

2;9 Translokasyonu Taşıyan Bir Olgu Sunumu

Deniz EROL^a, Hüseyin YÜCE

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye

ÖZET

Resiprokal translokasyonlar insanlarda en yaygın yapısal kromozom anomalileridir. Bu çalışmamızda, laboratuvarımıza refere edilen, reproduktif öyküsünde üç düşük ve bir intrauterin ölüm bulunan çiftte yapılan sitogenetik analiz sonuçları sunulmuştur. Erkek normal karyotip (46,XY), kadında resiprokal translokasyon [46,XX,t(2;9)(q22;q22),inv(9)(p11q13)] belirlenmiştir. Tekrarlayan düşükleri olan çiftlerin yaklaşık %4'ünde, parentlerden biri ya dengeli bir resiprokal translokasyon ya da bir robertsonian translokasyon taşıyıcısıdır. Bu yüzden tekrarlayan düşükleri olan çiftlere sitogenetik analiz önerilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Tekrarlayan Düşükler, Fetal Kayıp, Resiprokal Translokasyon

ABSTRACT

A Case Report with Translocation 2;9

Reciprocal translocations are the most common structural rearrangements in humans. In this study, we present the results of a cytogenetic analysis performed on a couple, who were referred to our laboratory with three abortions and one intrauterine death in their reproductive history. We found a normal karyotype (46,XY) in male, and balanced reciprocal translocation [46,XX,t(2;9)(q22;q22),inv(9)(p11q13)] in the female. In about 4% of couples with recurrent miscarriage one partner carries either a balanced reciprocal translocation or a robertsonian translocation. Thus, cytogenetic analyses should be recommended in couples with recurrent miscarriages.

Key words: Recurrent Abortions, Fetal Wastage, Reciprocal Translocation

Araştırmalar tüm gebeliklerin %10-20'sinin düşük ile sonuçlandığını bildirmektedir. Düşükler, anatomik, endokrinolojik, enfeksiyöz, immünolojik, çevresel ya da kromozomal düzensizlikler gibi birçok farklı nedenlerle oluşabilmektedir (1). Tekrarlayan düşükleri olan çiftlerin yaklaşık %4'ünde, parentlerden biri ya dengeli bir resiprokal translokasyon ya da bir robertsonian translokasyon taşıyıcısıdır (2).

Resiprokal translokasyonlar insanlarda en yaygın yapısal yeniden düzenlenmelerdir (3). Robertsonian translokasyonlar genel popülasyonda 1000'de 1 frekansta görülürken resiprokal translokasyonlar yaklaşık olarak 500 bireyde 1 görülmektedir. Bu yeniden düzenlenmelerin dengeli taşıyıcıları fenotipik olarak normaldirler ancak mayoz esnasında anormal segregasyondan dolayı tekrarlayan düşükler, infertilite ve anormal fenotipli çocuk ile sonuçlanabilmektedir (4). Resiprokal translokasyonlar nispeten yaygın yeniden düzenlenmeler olsalar da translokasyon oluşumuyla sonuçlanan mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir (5).

Dengeli resiprokal translokasyonlar kromozom ve genetik materyal miktarında değişime neden olmazlar. Bu taşıyıcıların kendilerinde herhangi bir problem olmamasına rağmen parental gamet oluşumu sırasında dengesiz kromozomal oluşumlara neden olurlar. Bu çalışmada, tekrarlayan düşükler sebebiyle Anabilim Dalı laboratuvarımıza refere edilen çiftte yapılan sitogenetik analiz sonucunda kadında tespit edilen 46,XX,t(2;9)(q22;q22), inv(9)(p11q13) karyotipi literatür ışığı altında değerlendirilmektedir.

OLGU

Proban, 30 yaşında bir kadındır. 33 yaşında sağlıklı bir erkekle 6 yıllık evli olup tekrarlayan düşük sebebiyle sitogenetik araştırma için merkezimize gönderilmiştir. Ebeveynler arasında akrabalık yoktur. Olgumuzun 2 aylık olmak üzere 3 düşüğü ve 6 haftalık bir intrauterin ölümü içeren reproduktif öyküsü olup yaşayan çocukları yoktur. Düşüklerden biri, tüp bebek ile sağlanan gebelik sonucu gerçekleşmiştir. Proband, 3 kız 3 erkek olmak üzere toplam 6 kardeştir. Kardeşlerin tümü evlidir ve hiç birinde düşük hikayesi yoktur. Probandın annesinde de düşük hikayesi bulunmamaktadır. Probandın fizik muayenesi normaldir ancak ultrason incelemesinde böbrek lokalizasyonlarının birbirinden farklı olduğu tespit edilmiştir. Proband ve eşinin karyotip analizi için standart sitogenetik yöntemler uygulandı. Fitohemaglutinin (PHA) ile indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları GTG bantlama yöntemi ile boyanarak 30-50 metafaz plağındaki kromozomlar sayısal ve yapısal düzensizlikler yönünden değerlendirildi. Olgunun kromozom analizi sonucunda 46,XX,t(2;9)(q22;q22), inv(9)(p11q13) karyotipi tespit edildi. Eşinin karyotipi normal (46,XY) olarak belirlendi. Resim 1'de olguya ait metafaz plağı gösterilmiştir. Probandın ebeveynleri ve kardeşlerinden merkezimize uzak bir şehirde olmaları sebebiyle kromozom analizi yapılamadı.

^a Yazışma Adresi: Dr. Deniz EROL, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, Türkiye

* VIII. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi'nde sunulmuştur. 6-9 Mayıs 2008, ÇANAĞKALE.

Tel: +90 424 2370000

e-mail: denizerol@gmail.com



Resim 1. 46,XX,t (2;9) (q22;q22), inv (9) (p11q13) resiprokal tipi dengeli translokasyon taşıyıcısı olguya ait metafaz plağı.

TARTIŞMA

Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı bireylerde genetik bilgi farklı olarak yeniden düzenlenmiş olsa da eksiksiz olarak bulunmaktadır. Bu nedenle dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcı bireyler fenotipik olarak normal, ancak kromozomal olarak dengesiz gamet üretme yönünden anlamlı oranda artmış riske sahiptirler (1).

Mayoz esnasında dengeli resiprokal translokasyonlu kromozomlar bir quadrivalent şekli oluşturarak homolog segmentiyle eşleşmektedir. Segregasyon 5 farklı şekilde gerçekleşebilmektedir: alternate (normal veya dengeli gametler üretilir), adjacent 1, adjacent 2, 3:1 ve 4:0 (tüm gametler dengesiz). (3). Alternate ayrışmada oluşan gametlerin yarısı dengeli kromozom taşıyıcısı olurken diğer yarısı normal kromozom içeriğine sahiptir. Adjacent 1 ve 2 ayrışımında oluşan gametler dengesiz kromozom içeriğine sahip parsiyel monozomik ve parsiyel trizomik ürünler oluşturmaktadır (6).

KAYNAKLAR

1. Balkan M, Alp MN, Budak T. Tekrarlayan Düşük Öykülü Ailede Dengeli Resiprokal Translokasyon Olgusu. *Dicle Tıp Dergisi* 2008; 35(1): 61-64.
2. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368 (9535):601-611.
3. Wiland E, Hobel CJ, Hill D, Kurpisz M. Successful pregnancy after preimplantation genetic diagnosis for carrier of t(2;7)(p11.2;q22) with high rates of unbalanced sperm and embryos: a case report. *Prenat Diagn* 2008; 28(1):36-41.
4. Ogilvie CM, Braude P, Scriven PN. Successful pregnancy outcomes after preimplantation genetic diagnosis (PGD) for carriers of chromosome translocations. *Hum Fertil (Camb)* 2001; 4(3):168-171.
5. Gajecka M, Glotzbach CD, Jarmuz M, Ballif BC, Shaffer LG. Identification of cryptic imbalance in phenotypically normal and abnormal translocation carriers. *Eur J Hum Genet* 2006; 14(12):1255-62.
6. Balcı A, Yirmibeş M, Bal F, ve ark. Ailesel resiprokal translokasyon ve tekrarlayan düşükler. *Perinataloji Dergisi* 1996; 4:218-219.
7. Balkan M, Alp MN, Budak T. Kromozom 9 perisentrik inversiyon taşıyıcıları. *Sendrom* 2003; 15:112-115.
8. Baptista J, Prigmore E, Gribble SM, et al. Molecular cytogenetic analyses of breakpoints in apparently balanced reciprocal translocations carried by phenotypically normal individuals. *Eur J Hum Genet* 2005; 13(11):1205-12.

Probandımızda görülen üç düşük ve bir intrauterin ölümü içeren reproduktif öykü, kromozomal analiz sonunda saptanan resiprokal translokasyon taşıyıcılığı ile uyumludur. Bu çiftin oluşan tüm gebelikleri düşük, intrauterin fetal ölüm, konjenital anomalili bebek kromozomal olarak etkilenebilir (taşıyıcı) fakat normal fenotipli bebek veya tamamen sağlıklı bebek ihtimallerine sahiptir (6). Probandımızda ayrıca diğer 9 numaralı kromozomda inversiyon olduğu tespit edilmiştir. İnv (9), sitogenetikçiler tarafından çoğunlukla normal varyantlar olarak kabul edilmelerine rağmen, literatürde subfertilite veya spontan düşükle ilişkisi olabileceği konusunda yayınlar bulunmaktadır (7). Bu yüzden olgumuzda görülen reproduktif öyküde, 2 ve 9 numaralı kromozomlar arasında gerçekleşen resiprokal translokasyona ilave olarak diğer 9 numaralı kromozomda ayrıca bir inversiyon olmasının da etkisi olabilir.

Baptista ve ark (8) dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılarında kırık noktalarının moleküler sitogenetik analizini yaptıkları çalışma sonucunda, fenotipik olarak normal hastalardaki dengeli resiprokal translokasyonların kırık noktalarında dengesizlik taşımadığını, fenotipik olarak anormal hastalarda ise translokasyon kırık noktalarının çoğunlukla kriptik dengesizliklerle ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Bununla birlikte fenotipik olarak normal ve anormal bireylerin bozulmuş genlere sahip olabileceğini ve böylece kırık noktalardan biri tarafından inaktive olabileceğini öne sürmektedirler.

Resiprokal translokasyon taşıyıcılarına prenatal tanı ve dengesiz fetüslerin gebelik sonlandırmasına bir alternatif olarak preimplantasyon genetik tanı (PGT) önerilmektedir. Bu sayede spontan düşük sayısının azaltılması da amaçlanmaktadır (3).

Dengeli kromozomal düzensizlik taşıyan ebeveynlerin dengesiz kromozomal düzensizliği olan fetus riski %10-15 olması nedeniyle, prenatal sitogenetik tanı endikasyonları içinde önemli bir grubu oluşturmaktadır. Bu da resiprokal translokasyon saptanan ebeveynlerin sonraki tüm gebeliklerinde prenatal sitogenetik tanı gerekliliğini ortaya koymaktadır (1).

Bu çalışmada genetik danışmanlık sürecinde aile, dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılığı, sonraki gebeliklerindeki olasılıklar, PGT ve sonraki gebelikleri için prenatal tanı konularında bilgilendirilmiştir. Aile PGT uygulamasını düşünmekte olup genetik danışmanlık sürecinde takip edilmektedir.

Kabul Tarihi: 24.09.2008