

Onsekiz haftalık spontan olarak sonlanan ve QF-PCR ile saptanan triploidik fetus: Olgu sunumu

Triploidy in a spontaneous aborted fetus detected by QF-PCR analysis at 18 weeks' gestation: A case report

Sinem Yalçıntepe¹, Meryem Gencer², Ahmet Uludağ¹, Ayşe Nur Çakır Güngör², Tuncer Kumcular², Emine Coşar², Fatma Sılan¹, Öztürk Özdemir¹

¹ Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı., Çanakkale.

² Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı., Çanakkale.

Özet

Triploidi 69 kromozomlu karyotiple tarif edilen spontan abortuslarda en sık görülen, diploid kromozom sayısına ek olarak haploid sayıda kromozom artışı gösteren kromozomal anomalidir. Tüm konsepsiyonların yaklaşık %3'ünü oluşturduğu bildirilmektedir. Triploidi olgularının çoğu spontan abortusla sonuçlanmakta, canlı doğanlar da postnatal dönemde erkenden kaybedilmektedir. Bu raporda spontan abortusla sonlanan ve düşük materyalinden yapılan QF-PCR analizi sonrası tanı konan 69, XXY karyotipli bir olguyu sunmaktayız.

Anahtar kelimeler: Triploidi, Abortus, Kromozomal anomali.

Abstract

Triploidy is the chromosomal anomaly which is the most frequent in spontaneous abortions and there is an increase in the number of chromosomes in haploid number with addition to diploid number chromosomes. It has been reported that approximately 3% of all conceptions are triploidy pregnancies. Most cases of triploidy are aborted spontaneously, live births in the early postnatal period dies very young. We report on a case with 69,XXY karyotype detected with QF-PCR method after spontaneous abortion.

Key words: Triploidy, Abortion, Chromosomal anomaly.

Giriş

Triploidi klinik olarak fark edilebilen konsepsiyonların %1-2'sini kapsar ve büyük bir spontan abortus hızına sahiptir. Fetuslerin çoğu ilk trimester süresince ölür ve triploidi sıklığı 12 haftada 1/3500 iken 16 haftada 1/30000'dir [1]. Olguların %24'ü mayoz bölünmelerden birindeki hatalar sonucunda oluşan diploid spermle oluşur, %10'u diploid yumurtanın döllemesine bağlıdır. Triploidilerin %49-68'i 69,XXY, %31-49'u 69,XXX ve %0.3'ü 69,YYY karyotipi taşımaktadır [2]. Triploidi plasental ve ultrasonografik bulgulara göre iki sınıfa ayrılabilir. Tip 1'de fetus normal baş büyüklüğü veya hafif mikrosefali ile iyi gelişmiş olmasına rağmen plasenta büyüktür ve parsiyel multikistikdir (mol gebelik).

Tip 2, en sık görülen, küçük normal görünümüne bir plasenta ve ciddi büyüme geriliği olan bir fetusla karakterizedir. İki fenotip de parental orijinden gelen kromozom grubuna bağlıdır. Tip 1'de fazla olan kromozom seti paternal (diandrik), Tip 2'de ise maternaldir (diginik) [3]. Diğer kromozomal anomalilerin tersine triploidi, anneyi preeklampsi ya da tro-

foblastik hastalıklarla etkileyebilir.

Triploidinin bu kadar sık olması parental araştırmaları, haploid kromozom grubunun orijinini ve bu orijinle fenotipin ilişkisinin araştırmasını arttırmıştır. Buna rağmen, triploidinin tam sebebi henüz bilinmemektedir [4]. Triploidi için yapılan perisentromerik kromozom heteromorfizmlerine dayalı sitogenetik çalışmalarda olguların 2/3'ünün paternal kökenli (diandrik) olduğu ve dispermiden kaynaklandığı gösterilmiştir [5]. Fenotipe bakıldığında da paternal orijinli triploidi olgularında parsiyel hidatiform mol sık görülmektedir [6].

Kantitatif floresan polimeraz zincir reaksiyonu (QF-PCR) kromozomların polimorfik bölgelerindeki tekrar sayılarını analiz ederek kromozom sayılarını belirler. Bu bölgelerin analizi için PCR ile amplifikasyon sonrası jel elektroforez yapılır. Hedef bölgeye ait iki kopyada iki eşit pikte allel paterni olması tanısaldır. Yine hedef bölgede üç eşit pik veya 2:1 pik oranı varsa trizomiye gösterir. Anor-

Sorumlu yazar / Corresponding Author: Sinem Yalçıntepe

Adres: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Çanakkale.

E-posta: sinem_atik@yahoo.com

mal QF-PCR sonucu olarak en az bir markerda üç farklı uzunlukla mayotik hatalar veya trizomi durumu saptanır. 2:1 veya 1:2 oranı ile mayotik veya mitotik hata olduğu ya da postzigotik dönemde mozaizm olduğu tahmin edilebilir [7].

Olgu

Aralarında akrabalık öyküsü olmayan 21 yaşındaki sağlıklı anne ve 28 yaşındaki sağlıklı babanın ilk gebelik öyküsüydü. Gebelik, düşükle sonlanıncaya kadar normal bir gebelik sürecinde rutin ultrasonografi kontrolleri ile devam etmekteymiş. Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniği verilerine göre normal tek fetuslu, kalp kalp sesleri normal olan, normal bir kese görünümü olan 11 haftalık bir gebelik mevcuttu. İlerleyen haftalarda fetal gelişme geriliği ve parsiyel mol gebelik olduğu tespit edilmiştir.

Anne ve babanın aile öykülerinde abortus öyküsü yoktu, babanın 5 aylıkken ölen kız kardeşi olduğu öğrenildi. Başka bir hastalıklarının ya da sürekli kullandıkları bir ilacın olmadığını belirttiler. Gebelik 11. haftaya kadar normal devam ediyorken ilerleyen haftalarda gelişme geriliği tespit edilmiş ve 18. haftada abortusla sonlanmıştır. Vajinal kanama ile başlayan ve fetal kalp seslerinin duyulamadığı spontan bir abortus olarak tanımlanmıştır.

Abortus sonrasında düşük materyali ailenin izniyle genetik incelemesi yapılmak üzere Tıbbi Genetik Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Gelen materyalden Qia-gen QIAamp DNA Mini Kit for Tissue DNA izolasyon kiti kullanılarak DNA elde edildi. Daha sonra QF-PCR yöntemiyle analiz edilerek hastaya 69, XXY triploidi tanısı kondu (Şekil 1-3). Anne ve baba bilgilendirilerek periferik kanları alındı ve elde edilen DNA örneklerinden QF-PCR çalışıldı. Triploidinin paternal kökenli olduğu tespit edildi (Tablo 1). Olgumuzun anne ve babasından kan alınarak periferik kan kültürü ve GTG bantlama metodu ile sitogenetik inceleme yapıldı. Anne ve babanın karyotiplerinin normal olduğu tespit edildi.

Tartışma

Triploidi, canlı doğumlarda 1/50 000 oranında görülür. Tüm gebeliklerin %1-3'ünün triploidi olarak başladığı ve çoğunun spontan abortusla sonuçlandığı, 1200 triploid fetüsten yalnızca 1'inin canlı doğduğu bildirilmektedir. Canlı doğan triploid fetüslerin %31-49'unda dişi fenotip görülmektedir [8].

Triploidideki ekstra kromozomlar paternal (Tip 1, diandrik) ya da maternal (Tip 2, diginik) olabilir. Birincisi molar plasenta ve normal büyüklükte bir fetusla karakterize iken ikincisi küçük ve molar olmayan bir plasenta ile ciddi gelişme geriliği olan bir fetusla karakterizedir.

Triploid karyotinin fenotip ekspresyonu ekstra kromozom setinin kaynağına bağlıdır [9]. Paternal triploidide, normal intrauterin gelişme, mikrosefali veya normal baş gelişimi, büyük kistik plasenta ve koryonik villuslarda hidropik değişimler görülür. Maternal

triploidide ise makrosefali ile seyreden ağır asimetric intrauterin gelişme geriliği, non-kistik küçük plasenta görülür [10]. Parsiyal molde genelde anormal bir karyotip mevcuttur. %68'inde triploid, %32'sinde diploid patern vardır. Parsiyal mol ve triploid kromozomlu canlı fetus genellikle erken başlangıçlı gelişme geriliği ve fetal anomalilerle prezente olur. Diandrik konsepsiyonların çoğu parsiyel molle sonlanır, ama gebeliğin ilerleyen dönemlerine gelebilen diandrik fetuslar iyi gelişebilirler [11]. Olgumuz, paternal kökenli triploidi olmasına rağmen intrauterin gelişme geriliği mevcuttu. Triploidinin QF-PCR ile erken dönemde prenatal tanısı yapılabilmektedir. Bizim olgumuzda abortus sonrası analizle tanı konulmuştur. Böylece hastamızın sonraki gebelikleri için genetik danışma verme şansımız olacaktır.

İlk trimester spontan abortuslarında etiyoloji % 50-60 kromozomaldır ve bunların da önemli bir kısmı triploididir. Abortuslarda kromozomal etiyolojinin saptanması ve kesin tanı, ebeveynlerin, özellikle annenin 'Acaba benim yüzümden mi? Benim yaptığım bir şey nedeniyle mi düşük oldu? Vitamin eksikliği mi? Bilmeden zararlı bir şey mi yedim? Tekrarlar mı? vb' sorularının cevaplanarak, annenin endişesinin giderilmesi açısından son derece önemlidir.

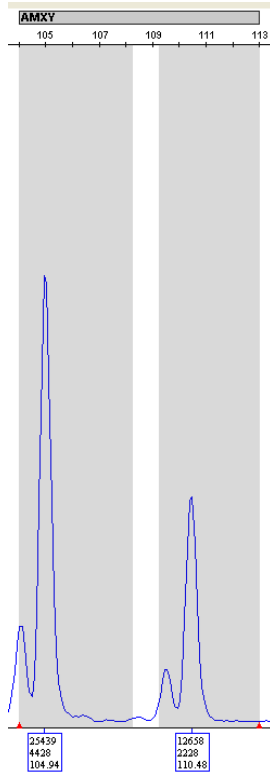
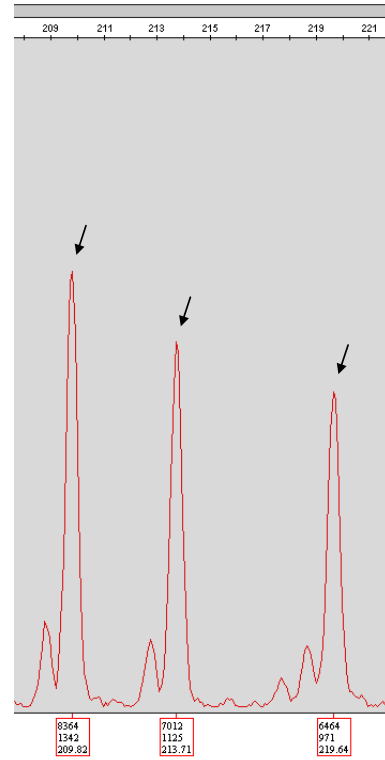
Triploidilerde nadiren de olsa ebeveynde yapısal kromozom anomalisi veya triploidiye yatkınlık sözü konusu olabilir [12], ancak bu durum nadirdir ve ebeveynlerin kromozom analizi normalse sonraki gebelikte tekrarlama olasılığı anlamlı olarak artmamıştır. Bizim olgumuzda da paternal (diandrik) triploidi saptanmıştır, bu durum parsiyel mol gelişimi ile de uyumludur. Diandrik triploidi teorik olarak paternal mayotik kusur sonucu oluşabilir ancak sıklıkla ovumun iki sperm tarafından döllenmesi ile oluşmaktadır ve olgumuzda ebeveynlerin kromozom analizleri normal bulunmuş ve de novo olarak oluşan fetal kromozom anomalisinin tekrarlama olasılığının artmadığı bildirilmiştir.

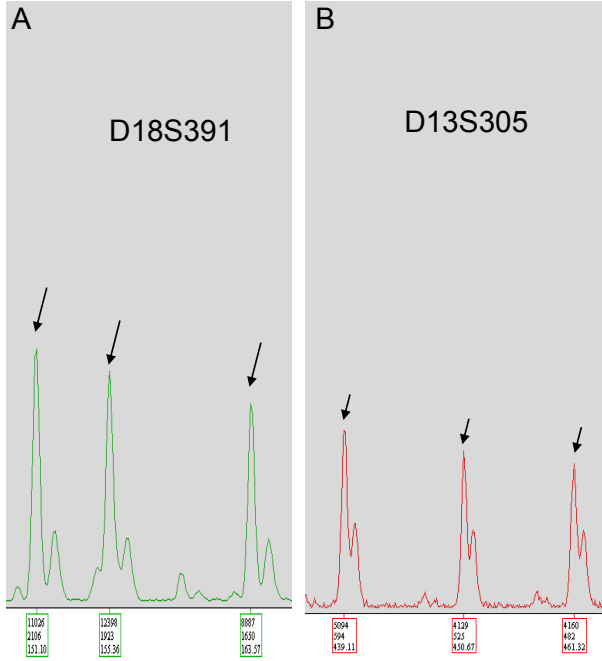
QF-PCR, triploidi tanısında hızlı ve güvenilir bir tanı yöntemidir. Hücre kültürü ve klasik karyotiplemede başarısının oldukça düşük olduğu abortus materyallerindeki kromozom anomalilerinin tespitinde faydalı bir yöntemdir [7]. Triploidi intrauterin gelişme geriliğinin önemli bir sebebidir ve ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

Kathleen ve ark.'nın belirttiği gibi triploidi sporadik (ya da rastlantısal) bir olaydır, ebeveynlerin yapmış olduğu bir durumdan kaynaklanmamaktadır. Anne yaşı ile ilgisi yoktur, ileri anne yaşında artma durumu söz konusu değildir [13]. Bizim olgumuzda anne yaşı 21'di. Triploidi gebeliği yaşamış anneler gibi bizim olgumuzda da gelecek gebelikleri açısından artmış bir triploidi riski bulunmamaktadır. Ailelere bu olayın rastlantısal olduğu, diğer gebelikleri için aynı riskin artmış oranda olmadığı anlatılarak endişelerinin önüne geçilmelidir.

Tablo 1. Fetal, paternal ve maternal STR markerları'na ait baz çifti sayıları. Fetus, diploid sayıdaki kromozomu babadan, haploid sayıdaki kromozom setini anneden almıştır.

Kromozom	Kromozomal bölgeler	Fetal STR	Paternal STR	Maternal STR
D13S258	13q21	236:240:274	240:273	237:242
D13S305	13q12.1- 13q14.1	439:450:461	439:450	431:461
D13S631	13q31-32	197:208:212	197:208	208:212
D13S634	13q14.3	478:480:485	478:485	480
Kromozom 18				
D18S386	18q22.1	347:376 (1:1)	364:376	347:365
D18S390	18q22.2	417:425 (2:1)	417	417:425
D18S391	18qpter-18p11.22	151:155:163	151:155	159:163
D18S535	18q12.2	140:145:154	140:154	145:149
Kromozom 21				
D21S1411	21q22.3	274:290:303	273:290	282:303
D21S1414	21q21	345:349:354	345:354	349:353
D21S1435	21q21	175:183:187	183:187	175:184
D21S1446	21q22.3-ter	209:213:219	213:219	209:217
Kromozom X ve Y				
AMXY	Xp22.1-22.31-Yp11.2	104:110 (2:1)	105:110	105
SRY	Yp11.2	463	463	-
X22	Xq28 Yq (PAR2)	204:209 (2:1)	204:209	204:214
HPRT	Xq26.1	280:292	292	280:284
DXYS218	Xp22.32 Yp11.3 (PAR1)	281:285	277:285	277:281

**Şekil 1.** AMXY (Cinsiyet kromozomları) STR marker'ına ait QF-PCR görüntüsü (Oklar XXY yapısını göstermektedir)**Şekil 2.** Kromozom 21'e ait D21S1446 STR markerde 3 adet 21 numaralı kromozomun varlığını gösteren (ok) QF-PCR görüntüsü



Şekil 3. 13. ve 18. kromozoma ait birer tane markerda 3 adet 13 ve 18 numaralı kromozomun varlığını gösteren QF-PCR görüntüsü

Kaynaklar:

1. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(2):547-555.
2. Jauniaux E, Brown R, Snijders RJ, Noble P, Nicolaides KH. Early prenatal diagnosis of triploidy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(3):550-554.
3. McFadden DE, Robinson WP. Phenotype of triploid embryos. *J Med Genet* 2006;43(7):609-612.
4. McFadden DE, Jiang R, Langlois S, Robinson WP. Dispermy-origin of diandric triploidy: brief communication. *Hum Reprod* 2002;17(12):3037-3038.
5. Uchida IA, Freeman VC. Triploidy and chromosomes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(1):65-69.
6. Daniel A, Wu Z, Bennetts B, Slater H, Osborn R, Jackson J, Pupko V, Nelson J, Watson G, Cooke-Yarborough C, Loo C. Karyotype, phenotype and parental origin in 19 cases of triploidy. *Prenat Diagn* 2001;21(12):1034-1048.

7. Donaghue C, Mann K, Docherty Z, Ogilvie CM. Detection of mosaicism for primary trisomies in prenatal samples by QF-PCR and karyotype analysis. *Prenat Diagn* 2005;25(1):65-72.
8. McFadden DE, Kwong LC, Yam IY, Langlois S. Parental origin of triploidy in human fetuses: evidence for genomic imprinting. *Hum Genet* 1993;92(5):465-469.
9. Baumer A, Balmer D, Binkert F, Schinzel A. Parental origin and mechanisms of formation of triploidy: a study of 25 cases. *Eur J Hum Genet* 2000;8(12):911-917.
10. Zaragoza MV, Surti U, Redline RW, Millie E, Chakravarti A, Hassold TJ. Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with the partial hydatidiform mole. *Am J Hum Genet* 2000;66(6):1807-1820.
11. Yaron Y, Ochshorn Y, Tsabari S, Shira AB. First-trimester nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A can detect triploidy and determine the parental origin. *Prenat Diagn* 2004;24(6):445-450.
12. Chang SD, Chu DC, Chen DP, Lin PY, Soong YK. Phenotype II triploid pregnancy and study of the parental origin of the extra set of chromosomes with fluorescence microsatellite analysis: case report. *Chang Gung Med J* 2001;24(4):258-62.
13. Triploidy By Kathleen A. Fergus MS, CGCThompson Gale, Gale. *Gale Encyclopedia of Genetic Disorders Part II*, 2005 (<http://www.healthline.com/galecontent/triploidy>)