

ДИАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМОСТ НА ЦИТОГЕНЕТИЧНИТЕ АНОМАЛИИ НА МЪЖКАТА ПОЛОВА ХРОМОЗОМА ПРИ ОНКОХЕМАТОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Л. Митев¹, М. Велizarова², В. Узунова¹, Ю. Райнов³, И. Гигов³, Р. Станчев³, Д. Данчев¹ и К. Цачев²

¹Катедра „Клинична лаборатория и имунология“, Военномедицинска академия – София

²Централна клинична лаборатория, УМБАЛ „Александровска“ – София

³Клиника по хематология и онкология, Военномедицинска академия – София

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF Y-CHROMOSOME ABNORMALITIES IN HEMATOLOGIC DISEASES

L. Mitev¹, M. Velizarova², V. Uzunova¹, Yu. Rainov³, I. Gigov³, R. Stanchev³, D. Danchev¹ and K. Tzatchev²

¹Department of Clinical Laboratory and Immunology, Military Academy – Sofia

²Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, University Hospital Aleksandrovska – Sofia

³Clinic of Hematology, Military Academy – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Хромозомните промени в хромозома Y се откриват както в костния мозък на здрави възрастни мъже, така и като част от кариотипните аберации при злокачествени хематологични заболявания. В това проучване представяме 13 хематологични случая с цитогенетични аберации на Y-хромозомата. Използван е стандартен цитогенетичен анализ, като от всеки пациент са анализирани поне по 20 клетки. Загуба на Y-хромозома като самостоятелна цитогенетична находка бе установена в 5 от случаите (4 с миелодиспластичен синдром и 1 с мултиплен миелом. Бройни цитогенетични нарушения на Y-хромозомата в комбинация с други аномалии бяха установени при 5 пациенти (2 случая с остра миелоидна левкемия, два случая с неходжкинов лимфом и един с хронична миелоидна левкемия. Структурни аномалии бяха наблюдавани само при 3 случая и представляваха интерстициални делеции на Yq с места на преобразуване q11 и q12 (2 случая) и t(Y;1)(q12;q12) – 1 случай. Дискутирана е диагностичната значимост на цитогенетичните аномалии на Y-хромозомата като причина за клонална еволюция.</p> <p>Y-хромозома, хематологични заболявания, кариотип</p> <p><i>Д-р Милена Велizarова, Катедра „Клинична лаборатория и клинична имунология“, МУ, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: mvelizarova@abv.bg</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Chromosomal abnormalities of the Y-chromosome are found in both normal bone marrow in elderly males and as a part of karyotype aberrations in hematologic malignancies. We present 13 hematologic cases with cytogenetic aberrations of the Y-chromosome. Karyotypes were performed by analysing 20 cells using conventional cytogenetic methods. We describe a loss of Y-chromosome as the sole karyotypic abnormality in 5 cases (4 with myelodysplastic syndrome (MDS) and 1 with multiple myeloma (MM)); a combination of –Y with other cytogenetic aberrations was found in 5 patients (2 cases with acute myeloid leukemia (AML), 2 cases with non-Hodgkin lymphoma (NHL) and 1 case with chronic myeloid leukemia (CML); structural abnormalities were observed in only 3 cases and they were interstitial deletions of the Yq in the q11 and q12 regions (2 cases) and t(Y;1)(q12;q12) (1 case). We discuss the diagnostic significance of cytogenetic aberrations of the Y-chromosome as a clause of clonal evolution.</p> <p>Y-chromosome, hematologic diseases, karyotype</p> <p><i>Milena Velizarova, M. D., Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, MU, 1, Sv. G. Sofiyski Blvd., Bg – 1431 Sofia, e-mail: mvelizarova@abv.bg</i></p>

ВЪВЕДЕНИЕ

Аномалиите на Y-хромозомата най-често се представят като -Y и много по-рядко като структурни нарушения. Те се откриват в широк спектър от онкохематологични заболявания като миелодиспластичен синдром (МДС), хронична миелогенна левкемия (ХМЛ), остра миелоидна левкемия (ОМЛ) и при повечето лимфопротроферативни заболявания (ЛПЗ) [6]. Липсата на мъжката полово хромозома се установява сравнително често и при здрави лица в напреднала възраст, което е дало повод на някои автори да предполагат, че е възможно -Y да е свързана с процеса на стареене, а не с патогенезата на онкохематологичните нарушения [5]. Това не се възприема от други автори, които дори предполагат, че съществува първично неопластично събитие, свързано със загуба на Y-хромозомата [2, 3]. Спорът дали -Y е клонално нарушение, или е нормална находка, продължава и до днес. Ние представяме нашата серия от 13 случая с аномалии на Y-хромозома при различни онкохематологични заболявания и обсъждаме нейната диагностичната значимост.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Пациенти

В проучването са включени 13 пациенти с различни онкохематологични заболявания и аномалии на Y-хромозомата.

Конвенционален цитогенетичен анализ

Изследвани са клетки от костен мозък, лимфен възел или слезка с помощта на директния костномозъчен метод и след 24-часово култиви-

ране на биологичния материал. Цитогенетичните препарати са оцветени с помощта на G-лентовата техника. При някои от случаите бе проведено цитогенетично изследване на стимулирани с ФХА лимфоцити от периферна кръв (ПК). Отчитането на морфологията на хромозомите и тяхната G-лентова характеристика е в съответствие с международната цитогенетична номенклатура – ISCN 1995 [4].

РЕЗУЛТАТИ

Представените общо 13 случая с цитогенетични нарушения на Y-хромозомата представляват 6.5% от всички изследвани цитогенетично 1069 случая в нашата лаборатория за последните 8 години. Резултатите от цитогенетичния анализ са показани в табл. 1.

Три от случаите бяха със структурни нарушения и 10 – с бройни аномалии на Y-хромозомата. От бройните аномалии един бе с допълнителна Y-хромозома, а останалите 9 с -Y (фиг. 1). При 7 пациенти аномалията на Y-хромозомата бе единствено нарушение в кариотипа, при 4 бе второ нарушение и при 2 бе в рамките на комплексен кариотип. При два от случаите бе установено, че структурните аномалии на Y-хромозомата са конституционални. От трите случая със структурни аномалии два бяха с интерстициални делеции в Yq с места на преобразуване q11 и q12 (фиг. 2) и един – с небалансирана транслокация с хромозома № 1: der(Y)t(Y;1) При 8 пациенти нарушението на Y-хромозомата бе наблюдавано във всички изследвани метафазни пластинки. Мозаечни форми на -Y бяха открити предимно при случаите с МДС.

Таблица 1. Цитогенетични нарушения на Y-хромозомата при пациентите с онкохематологични заболявания

№	Име	Пол/възраст	Диагноза	Биологичен материал	Кариотип	Клоналност
<i>Бройни цитогенетични нарушения на Y-хромозомата като единична аномалия в кариотипа</i>						
1	М.М.	М/80	МДС	КМ	45,X,-Y[10]/46,XY[10]	50%
2	К.И.	М/74	МДС	КМ	45,X,-Y[18]/46,XY[12]	60%
2	С.С.	М/71	МДС	КМ	45,X,-Y[6]/46,XY[14]	30%
4	П.Ф.	М/79	МДС	КМ	45,X,-Y[11]	100%
5	К.К.	М/74	ММ	КМ	45,X,-Y[4]/46,XY[21]	16%
<i>Бройни цитогенетични нарушения на Y-хромозомата в комбинация с други аномалии в кариотипа</i>						
6	Х.М.	М/60	ХМЛ	КМ	45,X,-Y, t(9;22)(q34;q11)[20]	100%
7	Т.К.	М/23	ОМЛ	КМ	45,X,-Y, t(8;21)(q22;q22)[20]	100%
8	К.К.	М/72	ОМЛ	КМ	45,X,-Y, del(11)(q14)[3]/idem del(13)(q12q22)[17]	100%
9	Х.Г.	М/54	НХЛ	С	45,X,-Y, +13[10]/ 46,XY[10]	50%
10	Б.К.	М/49	НХЛ	ЛВ	72,XY,+Y [25] с комплексно нарушение	100%
<i>Структурни цитогенетични нарушения на Y-хромозомата</i>						
11	Д.П.	М/68	ЕТ	КМ ПК*	46,X,del(Y)(q11;q12)[20] 46,X,del(Y)(q11;q12)[8]	100% 40%
12	Г.Г.	М/65	МДС	КМ ПК*	46,X,del(Y)(q11;q12)[25] 46,X,del(Y)(q11;q12)[12]/ 46,XY[28]	100% 30%
13	Г.Н.	М/65	ММ	КМ	45,der(Y)t(Y;1)(q12;q12) [20] с комплексно нарушение	100%

С – слезка; ЛВ – лимфен възел; *периферна кръв, стимулирана с ФХА, НХЛ – неходжкинов лимфом



Фиг. 1. G-лентувана метафазна пластинка на пациент М. М. с кариотип 45,X,-Y



Фиг. 2. G-лентувана метафазна пластинка на пациент Г. Г. с кариотип 45,X,del(Y)(q11q12)

ОБСЪЖДАНЕ

Най-честите структурни нарушения на Y-хромозомата са транслокациите на Y с хромозома 1. Досега в световната литература са описани 10 случая с $der(Y)t(Y;1)(q12;q12)$ при МДС [9]. В нашата серия тази аномалия бе открита при един пациент. Но неговото заболяване не бе МДС, а мултиплен миелом (ММ). Това е първият случай, при който $t(Y;1)$ се открива при лимфопролиферативно заболяване. Другото структурно нарушение $del(Y)(q11q12)$ бе установено при един случай с МДС и с есенциална тромбоцитемия (ЕТ) и бе доказано, че е конституционално. Възниква въпросът дали $Yq-$ е свързано с патогенезата на заболяването, или е парафеномен. И при двата случая бе установено, че аномалията е представена в 100% от клетките на КМ, докато в

клетките от ПК бе открита мозаечност на $Yq-$ след стимулация с ФХА. Това показва, че клетъчната популация с абнормален Y е придобила пролиферативно преимущество пред нормалната популация в КМ.

При 5 пациенти аномалиите на Y-хромозомата бе в комбинации с добре дефинирани клонални маркери: два случая с НХЛ, един с ХМЛ във фаза на изостряне в комбинация с филаделфийска хромозома, един с ОМЛ-M2 в комбинация със специфичния за M2 маркер $t(8;21)$ и един с атипична ХМЛ в комбинация с известните клонални маркери $11q-$ и $13q-$. Това доказва безспорно, че бройните аномалии на Y са свързани с патогенезата на установените заболявания и са част от клоналната еволюция. В научната литература са добре документирани случаите, при които загубата на Y е второ нарушение. Най-често това са пациенти с филаделфийска хромозома или $t(8;21)$ [1, 2, 11].

За разлика от по-горе описаните случаи, пациентите М. М., К. К., К. И. и С. С. показаха мозаечен кариотип в КМ: $45,X-Y/46,XY$. И четиримата бяха на възраст от 71 до 80 год. и абнормалната клетъчна популация бе представена между 16 до 60% от костномозъчните клетки. Известно е, че мъжете в напреднала възраст, особено след 55 год., губят Y-хромозомата по-често в сравнение с по-младите мъже [7]. От друга страна, е установено, че клетъчната популация с $45,X,-Y$ при възрастни пациенти без онкохематологично заболяване рядко надвишава 75% в КМ [10]. Всичко това може да затрудни доказването на клоналния характер на нискобройните мозаечни случаи със загуба на Y-хромозомата.

От представените данни и информацията от научната литература може да се обобщи, че по-приемлива е хипотезата, която свързва абнормалностите на Y-хромозомата с патогенезата на онкохематологичните заболявания. За това са показателни следните факти:

1. Честотата на случаите с $-Y$ е сигнификантно по-голяма при МДС, ХМЛ, ОМЛ и ЛПЗ, отколкото при случаите, които нямат данни за онкохематологично заболяване [1, 10].

2. Пациентите с ОМЛ и $-Y$ възстановяват своята Y-хромозома в периода на ремисия [1, 3].

3. Клетките с $45,X,-Y$ имат по-голям пролиферативен потенциал от нормалните клетки поради по-краткия си клетъчен цикъл, тъй като Y-хромозомата се репликира в късната S-фаза [2].

4. Загубата на Y-хромозомата е често в съчетание с доказани клонални маркери като филаделфийска хромозома или $t(8;21)$ [1, 2].

5. При описаните от нас два случая с МДС и ЕТ и конституционални структурни нарушения на Yq, бе наблюдавано 100% засягане на КМ, за разлика от ПК, което насочва към клонална еволюция на клетките с -Y.

Библиография

1. Bakshi, S. R. et al. Loss of sex chromosome in acute myeloid leukemia. – Indian J. Hum. Genet., 10, 2004, № 1, 22-25.
2. Herens, C. et al. Loss of the Y chromosome in bone marrow cells: Results on 1907 consecutive cases of leukemia and preleukemia. – Clin. Lab. Haematol., 21, 1994, № 1, 17-20.
3. Huh, J., H. Moon et W. S. Chung. Incidence and clinical significance of sex chromosome losses in bone marrow of patients with hematologic diseases. – Korean J. Lab. Med., 27, 2007, № 1, 56-61.
4. I S C N. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel, Karger, 1995.
5. Loss of the Y chromosome from normal and neoplastic bone marrows. United Kingdom Cancer Cytogenetics Group (UK CCG). – Genes Chrom. Cancer, 5, 1992, № 1, 83-88.
6. Mitelman Database Chromosome Aberrations in Cancer (2007). Mitelman F, Johanssen B and Mertens F (Eds), <http://cga.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>.
7. Mohanty, D. Sex chromosome loss and malignancy: Does a relationship established? – Indian J. Hum. Genet., 10, 2004, № 1, 3-4.
8. Wan, T. S. et al. Association between der(Y)t(Y;1)(q12;q12) and myelodysplastic syndrome. – Cancer Genet. Cytogenet., 124, 2001, № 4, 84-85.
9. Wan, T. S. et S. K. Edmond. t(Y;1)(q12;q12).- Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol., 6, 2002, № 3, 228-229.
10. Wong, A. K. Loss of the Y Chromosome: An age-related or clonal phenomenon in acute myelogenous leukemia/myelodysplastic syndrome? – Arch. Pathol. Lab. Med., 132, 2008, № 8, 1329-1332.
11. Witkor, A. et al. Clinical significance of Y chromosome loss in hematologic disease. – Genes Chrom. Cancer, 27, 2000, № 1, 11-16.

Постъпила за печат на 1 октомври 2012 г.

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

организира

курс

ОСНОВИ НА ИНФОРМАЦИОННАТА ГРАМОТНОСТ БИОМЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ – ПОТРЕБИТЕЛСКИ СТРАТЕГИИ ЗА ИЗДИРВАНЕ, ОБРАБОТКА И ИЗПОЛЗВАНЕ

•• структура и правила за работа в медицинска библиотека, с библиотечни каталози и специализирани информационни източници от областта на естествените науки, клиничната медицина и здравеопазването •• избор на източници и разработване на стратегии за търсене във всеки от тях •• работа с индекси и особено с тезауруса на МЕДЛАЙН •• мултимедийни продукти в различни медицински области •• издирване в интернет на медицинска информация, отговаряща на критериите за научност •• оформяне на научни публикации и аналитико-синтетична обработка на информацията.

Хорариум – 20 часа – 10 часа лекции и 10 часа семинари и упражнения.

Дати за провеждане ще се насрочат при записване на не по-малко от 5 души.
За информация: Д-р Ж. Сурчева – тел. 952-05-16; e-mail: surcheva_j@abv.bg