

OLGU BİLDİRİMİ

Prenatal Mozaik Trizomi 17'li Yeni Bir Olgu*

Serdar ŞAHİNTÜRK¹, Mehmet TÜRE¹, Tuna GÜLTEN¹, Şakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ²,
Tahsin YAKUT¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa.

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

ÖZET

Mozaik trizomi 17 nadir görülen otozomal trizomilerden olup literatürde sadece 30 olguda bildirilmiştir. Olguların büyük çoğunluğu “chorionic villus sampling” (CVS) ve amniyosentez materyallerinden yapılan prenatal genetik analizlerde saptanmış olup klinik bulgular son derece değişkendir. Burada sunduğumuz olgunun prenatal dönemde ultrasonografik takibinde lateral ventriküllerde sınırda ventrikülomegali saptandı ve amniyosentez yapıldı. Sitogenetik analiz ile karyotip 47,XX,+17[5]/46,XX[35] olarak saptandı. Yapılan FISH analizi ile mozaik trizomi 17 karyotip bulgusu doğrulandı (nuc ish(RARA×3,PML×2)[30/100], (TP53×3)[35/100]). Termde spontan vajinal yolla doğan olgunun fizik muayenesinde ve transfontanel ultrasonografisinde herhangi bir dismorfik bulgu ya da konjenital anomali saptanmadı. Periferik kandan postnatal olarak yapılan kromozom analizinde karyotip 46,XX olarak saptandı. Periferik kandan ve yanak mukozasından lokus spesifik probalar ile yapılan FISH analizinde de mozaik saptanmadı (nuc ish(RARA,PML)×2[200],(TP53×2)[200]). Prenatal tanıda nadir görülen mozaik trizomi 17 saptanan olgumuz, ileride karşılaşılabilecek benzer olgularda ailelere verilecek genetik danışmanlık açısından katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Mozaikizm. Prenatal tanı. Trizomi 17.

A Novel Prenatal Mosaic Trisomy 17 Case

ABSTRACT

Mosaic trisomy 17 is rarely observed and about 30 cases have been reported so far. Most of the cases have been identified by genetic diagnostic analysis of chorionic villus sampling (CVS) and amniotic fluid in the prenatal period. Clinical manifestations are extremely variable. In the case presented here, due to the size of lateral ventricles was seen at the upper limit of normal range in the prenatal ultrasonographic investigation, amniocentesis was performed and the karyotype was found as 47,XX,+17[5]/46,XX[35]. This mosaicism was confirmed by FISH analysis also (nuc ish(RARA×3,PML×2)[30/100],(TP53×3)[35/100]). The baby was born by spontaneous vaginal delivery at term. No dysmorphic feature or congenital anomaly has been observed in the physical examination or in trans-fontanel ultrasonographic examination. Peripheral blood karyotype was found 46,XX. The mosaicism was not diagnosed in FISH analysis of peripheral blood and buccal mucosa samples using specific probes, too (nuc ish(RARA,PML)×2[200],(TP53×2)[200]). This case report demonstrating uncommon mosaic trisomy 17 would be useful to give genetic counseling to the families having similar cases in the future.

Key Words: Mosaicism. Prenatal diagnosis. Trisomy 17.

Trizomi 17 mozaikizmi nadir görülen bir otozomal trizomi olup klinik bulguları değişkenlik gösterir¹⁻⁵. Literatürde şu ana kadar 30 olgu bildirilmiştir. Bazı olgular fenotipik olarak normaldir. Bazı olgularda ise ağır multipl konjenital anomaliler ve çeşitli dismorfik özellikler bildirilmiştir¹⁻⁵. Prenatal dönemde trizomi

17 mozaikizmi gözlenen olgulardan termine edilmeyenlerin tamamının postnatal dönemde yapılan periferik kandan kromozom analizleri normal olarak bildirilmiştir¹. Ancak bunlardan 9 tanesinde periferik kan dışında değişik dokularda, değişik oranlarda trizomi 17 mozaikizmi saptanmıştır. Dokularında trizomi 17 mozaikizmi saptanan bu 9 olgunun tamamında postnatal dönemde konjenital anomali ya da çeşitli dismorfik özellikler saptanmıştır. Postnatal dönemde konjenital anomali veya dismorfik özellik saptanan olguların sadece birinde incelenen farklı dokularda (periferik kan, deri ve yanak mukozası) trizomi 17 mozaikizmine rastlanmamıştır¹.

Burada literatürde nadir olarak gözlenen mozaik trizomi 17 saptanan olgumuzu sunduk.

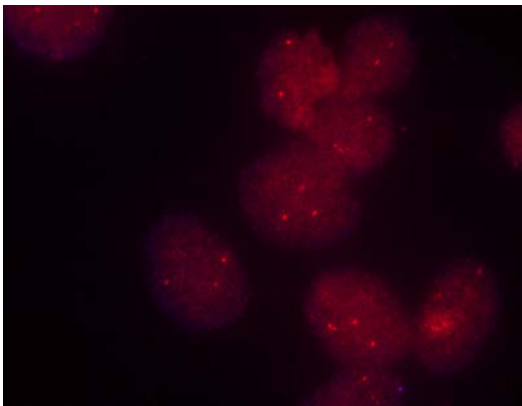
* 10. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi'nde sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 21.03.2013
Kabul Tarihi: 25.07.2013

Dr. Tahsin YAKUT
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa.
Tel: 0 224 295 43 71
e-Posta: tyakut@uludag.edu.tr

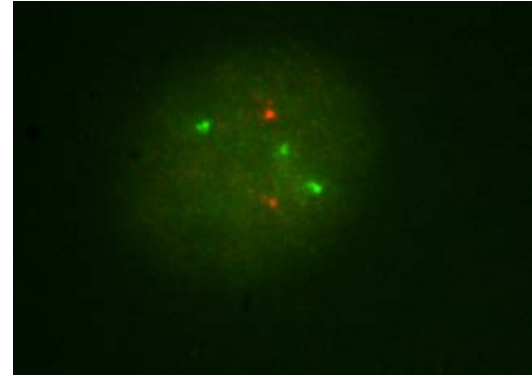
Olgu

Sunulan olgu 22 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ikinci yaşayanıdır. 2 yaşında sağlıklı bir erkek kardeşi vardır ve aile hikayesinde özellik bulunmamaktadır. 21. gestasyonel haftadaki ultrasonografik incelemesinde sınırdan ventrikülomegali (11 mm) saptanması nedeni ile 22. gestasyonel haftada amniyosentez yapılarak kromozom analizi amacıyla tarafımıza yönlendirilen olgunun konvansiyonel sitogenetik analizinde 47,XX,+17[5]/46,XX[35] karyotip kuruluşu saptandı. Olguya 15q22/17q21.1 (LSI PML SpectrumOrange/LSI RARA SpectrumGreen Dual Color, Dual Fusion) bölgelerini işaretleyen lokus spesifik proba yapılan FISH analizinde %30 oranında 17. kromozoma ait 3 sinyal saptanırken (nuc ish (RARA×3,PML×2)[30/100]), 17p13.1 (LSI p53 SpectrumOrange) bölgesini işaretleyen lokus spesifik proba yapılan FISH analizinde %35 oranında 17. Kromozoma ait 3 sinyal saptandı (nuc ish (TP53×3) [35/100]) (Şekil 1-2). Olgunun ailesine genetik danışma verildi ve aile gebeliğinin devamına karar verdi. İlerleyen gebelik haftalarındaki takibinde ek bir anomali ile karşılaşılmayan ve 39. gestasyonel haftada spontan vajinal yol ile doğan olgunun doğum kilosu 2875 gr (10-25 persentil), boyu 50 cm (50-75 persentil), baş çevresi 34 cm (25-50 persentil) olarak saptandı. Rutin laboratuvar tetkiklerinde indirekt hiperbilirubinemi saptanması nedeniyle takip ve tedavisi yapılan olgunun transfontanel ultrasonografisinde ise herhangi bir anomali saptanmadı. 13 günlük iken yapılan fizik muayenede herhangi bir konjenital anomali ya da dismorfik özellik gözlenmeyen olgunun periferik kandan yapılan kromozom analizinde 40 metafaz incelendi ve 46,XX normal kromozom kuruluşu saptandı. Periferik kandan ve yanak mukozasından 17. kromozomun 17q21.1 ve 17p13.1 bölgelerini işaretleyen lokus spesifik problemlerle yapılan FISH analizleri de normal olarak gözlemlendi (nuc ish(RARA,PML)×2[200], (TP53×2)[200]) (Şekil 3-4).



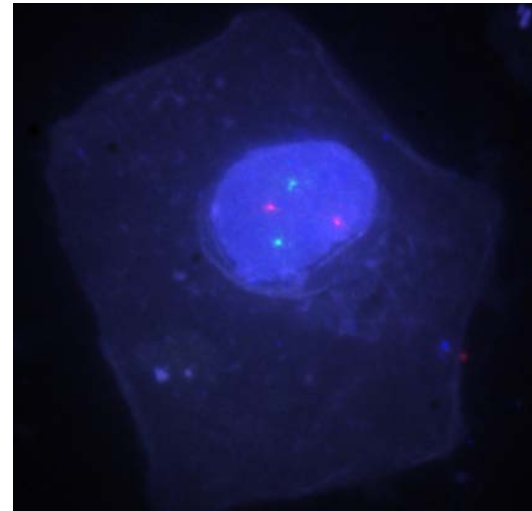
Şekil 1:

Amniosit kültüründen “LSI p53 (17p13.1) SpectrumOrange Probe” ile yapılmış FISH analizi; 17p13.1 bölgesi kırmızı olarak işaretlidir ve mozaik trizomi 17 görülmektedir.



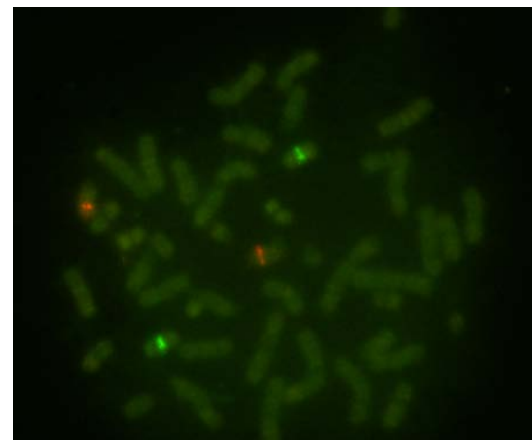
Şekil 2:

Amniosit kültüründen “LSI PML/RARA Dual Color, Dual Fusion Translocation Probe Set” ile yapılmış FISH analizi; 17q21.1 bölgesi yeşil, 15q22 bölgesi kırmızı olarak işaretlidir ve trizomi 17 görülmektedir.



Şekil 3:

Sunulan olgunun yanak mukozasından “LSI PML/RARA Dual Color, Dual Fusion Translocation Probe Set” ile yapılmış FISH analizi; 17. kromozom diploid yapıdadır.



Şekil 4:

Sunulan olgunun periferik kanından “LSI PML/RARA Dual Color, Dual Fusion Translocation Probe Set” ile yapılmış FISH analizi; 17. Kromozom diploid yapıdadır.

Tartışma

Anöploidi spontan düşüklerde sık görülen bir bulgu olmasına rağmen canlı doğumlarda daha az görülmektedir. Klinikte gebeliklerin yaklaşık olarak %5'inde anöploidi saptanmaktadır². Literatürde abortuslarda ve canlı doğumlarda yapılmış tüm kromozomlara ait monozomi ve trizomi çalışmalarına göre otozomal trizomiler içinde sadece 13, 18 ve 21. kromozomlara ait full trizomiler doğumda yaşamla bağdaşmaktadır¹. 8, 9, 14, 20 ve 22. kromozomlara ait trizomiler ise genellikle mozaik formda yaşamla bağdaşmaktadır¹. Bunların dışındaki mozaik ya da full otozomal trizomiler erken gebelik dönemlerinde kaybedilirler¹.

Full trizomi 17 spontan abortuslarda %0.1 oranında gözlenmiştir fakat intrauterin letalitesi ile uyumlu olarak canlı doğumlarda hiçbir zaman saptanmamıştır^{1,2}. Mozaik trizomi 17 nadir görülen bir otozomal trizomidir ve literatürde sadece 30 olguda bildirilmiştir. Bu olguların büyük çoğunluğu prenatal tanı olarak amniyosentez ve "chorionic villus sampling" (CVS) materyallerinden yapılan karyotip analizleri sırasında saptanmıştır. Bildirilen tüm olgulardan termine edilmeyenlerin postnatal dönemde periferik kan lenfosit kültürlerinden yapılan kromozom analizleri normal karyotip kuruluşu olarak saptanmıştır¹. Postnatal dönemde fenotipik olarak normal olan olguların periferik kan lenfosit kültürü dışında değişik dokularından yapılan kromozom analizlerinde trizomi 17 mozaizmi saptanmazken doğumda multipl konjenital anomalisi ya da çeşitli dismorfik özellikleri bulunan olguların cilt ve yanak mukozası gibi dokularından yapılan kromozom analizlerinde değişik oranlarda trizomi 17 mozaizmi saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda trizomi 17 oranının olgudan olguya ve dokudan dokuya değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Doğumda tamamen normal olan ve çeşitli dokulardan yapılan kromozom analizlerinde trizomi 17 mozaizmi saptanmayan olgularda ekstra embriyonik dokulara sınırlı bir trizomi 17 mozaizmi olabileceği düşünülmüştür^{1,2}.

Mozaik trizomi 17 ile ilgili karakteristik bir klinik tablodan bahsetmek mümkün değildir. Literatürde bildirilen olguların fenotipik özellikleri son derece değişkendir. Bazı olgular postnatal olarak tamamen normal olurken bazı olgularda çoklu konjenital anomaliler ve çeşitli dismorfik özellikler saptanmıştır¹⁻⁵. Dismorfik yüz özellikleri (fasial asimetri, mikrognati, retrognati, geniş alın, hipertelorizm), kardiyak anomaliler (atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, Fallot tetralojisi, tek ventrikül, trunkus arteriozus, atrioventriküler stenoz), ekstremitte asimetrisi, intrauterin büyüme geriliği, postnatal büyüme-gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik, tek palmar çizgi, serebellar anomaliler, işitme kaybı, hipotoni, postaksiyel polidaktili, ventrikülomegali, uzun QT ve supraventriküler taşikardi literatürdeki mozaik trizomi 17 olgularında

saptanan klinik bulgulardır¹. Prenatal ultrasonografik incelemede herhangi bir anomali saptanmayan olgularda postnatal kliniğin büyük olasılıkla normal olacağı düşünülmektedir. Ultrasonografik incelemede özellikle intrauterin büyüme geriliği, serebellar hipoplazi veya vücut asimetrisi gibi anomaliler saptanmışsa postnatal kliniğin anormal olacağı düşünülebilir^{1,2}. Mozaik trizomi 17 olgularındaki fenotipik çeşitliliğin nedenleri; full trizomi 17'nin çok erken embriyonik dönemde letal olması sonucunda bildirilen trizomi 17 olgularının tamamının mozaik yapıda olması ve bu olgularda hafiflemiş klinik bulguların ortaya çıkması, dokuya spesifik mozaizmsiz görülməsi, mozaizmsiz derecesinin olgudan olguya çok fazla farklılık göstermesi, mozaizmsiz derecesi ile klinik bulguların ağırlığı arasında korelasyon olmaması, bildirilen birçok olgunun fetüs olması nedeni ile malformasyon ve dismorfik bulgu açısından değerlendirilmesinin zor olması, diğer mozaik kromozomal anomalilerde olduğu gibi mozaizmsiz derecesinin zamanla azaldığının düşünülmesi, herediter motor ve sensoriyel nöropati (HMSN1) dışındaki 17. kromozomun segmental trizomilerinin karakteristik klinik bulgular sergilememesi olarak sıralanabilir².

Literatürdeki 9 olguda değişik dokularda trizomi 17 mozaizmi saptanmasına rağmen periferik kan lenfositlerinden yapılan karyotip analizlerinin normal olarak gözlenmesi trizomi 17 hücrelerinin periferik kanda tolere edilemediğini ve negatif seleksiyona uğradığını ya da kültür işlemleri sırasında kaybolduğunu düşündürmüştür. Daha sonra SNP array gibi yöntemlerle kültür edilmemiş periferik kandan izole edilen DNA ile yapılan çalışmalarda da trizomi 17 lehine bulgu gözlenmemesi bunun bir kültür artefaktından değil trizomi 17'li hücrelerin normal hücrelere karşısındaki *in vivo* büyüme dezavantajından ve negatif seleksiyona uğramalarından kaynaklandığını düşündürmüştür¹. Aynı şekilde mozaik trizomi 20 ve Pallister-Killian sendromu gibi mozaik sitogenetik anomalilerde de anormal lenfositlerin normal lenfositlere kıyasla büyüme dezavantajı gösterdiği ve postnatal olarak lenfositlerden yapılan karyotip analizlerinin normal olarak saptanabildiği bildirilmiştir. Prenatal olarak trizomi 20 mozaizmi saptandığında doğumda anomali görülme ihtimali %6.5'tir ve tanı doku fibroblastlarında nadiren doğrulanabilmesine rağmen periferik kanda sadece bir olguda doğrulanabilmiştir⁶. Trizomi 20 mozaizminde de karakteristik bir klinik tablo gözlenmemiştir ve fenotipik özellikler son derece değişkendir. Prenatal ultrasonografik bulguları çok belirgin olan ve postnatal klinik bulguları son derece karakteristik olan Pallister-Killian sendromunda da dokuya spesifik mozaizmsiz gözlenmiştir. Bu sendromda amniyosentez materyallerinden yapılan analizlerde %100 oranında saptanan 12p tetrazomisi dokularda daha düşük oranlarda saptanabilirken kan lenfositlerinde çok düşük oranlarda saptanabilmekte ya da hiç saptanamayabilmektedir⁷.

Literatürde bildirilen ve prenatal analizlerinde mozaik trizomi 17 saptanan bir olguda prenatal olarak Fallot tetralojisi, postnatal olarak ise ek olarak mikrognati gibi dismorfik özellikler saptanmasına rağmen genetik analizlerinde değerlendirilen dokuların (periferik kan, deri ve yanak mukozası) hiçbirinde trizomi 17 mozaisizmine rastlanmamıştır. Bu da saptanan anomalilerin trizomi 17 ile ilişkisiz olarak gözlendiğini ya da test edilmemiş dokularda trizomi 17 mozaisizmi olabileceğini düşündürmüştür¹. Literatürdeki birkaç olguda plasental mozaisizm bildirilmiş ve bunun fenotipik bir anomaliye neden olmadığı gözlenmiştir^{2,4}. Literatürdeki diğer bir olguda ise periferik kandaki öploid hücre serilerinden yapılan analizlerde maternal uniparental dizomi saptanmış ancak bu olguda herhangi bir anormal klinik bulgu saptanmamıştır⁴.

Amniyosentez veya CVS materyallerinden yapılan genetik analizlerde mozaik trizomi 17 saptandığı zaman postnatal klinik sonucu önceden kestirmek mümkün değildir. Doğacak çocuk tamamen normal olabileceği gibi konjenital anomaliler ve dismorfik özellikler de gözlenebilir. Ayrıntılı prenatal ultrasonografik inceleme postnatal klinik hakkında yol gösterici olması açısından önem taşımaktadır. Ailelere bütün olasılıklar anlatılarak ayrıntılı prenatal genetik danışma verilmelidir.

Kaynaklar

1. Daber Robert D, Chapman Kimberly A, Ruchelli E, Kasperski S, Mulchandani S, Thiel Brian D, Hakonarson H, Zackai Elaine H, Conlin Laura K, Spinner Nancy B. Mosaic Trisomy 17: Variable Clinical and Cytogenetic Presentation. *Am J Med Genet* 2011;155A(10):2489-95.
2. Utermann B, Riegel M, Leistritz D, Karall T, Wisser J, Meisner L, Fauth C, Baldinger R, Johnson J, Erdel M, Taralczak M, Pauli Richard M, Baumer A, Schinzel A, Kotzot D. Pre- and Postnatal Findings in Trisomy 17 Mosaicism. *Am J Med Genet* 2006;140A:1628-36.
3. Terhal Paulien A, Sakkers R, Hochstenbach R, Madan K, Rabelink G, Sinke R and Giltay J. Cerebellar Hypoplasia, Zonular Cataract, and Peripheral Neuropathy in Trisomy 17 Mosaicism. *Am J Med Genet* 2004;130A:410-4.
4. Geunardi M, Tozzi C, Pomponi Maria G, Stagni Maria L, Monica Matteo D, Scarano G, Calvieri F, Torrisi L and Neri G. Mosaic Trisomy 17 in amniocytes: phenotypic outcome, tissue distribution and uniparental disomy studies. *European Journal of Human Genetics* 1999;7:421-6.
5. Lesca G, Boggio D, Bellec V, Magaud J. P and Till M. Trisomy 17 Mosaicism in Amniotic Fluid Cells not Found at Birth in Blood but Present in Skin Fibroblasts. *Prenat Diagn* 1999;19:263-5.
6. Velissariou V, Antoniadi T, Gyftodimou J, Bakou K, Grigoriadou M, Christopoulou S, Hatzipouliou A, Donoghue J, Karatzis P, Katsarou E and Petersen Michael B. Maternal uniparental isodisomy 20 in a foetus with trisomy 20 mosaicism: clinical, cytogenetic and molecular analysis. *European Journal of Human Genetics* 2002;10:694-8.
7. Choo S, Teo S. H, Tan M. H, Yong H, Ho L. Y. Tissue-Limited Mosaicism in Pallister-Killian Syndrome-A Case in Point. *Journal of Perinatology* 2002;22:420-3.