

Çoklu Konjenital Anomali Vakası: Parsiyel Trizomi 14 ve Parsiyel Trizomi 22

A Case With Multiple Congenital Anomaly: Partial Trisomy 14 and Partial Trisomy 22

Aslı GENÇ¹, Ahmet Cevdet CEYLAN², Betül SİYAH BİLGİN³, Esra KILIÇ⁴

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik, Ankara, Türkiye

³Yenidoğan, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Bu yazıda intrauterin gelişme geriliği, dismorfik yüz bulguları ve konjenital kalp anomalisine sahip bir yenidoğanda tespit edilen kısmi trizomi 14 ve kısmi trizomi 22 vakası tartışılmıştır. Canlı doğumlarda konjenital anomali görülme sıklığı %2-6 olup, bunların %60-80'inden genetik nedenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kromozomal değişiklikler, konjenital anomalilerin %25-35'inde görülür. Resiprokal translokasyonlar, bu kromozomal yeniden düzenlemelerin en yaygın nedenidir. Yapılan incelemelerde hastanın tekrarlayan düşük öyküsüne sahip ebeveynlerinde 46, XY t(14;22) (q24;q11.2) dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılığı tespit edilmiştir. Bu gibi durumlarda ebeveynlere genetik danışmanlık sağlamak ve sonraki gebelikler için doğum öncesi tanı seçeneklerini tartışmak oldukça önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Dengeli translokasyon, Konjenital anomali, Kromozomal anomali

ABSTRACT

In this article, the diagnosis of partial trisomy 14 and partial trisomy 22 detected in a newborn with intrauterine growth retardation, dysmorphic facial features and congenital cardiac anomaly is discussed. The incidence of congenital anomalies in live births is 2-6%, and it is thought that genetic reasons are responsible for 60-80% of them. Chromosomal anomalies are seen in 25-35% of congenital anomalies. Reciprocal translocations are the most common cause of these chromosomal rearrangements. In the examinations performed, 46, XY t(14;22) (q24;q11.2) balanced reciprocal translocation carriage was detected in the newborn's parents with a history of recurrent miscarriage. In such cases, it is essential to provide parents with genetic counseling and discuss prenatal diagnosis options for subsequent pregnancies.

Key Words: Chromosomal anomalies, Congenital anomalies, Reciprocal translocations

GİRİŞ

Doğumdan itibaren bulunan normalden farklı olan yapısal bozukluklar konjenital-doğumsal anomali adını alır. Major konjenital anomaliler, tıbbi ve cerrahi bakım gerektiren konjenital kalp hastalıkları, anensefali, gastroşizis, yarık dudak/damak, meningoşel gibi anomalilerdir. Minör konjenital anomaliler ise düzeltilmesi için hayatı tehdit edici müdahale gerektirmeyen simian çizgisi, epikantal katlantılar, beşinci parmak klinodaktili

gibi anomalilerdir (1). Yenidoğanda majör konjenital anomaliler yaklaşık %75 oranında izoledir, %25 oranında birden fazla majör anomali birlikteliği görülebilir. Tüm konjenital anomalilerin yaklaşık %60-80'inden genetik nedenler sorumludur (1). Kromozom anomalilerinin yenidoğanlarda görülme sıklığı 1/160 olarak bildirilmiştir (2). Konjenital anomalilerin yaklaşık %25-35'inde bir kromozomal değişiklik mevcuttur (1). Kromozomal anomaliler, konjenital malformasyonlar ve deformasyonlar 1 yaş altı çocuk ölümlerinin %21'inden sorumludur (3). Kromozomal

0000-0002-3847-1364 : GENÇ A
0000-0003-4938-3420 : CEYLAN AC
0000-0003-3807-4809 : SİYAH BİLGİN B
0000-0003-0522-1809 : KILIÇ B

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest : Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Finansal Destek / Financial Disclosure : Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Onay / Confirmation : Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

Atf yazım şekli / How to cite : Genç A, Ceylan Ac, Siyah Bilgin B, Kılıç B. Çoklu Konjenital Anomali Vakası: Parsiyel Trizomi 14 ve Parsiyel Trizomi 22. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:551-554.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Aslı GENÇ

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, AnkaraTürkiye
E-posta: asligenc92@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 17.05.2021

Kabul tarihi / Accepted : 15.10.2021

Elektronik yayın tarihi : 13.06.2022

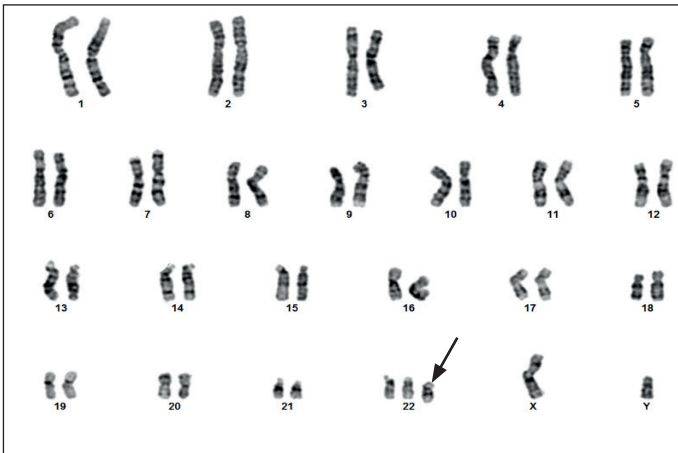
Online published

DOI: 10.12956/tchd.1072563

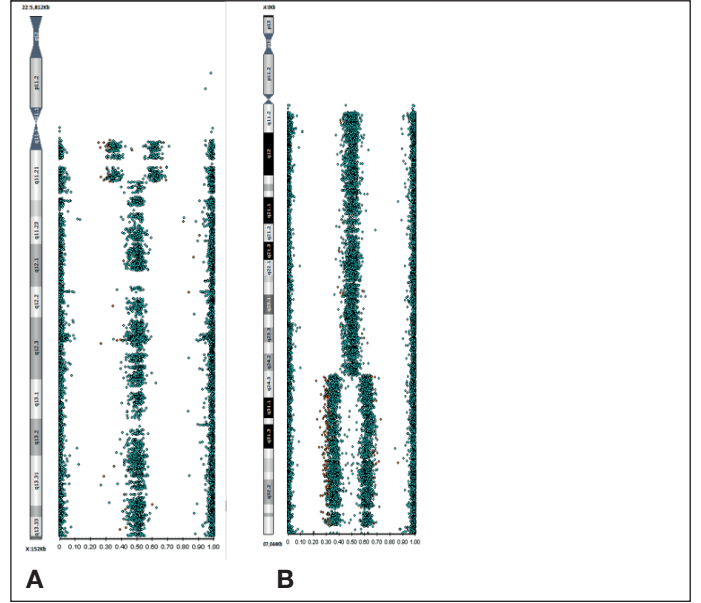
anomaliler oldukça geniş bir klinik spektruma sahiptir. Sayısal ya da yapısal çok sayıda kromozom anomalisi, büyüme ve gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik, dismorfik yüz, majör, minör doğumsal anomaliler, infertilite, düşük doğum ağırlığı ya da ölü doğumlar ile ilişkilendirilmiştir (2). Bu yazıda çoklu doğumsal anomalisi düşük doğum ağırlığı, dismorfik bulguları ve konjenital kalp hastalığı olan bir kısmi trizomi 14 ve kısmi trizomi 22 vakası tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Yirmidört yaşındaki annenin dördüncü gebeliğinden birinci yaşayan olarak 37. gebelik haftasında 2100 gr (<10p) ağırlığında, 42 cm (<10 p) boyunda doğan olgu postnatal 3. günde aktivitesi ve emmesi zayıf olduğu için yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Periferik siyanozu olan hastanın solunum sıkıntısı olması ve yapılan kan tetkiklerinde septik bulguları bulunması sebebiyle erken neonatal sepsis tanısıyla iv ampicilin ve amikasin tedavileri başlandı ve nazal CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı) ile izleme alındı. İlk fizik bakışında geniş ön fontaneli, dar palpebral aralıkları, uzun-silik filtrumu, ince üst dudağı, düşük arkaya dönük kulakları ve bilateral inmemiş testis mevcuttu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde 2/6 derece sistolik üfürüm duyulması nedeniyle çekilen ekokardiyografide atriyal septal defekt (ASD) ve ventriküler septal defekt (VSD) saptandı. Yapılan transfontanel ultrasonografi ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiklerinde kanama odakları dışında majör bir bulgu saptanmadı. Abdominal ultrasonografide ek majör anomali görülmedi. Hastanın başlangıç biyokimyasal analizleri ve metabolik paneli normaldi. Konjenital kalp hastalığı ve dismorfik bulguları olan hastadan öncelikle kromozom analizi istendi. Kromozom analizinde 47,XY +der(22), t(14;22)(q24;q11) saptandı (Şekil 1). Illumina 850k@ cipleri ile yapılan mikrodizin analizi sonucunda arr[GRHCh38] 14q24.3-q32.33(74244027_106879456)x3 bölgesinde 32.8 Mb boyutunda duplikasyon ve arr[GRCh38]



Şekil 1: Karyogramda 22. kromozomun yanında gösterilen marker kromozom



Şekil 2: A) mikroarray analizinde 22p11, B) 14q24 bölgelerinde duplikasyon.

22p11.2-q11.21(10753385_20140031)x3 bölgesinde 9.4 Mb büyüklüğünde duplikasyon saptandı (Şekil 2). Soygeçmişinde tekrarlayan düşük öyküsü olması nedeniyle yapılan parental kromozom analizinde ebeveynlerinden birinde, daha önce 46,XY t(14;22) q(24;q11.2) dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılığı tespit edildiği öğrenildi. Ailenin gebelik boyunca perinatoloji bölümünde takip edildiği ancak prenatal tanı testlerini kabul etmediği öğrenildi. Dengesiz kromozomal yapıda gamet oluşumu sonucu oluşan parsiyel trizomi 14 ve parsiyel trizomi 22 hastanın fenotipinden sorumlu olarak değerlendirildi. Aileye genetik danışma verildi, pre-implantasyon ve prenatal tanı imkanları konusunda bilgilendirildi.

TARTIŞMA

Ağır doğumsal anomaliler yenidoğan ölümlerinin %20'sinden sorumludur. Spontan düşüklere yarısında ve canlı doğumların %1'inde kromozomal hastalıklar görülür (4). Kromozom hastalıkları abortus, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, doğumsal anomali, nöromotor gerilik ve zihinsel yetersizliğe sebep olabilir. Bahsedilen bu vakada mevcut olan intrauterin büyüme geriliği, dismorfik yüz görünümü, eşlik eden majör doğumsal anomalilerin varlığı ve ailede tekrarlayan düşük öyküsü kromozomal hastalık olasılığını akla getirmiştir. Doğumsal anomali etiolojisini aydınlatmak için öncelikli olarak kromozom analizi ve ardından mikrodizin analizi yapılmış olup sorumlu olan kromozomal patoloji aydınlatılmıştır. 22q11.2 kromozomal bölgesinin yeniden düzenlenmesinin, özellikle delesyon ve duplikasyonlarının çoklu doğumsal anomalilere sebep olduğu bilinmektedir. Hastanın sitogenetik analiz sonucundaki 22. kromozom duplikasyonunu 22q11.2

(DiGeorge/ Velokardiyofasiyal sendrom (DGS/ VCFS) bölgesini de kapsamaktadır. 22q11.2 delesyon sendromu, 1/4000 canlı doğumda bir olarak tahmin edilen prevalansı ile en sık görülen mikrodelesyon sendromudur (5). Bu kritik kromozomal bölgenin delesyonu, büyüme gelişme geriliği, konotrunkal kalp hastalığı, yarı damak, hipotroidi, timik hipoplazi, oküler ve renal anomaliler gibi majör ve minör doğumsal anomalilerde ilişkili olduğu bilinmektedir. 22q11.2 mikroduplikasyon sendromu, 22q11.2 delesyon sendromundan farklı bir klinik antitedir. Mikroduplikasyonlar literatürde DGS/ VCFS ile örtüşen ancak yüksek fenotipik değişkenliğe sahip ayrı bir sendromu temsil eden özelliklerle tanımlanmıştır (6). Bu bölgenin duplikasyonlarında klinik ve fenotipik bulguların 22q11.2 delesyon sendromuna benzemekle beraber, daha hafif ve değişikdir (5). Trizomi 14 ise, yukarıda bahsedilenin aksine hayatla bağdaşmamakla birlikte, ebeveynlerinde dengeli bir translokasyon bulunan olgularda kısmi trizomi 14 görülebilmektedir (7). Oldukça nadir görülen 14. kromozomun uzun kolunun kısmi trizomisinde ise kardiyak defektler, göz anomalileri, dismorfik yüz görünümü, epilepsi ve zihinsel yetersizlik görülebilir (8). Hafiften şiddetli malformasyonlara kadar değişen fenotipik özellikler gösterebilir. Parsiyel trizomi 14 hastalarının prognozu, yapısal anormallik içeren kromozom segmentinin büyüklüğüne bağlı olarak değişkenlik gösterir (9).

Dengeli resiprokal translokasyonlar en sık görülen kromozomal yeniden düzenlenmelerdendir. Dengeli resiprokal translokasyonlar yaklaşık 600 yenidoğanda bir görülür (10,11). Bu tür yeniden düzenlenmeler, homolog olmayan kromozomları içeren kırılma sonucunda veya rekombinasyon sırasında kopan ve rekombinan bölümlerin karşılıklı değişimleri sonucunda oluşur. Resiprokal translokasyon taşıyıcısı bireyler, genetik materyalde herhangi bir kazanç veya kayıp olmadığı için fenotipik olarak normaldir ancak kromozomal olarak dengesiz gamet üretme riskine sahiptirler (12). Bu durumda ileride kromozomal düzensizliği olan gamet oluşturma riskinin %10-15 olması nedeniyle, dengeli kromozomal translokasyon taşıyıcılığı olan bireylerin tüm gebeliklerinde prenatal sitogenetik tanı endikasyonu vardır (13). Bu yazıda sunulan vakadaki tekrar eden gebelik kaybı öyküsü kromozomal analiz sonucunda saptanan resiprokal translokasyon taşıyıcılığı ile uyumludur.

Sonuç olarak, yapısal veya sayısal kromozomal anomaliler, çoklu doğumsal anomalilerin bilinen en sık genetik nedenlerindedir. Kromozom analizi ile saptanamayan subkromozal mikrodelesyon ve duplikasyonların tanısında mikrodizin analizinin önemi oldukça büyüktür ve bu sayede her geçen gün hastalıklarla ilgili yeni genler tanımlanmaktadır (2). Çoklu doğumsal anomalilere sahip, dismorfik özellikler barındıran, ailede tekrarlayan düşük veya ölü doğum öyküsü olan hastalarda sitogenetik ve moleküler genetik analiz endikasyonu vardır (14). Ülkemizden bildirilen, çeşitli endikasyonlarla amniyosentez uygulanan 315 vakayı içeren bir seride, ileri anne yaşı nedeniyle amniyosentez yapılan olgularda %2.7 oranında, üçlü tarama testinde risk yüksekliği nedeniyle amniyosentez yapılan hastalarda ise %1.6 kromozomal

anomali saptandığı görülmüştür (15). Literatüre bakıldığında, preimplantasyon genetik tanı yöntem endikasyonlarının sıklıkla ileri anne yaşı, tekrarlayan düşükler ve implantasyon başarısızlıkları olduğu görülmektedir. Ülkemizden yapılan preimplantasyon genetik tanı yöntemlerinin incelendiği bir vaka serisinde, en sık rastlanan kromozomal bozukluk monozomiler olup, preimplantasyon genetik tanı yöntemi uygulanan hastalarda %18.8'lik bir canlı doğum oranı bulunmuştur (16). Prenatal veya postnatal kromozomal anomaliye sahip bebek öyküsü olan, ebeveynlerden birinde konjenital anomali veya tekrarlayan düşük öyküsü olan bireylerin kromozom analizi yaptırması, olası kromozom dengesizliklerinin tespiti ve aileye prenatal ve preimplantasyon tanı yöntemlerini içeren genetik danışma verilmesi açısından önem taşır.

KAYNAKLAR

1. Gomella TL, Eyal FG, Beny-Mohammed F. Common Multiple Congenital Anomalies: Syndromes, Sequences and Associations, Gomella's Neonatology. 8th Edition, New York; Mc Graw Hill 2020;853-63.
2. Oğur G. Kromozom Hastalıkları. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2011;7:13-25.
3. Stanton BF, Behrman RE. Overview of Pediatrics: Kliegman, RM, Stanton FB, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed, Philadelphia: Elsevier 2016; 1-18.
4. Dalton ME, De Chemet AH. Prenatal Diagnosis. N Eng J Med 1993; 328:114-20.
5. Vaz SO, Pires R, Pires LM, Carreira IM, Anjos R, Maciel P ve ark. A unique phenotype in a patient with a rare triplication of the 22q11.2 region and new clinical insights of the 22q11.2 microduplication syndrome: a report of two cases. BMC Pediatr 2015;15:95.
6. Nguyen LT, Fleishman R, Flynn E, Prasad R, Moullick A, Mesia CI, ve ark. 22q11.2 microduplication syndrome with associated esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula and vascular ring. Clin Case Rep 2017;11;5:351-6.
7. Ulualp SO, Wright CG, Roland PS. Temporal bone histopathologic findings in partial trisomy 13 and partial trisomy 14. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005 ;69:781-9.
8. Nazmy N, Elhady G, Refaat E, Kholeif S. Familial reciprocal non robertsonian translocation t(14;22) resulting in 22q11.2 deletion syndrome. Turk J Pediatr 2019; 61:780-5.
9. Bose D, Krishnamurthy V, Venkatesh KS, Aiyaz M, Shetty M, Rao SN, et al. Molecular Delineation of Partial Trisomy 14q and Partial Trisomy 12p in a Patient with Dismorphic Features, Heart Defect and Developmental Delay. Cytogenet Genome Res 2015;145:14-8.
10. Gupta N, Dalvi R, Koppaka N, Mandava S. Balanced Reciprocal Translocation: Multiple Chromosome Rearrangements in an Infertile Female. J Hum Reprod Sci 2019;12:72-4.
11. Güneş SÖ, Kara N, Ökten G, Taşdemir HA, Türkeli Sezer Ö, Yiğit S, ve ark. Familial t(1;17)(p34;q25) Balanced Translocation Carrier With Mental Retardation and Epilepsy Cases: Scientific Letter. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28:83-6.
12. Balcı A, Yirmibeş M, Bal F, Mutgan S, Menevşe S. Ailesel resiprokal translokasyon ve tekrarlayan düşükler. Perinataloji Dergisi 1996; 4: 218-9.

13. Franssen MTM, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PMM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* 2006; 332: 759-63.
14. Bacino CA, Lee B, Cytogenetics: Kliegman, RM, Stanton FB, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed, Philadelphia: Elsevier, 2016; 604-27.
15. Biçer M, Bezirciođlu İ, Karcı L, Bayazit S, Balođlu A. Amniyosentez ile Prenatal Tanı: 315 Olgunun Deđerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2007;17:163-7.
16. Göktolga Ü, Korkmaz C, Bahçe M, Ceyhan ST, Keskin U, Başer İ. Preimplantasyon Genetik Tanı: GATA Sonuçları. *Gülhane Tıp Dergisi* 2007; 49: 245-9.