Български медицински журнал
VII, 2013, № 1

ЦИТОГЕНЕТИЧНА И ХЕМАТОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА 8 СЛУЧАЯ С ОНКОХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И СТРУКТУРНИ НАРУШЕНИЯ НА ХРОМОЗОМА 1

Л. Митев[1], М. Велизарова[2], В. Узунова[1], Ю. Райнов[3], И. Гигов[3] и Р. Станчев[3]

[1]Катедра „Клинична лаборатория и имунология“, Военномедицинска академия – София
[2]Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, МУ – София
[3]Клиника по хематология и онкология, Военномедицинска академия – София

CYTOGENETIC AND HEMATOLOGIC CHARACTERISTICS OF 8 CASES WITH HEMATOLOGIC NEOPLASMS AND STRUCTURAL ABNORMALITIES OF CHROMOSOME 1

L. Mitev[1], M. Velizarova[2], V. Uzunova[1], Y. Rainov[3], I. Gigov[3] and R. Stanchev[3]

[1]Катедра „Клинична лаборатория и имунология“, Военномедицинска академия – Sofia
[2]Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, Medical University – Sofia
[3]Клиника по хематология и онкология, Военномедицинска академия – Sofia

***Резюме**: Структурните нарушения на хромозома 1 са описани при различни миелопролиферативни заболявания, някои В-клетъчни неходжкинови лимфоми и мултиплен миелом (ММ). В нашето проучване са включени 8 пациенти с онкохематологични заболявания и структурни нарушения на хромозома 1, установени чрез конвенционална цитогенетика. Бяха намерени разнопосочни аберации със засягане на хромозомни ленти 1p22 – при 3 от случаите, 1q23 – при 2 от случаите, и по един случай с 1p36, 1p32, 1q10, 1q12 и 1q21. При един случай бе установена i(1)(q10) и необикновена „гигантска“ хромозома, представляваща изодицентрик на хромозома 1. При два случая бе регистрирана +del(1)(p22), а при един – dup(1)(p36). При 3-ма от пациентите структурните аберации в хромозома 1 бяха съчетани с допълнителни цитогенетични аберации в комплексен кариотип. При 4-ма пациенти бе установена асоциация между цитогенетичната находка и цитоморфологичните данни: 1 случай с t(1;9;22) и лимфобластна пролиферация, един с t(1;15;17) и промиелоцитна пролиферация и два с del(1)(p22) и костномозъчна еозинофилия и мегалобластоидизъм. За първи път у нас е установена der(Y)t(Y;1)(q12;q12) при един пациент с ММ, като транслокацията бе част от множествени хромозомни аномалии, съчетани в комплексен кариотип.*

***Ключови думи**: хромозома 1, онкохематологични заболявания, мултиплен миелом, остра миелоидна левкемия*

***Адрес за кореспонденция**: Д-р Милена Велизарова, дм, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, МУ – София, ул. „Г. Софийски” № 1, тел.: +359 2 92 30 928, e-mail: mvelizarova@abv.bg*

Summary: Structural aberrations of chromosome 1 were described in different myeloproliferative neoplasms, non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and multiple myeloma (MM). Eight patients with hematologic neoplasms and structural anomalies of chromosome 1, detected by conventional cytogenetic, were included in our study. We found diverse aberrations in 1p22 (3 cases), 1q23 (2 cases) and 1p36, 1p32, 1q10, 1q12, 1q21 chromosome regions (each one on a case). There were established an i(1)(q10) and "giant" chromosome 1- idic(1;1) in one patient; +del(1)(p22) in one case, dup(1)(p36)- in one case. Structural aberrations of chromosome 1 were combined in complex karyotype in 3 of patients. We found association of cytogenetic findings with morphologic data in 4 of

patients: 1 case with t(1;9;22) and lymphoblast proliferation, 1 case with t(1;15;17) and promyelocytic proliferation, 2 cases with del(1)(p22) and bone marrow eosinophilia and megaloblastoid changes. We present the first in our country MM case with a rare der(Y)t(Y;1)(q12;q12) translocation, which was a part of multiple chromosomal aberration in complex karyotype.

Key words: chromosome 1, hematologic neoplasms, multiple myeloma, acute myeloid leukemia

Address for correspondence: Milena Velizarova, MD, Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Medical University – Sofia, 1 G. Sofiyski str., tel.: +359 2 92 30 928, e-mail: mvelizarova@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Хромозома 1 е най-голямата хромозома в човешкия кариотип и съдържа около 8% от общото количество ДНК в клетката. Познати са 890 заболявания, свързани с различни по вид реаранжирания на хромозома 1 [5]. Структурните нарушения на хромозома 1 са описани при почти всички миелопролиферативни заболявания, но най-често се установяват при миелодиспластичен синдром (МДС) [6, 7], остра миелоидна левкемия (ОМЛ) и идиопатична миелофиброза [16, 17]. Срещат се още при остра прекурсорна лимфобластна левкемия, някои В-клетъчни неходжкинови лимфоми (НХЛ) и мултиплен миелом (ММ) [3, 10, 15]. Прогностичното значение на структурните нарушения в хромозома 1 все още не е напълно изяснено, но повечето публикувани данни асоциират аберациите в хромозома 1 с лоша прогноза [2, 4, 12, 13, 21]. Ние представяме цитогенетичните и хематологичните характеристики на 8 онкохематологични случая със структурни нарушения на хромозома 1, установени в продължение на 10-годишен период.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Пациенти: Направен е ретроспективен анализ на 8 пациенти с онкохематологични заболявания и структурни нарушения на хромозома 1: четири случая с миелодиспластичен синдром (МДС), 2 с ММ, 1 с хронична миелоидна левкемия в бластна фаза (ХМЛ-БФ) и един с остра промиелоцитна левкемия (ОПЛ). Пациентите са диагностицирани в Клиниката по хематология и онкология, ВМА – София.

Конвенционален цитогенетичен анализ: Изследвани са клетки от костен мозък или периферна кръв с помощта на директния костномозъчен метод и след 24-часово култивиране на биологичния материал. Цитогенетичните препарати са оцветени с помощта на G-лентовата техника. Отчитането на морфологията на хромозомите и тяхната G-лентова характеристика е в съответствие с международната цитогенетична номенклатура – ISCN 1995 [9].

РЕЗУЛТАТИ

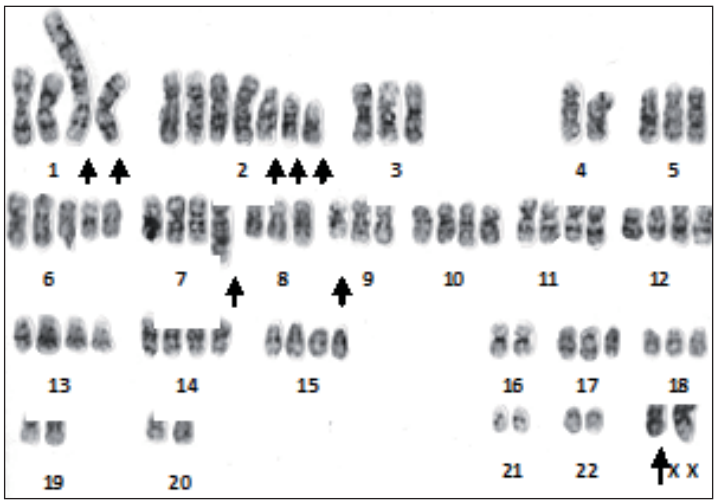
Данните от изследването са представени в табл.1. Бяха установени разнопосочни хромозомни аберации: 5 случая са с транслокации, от които 4 балансирани и една небалансирана. Две от транслокациите бяха трипътни. При един случай бе установена изохромозома на дългото рамо на хромозома 1 и необикновена „гигантска“ хромозома, представляваща изодицентрик на хромозома 1 (фиг. 1). При два случая бе регистрирана допълнителна терминална делеция в късото рамо на хромозома 1: +del(1)(p22) (фиг. 2 и 3). Засегнати бяха следните хромозомни ленти в хромозома 1: 1p22 – при 3 от случаите, 1q23 – при 2 от случаите, и по един случай с 1p36, 1p32, 1q10, 1q12 и 1q21. При 3-ма от пациентите структурните аберации в хромозома 1 бяха съчетани с допълнителни цитогенетични аберациии в комплексен кариотип. При един от случаите бе наблюдавана частична дупликация в 1p36 региона – dup(1)(p36).

Таблица 1. Структурни нарушения на хромозома 1 при онкохематологични заболявания

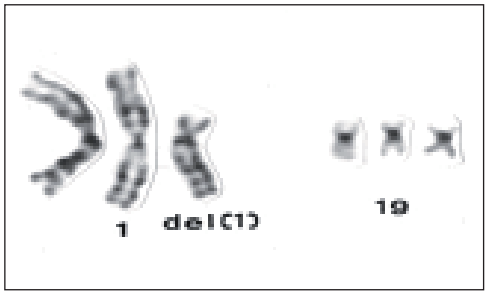
№	Пол/ възраст (год.)	Диагноза	Биологичен материал	Кариотип
1	Ж/54	ММ	КМ	76,X,-X,+i(1)(q10), idic(1;1)(1qter->cen->1p32:1p32->cen->1qter)[20] с комплексен кариотип
2	М/65	ММ	КМ	45,X,der(Y)t(Y;1)(q12;q12)[20] с комплексен кариотип
3	М/56	ХМЛ-БФ	ПК	46, XY, t(1;9;22)(q21;q34;q11)[15]
4	М/28	ОПЛ	КМ	46, XY, t(1;15;17)(p22;q22;q11)[10] 46, XY, dup(1)(p36)[5]/46, XY[5]
5	М/70	МДС-РАЕБ	КМ	36, XY,t(1;19)(q23;p13)[12] с комплексен кариотип
6	Ж/77	МДС-РАЕБ	КМ	46,XY,t(1;6)(q23;p23)[11]
7	М/58	МДС-РАЕБ	КМ	47, XY,+19[9]/ 48,XY,+del(1)(p22),+19[9]/46,XY[10]
8	М/47	МДС-РА	КМ	46,XY,+del(1)(p22)[10]/46,XY[10]

КМ – костен мозък; ПК – периферна кръв, РА – рефрактерна анемия, РАЕБ – рефрактерна анемия с увеличение (ексцес) на бласти

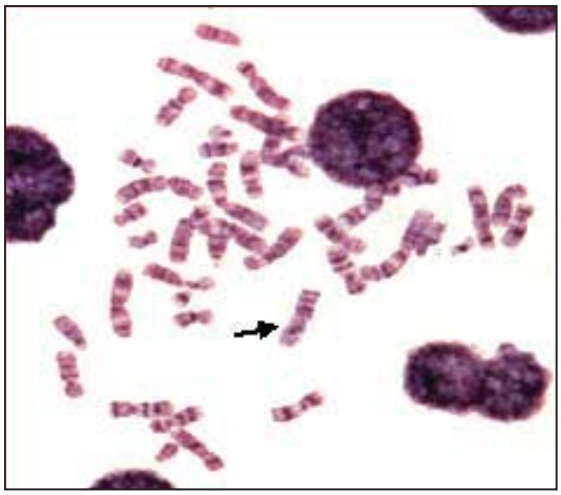
При 4-ма от описаните пациенти бе установена асоциация между цитогенетичната находка и цитоморфологичните данни: един случай с t(1;9;22) и лимфобластна пролиферация, един с t(1;15;17) и промиелоцитна пролиферация и два с del(1)(p22) и костномозъчна еозинофилия и мегалобластоидизъм (фиг. 4 и 5).



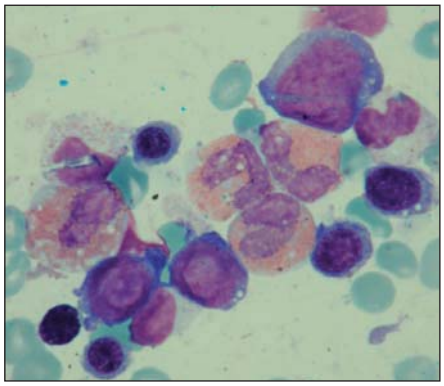
Фиг. 1. G-лентуван кариотип на пациент 1 с изодицентрик и изохромозома 1q в комбинация с множество бройни и структурни аномалии



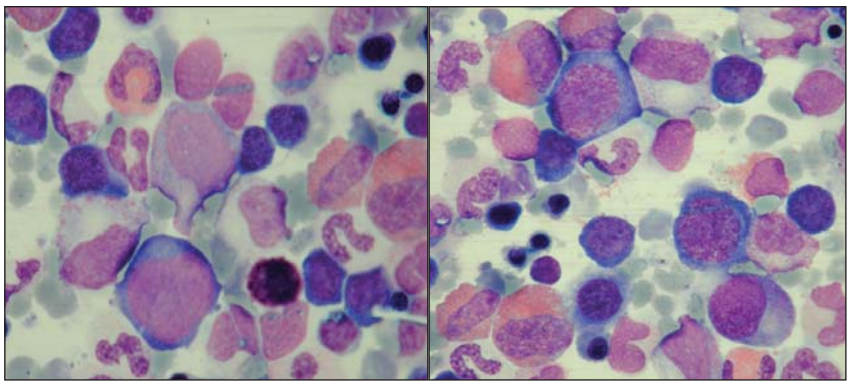
Фиг. 2. G-лентуван частичен кариотип на пациент 7 с допълнителна del(1)(p22) и тризомия 19



Фиг. 3. G-лентувана метафазна пластинка на пациент 8 с допълнителна del(1)(p22) и бройни загуби на хромозоми 17, 18 и 20 (посочена е маркерната хромозома)



Фиг. 4. КМ на пациент 7 с пролиферация на големи, вакуолизирани абнормални еритробласти и еозинофилни клетки (20%)



Фиг. 5. КМ на пациент 8 с мегалобластоидизъм, еритробластна пролиферация и еозинофилия (8%)

ОБСЪЖДАНЕ

С развитието на цитогенетичните и молекулярните технологии все повече се потвърждава ролята на хромозомните промени в патогенезата на неоплазиите [11]. Проучването потвърждава голямото разнообразие на структурните нарушения на хромозома 1, описани при различни онкохематологични заболявания. В научната литература са съобщени транслокации на хромозома 1 с почти всички хромозоми. Засягането на различни хромозомни ленти не е случайно и означава, че разположените в тези хромозомни локуси онкогени са отговорни за стартиране на процеса на левкемогенеза. Част от тези гени са идентифицирани: MDS2 (1p36), LCK(1p34), TAL1 (1p32), PDE4DIP (1p22), OTT(1p13), MUC1, IRTA1, BCL9, AF1q (1q21), BCL6, FCGR2B (1q22), PRRX1, PBX1, (1q23), LHX4 (1q25) [5]. Според някои публикувани данни делецията на хромозома 1 при миелоидните неоплазиии е интерстициална и засяга специфични хромозомни региони: 1q25-q32 [1, 3]. При повече от половината случаи с МДС се засягат хромозоми 5, 7, 11, 12, 13 и 20 [7]. Ние представяме 4-ма пациенти с МДС и необичайни за заболяването структурни нарушения в хромозома 1 – двама с del(1p22), асоциирана с костномозъчна еозинофилия и силно изразен мегалобластоидизъм, и двама с балансирани транслокации с участието на хромозома 1. Единственото нарушение на хромозома 1, което е асоциирано с еозинофилия, е t(1;5)(q22;q33) и е описано при случаи с хронична еозинофилна левкемия [8, 20].

Небалансираната хромозомна транслокация der(Y)t(Y;1)(q12;q12) тясно се асоциира с миелодиспластични синдроми [18]. Наличието на допълнителен генетичен материал в 1q12-qter регион, както и транслокацията между хромозома 1 и Y водят до генетична нестабилност и развитие на левкемичен процес. При пациенти с мултиплен миелом се установява засягане на хромозома 1 при около 40% от случаите, главно под формата на интерстициални или терминални 1q делеции [10, 14]. Der(Y)t(Y;1)(q12;q12) е необичайна при ММ и е описана само при един пациент със същото заболяване [19]. Ние представяме за първи път у нас наличие на der(Y)t(Y;1)(q12;q12) при един пациент с ММ, като транслокацията бе част от множествени хромозомни аномалии, съчетани в комплексен кариотип.

В заключение, нашите резултати потвърждават ролята на структурните аберации на хромозома 1 в патогенезата на онкохематологичните заболявания.

Библиография

1. Caramazza, D. et al. Chromosome 1 abnormalities in myeloid malignancies: a literature survey and karyotype-phenotype associations. – Eur. J. Haematol., **84**, 2010, № 3, 191-200.
2. Chang, H. et al. Impact of genomic aberrations including chromosome 1 abnormalities on the outcome of patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. – Leuk. Lymphoma, **51**, 2010, № 11, 2084-2091.
3. Coupland, L. A., V. Jammu et M. E. Pidcock. Partial deletion of chromosome 1 in a case of acute myelocytic leukemia. – Cancer Genet. Cytogenet., **139**, 2002, № 1, 60-22.
4. Decaux, O. et al. Genetic abnormalities in multiple myeloma: role in oncogenesis and impact on survival. – Rev. Med. Interne, **28**, 2007, № 10, 677-681.
5. Gregory, S. G. et al. The DNA sequence and biological annotation of human chromosome 1. – Nature, **441**, 2006, № 7091, 315-321.
6. Haase, D. et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. – Blood, **110**, 2007, № 13, 4385-4395.
7. Hirai, H. Molecular mechanisms of myelodysplastic syndrome. – Jpn. J. Clin. Oncol., **33**, 2003, № 4,153-160.
8. Huret, J. L. T(1;5)(q22;q33). – Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol., **10**, 2006, № 4, 257-258.
9. ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel, Karger, 1995.
10. Marzin, Y. et al. Chromosome 1 abnormalities in multiple myeloma. – Anticancer Res., **26**, 2006, № 2A, 953-959.
11. McGrattan, P. et al. Integration of conventional cytogenetics, comparative genomic hybridisation and interphase fluorescence in situ hybridisation for the detection of genomic rearrangements in acute leukaemia. – J. Clin. Pathol., **61**, 2008, № 8, 903-908.
12. Najfeld, V. et al. Jumping translocations of the long arms of chromosome 1 in myeloid malignancies is associated with a high risk of transformation to acute myeloid leukaemia. – Br. J. Haematol., **151**, 2010, № 3, 288-291.
13. Redner, R. L. Variations on a theme: the alternate translocations in APL. – Leukemia, **16**, 2002, № 10, 1927-1932.
14. Sawyer, J. R. et al. Jumping translocations of chromosome 1q in multiple myeloma: evidence for a mechanism involving decondensation of p ericentromeric heterochromatin. – Blood, **91**, 1998, № 5, 1732-1741.
15. Schouten, H. C. et al. Chromosomal abnormalities in untreated patients with non-Hodgkin's lymphoma: associations with histology, clinical characteristics, and treatment outcome. The Nebraska Lymphoma Study Group. – Blood, **75**, 1990, № 9, 1841-1847.
16. So, C. C. et al. Clinicopathological features of unbalanced translocation Der(1;7)(q10;p10) in myeloid neoplasms. – Leuk. Res., **32**, 2008, № 6, 1000-1001.
17. Tam, C. S. et al. The role of cytogenetic abnormalities as a prognostic marker in primary myelofibrosis: applicability at the time of diagnosis and later during disease course. – Blood, **113**, 2009, № 18, 4171-4178.
18. T(Y;1)(q12;q12). – Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/tY1q12q12ID1160.html.
19. Wang, T. et al. The clinical and experimental analyses of a multiple myeloma patient with derivative der(Y;1). – Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, **27**, 2010, № 2, 214-216.
20. Wilkinson, K. et al. Cloning of the t(1;5)(q23;q33) in a myeloproliferative disorder associated with eosinophilia: involvement of PDGFRB and response to imatinib. – Blood, **102**, 2003, № 12, 4187-4190.
21. Wu, K. L. et al. Abnormalities of chromosome 1p/q are highly associated with chromosome 13/13q deletions and are an adverse prognostic factor for the outcome of high-dose chemotherapy in patients with multiple myeloma. – Br. J. Haematol., **136**, 2007, 615-623.