

İleri Derece İntrauterin Gelişme geriliği Olan 34 Haftalık Kız Fetus: Patolojik Bulgularıyla Diploid-Triploid-Tetraploid Mosaisisim

Dr. Sevim Balcı*, Dr. Dilek Aktaş*, Dr. Oya Evirgen**

ÖZET

Poliploidi insanda oldukça nadir görülen bir kromozom anomalisidir. Triploidi, spontan düşüklere neden olan kromozomal anomalilerden biridir ve klinik olarak letal bir sendromdur. Tipik olarak hidatiform plasenta, ileri derecede intrauterin gelişme geriliği, displastik kranial kemikler, kalp anomalileri, göz bulguları, yarık damak ve/veya dudak, malforme kulaklar, küçük çene, sindaktili ve genital anomaliler izlenir. Diploid-Triploid mosaisisim ise oldukça nadirdir ve hastalar genellikle daha uzun yaşarlar. Tetraploidi ise gebeliğin erken dönemlerinde izlenir ve oldukça letaldır. Tetraploid mosaisisimi de oldukça nadirdir.

Bu vaka tıp literatüründe ilk kez bildirilen bir Diploid-Triploid-Tetraploid Mosaisisimdir. 34 haftalık fetusta 46 XX / 69 XXX / 92 XXXX mosaisisim klinik, sitogenetik, patolojik bulgularıyla tanımlanmış ve tanı "flow cytometry" kullanılarak DNA miktar ölçümleriyle desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Triploidi, tetraploidi, mosaisisim, sindaktili, intrauterin gelişme geriliği.

Triploidi ve tetraploidi spontan düşüklere neden olan kromozom anomalileridir (1-7). Oldukça nadir görülürler. Oluşum nedenleri farklı mekanizmalarla açıklanmaktadır. Triploidi oluşum nedenleri: Dispermi, oosit veya spermatogenezdeki 1. veya 2. mayotik bölünmedeki bir hatadan, bir set kromozomun ayrılmasındaki hatadan veya fertilizasyona ikinci bir polar cismin katılmasına bağlıdır (4-7). Tetraploidi genellikle diploid zigotun birinci bölünmesindeki süpresyonla veya iki diploid gametin füzyonuyla sonuçlanır (3).

OLGU SUNUMU

Vaka akraba olmayan 23 yaşında bir annenin ve 33 yaşında bir babanın ilk çocuğudur. Annenin hamileliğinde 19. haftada vaginal kanama, oligohidramnios ve 34. haftada ileri derecede gelişme geriliği saptandı. 34. gebelik haftasında ultrasonda 24 haftalık fetus demonstre edildi. Fetal distres nedeniyle sezeryan ile doğurtuldu, amniotik sıvı mekonyumluuydu.

Fizik muayenede ağırlık 600 gr, boy 31 cm, baş çevresi 24 cm, göğüs çevresi 16 cm bulundu. Yüzde asimetri, düşük ve malforme kulaklar, küçük çene, belirgin occiput izlendi (Resim

SUMMARY

Polyploidy is a rare event in humans. Triploidy is one of the chromosomal anomalies in spontaneous abortions and results in a clinically recognizable lethal syndrome. Typically these are hydatiform placenta, severe intrauterine growth retardation (I.U.G.R.), dysplastic cranial bones, cardiac defects, eye defects, cleft lip and/or palate, malformed ears, micrognathia, syndactyly and genital anomalies. Diploid-Triploid mosaicism is rare and patients are more likely to survive. Tetraploidy is mostly lethal very early in pregnancy. Tetraploid mosaicism appeared to be very rare.

This is the first report of diploid-triploid-tetraploid mosaicism in the medical literature. A patient with 46 XX/69 XXX/92 XXXX mosaicism was detected after abortion with clinical, cytogenetic, postmortem findings and DNA content measurement by flow cytometry using a simple technique from archival paraffin-embedded tissue.

Key words: Triploidy, tetraploidy, mosaicism, syndactyly, I.U.G.R.



Resim 1: Dismorfik yüz, belirgin occiput, küçük çene.

1). Sindaktili sağ elde 3. ve 4. parmaklar arasında, sol elde 2. ve 3. parmaklar arasındaydı (Resim 2).

Postmortem kranial tomografi ve total vücut radyolojik incelemeleri normaldi.

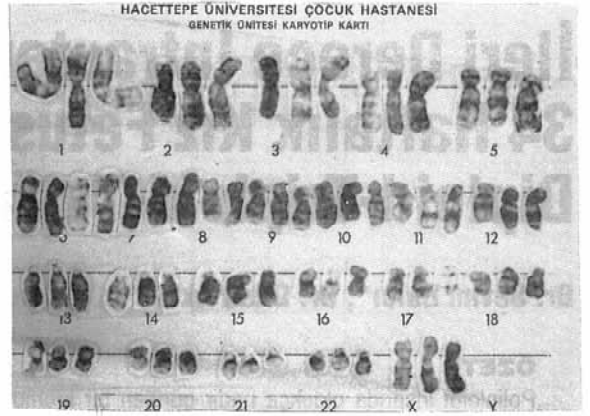
Patolojik incelenmesinde herhangi bir iç organ malformasyonuna rastlanılmadı. Mikroskopik olarak sadece pnömoni saptandı.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Bölümü

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı



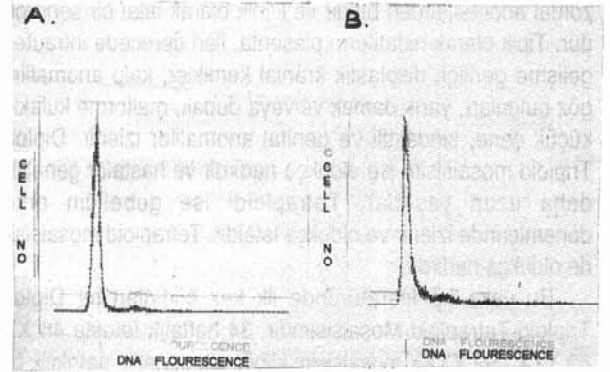
Resim 2: Sol elde 2. ve 3. parmaklar arasında sindaktili.



Resim 3: 69. XXX olan karyotip.



Resim 4: 92. XXXX olan karyotip.



Resim 5: Parafine gömülmüş doku örneğinden elde edilen DNA Histogramı. A- Diploid hücre DNA örneği. B- Anaploid hücre DNA örneği (Bu iki DNA örneği aynı zamanda alınmıştır.)

SİTOGENETİK BULGULAR

Alınan kandan elde edilen lenfositlerden sitogenetik çalışma yapıldı. % 20 fetal kalf serum içeren RPMI 1640 medyası kullanılarak direkt kültür yapıldı. Elde edilen metafazlar G-banding (GTG) tekniği ile bantlandı. Yapılan analizde hücrelerin % 67'si 46, XX karyotipine, % 25'i 69, XXX karyotipine, % 8'i 92, XXXX karyotipine sahipti. Bundan başka herhangi bir yapısal anormali izlenmedi. Anne ve babanın karyotipleri ise normaldi.

FLOW SİTOMETRİ

Parafine gömülmüş doku örneklerinde, nükleer DNA miktarı flow sitometri ile ölçüldü (FACS Analyser, Becton Dickinson, Mountain View, CA) Yapılan DNA miktar analizinde, 1.19 DNA indexli, total preparatın % 10'unu kapsayan anaploidi mevcut olduğu, G0G1 fazındaki diploid hücrelerin % 72.7 olduğu izlendi (Tablo 1). Anaploid hücrelerin S ve G2M fazındaki hücre dağılımları hesaplandı. Bütün preparat için ortalama S proliferasyonu % 17.1 olarak bulundu ve bu bulgu yüksek proliferasyon olarak değerlendirildi.

Bu sonuçlar anaploidi olduğunu gösterdi ve mosaisim tanısını destekledi.

Tablo 1: DNA Miktar Ölçüm Değerleri
(Anaploidi, Yüksek Proliferasyon)

Calculation Parameters: (Pop 1).			
	Initial	Final	
G1 Peak	167	164.2	
G2+M peak	338	406.3	
G1CV	8.4	7.2	
G2+M/G1 ratio		2.47	
Pop. 1 Cell Cycle Statistics			
Phase	Events	Percent	% SD
G1	8476	72.7	0.00
S	3144	27.0	
G2+M	43	0.4	0.08
Total	11663	100.0	

TARTIŞMA

Triploidi, spontan düşüklere neden olan kromozomal anomalilerden biridir. (1-7). Tipik olarak hidatiform plasenta (8, 9), ileri derecede intrauterine gelişme geriliği, displastic kranial kemikler, yarı damak ve/veya dudak, malforme kulaklar, küçük çene, kalp defektleri, sindaktili, genital anomaliler (10-14), göz bulguları (15, 16), hematolojik bulgular (17), holoprosensefali (18-20), artmış maternal serum alfa-fetoprotein (21, 22) izlenir. Klinik olarak lethal bir sendrom olmasına rağmen li-

Tablo 2:
Diploid - Triploid - Tetraploid Mosaicism'deki Bulguların Diğer Mosaik Vakalarla Karşılaştırılması

Bulgular	Diploid - Triploid Mosaicism Pettanati - Graham		Diploid - Tetraploid Mosaicism Aughton - Quiroz - Kelly			Bizim Vakamız
Fetal Kanama				+		+
Fetal Distres	+		+	+	+	+
Gebelik Haftası	43	41	32	34	36	34
Oligohidramnios						+
Sex	K	E	K	E	E	K
İnt. Gelişme Geriliği	+			-	-	+
Mental Retardasyon				+	+	
Hipotoni					+	+
Fasial Asimetri	+	+				+
Vücut Asimetrisi		+				+
Thoracal Asimetrisi			+			
Gelişme Geriliği		+		+	+	+
Küçük Çene	+	+	+	+	+	+
Düşük Kulaklar	+	+	+	+	+	+
Sindaktili	+	+				+
Klinodaktili	+	+				+
Hemivertebral			+			
Pnömonitis					+	+
Kongenital Kalp Defekti	+					
Kranial Sistem Anomalisi	+		+			

teratürde uzun süre yaşayan birkaç vaka bildirilmiştir (23-25). Diploid-Triploid mosaicism ise oldukça nadirdir ve hastalar genellikle daha uzun yaşarlar (26, 27).

Tetraploidi ise gebeliğin erken dönemlerinde izlenir ve oldukça letaldır (1). Tipik olarak hidatiform plasenta (28), hidrops fetalis, kistik nukhal higroma (29), displastik kranial kemikler, mikroftalmi, ekstremité anomalileri, sakral meningosel, mental retardasyon, büyüme ve gelişme geriliği (30-32), polikistik over (33) izlenir. Komplet tetraploid vakaları gebeliğin erken dönemlerinde düşükle sonlanırken, diploid-tetraploid mosaicism vakaları daha uzun süre yaşarlar. Klinik olarak mental ve gelişme geriliği, mikrosefali, koloboma, ekstremité fleksiyon deformitesi, sindaktili, hemivertebral ve asimetrik büyüme geriliği izlenir (34-39).

İleri derece intrauterine gelişme geriliği ve oligohidramniosu olan hasta diploid -triploid- tetraploid mosaicism açısından değerlendirildi (Tablo 2). Fizik muayenesinde yalnızca bilateral sindaktili ve belirgin occiputla birlikte fasial dismorfizm bulunan vakada ölümünden yaklaşık 30 saat sonra yapılan kromozom çalışmasında diploid - triploid - tetraploid mosaicism saptandı. Patolojik incelenmesinde gros olarak herhangi bir iç

organ malformasyonuna rastlanmadı. Mikroskopik incelenmesinde yalnızca pnömoni saptandı. Parafin bloklardan elde edilen doku örneklerinden yapılan DNA çalışmaları tanıyı destekledi.

Diploid - triploid - tetraploid mosaicism bilgilerimiz ölçüsünde medikal literatürde ilk kez bildirilmektedir. İleri derece intrauterin gelişme geriliği, atipik yüz görünümü, belirgin oksiput ve sindaktili olan vakalarda sitogenetik inceleme diploid - triploid - tetraploid mosaicism tanınması açısından son derece değerli ve anlamlı olacaktır. Bu vaka multidisipliner çalışmanın önemini ortaya koyan iyi bir örnektir.

Sonuç olarak burada takdim ettiğimiz vaka gerek literatürde, gerekse yurdumuzdan ilk kez tanı alan diploid - triploid - tetraploid mosaicismi'dir (46 XX / 69 XXX / 92 XXXX). Klinik, sigenetik, patolojik bulguları ve DNA miktar ölçümleriyle incelenmiştir.

Bu vaka 24. Avrupa Genetik Kongresinde (Mayıs 1992, Elsinore, Danimarka) bildiri olarak sunulmuştur.

DNA miktar ölçümlerinin gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Yahya Laleli ve arkadaşlarına teşekkür ediyoruz.

KAYNAKLAR

- Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet* 1980; 55: 87-98.
- Harris MJ, Poland BJ, Dill FJ. Triploidy in 40 human spontaneous abortuses: Assessment of phenotype in embryos. *Obst. Gynecol* 1981; 57: 600-606.
- Tharapel AT, Tharapel S, Bannerman RM. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities. *BJ. Obstet Gynecol* 1985; 92: 899-914.
- Lauritsen JG, Boulund L, Friedrich U, Therkelsen AJ. Origin of triploidy in spontaneous abortuses. *Ann Hum Genet* 1979; 43: 1-5.
- Jacobs PA, Angel RR, Buchanan IM, Hassold TJ, Matsuyama AM, Manuel B. The origin of human triploids. *Ann Hum Genet* 1978; 42: 49-57.
- Neibuhr E. Triploidy in man. *Hum Genet* 1974; 21: 1035.
- Uchida IA, Freeman VCP. Triploidy and chromosomes. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 65-69.
- Toth A, Szepesi J, Szigetvari I, Laszlo J. Direct Chromosomal Preparation for studying hydatidiform moles. *Placenta* 1987; 8: 587-590.
- Lage JM, Driscoll SG, Yavner DL, Oliver AP, Mark SD, Weinberg DS. Hydatidiform Moles. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 596-600.
- Doshi N, Surti U, Szulman AE. Morphologic anomalies in triploid liveborn fetuses. *Hum Pathol* 1983; 14: 716-723.
- Walker S, Andrews W, Gregson NM, Gault W. Three further cases of triploidy in man surviving to birth. *J Med Genet* 1973; 10: 135-141.
- Wertelecki W, Graham JM, Sergovich FR. The clinical syndrome of triploidy. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 69-76.
- Gosden CM, Wright MO, Paterson WG, Grant KA. Clinical details, cytogenetic studies, and cellular physiology of a 69, XXX fetus, with comments on the biological effect of triploidy in man. *J Med Genet* 1976; 13: 371-380.
- Kaffe S, Eliassen C, Wan L, Charles N, Jansen V, Greco MA, Hsu LYF. A rare case of 68, XX triploidy diagnosed by amniocentesis. *Prenat Diagn* 1989; 9: 857-861.
- Fulton AB, Howard RO, Albert DM, Hsia YE, Packman S. Ocular findings in triploidy. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 859-867.
- Tarkanen A, Merenmies L, Rapola J. Ocular pathology in triploidy. *Ophthalmologica* 1971; 163: 90-97.
- Strobel SL, Brandt JT. Abnormal hematologic features in a live-born female infant with triploidy. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 775-777.
- Graham JM, Rawnsley EF, Simmons GM, Wurster-Hill DH, Park JP, Padilla M., Crow HC. Triploidy: Pregnancy complications and clinical findings in seven cases. *Prenat Diagn* 1989; 9: 112: 149-153.
- Bendon RW, Siddiqi T, Soukup S, Sristava A. Prenatal detection of triploidy. *J. Pediatrics* 1988; 112: 149-153.
- Graham JM, Rawnsley EF, Simmons M, Wurster - Hill DH, Park JP, Padilla MM, Crow HC. Triploidy: Pregnancy complications and clinical findings in seven cases. *Prenat Dia* 1989; 9: 409-419.
- Freeman SB, Priest JH, Macmahon WC, Fernhoff PM, Elsas LJ. Prenatal ascertainment of triploidy by maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Prenat Diagn* 1989; 9: 339-347.
- Kazazian LC, Baramki TA, Thomas RL (1989). Triploid fetus: an important consideration in the evaluation of very high maternal serum alpha-fetoprotein. *Prenat Diagn* 1989; 9: 27-30.
- Sherard J, Bean C, Bove B, Deluca V, Esterly KL, Karsch HJ, Munshi G, Reamer JF, Suazo G, Wilmoth D, Dahlke MB, Weiss C, Borgaonkar DS. Long survival in a 69, XXY triploid male. *Am J Med Genet* 1986; 25: 307-312.
- Arvidsson CG, Hamberg H, Johnsson H, Myrdal U, Anneren G, Brun A. A boy with complete triploidy and unusually long survival. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 507-510.
- Fryns JP, Van de Kerckhove A, Godderis P, Van den Berghe H. Unusually long survival in a case of full triploidy of maternal origin. *Hum Genet* 1977; 38: 147-155.
- Pettenati MJ, Mirkin LD, Goldstein DJ. Diploid-triploid mosaicism: Report of necropsy findings. *Am J Med Genet* 1986; 24: 23-28.
- Graham JM, Hoehn H, Lin MS, Smith DV. Diploid-triploid mixoploidy: Clinical and cytogenetic aspects. *Pediatrics* 1981; 68: 23-28.
- Lage JM, Weinberg DS, Yavner DL, Bieber FR. The biology of tetraploid hydatidiform moles. *Hum Pathol* 1988; 20: 419-425.
- Fryns JP, Vandenberg K, Moerman F, Kleczkowska A, Van der Berghe H. Tetraploidy with hydrops fetalis, cystic nuchal hygroma and 90, XX karyotype. *Clin Genet* 1987; 31: 158-160.
- Shiono H, Azumi J, Fujiwara M, Yamazaki H, Kikuchi K. Tetraploidy in a 15-month-old girl. *Am J Med Genet* 1988; 29: 543-547.
- Pajares IL, Delicado A, Bustamente AD, Pellicer A, Pinel I, Pardo M, Martin M. Tetraploidy in a liveborn infant. *J Med Genet* 1990; 27: 782-783.

32. Lafer CZ, Neu RL. A liveborn infant with tetraploidy. *Am J Med Genet* 1988; 31: 375-378.
33. Rojanasakul A, Gustavson KH, Lithell H, Nillius SJ. Tetraploidy in two sisters with the polycystic ovary syndrome. *Clin Genet* 1985; 27: 167-174.
34. Veenema H, Tasseron EW, Geraedts JPM. Mosaic tetraploidy in a male neonate. *Clin Genet* 1982; 22: 295-298.
35. Kelly TE, Rary JM. Mosaic tetraploidy in a two-year-old female. *Clin Genet* 1974; 6: 221-224.
36. Quiroz E, Orozco A, Salamanca F. Diploid-tetraploid mosaicism in a malformed boy. *Clin Genet* 1985; 27: 183-186.
37. Wittwer BB, Wittwer HB. Information about diploid-tetraploid mosaicism in a six-year-old male. *Clin Genet* 1985; 28: 567-568.
38. Aughton DJ, Saal HM, Delach JA, Rahman ZU, Fisher D. Diploid/tetraploid mosaicism in a liveborn infant demonstrable only in the bone marrow: case report and literature review. *Clin Genet* 1988; 33: 299-307.
39. Kohn G, Mayall BH, Miller ME, Mellman WJ. Tetraploid-diploid mosaicism in a surviving infant. *Pediatrics Res* 1967; 1: 461-469.