

Mozaisizm- Kimerizm

Dr. Serdar Ceylaner
Tıbbi Genetik Uzmanı

Chimera





Chimera





Sphenks



Kimerizm

- İki ayrı canlının dokularını içeren canlı
- Yapay ve doğal olmak üzere iki türü tanımlanabilir.
- Organ nakli yapay kimerizme örnektir.
- Doğal olanlar iki türdür.
- İki embriyonun birleşmesi (Tetragametik)
- İkizler arası plasental geçiş (Transfüzyonel)

Kimerizm sıklığı

- 1/200
- Çoğunluğu transfüzyonel tip
- Tetragametik olanların XX/XY mozaiklerinin 2-3 katı sıklıkta olduğu düşünülüyor.



Misinterpretation of HLA typing in a woman with congenital chimerism due to postzygotic fusion of two embryos (NEJM 346:1545-1552,2002)

Margot S. Kruskall, MD

Beth Israel Deaconess Medical Center; Harvard Medical School, Boston, MA

Lynne Uhl, MD

American Red Cross Blood Services, Dedham, MA

Neng Yu, MD

Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA

Sahid Hussein, MD

Edmond J. Yunis, MD

Children's Mercy Hospital, Kansas City, MO

Joan Knoll, PhD

DNA VNTR (microsatellite) analysis

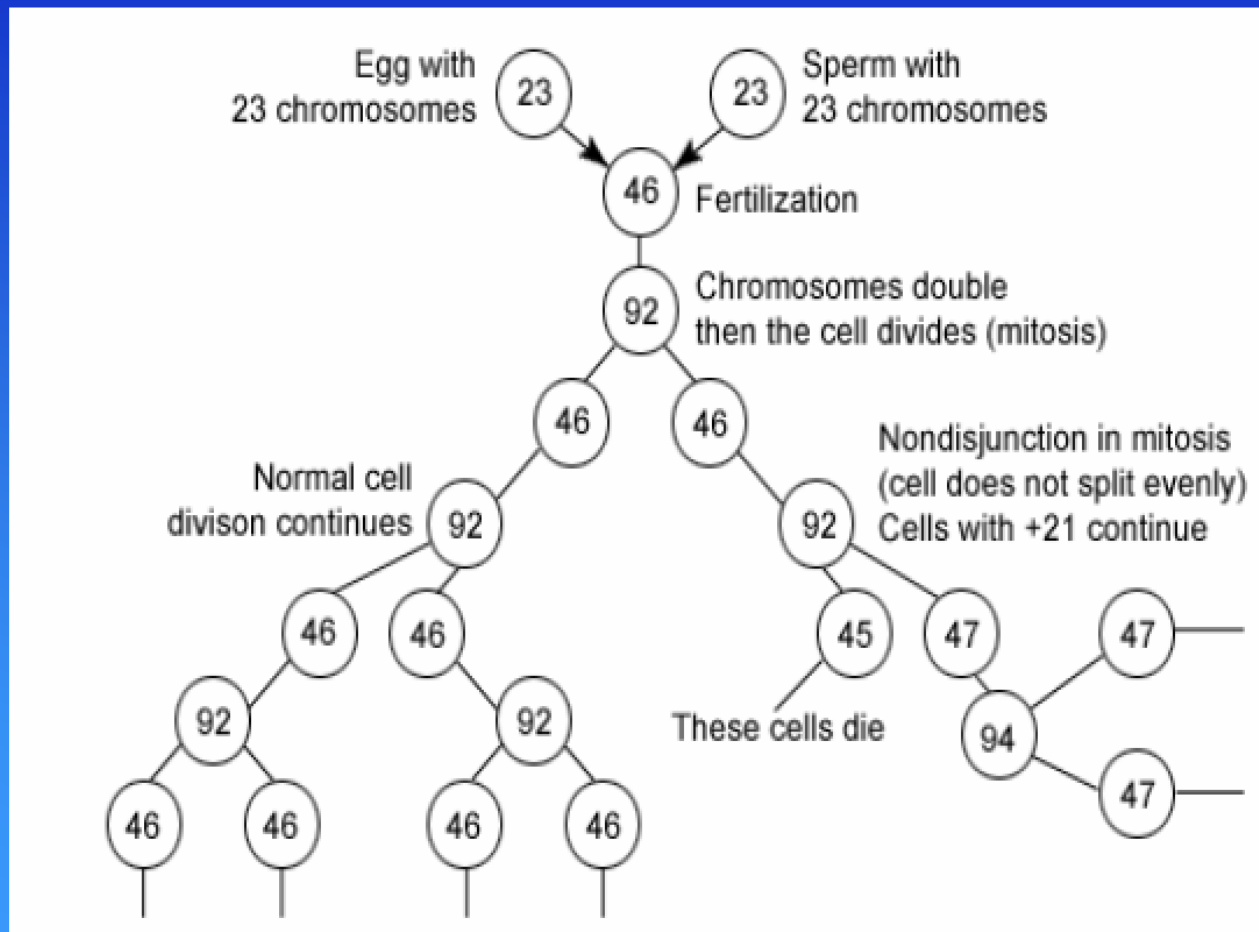
LOCUS	KK (proband)		MK (son)	DA (brother)	TA (brother)
	Blood	Skin	Blood	Blood	Blood
D2S2216	211/211	215/221	215/221	211/221	211/221
D2S160	217/219	213/217	213/215	217/219	217/219
D20S195	139/149	139/147	139/147	139/149	139/149
DXS1073	311/313	313/313	311	313	313

Kemik İliği nakli

- Kadın hasta
 - Erkek kardeşten kemik iliği nakli
 - Kan örneği alırsan artık 46,XY kromozom sonucu elde edilir.
 - DNA testleri kandan yapılamaz.
-

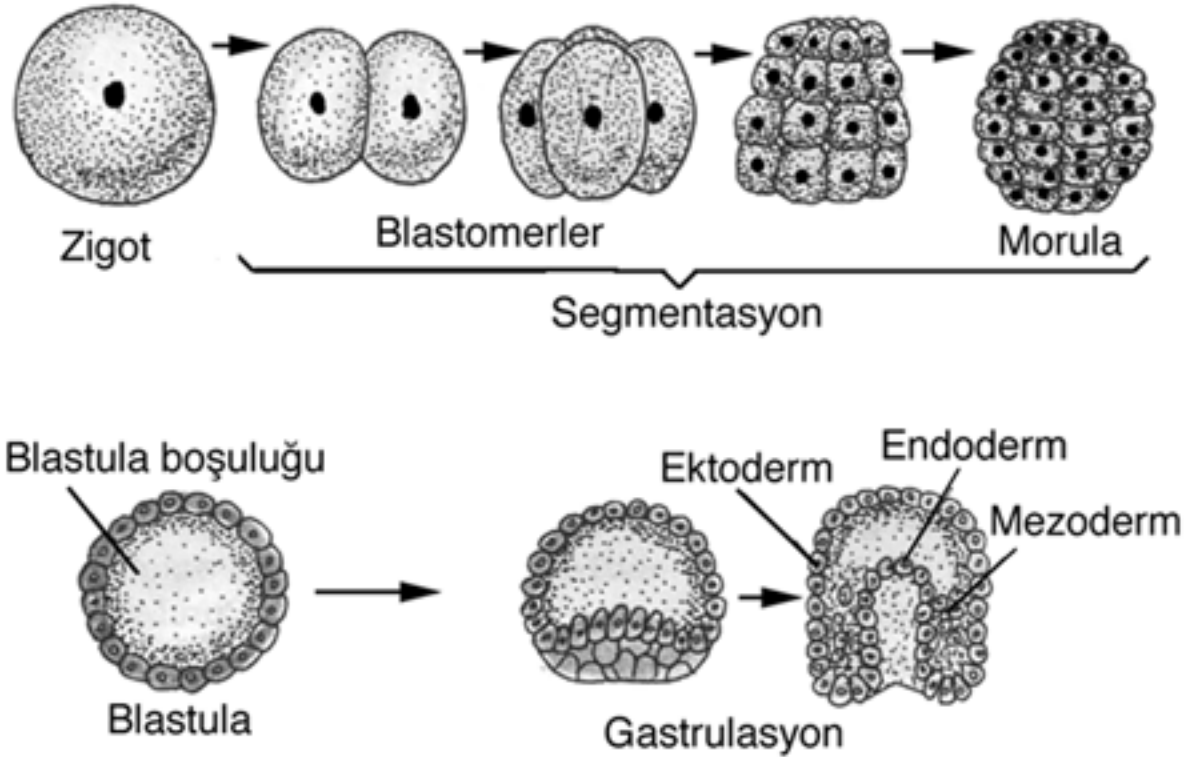
Mozaïsizm

Mosaic Formation: All cell lines are derived from one zygote.



Egs. Mos 47,XX,+21/46,XX or mos 45,X/47,XXX/46,XX or mos 46,XY,del(18)(p10)/46,XY

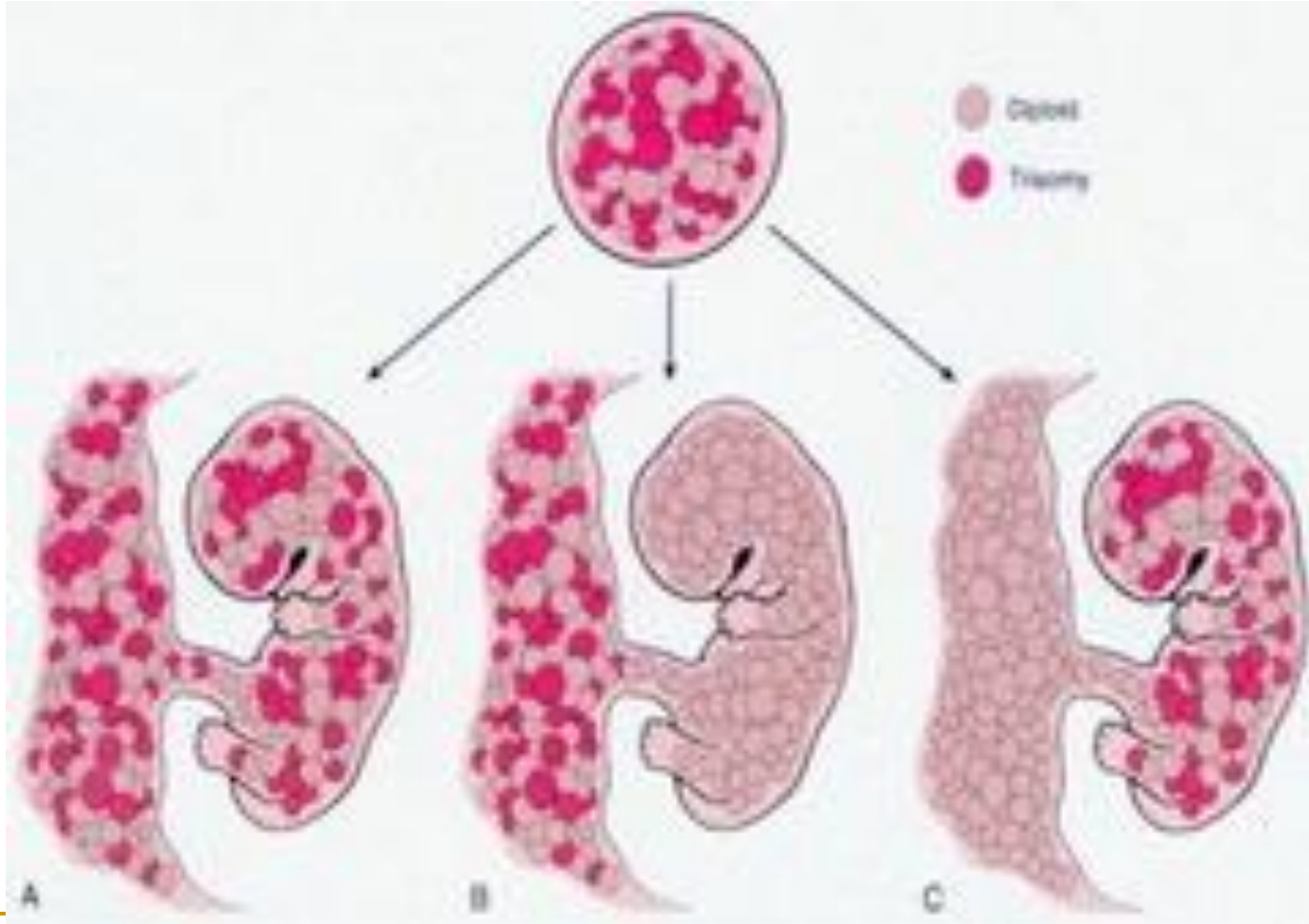
Mozaisimin oluşum zamanına g re dağılım ve yarattığı klinik değişir.



Plasentaya Sınırlı Mozaisizm

- Fetüs Normal
- Plasentada kromozomal düzensizlik mevcut.

Gerçek/ Plasentaya sınırlı/ Fetüse sınırlı Mozaikizmler

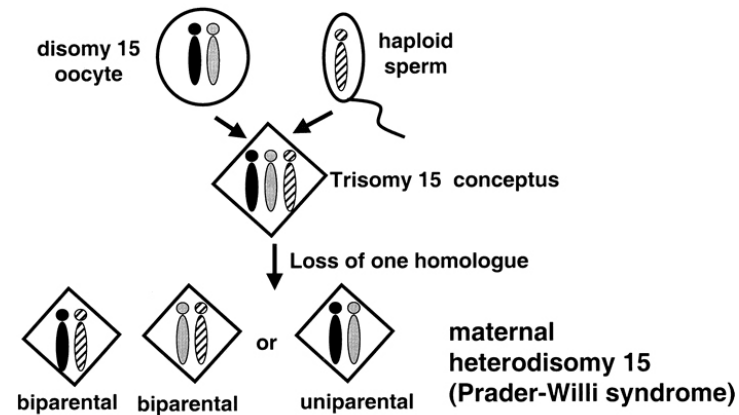


Plasentaya sınırlı mozaizizm

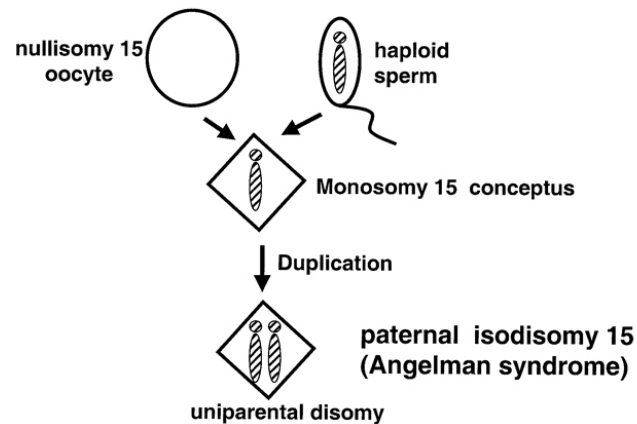
- Fetüste gelişme geriliğine neden olur.
- CVS örneklerinde hataya neden olur
- Maternal serumdan fetal DNA (CffDNA) analizinde yanlış pozitif sonuca neden olur.
- 17. haftaya kadar amniyon sıvısında plasentaya ait hücre oranı yüksektir. Bu nedenle erken amniyosentezde de plasentaya sınırlı mozaizizmin yanıltma payı vardır.

Trisomy Rescue (Trizomi Kurtarma)

(a) Trisomy Rescue



(b) Monosomy Rescue



Uniparental dizomi

- Bazı genlerin tek kopyası faaliyettedir.
- Bazı genler anneden bazı genler babadan geldiği takdirde çalışır.
- Her ikiside anneden yada her ikiside babadan gelirse doz sorunları oluşur.
- Prader Willi sendromu
- Angelman sendromu
- Beckwith Wiedemann sendromu (Omfaloselli olguların % 10'u) bunlardandır.

Prader Willi ve Angelman Sendromları



Beckwith Wiedemans Sendromu/ Russell Silver sendromu



Russell Silver sendromu

Beckwith Wiedemann

Trisomy Rescue

- Trisomy rescue sadece CVS yapılırsa ve trizomi görülürse, ardından yapılacak amniyosentezde normal karyotip gözlenirse tespit edilebilir.

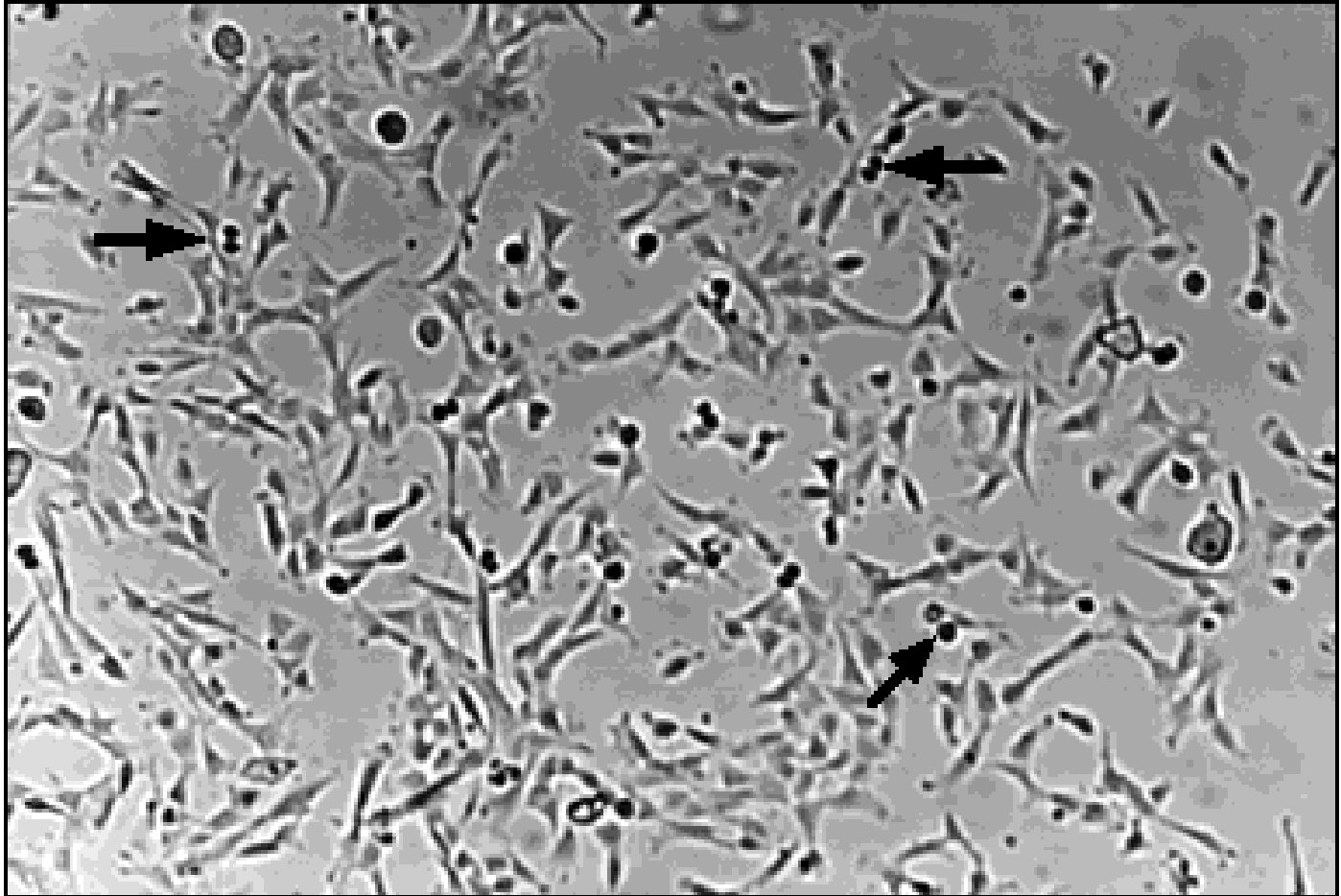
Gerçek Mozaizizm/ Plasentaya sınırlı mozaizizm/ Yalancı mozaizizm

- Gerçek mozaizizm'de bebekte de mozaik hücreler vardır.
- Yalancı mozaizizmde plasenta ve bebek normaldir, hücre kültürü sırasında bir hata nedeniyle bir grup hücrede genetik bozukluk gözlenir.

Kültür



Amniyon kültürü ve mitoz



Mozaisizm sınıflaması

- Tek kültürde tek hücrede mozaisizm (Level 1)- Fetal risk % 1'den az
- Tek kültürde 2 ve üstü hücrede mozaisizm (Level 2)- Fetal riski % 1-2
- İki kültürde mozaisizm (Gerçek mozaik)- Fetal risk % 100'e yakın. Erken amniyosentez (15-17 hafta arası) ise plasental mozaisizm olasılığı

Mozaisizm deęerlendirmesi

- Bir kültür mozaik- ikinci kültürde üreme yok-
İkinci kültürden FISH yap
- En az üç BAĖIMSIZ kültür yap.
- İlk kültürde mozaisizm % 80, ikinci kültür
normal (Yüksek olasılıkla kültür hatası),
ikinci-üçüncü kültür'den FISH ve USG

CVS

- Sitotrofoblastlarda sürekli aktif mitoz vardır.
- Sinsityotrofoblastlarda mitoz elde edebilmek için kültür gerekir.
- CVS'te direkt preparasyon ve kültürün beraber yapılması gereklidir.
- Plasentaya sınırlı mozaizizmlerde kültürde gerçek fetal karyotipin tespit edilmesi olasılığı daha yüksektir.

CVS

Ti p	CPM/TF M	Direkt	Kültür	Amniyose ntez	Sıklık (%)
I	CPM	Anormal	Normal	Normal	35
II	CPM	Normal	Anormal	Normal	32
III	CPM	Anormal	Anormal	Normal	10
IV	TFM	Anormal	Normal	Anormal	1,5
V	TFM	Normal	Anormal	Anormal	6
VI	TFM	Anormal	Anormal	Anormal	5,5

CPM: Plasentaya sınırlı mozaisizm (Confined placental mosaicism)

TFM: Gerçek Fetal Mozaisizm (True Fetal Mosaicism)

Erken amniyosentez

Avantaj:

- Kültür + FISH ve QF-PCR ile test olanağı sağlar

Dezavantaj:

- Plasentaya sınırlı mozaisimde yanıltma olasılığı vardır. Plasental hücre sıklığı fazladır.
- Hücre miktarı az olduğu için test başarısızlığı olasılığı yüksek

CVS

- Direkt Trizomi- Kültür Normal (Yüksek olasılıkla plasentaya sınırlı- Amniyosentez yap)
- Direkt Normal- Kültür Trizomi (Yüksek olasılıkla gerçek trizomi- amniyosentez yap)
- Amniyosentezde hastayı bekletme- FISH ile hızlı test yap

CVS

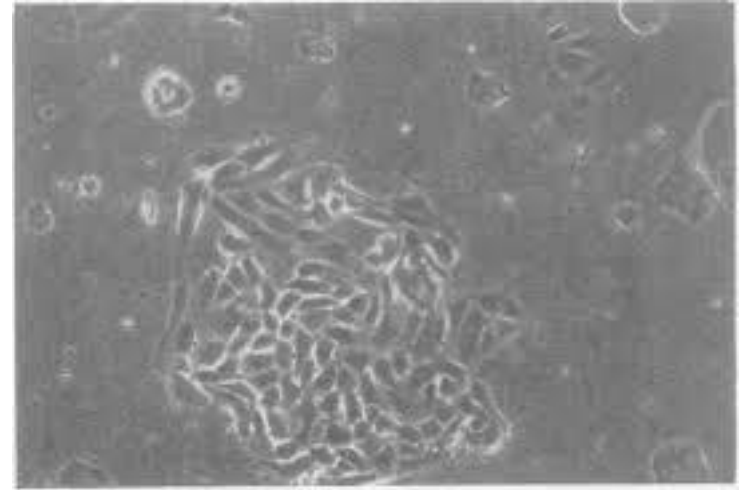
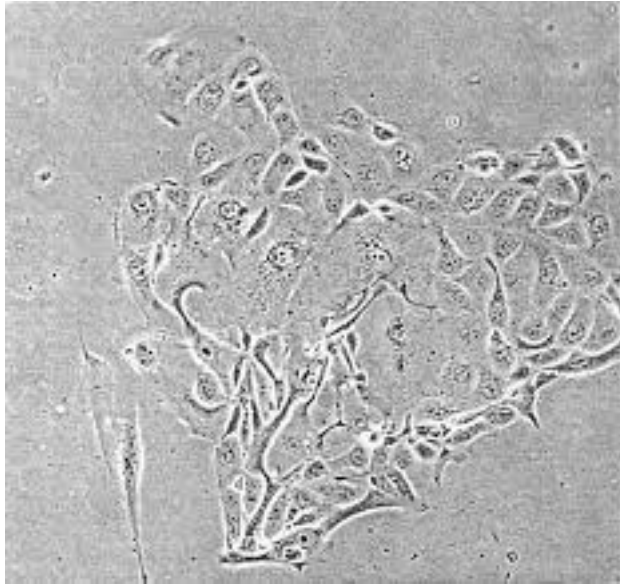
- Prenatal'de CVS'i tercih etmek gerekir
- Erken tanı
- Plasentaya sınırlı mozaicism tanısı
- Trizomi 15 gibi hastalıklarda tek tanı aracı

Kordosentez

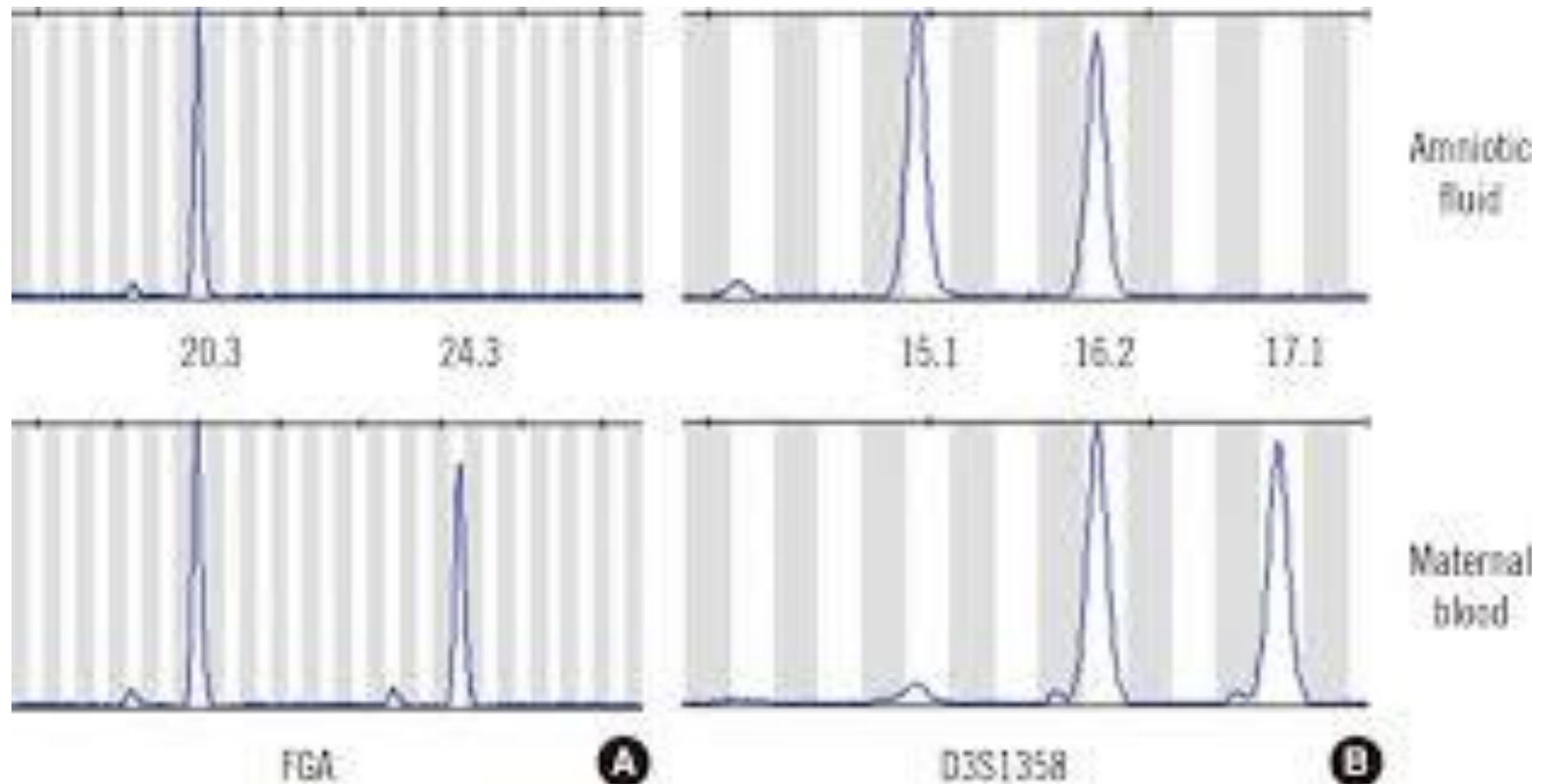
- CVS yada amniyosentezde mozaik varsa **KESİNLİKLE KORDOSENTEZ ÖNERMEYİN.**
- Bu bulgunun kontrolü amniyon sıvısından yapılır (Çok dokudan kaynaklı hücre)
- Risk T13, T18, T21 ise ileri haftalarda da amniyosentez yap ve FISH-QF ile tanı verilir.
- Kordosentez fetal enfeksiyonlarda ve T13, T18, T21 dışı kromozom anomalilerinde bir yöntemdir.

Maternal Kontaminasyon

- Anneye ait desidual hücreleri fibroblast yada kan hücrelerinin fetal hücrelere karışması neticesinde olur.
 - Bazen kültürde anneye ait olan hücreler daha hızlı ürer.
-



Maternal Kontaminasyon



APT testi

% 1 Sodyum Hidroksit solusyonu



Maternal kontaminasyondan kaçınmak

- Maternal kontaminasyondan kaçınmak için gereği halinde anneden EDTA'lı 2 cc kan örneği alınması gereklidir.
- Her kordosentezde mutlak gereklidir.
- Kordosentezde APT testi her hastaya yapılmalıdır.

Gonadal mozaizizm:

- Duchenne tipi müsküler distrofide annenin test sonucu taşıyıcı gibi görünmese bile gonad mozaizizmi oranı % 30'dur.
- Diğer bir çok hastalıkta olasılık % 1'den azdır.
- Eğer ailenin birden fazla hasta çocuğu var ve anne baba taşıyıcı değil görünüyorsa o zaman eşlerden birisi gonad mozaiklidir.

Bazı Sorular 1

- Fetüs ultrasonunda erkek, kromozom XX.
 - Olasılıklar
 - Maternal Kontaminasyon?
 - Kimerizm?
-

Cevap 1

- Kontaminasyon büyük olasılık ama kimerizm olasılığı var.
- Anneden (Nadirende ayrıca babadan) EDTA'lı kan alınıp STR analizleri yapılarak bu iki olasılık araştırılabilir.

Bazı Sorular 2

- Fetüsün ambigius genitalesi var, XX/XY kromozom kuruluđu tespit edildi.

Cevap 2

- Yüksek olasılıkla kimerizm
- Maternal kontaminasyon olabilir, bu durumda ambigius genitalenin nedeni başka olabilir.

Bazı Sorular 3

- Fetüs kız, kromozom sonucu XY

Cevap

- Cinsiyet farklılaşma bozukluklarından birisi olabilir.
- Vanishing Twin olasılığını araştırmak gerekir.

Melez

- İki ayrı canlı türünün yavrusu

Katır



Kaslan (Aslan + Kaplan)



Zebra-At





Çinli-Zenci



Teşekkürler

- serdarceylaner@intergen.com.tr
 - serdarceylaner@gmail.com
 - serdarceylaner@yahoo.com.tr
-