

**46,XY,t(8;20)(q2;q13) Kromozom Kuruluşlu Marfan Sendromu Olgusu**

Diclehan Oral\*, M Nail Alp\*, Alpaslan Kemal Tuzcu\*\*, Hilmi İsi\*

**ÖZET**

*Marfan sendromu iskelet, oküler ve kardiyovasküler sistemi etkileyen otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Hasta Endokrinoloji Biriminde klinik olarak Marfan sendromu tanısı almıştı. Marfan ön tanısı ile Tıbbi Biyoloji Genetik Laboratuvarına gönderilen olguya kromozom analizi uygulandı. Kromozom analizi için periferik kan kültürü uygulandı. Hazırlanan preparatlar giemsa boyama tekniği (GTG) ile boyanarak 25 hücre sayıldı. 20 metafazda karyotip yapıldı ve hastada 46,XY,t(8;20)(q2;q13) karyotipi saptandı. Anne ve babada yapılan kromozom analiz sonucu normal karyotip saptandığından olgudaki translokasyonun de novo olduğu kanısına varıldı.*

*Anahtar Kelimeler: Marfan Sendromu, Karyotip, Translokasyon*

**A Marfan Syndrome Case of 46,XY,(8;20)(q2;q13) Chromosome Structure****SUMMARY**

*The Marfan syndrome is an inherited, autosomal dominant disorder that affects the skeletal, ocular and cardiovascular systems. The patient had clinical diagnosis of Marfan syndrome in the Department of Endocrinology. Chromosome analysis was performed on a case referred to Genetic Laboratory of Medical Biology Department with pre-diagnosis of Marfan syndrome. For chromosome analysis, peripheral blood culture was performed. The preparates were stained by Giemsa Technique (GTG), and 25 cells were counted. Twenty metaphase chromosomes were karyotyped, and 46,XY,t(8;20)(q2;q13) karyotype was identified in the case. As a result of analysis, his parents were found to have normal karyotype, thus, it was concluded that the translocation in our case is de novo.*

*Key Words: Marfan Syndrome, Karyotype, Translocation*

**GİRİŞ**

Marfan sendromu iskelet, göz, kardiyovaskülerler, akciğer, deri ve dura anormalliklerine yol açan bir multisistem hastalığıdır. İskelet anomalileri orantısız boy uzunluğu (kol açıklığı: boy>1.05,normal <1.05) araknodaktili, göğüs kafesi deformiteleri, skolyoz, eklem laksitesi ve damak darlığı olarak sayılabilir.

Bütün etnik gruplarda görülen, konnektif dokunun otozomal dominant bir hastalığıdır (1). Marfan sendromuna (MFS) 15 nolu kromozoma lokalize olmuş fibrillin 1 (FBN1) geninin mutasyonları neden olur (2,3). FBN1 bütün dokularda yaygın olarak bulunan ekstrasellüler bir glikoprotein kodlar. FBN1 aort adventisyası, siliyer zonüller ve deri gibi yük taşıyan dokularda yapısal bir molekül olan

mikrofibriller formunda polimerize olur. Mutasyonlar FBN1'in sentezi, prosesi, sekresyonu, polimerizasyonu ve stabilizasyonunu etkiler. FBN1 depolanması ve hücre kültüründen ekspresyon analizleri genel olarak dominant negatif bir patogenezis olduğunu düşündürmektedir. Yani mutant FBN1 yapımı, normal FBN1 tarafından normal mikrofibril yapımını inhibe eder veya ekstrasellüler mikrofibrillerin uygun olmayan proteolizisini stimüle eder (4).

Kardiyovasküler anormallikler mitral valv prolapsusu, aortik regurgitasyon ve dilatasyon ve çıkan aortanın disseksiyonu şeklinde olabilir (5). MFS bulgularının pek çoğu yaşla gelişir. Göğüs ön duvarındaki anomaliler ve

\* Dicle Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji -Genetik A.D.  
256

\*\* Dicle Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıklar A.D.

skolyoz gibi iskelet anomalileri kemik büyümesi ile giderek kötüleşir (1).

Bu çalışmamızda MFS tanısı konan olgu klinik, laboratuvar bulguları ve sonuçları açısından literatür ışığında sunuldu.

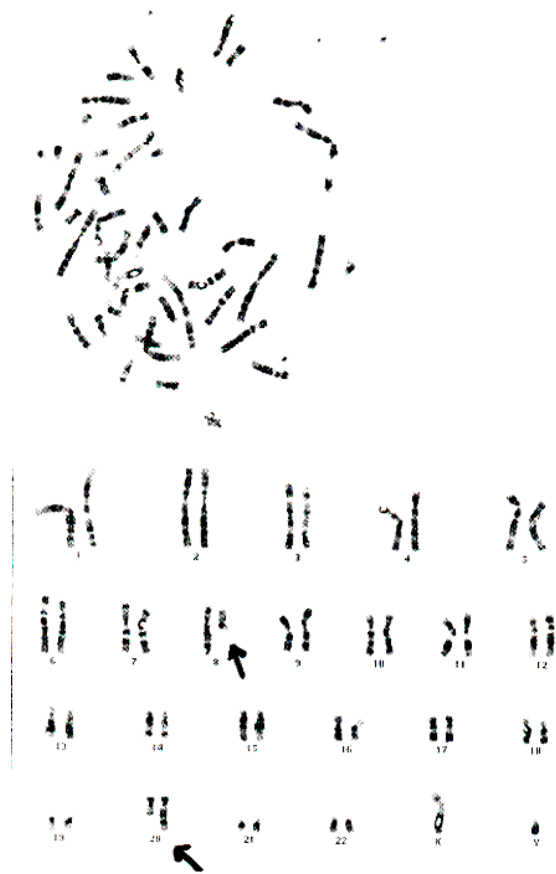
### OLGU SUNUMU

Endokrinoloji polikliniğine kilo alamama ve yaştlarına göre ince yapılı olma şikayeti ile başvuran hasta A.İ. Tıbbi Biyoloji Genetik Tanı Laboratuvarına MFS ön tanısı ile refere edilmiştir.

Olgunun klinik muayenesinde, boyu 1.74m ağırlığı 36 kg ve vücut kitle indexi 12 kg/m<sup>2</sup> idi. Biyoelektrik empedans yöntemi ile ölçülen vücut yağ yüzdesi %2.1 olarak hesaplandı. Hastanın boyu +1 standart sapmanın üzerinde idi. Fizik muayenede nabız 102 vuru/dakika, tansiyon arteriyel 95/60mmHg ölçüldü. Torakal bölgede açıklığı sağa bakan skolyoz ve bilateral araknodaktili mevcut idi. Beş yıl önce nefes darlığı şikayeti ile başvurduğu Göğüs Cerrahisi kliniğinde pektus ekskavatus nedeni ile opere edilmiş. Yapılan oral glikoz tolerans testi normal sınırlarda bulundu (0. dakika glikoz düzeyi 93mg/dl, 120.dakika glikoz düzeyi 106 mg/dl). Hastanın TSH düzeyi 1.73 IU/L (normal değer 0.27-4.2IU/L) serbest T4 düzeyi 21 pmol/L (normal değer 12-22pmol/L) olarak ölçüldü ve normal sınırlarda değerlendirildi. Homosistünürü ekarte etmek için bakılan homosistein düzeyi 4.85 µmol/L (normal değer 5-12µmol/L), B<sub>12</sub> vitamin düzeyi 370pg/ml (normal değer 240-900pg/ml) ve folik asit düzeyi 4.3 ng/ml (normal değer 2.0-9.1ng/ml) olarak ölçüldü. Hastanın karaciğer fonksiyon testleri ve lipid düzeyleri normal sınırlarda saptandı. Yapılan ekokardiyografisinde aort kökünde genişleme ve aort kapağında hafif yetersizlik saptandı. Göz muayenesinde lens subluksasyonu saptandı. Torako-lomber bölgenin magnetik rezonans görüntülemesinde açıklığı sağa bakan skolyoz teyit edildi.

Genetik laboratuvarına kromozom analizi için gönderilen olgudan gerekli bilgiler alınarak aile pedigrisi düzenlendi. Olgunun anne ve babasının akraba olduğu, sağlıklı 2 erkek ve 1 kız kardeşinin olduğu öğrenildi. Pedigride ailesel bir patolojinin olmadığı görüldü.

Kromozom analizi için uygun protokoller kullanılarak iki kültür hazırlandı. Hazırlanan preparatlar Giemsa bantlama tekniği ile (GTG) boyanarak incelemeye alındı. 20 metafaz plağında karyotip yapıldı. Karyotip analizi sonucu hastanın 46,XY,t(8;20)(q2;q13) kromozom kuruluşuna sahip olduğu saptandı (Şekil 1). Bu kromozom kuruluşunun ailesel olup olmadığını tespit etmek için anne ve babaya kromozom analizi uygulandı. Anne ve babada normal karyotip saptandı. Olgudaki karyotipin de novo olduğu kanısına varıldı.



Şekil 1. 46,XY,t(8;20)(q2;q13) kromozom kuruluşu olguya ait karyotip.

### TARTIŞMA

MFS özel klinik bulguların varlığı ile konan bir tanıdır. Tanının FBN1 mutasyonlarının saptanması ile doğrulanması pratikte söz konusu değildir. Çünkü, yüksek oranda gözlenen allelik heterojenite her aile için sebep olan mutasyonun gösterilmesini, işlemin büyük bir emeğe gerek göstermesi ve güvenilir

fenotip genotip korelasyonu olmaması nedeni ile çok güçleştirmektedir.

MFS ailelerdeki riskli kişiler eğer hastalık bir informatif belirteçle birlikte gidiyorsa bağlantı analizleri ile saptanabilirler (1,6,7).

Şekil 1. 46,XY,t(8;20)(q2;q13) kromozom kuruluşlu olguya ait metafaz plağı ve karyotip.

Yaşam sürelerinin azalmasında kardiyovasküler komplikasyonlar sorumludur (5). Gebelikte MFS' lu hastaların özel olarak takibi gereklidir. Prenatal MFS teşhisi direkt mutasyon tanısı veya aile öyküsü çalışmaları ile mümkündür (5). MFS hastaların etkilenmiş bir çocuğa sahip olma riski yüzde 50' dir (8).

Çalışmamızda MFS ön tanısı ile gönderilen olgunun 46,XY,t(8;20)(q2;q13) karyotipine sahip olduğu görüldü. Bu karyotipin ailede *de novo* olduğu düşünüldü. Aileye gerekli genetik danışma verildi.

Hastada araknodaktili, skolyoz, ince vücut yapısı ve göğüs kafesi deformitesi mevcut olduğu için hastada MFS ve Homosistunüri düşünüldü. Hastada homosistein, B12 vitamin ve folik asit düzeyi normal sınırlarda değerlendirildiğinden homosistunüri ekarte edildi. Hasta MFS klinik bulgularını taşıyordu. Fakat moleküler düzeyde FBN1 mutasyonunu çalışamadığımız için kesin MFS tanısını koyamadık. Genetik tanı olarak dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu saptandı. Literatür taramasında dengeli resiprokal translokasyonla eşlik gösteren bir MFS olgusu şu ana kadar tanımlanmamıştır. Ancak bu translokasyonun MFS veya MFS benzer tablolara yol açıyor olabilir. Bu durumun açıklığa kavuşması için ileri araştırmalar gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Thompson & Thompson Genetics In Medicine. New York, W.B Saunders Company Sixth Edition; 179-182.
2. Tsipouras P, Devereux RB. Marfan syndrome: genetic basis and clinical manifestations. Semin Dermatol, 1993; 12: 219-228.
3. Maslen CL, Corson GM, Maddox BK, Glanville RW, Sakai LY. Partial sequence of a candidate gene for the Marfan syndrome. Nature, 1991; 352:334-337.
4. Maslen CL, Glanville RW. The molecular basis of Marfan syndrome. DNA Cell Biol, 1993; 561-572.
5. Erentuğ V, Polat A, Kırallı K, Akıncı E, Yakut C, Marfan sendromunda kardiyovasküler tutulum ve tedavi. Anadolu Kardiyoloji Dergisi, 2005; 5:46-52.
6. Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. N Engl J Med, 1990; 323: 987-989.
7. Ramirez F, Lee B, Vitale E. Clinical and genetic association in Marfan syndrome and related disorders. Mt Sinai J Med, 1992; 350-356.
8. Beksaç MS, Demir N, Koç. Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji, Nobel 2001;867-869.

## Yazışma Adresi

Diclehan ORAL  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji-Genetik A.D. / Diyarbakır  
E-mail: diclehan@dicle.edu.tr

