

# Prenatal Tanıda Mos45,X/46,X,+Mar.Ish Der(Y)(DYZ1+,SRY+)Dn Karyotipine Sahip Fetus

## Mos45,X/46,X,+Mar.Ish Der(Y)(DYZ1+,SRY+)Dn Karyotyped Fetus in Prenatal Diagnosis: Case Report

Dr. Özgür ERKAL,<sup>a</sup>  
Dr. Meral YİRMİBEŞ KARAOĞUZ,<sup>a</sup>  
Dr. Altuğ KOÇ,<sup>a</sup>  
Dr. Tuncay NAS<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Genetik AD,  
<sup>b</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 16.11.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 03.12.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Özgür ERKAL  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Genetik AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ozgurerkal2@hotmail.com

**ÖZET** Marker kromozomlar, prenatal dönemde yaklaşık olarak %0.075 oranında görülmektedir. Hem sayısal hem de yapısal anomali olan marker kromozomlarda, bu değişimin hangi kromozomdan köken aldığı belirlemek son derece zordur. Orijinin belirlenmesi için izlenmesi gereken algoritmada öncelikle, Giemza-tripsin (GTG) bantlama, ardından sentromer bantlama (C-bant) ve NOR bantlama yapılmalıdır. Bu bantlamaların sonucuna göre, Floresan insitu hibridizasyon tekniği (FISH) kullanılarak, marker kromozomun köken aldığı kromozom tespit edilmesi ve eş zamanlı ebeveyn karyotipleri çalışılmalıdır. Bu çalışmada, ileri anne yaşı nedeniyle prenatal tanı için refere edilen annenin fetusunda belirlenen, mozaik marker kromozom Y'nin [mos45,X/46,X,+mar.ish der(Y)] belirlenmesinde izlenen algoritma sunulmaktadır. Konvansiyonel bantlamaları takiben yapılan FISH çalışmasında, marker kromozomun Y kromozomuna ait cinsiyeti belirleyen bölgeyi (SRY) içerdiği belirlenmiştir. Ebeveynlerin karyotipleri normal olduğu için, kromozomal değişimi de novo olarak değerlendirilen olgunun prenatal ultrasonografisi normal erkek fetus olarak raporlandırılmış ve aile bu sonuçlar ile genetik danışmanlık sonrası gebeliğin devamına karar vermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Prenatal tanı; kromozomlar, insan, y; genetik işaretler; in situ hibridizasyon, floresans

**ABSTRACT** The frequency of marker chromosomes are approximately 0.075% in prenatal period. It is hard to determine the origin of the marker chromosome as it is classified both numerical and structural abnormality. The first step in the algorithm is Gieamsa-trypsin (GTG) banding, followed by centromere (C-banding) and NOR banding techniques. Based on the results of these procedures, FISH technique is applied to determine the origin of the marker chromosome and parental karyotyping must be analysed at the same time. In this study, the algorithm to determine the origin of the mosaic marker chromosome Y [mos45,X/46,X,+mar.ish der(Y)] detected in the fetus of the mother referred for prenatal diagnosis because of advanced maternal age, is presented. Following conventional banding, via FISH technique the sex determination region gene of chromosome Y (SRY) was determined intact on marker chromosome. For parents to be normal karyotype, chromosomal abnormalities evaluated as de novo. Fetus was considered to be normal male in prenatal ultrasound and at the end of these results and the genetic counseling, the family decided to continue the pregnancy.

**Key Words:** Prenatal diagnosis; chromosomes, human, y; genetic markers; in situ hybridization, fluorescence

**Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2010;20(4):266-9**

**C**insiyet kromozomlarına ait yapısal bozuklukların çoğu doğumda anormal dış genital yapıya ve puberte döneminde sekonder seks karakterlerinin gelişiminde bozukluğa neden olmaktadır.<sup>1</sup> Bu yapısal anomaliler, genellikle delesyonlar ve daha az oranda da mozaik kro-

mozomal değişimler olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>1</sup> Hem sayısal hem de yapısal anomali olarak tanımlanan marker kromozomlar, genellikle konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle tanımlanamayan ekstra, küçük ve sıklıkla heterokromatin bölge açısından zengin kromozom parçalarıdır.<sup>2</sup> Daha ileri moleküler genetik teknikler ile orijinlerinin belirlenmesinin mümkün olduğu bu kromozomal değişimlerin %60'ı denovo, % 40'ı ise ailesel olarak görülmektedir.<sup>3</sup>

Prenatal dönemde, marker kromozomlar yaklaşık olarak %0.075, postnatal dönemde ise yaklaşık %0.044 sıklıkta görülmektedir.<sup>4</sup> Marker kromozom görülme sıklığı anne yaşı ile birlikte artmaktadır. Bu çalışmada, ileri anne yaşı nedeniyle amniyosentez yapılan annenin fetusunda belirlenen, mos45,X/46,X,+mar.ish der(Y) karyotipininin tanımlanmasında izlenen algoritma ve ilgili literatürler tartışılmaktadır.

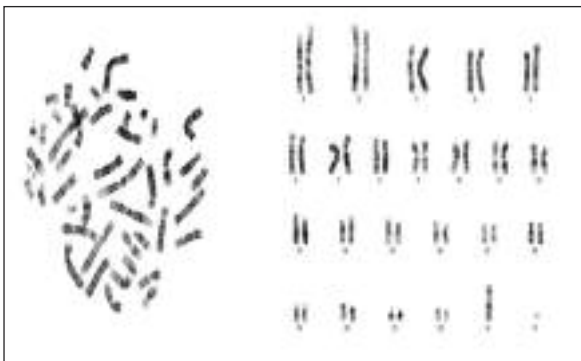
## OLGU SUNUMU

On altı hafta 3 günlük gebe olan 36 yaşındaki hastaya ileri anne yaşı endikasyonu ile prenatal sitogenetik tanı planlanmıştır. Alınan amniyon sıvı, karyotiplendirme yapılması için Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından Genetik Hastalıklar Tanı Merkezimize refere edilmiştir. Reprodüktif öyküsünde 20 yaşında sağlıklı bir kız çocuğu, 15 yaşında sağlıklı bir erkek çocuğu, bir istemli küretajı ve bir tane 8 haftalık düşük öyküsü olduğu öğrenilmiştir. Ailenin bilgilendirilmiş onam formunu imzalamasını takiben, amniyon sıvıdan üç ayrı flaskta uzun dönem doku kültürü hazırlan-

mıştır.<sup>5</sup> İki ayrı flasktan kromozomların preparasyonu yapıp, Giemza-tripsin (GTG) bantlama yapılmıştır.<sup>6</sup> Analiz edilen 45 metafaz plağının 12 (%28)'inde 45,X; 28 (%62)'inde 46,X,+mar karyotipi belirlenmiştir (Resim 1A). Marker kromozomun kökenini belirlemeye yönelik olarak, sentromer içerip içermediğini tespit etmek amaçlı yapılan sentromer (C bant) boyamada C-bant (+) bulunmuştur (Resim 1B). Marker kromozomun satelit içerip içermediğini belirlemeye yönelik olarak yapılan gümüş (Ag-NOR) boyamada ise, satelit içermediği görülmüştür.

Floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizinde (cepX/Y/18  $\alpha$ - satelit prop ile boyamada) marker kromozomun Y kromozomuna ait sentromer bölgeyi içerdiği ve üzerinde Y-kromozomunda cinsiyeti belirleyen bölgenin; SRY gen bölgesinin (SRY/cepX prop ile boyamada) korunmuş olduğu belirlenmiştir (Resim 2A, 2B). Eş zamanlı yapılan sitogenetik çalışmada, ebeveynlerin kromozom analizleri normal olarak değerlendirildiği için, fetusta belirlenen marker kromozom *de novo* olarak yorumlanmıştır. Yapılan konvansiyonel ve moleküler sitogenetik çalışmaların sonucunda fetusun karyotipi mos45,X/46,X,+mar.ish der (Y) (DYZ1 + ,SRY+)dn olarak raporlandırılmıştır.

Ailenin onayı ile, belirlenen marker kromozomun gebelik haftası ile uyumlu olarak ikinci bir prenatal tanı yöntemi ile teyidi amacıyla kordosentez işlemi yapılmıştır. Analiz edilen 100 metafaz plağının 61'inde marker kromozom saptanmıştır. Fetusun ayrıntılı ultrasonografik incelemesinde, gebelik haftası ile uyumlu ve erkek dış genital ya-



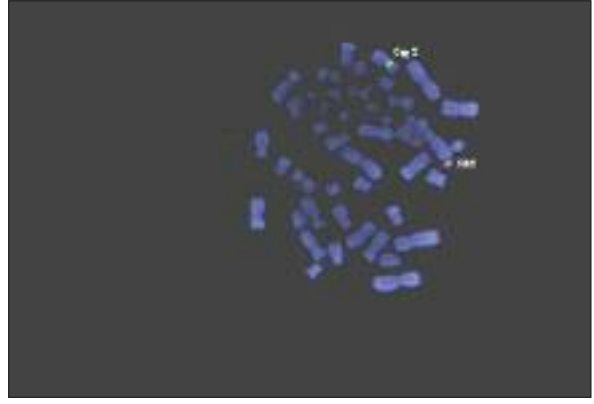
**RESİM 1A:** Olgunun GTG bantlama tekniği sonrası analiz edilen metafaz plağında ve karyotipinde marker kromozom ok ile işaretlenmiştir.



**RESİM 1B:** C-bant (+) marker kromozom okla belirtilmiştir.



**RESİM 2A:** FISH tekniği ile cepX/Y/18  $\alpha$ -satellit problarla boyanmış interfaz hücrelerinde, 18. kromozoma ait iki sinyal (mavi renk), X kromozomuna ait tek sinyal (yeşil renk) ve Y kromozomuna ait tek sinyal (kırmızı renk) izlenmektedir.



**RESİM 2B:** FISH tekniği ile SRY/cepX probları (SRY bölge probu: kırmızı, kontrol probu cep X: yeşil) ile yapılan çalışmada, marker kromozom üzerinde SRY gen bölgesine ait sinyal izlenmektedir.

pısına sahip sağlıklı bir fetus olduğu rapor edilmiştir.

## TARTIŞMA

Konjenital anomaliler ile %13 oranında ilişkilendirilen marker kromozomların hangi kromozomdan köken aldığını tespit etmek önem taşımaktadır, bu nedenle doğru bir algoritma ile orijininin belirlenmesi gerekmektedir.<sup>7,8</sup> Bu nedenle GTG bantlamayı takiben öncelikle C-bantlama ile sentromer içerip içermediği saptanmalı, satellit bölgesini değerlendirebilmek için ise NOR bantlama yapılmalıdır. Elde edilen sonuçlara göre de, FISH tekniği kullanılarak marker kromozomun köken aldığı kromozom tespit edilmelidir.<sup>8</sup> Ayrıca marker kromozomun *de novo* olup olmadığının anlaşılabilmesi için eş zamanlı ebeveyn karyotipleri de çalışmalıdır.<sup>9</sup> Bu olguda, belirtilen algoritma ile sentromer bölgesi korunmuş, satellit bölgesi negatif olarak belirlenen marker kromozomda, ilk olarak cinsiyet kromozomlarına ait sentromer bölge propları ile FISH çalışması yapılmış ve orijini Y kromozomu olarak tespit edilmiştir (Resim 1B, 2A, 2B).

Mozaik 45,X/46,X,+mar karyotipi yenidoğanda 1/100.000, prenatal dönemde ise 7/100.000 oranında karşılaşılan son derece nadir bir anomalidir.<sup>10</sup> Bu karyotipe sahip olgularda, marker kromozom en sık Y kromozomu ile, daha sonra da X kromozomu ile ilişkilendirilmektedir.<sup>10</sup> 45,X/46,X,+mar karyotipine sahip 512 olgunun 371 (%72.6)'inde marker kro-

mozomun orijini Y kromozomu, 139 (%27)'unda X kromozomu, 2 (%0.4)'sinde ise otozomal kromozomlar olarak belirlenmiştir. Bu olguların klinik bulgularına ait bilgi son derece sınırlıdır. Bizim olgumuzdaki gibi Y kromozomundan köken alan, erkek fenotipinde olan ve klinik bulgularına ulaşılabilen 16 olgunun sadece dördünün puberte döneminin geçikmesi veya olmaması bildirilmiş, diğer olguların seksüel gelişimleri normal olarak değerlendirilmiştir. 2007 yılında rapor edilen 17 yeni olgunun 12'sinde ise marker kromozomun orijini X kromozomu, 5'inin orijini Y kromozomudur ve Y kromozomundan köken alan 5 olgunun 2'si erkek fenotipi olarak bildirilmiştir.<sup>10</sup>

Literatür taramasında saptayabildiğimiz kadarı ile, prenatal olarak olgumuz ile aynı karyotipe sahip sadece 2 olguya ulaşılabilmektedir.<sup>11,12</sup> Bu olgulardan birinde, olgumuzdaki gibi SRY gen bölgesi korunmuş olarak bulunmuş ve prenatal erkek olarak değerlendirilen fetus sağlıklı doğmuş ve 5 yaşına kadar olan takiplerinde hormon seviyeleri ve cinsiyet gelişimi yönünde bir anormallik tespit edilmemiştir.<sup>11</sup> Diğer olguda, ileri anne yaşı nedeniyle yapılan amniyosentez sonucunda %42 oranında marker kromozom saptanmıştır.<sup>12</sup> Belirlenen kromozomal değişimin orijininini belirlemek amacıyla yapılan FISH analizinde, marker kromozomun Y kromozomuna ait sentromer (DYZ3) ve heterokromatin bölgeye (DYZ5) ait sinyaller verdiği tespit edilmiş, bu sonucu takiben gebelik son-

landırılmıştır.<sup>12</sup> SRY gen bölgesinin araştırılmadığı bu olguda, otopside fetusun hermafrodit olduğu küçük penisinin olduğu sağ tarafta over dokusunun, sol tarafta ise testis dokusunun olduğu tespit edilmiştir. SRY gen bölgesinin korunmuş olduğu bizim olgumuzda ise, prenatal olarak yapılan ayrıntılı ultrasonografik değerlendirmede normal erkek dış genital yapı belirlenmiş ve herhangi ek bir anomali tanımlanmıştır. Bu sonuçlarla aile gebeliğin devamına karar vermiştir. Aile mozaik cinsiyet kromozomuna sahip olguların, prenatatal ve natal dönemde normal olsalar bile, ilerleyen puberte gelişimi sırasında inmemiş testis, infertilite ve

olası gonad histolojisinde kaynaklanabilecek gonadal tümörler nedeniyle yakından takip edilmeleri konusunda bilgilendirilmiştir.<sup>13,14</sup>

Sonuç olarak, prenatal tanıda marker kromozom ile karşılaşıldığında doğru ve etkin bir algoritma ile kromozomun orijini belirlenmeli, eş zamanlı ebeveyn karyotipleri çalışılmalıdır. Cinsiyet kromozomlarından köken alan marker kromozomlarda detaylı fetal ultrasonografi ve natal dönemde dikkatli bir klinik muayene ve tekrar ultrasonografi kontrolleri yapılmalıdır. Olgular normal olsalar bile, puberte döneminde olası yeni anomaliler açısından da takip edilmelidirler.

## KAYNAKLAR

- Davis RM. Localisation of male determining factors in man: a thorough review of structural anomalies of the Y chromosome. *J Med Genet* 1981;18(3):161-95.
- Buckton KE, O'Riordan ML, Ratcliffe S, Slight J, Mitchell M, McBeath S, et al. A G-band study of chromosomes in liveborn infants. *Ann Hum Genet* 1980;43(3):227-39.
- Liehr T, Claussen U, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans. *Cytogenet Genome Res* 2004;107(1-2):55-67.
- Liehr T, Weise A. Frequency of small supernumerary marker chromosomes in prenatal, newborn, developmentally retarded and infertility diagnostics. *Int J Mol Med* 2007;19(5):719-31.
- Verma RS, Babu A. Tissue culture techniques and chromosome preparation. *Human Chromosomes Principles and Techniques*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw-Hill Press; 1995. p.6-71.
- Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 1971;2(7731):971-2.
- Crolla JA, Youings SA, Ennis S, Jacobs PA. Supernumerary marker chromosomes in man: parental origin, mosaicism and maternal age revisited. *Eur J Hum Genet* 2005;13(2):154-60.
- Karaman B, Aytan M, Yilmaz K, Toksoy G, Onal EP, Ghanbari A, et al. The identification of small supernumerary marker chromosomes; the experiences of 15,792 fetal karyotyping from Turkey. *Eur J Med Genet* 2006;49(3):207-14.
- Costa T, Lambert M, Teshima I, Ray PN, Richer CL, Dallaire L. Monozygotic twins with 45,X/46,XY mosaicism discordant for phenotypic sex. *Am J Med Genet* 1998;75(1):40-4.
- Liehr T, Mrasek K, Hinreiner S, Reich D, Ewers E, Bartels I, et al. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in patients with a 45,X/46,X,+mar karyotype-17 new cases and a review of the literature. *Sex Dev* 2007;1(6):353-62.
- Hoshi N, Tonoki H, Handa Y, Fujino T, Okuyama K, Koga Y, et al. Prenatal identification of mos 45,X/46,X,+mar in a normal male baby by cytogenetic and molecular analysis. *Prenat Diagn* 1998;18(12):1316-22.
- Crolla JA, Dennis NR, Jacobs PA. A non-isotopic in situ hybridisation study of the chromosomal origin of 15 supernumerary marker chromosomes in man. *J Med Genet* 1992;29(10):699-703.
- Chang HJ, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Hum Genet* 1990;46(1):156-67.
- Sarı R, Balcı MK, Altunbaş H, Kılıncarslan B, Karagüzel G. [Mixed gonadal dysgenesis presented with primary amenorrhea: a case report]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2002;22(3):305-7.