

De Novo 21/21 Translokasyonu Olan Down Sendromlu İki Olgu: Literatür Araştırması

Gülay CEYLAN^a, Deniz EROL, Hüseyin YÜCE

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik, ELAZIĞ, Türkiye

ÖZET

Down sendromu, en yaygın kromozomal anöploidi olup mental retardasyonun en sık rastlanan genetik nedenidir. Çoğunlukla ekstra kromozom 21 varlığı ile karakterizedir. Sıklığı yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda birdir. Genellikle klasik trizomi ve translokasyon tipi Down sendromu arasında fenotipik farklılık bulunmamaktadır. Klasik Down sendromu şüphesiyle laboratuvarımıza gönderilen iki hastanın, konvansiyonel sitogenetik tekniklerle incelemeleri yapıldı. Sitogenetik analiz sonucunda hastaların karyotipleri 46,XY, rob(21)(q10q10) ve 46,XX, rob(21)(q10q10) olarak tespit edildi. Ebeveynlerinin karyotipleri normaldi. Translokasyon tipi Down sendromu riski, ebeveynlerin her ikisinde de translokasyonlu kromozomun varlığı araştırılarak tahmin edilebilir. Kromozomal çalışma, aile hikayesi, pedigr analizi, parental yaşlar ve parental karyotipler genetik danışmanlık ve sonraki gebelik için risk tahmininde temel faktörlerdir. Bu çalışmada da Robertsonian translokasyon tipi Down sendromlu hastaların klinik özellikleri ve genetik danışmanlık süreci literatür bilgileri ışığında değerlendirilerek sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Down sendromu, sitogenetik analiz, translokasyon, genetik

ABSTRACT

Two Cases With De Novo 21/21 Translocation Down Syndrome: Review of Literature

Down Syndrome (DS), is the most common chromosomal aneuploidy and also the most common genetic reason of mental retardation. It is generally characterized by an extra chromosome 21. The incidence is 1:1000. Usually, there is no phenotypic difference between complete trisomy 21 and translocation trisomy 21. Two patients were sent to our laboratory of medical genetics because of clinical features of DS. Conventional cytogenetic techniques were performed for these patients. The karyotypes were found as 46,XY, rob(21)(q10q10) and 46,XX, rob(21)(q10q10). The karyotypes of the parents were normal. The risk of the translocation DS can be estimated by analysing the translocated chromosome in both of the parents. Chromosomal analysis, family history, pedigree, ages and karyotypes of the parents are the basic factors at estimating the risks. In this study, the clinical features and genetic counselling of the translocation trisomy 21 are presented based on the literature.

Key words: Down syndrome, cytogenetics, translocation, genetics

Down sendromu, en yaygın kromozomal anöploidi olup mental retardasyonun en sık rastlanan genetik nedenidir. Çoğunlukla ekstra kromozom 21 varlığı ile karakterizedir. Sıklığı yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda birdir. Bu sendroma sahip hastalarda karakteristik yüz özellikleri arasında iç epikantal katlantılar, küçük ağız, düz burun köprüsü sayılabilir. Ayrıca gecikmiş motor gelişim, konjenital kalp hastalığı, yumuşak deri, kas hipotonisi, kısa boyun, kısa ve geniş eller ve 1. ve 2. ayak parmakları arasında boşluk görülebilir (1).

Genellikle klasik trizomi ve translokasyon tipi Down sendromu arasında fenotipik farklılık bulunmamaktadır (2). Translokasyon tipi Down sendromu ya de novo olabilir ya da dengeli taşıyıcı bir ebeveyninden kalıtılır (3). Robertsonian translokasyonlar (ROB) insanlarda en sık görülen yapısal yeniden düzenlenmelerdir. Down sendromunu da içeren mental retardasyona önemli katkısı vardır. Down sendromlu bireylerin yaklaşık %5'inde anöploidi, kromozomal bir yeniden düzenlenmeden kaynaklanır. Bunların %95'i Robertsonian translokasyonlardır (Rob). Rob(14q21q) ve (21q21q) arasındaki yeniden düzenlenmeler [rearrangement (21q21q)] yaklaşık

olarak eşit frekansta oluşmasına rağmen, rob(14q21q)'ların yaklaşık yarısı taşıyıcı bir ebeveyninden kalıtılırken, yeniden düzenlenme (21q21)'ların çoğu (%95) de novo olarak oluşmaktadır (4).

OLGU SUNUMU

Klasik Down sendromu bulguları (hipertelorizm, burun kökü basıklığı, mongoloid yüz görünümü, ellerde bilateral simian çizgisi) nedeniyle laboratuvarımıza gönderilen 6 aylık ve 11 aylık 2 hastanın periferik kan metafazlarından yapılan sitogenetik inceleme sonucunda, hastaların karyotipleri 46,XY,rob(21)(q10q10) ve 46,XX,rob(21)(q10q10) olarak tespit edildi. Hastaların ebeveynlerinin yaşları 20-30 arasında olup, karyotipleri normal olarak değerlendirildi. Kardeşlerinde benzer şekilde bir kromozom anomalisine rastlanmadı. Hastaların karyotiplerinin ortaya konması için heparinli enjektörlere 5 ml periferik kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden %10 fetal calf serumu, %2 Phytohemaglutinin (PHA) içeren RPMI-1640 besi yerine ekim yapılarak 72 saat kültüre edildi. Kültür sonrası tripsin giemsa bantlama yöntemi

^a Yazışma Adresi: Dr. Gülay CEYLAN, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik, ELAZIĞ, Türkiye

^{*6}. Avrupa Sitogenetik Kongresi'nde (İstanbul,2007) sunulmuştur ve özet kitabında abstrakt olarak yayınlanmıştır.

Tel: +90 424 2480802

e-mail: nil_cey@yahoo.com

mi (GTG) kullanılarak boyanan ve genetik incelemeye hazır hale getirilen preparatlar ışık mikroskopunda incelendi (Resim 1). Olgularda mozaiklik oranının tam olarak ortaya konması her bir hücrede en az 30 metafaz değerlendirildi. Kromozom anomalileri, International System For Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 2005'e göre rapor edildi (5). Karyotipik analizlerini takiben hasta yakınları ve hastalar genetik danışmanlığa yönlendirildi. Her iki hastanın ebeveynlerinden bilgilendirilmiş olur formu alındı.



Resim 1. Karyotipi 46,XX, rob(21)(q10q10) saptanan olgunun metafaz plagi.

TARTIŞMA

Robertsonian translokasyonlar, akrosentrik kromozomlar arasında, tüm kol değişimi sonucu oluşurlar. İnsanlarda 13, 14, 15, 21 ve 22 nolu kromozomlar arasında gerçekleşir (6). İki akrosentrik kromozomun sentrik füzyonu olan Robertsonian translokasyonlar genel populasyonda 1000'de bir sıklıkla oluşurlar. En sık rastlanan formu iki homolog olmayan kromozom arasında gerçekleşen tipidir. En sık olarak da 13 ve 14 nolu kromozomları arasında meydana gelir. Bu durumda translokasyon tipi trizomi 13 görülmektedir. Translokasyon tipi trizomi 14 ise ilk trimester kaybı ile sonuçlanmaktadır. Robertsonian translokasyonlu bireylere mutlaka prenatal tanı önerilmelidir (7).

ROB taşıyıcıları, fenotipik olarak normal olmasına rağmen, doğum defektlerine yol açan, anöploid yavruya sahip olma ihtimalleri yüksektir. Down sendromlu vakaların ise %5'inde ROB görülmektedir. Hem homolog olmayan kromozomlar arasında [rob(14q21q)], hem de homolog kromozomlar arasında [rea(21q21q)] Robertsonian translokasyonlar, Down sendromunda görülebilmektedir. Down sendromunda en sık görülen bu iki anomali, yani rea(21q21q) ve rob(14q21q), eşit sıklıkta görülmektedir. Vakalarımızın her ikisinde de rea(21q21q) görülmüştür. Homolog olmayan kromozomlar arasındaki ROB'lar içinde en sık olarak %82 sıklıkla rob(14q21q) meydana gelmektedir. Homolog ROB'lardan rea(21q21q)'nun %95'inden fazlası ise de novo,

yani kendiliğinden gelişir (6). 21;21 translokasyon kromozomu, 21 nolu iki kromozomun iki uzun kolunun birleşmesi sonucu oluşur ve daha çok Down sendromlu bireylerde veya bu translokasyon taşıyıcılarında görülmektedir (8). Olgularımızdaki translokasyonlar da de novo gelişmiştir ve parental karyotipler normal olarak tespit edilmiştir. Bu haliyle olgularımız literatürle uyumludur. Ayrıca olguların ebeveynlerine ayrıntılı bir şekilde genetik danışmanlık verilerek, özellikle prenatal tanının önemi üzerinde durulmuştur. Bundan sonraki gebeliklerinde prenatal tanının zorunluluğu belirtilmiştir. Down sendromunun %90'ı, ebeveynlerden birinde gametogenez esnasında kromozom 21'in ayrılamama hatasından kaynaklanan klasik trizomi 21'den oluşmaktadır. Yaklaşık olarak %6-7'si mozaik tip ve %3-4'ü kromozom 21 ile D ya da G grubu kromozomlar arasındaki translokasyonlardan kaynaklanmaktadır (9).

Konsepsiyon zamanındaki parental yaş, genetik danışmanlıkta önemli bir faktördür. Yapılan bir çalışmaya göre klasik trizomi 21 ile karşılaştırıldığında, translokasyonlu Down sendromlu çocukların çoğu daha genç annelerden doğmuştur. Olgularımızın da ebeveynlerinin yaşları 20-30 arasındaydı. Bu yüzden yeniden düzenlenmenin kalıtsal olup olmadığına emin olmak için translokasyonlu tüm hastalarda parental karyotipleme mutlaka yapılmalıdır. Karyotip analizi, değişmiş bir kromozom kalıbı ortaya koyuyorsa bu annelere prenatal tanı önerilmelidir (9). Jyothy ve ark. 1021 Down sendromlu vaka ile yaptıkları çalışmada, 892 vakada (%87.37) klasik trizomi, 46 vakada (%4.5) translokasyon tipi ve 83 vakada (%8.13) mozaiklik tespit etmişlerdir. En sık t(21;21) ve t(14;21) translokasyonları tespit edilmiştir. Daha az sıklıktaki translokasyonlar t(13;21), t(15;21) ve t(21;22)'dir. 46 vakanın 5'i anne, 1'i baba kaynaklıdır. 26'sı de novo orjinlidir ve 14 vakada parental çalışma yapılamamıştır (9).

Klasik trizomi 21, Robertsonian translokasyonlar, izokromozom 21q, mozaisizm, parsiyel trizomi 21, çift trizomiler ve çok nadir görülen bazı translokasyonlar gibi çok çeşitli anormal karyotipler Down sendromunda gözlenebilmektedir. 21;21 yeniden düzenlenmesine götüren bazı mekanizmalar belirlenmiştir. Bunlar; dengesiz ardışık translokasyon, ikinci derivatif kromozomun kaybolduğu resiprokal translokasyon veya duplikasyonlardır. Hastadaki 21;21 yeniden düzenlenmesi, ebeveynlerdeki iki 21 nolu kromozomun (interkromozomal) uzun kolu arasındaki bir alışverişin veya postzigotik gelişimin çok erken safhasında, trizomi 21'li zigotta iki 21 nolu kromozom arasındaki translokasyonun sonucu olabilir (10).

Translokasyon tipi Down sendromu riski, ebeveynlerin her ikisinde de translokasyonlu kromozomun varlığı araştırılarak tahmin edilebilir. t(21;21) vakalarında ebeveynlerin biri taşıyıcı ise tekrar riski %100'dür. t(21;22) vakalarında ebeveynlerin biri taşıyıcı ise risk %5'in altında ve baba taşıyıcı ise risk %5'in altındadır. Kromozomal çalışma, aile hikayesi, pedigr analizi, parental yaşlar ve parental karyotipler genetik danışmanlık ve sonraki gebelik için risk tahmininde temel faktörlerdir (9).

Bu çalışmada da Robertsonian translokasyon tipi Down sendromlu hastaların klinik özellikleri ve genetik danışmanlık süreci literatür bilgileri ışığında değerlendirilerek sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Kondo Y, Mizuno S, Ohara K, et al. Two cases of partial trisomy 21 (pter-q22.1) without the major features of Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2006; 140:227-232.
2. Keppler-Noreuil KM, Welch JL, Major HJ, Qiau Q, Jordan DK, Patil SR. Atypical Down syndrome phenotype with severe developmental delay, hypertonia, and seizures in a child with translocation trisomy 21. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44:64-67.
3. Ercis M, Balci S. Can a parent with balanced Robertsonian translocation t(21q;21q) have a non-Down's offspring? *Lancet* 1999; 353:751.
4. Shaffer LG, McCaskill C, Haller V, Brown JA, Jackson-Cook CK. Further characterization of 19 cases of re(21q21q) and delineation as isochromosomes or Robertsonian translocations in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47:1218-1222.
5. Shaffer LG, Tommerup N. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature.* 1st ed. Basel, Switzerland: S. Karger; 2005.p. 82.
6. Bandyopadhyay R, McCaskill C, Knox-Du Bois C, et al. Mosaicism in a patient with Down syndrome reveals post-fertilization formation of a Robertsonian translocation and isochromosome. *Am J Med Genet A.* 2003; 116:159-163.
7. Scriven PN, Flinter FA, Braude PR, Ogilvie CM. Robertsonian translocations-reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod.* 2001; 16:2267-2273.
8. Baltacı V, Akyol D, Kadanalı S. Risk Assessment and Prenatal Diagnosis in a Recent Pregnancy in a Family with a Child with Down Syndrome due to t (21q;21q). *Tr. J. of Medical Sciences* 29 (1999) 705-706 © TÜBİTAK.
9. Jyothy A, Rao GN, Kumar KS, Rao VB, Devi BU, Reddy PP. Translocation Down syndrome. *Indian J Med Sci* 2002; 56:122-126.
10. Cyrus C, Cyril E, Cherian KM, Kulkarni S, Nallathambi C. Down syndrome with tandem 21;21 rearrangement and Ebstein's anomaly - a case report. *Int J Cardiol.* 2007; 115:e58-60.

Kabul Tarihi: 26.03.2009