

DE NOVO BALANSIRANA RECIPROČNA TRANSLOKACIJA: PRIKAZ DVA SLUČAJA

Vraneković, Jadranka; Brajenović-Milić, Bojana; Nodrušan-Mozetič,
Zlata; Kapović, Miljenko

Source / Izvornik: **Medicina, 2004, 42(40), 286 - 289**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:303363>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of
Medicine - FMRI Repository](#)



DE NOVO BALANSIRANA RECIPROČNA TRANSLOKACIJA: PRIKAZ DVA SLUČAJA

DE NOVO BALANCED RECIPROCAL TRANSLOCATION: TWO CASES

Jadranka Vraneković¹, Bojana Brajenović-Milić¹, Zlata Modrušan-Mozetić², Miljenko Kapović¹

SAŽETAK

U radu su prikazana dva slučaja s *de novo* balansiranom recipročnom translokacijom, koja su detektirana u sklopu prenatalne dijagnostike. U takvim slučajevima nemoguće je sa sigurnošću prognozirati fenotip ploda/djeteta zbog saznanja o mogućnostima njegove promjene u 6% slučajeva. Kariotip je određen GTG-metodom oprugavanja kromosoma te fluorescentnom *in situ* hibridizacijom sa sondama YAC 758H11 (20q12), PCP 433 (4q11->21) i YAC 758h10 (1p31.1), PCP 122 (2pter->2q21). U oba slučaja trudnoća i porodaj protekli su bez komplikacija i rođena su zdrava djeca. Kontrolnim pedijatarskim pregledom godinu dana nakon porođaja utvrđen je uredan psihomotorni razvoj djece.

KLJUČNE RIJEČI: de novo balansirane recipročne translokacije, FISH, GTG

ABSTRACT

In this study we describe two cases with *de novo* balanced reciprocal translocation detected by prenatal diagnosis. Genetic counselling can be problematic in such cases because the risk of phenotypic abnormality was 6%. Karyotyping was performed using the GTG-banding method and fluorescence *in situ* hybridisation with probes YAC 758H11 (20q12), PCP 433 (4q11->21) and YAC 758h10 (1p31.1), PCP 122 (2pter->2q21). In both cases, the pregnancies as well as the deliveries were carried out with no complication and both babies were born healthy. After a year they showed normal physical and mental development.

KEY WORDS: de novo balanced reciprocal translocation, FISH, GTG

UVOD

Recipročne translokacije su strukturne interkromosomske promjene koje nastaju kao posljedica prebačaja kromosomskih segmenata između heterolognih kromosoma. Ako nema promjene u ukupnoj količini nasljednog materijala unatoč prespajanju dijelova kromosoma, promjena se smatra balansiranom, a osobe koje nose takvu promjenu zovemo mirnim nosiocima. Učestalost mirnih nosioca u općoj populaciji iznosi 1:600.(8) Iako se radi o osobama urednog fenotipa,

problemi se javljaju vezano uz njihovu reprodukciju jer se tijekom gametogeneze mogu, uz balansirane, stvarati i nebalansirane gemete, što može dovesti do promjene fenotipa u njihovih potomaka. U većini slučajeva recipročne se translokacije nasljeđuju od jednog roditelja (obiteljski tip), ali mogu nastati i kao posljedica svježih mutacija odnosno *de novo*. *De novo* recipročne translokacije nastaju zbog greške tijekom mejoze u roditelja (8, 140), a incidencija u novorođenčadi je 1/2000 (Wassman, 1989.). Brojne studije upućuju na mogućnost promjene fenotipa u takvim slučajevima (Warburton, 1991.). Upravo to čini genetičko savjetovanje u okviru prenatalne dijagnostike mnogo težim nego u slučajevima kada se radi o naslijeđenoj promjeni. Stoga je iznimno važno pratiti psihofizički razvoj takvih osoba, i to čak i duže od dvije godine. U ovom radu bit će prikazana dva slučaja s *de novo* recipročnom translokacijom, koja su prenatalno detektirana, a postnatalno praćena i duže od dvije godine starosti djeteta.

Ustanova: ¹Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, ²Odsjek za djecu s neurorazvojnim smetnjama, Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka

Prispjelo: 12. 5. 2004.

Prihvaćeno: 27. 5. 2004.

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Jadranka Vraneković, prof. biol./kem., Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka. Tel. 051651131. e-mail: jadranka.paravic@medri.hr

PRIKAZ SLUČAJEVA

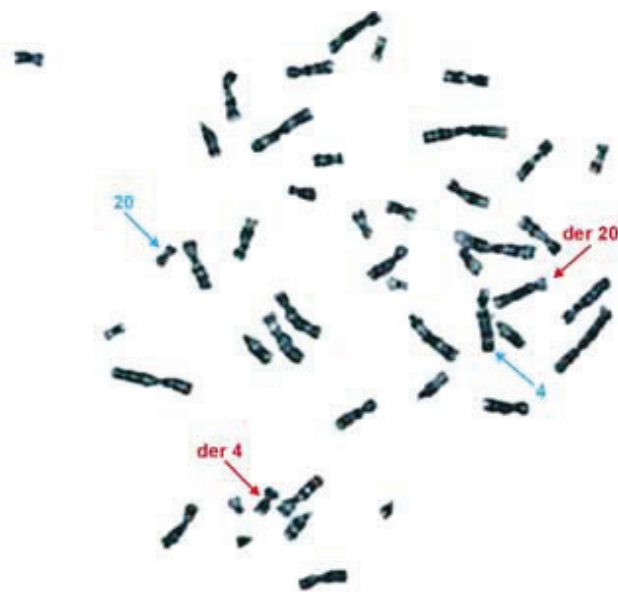
Slučaj 1.

Trudnica, 28 godina, upućena je u 17. tjednu trudnoće na amniocentezu zbog pozitivnog nalaza testa probira za Downov sindrom (DS rizik 1/87). Analizom stanica plodove vode GTG-metodom oprugavanja kromosoma, ustanovljena je recipročna translokacija između 4. i 20. kromosoma (4q;20p) pa je kariotip ploda opisan kao: 46,XX,t(4;20)(q21;p11) (slika 1.). Kariotipizacijom limfocita periferne krvi utvrđen je uredan kariotip oba roditelja, što je upućivalo na to da se radilo o *de novo* promjeni u ploda. Ultrazvučnom dijagnostikom nisu utvrđene nikakve anomalije ploda pa je nakon genetičkog informiranja trudnoća nastavljena. Sam je porođaj protekao bez komplikacija na termin. Rođeno je zdravo žensko dijete (porođajna težina i dužina 3740 g/49 cm, opseg glave 33,5 cm i APGAR 9/10). Dva dana nakon porođaja napravljena je kariotipizacija limfocita periferne krvi djeteta. Uz klasičnu citogenetiku, učinjena je i molekularno citogenetička analiza kromosoma metodom fluorescentne *in situ* hibridizacije sa sondama PCP 433 (4 q11->21) i YAC 758H11 (20 p11.2). Time je potvrđen nalaz, a točke loma preciznije su određene (slika 2.).

Godinu dana poslije, kontrolnim pedijatrijskim pregledom ponovno je utvrđen uredan psihofizički rast i razvoj djevojčice. U petoj godini djevojčica je upućena na razgovor k specijalisti kliničke psihologije zbog "živahna" ponašanja. Nalaz specijaliste pokazuje da se radi o djetetu s mentalnom sposobnošću na razini boljeg prosjeka s urednim psihomotornim razvojem.

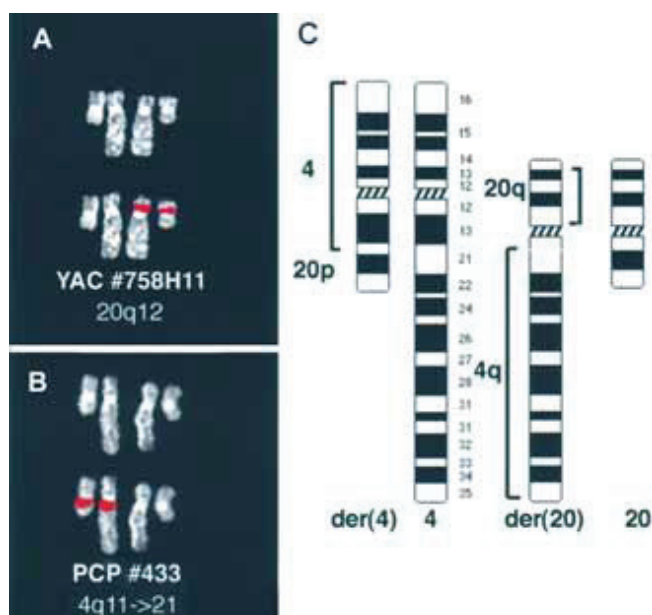
Slučaj 2.

Trudnica u 18. tjednu trudnoće upućena je na amniocentezu zbog godina starosti (40 godina). Analizom stanica plodove vode GTG-metodom oprugavanja kromosoma utvrđena je recipročna translokacija kromosoma (1p; 2q) pa je kariotip ploda opisan kao: 46,XY,t(1;2)(p31;q21) (slika 3.). Kariotipizacijom limfocita periferne krvi roditelja utvrđen je uredan kariotip, što je upućivalo na pojavu svježe mutacije u njihova djeteta. I u ovom slučaju ultrazvučnom dijagnostikom nisu utvrđene anomalije ploda pa je trudnoća nastavljena. Porođaj je protekao bez komplikacija. Rođeno je zdravo muško dijete (porođajna težina i dužina 3080 g/49 cm, opseg glave 32,5 cm i APGAR 8/10). U četvrtom mjesecu dječaku je napravljena kariotipizacija limfocita periferne krvi, kojom je potvrđen prenatalno dijagnosticirani kariotip. Isto tako, napravljena je i molekularno citogenetička analiza kromosoma metodom fluorescentne *in situ* hibridizacije sondama PCP 122 (2pter->2q21) i YAC 758H10 (1p31.1) (slika 4.).



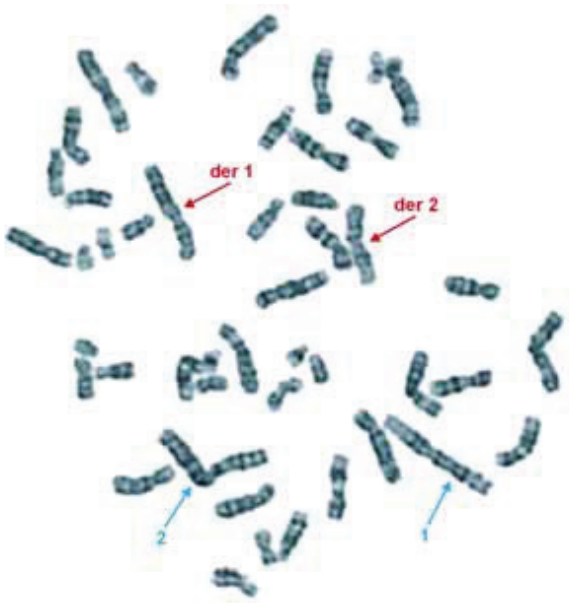
Slika 1. Metafazni kromosomi (GTG-pruge). Plavim strelicama označeni su normalni kromosomi 4 i 20, a crvenima derivirani kromosomi 4 i 20.

Figure 1 *Metaphase chromosomes (GTG-banding)*. Normal chromosomes 4 and 20 are indicated with blue arrows, while derived chromosomes 4 and 20 with red ones.



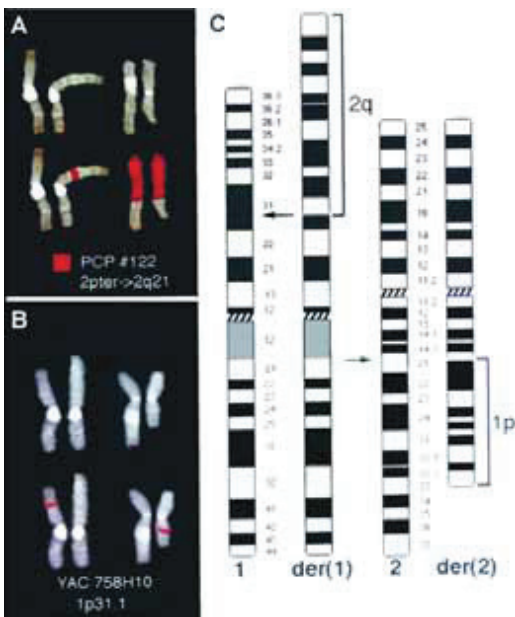
Slika 2. FISH na metafaznim kromosomima. Kariotip: 46,XX,isht(4;20)(4pter->4q21.2::20p11.2;20qter->20p11.2::4q21.24->4qter)*de novo*. (A) sonda YAC 758H11 (20q12), (B) sonda PCP 433 (4q11->21) (C) Idiogram normalnih i deriviranih kromosoma 4 i 20 (GTG-pruge).

Figure 2 *FISH on metaphase chromosomes*. Karyotype: 46,XX,isht(4;20)(4pter->4q21.2::20p11.2;20qter->20p11.2::4q21.24->4qter)*de novo*. (A) probe YAC 758H11 (20q12), (B) probe PCP 433 (4q11->21) (C) Idiogram of normal and derived chromosomes 4 and 20 (GTG-banding).



Slika 3. Metafazni kromosomi (GTG-pruge). Plavim strelicama označeni su normalni kromosomi 1 i 2, a crvenim derivirani kromosomi 1 i 2.

Figure 3 *Metaphase chromosomes (GTG-banding)*. Normal chromosomes 1 and 2 are indicated with blue arrows, while derived chromosomes 1 and 2 with red ones.



Slika 4. FISH na metafaznim kromosomima. Kariotip: 46,XY.isht(1;2)(1qter->1p31.1::2q21.2->2qter;2pter->2q21.1::1p31.2->1pter)*de novo* (A) sonda PCP 122 (2pter->2q21), (B) sonda YAC 758h10 (1p31.1) (C) Idiogram normalnih i deriviranih kromosoma 1 i 2 (GTG-pruge).

Figure 4 *FISH on metaphase chromosomes* Karyotype: 46,XY.isht(1;2)(1qter->1p31.1::2q21.2->2qter;2pter->2q21.1::1p31.2->1pter)*de novo* (A) probe PCP 122 (2pter->2q21), (B) probe YAC 758h10 (1p31.1) (C) Idiogram of normal and derived chromosomes 1 and 2 (GTG-banding).

Kontrolnim pedijatarskim pregledom, godinu dana poslije, potvrđen je normalan psihofizički rast i razvoj djeteta.

RASPRAVA

U radu smo obradili dva slučaja kod kojih je analizom stanica plodove vode utvrđena *de novo* balansirana recipročna translokacija. U takvim je slučajevima vrlo teško prognozirati daljnji psihofizički razvoj ploda/djeteta jer prema studiji koju je 1991. godine provela Dorothy Warburton, *de novo* balansirane recipročne translokacije mogu biti povezane s fenotipskim promjenama u oko 6% slučajeva.⁴ Da se balansirane recipročne translokacije mogu povezati s mentalnom retardacijom i kogenitalnim anomalijama, zna se od 1972. godine.⁵ Otada do danas opisani su brojni slučajevi koji se danas opisuju kao prividno balansirane recipročne translokacije. Promjena fenotipa u osoba s prividno balansiranom recipročnom translokacijom objašnjava se oštećenjem gena do kojega dolazi zbog izmjene kromosomskog materijala, što dovodi do gubitka njegove funkcije.⁶ Precizno utvrđivanje točaka lomova može uvelike pomoći u identifikaciji lokusa gena. Izolacijom DNA-molekule u području točaka loma, mogu se detektirati eventualne mutacije toga gena i povezati s određenim fenotipom karakterističnim za neku već poznatu ili novootkrivenu bolest. Uz to, postoje i neka druga objašnjenja kojima se nastoji razjasniti promjena fenotipa u nosioca prividno balansiranih recipročnih translokacija. Jedno od tih objašnjenja kaže da je strukturna promjena u stvarnosti nebalansirana zbog mogućnosti male delecije ili duplikacije kromosomskog materijala oko samog mjesta loma, a koja je ispod razine citogenetičke detekcije klasičnim metodama oprugavanja kromosoma.^{7,8} Sljedeće objašnjenje govori o tome da je genski materijal balansiran, ali promjena njegove pozicije i novo kromosomsko okružje može biti uzrokom abnormalne funkcije gena, što je čest slučaj u tumorskim stanicama.⁹ Isto tako, abnormalan fenotip u nosioca prividno balansirane recipročne translokacije, može se povezati s uniparentnom disomijom (UPD)⁷. Pojam uniparentna disomija opisuje prisutnost homolognog para kromosoma ili samo jednog njegova dijela, koji su istoga roditeljskog podrijetla u inače euploidnoj stanici.^{10,11} Dokazano je da UPD različitih kromosoma ima i različit utjecaj na fenotip, što ovisi o roditeljskom podrijetlu kromosoma. Fenomen koji opisuje različitu ekspresiju gena, odnosno kromosoma s obzirom na njegovo roditeljsko podrijetlo, naziva se *genomic imprinting*.¹¹

Razvojem molekularne citogenetike i općenito tehnika molekularne biologije, analiza točaka loma u svim strukturnim promjenama, pa tako i u ovima, postala je neizostavan dio pretrage, čime se omogućuje mapiranje

gena te utvrđivanje povezanosti kariotipa/genotipa i fenotipa. Za tu se svrhu najčešće upotrebljava fluorescentna *in situ* hibridizacija. Sonde za hibridizaciju odabiru se na temelju kariotipa utvrđenog nekom od klasičnih metoda oprugavanja kromosoma. I u našem je radu upotrijebljena fluorescentna *in situ* hibridizacija za precizno utvrđivanje točaka loma na deriviranim kromosomima koji su posljedica recipročne translokacije. Temeljem dobivenih rezultata hibridizacije, a prema OMIM (engl. – Online Mendelian Inheritance in Man)¹² bazi podataka, ustanovili smo da utvrđene točke loma nisu povezane s lokusima funkcionalnih gena, čime se može objasniti uredan fenotip ispitanika.

U slučajevima prenatalno utvrđenih kromosomskih promjena nastalim kao posljedica svježije mutacije, za razjašnjenje odnosa genotip – fenotip veliko značenje ima i ultrazvučna dijagnostika.¹³ Park sa suradnicima upućuje na potrebu detaljnijega ultrazvučnog pregleda fetusa, koji bi uključivao ekokardiografiju radi što bolje prognoze fenotipa ploda/djeteta. Studije pokazuju da su osobe s *de novo* balansiranom recipročnom translokacijom, u kojih nije bilo ultrazvučno utvrđenih anomalija, rođene bez zdravstvenih problema.¹³⁻¹⁵ Ni u naših ispitanika prenatalnom ultrazvučnom dijagnostikom nisu ustanovljene nikakve anomalije. Oba pacijenta rođena su bez zdravstvenih smetnji, što je i potvrđeno daljnjim pedijaterskim pregledima.

Kao što smo spomenuli u uvodu, mirni nosioci recipročne translokacije mogu imati različite probleme u reprodukciji, a jedan od takvih problema mogu biti i spontani pobačaji. Do spontanih pobačaja dolazi zbog stvaranja nebalansiranih gameta tijekom gametogeneze. Upravo zbog tih problema mnogi od njih se u novije vrijeme odlučuju na preimplantacijsku genetičku dijagnostiku (engl. – preimplantation genetic diagnosis) metodom fluorescentne *in situ* hibridizacije koja im pruža veću sigurnost da će njihovo dijete biti zdravo.¹⁶

ZAKLJUČAK

U slučajevima *de novo* balansiranih recipročnih translokacija nemoguće je sa sigurnošću odrediti da će fenotip djeteta biti uredan. Taj problem stoga predstavlja područje intenzivnog istraživanja, ponajprije u smislu određivanja odnosa genotip-fenotip, što će u budućnosti znatno olakšati genetičko savjetovanje, posebno u okviru prenatalne dijagnostike.

LITERATURA

- Zergorltern LJ. Strukturne kromosomske promjene U: Sambolek-Hrbić E. Medicinska genetika 1. Školska knjiga, Zagreb 1991; 34 – 37.
- Bonthron D, Fitz Patric D, Porteous M, Trainer A. Chromosome abnormalities. U: Clinical genetics a case-based approach. W.B. Saunders company 1998; 28-29.
- Wassman ER, Cheyovich DL, Nakahara Y. Possibly *de novo* translocations: prenatal risk counselling. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 698-702.
- Warburton D. De Novo Balanced Chromosome Rearrangements and Extra Marker Chromosomes Identified at Prenatal Diagnosis: Clinical Significance and Distribution of Breakpoints. Am J Hum Genet 1991; 49:995-1013.
- Breg W.R, Miller DA, Allderdice PW. Identification of translocation chromosomes by quinacrine fluorescence. Am J Dis Child 1972; 123:561-564.
- Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Mobius-like syndrome associated with a 1; 2 chromosome translocation. Clin Genet 1997; 51:122-123.
- Kumar A, Becker LA, Depinet TW, Haren JM, Kurtz CL, Robin NH, Cassidy SB, Wolff DJ, Schwartz S. Molecular characterization and delineation of subtle deletions in the *de novo* «balanced» chromosomal rearrangements. Hum Genet 1998; 103: 173-178.
- Wienberg J, Muller S. Chromosome bar codes: defining karyotypes with molecular tags by multi color FISH. ECA newsletter 2002; 9: 3-7.
- Teixeira MR. Combined classical and molecular cytogenetic analysis of cancer. Eur J Cancer 2002; 38:1580-1584.
- Ledbetter DH, Engel E. Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis. Hum Molecular Genet 1995; 4:1757-1764.
- Wang JCC. Genomic imprinting and uniparental disomy. U: Gersen SL, Keagle MB: The principles of clinical cytogenetics. Humana Press Totowa New Jersey 1999, 473-499.
- OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, center for Medical Genetics, John Hopkins University (Baltimore,MD) and National Centre for Biotechnology Information, national Library of medicine, Bethesda,MD
- Park SY, Kim JW, Kim YM, Kim JM, Lee MH, Lee BY, Han JY, Kim MY, Yang JH, Ryu HM. Frequencies of fetal chromosomal abnormalities at prenatal diagnosis: 10 years experiences in a single institution. J Korean Med Sci. 2001; 16(3): 290-3.
- Abrams L, Cotter PD. Prenatal diagnosis of *de novo* X; autosome translocations. Clin Genet. 2004; 65: 423-8.
- Warburton D. Outcome of cases of *de novo* structural rearrangements diagnosed at amniocentesis. Prenat Diagn. 1984; 4:69-80
- Weier HU, Munne S, Fung J. Patient-specific probes for preimplantation genetic diagnosis of structural and numerical aberrations in interphase cells. J Assist Reprod Genet. 1999; 16: 182-191.