

Olgu Sunumu

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2019;12(3):561-566

doi:10.26559/mersinsbd.580084

46, XY, t(10;17) (p13;q22) Resiprokal translokasyon ve tekrarlayan gebelik kayıpları: Olgu Sunumu

Badel Arslan, Mehmet Sarı, Adnan Selim Kimyon, Nurcan Aras

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Mersin.

Öz

Tekrarlayan Gebelik Kaybı (TGK) etiyolojisinde rol oynayan faktörlerin % 50'si genetikdir. Resiprokal translokasyonlar kromozomal yeniden düzenlenmelerdir. Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcıları % 50 oranında dengesiz genetik materyal içeren gametler oluşturmakta ve bu durum TGK' ya veya konjenital anomalilere neden olmaktadır. TGK öyküsü ile Mersin Üniversitesi Hastanesi üroloji kliniğine başvuran probandın eşinde 8. haftada embriyonik gelişimin durması nedeniyle dört küretaj öyküsü vardı, bir sağlıklı çocuğa sahipti. Laboratuvarımıza yönlendirilen hastanın pedigrisi alındıktan sonra sitogenetik analizi yapıldı. Probandın 46,XY,t(10;17)(p13;q22) dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı olduğu tespit edildi. Translokasyona uğrayan 17q22→qter bölgesinde proteine kodlanan 606 gen bulunmaktadır. Bunlardan bazıları, CDK3 (Cyclin-Dependent Kinase 3; Cell Division Kinase 3), GAA (Glucosidase, Alpha, Acid) ve GRB2 (Growth Factor Receptor- Bound Protein 2) gibi embriyonik gelişimde ve hücre metabolizmasında önemli rol oynayan genlerdir. Probandın gametlerine dengesiz genetik materyal aktarılması durumunda embriyo bu bölgede kodlanan genler açısından monozomik veya trizomik olacaktır. Bu durumda embriyo gelişimi durmakta ve gebelik abortus ile sonuçlanmaktadır.

Anahtar sözcükler: Tekrarlayan gebelik kaybı, resiprokal translokasyon, t(10;17), karyotip analizi

46, XY, t(10;17) (p13;q22) reciprocal translocation and recurrent pregnancy loss: Case report

Abstract

50% of the genetic factors that play a role in the etiology of Recurrent Pregnancy Loss (RPL). Reciprocal translocations are chromosomal rearrangements. Balanced reciprocal translocation carriers produce gametes containing 50% of unstable genetic material, leading to RPL or congenital anomalies. Proband who admitted to Mersin University Hospital Urology Clinic with a history of RPL in his wife. She has four curettage histories due to cessation of embryonic development at 8 weeks. Also they have one healthy child.

Yazının geliş tarihi:22.06.2019

Yazının kabul tarihi:24.09.2019

Sorumlu yazar: Badel Arslan (PhD.):Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., Mersin, Türkiye. Tel: 0(324)2410000-29091, E-posta: ank.badel@hotmail.com

Cytogenetic analysis was performed after pedigree of the patient who was referred to our laboratory. Proband 46, XY, t (10; 17) (p13; q22) was found to be a balanced reciprocal translocation carrier. There are 606 genes encoded into the protein in the 17q22→qter region that has been translocated. Some of these are genes that play an important role in embryonic development and cell metabolism such as CDK3 (Cyclin-Dependent Kinase 3; Cell Division Kinase 3), GAA (Gluosidase, Alpha, Acid) and GRB2 (Growth Factor Receptor- Bound Protein 2). If unbalanced genetic material is transferred to the gametes of the probe, the embryo will be monosomic or trisomic for the genes encoded in this region. In this case, embryo development stops and pregnancy results in abortion.

Keywords: Recurrent loss of pregnancy, reciprocal translocation, t(10;17), karyotype analyzes

Giriş

Tekrarlayan gebelik kaybı birbirini takip eden iki ya da daha fazla gebeliğin kendiliğinden sonlanmasıdır.¹ Fekondasyonların yaklaşık % 30-50'si, klinik tanısı konulmuş olan gebeliklerin ise % 15'i düşük ile sonuçlanmaktadır.^{2,3} İleri anne yaşı nedeniyle olgun dişi gametlerin yaşlanmasına bağlı olarak anöploidi artışı olmakta ve TKG riskinin arttığı bilinmektedir.⁴ Ayrıca, Spermdaki DNA hasarının, fertilizasyon potansiyeli, gebelik ve canlı doğum oranları ile ters ilişkili olduğu da bildirilmiştir.⁵

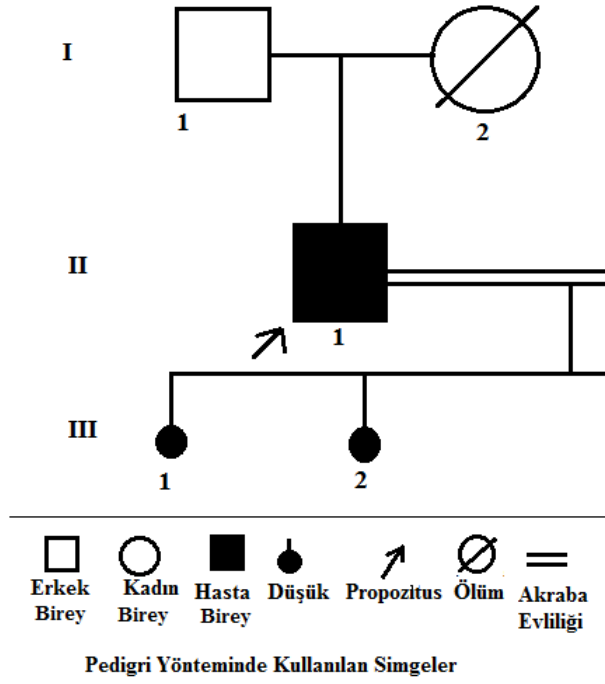
Resiprokal translokasyonlar en sık görülen kromozomal yeniden düzenlemelerdendir. Homolog olmayan iki kromozom arasında sentromersiz kromozom parçalarının karşılıklı yer değiştirmesi ile oluşurlar. Bu tip translokasyonlarda genetik materyalde herhangi bir artma ya da azalma yoktur.⁶ Bazı çalışmalar, yeniden düzenlenmelerin % 80'inin ailesel, % 20'sinin de novo oluştuğunu göstermiştir. Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcıları genel olarak normal fenotiptedir ancak derivatif kromozomlar ve normal homologları arasındaki eşleşmeler sonucu dengesiz gametler oluşturabilmektedirler.⁷ Bu gibi durumlarda spontan abortuslara ve anomalilere rastlanılabilir. 1, 3, 7, 17, 19 ve 22 numaralı kromozomlarda gerçekleşen

resiprokal translokasyonların embriyo ölümlerine yol açtığı, 5, 9, 14, 21. kromozomlarda ise yeni doğan ölümleri ile sonuçlandığı bildirilmiştir.⁸ TKG ile ilişkilendirilmiş olan tek paternal faktör kromozomal translokasyonlardır.⁹

Olgumuzda tespit edilen 46,XY,t(10;17)(p13;q22) dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılığı, probandin %50 oranında dengesiz genetik materyal taşıyan gametler oluşturması ve bu gamet hücreleri ile gerçekleşen döllenme sonucu embriyonik gelişimin durması ile sonuçlanan klinik bulgu vermesine neden olmuştur. 17 nolu kromozomun translokasyona uğrayan q22→qter bandında bulunan genlerin embriyo gelişimi açısından önemli olduğu, bu bölgenin parsiyel monozomi veya parsiyel trizomisinin yaşamla bağdaşmadığı bildirilmiştir.

Olgu Sunumu

Eşinde TKG ile üroloji kliniğinden laboratuvarımıza yönlendirilen hasta (II,1), 36 yaşında ve fizik muayenesi normaldir. Probandın eşine (II,2) intrauterin gelişimin durması nedeniyle ortalama 8. haftada 4 kez küretaj yapılmıştır. Probandın (II,1) ve eşinin (II,2) pedigrisi (şekil 1) bilgileri alındıktan sonra periferik kandan kromozom analizleri rutin protokol (Moorhead ve ark., 1980) uygulanarak yapılmıştır.¹⁰



Şekil 1: Probanda ait pedigr.

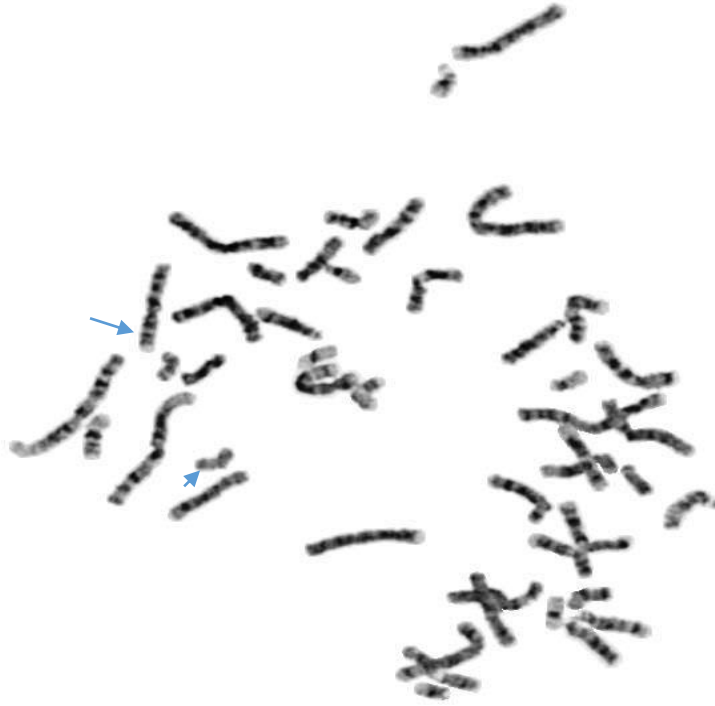
Yapılan analizi sonucunda, probandinin 46,XY,t(10;17)(p13;q22) dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı olduğu belirlenmiştir. Translokasyona uğrayan kromozomlar ve ideogramları şekil 4 de gösterilmiştir. Parental kökeni ebeveynlere ulaşılamadığı için belirlenememiştir. Probandın eşinin ise (31y) 46,XX karyotipinde olduğu saptanmıştır. Ailenin diğer bireylerinin aynı translokasyonu taşıyabileceği konusunda probanda genetik danışmanlık verilmiştir. Probanda ait metafaz plağı ve karyotip sırasıyla şekil 2 ve şekil 3' de gösterilmektedir.

Probandın gametlerine dengeli kromozomal dağılım gerçekleşmesi durumunda, % 25 olasılıkla normal karyotipte (46,XX / 46, XY), % 25 olasılıkla da kendisi gibi dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı (46, XX, t(10;17)(p13;q22) veya 46, XY, t(10;17)(p13;q22) çocuk sahibi olma olasılığı vardır. Gametogenezde dengesiz kromozomal dağılım gerçekleşmesi durumunda ise, % 25 olasılıkla 17 nolu kromozomun q22→qter bölgesinin parsiyel trizomisini, % 25 olasılıkla da yine 17 nolu kromozomun q22→qter bölgesinin parsiyel monozomisini taşıyan embriyolar

oluşacağından, intrauterin gelişim gebeliğin ilk üç aylık periyodunda duracaktır. Probandın eşinin ilk iki ve son iki gebeliklerinde dengesiz genetik materyal taşıyan embriyoların intrauterin gelişimlerinin 8. haftada durduğu düşünülmektedir. Gebelikler düşük ile sonuçlanmadığı için kürete edilerek sonlandırılmıştır. Karyotip analizleri sonucunda aileye genetik danışmanlık verilmiş ve preimplantasyon genetik tanı (PGT)'ya yönlendirilmiştir.

Tartışma

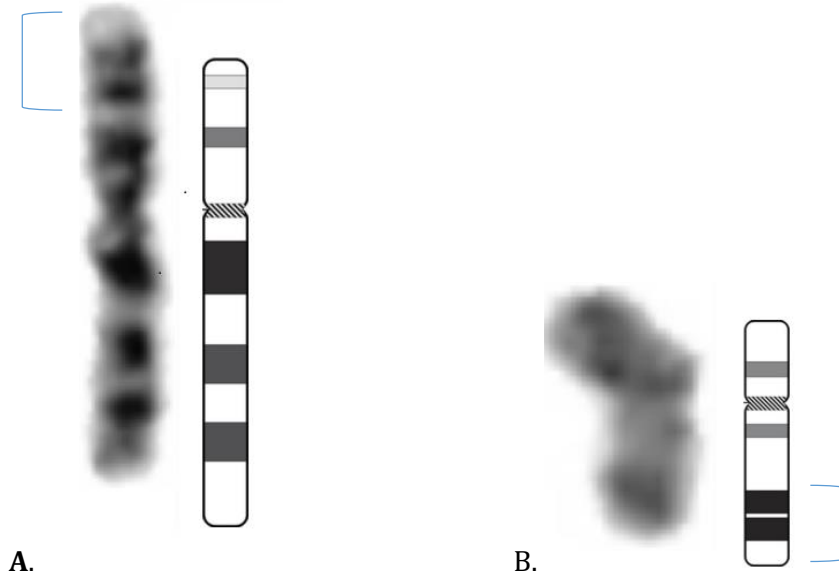
Erkeğin TKG' da ki rolünün genetik materyal kaynaklı olduğu bilinmektedir. Genetik materyalin yarısını sağlayan sağlıklı bir erkekte TKG'ya neden olabilecek etmenlerden biri dengeli kromozomal yeniden düzenlenmelerdir. Bunlar; Resiprokal translokasyonlar, Robertsonian tip translokasyonlar ve inversiyonlardır. Dengeli translokasyon taşıyıcısı bireylerin % 50 oranında dengesiz genetik materyal taşıyan gamet hücreleri oluşturmaları nedeniyle canlı doğumla sonuçlanmayan düşüklere veya anomalili fetüslara sahip olabilecekleri bilinmektedir.^{11,12}



Şekil 2. 46, XY, t(10;17)(p13;q22) dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı probanda (II,1) ait metafaz plağı.



Şekil 3. 46, XY, t(10;17)(p13;q22) dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı probanda (II,1) ait karyotip sonucu.



Şekil 4: A: Translokasyona uğrayan 10 nolu kromozom ve ideogramı. B: Translokasyona uğrayan 17 nolu kromozom ve ideogramı. 17q22→qter bölgesi parantez ile gösterilmiştir.

Detaylı çalışmalar spontan abortus vakalarının en sık nedenini yaklaşık % 50 oran ile genetik anomalilere bağlamaktadır. Translokasyonlar tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin yaklaşık % 4'ünde görülmektedir.¹³

Bu vakada probandın %50 oranında dengesiz kalıtım materyali taşıyan gametler oluşturması eşinde tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açmıştır. Çiftin yeniden gebelik kaybı yaşama olasılığının ortadan kaldırılabilmesi için Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT) yapılması gerekmektedir. Bu yöntemle; in vitro fertilizasyon yöntemleri kullanılırken, gelişmekte olan embriyoya transfer öncesinde genetik analizler uygulanır.¹⁴ Embriyodan alınan bir veya birkaç hücre kromozom anomalileri açısından değerlendirilmeli, 17 nolu kromozomun q22→qter bölgesi açısından parsiyel trizomi veya parsiyel monozomi taşıyıp taşımadığı belirlenmelidir. Söz konusu resiprokal translokasyonun bir sonraki nesile aktarılması da önemli olduğundan, 46,XX veya 46,XY karyotipine sahip embriyolar transfer edilmelidir.

17 nolu kromozom üzerinde 1600'den fazla tanımlanmış gen bulunmaktadır. 17q22 bölgesinde proteine

kodlandığı bilinen 110 gen, 17q23 bölgesinde 141 gen, 17q24 bölgesinde 95 gen ve 17q25 bölgesinde 260 gen olmak üzere 17q22→qter bölgesinde protein kodlanan toplamda 606 gen bulunmaktadır.¹⁵ 17q22→qter bölgesinde lokalize olan genlerden birisi Siklin Bağımlı Kinaz 3 (Cyclin-Dependent Kinase 3; Cell Division Kinase 3: CDK3) genidir. Sitogenetik lokalizasyonu 17q25.1 olan genin proteini hücre döngüsünün G1 fazından S fazına geçişini kontrol etmektedir ve diğer CDK'lardan bağımsız olarak görev alır.¹⁶ Bu vakada bu genin gelişmekte olan embriyoda tek kopya (monozomi) veya üç kopya (trizomi) halinde bulunması hücre bölünmesinde problemlere yol açmış ve embriyo gelişimi durmuş olabilir. Bir diğeri; Glukozidaz Alfa Asit (Glucosidase, Alpha, Acid: GAA) geni olup kromozom 17q25.3 bölgesinde lokalizedir. Genin ürünü hücre vakuollerde bulunan glikojenin yıkımında rol alan lizozomal bir enzimdir. Gende bulunan mutasyonların glikojen depo tip 2 hastalığına yol açtığı bilinmektedir.¹⁷ Bu genin trizomisi veya monozomisi embriyo gelişiminde hücre metabolizmasında sorunlara neden olmuş olabilir. Büyüme Faktör Reseptör Bağlanma Protein 2 (Growth Factor Receptor- Bound Protein 2:GRB2) geni ise 17q25.1 bölgesinde

lokalizedir. Hücre büyümesinde büyüme faktörleri (EGFR, RAS) ile kompleks oluşturur ve DNA sentezinde görev alır. Memelilerde embriyonik gelişimin birçok basamağında rol aldığı bilinmektedir.¹⁸ CDK3 ve GAA gibi GRB2 geninin de trizomi veya monozomisi embriyo gelişiminin durmasına ve gebeliğin abortus ile sonuçlanmasına neden olmuş olabilir.

Bu vakada 17q22 → qter bölgesinde embriyo gelişimi açısından oldukça önemli genlerin kodlandığı, dengeli translokasyon taşıyıcısı olan probandin gametlerine dengesiz genetik materyalin aktarılması sonucu embriyoda ortaya çıkan 17q22→qter bölgesinin parsiyel trizomisinin veya parsiyel monozomisinin yaşamla bağdaşmadığı gösterilmiştir. 46,XX,t(10;17)(p13;q22) veya 46,XY,t(10;17)(p13;q22) karyotipine sahip olan bir bireyin dengesiz genetik materyal taşıyan gametleri ile oluşan embriyonun yaşamla bağdaşmadığı literatürde ilk kez bu vaka ile bildirilmiş olacaktır.

Kaynaklar

- Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A. Erken gebelik problemleri ve düşükler. *Obstetrik, Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*, 1. baskı, Ankara, Medikal & Nobel, 2001;1076-1085.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189-194.
- Jacobs PA, Hassold T. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and livebirths. In: Vogel F, Sperling K, eds. *Human Genetics*. Berlin: Springer-Verlag; 1987;233-244.
- Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12:387-389.
- Simon L, Proutski I, Stevenson M, Jennings D, McManus J, Lutton D, Lewis SE. Sperm DNA damage has negative association with live birth rates after IVF. *Reprod Biomed Online* 2013; 26:68-78.
- Demirhan O, Tastemir D: Partial trisomy 1p due to paternal t(1;9) translocation in a family with recurrent miscarriages. *Fertil Steril*, 2006;86(1):219.e15-9.
- Chen CP, Wu PC, Lin CJ, Chern SR, Tsai FJ, Lee CC, Town DD, Chen WL, Chen LF, Lee MS, Pan CW, Wang W. Unbalanced reciprocal translocations at amniocentesis. *Taiwanese Jour Of Obstet&Gyn* 2011;50:48-57.
- Kurahashi H, Inagaki H, Ohye T, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Emanuel BS. The constitutional t(11;22): Implications for a novel mechanism responsible for gross chromosomal rearrangements. *Clinical Genetics*,2000;78: 229-309.
- Haidl G., Peschka B., Schwanitz G., Montag M., van der Ven K., van der Ven H. Cytogenetic and andrological status and ICSI results in couples with severe male factor infertility. *Asian J Androl*, 2000;2: 293-296.
- Moorhead PS, Nowellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res*, 1960: 20:613-616.
- Morel F, Roux C, Bresson JL. FISH analysis of chromosomal status of spermatozoa from three men with 45,XY,der(13;14)9q10;q10 karyotype. *Mol Human Reprod* 2001;7:483-488.
- Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004; 81:367-373.
- Li TC, Makris M, Tomsu M, et al. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 2002;8:463-481.
- Cemal EKİCİ. Preimplantasyon Genetik Tanı. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2014;3(2):49-53.
- Chromosome 17. Erişim yeri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=17>. Erişim Tarihi: 10/06/2019.
- Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 3; Cdkn3. Erişim yeri: <https://omim.org/entry/123828>. Erişim Tarihi: 10/06/2019.
- Glucosidase, Alpha, Acid; GAA. Erişim yeri: <https://omim.org/entry/606800>. Erişim Tarihi: 10/06/2019.
- Growth Factor Receptor-Bound Protein 2;Grb2. Erişim yeri: <https://www.omim.org/entry/108355>. Erişim Tarihi: 10/06/2019.