

İnfertil Bir Olguda Homozigot Perisentrik İnversiyon 9

An Infertile Case with Homozygous Pericentric Inversion 9

Yasemin Soysal¹, Kuyaş Hekimler Öztürk², Serkan Kurtgöz², Kamuran Avcı²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

ÖZET

Kromozom 9'un heterokromatin bölgesini içeren perisentrik inversiyon insanlarda sık görülen kromozomal varyasyonlardan birisidir. Fenotipik anomalilerle ilişkili olmayan minör kromozomal bir yeniden düzenlenme olarak kategorize edilmekle birlikte literatürde subfertilite, tekrarlayan gebelik kaybı, kötü obstetrik öykü, konjenital anomaliler ve çeşitli klinik fenotiplerle bağlantısı olduğu yönünde makaleler bulunmaktadır. Yirmi altı yaşındaki erkek olgu infertilite tanısı ile Tıbbi Genetik kliniğine refere edildi. Fizik muayenesi ve hormonal değerleri normaldi. Aile öyküsü özellik arz etmiyordu. Sitogenetik analiz için yapılan standart periferik kan kültürü sonucu olgunun 46,XY,inv(9)(p11q13)×2 karyotipine sahip olduğu bulundu. Anne ve babanın her ikisinde de heterozigot inv(9)(p11q13) karyotipi saptandı. Bu çalışma kapsamında nadir olarak görülen 9. kromozomun perisentrik inversiyonunun homozigot olarak bildirildiği vakalar ve inversiyon ile infertilite arasındaki ilişki literatür eşliğinde tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: İnversiyon 9, perisentrik inversiyon, infertilite, kromozom kusurları, homozigot

Geliş Tarihi:07.03.2013

Kabul Tarihi: 22.03.2014

ABSTRACT

The pericentric inversion of chromosome 9 consisting heterochromatin region is one of the common variations in human. Despite being categorized as a minor chromosomal rearrangement which does not correlate with phenotype abnormalities, reports in the literature raised the association with subfertility, repeated pregnancy loss, bad obstetric history, congenital anomalies and abnormal clinical phenotypes. Twenty six year-old male infertile patient referred to Medical Genetics clinic. The physical examination and hormone profiles were normal. Family history was not specific. Cytogenetic analysis result of the patient revealed 46,XY,inv(9)(p11q13)×2 karyotype. The cytogenetic analysis of his mother and father revealed to have heterozygous inv(9)(p11q13) karyotypes. In this case, we discussed the homozygous pericentric inversion of chromosome 9 karyotype which is an unusual condition as a cause of infertility in the view of the literature.

Key Words: Inversion 9, pericentric inversion, infertility, chromosome aberrations, homozygous

Received: 03.07.2013

Accepted: 03.22.2014

GİRİŞ

İnsan kromozomlarının sayısal ve yapısal anomalileri tüm gebeliklerin %7.5'ini etkiler ve %0.6 oranında canlı doğumla sonuçlanır (1). Kromozom 1, 9, 16 ve Y'nin heterokromatin bölgelerindeki polimorfizmler sık görülen varyasyonlar olarak bildirilmiştir (1,2). Kromozom 9'un heterokromatin bölgesindeki perisentrik inversiyonu [inv(9)(p11q13)] normal popülasyonda %1-3 oranında bulunan polimorfik bir değişimdir (2). Bu kromozomal değişimin genellikle ailesel geçişli olduğu *de novo* olguların ise daha nadir görüldüğü bildirilmektedir (3). Genellikle fenotipe yansımayan bu kromozomal değişimin normal bir varyant ya da anormal bir karyotip olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır (2,3). Yapılan çalışmalarda infertilite, düşükler, konjenital anomaliler, mental retardasyon, inmemiş testis, gelişme geriliği gibi çeşitli hastalıklarla ilişkisi olabileceği rapor edilmiştir (1-3). Bu çalışmada nadir olarak görülen kromozom 9'un homozigot perisentrik inversiyonuna sahip infertil bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi altı yaşındaki erkek hasta, infertilite tanısı ile polikliniğimize refere edilmiştir. Hastanın pedigrisi analizinde akraba evliliği ve benzer özellikli bireyler belirlenmedi. Spermiyogram ve varikosel açısından normal olarak değerlendirilen hastanın hormon profilinde cinsiyet hormonları normaldi. Sitogenetik analiz için standart periferik kan kültürü yapıldı, metafaz plakları tripsin-giemsas bantlama yöntemi(GTG) kullanılarak boyandı. Analiz edilen 25 metafaz plağında olgunun kromozom kuruluşu "International System For Human Cytogenetics Nomenclature (ISCN)" 2009'a göre 46,XY,inv(9)(p11q13)×2 olarak rapor edildi (Şekil 1B). İnversiyon kesinliğinin saptanması için BaOH ile sentromer bantlama yapıldı. (Şekil 1A). Kromozom kuruluşunun *de novo* ya da ailesel olup olmadığını belirlemek için olgunun anne ve babasından yapılan sitogenetik inceleme sonucunda annenin ve babanın inv(9)(p11q13) karyotipine sahip oldukları belirlendi. Probandın 25 yaşındaki eşi kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde uterus ve overler açısından normal olarak değerlendirildi, hormon profili açısından ise hipergonadotropik hipogonadizm tanısı aldı. Sitogenetik analiz sonucu 46,XX olarak belirlendi.

Erişkin yaşta görülen genetik hastalıklar sempozyumunda poster olarak sunulmuştur. Sayfa 6, Poster PB4, 06-07 Aralık 2013, İstanbul, Türkiye.

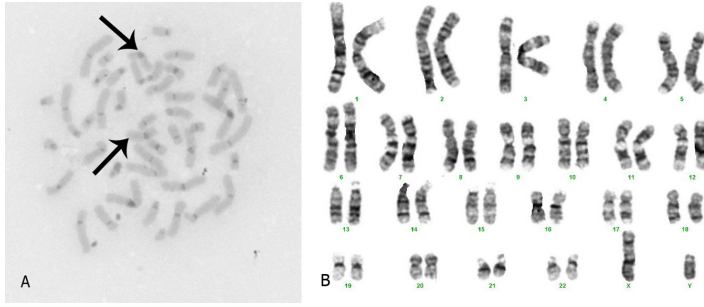
Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr.Yasemin Soysal, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, İnciraltı Yerleşkesi, İzmir Türkiye E-posta: yasemin.soysal@deu.edu.tr Tel: +90 232 412 2601

©Telif Hakkı 2014 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2014 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi: <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2014.35>

Dengesiz gamet oluşma ihtimalinden bahsedilerek olası gebelik durumunda düzenli ultrason takibi ve prenatal tanı önerildi ve genetik danışma verildi.



Şekil 1 (A) Hastaya ait 46,XY,inv(9)(p11q13)x2 karyotipi (Sentromer Bantlama) **(B)** Hastaya ait 46,XY,inv(9)(p11q13)x2 karyotipi (GTG Bantlama)

TARTIŞMA

Kromozom 9'un perisentrik inversiyonu, yaygın görülen yapısal dengeli kromozom anomalilerinden birisidir. Inv(9), hem normal popülasyonda hem de çeşitli anormal fenotip ve hastalığı olan kişilerde görülebilmektedir (1-3). Bazı yazarlar, sentromeri içeren (p11q13) kromozom parçasının ters dönmesinin dengeli bir yeniden düzenlenme olduğundan ve kromozom materyalinde herhangi bir kayıp ya da kazanç olmadığından normal varyant olarak değerlendirirken, bazıları inversiyon taşıyıcısı hastaların dengesiz gamet oluşturmada artmış bir orana sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir (4). Yapılan çalışmalarda, tekrarlayan düşüklükler, infertilite, konjenital anomaliler, mental retardasyon, kalp defektleri, şizofreni, primer ve sekonder amenore, inmemiş testis, hermafroditizm gibi birçok hastalıkla ilişkili bulunmuştur (1-5). Rao ve ark. çalışmasında dismorfik yüz görünümü ve gelişme geriliği olan ve inv(9) tespit edilen çocukların %70'inde inversiyonun *de novo* kaynaklı olduğu gözlenmiştir(1). Dengeli kromozom aberasyonları taşıyıcılarının mayozda gecikme ve dengesizlikler nedeniyle dengesiz gamet oluşturma riskleri yüksektir (6).

Kromozom aberasyonları üreme problemi olan çiftlerin %2-7'sinde gözlenmektedir (6). İnfertil erkeklerde, polimorfik kromozomal varyant insidansı %3.46-35.7 arasında olduğu bilinmektedir. Bu polimorfik kromozomal değişimler içinde 9. kromozoma ait perisentrik inversiyon (p11q13) daha sıktır. Genel popülasyondaki sıklığı %1-1.65 iken, infertil erkeklerdeki sıklığı %1.17-5'dir (7). İversiyonların spermatogenez ve erkek infertilitesini nasıl etkilediği henüz kesinlik kazanmamakla beraber anormal olarak dağılan kromatinin mayotik bölünme ile ilişkili olduğu ve bu yüzden sperm üretimini azalttığı düşünülmektedir(8). Yüce ve ark., inv(9) taşıyıcısı olan 6 infertil erkeğin 1'inde atrofik testis, 2'sinde azospermi ve 3'ünde oligospermimin mevcut olduğunu bildirmişlerdir (9). Baccetti ve ark., inv(9)(p11q13) karyotipine sahip bir hastanın sperm örneğinde herhangi bir defektin olmadığını gösterirken, bir başka hastada ise kromozom 9 açısından artmış dizomik sperm hücresine rastlandığını bildirmişlerdir (10). Bizim olgumuzda ise semen parametreleri normal değerlerde bulunmuştur.

Kromozom 9'un homozigot perisentrik inversiyonu nadir olarak görülmektedir. Cotter ve arkadaşları, prenatal tanıda kromozom 9'un homozigot perisentrik inversiyonunu taşıyan 2 olgu bildirmişlerdir. Olgulardan birisi fenotipik ve gelişimsel olarak normal olup miadında doğarken, diğersinin ise şiddetli intrauterin gelişme geriliği ve oligohidramniyoz sonucu uterusu öldüğü rapor edilmiştir (11). Kumar ve ark., homozigot perisentrik inversiyona sahip 2 olgu bildirmişlerdir. Primer infertilite endikasyonu refere edilen bir çiftte, kadın kromozom kuruluşu açısından normal, kocasının ise karyotipinin 46,XY,inv(9)(p11q13)x2 olduğu bildirilmiştir. 28 haftalık gebeliği olan 23 yaşındaki diğers bir olguda, fetüs Down sendromu tanısı nedeniyle termine edilmiştir.

Down sendromu tanısı postmortem materyalden yapılan kromozom analizi ile doğrulanmıştır. Ebeveynlerden yapılan kromozom analizinde babanın karyotipi 46,XY, annenin karyotipi ise 46,XX,inv(9)(p11q13)x2 saptanmış olup annede fenotipik açıdan herhangi bir anomaliye rastlanmamıştır (12). Baltacı ve ark., klinik ve nöroradyolojik özellikleri açısından Walker-Warburg sendromuna benzediğini öne sürdükleri 2 aylık erkek bebekte homozigot perisentrik inv(9) saptamışlardır. Bebeğin ebeveynlerinin karyotip analizi sonucunda ikisinin de heterozigot perisentrik inv(9) taşıyıcısı olduğu tespit edilmiştir (13). Yapısal yeniden düzenlenmelere yatkınlık gösteren kromozom 9'un perisentrik inversiyonu genellikle normal varyant olarak kabul edilmektedir. Fakat klinik sonuçları tam olarak bilinmemektedir.

SONUÇ

Çalışmamızda sunduğumuz olgu homolog kromozom çiftlerinin her iki çiftinde de perisentrik inversiyon 9 bulunması açısından nadir görülen bir olgudur. Literatürde az sayıda homozigot olgu bildirilmiştir. Bizim olgumuz 9. kromozom inversiyonunu infertilite ile ilişkilendirilen raporları desteklemektedir. Bu veriler, infertiliteye neden olan inv(9)'un fizyolojik etkilerini anlayabilmek için moleküler düzeyde ileri çalışmalar gerektiğini bildiren çalışmaları desteklemektedir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Rao BV, Kerketta L, Korgaonkar S, Ghosh K. Pericentric inversion of chromosome 9[inv(9)(p12q13)]: Its association with genetic diseases. *Indian J Human Genetics* 2006; 12(3):129-32.
2. Jeong SY, Kim BY, Yu JE. De Novo pericentric inversion of chromosome 9 in congenital anomaly. *Yonsei Med J* 2010; 51:775-80.
3. Betz JL, Behairy AS, Rabionet P, Tirtorahardjo B, Moore MW, Cotter PD. Acquired inv(9): what is its significance? *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2005; 160:76-8.
4. Kim JW, Lee JY, Hwang JW, Hong KE. Behavioral and developmental characteristics of children with inversion of chromosome 9 in Korea: a preliminary study. *Child Psychiatry Hum Dev* 2005; 35:347-57.
5. Scarinci R, Anichini C, Vivarelli R, Berardi R, Pucci L, Rosaia L, Tomaccini D. Correlation of the clinical phenotype with a pericentric inversion of chromosome 9. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 1992; 68:175-81.
6. Ghasemi N, Kalantar SM, Aflatoonian A, Tayebi N. Subfertile couples with inv(9)(p11q13): Report of two cases. *Middle East Fertility Society Journal* 2007; 12: 63-5.
7. Capková P, Adamová K, Santavá A, Braunerová B, Kolárová J, Polák P, et al. Im-portance of genetic testing in couples with re-productive disorders. *Ceska Gynekol* 2004; 69: 66-71.
8. Nagvenkar P, Desai K, Hinduja I, Zaveri K. Chromosomal studies in infertile men with oligozoospermia and non-obstructive azoospermia. *Indian J Med Res* 2005; 122:34-42.
9. Yüce H, Özbey Ü, Etem E, Erol D, Devci ŞD, Ceylan GG, Kara M, Elyas H. İversiyon 9 Açısından 41 Olgunun Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28:765-68.
10. Baccetti B, Collodel G, Crisà D, Moretti E, Pi-omboni P. Notulae seminologicae. 8. Ultra-structural sperm defects in two men, carriers of autosomal inversion. *Andrologia* 1997; 29:277-82.
11. Cotter PD, Babu A, McCurdy LD, Caggana M, Willner JP, Desnick RJ. Homozygosity for pericentric inversions of chromosome 9. Prenatal diagnosis of two cases. *Ann Genet.* 1997; 40:222-6.
12. Kumar M, Thatai A, Chapadgaonkar SS. Homozygosity and Heterozygosity of the Pericentric Inversion of Chromosome 9 and Its Clinical Impact. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2012; 6: 816-20.
13. Baltacı V, Ors R, Kaya M, Balci S. A case associated with walker warburg syndrome phenotype and homozygous pericentric inversion 9: coincidental finding or aetiological factor? *Acta Paediat* 1999; 88: 579-83.