retardasyondur. Mikrocefali, düz ve geniş burun kemeri, hipertelörizm, pitoz ve mikrognaati gibi yüz özellikleri sıklıkla

mevcuttur. Oküler malformasyonlar çoğunlukla eşlik eder. Ellerde hipoplastik veya eksik parmaklar ve sindaktili olabilir. Bu sendrom ile ilgili genotip-fenotip korrelasyonuna ilişkin literatür verisi çok azdır.

2. trimesterda anne serum testi birçok ülkede düşük riskli kadınların fetal anoploidi, nöral tüp defektleri ve diğer fetal anormallikler için taranmasında standart yaklaşımdır. Maternal serumda AFP,  $\beta$ -HCG ve konjuge olmamış östriol (uE3) düzeylerinin ölçülmesi ve bu değerlerin etkilenmiş bir gebelikteki maternal yaş-spesifik risk ile kombine edilerek hastaya özel risk yüzdesi belirlenmesini içerir(2). Trizomi 21 için gebelik haftası doğru belirlenmiş hastalarda %5 yalancı pozitiflik ile %69 sensitiviteye sahiptir. Optimal bir 2. trimester taraması için bir takım klinik değişkenin entegre edilmesi gereklidir. En önemlisi gestasyonel haftanın doğru belirlenmiş olmasıdır. Trizomi 21'e ek olarak fetal trizomi 18, Turner Sendromu, triploidi, Trizomi 16 mozaizm, fetal ölüm, Smith-Lemli-Opitz Sendromu ve steroid sülfataz eksikliğinde üçlü testte sonuçlar amniosentez yapılması açısından uyarıcı olabilir(5).

## OLGU

22 yaşında, gravida 1 parite 0 olan hasta kliniğimize 16. gestasyonel haftada başvurmuş ve antenatal takipleri kliniğimizde yapılmıştır. Dış merkezde 11. gestasyonel haftada yapılan ikili testinde nukal kalınlık 1,1 mm ve f- $\beta$ HCG 1,92 MoM, PAPP-A 0,62 MoM olarak saptanmış, ve düşük riskli olarak tespit edilmiştir. Kliniğimizde 16. gestasyonel haftada yapılan 2. trimester tarama testinde serum markerları AFP 0,76 MoM, uE3 1,04 MoM ve ve f- $\beta$ HCG 3,73 MoM olarak tespit edilmiş ve NTD riski 0,76; trizomi 21 riski 1/200 olarak belirlenmiştir. Aileye amniosentez önerilmiş, ancak aile kabul etmemiştir. Yapılan ultrasonografik incelemede fetal yapısal anomali izlenmemiştir. 32. gestasyonel haftada intrauterin gelişme geriliği başlamıştır. Yaklaşık olarak 3-4 hafta simetrik gelişme geriliği devam etmiştir. 37. gestasyonel haftada nonreaktif NST ve fetal distress endikasyonları ile sezaryen yapılan hastanın 2080 gr (<3p) ve 45 cm boyunda (<3p), baş çevresi 31 cm (<3p) olan

erkek bebek doğurtulmuştur.(Resim 1)

Resim 1:



Yenidoğanın fenotipik olarak hafif bir dismorfik görünümü olması, 2. trimester tarama testinin yüksek riskli çıkması ve yoğun aile anksiyetesi üzerine karyotipleme yapılmıştır. Periferik kandan konvansiyonel sitogenetik yöntem ile yapılan genetik incelemede 46,XY, del (13)(q12;q14) saptanmıştır. Bebek, 2 aylık iken bilateral inguinal herni tanısı ve 6. ayında sol gözde retinoblastom tanısı ile iki kez opere olmuştur. Yapılan ekokardiyografide yenidoğanda eser mitral yetmezlik saptanmıştır. Halen retinoblastom açısından takibi devam etmektedir. 9 aylık bebeğin boy, kilo ve baş çevresi persantilleri <3p olarak devam etmektedir. İşitme testi ve algısı ayına göre normal olarak saptanmıştır. Periferik kanda yapılan G-bant incelemesinde maternal (22 yaş) ve paternal (30 yaş) karyotip normal saptanmıştır. (Resim 2)

Resim 2:



## TARTIŞMA

Serum plasenta proteinleri güncel yaklaşımda başlıca fetal kromozom hastalıkları

açısından riskli gebe grubunu tespit etmek ve kötü perinatal sonuçların öngörüsü amacı ile kullanılmaktadır(6). Fetusta bulunan kromozom hastalığı (özellikle trizomiler) plasental villus yapısında patolojilere yol açarak maternal serum plasenta düzeyini etkilemektedir(7,8). Üçlü test ikinci trimesterde anoploidi fetüsleri tanımlamak için gebeye uygulanan bir tarama testidir(9). 2. trimester taramasında  $\beta$ -HCG'nin AFP'ye göre kromozomal anomali saptamada daha üstün olduğu belirtilmiştir(5,10).

HCG, plasenta tarafından üretilen,  $\alpha$  ve  $\beta$  alt ünitelerine sahip glikoprotein yapıda bir moleküldür. Alt üniteler maternal serumda birlikte bulunduğu gibi, serbest bir şekilde de ve ayrıca bu alt ünitelerin degradasyon ürünleri olarak da bulunur(5,11). HCG ve serbest  $\beta$ -HCG 8-10. gestasyonel haftalarda en yüksek değerlerine ulaşırken, serbest  $\alpha$ -HCG gebeliğin geç dönemlerine kadar en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşmaz (12). 2.trimesterde  $\alpha$  ve  $\beta$  serbest alt üniteleri tanıyan kitler olsa da,  $\beta$  ünitesini tanıyan antikörlerin kullanımının daha üstün olduğu görülmüştür. Fetal hidrops ve/veya kistik plasenta durumlarında maternal serumda HCG belirgin olarak yükselmektedir. Bu sadece Trizomi 21 için değil, Triploidi(13), Turner Sendromu(14) ve hidropsun diğer nedenleri için de geçerlidir(15). Trizomi 21 olgularının hepsinde hidrops olmaması ancak nukal kalınlığın artmış olmasına dayanarak, maternal serumda HCG yükselmesi fetal sıvı hemostazında bir sorun ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, ancak yine de bu mekanizmalar tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir(16). 1.trimester tarama testi gebeliğin 11-14. haftaları arasında yapıp ense kalınlığı, serbest  $\beta$ -HCG ve PAPP-A ölçümlerini içerir. Kromozomal anomali, özellikle de trizomi 21 için %5 yanlış pozitif hızı ile %85 oranında sensitiviteye sahiptir(17). Olası bir anomalinin erken tanısına ve yapılacak invaziv işlemin erken planlanmasına olanak sağladığından ve ayrıca sadece biyokimyasal markerlar olarak değerlendirildiğinde 2. trimester taraması ile sensitiviteyi benzer olduğu için 1. trimester taraması daha üstün kabul edilmektedir. Üstelik ultrasonografik incelemede nazal kemiğin de değerlendirmeye eklenmesi ile trizomi 21 için sensitivitesi %95'e çıkmaktadır(17). Ancak ense kalınlığı bakılması için eğitilmiş bir

personel ve uygun fetal pozisyonun yakalanması için daha fazla zaman gerektirmesi dezavantajdır. Pratiğimizde genel yaklaşım ilk trimester tarama yapılan olgularda ayrıca üçlü teste gerek olmadığı yönündedir. Ancak İkili test açık nöral tüp defektlerini tanımlayamadığı için 2. trimesterde MSAFP değerleri bakılabilir. Bu olguda ense kalınlığı ölçümü tarafımızdan yapılmadığı ve ölçümün ultrasonografik resmi görülmediğinden ve ayrıca açık nöral tüp defekti taraması yapılması amacı ile 2. trimester taraması istenmiştir.

13q delesyonu kromozom 13 uzun kolunda kısmi eksilmeden kaynaklanan geniş bir klinik spektrumu ile karakterizedir. Başlıca klinik özellikler, mental retardasyon, gelişme geriliği, kraniofasial dismorfî ve çeşitli doğumsal defektler vardır(18). Olgumuzda ise prenatal usg'de herhangi bir sorun tespit edilmemişti. Doğum sonrasında yüzde minimal bir dismorfizm görülmesi ve olgumuzun 2. trimester tarama testinde yüksek risk grubunda olması nedeniyle pediatrik önerisi sonrasında genetik analiz yapıldı. Sonucunda 13q delesyon sendromu tespit edildi. Olgumuzda 2. Trimester tarama testi sonrasında önerilmiş olan amniosentez yapılabilsen tanı daha prenatal dönemde konulacaktı. Bu durumda doğum sonrasında genetik çalışma için bizleri alerte edecek herhangi bir fenotipik patolojinin bulunmasına gerek kalmadan hatta bazen hayati önemi olabilen ve genetik defektlere eşlik edebilecek diğer patolojilerin araştırılması sağlanacaktır. Özetle, maternal serum proteinlerini değerlendirerek yapılan 2. trimester prenatal tarama, obstetri pratiğinde çok önemli bir role sahiptir. İlk trimester ultrasound ve tarama testlerinin gelişmesi ile hastaların bir kısmının daha erken tarama programına girip üçlü test kullanımının azaldığı düşünülebilir. Ancak tarama programlarının daha da gelişmesi ile 1. ve 2. trimester testlerinin entegrasyonu ile tek bir risk oranının belirlenmesi mümkün olan en iyi tarama seçeneği olabilir. 2. trimester maternal serum belirteçlerinin olgumuzda (özellikle serbest  $\beta$ HCG) yüksek değerlerde olmasının sebebi 13q delesyon sendromu olabilir mi? Bu yüksekliğe sebebiyet verebilecek başka bir neden tespit edilememesinden dolayı bu fikrimizde haklı olabileceğimizi düşündük. Bu nedenle ikinci trimester tarama testi toplumda çok ender görülen bazı kromozomal hastalıklar için de klinisyen

**KAYNAKLAR**

1. Erdemoglu M, Kale A. Genetik amaçlı amniosentez uygulanan 183 olgunun prospektif analizi. *Dicle Tıp dergisi*. 2007;34(3):170-5
2. Tunçbilek E, Utine E. Toplumda genetik hastalıklar ve prenatal tanı; In: Kişnişçi H., Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi; Güneş Kitabevi, 2008:695-699.
3. Hall J. Chromosomal clinical abnormalities. In: Behrman RE, Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition. Saunders, 2004:382-391.
4. Buad O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, Desjardins L, Turleau C, Doz F. Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion. *Clin Genet* 1999;55:478-482
5. P.A. Benn, *Clinica Chimica Acta* 2002;323:1-16
6. Madazlı R. Plasenta proteinleri ve klinik kullanım; Plasenta; Nobel Tıp Kitabevi, 2008:159-169
7. Roberts L, Sebire NJ, Fowler D, ve ark. Histomorphological features of chorionic villi at 10-14 weeks in gestation in trisomic and chromosomally normal pregnancies. *Placenta*; 2000; 21:678-683.
8. Rozovski U, Grosman AJ, Bar-Shira A ve ark. Genome wide expression analysis of cultured trophoblast with trisomy 21 karyotype. *Hum Reprod*; 2007; 22:2538-2545.
9. Reynolds T. The triple test as a screening technique for down syndrome: reliability and relevance. *Int J Womens health*. 2010;2:83-8
10. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987;7:623 - 30.
11. Parrot AM, Sriram G, Liu Y, Mathews MB. Expression of Type II Chorionic Gonadotropin Genes Supports a Role in the Male Reproductive System. 2011 Jan;31(2):287-99
12. Ozturk M, Bellet D, Manil L, Hennen G, Frydman R, Wands J. Physiological studies on human chorionic gonadotropin (hCG), ahCG, and hhCG as measured by specific monoclonal immunoradiometric assays. *Endocrinology* 1987;120: 549-58.
13. Benn PA, Gainey A, Ingardia CJ, Rodis JF, Egan JFX. Second trimester maternal serum analytes in triploid pregnancies: correlation with phenotype and sex chromosome complement. *Prenat Diagn* 2001;21:680-6.
14. Saller DN, Canick JA, Schwartz S, Blitzner MG. Multiplemarker screening in pregnancies with hydropic and non-hydropic Turner syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992;67: 1021-4.
15. Saller DN, Canick JA, Oyer CE. The detection of non-immune hydrops through second-trimester maternal serum screening. *Prenat Diagn* 1996;16:431- 5.
16. Chard T. Biochemistry and endocrinology of the Down's syndrome pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 1991;626:580- 96.
17. Cicero at al. Sonographic Markers of Fetal Aneuploidy-A Review. *Placenta*, 2003; 24:88-98.
18. Quelin C, Bendavid C, Duborg C at al. Twelve new patients with 13q deletion syndrome: Genotype-phenotype analyses in progress. *EJMG*; 2009;52(1):41-6