

Prenatal Tanıda Belirlenen Ailesel Resiprokal Translokasyonunun (1q23;19q13.3) Kırık Bölgelerinin Malignensilerle İlişkisi ve Genetik Danışma

Kadri KARAER¹, Meral Yirmibeş KARAOĞUZ¹, Elif PALA¹, Ahmet ERDEM²

¹Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

²Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

Received 18 July 2006; received in revised form 22 August 2006; accepted 23 August 2006

Abstract

Relationship Between Prenatally Determined Familial Reciprocal Translocations (1q23;19q13.3) Breakpoints and Malignancies and Genetic Counselling

Genetic counselling of reciprocal translocations is quite difficult, as these balanced chromosomal rearrangements may produce both balanced and unbalanced gametes at meiosis. In this study, the proposed strategy for the identification of a prenatally determined balanced reciprocal translocation involving chromosomes 1q23 and 19q13.3 was discussed. Amniocentesis was performed because of advanced maternal age at the 17th weeks' of gestation. First, the non-consanguineous parents who have a healthy living child, were offered to have their own karyotypes to determine the present rearrangement as familial or *de novo*. As we came across with the same translocation in the healthy mother, it was addressed as familial. The mother and the sister of her also had the same chromosomal rearrangement.

The breakpoint of long arm of chromosome 1q23 was important as the fusion of this region with 19p13 could produce a new chimeric gene in acute lymphoblastic leukemia. The parents were anxious about this information and the probable prognosis of pregnancy confused them. Based on the knowledge of only the one breakpoint region (1q23) share the homology with the chimeric gene formation, the parents decided to give birth to their fetus who had the general, 5-10%, risk of abnormality related to balanced familial rearrangements.

Keywords: familial reciprocal translocation, malignancies, genetic counselling

Özet

Dengeli kromozomal yeni düzenlenimlerden olan resiprokal translokasyonlar, mayoz bölünmelerde normal gametlerin yanı sıra kromozomal olarak dengesiz gametler de oluşturabildikleri için, bunlarda verilen genetik danışma son derece zordur. Bu çalışmada, prenatal olarak 1. kromozom (q239) ile 19. kromozom (q13.3) arasında saptanan resiprokal translokasyonun tanımlanmasında izlenen yol tartışılmaktadır.

İleri anne yaşı nedeniyle 17. gebelik haftasında amniyosentez girişimi uygulanmıştır. Bunu takiben translokasyonun ailesel veya *de novo* olup olmadığını belirlemek için ilk aşamada, aralarında akrabalık olmayan ebeveynlerde sitogenetik çalışma yapılmıştır. Aynı kromozom kuruluşu, fenotip olarak sağlıklı annede de belirlendiği için, bu yapısal değişim ailesel olarak değerlendirilmiştir. Annenin kendi ebeveynlerinin ve kızının da aynı yapısal değişime sahip olduğu görülmüştür.

Akut lenfoblastik lösemide, 1. kromozomun q23 bölgesindeki kırık, 19p13 ile birleşerek şimerik gen oluşturduğu için ayrıca önem taşımaktadır. Bu bilgiyi edinen aile anksiyete yaşamış ve gebeliğin olası prognozu hakkında kararsız kalmıştır. Sunulan olguda belirlenen translokasyonun, sadece bir bölgesi (1q23) şimerik gen ile homoloji gösterdiği için, aileye buradaki olası anomali riskinin (%5-10) genel ailesel kromozomal yeni düzenlenimlerden farklı olmadığı söylenmiştir. Bu bilgi doğrultusunda aile gebeliğe devam kararı almıştır.

Anahtar sözcükler: ailesel resiprokal translokasyon, malignensiler, genetik danışma

Corresponding Author: Dr. Kadri Karaer
İnönü Mah. 3. Cadde, Uygarkent Sitesi 13/10
06550 Batıkent, Ankara, Türkiye
Phone : +90 312 202 69 44
E-mail : kadrikaraer@yahoo.com

Karaer K, Karaoğuz Y.M, Pala E et al. Relationship Between Prenatally Determined Familial Reciprocal Translocations (1q23; 19q13.3) Breakpoints and Malignancies and Genetic Counselling, J Turkish-German Gynecol Assoc, Vol. 7(4); 2006:356-358

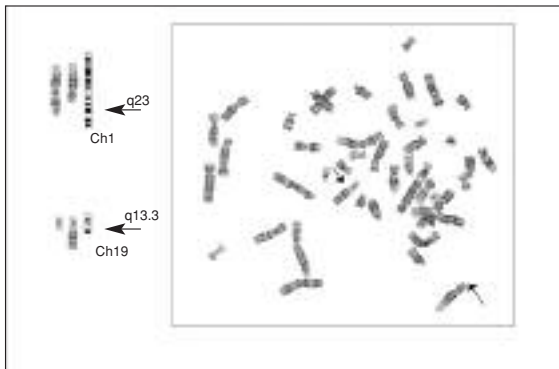
Giriş

Prenatal tanıda, en sık başvuru nedeni olan ileri anne yaşında, kromozomal anomali saptanma oranı %1.8-2.6'dır ve bunlar arasında yaklaşık olarak %21'ini yapısal anomaliler oluşturmaktadır (1). Yapısal anomalilerden olan resiprokal translokasyonlar toplumdaki bireylerde 1/500 oranında görülmektedir (2). Resiprokal translokasyon taşıyıcısı bireyler, genellikle fenotipik olarak bulgu vermeseler de, spermatogenezde durma ya da dengesiz gamet taşıdıkları için üreme problemleriyle sıklıkla karşılaşabilmektedirler (1-3). Bu nedenle prenatal tanıda belirlenen resiprokal translokasyonların genetik danışması, postnatal tanıya göre daha zordur.

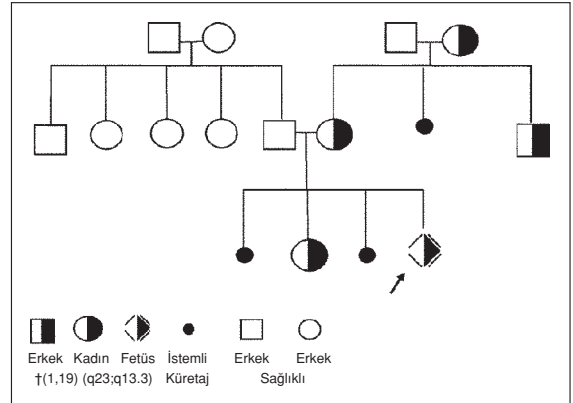
Bu çalışmada, ileri anne yaşı nedeniyle prenatal tanı programına alınan annenin, 17. gebelik haftasındaki fetüsünde belirlenen t(1,19) (q23;q13.3) karyotipi ile genetik danışmada izlenen yol ve kromozom 1 ile 19'un olası malignansilerle ilişkisi tartışılmaktadır.

Olgu Sunumu

Otuz altı yaşında ve reproduktif öyküsünde 2 istemli küretaj ile 10 yaşında sağlıklı bir kız çocuğu olan 11 yıllık evli gebenin, ileri anne yaşı nedeniyle 17. gebelik haftasında alınan amniyon sıvısı kromozom analizi için laboratuvarımıza gönderilmiştir. Uzun dönem doku kültürü sonrası fetüste belirlenen resiprokal translokasyonun [t(1,19) (q23;q13.3)] orijini araştırmak amacıyla aralarında akrabalık olmayan ebeveynlerden karyotip çalışılmıştır (Şekil 1 a,b). Babanın karyotipi normal olmasına karşın annenin de aynı translokasyonu taşıdığı belirlenmiş, böylece olgudaki translokasyon ailesel olarak tanımlanmıştır. Annenin kendi ebeveynleri ve kardeşi ile ailenin isteği doğrultusunda, kızlarında sitogenetik çalışma yapılmış ve aynı kromozom kuruluşu annesinde, erkek kardeşinde ve kızında da belirlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 1 (a) Prenatal tanıda belirlenen resiprokal translokasyonu (1q;19q) ait, derivatif kromozomlar metafaz plağında ok ile işaretlenmiştir. **(b)** Normal ve derivatif 1. ve 19. kromozomlar ile idiogram görüntüleri; 1q23 ve 19q13.3 kırık bölgeleri oklar ile işaretlenmiştir



Şekil 2. Ailesel resiprokal translokasyon taşıyıcısı ailenin pedigrisi

Tartışma

Prenatal tanıda yaklaşık %3 oranında belirlenen anomalilerin %20 kadarını yapısal yeni düzenlenimler oluşturmaktadır (4). Yapısal anomalilerden biri olan resiprokal translokasyonlar, genetik danışmada en zor olan gruplardan birini oluşturmaktadır. Sitogenetik seviyede, dengeli yeniden düzenlenim olarak değerlendirilen bu kromozomal değişimlerin, moleküler düzeydeki etkilerini açıklayabilmek son derece güçtür. *De novo* olan değişimlerde, prenatal dönemde olası klinik tabloyu belirlemek daha da zordur. Sunulan olguda olduğu gibi ailesel olgularda klinik tablo daha iyimser olmakla beraber, dengeli yeni düzenlenime uğramış kromozomlarda mayotik segregasyon hatalarından dolayı, fetüslerde %5-20 oranında parsiyel anöploidiler olabilmektedir (5).

Resiprokal translokasyonların belirtilen genel risklerinden başka, kırık bölgelerinin hangi kromozomlar üzerinde olduğunun da ayrıca önemi vardır. Yeniden düzenlenimler, iki ayrı kromozom üzerindeki bölgeleri yan yana getirip aktif hale getirebileceği gibi, iki genin füzyonu ile şimerik gen oluşumu ve yeni fonksiyon kazanımlarına neden olabilmektedir (6). Sunulan olgudaki 1q23 kırık bölgesinin *pre-B cell* lösemi, Li-Fraumeni sendromu, kanama bozukluğu, Faktör V eksikliği ve ailesel hemiplejik migren ile birlikteliğine dair literatürde sunular bulunmaktadır (7-11). Bu bilgiler ışığında, sunulan olguda 1q23 bölgesinin 19p13 ile füzyon şimerik gen oluşturup, malignansilerle ilişkili olması, prenatal dönemde ailenin yaşadığı anksiyeteyi daha da artırmıştır (12).

Olguda 19. kromozomdaki kırık bölgesi kısa kolda değil, q23.3 bölgesindedir ve bu lokalizasyonun gliomalar, *charcoth marie tooth* hastalığı, *limb girdle muscular* distrofi tip 2I, bazal ganglion hastalığı, otozomal dominant sendromik olmayan sensörionöral sağırılık ve progressif ailesel kalp bloğu ile ilişkisine dair sunular mevcuttur (13-18).

Yaptığımız literatür taramasında, sunulan olgu ile aynı karyotipe sahip prenatal olguya rastlanmazken, sadece iki postnatal çalışmaya ulaşılabilmektedir. Çalışmaların birincisinde

pre-B cell lösemili dört hasta sunulurken, diğerinde çocukluk çağı medulloblastomlu ve erişkin çağı glioblastomalı iki olgunun translokasyonla birlikteliği tartışılmaktadır (19,20).

Bu çalışmada, 1. kromozoma ait kırık bölgesi malignensilerle ortak gen bölgesi olmasına karşın, 19. kromozomdaki lokalizasyon bölgesi farklıdır. Aileye 19. kromozomun kırık bölgesinin kısa değil, uzun kolda bulunduğu bilgisi genetik danışmada verilmiştir. Üç ayrı kuşakta ve üç ayrı yaş grubunda mental ve fenotip olarak sağlıklı bireylerde translokasyonun izlenebilmiş olması ve genel risk oranının (%5-20) ayrıca artmadığı bilgisini alan aile gebeliğin devamına karar vermiştir.

Sonuç olarak resiprokal translokasyonlarda, kırık bölgelerinin iyi tanımlanması, olgunun ailesel veya *de novo* olup olmadığının belirlenmesi son derece önemlidir. Bu bilgiler ışığında, dikkatli bir literatür taramasını takiben, gebeliğin prognozunda karar verecek olan ailenin bilgilendirilmesinin sağlanması ve doğru genetik danışmanın verilmesi esas olmalıdır.

Kaynaklar

1. Caron L, Tihy F, Dallaire L. Frequencies of chromosomal abnormalities at amniocentesis: Over 20 years of cytogenetic analyses in one laboratory. *American Journal of Medical Genetics* 1999;82:149-54.
2. Midro AT, Stengel-Rutkowski S, Stene J. Experiences with risk estimates for carriers of chromosomal reciprocal translocations. *Clin Genet* 1992;41:113-22.
3. Coonen E, Martini E, Dumoulin JC, et al. Preimplantation genetic diagnosis of a reciprocal translocation t(3;11)(q27.3;q24.3) in siblings. *Mol Hum Reprod* 2000;6:199-206.
4. Yirmibeş Karaoğuz M, Bal F, Yakut T, Öztürk Erçelen N, Ergün MA, Balcı Gökçen A, Asyalı Biri A, Kimya Y, Urman B, Gültomruk M, Egeli Ü, Menevşe S. Cytogenetic results of amniocentesis materials: incidence of abnormal karyotypes in the Turkish collaborative study. *Genet Counsel* 2006;17(2):219-30.
5. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: Principles of Clinical Genetics. In: Thompson & Thompson, Genetics in Medicine. (6th ed.). USA, W.B. Saunders Company Press, 2001:135-54.
6. Young ID: Genes and Cancer. In: Medical Genetics. (1st ed.). New York, Oxford University Press Inc., 2005:187-205.
7. Monica K, Galili N, Nourse J, Saltman D, Cleary ML. PBX2 and PBX3, new homeobox genes with extensive homology to the human proto-oncogene PBX1. *Molec. Cell. Biol* 1991;11:6149-57.
8. Bachinski LL, Olufemi SE, Zhou X et al. Genetic mapping of a third Li-Fraumeni syndrome predisposition locus to human chromosome 1q23. *Cancer Res* 2005;65:427-31.
9. Kuang SQ, Hasham S, Phillips MD et al. Characterization of a novel autosomal dominant bleeding disorder in a large kindred from east Texas. *Blood* 2001;97:1549-54.
10. McAlpine PJ, Coopland G, Guy C et al. Mapping the genes for erythrocytic alpha-spectrin 1 (SPTA1) and coagulation factor V (F5). *Cytogenet Cell Genet* 1989;51:1042.
11. Echenne B, Ducros A, Rivier F et al. Recurrent episodes of coma: an unusual phenotype of familial hemiplegic migraine with linkage to chromosome 1. *Neuropediatrics* 1999;30:214-7.
12. Hunger SP, Sun T, Boswell AF et al. Hyperdiploidy and E2A-PBX1 fusion in an adult with t(1;19)+ acute lymphoblastic leukemia: case report and review of the literature. *Genes Chromosomes Cancer*. 1997;20(4):392-8.
13. Smith JS, Tachibana I, Pohl U et al. A transcript map of the chromosome 19q-arm glioma tumor suppressor region. *Genomics* 2000;64:44-50.
14. Leal A, Morera B, Del Valle G et al. A second locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 19q13.3. *Am J Hum Genet* 2001;68:269-74.
15. Driss A, Amouri C, Hamida CB et al. A new locus for autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy in a large consanguineous Tunisian family maps to chromosome 19q13.3. *Neuromusc Disord* 2000;10:240-6.
16. Chen AH, Ni L, Fukushima K et al. Linkage of a gene for dominant nonsyndromic deafness to chromosome 19. *Hum Molec Genet* 1995;4:1073-6.
17. Brink PA, Ferreira A, Moolman JC, Weymar HW, van der Merwe PL, Corfield VA. Gene for progressive familial heart block type I maps to chromosome 19q13. *Circulation* 1995;91:1633-40.
18. Mirghomizadeh F, Bardtke B, Devoto M et al. Second family with hearing impairment linked to 19q13 and refined DFNA4 localisation. *Euro J Hum Genet* 2002;10:95-9.
19. Carroll AJ, Crist WM, Parmley RT et al. Pre-B cell leukemia associated with chromosome translocation 1;19. *The American Society of Hematology* 1984;63:721-4.
20. Vagner-Capodano AM, Mugneret F, Zattara-Cannoni H et al. Translocation 1;19 in Two Brain Tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;97:1-4.



Online manuscript submissions and peer review (Journal Agent)

Now available at

J Turkish German Gynecol Assoc

www.jtggga.org

www.journalagent.com