

46,XY, inv(17)(p11.2q12) Perisentrik İnvrsiyon Taşıyan Bir Olgu

A Case With Pericentric Inversion 46, XY, inv(17)(p11.2q12)

Murat Kaya¹ 

ÖZ

İnvrsiyon, bir kromozomda iki farklı kromozomal bölgenin kırılması ve ardından kırılan parçanın 180° dönerek kırık bölgesine tekrar yapışması ile oluşur. Perisentrik ve parasentrik olmak üzere iki tip invrsiyon vardır. Perisentrik invrsiyonlar çoğunlukla dengeli kromozom anomalisi olarak oluştuğu için fenotipi etkilemezler ancak perisentrik invrsiyon taşıyıcılarının dengesiz gamet üretme olasılığının artmasına bağlı olarak bu bireylerin anomalili çocuk sahibi olma riskleri de artmaktadır. Bu olgu sunumunda birimimize tekrarlayan düşük nedeniyle başvuran olguda saptanan inv(17)(p11.2q12) kromozom anomalisi üzerinde durulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kromozom anomalisi, perisentrik invrsiyon, tekrarlayan düşükler

ABSTRACT

Inversion is an intra-chromosomal rearrangement resulting from a two-break event occurring on the chromosome, followed by the insertion of the chromosomal fragment after a 180° rotation. The reare two types of chromosomal inversions: pericentric and paracentric. Pericentric inversions mostly do not affect the phenotype because they lead to balanced chromosomal anomalies. As the probability of producing unbalanced gametes of pericentric inversion carriers is higher, the risk of having children with anomalies increases. In this case report, inv (17) (p11.2q12) chromosomal anomaly which is found in our case with miscarriages, is emphasized.

Keywords: Chromosome abnormality, miscarriages, pericentric inversion

Gönderilme Tarihi: 25.3.2019, Kabul Edilme Tarihi: 1.6.2019

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul.
Sorumlu Yazar: Murat Kaya, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul.
E-posta: kmurat@istanbul.edu.tr

Makaleye atf için: Kaya M. 46,XY, inv(17)(p11.2q12) Perisentrik İnvrsiyon Taşıyan Bir Olgu. Ahi Evran Med J. 2019;3(3): 112-114.

GİRİŞ

20. gebelik haftasından önce 3 veya daha fazla ardışık klinik gebelik kaybı tekrarlayan düşük olarak tanımlanmaktadır. Bütün gebeliklerin yaklaşık %15-25'sinde meydana gelen tekrarlayan düşükler dünyadaki önemli sağlık sorunlarından birisidir.¹

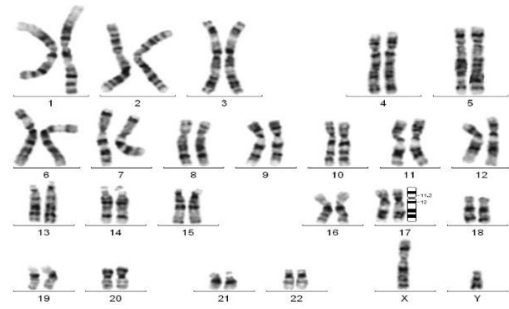
İnversiyonlar ilk olarak 1921 yılında Drozofila ile yapılan çalışmada gösterilmiştir.²⁻³Kromozomal inversiyonlar; inversiyon hem p hem d q kolunu içeriyorsa ve sentromer inversiyona uğrayan kromozomal bölgeye dahil ise perisentrik, inversiyon sadece p veya q kolunda oluşmuşsa ve sentromeri içermiyorsa parasentrik olarak adlandırılır. Perisentrik inversiyonlar taşıyıcı bireylerde genelde genomik yapıda kayıp veya fazlalığa yol açmadıkları için fenotipi etkilemezler. Buna rağmen taşıyıcı bireylerin dengesiz gamet oluşturma olasılığının artmış olması nedeniyle bir başka ifadeyle parsiyel monozomi ve parsiyeltrizomi olasılığından dolayı bu bireylerin anomalili çocuğa sahip olma riski de artmaktadır.⁴

Bu olgu sunumunda birimize tekrarlayan düşük nedeniyle başvuran olguda saptanan inv(17)(p11.2q12) kromozom anomalisinin gebelik kayıpları ile ilişkisi üzerinde durulmuştur.

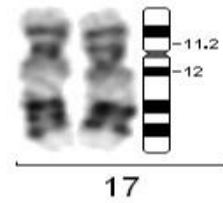
OLGU SUNUMU

12, 10 ve 8. gebelik haftalarında 3 gebelik kaybı yaşayan, çocukları bulunmayan 6 yıllık evli olan 30 yaşındaki bir erkek ve 26 yaşındaki kadın, sitogenetik analiz için birimize refere edilmiştir. İki kız ve üç erkek olmak üzere beş kardeşi bulunan probandın annne ve babasının tekrarlayan kayıp öyküsü veya anomalili çocuk öyküsü olmamıştır. Probandın erkek kardeşlerinden birinin 3 kez gebelik kayıp öyküsünün olduğu diğer kardeşlerinin ise dikkati çekecek bir öyküsünün bulunmadığı tespit edilmiştir. Olgu ve eşine ait aile ağacı Şekil 2'de gösterilmiştir. Aralarında akrabalık olmayan çiftin periferik kan lenfositlerinden kromozom analizi yapılmıştır. Uygulanan klasik sitogenetik yöntemde kısaca, periferik kan lenfositleri fitohemaglutinin (PHA) ile indüklenerek 72 saatlik kültür yapılmıştır. Kültür

sonrasında preparatlar GTG bantlama ile boyanmış ve 20 metafaz plağından kromozomlar sayısal ve yapısal düzensizlikler açısından araştırılmıştır. Probandın 46,XY, inv (17)(p11.2q12) perisentrik inversiyon taşıdığı eşinin ise normal karyotip kuruluşuna (46,XX) sahip olduğu belirlenmiştir. Probandın metafaz kromozomlarından yapılan karyotip görüntüsü Şekil 1'de gösterilmiştir. Olgunun ebeveynlerine ve kardeşlerine farklı bir ülkede ikamet etmelerinden dolayı karyotip analizi yapılamamıştır. Proband ve eşi tarafından imzalanmış bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

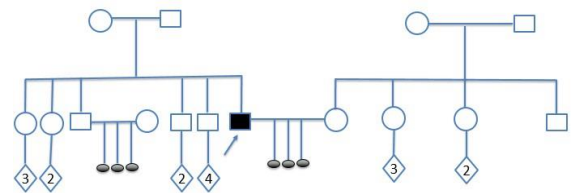


A)



B)

Şekil 1. Olgunun periferik kan lenfositlerinden elde edilen kromozomların görüntüsü. A) Metafaz kromozomlarından yapılan karyotip. B) Normal ve inversiyonlu 17. kromozomların parsiyel karyotip görüntüsü ve inversiyona uğrayan kromozomal bölgeyi gösteren ideogram.



Şekil 2. Olgu ve eşine ait aile ağacı.

TARTIŞMA

İnversiyonların da dahil olduğu dengeli kromozom anomalilerinin tespitinde öteden beri en sık kullanılan teknik karyotip analizidir. Karyotip analizi genomun genel fotoğrafını bizlere sunsa da yaklaşık 5 Mb'dan küçük değişimleri tespit edememektedir.⁵ Sitogenetik olarak dengeli gözükken bazı kromozomal translokasyonlar veya inversiyonlar parental olmasına rağmen fenotipik uyumsuzlukla sonuçlanabilmektedir.⁶ Bu kromozom anomalilerinin yorumlanması ve genetik danışmanlığı, moleküler düzeyde inceleme yapılabilecek rutin tekniklerin eksikliği ve konu ile ilgili yayınların azlığı nedeniyle son derece zor olabilmektedir. İnsan genomundaki çeşitli yapısal değişikliklerin aydınlatılması, alandaki teknolojik gelişmelerle birlikte, hız kazanmıştır. Buna rağmen, inversiyonların moleküler detayı hakkındaki bilgimiz hala çok sınırlıdır. Genomdaki kopya sayısı değişimleri gibi dengesiz değişimler için efektif olarak kullanılabilen dizi tabanlı yaklaşımlar, inversiyonların karakterizasyonunda yetersiz kalabilmektedir.⁷

Perisentrik inversiyon taşıyan bireylerin dengesiz kromozom anomalili çocuk sahibi olma riskinin yaklaşık %5-10 civarında olduğu tahmin edilmektedir. İnversiyona uğrayan kromozomal bölgenin büyüklüğüne bağlı olarak dengesiz kromozom anomalili çocuk sahibi olma riski değişebilmektedir. Daha büyük kromozom bölgesini içeren perisentrik inversiyonlarda krosing over değişimine bağlı olarak küçük delesyon veya dublikasyon oluşabilmektedir ve dengesiz kromozom anomalili çocuğun canlı doğum ihtimali artmaktadır. Olgumuzda saptanan inversiyon kromozom analiz yöntemine göre küçük sayılabilecek bir bölgeyi içine almaktadır. Böyle küçük bölgede meydana gelen inversiyonların kromozom analizi ile tespit edilmesi zor olabilmektedir. Bu boyuttaki inversiyonların tespit edilebilmesi için bant kalitesinin iyi olması ve daha dikkatli analiz gerekebilmektedir. Olgumuzdaki gibi, taşıyıcılarda daha küçük kromozomal bölgede inversiyonun oluşması daha büyük segmentleri içeren dengesiz kromozomlara sahip gametleri oluşturacağı için dengesiz kromozom anomalili çocuğun doğma ihtimalini azaltabilmektedir ve gebelik kaybına sebep olabilmektedir.⁸

Probandın ebeveynleri ve kardeşleri yurt dışında ikamet ettikleri için kromozom analizi yapılamamıştır. Bu yüzden tespit ettiğimiz inversiyonun de novo mu yoksa parental mı olduğu anlaşılamamıştır. Olgunun erkek kardeşlerinden birisinin 3 tane gebelik kaybı öyküsünün bulunması bu inversiyonun parental olma ihtimalini artırmaktadır. Bu nedenle özellikle bu erkek kardeşin karyotip analizi yaptırması önerilmiştir. Olgu ve eşi preimplantasyon genetik tanı ve prenatal tanı testleri konularında bilgilendirilmiş olup kendilerine bu konularda gerekli öneriler yapılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla olguda tespit ettiğimiz inv (17)(p11.2q12)'nin tekrarlayan düşükle ilişkisini gösteren başka bir çalışma daha önce literatürde bildirilmemiştir.

ÇIKAR BEYANNAMESİ

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

KAYNAKÇA

1. El Hachem H, Crepau V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet P-E. Recurrent pregnancy loss: Current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2017;9:331-345.
2. Sturtevant AH. Genetic Factors Affecting the Strength of Linkage in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1917;3(9):555-558.
3. Puig M, Casillas S, Villatoro S, Cáceres M. Human inversions and their functional consequences. *Brief Funct Genomics*. 2015;14(5):369-379.
4. Morin SJ, Eccles J, Iturriaga A, Zimmerman RS. Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. *Fertil Steril*. 2017;107(1):19-26.
5. Utami KH, Hillmer AM, Aksoy I, et al. Detection of Chromosomal Breakpoints in Patients with Developmental Delay and Speech Disorders. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e90852.
6. Aristidou C, Koufaris C, Theodosiou A, et al. Accurate Breakpoint Mapping in Apparently Balanced Translocation Families with Discordant Phenotypes Using Whole Genome Mate-Pair Sequencing. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169935.
7. Feuk L. Inversion variants in the human genome: role in disease and genome architecture. *Genome Med*. 2010;2(2):11.
8. Gardner RJM and Amor DJ. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 5th ed. USA:Oxford University Press; 2018.