

Trizomi 13 saptanan iki olguda fenotip/karyotip uyumunun incelenmesi

Sennur DEMİREL, Ayşe Gül ZAMANI, Tülin ÇORA, Gül DURAKBAŞI, Aynur ACAR

S.Ü.T.F. Tıbbi Genetik Bilim Dalı

ÖZET

13 numaralı kromozomun trizomisinden kaynaklanan Patau sendromu nadir görülen kromozomal düzensizliklerden birisidir. Mevcut çalışmada, sitogenetik laboratuvarımızdan trizomi 13 tanısı alan iki olguda gözlenen fenotipik varyasyonlar ve karyotiple uyumu literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Patau Sendromu, Trizomi 13.

SUMMARY

Investigation of phenotype/karyotype correlation in two cases with trisomy 13

Trisomy 13 (Patau syndrome) is a rare chromosomal abnormality. In this study, we investigated phenotype variations and phenotype/karyotype correlation in two cases with trisomy 13 under the light of literature.

Key words: Patau Syndrome, Trisomy 13

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde kromozomal düzensizliklerin % 0,12'sini otozomal trizomiler oluşturmaktadır (1). Fenotip/karyotip uyumunun iyi olduğu bilinen bu sendromlardan kromozom 13'ün trizomisi letaldir ve genetik danışma için sitogenetik analiz esastır (1,2). Olguların büyük çoğunluğunda ekstra kromozom, mayoz 1 veya mayoz 2'de meydana gelen kromozom ayrılmamasından, az bir kısmında ailesel geçirilen translokasyonlardan kaynaklanmaktadır (2). Diğer trizomilerde olduğu gibi Trizomi 13 insidansının da ileri anne yaşı ile arttığı, ancak birinci trimester düşüklerinde ve prenatal tanı uygulamalarında Trizomi 13'e sık rastlanmadığı bildirilmiştir (1,2). Yenidoğan döneminde ise insidansı yaklaşık olarak 1/25 000 dir (2,3).

Ciddi malformasyonlara sahip olan Trizomi 13'ün tanımlayıcı klinik bulguları: yarık damak, yarık dudak, oküler anomaliler, polidaktili, ellerde özel fleksiyon pozisyonu, yumru ayaklardır (1,2). Merkezi sinir sistemi malformasyonları, büyüme ve men-

tal gerilik her olguda bulunmaktadır (2). Her iki seks için ortalama yaşam süresi 130 gün olup, yaklaşık yarısı ilk ay içinde kaybedilmektedir (1,2,4).

Sitogenetik bulgular; % 75'inin 13 numaralı kromozomun serbest trizomisi, % 20'sinin translokasyon tipi, % 5'inin mozaik tipte olduğunu ortaya koymuştur (1). Mozaik olgularda somatik malformasyonların daha hafif seyrettiği bilinmektedir (1,4). Mevcut çalışmada sitogenetik laboratuvarımızdan trizomi 13 tanısı alan ve farklı fenotipik özellikler içeren iki olguda fenotip/karyotip uyumu ile genetik danışma açısından sitogenetik analizlerin yeri gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Olgu 1: Konjenital malformasyonları nedeniyle Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde gözlem altına alınan 5 günlük bebeğin, 2500 gr olarak zamanında doğduğu ve 24 yaşında sağlıklı bir annenin üçüncü çocuğu olduğu öğrenildi. Fizik muayenede yarık damak, yarık dudak, polidaktili, enoftalmi gözlenmiş ve sitogenetik inceleme istenmişti. Kromozom analizleri so-

Haberleşme Adresi: Yrd. Doç. Dr. Sennur DEMİREL, S.Ü.T.F. Tıbbi Genetik Bilim Dalı, KONYA

Geliş tarihi : 09/12/1996

Kabul tarihi : 22/12/1996

nucu 47,XX,+13 karyotipine sahip olduğu belirlenen olgu ileri tetkikler yapılamadan 26. günde kaybedildi.

Olgu 2: Morarma, hızlı nefes alma, kusma ve zayıflama şikayetleri ile Akşehir Devlet Hastanesi'ne başvurmuş olan 4 aylık bebek kardiak problemleri olduğu gerekçesiyle S. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine gönderilmişti. Akrabalığı bulunmayan ebeveynlerin düşük, ölüdoğum hikayeleri olmayıp 4 yaşında sağlıklı bir çocukları vardı. İkinci evliliğini yapmış olan baba 62 yaşındaydı ve birinci evliliğinden çocuğu yoktu. 40 yaşında olan anne zamanında ve normal yolla doğum yapmıştı. Laboratuvarımızdan 47,XX,+13 tanısı alan olgunun fizik muayenesinde Trizomi 13 olgularının tanımlayıcı bulgularından olan, yarı damak, yarı dudak yoktu, ancak damak yüksekliğinin normalden fazla olduğu gözlemlendi. Her iki ayakta polidaktili, el parmaklarında özel fleksiyon pozisyonu, her iki gözde katarakt, düşük kulak, burun kökü basıklığı, mikrosefali, baş arkasında hemanjiyom, kısa boyun, fallot tetralojisi, umbilikal herni, yumru ayak bulguları saptandı (şekil 1-4).

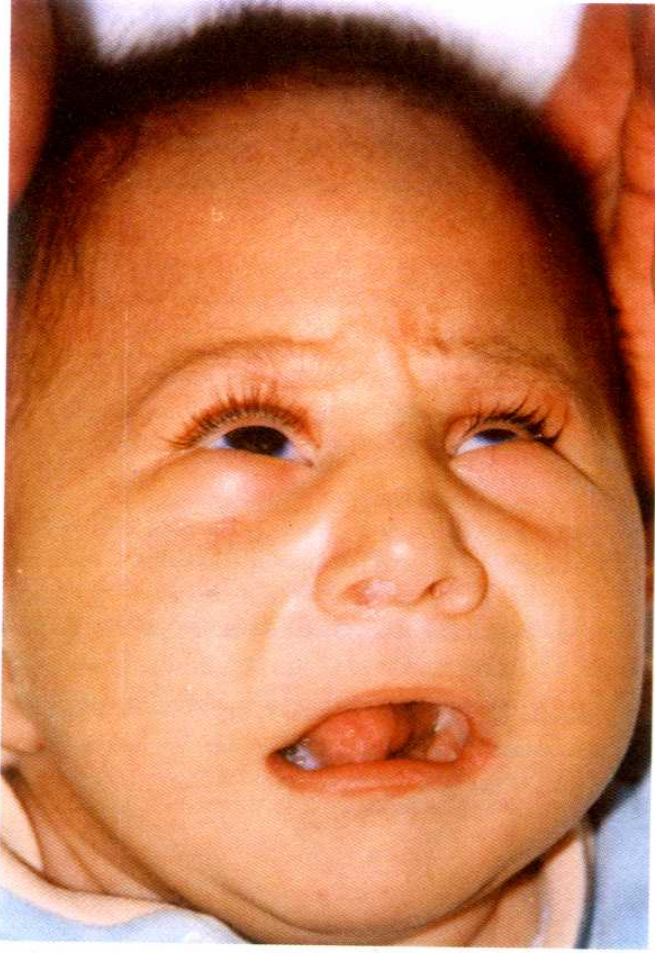
Sitogenetik incelemeler: Her iki olgudan standart metodlarla 72 saatlik periferik kan lenfosit kültürleri hazırlandı (5). Elde edilen metafazlar GTG-bandlama yöntemi ile boyanarak incelendi. Özellikle ikinci olguda mozaisizm ihtimalini sağlıklı değerlendirebilmek için 100 metafaz hücresinin sitogenetik analizi yapıldı. Ayrıca high resolution banding (HRB) yönetimi ile 13 numaralı kromozomlar mikrolezyon ve duplikasyon açısından ayrıntılı olarak incelenerek fenotipik farklılıkların nedeni araştırıldı. Her iki olgunun karyotipinin de 46,XX,+13 olduğu tesbit edildi ve herhangi bir yapısal kromozom düzensizliği gözlenmedi.

TARTIŞMA

Mental ve motor gerilik ile çoklu konjenital malformasyonlar, otozomal trizomilerin hemen hepsinde ortak olarak gözlenen düzensizliklerdir (6). Trizomik organizmalarda gözlenen bu anormal fenotipten, ilave kromozom üzerindeki spesifik genlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (7). Ancak gelişmenin kompleksliğine bağlı olarak aynı sitogenetik yapıya sahip bireyler arasında mevcut somatik malformasyonlar açısından farklılıklar ortaya çıkabilir (8,9). Nitekim, sunulan birinci olgumuzda karakteristik Trizomi 13 fenotipi mevcutken, ikinci

olguda Trizomi 13'ün tipik bulgusu olan yarı damak yarı dudak saptanamamıştır. Canlı doğumlarda oldukça az görülen Trizomi 13 olgularında bir yıla kadar yaşayanların sayısı çok azdır (1). Daha uzun süre yaşayan çocuk sayısı çok daha nadir olup, literatürde 11 yaşına kadar yaşayan tek bir olgu bildirilmiştir (10). Trizomi 13 olgularında yaşam süresi kısmen sitogenetik bulgulara (tam trizomi veya mozaisizm gibi), kısmen de ciddi somatik malformasyonların olup olmamasına bağlıdır (4,10). Nitekim mevcut olgularımızdan tipik Trizomi 13 bulguları gösteren birinci olgumuz 26 günlük iken kaybedilmiştir. Yarı damak, yarı dudak malformasyonu göstermeyen ve Trizomi 13 tanısı alındığında 4 aylık olan ikinci olguda 100 metafaz sayılmasına rağmen mozaisizm saptanamamıştır. Trizomik olgularda ekstra kromozomun varlık sebebi non-disjunctiondur (1,2). Non-disjunctionun orijininde küçük varyasyonlar olabileceği gibi ekstra kromozomun parental orijinin de farklı olabileceği bildirilmiştir (11). Olguların büyük çoğunluğunda ekstra kromozomun maternal orijinli olduğu tesbit edilmiştir (11). Maternal orijinli olguların büyük çoğunluğunda non-disjunctionun mayoz I'de, paternal orijinli olgularda ise non-disjunctionun esasen mayoz II'de gerçekleştiği saptanmıştır (11). Ancak non-disjunctionun orijini ile fetusun yaşam süresi arasında herhangi bir ilişkinin mevcut olmadığı bildirilmiştir (11,12).

Diğer trizomik olgularda olduğu gibi ciddi somatik malformasyonlar gösteren ve yaşam süresi çok sınırlı olan Trizomi 13 olgularında doğum öncesi tanı özel bir öneme sahiptir (13,14). Ancak doğum öncesi tanıda kullanılan non-invaziv yöntemler Trizomi 13 olgularında fazla tanı değeri taşımamaktadır (13). AFP, uE3 ve hCG değerlerinin ortalama kullanıldığı üçlü test sonuçları ile Trizomi 21 olgularının %60'ının doğum öncesi tanısı gerçekleşirken, aynı test ile Trizomi 13 olgularının tesbiti mümkün olmamıştır (13). Benzer şekilde gelişmiş ultrason problemleri ile Trizomi 13'lü fetusların ancak %40'ında yarı damak, yarı dudak anomalisi tesbit edilememiştir (14). Bu nedenle diğer trizomilerde olduğu gibi Trizomi 13'ün tanısında da, özellikle anne yaşı ilerlemiş olan olgularda doğum öncesi tanı amacıyla dikkatli ultrason incelemesi ve fetal karyotipin tesbit edilmesi hastaya verilecek genetik danışma açısından büyük bir önem taşımaktadır.



Şekil 1. Yüzün frontal görünüşü



Şekil 2. Yüzün lateral görünüşü



Şekil 3. El parmaklarında özel fleksiyon pozisyonu



Şekil 4. İki ayakta polidaktili

KAYNAKLAR

1. Emery AEH. Principles and practice of medical genetics. London: Churchill Livingstone, 1991: 256-8.
2. Thompson JS, Thompson MW. Genetics in medicine. Philadelphia: Saunders Company, 1991: 201-29.
3. Hassold TS, Jacobs PA, Leppert M, Sheldon M. Cytogenetic and molecular studies of trisomy 13. J Med Genet 1987;24: 725-32.
4. Cowen JM, Walker S, Harris F. Trisomy 13 and extended survival. Journal of Medical Genetics 1979;16: 155-9.
5. Werma RS, Babuh A. Human chromosomes. New York: Pergamon Press, 1989: 80-110.
6. Hassold T, Jacobs PA. Trisomy in man. Ann Rev Genet 1984;18: 69-97.
7. Brown S, Russo J, Chitayat D, Warburton D. The 13q-Syndrome: The molecular definition of a critical deletion region in band 13q32. Am J Hum Genet 1995;57:859-66.
8. Schinzel A. Karyotype-phenotype correlations in autosomal chromosomal aberrations. New York: Wiley-Liss, 1994: 19-32.
9. Korenberg JR. Towards a molecular understanding of Down syndrome. In: Epstein C (ed). The phenotypic mapping of Down syndrome and other aneuploid conditions. New York: Wiley-Liss, 1994: 87-116.
10. Zoll B, Woll J, Lensing-Hebben D, Pruggmayer M, Thorpe B. Trisomy 13 (Patau syndrome) with an 11 year survival. Clin Genet 1993;43 (1):46-50.
11. Stewart GD, Hassold TJ, Kurnit DM. Trisomy 21: Molecular and cytogenetic studies of nondisjunction. Adv Hum Genet 1988;17: 99-140.
12. Zaragoza MV, Jacobs PA, James RS Rogan P, Sherman S, Hassold T. Nondisjunction of human acrocentric chromosomes: studies of 432 trisomic fetuses and liveborns. Hum Genet 1994;94 (4):411-7.
13. Wenstrom KD, Desal R, Owen J, Du Bard MB, Boots L. Comparison of multiple-marker screening with amniocentesis for the detection of fetal aneuploidy in women > or = 35 years old. Am J Obstet Gynecol 1995;173(4): 1287-92.
14. Snijders RJ, Sebire NJ, Pasara N, Souka A, Nicolaidis KH. Prevalence of fetal facial cleft at different stages of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 6 (5):327-9.