

De Novo Inv(8)(p21q24.1) Taşıyan İnfertil Bir Olgu

Murat KAYA

Öz

İnversiyon, kromozomun iki farklı noktasından kırılması ve sonrasında kırılan kromozomal parçanın 180° dönerek kırık bölgeye tekrar yapışması ile oluşur. İnv(8)(p21q24.1) taşıyan bireylerin fenotipinin etkilenme ihtimali düşüktür. Buna rağmen perisentrik inversiyon taşıyıcıları, kromozomal dengesiz gamet üretebilirler. Bu durumda, infertil olabilir veya anomalisi olan çocuk sahibi olabilirler. Bu olgu sunumunda, bilim dalımıza infertilite şikayetiyle başvuran bir olguda saptanan inv(8)(p21q24.1) kromozom anomalisi üzerinde durulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, Perisentrik inversiyon, Kromozom anomalisi

An Infertile Case with De Novo Inv(8)(p21q24.1)

Abstract

An inversion occurs when a chromosome breaks at two chromosomal points and the fragment bounded by the breakpoints is reinserted after a 180° rotation. Inversions are examined in two subgroups as pericentric and paracentric. Pericentric inversions generally appear as balanced chromosomal abnormalities. Therefore, the phenotype of individuals with inversion is unlikely to be affected. However, pericentric inversion carriers may produce chromosomally unbalanced gametes. In this instance, they may be infertile or have children with anomalies. In this case report, inv (8) (p21q24.1) chromosomal abnormality detected in a patient who applied to our department with infertility complaint is emphasized.

Keywords: Infertility, Pericentric inversion, Chromosome abnormality

Giriş

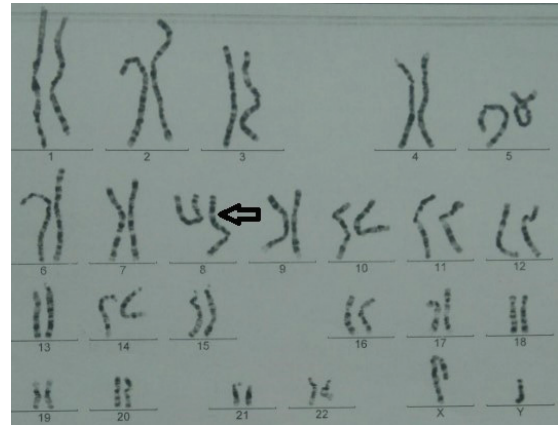
İnfertilite, bir yıl boyunca düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmamasına denilmektedir (1). İnfertilite dünya genelinde çiftlerin %15' ini etkileyen çok önemli bir sağlık sorunudur (2). İnversiyon, kromozomun p ve q kollarının ikisini de içeriyorsa ve kromozomun sentromeri inversiyon olan bölgeye dahil ise perisentrik inversiyon olarak isimlendirilir. Eğer inversiyon kromozomun sadece p veya q kolunda ise ve sentromer inversiyon olan bölgeye dahil değilse parasentrik olarak adlandırılır. Perisentrik inversiyon taşıyıcıları genellikle fenotipik olarak normaldir. Bunun nedeni, perisentrik inversiyonun çoğunlukla dengeli kromozom anomalisi şeklinde oluşması ve genomik kayıp veya artış oluşturmamasıdır. Bununla birlikte taşıyıcı kişilerin, dengesiz gamet oluşturma ihtimalinin artmış olması nedeniyle, bu bireylerin anomalili çocuğa sahip olma riski de artmaktadır (3).

Bu olgu sunumunda, bilim dalımıza infertilite sebebi ile yönlendirilen olguda tespit ettiğimiz inv(8)(p21q24.1) kromozom anomalisinin, infertilite ile ilişkisi üzerinde durulmuştur. Bildiğimiz kadarıyla olgumuzda tespit ettiğimiz inv(8)(p21q24.1)'in, infertilite ile ilişkisini gösteren başka bir çalışma daha önce literatürde bildirilmemiştir.

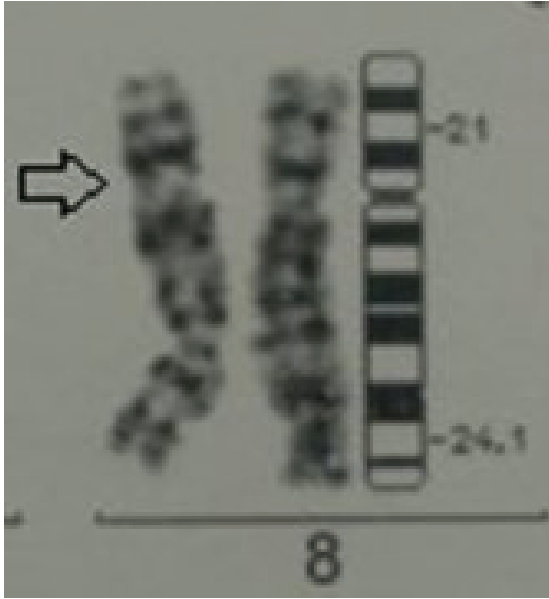
Olgu sunumu

8 yıllık evli olan 31 yaşındaki erkek ve 27 yaşındaki sağlıklı kadın infertilite nedeniyle sitogenetik değerlendirme için bilim dalımıza yönlendirilmiştir. 3 erkek kardeşi olan probandin ebeveynlerinin tekrarlayan düşük öyküsü veya anomalili çocuk öyküsü bulunmamaktadır. Olgunun erkek kardeşlerinin ikisinin henüz çocuk sahibi olmadığı, birinin ise 2 sağlıklı çocuğa sahip olduğu öğrenilmiştir. Olgunun ailesinin, infertilite açısından dikkat çekecek bir aile öyküsünün bulunmadığı tespit edilmiştir. Dış merkezde yapılan semen analizi sonucunda, olgunun oligospermi

olduğu anlaşılmıştır. Probandın, prolaktin (11 ng/mL), LH (4,58 IU/mL), testesteron (2,61 ng/mL) ve FSH (2,27 mIU/mL) hormon seviyelerinin normal değerlerde olduğu görülmüştür. Probandın Y mikrolelesyon analizi, bilim dalımızda yapılmış ve Y kromozomunun AZFa, AZFb, AZFc, AZFd bölgelerinde delesyon saptanmamıştır. Aralarında akrabalık ilişkisi olmayan olgu ve eşinin periferik kan lenfositlerinden karyotip analizi yapılmıştır. Yapılan klasik sitogenetik yöntemde, olgu ve eşinden alınan periferik kan lenfositleri, fitohemaglutinin (PHA) ile indüklenip 72 saatlik kültürde bekletilmiştir. Sonrasında yayma işlemi yapılmış ve metafaz kromozomlarını içeren lamalar GTG bantlama ile boyanmıştır. Kromozomların sayısal ve yapısal değerlendirilmesi için 25 metafaz plağı analiz edilmiştir. Olgunun 46,XY, inv(8)(p21q24.1) perisentrik inversiyon taşıyıcısı olduğu eşinin ise normal karyotip yapısına (46,XX) sahip olduğu belirlenmiştir. Probanda ait karyotip görüntüsü ve homolog 8. kromozomlara özel parsiyel karyotip görüntüsü elde edilmiştir (Resim 1, 2). Saptanan inversiyonun ailesel olup olmadığına anlaşılmaması için olgunun anne ve babasına da karyotip analizi yapılmış ve her ikisinin de normal karyotip düzenine sahip olduğu anlaşılmıştır.



Resim 1: Olgunun periferik kan lenfositlerinden elde edilen kromozom görüntüsü. Olgunun karyotip görüntüsü. Ok ile gösterilen inversiyonlu 8. kromozomdur.



Resim 2: Olgunun 8. kromozomlarından yapılmış parsiyel karyotip görüntüsü. Kromozomun kırık noktaları, ideogram üzerinde gösterilmiştir. Ok ile gösterilen inversiyon içeren 8. kromozomdur.

Tartışma

Kromozom analizi, inversiyonları da içine alan dengeli kromozom anomalilerinin tespitinde uzun yıllardır başarılı şekilde uygulanmaktadır. Kromozom analizi genomun genel yapısı hakkında bizlere önemli bilgiler verse de yaklaşık 5 Mb' dan daha küçük kromozomal değişiklikleri tespit edememektedir (4). Sitogenetik açıdan dengeli gibi gözükken bazı kromozomal değişimler moleküler düzeyde dengesiz olabilirler. Örneğin kromozomların kırılan bölgesinde fenotipi etkileyebilecek genler veya spermatogenez ile ilişkili genler yer alabilir ve bu genlerin yapısı, oluşan kırılmalar ile bozulabilir. Bu nedenle karyotip analizi sonucuna göre dengeli kromozomal translokasyon veya inversiyon taşıyan bazı bireylerde infertilite oluşabilir veya fenotipik olarak farklı şekilde etkilenebilirler (5). Hatta bazen ailesel olarak saptanan dengeli kromozom anomalileri aynı kromozomu taşıyan aile bireylerinde farklı fenotipik sonuçlara yol açabilmektedir (6). Teknolojik gelişmelerin hız kazanmasıyla birlikte çeşitli yapısal genomik

değişikliklerin ortaya çıkarılması da hızlanmıştır. Bununla birlikte inversiyonların moleküler detayları konusunda bilgimiz hala çok sınırlıdır. Kopya sayısı değişimleri gibi dengesiz değişimlerin tespitinde efektif şekilde kullanılabilen dizi tabanlı yaklaşımlar, inversiyonların aydınlatılmasında yetersiz kalabilmektedir (7). İversiyonlar ve diğer dengeli kromozomal translokasyonlar, infertiliteye sebep olan genomik değişiklikler arasında önemli sayılabilecek yere sahiptir. Son yıllarda, sitogenetik olarak dengeli görülen ve fenotipi etkileyen kromozom anomalilerinin moleküler düzeyde araştırılmasını amaçlayan çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (8,9). Buna rağmen dengeli kromozom anomalileri ve infertilite arasındaki ilişkinin moleküler düzeyde aydınlatılması ile ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Gelecekte bu çalışmaların sayısının artması ve tekniklerin daha da gelişmesiyle birlikte hem perisentrik hem de parasentrik inversiyonların infertilite ile olan ilişkisi daha iyi aydınlatılabilecektir.

Perisentrik inversiyonlar infertiliteye ve tekrarlayan düşüklere yol açabilmektedir. Bu kromozom anomalisini taşıyan kişilerin, dengesiz kromozom anomalili çocuk sahibi olma riski yaklaşık %5-10 kadar olduğu tahmin edilmektedir. Perisentrik inversiyonlarda, inversiyon olan bölge büyük olursa krosing over değişimine bağlı olarak küçük delesyonlar veya duplikasyonlar oluşabilmektedir. Bu durum, dengesiz kromozom anomalisi taşıyan fetüsün, canlı doğum ihtimalini artırmaktadır (3). Olgumuzda tespit edilen perisentrik inversiyon, 8. kromozomun oldukça büyük bir kısmını içermektedir. Bu bilgiler ışığında, oligospermik olan olgumuzun dengesiz kromozom anomalili çocuk sahibi olma ihtimali mevcuttur. Bu yüzden olgu ve eşi olası bir hamilelik durumunda gerekli olabilecek prenatal tanı testleri konusunda bilgilendirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. Am Fam Physician 2015;91(5):308-314.

2. Kaya M, Suer İ, Öztürk Ş et al. Case Report: a novel chromosomal insertion, 46, XY, inv ins(18;2)(q11.2;q13q22), in a patient with infertility and mild intellectual disability [version 1]. *F1000Research* 2019;8:281.
3. Morin SJ, Eccles J, Iturriaga A et al. Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. *Fertil Steril* 2017;107(1):19-26.
4. Utami KH, Hillmer AM, Aksoy I et al. Detection of chromosomal breakpoints in patients with developmental delay and speech disorders. *PLoS ONE* 2014;9(3):e90852.
5. Zhang H, Wang R, Li L et al. Clinical feature of infertile men carrying balanced translocations involving chromosome 10: Case series and a review of the literature. *Medicine(Baltimore)* 2018;97(15):e0452.
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;10;12(1).
7. Feuk L. Inversion variants in the human genome: role in disease and genome architecture. *Genome Med* 2010;2(2):11.
8. Lango Allen H, Caswell R, Xie W et al. Next generation sequencing of chromosomal rearrangements in patients with split-hand/split-foot malformation provides evidence for DYNC111 exonic enhancers of DLX5/6 expression in humans. *J Med Genet* 2014;51(4):264-267.
9. Dong Z, Wang H, Chen H et al. Identification of balanced chromosomal rearrangements previously unknown among participants in the 1000 Genomes Project: implications for interpretation of structural variation in genomes and the future of clinical cytogenetics. *Genet Med* 2017;20(7):697-707.