

Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych angażujących chromosom 20

Risk estimation of different pregnancy outcomes in the families of carriers of reciprocal chromosomal translocations involving chromosome 20

Beata Stasiewicz-Jarocka¹, Milena Kozaczuk¹, Barbara Panasiuk¹, Aleksander Jamsheer², Anna Latos-Bieleńska², Alina T. Midro¹

1. Zakład Genetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny, Białystok, Polska

2. Katedra i Zakład Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny, Poznań, Polska

Streszczenie

Nosicielstwo translokacji chromosomowej wzajemnej (TCW) w rodzinie może prowadzić do urodzenia potomstwa z wadami rozwojowymi, bądź być przyczyną wystąpienia różnych form patologii ciąży wywołanych nie zrównoważonym kariotypem (monosomią/trisomią). Wielkość segmentów wyznaczonych przez położenie punktu złamania i rodzaj zaangażowanego chromosomu oraz płeć nosiciela wpływają na wielkość prawdopodobieństwa wystąpienia każdej z form patologii ciąży w rodzinie nosiciela danej TCW. Jak dotąd nie jest znana wielkość tych wskaźników w przypadku nie zrównoważenia pojedynczego segmentu chromosomowego zarówno dla krótkiego (p) jak i długiego (q) ramienia chromosomu 20.

Cel pracy: Celem badań było opracowanie indywidualnych wskaźników prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z nie zrównoważonym kariotypem na skutek monosomii/trisomii pojedynczego segmentu chromosomowego oraz wskaźników ryzyka wystąpienia poszczególnych patologii ciąży w zależności od wielkości segmentu i jego pochodzenia oraz płci nosiciela w rodzinach nosicieli TCW angażujących chromosom 20 (TCW-20). Zastosowanie użytych wyników do opracowania porady genetycznej w rodzinie z nosicielstwem unikatowej translokacji t(13;20)(q14.1; p11.21) jako przykład ich praktycznego wykorzystania.

Materiał i metody: Dane empiryczne i cytogenetyczne o 219 ciążach 50 nosicieli uzyskano z 19 rodowodów. Wielkość wskaźników opracowano metodą Stengel-Rutkowski z korektą oszacowania wg Stene.

Wyniki: Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z nie zrównoważonym kariotypem w rodzinach nosicieli TCW-20p wynosi: $5,5 \pm 1,8\%$ (9/164), w tym w przypadku nosicielstwa matczynego $4,8 \pm 2,3\%$ (4/84), a ojcowskiego $4,9 \pm 2,8\%$ (3/61), natomiast w rodzinach nosicieli TCW-20q ok. $2,6\%$ (0/20). Ryzyko wystąpienia ciąży obumarłej/wczesnego zgonu noworodka w rodzinach nosicieli TCW-20p szacuje się na $0,6 \pm 0,6\%$ (1/164), natomiast nosicieli TCW-20q na ok. $2,6\%$ (0/20). Ryzyko wystąpienia poronień samoistnych wynosi odpowiednio: $28,6 \pm 3,5\%$ (47/164) i $50 \pm 11,2\%$ (10/20).

Adres do korespondencji:

Alina T. Midro
Zakład Genetyki Klinicznej UM
Polska, 15-089 Białystok, ul. Waszyngtona 13
tel./fax: +48 85 748 59 80
e-mail: midro@umb.edu.pl

Otrzymano: 16.11.2012
Zaakceptowano do druku: 15.05.2013

Beata Stasiewicz-Jarocka et al. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych...

Wnioski:

1. Wskaźniki prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem, jak też wskaźniki ryzyka wystąpienia badanych form patologii ciąży wykazują różnice w zależności od pochodzenia i wielkości segmentu chromosomu 20.
2. Nie stwierdzono różnic w wielkości poszczególnych wskaźników w zależności od płci nosiciela.

Słowa kluczowe: **chromosom 20 / poradnictwo genetyczne /
/ translokacje chromosomowe wzajemne /**

Abstract

Carriership of reciprocal chromosome translocation (RCT) in a family may be the reason for malformation at birth, stillbirth, early neonatal death, and miscarriage due to unbalanced karyotype (monosomy/trisomy). The size of chromosome segments determined by the breakpoint position, kind of chromosome involved and the carrier's gender may influence the probability rate for each category of the unfavorable pregnancy outcome in the family of the carrier of a particular RCT. Until now, the literature lacks reports on the risk values for particular forms of pregnancy outcomes in case of single segment imbalance, both the short (p) and the long arm (q) of chromosome 20.

Objective: The aim of the study was to evaluate individual risk rates for unbalanced offspring at birth for single segment imbalance in the form of trisomy/monosomy and a separate evaluation risk figures for different pregnancy outcomes, depending on the size of the involved chromosome segment, its origin and carrier gender in families of RCT carriers involving chromosome 20 (RCT-20). In addition, practical application of the obtained results in the family with unique RCT t(13;20)(q14.1;p11.21) carriership has been shown.

Material and methods: Total empirical data of 50 families (219 pregnancies) were collected from 19 pedigrees of RCT-20 carriers coming from different collections of RCT and available references. Cytogenetic studies were performed by GTG technique. The probability rates of particular type of pathology related to the total number of pregnancies after ascertainment correction have been done by segregation analysis according to the method of Stengel-Rutkowski and Stene.

Results: The probability rate for unbalanced offspring at birth for carriers of RCT-20p was calculated as $5.5 \pm 1.8\%$ (9/164) (medium risk). Considering parental gender of the carrier for maternal (MAT) and paternal (PAT) carriers, the probability rate values were similar i.e. $4.8 \pm 2.3\%$ (4/84) and $4.9 \pm 2.8\%$ (3/61), respectively. The risk figures for stillbirth/early neonatal deaths were found as $0.6 \pm 0.6\%$ (1/164) (low risk), but separately for MAT and PAT carriers they were: $1.2 \pm 1.2\%$ (1/84) and $<0.8\%$ (-/61), respectively. Risk figures for miscarriages were estimated as $28.6 \pm 3.5\%$ (47/164) (high risk), with $32.1 \pm 5.1\%$ (27/84) for maternal carriers and $32.7 \pm 6\%$ (20/61) for paternal carriers. The risk figures for unbalanced offspring at birth for carriers of RCT-20q were calculated as about 2.6% (0/20) (low risk), for stillbirth/early neonatal death about 2.6% (-/20) (low risk) and for miscarriage $50 \pm 11.2\%$ (10/20) (high risk).

Conclusions:

1. The probability rates for unbalanced offspring at birth and for different categories of unfavorable outcomes show differences depending on the origin and the size of chromosome 20 segment.
2. There are no differences in the value of risk figures for particular form of pregnancy pathology in relation to carrier's gender.

Key words: **chromosome 20 / genetic counseling /
/ reciprocal chromosome translocation /**

Wstęp

Translokacje chromosomowe wzajemne (TCW) należą do częstych aberracji strukturalnych chromosomów. Polegają na wymianie segmentów chromosomowych, najczęściej, pomiędzy dwoma niehomologicznymi chromosomami autosomowymi. Nosicielstwo TCW w rodzinie może być czynnikiem ryzyka występowania wad rozwojowych u potomstwa, ciąż obumarłych, wczesnych zgonów noworodków, poronień samoistnych, a w niektórych przypadkach prowadzić do niepłodności pierwotnej [1]. Jest to spowodowane wytwarzaniem przez nosiciela TCW gamet z niezrównoważonym kariotypem, które z uwagi na różny czas

przeżycia po zapłodnieniu mogą być przyczyną różnych niepowodzeń ciążowych [2, 3]. Wykrycie TCW wiąże się z identyfikacją rodziny, która powinna być kierowana do poradni genetycznej [4]. W poradni przekazywana jest informacja o wielkości prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi oraz wielkości ryzyka wystąpienia poszczególnych form patologii ciąży. Służy to podejmowaniu decyzji przez pary małżeńskie w zakresie dalszych planów prokreacyjnych. Na wielkość wskaźników prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych form patologii wpływa rodzaj chromosomów zaangażowanych w indywidualną TCW, wielkość segmentów (-u) wyznaczających

Beata Stasiewicz-Jarocka et al. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych...

zakres niezrównoważenia kariotypu, określonych poprzez położenie punktów złamania na chromosomach, pochodzenie rodzicielskie TCW oraz rodzaj segregacji i rozdziału chromosomów w mejozie [5, 6, 7, 8].

Oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia niezrównoważonego kariotypu u potomstwa prowadzącego do powstania wad rozwojowych i innych zaburzeń fenotypowych, a także indywidualnego ryzyka wystąpienia poszczególnych patologii ciąży w danej rodzinie najkorzystniej jest przeprowadzić bezpośrednią analizę segregacyjną rodowodów wykorzystując dane cytogenetyczne oraz dane empiryczne rodzaju patologii u potomstwa w okresie pre- i postnatalnym w stosunku do liczby wszystkich ciąż [2, 9]. Dokładność tego szacowania jest uwarunkowana liczbą uzyskanych danych rodowodowych. Najczęściej w praktyce spotykamy się z danymi rodowodowymi niewystarczającymi do wiarygodnej oceny statystycznej i dlatego można zaproponować metodę pośrednią oszacowania z uwzględnieniem danych uzyskanych z rodowodów nosicieli rzadkich TCW prowadzących do występowania niezrównoważenia kariotypu pojedynczego segmentu chromosomowego [4, 10, 11].

Dotychczasowe dane o wielkości prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli TCW angażujących chromosom 20 (TCW-20) są niepełne [8]. Podjęto próbę ich dalszego opracowania na podstawie danych opublikowanych po roku 1988. Uzyskane wyniki wykorzystano praktycznie do określenia prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz prawdopodobieństwa wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinie z nosicielstwem unikatowej translokacji t(13;20)(q14.1;p11.21). Ze względu na małą liczbę danych cytogenetycznych w rodowodzie zaproponowano metodę pośrednią oceny ryzyka genetycznego.

Cel pracy

Celem pracy było opracowanie indywidualnych wskaźników urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem pojedynczego segmentu 20p lub 20q, jak też oddzielnie wskaźników ryzyka wystąpienia różnych form patologii ciąży w rodzinach nosicieli TCW-20 z uwzględnieniem płci nosiciela. Z zastosowaniem uzyskanych wyników opracowano poradę genetyczną w rodzinie z nosicielstwem unikatowej translokacji t(13;20)(q14.1;p11.21) jako przykład ich praktycznego wykorzystania.

Materiał

Materiał do badań stanowiły dane empiryczne i cytogenetyczne wyselekcjonowanych 19 rodowodów skupiających: 50 rodzin nosicieli TCW ryzyka pojedynczego niezrównoważenia segmentu angażujących chromosom 20 oraz rodowodu rodziny obciążonej nosicielstwem translokacji ryzyka podwójnego niezrównoważenia z zaangażowaniem segmentów 13q14.1→qter i 20p11.21→pter.

Kryterium selekcji rodowodów nosicieli TCW ryzyka pojedynczego niezrównoważenia segmentu (monosomia, trisomia) było śródramienne położenie punktu złamania na chromosomie 20 co wpływało na efekt kliniczny oraz terminalne lub w obszarze krótkiego ramienia chromosomu akrocentrycznego na chromosomie partnerskim (brak efektu klinicznego tej formy niezrównoważenia).

Kryterium selekcji rodowodów nosicieli TCW ryzyka podwójnego niezrównoważenia segmentu było śródramienne położenie punktu złamania zarówno na chromosomie 20 jak i na chromosomie partnerskim, co wpływało na efekt kliniczny zależny od niezrównoważenia (monosomia/trisomia) każdego z dwóch segmentów chromosomowych uczestniczących w translokacji łącznie.

Analizę rodowodową zgrupowanych danych empirycznych przeprowadzono w 12 rodowodach 41 rodzin nosicieli TCW angażujących segmenty krótkiego ramienia chromosomu 20 (TCW-20p) oraz w 7 rodowodach 9 rodzin nosicieli TCW angażujących długie ramię chromosomu 20 (TCW-20q). Źródła danych rodowodowych stanowiły prace [1-19].

Metody

Określenie prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz ryzyka wystąpienia różnych form patologii ciąży

Do określenia prawdopodobieństwa empirycznego urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem i/lub wystąpienia poszczególnych form patologii ciąży, oddzielnie, zastosowano metodę analizy bezpośredniej i pośredniej wg Stengel-Rutkowski i wsp. oraz Stene i Stengel-Rutkowski [8, 12]. Korektę oszacowania w celu uniknięcia błędu selekcji, przeprowadzono zgodnie z metodą podaną przez Stene i Stengel-Rutkowski i ostatnio proponowaną przez Gardnera [8, 1].

Wskaźniki prawdopodobieństwa dla każdej kategorii nieprawidłowego potomstwa/patologii ciąży oszacowano oddzielnie. Zastosowano następujące wzory:

$$p = \frac{a}{n} \pm S \quad S = \sqrt{\frac{a(n-a)}{n^3}} \text{ oraz gdy } a=0$$

$$p_{\max} = 1 - e^{-\frac{1}{2n}}$$

p – średnia wielkość prawdopodobieństwa wystąpienia patologii tj. urodzenia dziecka z translokacją niezrównoważoną, ciąży obumarłej/wczesnego zgonu noworodka lub poronień samoistnych

p_{\max} – prawdopodobieństwo maksymalne; a – liczba patologii po korekcie oszacowania

n – całkowita liczba ciąż po korekcie oszacowania; S – odchylenie standardowe

Analizę przeprowadzono w następujących etapach

1. Zgromadzenie danych empirycznych z publikowanych rodowodów w piśmiennictwie lub Polskiej Kolekcji Translokacji Chromosomowych Wzajemnych.
2. Kwalifikacja TCW będących czynnikiem ryzyka wystąpienia pojedynczego niezrównoważenia segmentu chromosomowego w kariotypie u potomstwa nosicieli TCW.
3. Podział danych rodowodowych nosicieli translokacji ryzyka pojedynczego niezrównoważenia segmentu chromosomowego na podgrupy w zależności od:
 - kategorii patologii (wady rozwojowe/zmiany fenotypowe u dziecka z niezrównoważonym kariotypem po urodzeniu lub wykryte prenatalnie, ciążę obumarłej/wczesne zgony noworodków, poronienia samoistne),
 - płci nosiciela,
 - wielkości segmentu chromosomowego.

Beata Stasiewicz-Jarocka et al. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych...

4. Analiza segregacyjna zgrupowanych rodowodów w poszczególnych podgrupach.
5. Obliczenie wielkości prawdopodobieństwa dla różnych form patologii ciąży osobno w zależności od wielkości nie zrównoważonego segmentu i płci nosiciela.
6. Kwalifikacja indywidualnego wskaźnika prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi dla danej rodziny do grupy ryzyka genetycznego (wysokie wartości - powyżej 10%, średnie - pomiędzy 5-10%, niskie - poniżej 5%).
7. Praktyczne zastosowanie wyników do udzielenia porady genetycznej na przykładzie małolicebnej rodziny obciążonej nosicielstwem t(13;20)(q14.1;p11.21) (translokacja ryzyka podwójnego niezrównoważenia segmentów chromosomowych).

wania), 57 poronień samoistnych (47 po korekcie oszacowania), trzy płody z niezrównoważonym kariotypem w formie trisomii 20p w diagnostyce prenatalnej (trzy po korekcie oszacowania).

U 7 nosicieli TCW-20q wśród 27 ciąży (20 ciąży po korekcie oszacowania) zaobserwowano:

- 11 ciąży w tym 4 dzieci z niezrównoważonym kariotypem w formie trisomii 20q (0 po korekcie oszacowania), 6 poronień samoistnych (6 po korekcie oszacowania) - segregacja 2:2 rozdział przyległy typu 1.

Nie obserwowano ciąży obumarłych/wczesnych zgonów noworodków w rodzinach nosicieli TCW-20q.

Prawdopodobieństwo wystąpienia różnych kategorii patologii ciąży w rodzinach nosicieli TCW-20p i TCW-20q

Wyniki oszacowania przedstawiono w tabeli I i na rycinie 1.

Wyniki

Korekta oszacowania probandów

U 12 nosicieli TCW-20p wśród 192 ciąży (164 ciąży po korekcie oszacowania) zaobserwowano:

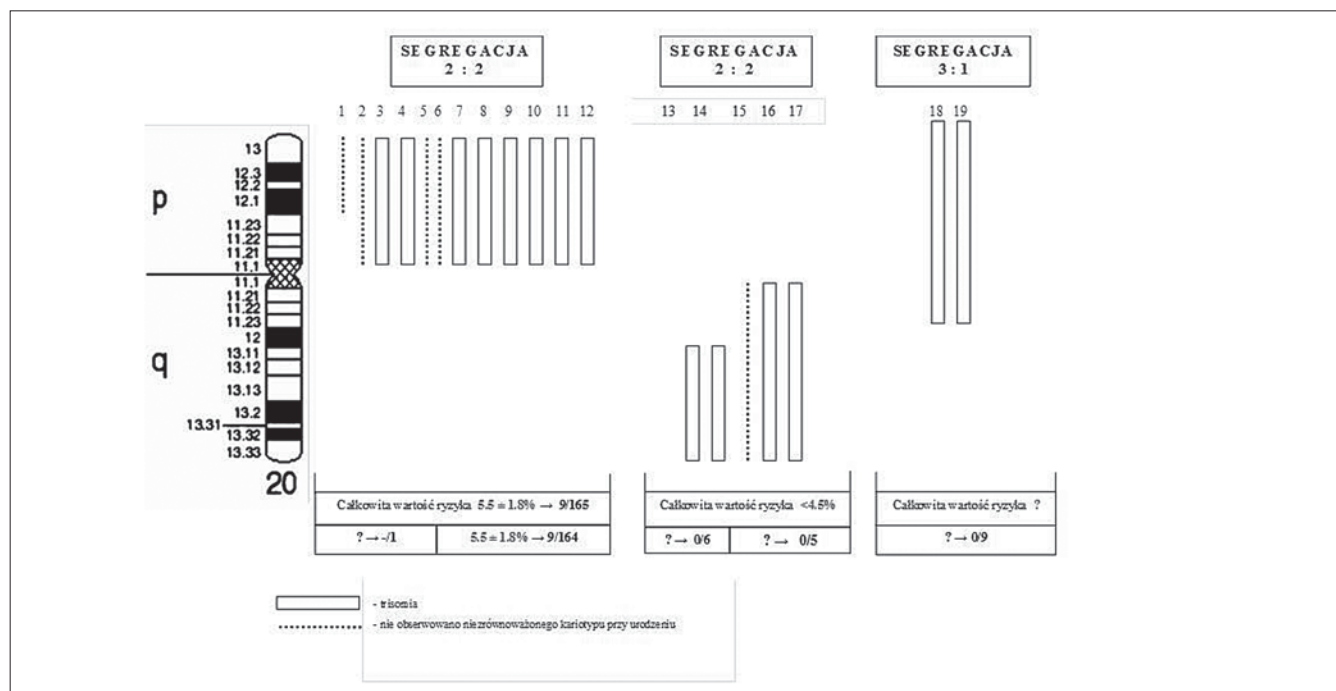
- 18 dzieci z niezrównoważonym kariotypem w formie trisomii 20p po segregacji 2:2 i rozdziale przyległym typu 1, (9 po korekcie oszacowania), jedna ciąża obumarła / wczesny zgon noworodka (jeden po korekcie oszacowania),

TCW-20p

Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w formie monosomii/trisomii 20p11→pter (po segregacji 2:2 i rozdziale przyległym typu 1) w przypadku nosicielstwa TCW MAT/PAT łącznie wynosiło 5,5±1,8% (9/164) (grupa ryzyka średniego), natomiast w przypadku nosicielstwa TCW MAT i TCW PAT oddzielnie, wynosiło odpowiednio 4,8±2,3% (4/84) (grupa ryzyka niskiego) i 4,9±2,8% (3/61)

Tabela I. Wyniki oszacowania prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem, ciąży obumarłej/wczesnego zgonu noworodka, poronień samoistnych i ryzyka wystąpienia niezrównoważonego kariotypu w diagnostyce prenatalnej po segregacji 2:2 i rozdziale przyległym typu 1 oraz po segregacji 3:1 u nosicieli TCW-20p i TCW-20q z uwzględnieniem płci nosiciela i punktu złamania na chromosomie 20.

Forma patologii	Płeć	Segregacja 2:2 krótkie ramię		Segregacja 2:2 długie ramię		Segregacja 3:1 długie ramię			
		segment 20p11→pter		segment 20q11→qter		segment 20q11→pter		Segmenty 20q	
		Wskaźnik	Wielkość	Wskaźnik	Wielkość	Wskaźnik	Wielkość	Wskaźnik suma	Wielkość suma
Dziecko z niezrównoważonym kariotypem przy urodzeniu	MAT	4/84	4.8±2.3%	0/5	?	0/9	?	0/14	
	PAT	3/61	4.9±2.8%	0/6	?	-	-	0/6	
	MAT?PAT?	2/19	10.5±6.7%	-	-	-	-	-	
	SUMA	9/164	5.5±1.8%	0/11	<4.5%	0/9	?	0/20	<2.6%
Ciąża obumarła/wczesny zgon noworodka	MAT	1/84	1.2±1.2%	-/20(<2.6%)					
	PAT	-/61	<0.8%						
	MAT?PAT?	-/19	<2.6%						
	SUMA	1/164	0.6±0.6%	-/20(<2.6%)					
Poronienia samoistne	MAT	27/84	32.1±5.1%	10/20(50±11.2%)					
	PAT	20/61	32.7±6%						
	MAT?PAT?	-/19	<2.6%						
	SUMA	47/164	28.6±3.5%	10/20(50±11.2%)					
Niezrównoważony kariotyp u dziecka w diagnostyce prenatalnej	MAT	2/2	?	-	-	-	-	-	-
	PAT	-	-	-	-	-	-	-	-
	MAT?PAT	-	-	-	-	-	-	-	-
	SUMA	2/2	?	-	-	-	-	-	-



Rycina 1. Dane cytogenetyczne 19 rodzinnych translokacji chromosomowych wzajemnych angażujących krótkie ramię chromosomu 20 (TCW – 20p) i długie ramię chromosomu 20 (TCW-20q) oraz wielkości prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z nie zrównoważonym kariotypem w zakresie określonej wielkości segmentu trisomicznego wyznaczonego przez położenie punktu złamania na chromosomie 20 z uwzględnieniem form segregacji (segregacja 2:2, rozdział przyległy typu 1; segregacja 3:1). Translokacje zostały ponumerowane od 1-19 [1-19].

(grupa ryzyka niskiego). W przypadku nieznanego pochodzenia rodzicielskiego TCW – wielkość prawdopodobieństwa oszacowano na $10,5 \pm 6,7\%$ (2/19) (grupa ryzyka wysokiego).

Ryzyko wystąpienia ciąży obumarłej/wczesnego zgonu noworodka na skutek wad rozwojowych w przypadku nosicielstwa TCW MAT/PAT wynosiło $0,6 \pm 0,6\%$ (1/164) (grupa ryzyka niskiego), nosicielstwa TCW MAT – $1,2 \pm 1,2\%$ (1/84) (grupa ryzyka niskiego), nosicielstwa TCW PAT poniżej $0,8\%$ (-/61) (grupa ryzyka niskiego), natomiast w przypadku nieznanego pochodzenia rodzicielskiego TCW wielkość ryzyka oszacowano poniżej $2,6\%$ (0/19).

Ryzyko wystąpienia poronień samoistnych w przypadku nosicielstwa TCW MAT/PAT wynosiło $28,6 \pm 3,5\%$ (47/164) (grupa ryzyka wysokiego), nosicielstwa TCW MAT – $32,1 \pm 5,1\%$ (27/84) (grupa ryzyka wysokiego), nosicielstwa TCW PAT – $32,7 \pm 6\%$ (20/61) (grupa ryzyka wysokiego), natomiast w przypadku nieznanego pochodzenia rodzicielskiego TCW wielkość ryzyka wynosiła poniżej $2,6\%$ (0/19).

TCW-20q

Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z nie zrównoważonym kariotypem w formie:

- monosomii/trisomii 20q11 → qter (po segregacji 2:2 i rozdziale przyległym typu 1) w przypadku nosicielstwa TCW MAT/PAT wynosiło poniżej $4,5\%$ (0/11) (grupa ryzyka niskiego),
- trisomii 20q11 → pter (po segregacji 3:1) - zbyt mała liczba danych do oszacowania prawdopodobieństwa (0/9),
- monosomii/trisomii 20q11 → qter oraz trisomii 20q11 → pter, łącznie, poniżej $2,6\%$ (0/20) (grupa ryzyka niskiego).

Ryzyko wystąpienia ciąży obumarłej/wczesnego zgonu na skutek wad w przypadku nosicielstwa TCW MAT/PAT wynosiło poniżej $2,6\%$ (0/20) - grupa ryzyka niskiego.

Ryzyko wystąpienia poronień samoistnych w przypadku nosicielstwa TCW MAT/PAT oszacowano na $50 \pm 11,2\%$ (10/20) – grupa ryzyka wysokiego.

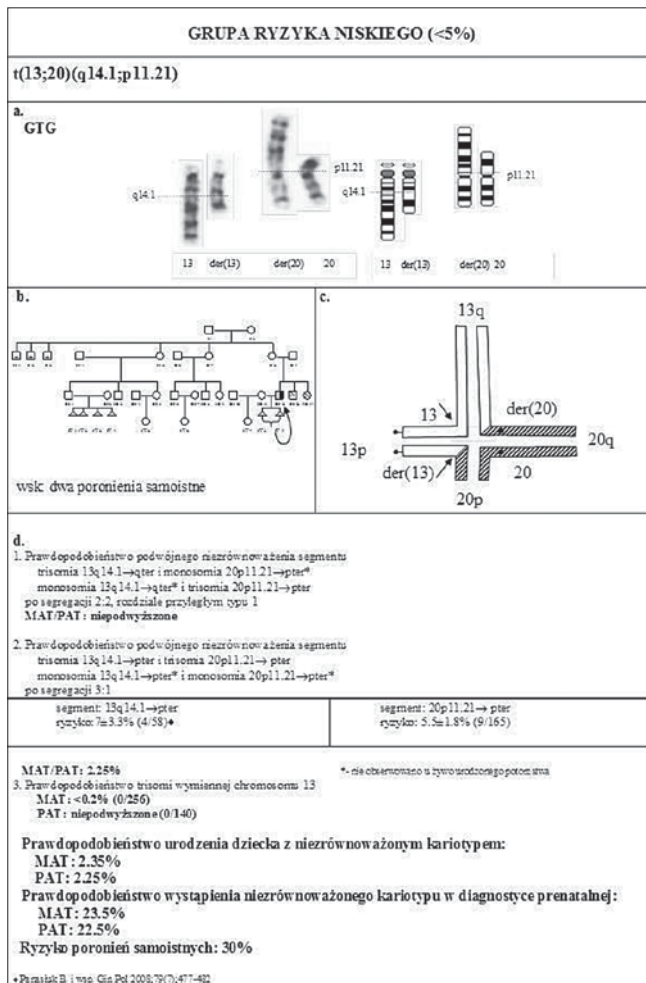
Wykorzystanie uzyskanych wskaźników do udzielenia porady genetycznej w przypadku nosicielstwa $t(13;20)(q14.1;p11.21)$.

Powodem zgłoszenia się rodziny do poradni genetycznej były dwa poronienia samoistne w 10 i 8 tygodniu ciąży. (Rycina 2b-IV;8, IV;9). Badania rodzinne wykazały translokację chromosomową wzajemną zrównoważoną $t(13;20)(q14.1;p11.21)$ u mężczyzny (Rycina 2a, 2b-III;12) oraz prawidłowy kariotyp u brata i siostry probanda. (Rycina 2b-III;13, III;14).

Analiza rodowodowa wykazała zwiększoną częstość występowania poronień samoistnych i ciąży obumarłych w rodzinie matki probanda. (Rycina 2b-IV;1-IV;4, II;1-II;3).

Ze względu na małą liczbę danych rodowodowych (cytogenetycznych) rodowód rodziny nie był wystarczający do określenia wielkości prawdopodobieństwa wystąpienia różnych form patologii ciąży, ani też urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi metodą bezpośrednią i dlatego zastosowano metodę analizy pośredniej z wykorzystaniem uzyskanych zgrupowanych danych dla rodzin nosicieli TCW-20p oraz opisane wcześniej dane dla rodzin nosicieli TCW-13q [11]. Translokację zakwalifikowano do translokacji ryzyka podwójnego nie zrównoważenia segmentów. Analiza skonstruowanego kwadriwalentu meiotycznego (Rycina 2c), jaki się tworzy u nosiciela $t(13;20)(q14.1;p11.21)$, i dane z piśmiennictwa dotyczące urodzeń dzieci z wadami rozwojowymi na skutek nie zrównoważenia kariotypu pod względem

Beata Stasiewicz-Jarocka et al. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych...



Rycina 1. Karta porady genetycznej nosicieli translokacji t(13;20)(q14.1;p11.21)

- Zapis translokacji. Pary chromosomów 13 i 20 zaangażowanych w translokację wraz z chromosomami homologicznymi, barwione metodą GTG z interpretacją punktów złamania wg ISCN (2009) na chromosomach prawidłowych i pochodnych (der).
- Rodowód rodziny zarejestrowanej z powodu niepowodzeń ciążowych
Legenda: ● ■ – nosiciel translokacji
- Schemat kwadriwalentu mejozytycznego z zaznaczeniem fragmentów ulegających niezrównoważeniu po segregacji 2:2 i rozdziale przyległym typu 1, segregacji 3:1.
- Prognozowanie prawdopodobieństwa wystąpienia różnych patologii ciąży wskutek niezrównoważonego kariotypu oraz wystąpienia niezrównoważonego kariotypu w diagnostyce prenatalnej.

segmentów zaangażowanych w tej translokacji i różnych form ich segregacji wykazała, że tylko niezrównoważenie w formie trisomii 13q14.1→pter i trisomii 20p11.21→pter po segregacji 3:1 i trisomii chromosomu 13 nie ogranicza przeżywalności do terminu porodu.

Wyniki oszacowania poszczególnych wskaźników przedstawiono na rycinie 2d. Prawdopodobieństwo wystąpienia niezrównoważonego kariotypu u potomstwa, w tej rodzinie w przypadku nosicielstwa PAT wynosiło 2,25% (grupa ryzyka niskiego). Ryzyko poronień oszacowano na około 30% (grupa ryzyka wysokiego), natomiast ryzyko w diagnostyce prenatalnej II trymestru na 22,5% (grupa ryzyka wysokiego).

Dyskusja

1. Wskaźniki prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi na skutek niezrównoważonego kariotypu

Zgromadzone dane rodowodowe 50 rodzin nosicieli TCW-20 umożliwiły opracowanie nowych wskaźników wielkości prawdopodobieństwa wystąpienia niezrównoważenia kariotypu u potomstwa nosicieli TCW-20p i TCW-20q oddzielnie.

Niezrównoważenie kariotypu 20p11.1→pter

W badaniach własnych wskaźnik prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w zakresie 20p11→pter w formie trisomii lub monosomii powstałej u potomstwa w wyniku tego samego mechanizmu rozdziału i segregacji rodzicielskich chromosomów mejozytycznych w rodzinach nosicieli TCW-20p oszacowano jako 5,5% (9/164) – grupa ryzyka średniego. Jest to wskaźnik około 4 razy niższy w porównaniu z danymi Stengel-Rutkowski i wsp., którzy dla nosicieli TCW-20p proponują wielkość prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi jako 20% (5/25) [8]. Należy podkreślić, że w badaniach własnych wskaźnik prawdopodobieństwa obliczono na podstawie większej liczby uzyskanych danych empirycznych w poszczególnych rodowodach w porównaniu do liczby danych opisanych przez Stengel-Rutkowski (164 ciąży w badaniach własnych i 25 ciąży w badaniach tych autorów) [8]. Różnice mogą wynikać nie tylko z innej liczebności, ale też z heterogenności obydwu grup różniących się położeniem punktu złamania w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 20. Może to w konsekwencji wpływać na zawartość genetyczną niezrównoważonego segmentu u potomstwa i prowadzić do ograniczenia czasu przeżycia do terminu porodu. Wiadomo, że im mniejszy segment chromosomowy ulega niezrównoważeniu w danej TCW tym wielkość prawdopodobieństwa jest wyższa [8].

W naszej pracy obserwowaliśmy jeden rodowód rodzin nosicieli TCW z położeniem punktu złamania w 20p12.1 oraz jedenaście rodowodów z położeniem punktu złamania w 20p11.1. Po wyłączeniu danych rodowodu rodzin nosicieli TCW z położeniem punktu złamania w 20p12.1 wielkość prawdopodobieństwa wyniesie 5,5% i może być wykorzystywana jako dane homogene dla rodzin nosicieli TCW angażujących segment 20p11.1→pter. W pracy zaś Stengel-Rutkowski i wsp. opisany był jeden rodowód rodzin nosicieli TCW z położeniem punktu złamania w 20p11.2 i pięć rodowodów rodzin nosicieli TCW z położeniem punktu złamania w 20p11.1 [8]. Z tego względu wyniki te różnią się od uzyskanych przez nas nie tylko z powodu mniejszej liczebności, ale również z heterogenności badanej grupy. Z uwagi na powyższe ilustrując praktyczne zastosowanie uzyskanych wyników do oszacowania wielkości prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w rodzinie nosiciela translokacji t(13;20)(q14.1;p11.21) wykorzystano dane własne.

Interesujące jest, że potomstwo z tak dużym niezrównoważeniem, obejmującym prawie całe krótkie ramię chromosomu 20, przeżywa do terminu porodu, zarówno w formie monosomii jak i trisomii. Klinicznie zespół częściowej monosomii 20p jak i zespół trisomii 20p jest od dawna znany i charakteryzuje się licznymi zmianami fenotypu zarówno morfologicznego jak i wadami rozwojowymi. Mogą one powstawać nie tylko jako wynik translokacji chromosomowej, ale także prostej delecji

Beata Stasiewicz-Jarocka et al. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych...

lub duplikacji chromosomów, czy też rekombinacji mejotycznej w wyniku inwersji pericentrycznej [13, 14, 15]. Przeżywalność dziecka z niezrównoważeniem w formie trisomii 20p11.2→pter i zmienionym fenotypem morfologicznym (twarz, palce i stopy, wada serca, niepełnosprawność intelektualna) obserwowano do 13 miesiąca. Natomiast monosomię 20p11.23→pter opisano u 6 letniej dziewczynki [15, 16].

Niezrównoważenie kariotypu 20q11→qter

W badaniach własnych wielkość prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w rodzinach nosicieli TCW-20q po segregacji 2:2 i rozdziale przyległym typu 1 była niska (<4.5%). Jak dotąd jest to jedyne opracowanie takiego wskaźnika. Z danych piśmiennictwa wynika, że do terminu porodu może przeżywać potomstwo z monosomią segmentu 20q13→qter [17]. Trisomię prawie całego długiego ramienia chromosomu 20, tj 20q11→qter z monosomią 8p23.1→pter opisano u noworodka z licznymi wadami rozwojowymi [18].

Niezrównoważenie kariotypu 20q11→cen→pter

U potomstwa nosicieli TCW z położeniem punktu złamania w 20q11 może powstać niezrównoważenie segmentu 20q11→cen→pter w formie trisomii, do której może dojść w wyniku segregacji 3:1 chromosomów mejotycznych. Jak dotąd obserwowano pojedyncze przypadki takiego niezrównoważenia zarówno w badaniach własnych jak i badaniach Stengel-Rutkowski [8]. Ponieważ nie obserwowano powtórzenia się tej formy niezrównoważenia u kolejnego potomstwa, aby określić wielkość wskaźnika należałoby uzyskać dane rodowodowe, cytogenetyczne i kliniczne w co najmniej 30 ciążach nosicieli tego typu TCW. Należy dodać, że niezrównoważenie kariotypu typu trisomii 20q11→cen→pter powstałe po segregacji 3:1 nie jest czynnikiem ryzyka ograniczającym przeżywalność dziecka do terminu porodu, bowiem Schinzel, jako pierwszy, opisał już w 1980r kilkuletnie dziecko z zaburzeniami fenotypu powstałymi z powodu niezrównoważenia kariotypu pojedynczego segmentu 20q11→cen→pter jako wynik translokacji chromosomowej matczynej t(13;20)(p11;q11) [19].

2. Inne czynniki wpływające na podwyższone prawdopodobieństwo wystąpienia wad rozwojowych u potomstwa

Dane empiryczne, które zgromadzono dla rodzin nosicieli TCW-20p umożliwiły określenie wartości ryzyka genetycznego urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oddzielnie dla nosicieli męskich (PAT) i żeńskich (MAT). Nie wykazano jednak różnic w wielkości ryzyka genetycznego w zależności od płci nosiciela, co potwierdzają dane z piśmiennictwa [11]. Z uwagi na obecność genów imprintingowych na chromosomie 20 należy sądzić, że liczebność zgromadzonego materiału nie jest jeszcze wystarczająca do udowodnienia tego wpływu, albo w danym materiale znalazła się jednakowa liczba osób z wpływem jednorodzicielskiej disomii matczynej i ojcowskiej [20]. Zgodnie z bazą danych o genach imprintingowych na chromosomie 20 jak dotąd wykazano, że ekspresja co najmniej dziewięciu genów zależy od pochodzenia rodzicielskiego (PAT i MAT) [20]. Należy się zatem spodziewać, że zmiany fenotypowe u nosicieli TCW-20 mogą być spowodowane naprawą stanu trisomicznego zygoty tzw. trisomią wymienną powstałą po segregacji 3:1.

Ten sam mechanizm może powodować wystąpienie homozygotyczności nosicielstwa genu recesywnego na chromosomie 20 i jego kliniczne konsekwencje [1].

3. Wskaźniki ryzyka różnych form patologii ciąży

Ryzyko ciąży obumarłej/wczesnego zgonu noworodka, zarówno w rodzinach nosicieli TCW-20p jak i w rodzinach nosicieli TCW-20q, było niskie i wynosiło odpowiednio 0,6% i poniżej 2,6%. Natomiast ryzyko poronień samoistnych oszacowano jako wysokie, zarówno w rodzinach nosicieli TCW-20p (około 28%) jak i w rodzinach nosicieli TCW-20q (ok. 50%). Na podstawie uzyskanych powyżej wartości stwierdzono, że wysokie ryzyko poronień dla nosicieli TCW-20, wiązało się ze średnim lub niskim prawdopodobieństwem urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oraz niskim prawdopodobieństwem wystąpienia ciąży obumarłych lub wczesnych zgonów noworodków. Wyniki te są porównywalne z danymi z piśmiennictwa. Podobne zależności obserwowano w przypadku innych chromosomów [8].

Obecność różnych form patologii ciąży w analizowanych rodowodach może wskazywać, że niezrównoważenie kariotypu u nosicieli TCW-20 może być czynnikiem ryzyka ograniczonej i zmiennej przeżywalności potomstwa do terminu porodu. Ponieważ nie dysponowano wynikami badań kariotypu w materiale z poronień samoistnych, ani w przypadku ciąż obumarłych, nie uzyskano bezpośredniego dowodu na to, które formy niezrównoważonego kariotypu, powstające w wyniku segregacji mejotycznej, częściej prowadzą do wad letalnych powodujących obumieranie dziecka *in utero* i w konsekwencji do obserwowanych patologii ciąży. Można je przewidywać na podstawie badań profilu mejotycznego plemników lub wyników PGD [2, 3].

Analiza segregacyjna chromosomów plemnikowych może dostarczyć informacji o formach niezrównoważenia kariotypu, które mogą powstać u nosiciela danej TCW. Należy dodać, że nie jest to równoznaczne z informacją, których form niezrównoważenia można spodziewać się u potomstwa po urodzeniu z uwagi na ograniczoną przeżywalność *in utero* potomstwa z pewnymi formami niezrównoważonego kariotypu od poczęcia do terminu porodu. Z tego względu prognozowanie wystąpienia niezrównoważonego kariotypu przy urodzeniu wymaga oceny danych empirycznych w poszczególnych rodzinach nosicieli indywidualnych TCW w zakresie częstości występowania poronień samoistnych, ciąż obumarłych i wczesnych zgonów noworodków oraz urodzenia dzieci z wadami rozwojowymi z uwagi na zmienność czasu przeżycia tak jak zaprezentowano w niniejszej pracy.

4. Przykład porady genetycznej z wykorzystaniem opracowanych wskaźników.

Wykorzystując uzyskane dane wskaźników prawdopodobieństwa pojedynczych segmentów chromosomowych, które mogą być niezrównoważone u potomstwa w rodzinie nosiciela translokacji t(13;20)(q14.1;p11.21) metodą pośrednią ustalono, że prawdopodobieństwo urodzenia potomstwa z niezrównoważonym kariotypem może być niskie – ok. 2,25%.

Należy dodać, że to oszacowanie jest obciążone pewnym błędem z uwagi na różnicę w położeniu punktu złamania w podprążku 20p11.21, a nie 20p11.1 z danych rodowodowych wykorzystanych do oszacowania podobnie jak dla segmentu 13q14 w porównaniu do 13q14.1. Krótsze segmenty mogą wpływać na nieco wyższą wielkość wskaźnika tego oszacowania z uwagi na

Beata Stasiewicz-Jarocka et al. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych...

zawartość genetyczną tych segmentów.

Wielkość ryzyka poronień określono jako wysokie (ok. 30%). Zwraca uwagę, że dane empiryczne widoczne na rodowodzie mogłyby wskazywać na ten związek, jednak przekazanie tych danych konsultowanej rodzinie powinno być opatrzone pewnymi zastrzeżeniami. Należałoby przy każdej kolejnej utracie ciąży zbadać kariotyp poronionego płodu, co bardziej uwiarygodniłoby te dane. Z drugiej strony brak badania kariotypu u innych członków rodowodu z obciążeniem występowania poronień samoistnych utrudnia interpretację, ale nie wyklucza możliwości ich występowania w związku z rodzinnym nosicielstwem unikatowej, dotychczas nie opisananej w piśmiennictwie TCW-20.

Wnioski

1. Wskaźniki prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem jak też wskaźniki ryzyka wystąpienia badanych form patologii ciąży wykazują różnice w zależności od pochodzenia i wielkości segmentu chromosomu 20.
2. Nie stwierdzono różnic w wielkości poszczególnych wskaźników w zależności od płci nosiciela.

Podziękowania

Praca finansowana z projektu prac statutowych Białystok – UMB N 3 06 781.

Autorzy dziękują ośrodkom genetycznym za udostępnienie danych rodowodowych – Centrum Zdrowia Matki Polki, Dział Genetyki Medycznej – kierownik: dr hab. n. med. Lucjusz Jakubowski (rodowód nr 41) i Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic (rodowód nr 40).

9. Midro A, Panasiuk B, Stasiewicz-Jarocka B, [et al.]. Risk estimates for carriers of chromosome reciprocal translocation t(4;9)(p15.2;p13). *Clin Genet.* 2000, 58, 153-155.
10. Midro A, Stasiewicz-Jarocka B. Określanie prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych. Część II. Analiza rodowodowa. Grupy indywidualnego ryzyka genetycznego nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych. *Diag Lab.* 2001, 37 (Supl.1), 69-76.
11. Panasiuk B, Dawidowska W, Stasiewicz-Jarocka B, [et al.]. Probability rates for different pregnancy outcomes in carriers of reciprocal chromosomal translocations involving chromosome 13. *Ginekol Pol.* 2008, 79, 477-482.
12. Stene J, Stengel-Rutkowski S. Genetic risks of familial reciprocal and robertsonian translocations carriers. In: *Cytogenetics of Mammalian Autosomal Rearrangements.* Ed. Daniel A. New York: Alan R. Liss Inc. 1988, 1-54.
13. Kalousek D, Thérien S. Deletion of the short arms of chromosome 20. *Hum Genet.* 1976, 34, 89-92.
14. Franche U. Partial duplication 20p. In *New Chromosomal Syndromes.* Ed. Yunis J. New York: Academic Press, 1977.
15. Kang J, Park M, Cheon C, [et al.]. A case of partial trisomy 20p resulting from meiotic recombination of a maternal pericentric inversion. *Ann Lab Med.* 2012, 32, 91-94.
16. Shohat M, Herman V, Melmed S, [et al.]. Deletion of 20p11.23→pter with normal growth hormone-releasing hormone genes. *Am J Med Genet.* 1991, 39, 56-63.
17. Fraisse J, Bertheas M, Frère F, [et al.]. Partial monosomy 20q: a new syndrome. Regional assignment of the adenosine deaminase (ADA) locus on 20q13.2. *Ann Genet.* 1981, 24, 216-219.
18. Pierquin G, Herens C, Dodinval P, [et al.]. Partial trisomy 20q due to paternal t(8;20) translocation. Case report and review of the literature. *Clin Genet.* 1988, 33, 386-389.
19. Schinzel A. Trisomy 20pter to q11 in a malformed boy from a t(13;20)(p11;q11) translocation-carrier mother. *Hum Genet.* 1980, 53, 169-172.
20. www.geneimprint.com/site/genes-by-species.Homo+sapiens

Piśmiennictwo

1. Gardner R, Sutherland G, Shaffer L (eds): *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling* (fourth edition), Chapter 4: Deriving and using a risk figure. *Oxford University Press, Inc.*, 2012, 59-64.
2. Midro A, Wiland E, Panasiuk B, [et al.]. Risk evaluation of carriers with chromosome reciprocal translocation t(7;13)(q34;q13) and concomitant meiotic segregation analyzed by FISH on ejaculated spermatozoa. *Am J Med Genet.* 2006, 140, 245-256.
3. Wiland E, Midro A, Panasiuk B, Kurpisz M. The analysis of meiotic segregation patterns and aneuploidy in the spermatozoa of father and son with translocation t(4;5)(p15.1;p12) and the prediction of the individual probability rate for unbalanced progeny at birth. *J Androl.* 2007, 28, 262-272.
4. Stasiewicz-Jarocka B, Haus O, van Assche E, [et al.]. Genetic counselling in carriers of reciprocal chromosomal translocations involving long arm of chromosome 16. *Clin Genet.* 2004, 66, 189-207.
5. Midro A, Stengel-Rutkowski S, Stene J. Experiences with risk estimates for carriers of chromosomal reciprocal translocations. *Clin Genet.* 1992, 41, 113-122.
6. Midro A, Stasiewicz-Jarocka B. Określanie prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych. Część I. Diagnostyka cytogenetyczna translokacji. *Diag Lab.* 2001, 37 (Supl.1), 59-67.
7. Panasiuk B, Ušinsienė R, Kostyk E, [et al.]. Genetic counselling in carriers of reciprocal chromosomal translocation involving short arm of chromosome X. *Ann Génét.* 2004, 47, 11-28.
8. Stengel-Rutkowski S, Stene J, Gallano P. Risk estimates in balanced parental reciprocal translocations. *Monographie des Annales de Genetique, Paris : Expansion Scientifique Francaise,* 1988.