

## De Novo dengeli 18pter delesyonlu olgu sunumu

### *A case with deletion of De Novo balanced 18pter*

Ayşegül Türkyılmaz, Diclehan Oral, Selda Şimşek, Turgay Budak

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır*

#### ÖZET

Bu çalışmamızda, Anabilim dalı laboratuvarımıza gönderilen, öyküsünde kötü obstetrik anamnez bulunan aileye yapılan sitogenetik ve moleküler sitogenetik (FISH) analiz sonuçları sunulmuştur. Erkek normal karyotip (46,XY), fenotip olarak normal gözükken kadında ise 46,XX,der(18;22)(18pter→p11.1::22p11.1→qter)del(18)(:p11.1→qter) kromozom kuruluşu saptanmıştır. Bu translokasyonun orijinini belirlemek amacıyla probandımızın ulaşılan akrabalarından anne ve babasının sitogenetik incelenmesinde her iki ebeveyninde normal olduğu gözlemlenmiş ve olgunun de novo olduğuna karar verilmiştir. Bu taşıyıcı bireylerin öykülerindeki tekrarlayan anomalilerin, gamet oluşumu sırasındaki translokasyonun dengesiz dağılımı sonucu olabileceği düşünülmüş ve sonraki tüm gebeliklerinde prenatal sitogenetik tanı önerilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İn situ hibridizasyon, kromozom analizi, kromozom anomalisi

#### GİRİŞ

Fetüs ölümleri gebeliğin en yaygın komplikasyonu olup, uterin anomaliler, immünolojik problemler, hormonal dengesizlikler, enfeksiyonlar ve genetik gibi birçok farklı nedenlerle oluşabilmektedir<sup>1</sup>. Araştırmalar, klinik olarak belirlenmiş tüm gebelikler arasında fetüs ölümleri sıklığının % 15 kadar olduğunu ve 1. trimester abortusların %50 kadarının anormal kromozom kuruluşuna sahip bulunduğunu göstermektedir<sup>2</sup>.

Kromozomal düzensizliklerin bir kısmının dengeli translokasyon taşıyıcısı ebeveynlerde meydana gelen dengesiz gametler tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir. Dengeli translokasyon tipi düzensizlikler fetus ölümleri ve düşüklerin başlıca nedeni kabul edilmektedir. Tekrarlayan fetus ölümleri olan çiftlerde en sık olarak resiprokal tipi den-

#### ABSTRACT

In this study, we are presenting the results of cytogenetic analysis and molecular cytogenetic analysis (FISH) of the couple and their family, who were referred to our genetic diagnostic laboratory and had bad obstetrics history. We found a normal karyotype (46,XY) in male, and A de novo complex chromosome rearrangement found in a phenotypically normal female was characterized by G-bands, FISH with probes. Her chromosome structure was 46,XX,der(18;22)(18pter→p11.1::22p11.1→qter)del(18)(:p11.1→qter).

To determine the parental origin of translocation, we examined the individuals of the family, and we found that the translocation was de novo. We concluded that this carrier family might be due to the unbalanced distribution of translocation, during gamete formation and prenatal diagnosis recommended for their future pregnancies.

**Key Words:** In situ hybridization, chromosome analysis, chromosome abnormality.

geli translokasyona rastlanıldığı ve görülme sıklığının % 0' dan %14'e kadar değişen oranlarda olduğu rapor edilmektedir<sup>2</sup>.

18 nolu kromozomun kısa kolunun delesyonu ilk olarak 1963 yılında bildirilmiştir. Ebeveynler ya dengeli translokasyon taşıyıcısı ya da normaldir. Kız:erkek oranı 3:2 dir. Parental yaş ortalaması anne yaşı için 32 ve baba yaşı için 38'dir. 18 no'lu kromozomun kısa kolundaki delesyon sonucu ortaya çıkan sendromun klinik bulguları nonspesifik olmasına karşın bu düzensizlikte görülen en belirgin anomaliler; zeka geriliği, mikrosefali, mikrognati, nistagmus, hipotoni, yüzün orta bölgesinin hipoplazisi, öne doğru çıkıntılı çene, kulakta belirgin anti helix, daaarr ve atezik dışkulak yolu; işitme kaybı, omuz ve ellerde deri çöküntüsü, iğ biçiminde parmaklar ve vertikal talus en belirgin özellikleridir<sup>3</sup>.

Tarihi / Received: 02.07.2009, Kabul Tarihi / Accepted: 10.08.2009

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
Email: abbcn@gmail.com

Bu çalışmada kötü obstetrik öyküsü bulunan 18 ve 22 nolu kromozomlar arasında dengeli translokasyon bulunan ebeveyn sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

Kötü obstetrik öykü nedeniyle sitogenetik analiz için laboratuvarımıza gönderilen, 7 yıllık evli çiftin aile pedigrisi alınarak çiftlere lenfosit kültüründe kromozom analizi uygulandı. İncelemeye alınan 28 yaşındaki kadın ve erkek hasta, fenotip olarak tamamen normal görünümüne olup aralarında herhangi bir akrabalık ilişkisi olmadığı bildirildi. Alınan pedigride olgunun, 2. hamileliğinde 8. ayında fetüsün öldüğü, 3. hamileliğinde miadında doğan bebeğin 7 ay, 4. hamileliğinde miadında doğan bebeğinde 12 gün yaşadığı her üç gebeliklerinde de bebeklerin konjenital anomalili olduğu ve bu anomalilere bağlı ölümlerin gerçekleştiğini söylediler. Kromozom analizi için, olguların her birinden periferik kan alındı, kültüre edilerek, hazırlanan preparatlar Giemsa-bantlama tekniği (GTG) ile boyanarak kromozomlar sayısal ve yapısal düzenlilikler yönünden değerlendirildi.(Şekil 1)

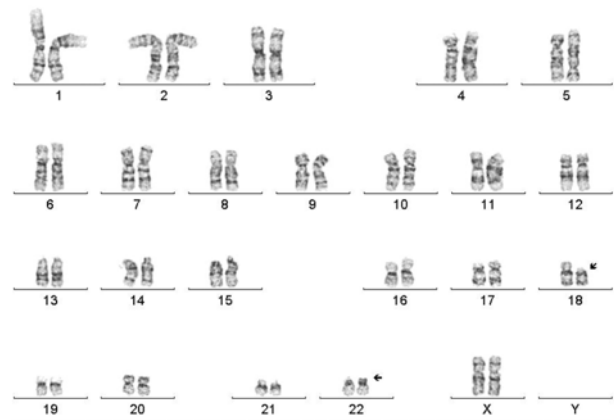


**Şekil 1.** 6,XX,der(18;22)(18pter→p11.1::22p11.1→qter)del(18):(p11.1→qter) metafaz

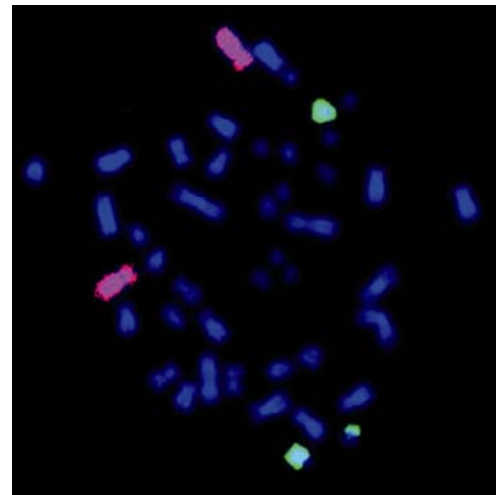
Sitogenetik incelemeler sonucunda kadında 46,XX,der(18;22)(18pter→p11.1::22p11.1→qter) del(18):(p11.1→qter) (Şekil 2) ve erkte normal karyotip (46,XY) saptandı. Translokasyon görülen olguya tanıyı desteklemek amacı ile Floresan In situ Hibridizasyon (FISH) yöntemi uygulandı. FISH analizi için preparatlar Vysis tarafından önerilen protokole (Vysis Inc, Downers Grove, IL, ABD) göre hazırlanarak tüm kromozom boyama probu (WCP) kullanıldı. FISH analizinde hü-

relerde 18 ile 22. kromozom arasındaki translokasyon sinyaller görülerek tanı desteklendi(Şekil 3). Resiprokal translokasyonun orijini belirlemek amacıyla probandımızın ulaşılan akrabalarından anne ve babasının sitogenetik incelenmesinde her ikisinin de normal olduğu gözlemlendi. Bu translokasyonun do novo olduğuna karar verildi. Sitogenetik analiz ve FISH sonuçları ISCN 1995'e göre raporlandırıldı.

Ailenin tek yaşayan sağlıklı erkek çocuğunun bulunması ve yine çocuk isteklerinin olması nedeniyle, hamilelik döneminde muhakkak prenatal tanı yaptırması gerekliliği vurgulanarak, oluşabilecek riskler genetik danışma verilerek anlatıldı.



**Şekil 2.** 46,XX,der(18;22)(18pter→p11.1::22p11.1→qter) del(18):(p11.1→qter) karyotip



**Şekil 3.** der(18;22)'nin FISH tekniği ile değerlendirilmesi; tüm kromozom boyama probu (WCP) 18 ile 22. kromozom arasındaki translokasyonu gösterilmektedir. Üç adet 18 numaralı kromozom sinyali izleniyor (yeşil).

## TARTIŞMA

Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı bireylerde genetik bilgi farklı olarak yeniden düzenlenmiş olsa da eksiksiz olarak bulunmaktadır. Bu nedenle böyle taşıyıcı bireyler fenotipik olarak normal, kromozomal olarak dengesiz gamet üretme yönünden anlamlı oranda artmış riske sahiptirler. Resiprokal translokasyon taşıyıcısı anne veya babada gametler oluşurken 1. mayoz bölünmede 4 kromozom 2 yavru hücreye çeşitli şekillerde dağılarak segregasyona uğramakta ve gametleri oluşturmaktadır. Alternate segregasyonda iki derivatif kromozom bir yavru hücreye, 2 normal kromozom diğer yavru hücreye gitmektedir. Sonuçta oluşan gametlerin yarısı dengeli translokasyon kromozomu taşıyıcısı olurken diğer yarısı normal kromozom içeriğine sahip olmaktadır. Adjacent 1 ve 2 segregasyonda oluşan gametler dengesiz kromozom içeriğine sahip parsiyel trizomik ürünler oluşturmaktadır<sup>4</sup>.

Dengesiz yeniden düzenlenimlerde delesyon, duplikasyon veya (bazı durumlarda) her ikisi nedeniyle fenotipin anormal olması beklenir. Kromozomun bir kısmının duplikasyonu parsiyel trizomi ile karşılaştırılabilir. Delesyon ise parsiyel monozomiye yol açar. İşlevsel genlerin normal dengesini bozan herhangi bir değişiklik anormal gelişimle sonuçlanabilir. Dengesiz yeniden düzenlenimlerin önemli bir sınıfı idiyopatik mental retardasyonu olan hastalarda birçok kromozomun telomerlerini ilgilendiren submikroskopik değişiklikleri içerir. Böyle hastaların belli bir yüzdesinde küçük delesyonlar, duplikasyonlar ve translokasyonlar görülebilir<sup>5</sup>.

46,XX,der(22) olguyla ilgili yapılmış çalışmalarda; Kim ve ark. 18p monozomisi sonucunda 15 ve 18 kromozomları arasında de novo

translokasyonu bildirmişlerdir<sup>6</sup>. 2001 yılında Rigola ve ark. parsiyel monozomisinin kalıtsal yönünü ve sonuçlarını incelemişler ve kromozom sayısını 45 bulmuşlar ve oluşan derivatif kromozomun [der (D/G;18) (q18;q18)] yapısında olduğunu belirtmişlerdir<sup>7</sup>.

Olgumuzun öyküsü kromozom analiz sonunda saptanan resiprokal translokasyon taşıyıcılığı ile uyumludur. Bu çiftin oluşabilecek tüm gebelikleri düşük, intrauterin fetal ölüm, konjenital anomalili bebek, kromozomal olarak dengeli translokasyon taşıyıcısı fakat normal fenotipli bebek veya tamamen sağlıklı bebek olasılıklarına sahiptir.

## KAYNAKLAR

1. Patriarca A, Piccioni V, Gigante V. et al. Recurrent spontaneous abortion. Etiologic factors. *Panminerva Med* 2000; 42; 105-108.
2. Ward BE, Henry G P. Cytogenetic studies in 100 couples with recurrent spontaneous abortions, *Am J Hum Genet* 1980; 32: 549-554.
3. de Grouchy J, Lamy M, Thieffry S, Arthuis M, Salmon Ch. Dysmorphia complexe avec oligophrenie: deletion des bras courts dun chromosome 17-18. *CR Acad Sci Paris* 1963; 256: 1028-1029. (Cited in Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation* (5th ed). Philadelphia: WB Saunders; 1997: 64-65).
4. Byrne JL, Ward K. Genetic factors in recurrent abortion. *Clin Obstet Gynecol*, 1994;37; 693-704.
5. Utine E, Alikashioglu M. Klinik Sitogenetiğin Prensipleri. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson Tıbbi Genetik 6. Baskı Saunders, Güneş Kitabevi, 2005:143.
6. Kim YM, Cho EH, Kim JM, Lee MH, Park SY, Ryu HM. Del(18p) syndrome with increased nuchal translucency in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2004;24:161-164.
7. Rigola MA, Plaja A, Mediano C, Miro R, Egozcue J, Fuster C. Characterization of a heritable partial monosomy 18p by molecular and cytogenetic analysis. *Am J Med Genet* 2001; 15: 104: 37-41.