



Atipik Yüz Görünümü ve Zeka Geriliği Olan Bir Olguda Homolog Olmayan İki Kromozomun Her İki Eşleri Arasındaki Translokasyonun [t(16;19)(q24;q12)x2] Varlığı

The Presence of Translocation [t(16;19)(q24;q12)x2] between Two Copy of Non-Homologous Chromosomes in a Case with Atypical Facial Appearance and Mental Retardation

Nilgün Tanrıverdi¹, Ayfer Pazarbaşı¹, Dilara Süleymanova Karahan¹, İlker Güney², Deniz Taştemiş³, Erdal Tunç¹, Osman Demirhan¹, Özlem Hergüner⁴.

¹Cukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı ve ⁴Pediyatrik Nöroloji Bilim Dalı. ADANA

²Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, AYDIN

³Adiyaman Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, ADIYAMAN

Cukurova Medical Journal 2013; 38 (3): 540-545.

ABSTRACT

Purpose: Mental retardation is a common handicap (2-3% of the general population) with an unknown cause in more than 50% of mentally retarded patients. Important causes are chromosome abnormalities which are detectable in 4-28% of cases, depending on the patient selection and techniques used. Aim of the study was to determine possible association between atypical facial appearance, mental retardation and the translocation [t(16;19)(q24;q12)x2] between two copy of non homolog chromosomes.

Materials and Methods: Chromosomal analysis of peripheral blood lymphocytes from the proband and her family were performed with standart protocols at the Cukurova University hospital in Turkey.

Results: We assessed the second and third generation of the family in which the translocation between chromosomes 16 and 19 segregates: one of the three progenies with the karyotype 46,XY, t(16;19)(q24;q12) was heterozygote for the translocation and presented normal phenotype. One of the three progenies with the karyotype 46,XY presented normal phenotype also and the third with the karyotype 46,XY [t(16;19)(q24;q12)x2] was the proband. The parents were consanguinous, heterozygote for the translocation, and presented normal phenotype.

Conclusions: Atypical facial appearance and mental retardation could be associated with the homozygote translocation. These findings can be used in clinical genetics and may be used as an effective tool for reproductive guidance and genetic counseling.

Key Words: Atypical facial appearance, Chromosomes 16 and 19, Translocation, Mental retardation

ÖZET

Giriş: Zeka geriliği, genel popülasyonda %2-3 gibi oldukça yüksek bir oranda bulunan ve vakaların %50'sinden fazlasında sebebi bulunamayan bir sağlık problemdir. En önemli nedenlerinden birisi kromozom düzensizlikleri olup hasta seçimi ve kullanılan yöntemlere bağlı olarak zeka özürli vakaların %4-28'inde saptanmaktadır. Özellikle, kromozomların subtelerik bölgelerinde gözlenen yeniden düzenlenmeler, zeka geriliği ve/veya malformasyon sendromlarında en önemli neden olarak kaydedilmiştir. Bu çalışmada, anormal yüz görünümü ve zeka geriliği ile homolog olmayan kromozomların her iki eşleri arasında görülen translokasyon [t(16;19)(q24;q12)x2] arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda ÇÜ Balcalı Hastanesi Pediatrik Nöroloji polikliniğinden anormal yüz görünümü ve zeka geriliği tanısı ile Anabilim Dalımız Genetik laboratuvarına kromozom analizi için gönderilen 15 yaşındaki kız çocuğunun 72 saatlik lenfosit kültürü standart protokollere uygun olarak yapıldı.

Bulgular: Yapılan kromozom analizinde hastanın, 16. ve 19. kromozomlarının her iki eşleri arasında dengeli homozigot translokasyona [t(16;19)(q24;q12)x2] sahip olduğu bulundu. Buna göre, ebeveynlerin de karyotip analizleri yapıldı. Annenin ve babanın bu translokasyonu heterozigot olarak taşıdığı belirlendi.

Sonuç: Çok nadir olarak gözlenen homozigot dengeli translokasyonun [t(16;19)(q24;q12)x2] varlığı indeks olguya ebeveynlerden geçmiş olup, bu yeniden düzenlenmenin hem homozigot halde olması hem de subtelomerik bölgede gerçekleşmesi nedeni ile anormal yüz görünümü ve zeka geriliğinin geliştiği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Atipik yüz görünümü, Kromozom 16 ve 19, Translokasyon, Zeka geriliği.

GİRİŞ

Dengeli yeniden düzenlenmeler, taşıyıcı bireylerde klinik bir belirti vermeden bulunmaları; ancak sonraki nesle dengesiz geçiş göstererek fenotipik anomalilere yol açmaları ile tanımlanan yeniden düzenlenmelerdir. Bu olgularda yeniden düzenlenmenin ilk olarak meydana geldiği bireyde genetik materyal kaybı olmadığı için fenotipik olarak önemli bir değişiklik meydana gelmez. Ancak sonraki nesle geçiş sırasında meydana gelen mayoz bölünme ve fertilizasyon olayları yeniden düzenlenmiş materyalin dengesiz geçişine neden olurlar. Bu durum da sonraki nesilde fenotipik anomalilere yol açar^{2,4,12}.

Zeka geriliği, genel popülasyonda %2-3 gibi oldukça yüksek bir oranda bulunan ve vakaların %50'sinden fazlasında sebebi bulunamayan bir sağlık problemdir. En önemli nedenlerinden birisi kromozom düzensizlikleri olup hasta seçimi ve kullanılan yöntemlere bağlı olarak zeka özürü vakaların %4-28'inde saptanmaktadır. Özellikle, kromozomların subtelomerik bölgelerinde gözlenen yeniden düzenlenmeler, zeka geriliği ve/veya malformasyon sendromlarında en önemli neden olarak kaydedilmiştir⁴.

16 ve 19. kromozomlar arasında dengeli translokasyon durumu, literatürde sıkça rastlanmış bir durum değildir. Ender olarak kaydedilmiş bazı olgularda translokasyon ancak FISH tekniği ile tespit edilebilecek büyüktedir^{1,2}. Dolayısıyla 16 ve 19. kromozomlar arasında standart sitogenetik yöntem ile tespit edilebilecek büyüklükteki dengeli yeniden düzenlenmelerin bulunması ve bunların

klinik sonuçlarının ortaya konması literatür açısından yeni bir durumdur. Hasta seçimi ve kullanılan yöntemlere bağlı olarak zeka özürü vakalarının %4-28'inde kromozom düzensizlikleri saptanmaktadır⁴. Buna bağlı olarak dengeli translokasyonlar ile zeka geriliği arasında da istatistiksel bir ilişki kurulmuştur. Buna göre, zeka geriliği olgularının % 1.5'inden dengeli translokasyonlar sorumludur⁹. Zeka geriliğinin, genel popülasyonda %2-3 gibi oldukça yüksek bir oranda bulunması ve vakaların %50'sinden fazlasında sebebi bulunamayan bir sağlık problemi olması, dengeli translokasyonların etiyolojik faktör olarak önemini arttırmaktadır⁴.

VAKA RAPORU

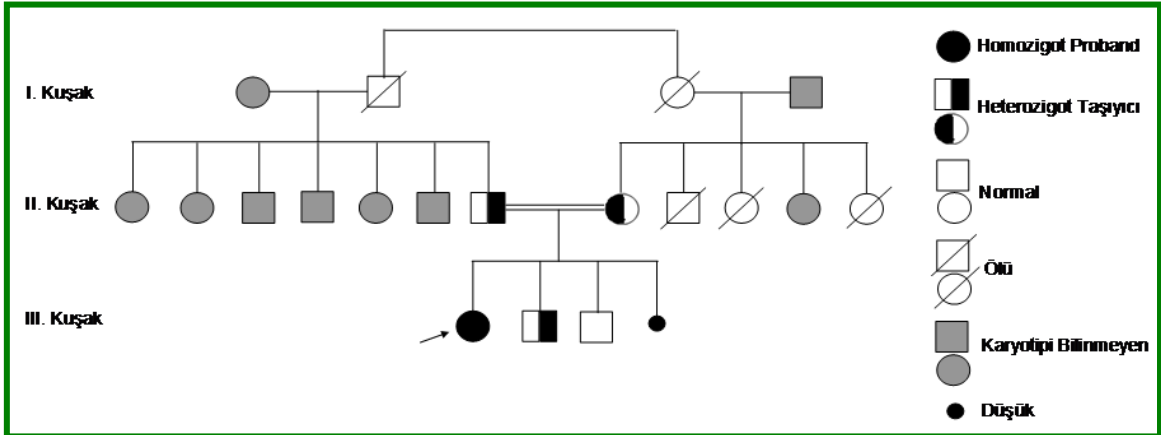
Proband özürü olma durumundan kaynaklanan sosyal haklardan faydalanmak üzere, durumunu belirten rapor alma istemiyle Ç.Ü. Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesine başvurmuştur. Bu kapsamda öncelikli olarak pediatrik nöroloji bilim dalına başvurmuştur. Yapılan ilk incelemelerden sonra hastaya atipik yüz görünümü ön tanısı konmuştur (Şekil 1). Hastada gözlenen fenotipik bulgular; atipik yüz görünümü, ense-saç çizgisinde düşüklük, kafatasının ön-arka çapında kısalık, blefarofimozis, antevort burun delikleri, basık burun kökü, asimetrik göğüs kafesi, 4 ve 5. parmaklarda kısalık, ayaklarda inversiyon, plantar fleksiyon, abdüksiyon (pes equinovarus), vertebral anomaliler (skolyoz) ve diş anomalileri tespit edilmiştir. Bunların yanında hastada mental retardasyon ve hipotelorizm saptanmıştır.



Şekil 1. Hastada gözlenen klinik bulguların fotografik görüntüleri. Fotoğraflarda atipik yüz görünümü, ense-saç çizgisinde düşüklük, kafatasının ön-arka çapında kısalık, blefarofimozis, antevort burun delikleri, basık burun kökü, 4 ve 5. parmaklarda kısalık, ayaklarda inversiyon, plantar fleksiyon, ve abdüksiyon (pes equinovarus) durumları görülmektedir.

Bu fenotipik değişimlerden dolayı hasta, sitogenetik inceleme yapılması için Ana Bilim Dalımıza yönlendirilmiştir. Yapılan karyotip incelemesi sonucunda hastanın her iki 16 ve 19. kromozomları arasında dengeli translokasyonlar olduğu tespit edilmiştir (46,XX,t(16;19)(q24;q12)x2). Translokasyonların kökenlerinin araştırılması için, hastanın ebeveynleri

(anne ve babası) ve iki erkek kardeşi sitogenetik incelemeye alınmışlardır. Hastanın anne ve babasının hala-dayı çocukları oldukları kaydedilmiştir. Bunun dışında hastanın çekirdek ailesinin de dahil olduğu geniş ailenin bireylerinde, hastada görülenlere benzer fenotipik bulguların olmadığı kaydedilmiştir. (Şekil 2).



Şekil 2. Hastanın ailesinin pedigrisi. Pedigrilde hastanın bir kardeşinin taşıyıcı, bir kardeşinin normal olduğu ve ayrıca annenin bir düşük olgusunun olduğu görülmektedir. Yine anne ve babanın taşıyıcı oldukları ve dayı-hala çocukları oldukları görülmektedir.

MATERYAL VE METOD

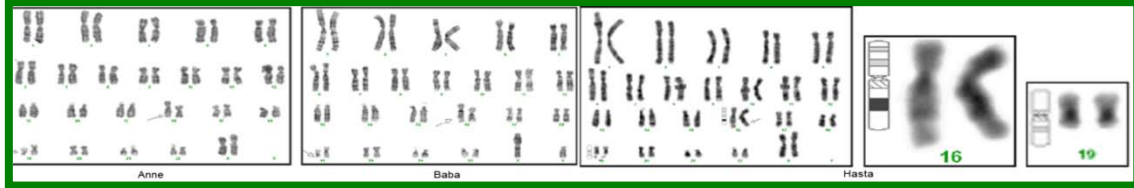
Laboratuvarımıza anılan klinik bulgular nedeni ile ÇÜ. Tıp Fak. Pediatrik Nöroloji bilim dalınca yönlendirilen proband, sitogenetik incelemeye alınmış ve homozigot translokasyon varlığı saptanmıştır. Sonrasında hastanın ebeveynleri ve yaşayan kardeşleri de sitogenetik incelemeye alınmıştır. Bu çalışmalar, 72 saatlik lenfosit kültürü

standart protokollerine uygun olarak yapılmıştır. Hasat işlemlerinden sonra elde edilen preparatlar GTG bantlama yöntemi ile boyanmış ve kromozomlar bilgisayar destekli ışık mikroskopunda cytovision programı kullanılarak incelenmiştir.

SİTOGENETİK BULGULAR

Yapılan sitogenetik inceleme sonucunda hastanın translokasyonu homozigot olarak taşıdığı ve karyotipinin 46,XX, t(16;19)(q24;q12)X2 şeklinde olduğu, anne (46,XX,t(16;19)(q24;q12))

baba ve bir erkek kardeşin (46,XY,t(16;19)(q24;q12)) heterozigot taşıyıcı, bir kardeşin de normal (46,XY) kromozom kuruluşlarına sahip oldukları tesbit edildi (Şekil 3).



Şekil 3. Hastanın, anne ve babanın kromozom kuruluşları. Hastanın translokasyona uğrayan kromozomları büyütülerek gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Sunulan olguda hastanın karyotipi t(16;19)(q24;q12)X2 şeklinde olup, babası ve bir erkek kardeşinin karyotipleri 46,XY,t(16;19)(q24;q12), annesinin karyotipi ise 46,XX, t(16;19)(q24;q12) şeklindedir. Yaptığımız literatür taramasında; 16 ve 19. kromozom arasında yeniden düzenlenmenin olduğu bir olgu tespit edildi². Kanserli bir hücre hattında (mesane karsinoma hücre hattı) bu şekildeki translokasyonun varlığının rapor edildiği bir çalışmaya rastlandı¹². Bu çalışmaların yanısıra, literatürde 16 ve 19. kromozom kısmi trizomileri, delesyonları ve bunların fenotipik sonuçları ile ilgili yayınlarda bulunmaktadır^{1,5,14,15}. Çalışmamızın konusunu oluşturan ailede anne, baba ve probandin kardeşi translokasyonun heterozigot taşıyıcıları oldukları halde herhangi bir fenotipik anomalileri mevcut değildir. Ancak translokasyonun homozigot taşıyıcısı olan proband, klinik olarak atipik yüz görünümü, ense- saç çizgisinde düşüklük, kafatasının ön-arka çapında kısalık, blefarofimozis, antevort burun delikleri, basık burun kökü, asimetrik göğüs kafesi, 4 ve 5. parmaklarda kısalık, ayaklarda inversiyon, plantar fleksiyon, abdüksiyon (pes equinovarus), vertebral anomaliler (skolyoz), diş anomalileri, mental retardasyon ve hipotelorizm belirtileri göstermektedir. Anne ve babadaki translokasyonlu

kromozomların mendel yasalarına uygun olarak probandta bir araya geldiği anlaşılmaktadır. Translokasyon, 19. kromozomun q kolu 12 bölgesinden kopup, 16. kromozoma q24 bölgesine eklenmesiyle oluşmuştur. Kopan parça oldukça büyük olmasına karşın translokasyon dengeli görünmektedir ve heterozigot taşıyıcı bireylerde fenotipik bir değişime yol açmamıştır. Ancak homozigot taşıyıcı probandta bu dengeli translokasyon anılan fenotipik değişimlere yol açmıştır. Konvansiyonel sitogenetik yöntem ile tespit edilemeyecek düzeyde bir genetik materyal kaybının olmuş olma ihtimali söz konusudur. Ayrıca kopmanın ve pozisyon değiştirmenin bazı genlerin işlevlerini bozmuş olma olasılığı vardır. Burada heterozigot taşıyıcılarda işlevsiz duruma geçen genlerin fonksiyonlarının normal olan kromozom üzerindeki homologları tarafından kompanse edilme olasılığı vardır. Ancak hastada translokasyon homozigot olduğundan, yani translokasyon 16 ve 19. kromozomların her ikisini de etkilemiş olduğundan, işlevi bozulan genlerin işlevlerinin kompanse edilme olasılığı ortadan kalkmıştır. Olasılıkla bu durum hastada ifade edilen belirtilerin ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülebilir. 19. kromozom büyüklüğüne kıyasla üzerinde en fazla gen bulunduran otozomdur^{2,7}. Bundan dolayı 19. kromozomu içeren yeniden düzenlenmelerin dramatik fenotipik sonuçlara yol açma olasılığı

fazladır. 16. kromozomun monozomisi yaşarla bağdaşmamakta, trizomisine ise düşük materyallerinde sıklıkla rastlanmaktadır (düşüklerde en sık rastlanan trizomi çeşididir). Dolayısıyla 16. kromozomun totaliyle ilgili anomaliler yaşarla bağdaşmazlar¹³. Olgumuzda 16. kromozom için standart sitogenetik yöntem ile tanımlanabilecek bir materyal kaybı söz konusu değildir. Bir mikrodelsiyon durumunun söz konusu olup olmadığı anlaşılamamıştır. Probandda, klinik olarak atipik yüz görünümü, ense-saç çizgisinde düşüklük, kafatasının ön-arka çapında kısalık, blefarofimozis, antevort burun delikleri, basık burun kökü, asimetrik göğüs kafesi, 4 ve 5. parmaklarda kısalık, ayaklarda inversiyon, plantar fleksiyon, abdüksiyon (pes equinovarus), vertebral anomaliler (skolyoz), diş anomalileri, mental retardasyon ve hipotelorizm belirtileri saptanmıştır. Bu klinik bulgular içerisinde geniş-basık burun ve antevort nostriller ile büyüme geriliği, 16p13.3pter bölgesi açısından parsiyal monozomili ve 16q22qter bölgesi bakımından parsiyal trizomili bir olguda da gözlenmiştir¹⁵. Yine yapılan bir çalışmada 16. kromozomun uzun kolu ile mental retardasyon ve vertebral anomaliler arasında ilişki kurulmuştur¹. Oliveira ve ark. nin anörizmal kemik kistleri (ABC: Aneurysmal bone cyst) ile ilgili yayınladıkları bir çalışmada 16 q22 ve 17 p13 kromozom bantlarını içeren bir translokasyon bulgusunu ve 16q22 üzerinde osteoblast cadherin 11 geni (CDH11) varlığını rapor etmişlerdir¹¹. 16q21-q22.1 kromozom bandına haritalanmış CDH11 genine ait ürün, Ca⁺² a bağlı hücre-hücre adhezyonundan sorumlu hücre yüzeyi glikoprotein ailesinin bir üyesidir. Okazaki ve ark. osteoblastik hücre hatları, osteoblast öncülleri ve primer osteoblastik hücrelerde yüksek oranda ifade edilen CDH11 genini, fare osteoblast ve insan osteosarkoma hücre hatlarından klonlamışlardır¹⁰. Sitogenetik düzeyde 16q24 bandında gördüğümüz translokasyonun 16q21, q22 veya q23 bantlarını etkileyip etkilemediğini söylemek çok zordur. Kemik ve omurga deformitelerine sahip olan olgumuzda da CDH11 gen ifadesi bozulmuş

olabilir. Birçok çalışma, neoplastik agresivite ve CDH11 ekspresyonu arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir³⁻⁸. Başka bir çalışmada ise 19. kromozomdaki yeniden düzenlenmeler ile mental retardasyon ve dismorfik özellikler arasında ilişki kurulmuştur⁵. Olgumuzda da bu klinik bulguların varlığı dikkat çekicidir. Ayrıca literatürde homozigot translokasyon (t(16;19)) kromozom kuruluşuna rastlanmamış olması olgumuzu literatür açısından da önemli kılmaktadır. Moleküler seviyede kırılma noktalarının belirlenmesi, bu kırılmayla muhtemelen hangi genlerin işlevsiz kaldıklarının anlaşılması ve çalışmanın geniş aile fertlerini de kapsayacak şekilde genişletilmesinde fayda görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Brisset, S., Joly, G., Ozilou, C., et al., American Journal of Medical Genetics. 2002; 113: 339-45.
2. Brown, J., Horsley, S.W., Jung, C., et al., European Journal of Human Genetics. 2000; 8: 903-10.
3. Bussemakers MJ, Van Bokhoven A, Tomita K, Jansen CF, Schalken JA. Complex cadherin expression in human prostate cancer cells. Int J Cancer. 2000; 85:446-50.
4. De Vries, B.B.A., Schinzel, A., van Ravenswaaij-Arts, C., J. Med. Genet. 2003; 40:385-98.
5. Dennis, T.R., Raptoulis G.N., Stalker H.J., et al., American Journal of Medical Genetics Part A. 2008; 149A: 262-5.
6. Feltes CM, Kudo A, Blaschuk O, Byers SW. An alternatively spliced cadherin-11 enhances human breast cancer cell invasion. Cancer Res. 2002; 62:6688-97.
7. Grimwood, J., Gordon, L.A., Olsen A., et al., Nature. 2004; 428: 530-5.
8. Kashima T, Nakamura K, Kawaguchi J, et al. Overexpression of cadherins suppresses pulmonary metastasis of osteosarcoma in vivo. Int J Cancer. 2003; 104:147-54.
9. Koy, R.F., Vandeweyer, G., Hum Genet., 2009; 126: 133-47
10. Okazaki M, Takeshita S, Kawai S, et al. Molecular cloning and characterization of OB-cadherin, a new member of cadherin family expressed in osteoblasts. J Biol Chem. 1994; 269:12092-8.

11. Oliveira AM, Hsi BL, Weremowicz S, Rosenberg AE, Dal Cin P, Joseph N, Bridge JA, Perez-Atayde AR and Fletcher JA. USP6 (Tre2) Fusion Oncogenes in Aneurysmal Bone Cyst. *Cancer Research.*, 2004; 64: 1920–3.
12. Perissel, B., Giollant, M., Dastugue, N., et al., *Cancer Genet Cytogenet.* 2000; 121: 228-9.
13. Pflueger, S., *Cytogenetics of spontaneous Abortion*, In: Gersen S.L. and Keagle M. B., Eds (2'nd Ed)., *The Principles of Clinical Cytogenetics*, Totowa, NJ; Humana Pres Inc. 2005; 323-31.
14. Wilkie, A.O.M., Buckle W.J., Harris P.C., et al., *Am J Hum Genet.* 1990; 46: 1112-26.
15. Yamada, K., Uchiyama, A., Arai, M., et al., *Congenital Anomalies.* 2009; 49:85-8.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Ayfer Pazarbaşı
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
01330 Balcalı-ADANA
e-mail: payfer@cu.edu.tr

geliş tarihi/received :11.12.2012
kabul tarihi/accepted:25.01.2013