

Laboratuvarımızda saptanan dengeli ve dengesiz resiprokal translokasyonların dağılımı

Sennur DEMİREL, Ayşe Gül ZAMANİ, H. Gül DURAKBAŞI, Tülin ÇORA, Aynur ACAR
S.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, KONYA

ÖZET

Bu çalışmada üreme kayıpları ve doğumsal anomalili çocuk nedeniyle sitogenetik analiz uygulanan 15 olguda farklı kromozomları tutan resiprokal translokasyonların dağılımı incelendi. 6 olguda dengesiz, 9 olguda dengeli resiprokal translokasyon saptandı. Dengesiz karyotiplerin tümü parsiyel trizomiler olup, 3'ü maternal, 3'ü paternal kalıtım gösteriyordu. Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı olan ve aile çalışmaları yapılabilen olgularımızın 1'i maternal, 2'si paternal, 3'ü de novo idi. İki olguda dengeli resiprokal translokasyona trizomi 21 eşlik ediyordu. Bulgularımıza dayalı olarak; resiprokal translokasyonların mekanizması, popülasyondaki sıklığı, taşıyıcı bireylerin üreme kayıpları ve anomalili çocuk sahibi olma riskleri gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: Resiprokal translokasyon, yeniden düzenlenme.

SUMMARY

Karyotypic distribution of reciprocal balanced and unbalanced translocations in our laboratory

In this study, karyotypic distribution of reciprocal translocations were investigated in 15 cases who referred to our laboratory because of reproductive wastage and having a baby with multiple congenital defects. They distributed as follows; 6 unbalanced reciprocal translocations; 7 balanced reciprocal translocations and 2 balanced reciprocal translocations with trisomy 21. All of the unbalanced karyotypes were partial trisomies and three of them were inherited maternally while the other three were inherited paternally. Family investigations were done in balanced reciprocal translocation carriers and it was seen that three of them were de novo, two paternal and one maternal. Mechanisms of reciprocal translocations, their population rates and risks of carriers were evaluated by using our results.

Key Words: Reciprocal translocation, rearrangement.

Spontan abortusların yarısından çoğundan sorumlu olan kromozomal düzensizlikler, doğumsal anomilerin de önemli sebeplerinden biridir (1-3). Yenidoğan taramalarında % 0.6 olarak saptanan kromozomal düzensizliklerin büyük çoğunluğunu trizomiler; yapısal düzensizliklerin çoğunluğunu ise dengeli translokasyon taşıyıcılığından kaynaklanan dengesiz karyotipler oluşturmaktadır. Bunların yanında belli oranda normal karyotipli ebeveynlerin de, kromozomal yeniden düzenlenmeler sonucunda dengesiz karyotipli çocukları olabilmektedir (4,5). Yapılan çalışmalar resiprokal translokasyonların yaklaşık yarısının de novo olduğunu ortaya koymuştur (6).

Dengeli translokasyon taşıyıcılarının hekime başvurma nedenlerinden biri üreme kayıplarıdır. Mayoz bölünmelerde kromozomların 2:2 veya 3:1 segregasyonuna bağlı dengesiz karyotipler oluşturma oranı yüksektir. Ancak bunların büyük çoğunluğu implantasyonu başaramayarak spontan abortusla atılmaktadır (1,6,7). Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılarında anomalili canlı doğum riski ise % 5 olarak verilmekte; işe karışan kromozomlara ve kırık noktalarına bağlı olarak bu riskin arttığı bildirilmektedir (5-7).

Bu nedenle, genellikle klinik yönden normal olan dengeli translokasyon taşıyıcılarının tespit edilerek ailesel dağılımının belirlenmesi; doğum öncesi ta-

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

Geliş Tarihi : 21.05.2001

Yayına Kabul Tarihi : 13.09.2001

kiplerinin yapılarak, gerekli önlemlerin zamanında alınması toplum sağlığı açısından önemlidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Laboratuvarımıza çeşitli nedenlerle gönderilen 15 olgudan alınan heparinli venöz kan örneklerinden 72 saatlik standart periferik kan lenfosit kültürleri hazırlandı. Kültürlerden geleneksel yöntemlerle elde edilen preparatlar; önce Seabright'in modifiye GTG-bandlama yöntemi (8) ile, ardından translokasyona karışan kromozomların tam olarak tanımlanması ve kırık noktalarının belirlenmesi amacıyla, translokasyonun niteliğine bağlı olarak C-, NOR- ya da HR- bandlama (9) yöntemlerinden biri veya birkaçı birlikte uygulanarak değerlendirildi. Sitogenetik analizler sonucu tespit edilen trans-

lokasyonların parental orijinini belirlemek ve ailedeki diğer taşıyıcı bireyleri saptamak üzere aile çalışmaları yapıldı. Karyotipik bulguların tanımlanması ISCN-1995 kriterlerine dayanılarak gerçekleştirildi (10).

BULGULAR

Üreme kayıpları ve / veya anomalili çocuk nedeniyle sitogenetik analize alınan 15 olgunun 6'sında dengersiz, 9'unda dengeli resiprokal translokasyon saptandı (Tablo 1,2). Mental motor retardasyon ve doğumsal anomaliler görülen dengersiz karyotiplerin tümü parsiyel trizomiler olup, 3'ü maternal, 3'ü paternal kalıtım gösteriyordu. 9p parsiyel trizomisi (9p13 → pter) gözlenen iki kardeş 9;13 dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı bir annenin

Tablo 1: Resiprokal translokasyon taşıyıcılığına bağlı dengersiz karyotiplerin dağılımı.

No	Yaş	Ön tanı	İndeks Olgular	Ailede saptanabilen diğer resiprokal trans. taşıyıcıları
1.	1 ay	Gelişme geriliği	46,XX,der(22)t(10;22)(q24;p12)mat. 46,XY,t(10;22)(q24;p12)(3)	46,XX,t(10;22)(q24;p12)(2)
2.	4 ay	Dismorfik yüz görün.	46,XX,der(4)t(4;14)(p16;q24) pat.	46,XY,t(4;14)(p16;q24) (1) 46,XX,t(4;14)(p16;q24) (3)
3.	6 yaş	Dismorfik yüz görün.	46,XY,der(13)t(9;13)(p13;q34) mat.	46,XX,t(9,13)(p13;q34) (1)
4.	2 ay	Dismorfik yüz görün.	46,XY,der(13)t(9;13)(p13;q34) mat.	
5.	8 yaş	Gelişme geriliği	46,XX,der(5)t(5;10)(p15;q22) pat.	46,XY t(5;10)(p15;q22) (1)
6.	3 yaş	Gelişme geriliği	46,XY,der(17)t(15;17)(q21;q25) pat. 46,XX,t(15;17)(q21;q25) (1)	46,XY,t(15;17)(q21;q25) (1)

Tablo 2: Dengeli resiprokal translokasyon saptanan olguların dağılımı.

No	Yaş	Ön tanı	İndeks olgular	Ailede saptanabilen diğer dengeli resiprokal trans. taşıyıcıları
1.	42 yaş	üreme kaybı	46,XY,t(10;15)(q24;p11)	takip edilemedi
2.	27 yaş	anomalili bebek	46,XY,t(8;13)(p22;q33)	takip edilemedi
3.	18 yaş	üreme kaybı	46X,t(6;Y)(q21;q15)	de novo
4.	3 ay	Down Send.	46,XX,t(4;22)(q21;q13),inv(9)	de novo
5.	29 yaş	anomalili bebek	46,XY,t(1;16)(q25;q22)	takip edilemedi
6.	32 yaş	infertilite	46,XX,t(2;3)(p15;q27) pat.	46,XY,t(2;3) (p15;q27) (1)
7.	27 yaş	üreme kaybı	46,XY,t(13;20)(q22;q13)	de novo
8.	8 ay	Down Send.	47,XY,t(11;22)(q13;q13),+21 mat.	46,XX,t(11;22)(q13;q13) (4) 46,XY,t(11;22)(q13;q13) (3)
9.	2 ay	Down Send.	47,XY,t(5;12)(q11;q24)+21 pat	46,XY,t(5;12)(q11;q24) (1)

çocuklarıydı. İki ayrı ailenin çocuklarında saptanan 10q parsiyel trizomileri (10q22→qter ve 10q24→qter) 10;22 ve 5;10 dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılığından kaynaklanmıştı. Bir olguda 14q parsiyel trizomisi (14q24→qter) ve bir olguda da 15q parsiyel trizomisi (15q21→qter) gözlemlendi. İki olguda da (11;22 ve 5;12) dengeli resiprokal translokasyonlara trizomi 21 eşlik ediyordu.

Dismorfik yüz görünümü bulunan bir olgu (Tablo 2, No. 4) hariç, diğer dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcıları fenotipik olarak normaldi. Aile çalışmaları yapılabilen dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılarının 1'i maternal, 2'si paternal, 3'ü de novo idi ve farklı kromozomları tutuyordu.

TARTIŞMA

Çoğunlukla fenotipik yönden normal olan dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcıları, translokasyonda işe karışan kromozomlara ve kırık noktalarına bağlı olarak, spontan abortus, perinatal ölüm ve anomalili çocuk doğumlarının yüksek insidansına sahiptirler (5).

İnsan kromozomlarında, her bir kromozomun her bir bandında oluşabilecek kırıkların yeniden düzenlenmelere sebep olabileceği; ancak belirli kromozomların bazı spesifik kırık noktalarının daha sık işe karıştığı vurgulanmaktadır (1,2,11). Resiprokal translokasyonlar arasında en sık görülen translokasyonun 11;22 olduğu bildirilmiş ve 11q, 22q kollarında oluşan bazı kırık noktalarının benzer bant karakteristiğinden sözedilmiştir (12). Grubumuzda 11;22 dengeli resiprokal translokasyonu taşıyan bir aile bulunmakta olup, indeks olgu dışında 7 bireyin daha aynı translokasyonu taşıdığı saptanmıştır (Tablo 2).

Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılarında anomalili çocuk doğum riski %5 olarak verilmiş (6); ancak kromozom 9'un işe karıştığı translokasyonlarda bu riskin %20'ye kadar yükseldiği bildirilmiştir (1). Olgularımız arasında 9;13 dengeli resiprokal translokasyonu taşıyan bir annenin 3 çocuğundan 2'sinde 9p parsiyel trizomisi (9p13→pter) saptanmış ve bu

bulgu benzer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur. İnceleme grubumuz arasında bulunan 3 ailede de translokasyonda 10 numaralı kromozomun işe karıştığı belirlenmiş ve bu ailelerden ikisinde dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılığının ürünü olarak 10q parsiyel trizomisi gözlemlenmiştir.

Yapısal yeniden düzenlenmelerin bulunduğu bireylerde yapılan bazı çalışmalar, bu durumun mayozu etkileyerek anöploidi oranında artışa neden olduğunu göstermiş ve interkromozomal etkileşim hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (13-16). Tablo 2'de görülen 9 olgumuzun 2'sinde dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılığına trizomi 21'in eşlik ettiği belirlenerek, benzer çalışmaların sonuçlarına destek sağlanmıştır.

Sato ve arkadaşları, bir aile taramasında üç kız kardeş ve babalarında t(8;11)(q24.3;p15.1) dengeli translokasyonuna eşlik eden mental retardasyon saptamışlar ve bu dengeli translokasyonu taşıyan bireylerin hepsinin aynı anormal fenotipe sahip olmasını 8q'da, 11p'de veya her ikisindeki kırık noktalarında küçük bir delesyon veya gen mutasyonunun varlığıyla açıklamışlardır (17). Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılarının yaklaşık %10'unda görülen fenotipik düzensizlikler, bu bölgelerde bulunan genlerin kırılma ve yeniden birleşme sırasında hasar görmesiyle veya kromozom materyalinde submikroskopik kayıplar olmasıyla açıklanmaktadır (11). Mental motor retardasyon ve dismorfik yüz görünümüne sahip bir olgumuzda de novo dengeli resiprokal translokasyon ve maternal inversiyon 9 saptanmış ve bu olguda bulunan fenotipik bulguların, yeniden düzenlenme sırasında kırık noktalarında bulunan genlerin pozisyon etkisiyle ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, klinik yönden çoğunlukla normal olan dengeli translokasyon taşıyıcılarının saptanması, tekrarlayan abortusların nedeninin açıklanması ve anomalili çocukların doğumunun kontrolü açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Castoria P, Rodeschini G, Nocera G, Larizza L. Reproductive follow-up of carriers of familial reciprocal balanced translocations involving chromosome 9 and comparison with predicted outcome. *Genetic Counseling* 2000;11(3):229-39.
2. Cohen O, Cans C, Cuille M, Gilardi JL, Roth H, Mermet MA, Jalbert P, Demongeot J. Cartographic study: break points in 1574 families carrying human reciprocal translocations. *Hum. Genet* 1996; 97: 659-67.
3. Schinzel A, Schmid W, Auf der Muar P, Moser H, Degenhardt KH, Geisler M, Grubisic A. Familial 11/22 translocation with 3:1 meiotic disjunction. Delineation of a common clinical picture and report of nine new cases from six families. *Hum Genet* 1981;56:249-62.
4. Brocker-Vriends AHJT, Van de Kamp JJP, Geraedts JPM, Bos SE, Nijenhuis ThA. Unbalanced karyotype with normal phenotype in a family with translocation (8;13)(p21;q22). *Clinical Genet* 1985;27:487-95.
5. Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. *Principles of Medical Genetics* second editor. Baltimore:Copyright;1998:p.163-77.
6. Connor M, Ferguson-Smith M. *Medical Genetics*. Fifth ed. London : Blackwell Science;1997: p.55-68.
7. Simpson JL and Golbus MS. *Genetics in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: WB Saunders USA 1992.
8. Lüleci G, Başaran S, Bağc G ve Keser İ. *Sitogenetik uygulama yöntemleri*. Ankara: Meteksan 1990.
9. Verma RS, and Babu A. *Banding Techniques and Specialized Techniques in "Human Chromosomes: Manual of basic techniques"*. USA: Perqamon Press 1989.
10. Felix Mitelman. *ISCN: An international system for human cytogenetic nomenclature*, Basel ,Karger 1995.
11. Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: Clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J. Hum Genet* 1991;49:995-1013.
12. Lockwood DH, Farrier A, Hecht F, Allanson J. Not all chromosome imbalance resulting from the 11q;22q translocation is due to 3:1 segregation in first meiosis. *Hum Genet* 1989;83:287-8.
13. Farag TI, Krishna Murthy DS, al-Awardi SA. Robertsonian translocation t dic (14p;22p) with regular trisomy 21: a possible interchromosomal effect? *Ann Genet* 1987;30:189-92.
14. Couzin DA, Watt JL, Stephen GS. Structural rearrangements in the parents of children with primary trisomy 21. *J Med Genet* 1987,24:280-2.
15. Zamani AG, Durakbaşı G, Demirel S, Acar A. Trizomi 21 ile birlikte resiprokal translokasyon 5;12 taşıyan bir olgu. *S.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2001;17:49-51.
16. Serra A, Brache C, Millington-Word A, Neri G, Tedeschi B, Tassone F, Bova R. Pericentric inversion of Chromosome 9:Prevalence in 300 Down syndrome families and molecular studies of nondisjunction. *Am J Med Genet* 1990;7: 162-8.
17. Sato H, Takaya R, Nihira S, Fujita H. Familial mental retardation associated with balanced chromosome rearrangement rcp t(8;11)(q24.3;p15.1). *J Med Genet* 1989;26:642-63.