

Double Trizomiye (48,XXX,+21) Sahip Down Sendromlu Bir Çocuk: Olgu Sunumu

Murat KARA^{a1}, Kürşat KARGÜN², Halil KÖSE³, Abdullah Denizmen AYGÜN⁴, Aşkın ŞEN⁵

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Laboratuvarı, Elazığ, Türkiye

³Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

⁴Fırat Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

⁵Ufuk Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Double trizomi, iki sayısal komozom anomalisinin birlikte bulunmasıdır. Bu olguların çoğu spontan düşükle sonuçlandığından nadir görülen bir durumdur. Double trizomi, genellikle ya birinci veya ikinci mayoz bölünme sırasında non-disjunction sonucu ortaya çıkar. Trizomi 21 olarak bilinen Down sendromu, en yaygın kromozomal anöploidisi ve mental retardasyonun da en sık genetik nedenidir. Down sendromu ön tanısıyla laboratuvarımıza gönderilen olguya, konvansiyonel sitogenetik teknikler ile incelemesi yapıldı. Olgunun karyotipi, 48, XXX+21 olarak tespit edildi. Ailenin sitogenetik incelemesi normaldi. Bu çalışmada nadir görülen double trizomi olgusunu tartışmayı ve daha önceki çalışmalarla sonuçlarımızı karşılaştırmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Double trizomi, Down sendromu, Non-disjunction

ABSTRACT

Double Trisomy (48,XXX,+21) in an Child with Down Syndrome: A Case Report

Double trisomy is the presence of two numerical chromosomal abnormalities together. Since the most cases result in spontaneous abortus this is a rare situation. It generally arises by non-disjunction at either the first or second meiotic division. Down syndrome that is known as Trisomy 21 is the most common chromosomal aneuploidy and also the most common genetic reason of mental retardation. The case was sent to our laboratory of medical genetics because of clinical features of Down syndrome. Conventional cytogenetic techniques were performed for this case. The karyotypes of our case were found as 48, XXX+21. The karyotypes of the parents were normal. In this study, it is aimed to discuss a rare double trisomy case and to compare our results with previous studies.

Key words: Double trisomy, Down syndrome, Non-disjunction

Double trizomi ya da çift anöploidisi, iki sayısal kromozom anomalisinin bir kişide birlikte bulunmasıdır. Double trizomi olgularının çoğu spontan düşükle sonuçlandığından nadir görülen bir durumdur (1, 2). Trizomiler ya mayotik non-disjunction (ayrılama) ya da zigot sonrası mitotik bölünmede gerçekleşen patolojiler sonucu oluşur (3). Trizomiye yol açan mayotik hatanın %80'i anne, %20'si baba kaynaklıdır (4, 5). Anne kaynaklı mayotik non-disjunction olanların da yaklaşık %75'i mayoz-I evresinde, %25'i ise mayoz-II evresinde oluşmaktadır. Baba kaynaklı non-disjunction ise daha çok mayoz-II evresinde oluşur. Anne kaynaklı mayoz-I ve mayoz-II ayrışmadaki non-disjunction nedeni olarak ileri anne yaşı gösterilmiştir (6).

Trizomi 21 veya Down sendromu (DS), en iyi bilinen anöploidilerden biri olup, orta derecede mental

retardasyonun en sık rastlanan genetik nedenidir. DS insidansı canlı doğumlar arasında 1/800-1200'dür (7, 8). DS'nun % 95'i mayoz sırasında non-disjunction nedeniyle oluşan trizomi 21'dir (9). Anne yaşı DS için bilinen tek risk etkenidir, ancak bu fenomenin biyolojik mekanizması çok iyi anlaşılmamıştır (10).

Down sendromu, tipik dismorfik yüz görünümü, el ayasında simian çizgisi, 1. ve 2. ayak parmak arasındaki mesafede artış, mental-motor gerilik, konjenital kalp hastalığı, duodenal atrezi veya duodenal stenozu, Hirschsprung hastalığı, kaslarda belirgin hipotoni, hiperfleksibilite, immune sistem bozuklukları, artmış lösemi riski, erken yaşlarda Alzheimer's hastalığının görülmesi ile karakterizedir. Fenotipik özellikler her hasta için değişiklik gösterir.

^a Yazışma Adresi: Dr. Murat KARA, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye
Tel: 0 252 2115151
Geliş Tarihi/Received: 05.07.2012

e-mail: dr.muratkara@hotmail.com
Kabul Tarihi/Accepted: 26.09.2012

Bu çalışmada nadir görülen Double trizomi tanılı bir hastanın sunumu ile nedenlerinin literatür ışığında araştırılması, fenotipik ve karyotip özelliklerin paylaşılması ile genetik danışmanlığına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Olgumuz, kırk dört yaşındaki annenin ve kırk dokuz yaşındaki babanın, onaltıncı gebeliğinden yaşayan onbirinci bebeğidir. Olgumuz hastanede, son adet tarihine göre otuz sekiz haftalık olarak, 3600 gram ağırlığında, spontan vajinal yol ile doğmuştur. Anne ile baba arasında akrabalık bulunmayan hastanın diğer kardeşleri sağlıklıydı. Genetik bir hastalığa ya da tiroid bozukluğuna ilişkin pozitif bir aile öyküsüne rastlanmadı. Doğum sonrası ilk 24 saatinde olan kız bebek sarılık şikayeti ile getirildiği hastanemizde, Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesine yatırıldı. Hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı 3580 gr (75-90 persantil), boy uzunluğu 51cm (75-90 persantil) ve baş çevresi 34 cm (25-50 persantil) olarak ölçüldü. Deri rengi belirgin ikterik, deri turgor ve tonusu hafif azalmış, hipertelorizm, yukarı çekik palpebral fissürler, kısa ve kalın boyun, burun kökü basıklığı izlendi. Her iki elde simian çizgisi yanında, ayaklarda 1. ve 2. parmaklar arası açıklık vardı (Resim 1, 2).

Kardiyolojik değerlendirmede 2/6 sistolik üfürümü, ekokardiyografide perimembranöz ventriküler septal defekt, atrial septal defekt ve patent duktus arteriosus saptandı. Nörolojik açıdan genel olarak hipotonik olduğu gözlemlendi. Üst ve alt batin ultrasonografik değerlendirilmesinde bir özellik yoktu. Hasta bu bulgularla izleme alındı ve genetik değerlendirilmesi ön görüldü. Hastanın ve ebeveynlerinin karyotiplerinin belirlenmesi için PHA ile indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanıldı. Bu örneklerle 72 saatlik kültür yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları tripsin giemsa bantlama (GTG) yöntemi ile boyandı. Preparatlar ışık mikroskopunda incelenerek, kromozomal anormallikleri International System For Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 1995'e göre rapor edildi. Hastanın 30 metafazındaki kromozom analizi sonucu 48,XXX,+21 karyotipi gösterdi (Şekil 1a-1b). Ayrıca hastada mozaiklik durumunu araştırmak için, kan lenfositlerine interfaz hücrelerine FISH tekniği kullanıldı. FISH tekniği ile X, Y, kromozom 13, 18 ve 21 probu [AneuVysion Assay Kit (Abbott-Vysis, U.S.)] kullanılarak ilgili kromozomlar elde edildi. Sayılan 200 interfaz hücresinde, FISH sonucu X ve 21. kromozom açısından double trizomi gözlemlendi (Şekil 2a-2b) ve herhangi bir mozaikliğe rastlanmadı. Anne ve babanın karyotip sonucu 46,XX ve 46,XY olarak belirlendi. Hasta şu anda halen hayatta ve izlemine devam edilmektedir.



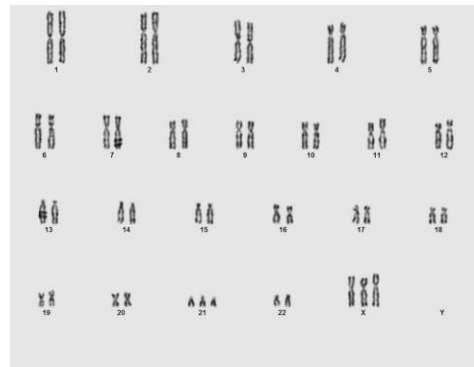
Resim 1. Ayak başparmağıyla ikinci parmak arasındaki boşluk (yankılanma)



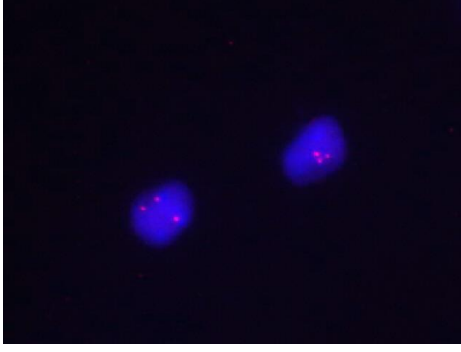
Resim 2. Simian çizgisi



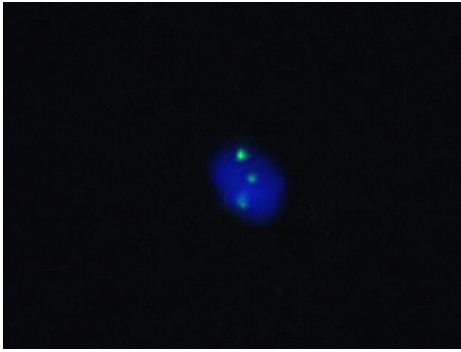
Şekil 1a. Metafaz görüntüsü.



Şekil 1b: Probandın karyotipi (48, XXX+21).



Şekil 2a. X kromozomun FISH görüntüsü.



Şekil 2b. 21.kromozomun FISH görüntüsü.

TARTIŞMA

Klinik olarak tanımlanmış gebeliklerin yaklaşık % 10-15'i gestasyonun ilk üç aylık döneminde spontan düşükle sonuçlanır. Düşük materyallerin yarısında trizomi, poliploidi ve monozomi X kromozom anomalileri saptanır (11, 12). Düşük materyallerinde tek trizomi anomalileri daha sık görülürken (% 27), double trizomiler daha nadir (% 0.21-2.8) görülür (6). Korucuoglu ve ark.'ları 403 spontan düşük materyalinde yaptıkları çalışmada, 48,XXY,+15 ve 48,XX,+5,+7 karyotipe sahip iki double trizomi olgusu (% 0,005) tanımlamışlardır (13). Kadınlarda, X kromozom için trizomi insidansı, yaşayan kadın cinsiyetinde 1/1000' dir (14).

Trizominin nedenleri arasında, ileri maternal yaş, akraba evliliği, mayoz sırasında DNA metilasyonu ve mayotik segragasyonu gösterilmiştir. Maternal yaşın özellikle 35'in üzerinde olması non-disjunction için önemli bir risk faktörü sayılmıştır (10, 15-17). Micale ve ark'ları, 40 yaş ve üzerinde yaptıkları çalışmaların-

da, klinik olarak tanımlanmış gebelerin % 40'ında spontan düşük ve düşük materyellerinde % 60'ında otozomal trizomi saptamışlardır (18). Maternal yaş etkisinin tek trizomik fetuslara nazaran double trizomi için daha belirgin olduğu belirtilmiştir (6, 18).

DS olgularında GTG-bandlama yöntemi kullanılarak yapılan sitogenetik inceleme sonucunda, %95'i klasik tip trizomi, % 4'ü dengeli traslokasyon ve % 1'i mozaik olmak üzere üç tipi saptanmıştır (19). Karaman ve ark. (20) double anöploidi XXY ve trizomi 21 (down-klinefelter sendromu) karyotipine sahip mozaik tip olgu bildirmişlerdir. Belirtilen olguda, açık fontanel, mikrosefali, düz oksiput, palpebral fissürleri, hipotelorizm, düşük ve malforme kulaklar, açık ağız, hipotoni, klinodaktili ve kısa geniş parmaklara sahip fenotipik özellikler tanımlanmıştır. Balwan ve ark. (1) 48, XXX+21 karyotipli olguda, mongoloid yüz, düz burun köprüsü, sağ avuç içinde simian çizgisi, kalın kıvrıntılı dil, düşük kulak, açık ağız, 1-2. ayak parmak arasında açıklığa sahip fenotipik özellik belirtmişlerdir. Bizim 48 XXX, +21 karyotipe sahip olgumuzdaki fenotipik özellikler tipik DS özelliklerini gösteriyordu. Iliopoulos ve ark. (5) monozigotik ikizlerde tanımladıkları double trizomi olgusunun nedenini ilerlemiş maternal yaşa bağlamışlardır. Bizim olgumuzda da anne yaşının 44 ve beş spontan düşüğe sahip olması (4-6. haftalar arası), double trizomi nedeni olarak öncelikle ileri anne yaşının sorumlu olduğu düşünüldü. Double trizomi bebek sahibi olan ebeveynlerin yaşlarının ileri olması anöploidiyi tetiklediği söylenebilir.

Olgumuzdaki bebek, normal DS fenotipik özelliklerini göstermekteydi. Double trizomili olgularında belirtilen gerek fenotipik, gerekse genotipik özelliklerin paylaşılması, anöploidinin altında yatan genetik mekanizmaların anlaşılmasına yardımcı olacaktır. İleri anne yaşına sahip ve düşükle sonuçlanan gebeliklerde, trizomik gebelik riski bulunduğundan gebelikleri için uygun bir genetik danışmanlık verilmesini ve prenatal dönemde sitogenetik ve moleküler çalışmaların yapılmasını önermekteyiz. Postnatal dönemde de morbidite ve mortalite açısından konjenital kalp hastalıkları, tiroid fonksiyonları, otoimmün hastalıkları ve nörolojik bulguların takipleri önemlidir.

KAYNAKLAR

- Balwan WK, Kumar P, Raina TR, Gupta S. Double trisomy with 48, XXX+21 karyotype in a Down's syndrome child from Jammu and Kashmir, India. *J Genet* 2008; 87: 257-9.
- Sanz-Cortes M, Raga F, Cuesta A, Claramunt R, Bonilla-Musoles F. Prenatally detected double trisomy: Klinefelter and Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006; 26: 1078-80.
- Bugge M, Collins A, Petersen MB, et al. Non-disjunction of chromosome 18. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 661-9.
- Ballesta F, Queralt R, Gomez D, et al. Parental origin and meiotic stage of non-disjunction in 139 cases of trisomy 21. *Ann Gene.* 1999; 42: 11-5.
- Iliopoulos D, Poultsides G, Peristeri V, Kouri G, Andreou A, Voyiatzis N. Double trisomy (48,XXY,+21) in monozygotic twins: case report and review of the literature. *Ann Genet* 2004; 47: 95-8.
- Reddy KS. Double trisomy in spontaneous abortions. *Hum Genet* 1997; 101: 339-45.

7. Shin M, Besser LM, Kucik JE, Lu C, Siffel C, Correa A. Prevalence of Down syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. *Pediatrics* 2009; 124: 1565-71.
8. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child*. 1998 Sep;79(3):242-5.
9. Bray I, Wright DE, Davies C, Hook EB. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates: a meta-analysis of nine published data sets. *Prenat Diagn* 1998; 18: 9-20.
10. Nicolaidis P, Petersen MB. Origin and mechanisms of non-disjunction in human autosomal trisomies. *Hum Reprod* 1998; 13: 313-9.
11. Li QY, Tsukishiro S, Nakagawa C, et al. Parental origin and cell stage of non-disjunction of double trisomy in spontaneous abortion. *Congenit Anom (Kyoto)* 2005; 45: 21-5.
12. Micale M, Insko J, Ebrahim SA, Adeyinka A, Runke C, Van Dyke DL. Double trisomy revisited--a multicenter experience. *Prenat Diagn* 2010; 30: 173-6.
13. Korucuoglu U, Erdem M, Pala E, Karaoguz MY, Erdem A, Biri A. Double aneuploidy in spontaneous miscarriages: two case reports and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2008; 24: 106-10.
14. Hoang MP, Wilson KS, Schneider NR, Timmons CF. Case report of a 22-week fetus with 47,XXX karyotype and multiple lower mesodermal defects. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 58-61.
15. Patterson D. Molecular genetic analysis of Down syndrome. *Hum Genet* 2009; 126: 195-214.
16. Alfi OS, Chang R, Azen SP. Evidence for genetic control of nondisjunction in man. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 477-83.
17. Robinson WP, McFadden DE, Stephenson MD. The origin of abnormalities in recurrent aneuploidy/polyploidy. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1245-54.
18. Micale M, Insko J, Ebrahim SA, Adeyinka A, Runke C, Van Dyke DL. Double trisomy revisited--a multicenter experience. *Prenat Diagn* 2010; 30: 173-6.
19. Nadal M, Moreno S, Pritchard M, Preciado MA, Estivill X, Ramos-Arroyo MA. Down syndrome: characterisation of a case with partial trisomy of chromosome 21 owing to a paternal balanced translocation (15;21) (q26;q22.1) by FISH. *J Med Genet* 1997; 34: 50-4.
20. Karaman A, Kabalar E. Double aneuploidy in a Turkish child: Down-Klinefelter syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)* 2008; 48: 45-7.