

Akut Myeloid Lösemide Nadir Sitogenetik Anomali: del11q(13)

Del11q(13) is a rare cytogenetic abnormality in Acute Myeloid Leukemia

¹Emine Göktaş, ¹Ayşegül Zamani, ²Aynur Uğur Bilgin, ¹Mahmut Selman Yıldırım

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya
²Yüksek İhtisas Üniversitesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Akut myeloid lösemi, 3-4/100000 insidans ile erişkinde en sık görülen lösemi türüdür ve her yıl yeni tanı alan hastaların %20'sini oluşturur. Hastalar; anemi, çabuk yorulma, düşük dereceli ateş, bağışıklık sisteminde zayıflık gibi şikayetleri içeren geniş bir semptom yelpazesine sahiptir. Akut myeloid lösemi tanısında sitogenetik analiz anahtar tetkiktir ve akut myeloid lösemi hastalarındaki malign hücrelerin çoğunda kromozom anomalisi mevcuttur. Bu çalışmada, 46,XX del11q(13) karyotip kuruluşuna sahip nadir bir akut myeloid lösemi vakası sunuldu.

Anahtar kelimeler: Akut myeloid lösemi, kromozom 11, nadir sitogenetik anomali

Abstract

Acute myeloid leukemia is the most common type seen in adults with 3-4/100000 incidence and accounting for %20 newly diagnosed patients each year. Patient may present with a broad variety of symptoms including low-grade fever, easy bruising, anemia, weakness in immune system. Cytogenetic analysis is a key component in diagnostic of acute myeloid leukemia. Chromosomal abnormality is present in the majority of malignant cells in acute myeloid leukemia patients. We presented a rare acute myeloid leukemia case with 46, XX del11q(13) karyotype organization.

Key words: Acute myeloid leukemia, chromosome 11, rare cytogenetic abnormality

GİRİŞ

Akut miyeloid lösemi (AML), normal hücrelere göre çoğalma hızı artmış, spontan apoptozisi azalmış hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu ile ortaya çıkan ve hızla artan bu hücrelerin kemik iliğini ve periferik kanı işgali ile seyreden malign bir hastalıktır (1). Her yıl yeni tanı alan lösemilerin %20'sini oluşturan AML, 3-4/100000 insidansla erişkinde en sık görülen lösemi türüdür. Hastalarda anemiye bağlı olarak halsizlik, çabuk yorulma, fiziksel aktivite sırasında nefes darlığı oluşurken; trombosit sayısındaki düşüklüğe bağlı olarak da vücutta morluklar, toplu iğne başı büyüklüğünde yaygın kırmızı döküntüler, dişeti kanaması ve burun kanaması meydana gelebilmektedir. Bağışıklık sistemindeki zayıflığa bağlı ateş, cilt, solunum yolu ve boğaz enfeksiyonlarına sıklıkla rastlanan hastalarda kilo kaybı ve iştahsızlık da görülen diğer semptomlar arasındadır. Hastalarda normal fonksiyonlu hücrelerin yetersizliğine bağlı görülen semptomların yanı sıra anormal çoğalan blast hücrelerinin çevre dokulara infiltrasyonu ile de bazı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Kemik ve eklem ağrısı, hepatosplenomegali ve lenfadenopati bunlardan bazılarıdır (2,3).

Yüksek doz radyasyon, benzen gibi kimyasal ajanlara maruziyet, sigara, bazı kemoterapötik ajanlar, virüsler, miyelodisplastik sendrom, polisitemia vera gibi edinsel hastalıklar AML etiolojisinde suçlanan çevresel faktörlerdir. Bunun yanı sıra etiyojide genetik faktörlerin de rol oynadığı bilinmektedir. Proto-onkogenlerin aktivasyonu ve/veya tümör süpresör genlerin inaktivasyonuna neden olabilen kromozomal anomaliler etiyojide yer alan genetik faktörler içerisinde önemli bir yer tutar. AML tanısında sitogenetik analiz anahtar tetkiktir ve

AML hastalarındaki malign hücrelerin çoğunda kromozom anomalisi mevcuttur.

OLGU

Gece terlemesi, iştahsızlık, halsizlik ve kilo kaybı şikayeti ile kronik myeloproliferatif hastalık tanısı alan 84 yaşında bayan hasta öksürük, sol kadranda ağrı şikayetiyle hastanemize başvurdu. Geldiğinde bilinci kapalı ve genel durumu kötü olan hastanın yapılan fizik muayenesinde baş-boyun bölgesinde milimetrik lenfadenopatiler (LAP), akciğerde yaygın raller, hepatosplenomegali, taşikardi ve aritmi saptandı. Laboratuvar sonuçlarında hemoglobin (Hb): 7.5 gr/dl; hematokrit (HTC): %20.7; lökosit (WBC): 545700; trombosit (PLT): 17000/mm³, prokalsitonin 1.352 ng/ml, CRP: 55.39 mg/L, üre: 70.8 mg/dL, kreatinin: 1.95 mg/dL, ürik asit: 13.1, LDH: 1118 u/L olarak saptandı. Periferik yaymada blastik hakimiyet (%90) görülen hastaya lökoferez işlemi uygulandı. Flow sitometri sonucu "monostoid hücre artışı ile birlikte %10 oranında M1-M2 tipi myeloblastik klonalite" olarak gelen hastaya sitogenetik analiz ve AML-MDS FISH (floresan in-situ hibridizasyon) analizi planlandı. Sitogenetik analiz sonucu 46,XX,del11q(13)[6] olan hastanın FISH analizinde ise incelenen hücrelerin %85'inde MLL gen bölgesinin delesyonu veya 11 nolu kromozomun monozomisini düşündüren sinyaller gözlemlendi. Genel durum kötülüğü nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hasta multi organ yetmezliği nedeniyle takibinin 8. gününde ex oldu.

TARTIŞMA

AML gelişim ve ilerlemesinde hematopoetik progenitör hücrelerdeki

genetik mutasyon ve epigenetik değişimlerin etkili olduğu düşünülmekte ve vakaların %50-60'ında sitogenetik anomaliler saptanmaktadır (4). Yapılan bir çalışmada hastaların %15'inde yalnızca sayısal anomali, %28'inde yalnızca yapısal ve %22'sinde hem sayısal hem yapısal anomali saptanmıştır. Vakalarda görülen en sık sitogenetik anomallik t(15;17) (14.8%) iken bunu sırasıyla +8 (11.4%), -5/del(5q) (9.1%), -7/del(7q) (8.6%), 11q23 (3.3%), 3q(3.2%), +21 (2.8%), inv(16) (2.7%), t(8;21) (2.7%), +11(2.3%) ve 11p(2.3%) anomalileri izlemektedir. Diğer sitogenetik anomalilerin sıklığı ise %1'den azdır. AML, morfolojik ve sitogenetik özellikler göz önünde tutularak Fransa-ABD-İngiliz (FAB) grubu tarafından alt tiplere ayrılmıştır ve bazı sitogenetik değişiklikler bu alt tiplere özgün hale gelmiştir. t(8;21) M2 hastalarının %40'unda, t(15;17) M3 vakalarının %98'inde, inv(16) veya t(16;16) ise M4 vakalarında pozitif olarak bulunmaktadır (5). Bu anomalilerin AML alt tiplerinin prognozunu belirlediği, remisyon, relaps ve sağkalım süreleri üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (6,7). t(15;17), t(8;21) ve inv(16)/t(16;16) iyi prognoz belirteci, del(5q), del(7q), 3q anomalileri ve kompleks karyotip kötü prognoz belirteci, normal karyotip ve diğer sitogenetik değişimler ise intermediate prognoz belirteci olarak kabul edilmektedir. Özellikle 11q23 bölgesini içeren anomalilerin ise orta-kötü prognoz işareti olduğu düşünülmektedir. İyi prognoz belirteci olan değişimler ileri yaş vakalarda nadir görülürken, kötü prognoz belirteci olan değişimler sıklıkla ileri yaş vakalarda karşımıza çıkmaktadır (4). Bu vakada ileri bir yaştadır ve hastanın kısa süre içerisindeki ölümü 11 nolu kromozom anomalilerinin kötü prognoz belirteci olmasını ve daha çok ileri yaşlarda görülmesini desteklemektedir.

11 nolu kromozom incelendiğinde kromozom üzerindeki kırık noktalarının tipik olarak 11q23.3 bölgesinde olduğu ve bu bölgenin bir protoonkogen olan MLL genini içerdiği görülmüştür. 11 nolu kromozomun bu bölgesini etkileyen genetik değişimler, MLL gen fonksiyonunu değiştirmekte ve bu durum AML hastalarının %5-10'unda karşımıza çıkmaktadır. MLL gen değişimlerinin diğer 11 nolu kromozom değişimlerine göre daha iyi prognoza sahip olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir. Bu vakada da MLL gen bölgesi delesyona uğramıştır ancak kromozom kırığı 11q13 bölgesinde meydana geldiği için hastanın prognozu kötü yönde etkilenmiştir.

Sarova ve ark., (9) 300 yeni tanı AML hastasını incelemiş ve hastaların %18'inde (54 vaka) kromozom 11 anomalilerine rastlamıştır. Bu vakalarda, kromozom 11 üzerindeki kırık noktalarını inceleyerek 36 farklı kırık noktayı tespit etmiştir. NUP98 genini içeren 11p15.4 ve MLL gen bölgesini içeren 11q23.3 (n=30) bölgesi kırıklarına sıklıkla rastlanırken; 11p13, 11p12 ve 11q13.2 (n=3) bölgesini içeren kırıklara nadiren rastlanmıştır. Kırık noktalarına bağlı oluşan yeniden düzenlenmeler

çoğunlukla dengeli iken, delesyon ya da duplikasyonlar nadir olarak görülmüştür (9). Sunulan bu vakada ise literatürde nadir olarak görülen 11q13 bölgesi etkilenmiştir. Literatürdeki yeniden düzenlenmeler çoğunlukla dengeli olmasına rağmen bu vakada 11 nolu kromozomun uzun kolundaki delesyona bağlı dengesiz yeniden düzenlenme ortaya çıkmıştır.

Bir başka çalışmada de novo veya sekonder AML olan 61 hasta incelenmiş ve 11q delesyonları vakaların yalnızca %0.7'sinde ortaya çıkarken, 11q13 bölgesini içeren delesyon oranı ise çok daha düşük olarak bulunmuştur(10).

11q13 bölgesinde lokalize olduğu bilinen 2 temel gen (GAL ve MTL5) vardır. Galamin (GAL) bir nöropeptittir ve merkezi sinir sistemi ile periferik sinir sistemi arasında transfer molekülü olarak rol alır. Genin disregülasyonu bazı solid tümörlerde karşımıza çıkmaktadır (11). MTL5 ise spermatogenezis, hücre büyüme ve farklılaşmasında rol oynayan bir genidir. Fonksiyonel genlerin bulunduğu bu bölgenin anomalilerini saptamak ve hasta prognozu üzerine olan etkisini belirlemek oldukça önemlidir.

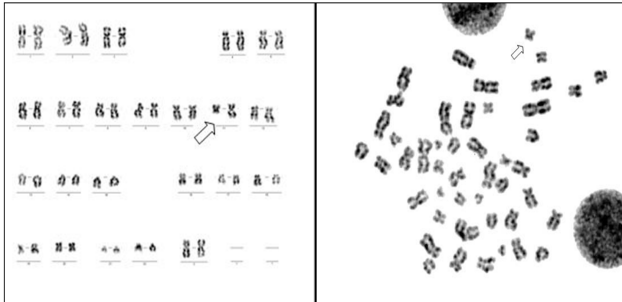
AML hastalarında rastlanan kromozom 11 anomalilerinde etkilenen bölge çoğunlukla MLL genini de içeren 11q23.3 bölgesi iken, sunulan bu vakada 11q13 bölgesi etkilenmiştir. Bu durum literatürde nadir olarak görülmektedir.

Sonuç olarak, bu vakada yapılan FISH analizinde MLL gen delesyonunu düşündüren sinyaller gözlenmesi üzerine bu durum literatür bilgileri ışığında iyi prognoz belirteci olarak yorumlandı. Ancak yapılan sitogenetik analiz sonucunda 11 nolu kromozomda 11q13 bölgesinden başlayan delesyon gözlemlendi ve hasta prognozunun kötü olacağı öngörüldü. Hastanın 8 gün içerisindeki ölümü de bu düşüncüyü destekledi. Bu durum, hastaların klinik seyri hakkında doğru bilgi edinebilmek için sadece FISH analizi ile yetinilmemesi ve lösemi düşünülen her hastada mutlaka sitogenetik analizin de yapılması gerekliliğini göstermektedir. Bu vakadaki durum da standart kromozom analizinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Weinblatt ME, Willert RJ, Sakamoto KM. Pediatric acute myelocytic leukemia. E medicine Medscape Reference, Updated: Sep 12, 2012.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010;116(19):3724-34.
3. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood 2012;119(1):34-43.
4. Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al. Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): Analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood. 2001;98(5):1312-20.
5. Sierra M, Alonso A, Odero MD, et al. Geographic differences in the incidence of cytogenetic abnormalities of acute myelogenous leukemia (AML) in Spain. Leuk Res 2006;30(8):943-8.
6. Mrozek K, Marcucci G, Paschka P, et al. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: Are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? Blood 2007; 109:431-48.
7. Marchesi F, Annibaldi O, Cerchiara E, Tirindelli MC, Avvisati G. Cytogenetic abnormalities in adult non-promyelocytic acute myeloid leukemia: A concise review. Crit Rev Oncol Hematol 2011;80:331-46.
8. Bacher U, Kern W, Schoch C et al. Evaluation of complete disease remission in acute myeloid leukemia: a prospective study based on cytomorphology, interphase fluorescence in situ hybridization, and immunophenotyping

Şekil 1. Hastanın karyotipi: 46,XX,del11q(13.3) ve metafaz plağı



- during follow-up in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2006;106(4):839-47.
9. Sarova I, Brezinova J, Zemanova Z et al. Characterization of chromosome 11 breakpoints and the areas of deletion and amplification in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52(7):619-35.
 10. Cortes J, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Abnormalities of the long arm of chromosome 11 (11q) in patients with de novo and secondary acute myelogenous leukemias and myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1994;8:2174-8.
 11. Rauch I, Kofler B. The galanin system in cancer. *EXS*. 2010;102:223-41.