

# Antepozíció testvérekben észlelt malignus hematológiai betegségekben

*A 34 éves Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei leukaemia/lymphoma regiszter adataiból levonható következtetések*

Jakó János dr. ■ Szerafin László dr.

Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Jósa András Oktatókórház, Hematológiai Osztály, Nyíregyháza

**Bevezetés:** A szerzők korábbi közleményei óta nem jelent meg a malignus hematológiai betegségek családon belüli halmozódásával kapcsolatos újabb hazai tanulmány.

**Célkitűzés:** A testvérekben tapasztalt betegségtársulások adatainak részletes elemzése.

**Módszer:** A szerzők az elmúlt 34 év alatt Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében 86 családban észlelték hematológiai malignitások familiáris előfordulását. Familiáris eseteik közül 19 társulás testvérekben fordult elő.

**Eredmények:** A 18 kettős és egy hármas társulás miatt az elemzett társulások száma 21 volt, amelyek mindegyikében a fiatalabb testvér betegsége jelentkezett fiatalabb életkorban. Az antepozíció átlaga 10,8 (1–33) évnek, a medián antepozíció 10 évnek adódott.

**Következtetés:** Az egyenes ági és oldalági leszármazottakban már korábban tapasztalt anticipáció mellett joggal merül fel a fiatalabb testvéreket érintő antepozíció lehetősége is. Hasonló megfigyeléssel a rendelkezésre álló irodalomban nem találkoztak.

Orv Hetil. 2017; 158(33): 1283–1287.

**Kulcsszavak:** familiáris hematológiai malignitások, testvérekben észlelt betegségtársulások, anticipáció, antepozíció, Szabolcs-Szatmár-Bereg megye

## Anteposition in malignant hematologic diseases of siblings in Szabolcs-Szatmár-Bereg county, Hungary

### *Analysis of data of a 34-year period*

**Introduction:** In their previous works, the authors reported findings from familial hematologic malignancies in Szabolcs-Szatmár-Bereg county, Hungary. So far there are no other studies on this topic available in Hungary.

**Aim:** Detailed analysis of epidemiologic features of hematologic malignancies of siblings.

**Method:** During a 34-year period (between January 1, 1983 and December 31, 2016), 86 families with hematologic malignancies were recorded in Szabolcs-Szatmár-Bereg county. Among them, 19 cases of the affected siblings were registered.

**Results:** In one family there were three sisters with polycythaemia vera, hence the number of analysed disease associations was 21. In all of the 21 cases, the younger sibling's disease developed earlier. The average anteposition was 10.8 (1–33) years (median: 10 years).

**Conclusion:** The anticipation was earlier observed in multigeneration hematological malignancies between direct and collateral descendants. On the basis of the above data, anteposition of the disease was observed in younger siblings.

**Keywords:** familial malignant blood diseases, hematologic malignancies in siblings, anticipation, anteposition, Szabolcs-Szatmár-Bereg county, Hungary

Jakó J., Szerafin L. [Anteposition in malignant hematologic diseases of siblings in Szabolcs-Szatmár-Bereg county, Hungary. Analysis of data of a 34-year period]. Orv Hetil. 2017; 158(33): 1283–1287.

(Beérkezett: 2017. június 21.; elfogadva: 2017. július 13.)

## Rövidítések

AML = akut myeloid leukaemia; CLL = krónikus lymphoid leukaemia; CML = krónikus myeloid leukaemia; MH = Hodgkin-kór; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; PV = polycythaemia vera; WM = Waldenström-macroglobulinaemia

A familiaritás kérdésével kapcsolatos fontosabb fogalmakat, azok pontos tartalmát, jelentését korábbi közleményünkben már ismertettük [1]. Most csupán röviden emlékeztetünk a lényegre.

Az *anticipáció* az egymást követő generációkban megjelenő ugyanazon betegség egyre súlyosabb megjelenési formáját és/vagy egyre fiatalabb korban történő manifesztációját jelenti. Legelőször az örökletes neurológiai betegségek körében ismerték fel. Malignus hematológiai kórképek familiáris megjelenése (azaz legalább két megbetegedés egyazon családon belüli jelentkezése) esetén elsőként *Horwitz és mtsai* hívták fel a figyelmet az anticipációra [2, 3]. Az *anteponozíció* kifejezés viszont arra utal, hogy a második vagy harmadik generációban jelentkező betegség – függetlenül megjelenési formájának súlyosságától – fiatalabb korban manifesztálódik, mint az első generációt képviselő betegsége. Bár az általánosan elfogadott meghatározás értelmében a fiatalabb életkorban történő manifesztáció önmagában is kimeríti az anticipáció kritériumát, ennek ellenére a megbetegedés fiatalabb életkorban tapasztalt megjelenésére, véleményünk szerint, helyesebb az egyértelmű anteponozíció kifejezést használni.

A malignus hematológiai betegségek családon belüli előfordulása a leíró epidemiológia meglehetősen mostohán kezelt területe hazánkban. Magunk az egyenes ági és oldalági leszármazottakban észlelt betegségtársulásokból levonható következtetéseinket az 1983 és 2000 közötti tizenhét év adatai alapján 2002-ben ismertettük [1]. Jelenlegi munkánkban a testvérekben felismert hematológiai malignitások fontosabb adatait elemezzük. Célunk, hogy felhívjuk a figyelmet e nem gyakori előfordulási forma genetikai kutatásokat is lehetővé tevő jelentőségére, egyszersmind egy érdeklődésre számot tartható, eddig még nem publikált újabb felismerésünkre.

## Módszer

Az elmúlt 34 év alatt (1983. január 1. és 2016. december 31. között) 86 esetben észleltük megyénkben malignus hematológiai betegségek családon belüli megjelenését. Adatgyűjtő munkánk során azokat a betegségtársulásokat vettük figyelembe, amelyekben legalább az egyik érintett családtag Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei lakos volt, és legalább egyikük betegsége az említett 34 éves megfigyelési időszakban került felismerésre. Ha a beteg valamelyik családtagjának betegségét más intézményben állapították meg vagy 1983 előtt ismerték fel, hivatalos dokumentumok (zárójelentések, szövettani leletek) be-

## 1. táblázat | A társulások rokonsági kapcsolat szerinti megoszlása

Rokonsági kapcsolat	Érintett családok száma
Nagyszülő-unoka	5
Szülő-gyermek	36*
Nagybácsi/nagynéni-unokaöcs/ unokahúg	13
Testvér	19**
Unokatestvér	5
Férfj-feleség	8
<b>Összesen</b>	<b>86</b>

\*35 szülő egy-egy és egy szülő két gyermeke miatt összesen 37 társulás.

\*\*Egy három testvért érintő társulás miatt összesen 21 társulás.

szerezése és gondos tanulmányozása után tekintettük csak a familiáris előfordulást bizonyítottnak. A rokonok betegségét illetően pusztán anamnesztikus adatokra nem támaszkodtunk.

## Eredmények

A 86, családon belüli betegségtársulás rokonsági kapcsolat szerinti megoszlását az *1. táblázatban* ismertetjük.

A többes társulások miatt az elemzett familiáris esetek száma valójában 89 volt. (A házaspárokból megjelenő malignus hematológiai betegségek familiáris volta vitatható, csupán tájékoztatás céljából szerepelnek összeállításunkban.)

A testvérekben észlelt betegségtársulások fontosabb adatait a *2. táblázat* tartalmazza.

A 18 testvérpárban és a három testvért magában foglaló kis csoportban megjelenő betegség összesen 21 társulás adatainak az elemzésére adott lehetőséget. Közülük tizenháromban azonos (nyolcban CLL-CLL, négyben PV-PV, egyben MH-MH), nyolcban különböző (két esetben AML-NHL, ugyancsak kettőben CLL-NHL, míg egy-egy esetben AML-CLL, CML-CLL, CLL-PV és WM-NHL) hematológiai malignitások társulását tapasztaltuk. Az utóbbiak között egy testvérpárban a fiatalabb testvér betegsége (AML vs. NHL), kettőben az idősebbé (AML vs. NHL, illetve AML vs. CLL) volt kétséget kizáróan magasabb malignitású, a többiben a betegségek malignitását illetően meggyőző különbség nem mutatkozott.

A fiatalabb testvér betegsége mind a 21 esetben fiatalabb korban jelentkezett, mint az idősebbé. Az anteponozíció átlagos mértéke 10,8 (1–33) évnek, a medián anteponozíció 10 évnek adódott. Azonos és különböző malignitások társulása esetén az átlagot illetően lényeges különbséget nem tapasztaltunk (11,2, illetve 10,1 év), a medián anteponozíció mindkét esetben azonos (10 év) volt.

2. táblázat | Malignus hematológiai betegségek testvérekben

A betegek (testvérek)				
Neme	Születési éve	Betegsége	A betegség felismerésének éve	Életkor (év) a betegség felismerésekor
Férfi	1905	CLL	1981	76
Nő	1907	CLL	1982	75
Férfi	1925	PV	1993	68
Nő	1943	PV	1978	35
Férfi	1907	CLL	1990	83
Nő	1917	CLL	1993	76
Nő	1937	AML	1996	59
Férfi	1943	NHL	1996	53
Nő	1928	AML	1999	71
Nő	1931	CLL	1982	51
Nő	1973	MH	1999	26
Férfi	1975	MH	1991	16
Férfi	1945	CLL	1999	54*
Nő	1947	NHL	1996	49*
Férfi	1928	PV	2000	72
Nő	1935	PV	1997	62
Nő	1940	PV	1990	50
Férfi	1925	CLL	2000	75
Férfi	1938	CLL	1995	57
Nő	1927	NHL	2002	75
Férfi	1929	AML	2000	71
Férfi	1933	CLL	2003	70
Férfi	1937	CLL	1992	55
Férfi	1926	CLL	2005	79
Nő	1928	NHL	1994	66
Férfi	1940	CLL	2006	66
Nő	1946	CLL	2007	60
Nő	1938	CLL	2001	63
Férfi	1946	CLL	2008	62**

A betegek (testvérek)				
Neme	Születési éve	Betegsége	A betegség felismerésének éve	Életkor (év) a betegség felismerésekor
Nő	1931	CLL	2009	78
Férfi	1932	CLL	2004	72***
Férfi	1962	CLL	2012	51
Nő	1972	PV	2012	39
Férfi	1938	CLL	2014	75
Nő	1940	CLL	2010	70
Nő	1946	WM	2015	69
Nő	1949	NHL	2007	58
Férfi	1947	CML	2016	69
Férfi	1951	CLL	2011	59

\*Anyja: CLL.

\*\*Cc. testis (1997).

\*\*\*Cc. planocell. cutis (2005, 2008), cc. prostatae (2007).

## Megbeszélés

Tizennyolc év adatait elemző korábbi közleményünkben a szülő-gyermek betegségtársulásokban tapasztalt antepozíció mértéke 27,6 (3–60) év (medián: 26 év), nagyszülő-unoka betegsége esetén 42,0 (41–43) év (medián: 43 év), míg nagybácsi/nagynéni-unokaöcs/unokahúg társulások esetén 27,0 (6–41) év (medián: 27 év) volt. Az antepozíció azonos és különböző hematológiai malignitások társulása esetén egyaránt megmutatkozott [1]. A jelenlegi, 34 év adatain alapuló felmérésünkben az antepozíció átlaga ugyanezekben a csoportokban 24,5 (2–60), 41,4 (21–56), illetve 21,8 (4–42) évnek, a medián antepozíció 25, 43, illetve 22 évnek adódott.

A testvérekben észlelt malignus hematológiai betegségek adatait huszonegy év tapasztalatai alapján 2004-ben ismertettük [4]. Már akkor felvetettük annak a lehetőségét, hogy antepozíció testvérek betegsége esetén is mutatkozhat. Most a huszonegy testvérpár mindegyikében tapasztalt antepozíció határozottan megerősíti ezt a feltételezést.

Testvérekben megfigyelt familiáris előfordulásról beszámoló hazai közleménnyel eddig csupán egy esetben találkoztunk, amelyben *Fazekas és mtsai* 1976-ban három CLL-es testvér esetét ismertették [5]. Jóllehet nem tettek említést róla, a három familiáris megnyilvánulásból kettőben 13, illetve öt éves antepozíció mutatkozott. A külföldi irodalomban is csupán néhány olyan – azonos hematológiai malignitás testvérekben tapasztalt előfordulásával kapcsolatos – esetismertetést találtunk, amely-

ben a közölt adatok alapján a fiatalabb testvérré vonatkozó antepozíciót fel tudtuk fedezni [6–11].

Munkánk szempontjából értékes adatokra bukkantunk viszont *Wiernik és mtsai* két összefoglaló közleményében [12, 13]. Az előbbiben az irodalomban addig közölt és saját familiáris NHL-es, az utóbbiban hasonló csoportosításban familiáris CLL-es betegek adatait tekintik át. A közreadott adatokat elemezve familiáris NHL-ben három testvérpárban tudtunk antepozíciót kideríteni, egy esetben az idősebb testvér betegsége jelentkezett egy évvel fiatalabb korban, egy másikban mindkét testvérré azonos életkorban manifesztálódott. Familiáris CLL-ben kilenc testvérpárban derült ki antepozíció, egy esetben az idősebb testvér betegsége egy évvel fiatalabb korban jelentkezett, míg ugyancsak egyben azonos életkorban. (Itt említjük meg, hogy az ismertett familiáris esetek többsége szülő-gyermek betegségtársulás volt, a testvérek betegsége esetén pedig a megadott adatokból ritkán lehetett megállapítani fiatalabb vagy idősebb voltukat.)

Az idősebb testvér fiatalabb korban jelentkező betegségére a már említett familiáris NHL- és CLL-esetek mellett CML-társulás esetén is találtunk példát [14].

Egyetlen olyan összefoglaló közleményre bukkantunk csupán, amely kizárólag testvérekben jelentkező hematológiai malignitással (familiáris CLL) foglalkozik [15]. Bár életkori adatokat nem tartalmaz, és emiatt jelenlegi munkánk szempontjából érdektelen, mégis említést érdemel, miután a 122 CLL-es testvérpár nemek szerinti megoszlását vizsgálva azt találták, hogy a férfi-férfi és a nő-nő társulások a várhatónál statisztikailag nagyobb, míg a férfi-nő társulások annál kisebb arányban fordultak elő. Saját, jóval kisebb esetszámú beteganyagunkban hasonlóan sem a nyolc CLL-es, sem az összes társulást elemezve nem tudtunk megfigyelni, nagy többségükben – 21-ből 15 esetben – férfi-nő társulások voltak.

A familiaritással, ezen belül az anticipáció kérdésével foglalkozó újabb munkák többsége különféle genetikai vizsgálatok eredményeiből levonható következtetéseket ismertet [16–20].

A bennük ritkán előforduló, testvérekre vonatkozó adatok nem annyira részletesek, hogy megbízható alapul szolgálhatnának az esetleges antepozíció megállapításához.

A szerzők többsége egyetért abban, hogy a familiáris esetek kialakulásában öröklött hajlam és káros környezeti tényezők együttes hatása játszik döntő szerepet. Az egyenes ági és oldalági leszármazottakban a második és/vagy harmadik generációban tapasztalható antepozíció magyarázatoként a hajlam öröklődését tételezik fel, a genetikai ártalom mibenlétét illetően azonban egységes álláspont nem ismeretes. Annak alapján, hogy az anticipáció egyenes ági és oldalági leszármazottakban, azonos és különböző hematológiai malignitások családon belüli társulása esetén egyaránt megmutatkozik, valamennyi esetre érvényes közös genetikai ártalmat kell magyará-

zatként feltételeznünk. Joggal vetődik fel a kérdés, hogy mi lehet a „közös nevező”? Figyelemre méltóak ebből a szempontból *Rumi és mtsai* megfigyelései [21]. Familiáris krónikus myeloproliferatív betegségekben szenvedő 35 család 75 érintett tagját vizsgálták. A második generáció tagjai szignifikánsan fiatalabbak voltak a diagnózis idején, mint az első generációhoz tartozók. A már jól ismert antepozíció mellett ugyanakkor azt is kimutatták, hogy a második generáció tagjaiban (a gyermekekben) szignifikánsan rövidebb telomerek fordultak elő, mint az első generációban (a szülőknél). Ma már tudjuk, hogy a túlzott telomerrövidülés telomerdiszfunkcióhoz, genominstabilitáshoz vezet, ami klinikailag tumoros folyamat kialakulásában vagy a már meglévő tumor progressziójában nyilvánulhat meg. Mindez a hematológiai malignitásokra is érvényes [22, 23]. *Blackburn és mtsai* 55 familiáris hematológiai malignitás retrospektív vizsgálata során nyert eredményeiket összehasonlították a nem familiáris hematológiai malignitásban szenvedők és egészséges kontrollok vizsgálata révén nyert adatokkal. Megállapították, hogy a familiáris és nem familiáris hematológiai malignitásokban egyaránt jelentős telomerrövidülés észlelhető, és a telomerrövidülés öröklődik [24].

A testvérekben észlelt antepozíció szempontjából nem érdektelenek azok a betegségtársulások, amelyekben a testvérek betegsége mellett az egyik, ritkábban mindkét szülő betegsége is igazolható. Saját anyagunkban egy esetben tapasztaltuk CLL-es anya két gyermekének betegségét (CLL-NHL), hasonló familiáris társulásra azonban irodalmi adatok is utalnak [10, 12, 13]. Ezekben az esetekben joggal tételezhető fel, hogy a beteg szülőben kialakult telomerrövidülés öröklődött, ami az utódokban a betegség kialakulása szempontjából fokozott hajlamot idézett elő. Jóllehet a testvérekben megjelenő hematológiai malignitások nagy többségében a szülők manifeszt betegségről nem tudunk, ennek ellenére nem zárható ki, hogy a gyermekek rövid telomereket örököltek, s hogy a szülő életkorának előrehaladtával, a második (vagy a harmadik) gyermek fogantatásakor még rövidebb telomerek öröklődtek át, mint az első gyermek esetében. A rövidebb telomerek okozta kifejezettebb genominstabilitás magyarázhatja a később született, fiatalabb testvérben fiatalabb életkorban jelentkező betegséget.

Epidemiológiai megfigyeléseink egy újabb, eddig még részletesen nem ismertett familiáris betegségtársulásban, testvérekben tapasztalható antepozícióra hívják fel a figyelmet. Az ugyanazon generáció tagjaiban megmutató antepozíció pontos okának a felderítése célzott genetikai vizsgálatok feladata.

## Következtetés

A testvérekben következetesen észlelt antepozíció merőben új megállapítás, erre vonatkozó irodalmi adattal nem találkoztunk. A 21 testvérpárban tapasztalt, azonos és különböző hematológiai malignitások társulása esetén

egyaránt megfigyelhető antepozíció pontos okát, a magyarázataként elméletileg felvethető telomerrövidülés lehetséges kóroki szerepét célzott genetikai vizsgálatok tisztázhatják.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* A közlemény összeállításában és megírásában mindkét szerző részt vett. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- Jakó J, Szerafin L, Nagy P, et al. Anticipation in familial malignant haematologic diseases (epidemiologic observations) [Anticipáció familiáris malignus hematológiai kórképekben.] *Orv Hetil.* 2002; 143: 1887–1891. [Hungarian]
- Horwitz M, Sabath DE, Smithson WA, et al. A family inheriting different subtypes of acute myelogenous leukemia. *Am J Hematol.* 1996; 52: 295–304.
- Horwitz M, Goode EL, Jarvik GP. Anticipation in familial leukemia. *Am J Hum Genet.* 1996; 59: 990–998.
- Jakó J, Szerafin L, Nagy P. Malignant haematologic diseases in siblings. [Malignus hematológiai betegségek testvérekben.] *Magy Belorv Arch.* 2004; 57: 78–82. [Hungarian]
- Fazekas T, Tóth S, Bodor F. Familial chronic lymphocytic leukemia. [Familiáris idült lymphoid leukaemia.] *Orv Hetil.* 1976; 117: 2123–2125. [Hungarian]
- Wyllin RF, Greene MH, Palutke M, et al. Hairy cell leukemia in three siblings: An apparent HLA-linked disease. *Cancer* 1982; 49: 538–542.
- Haim N, Cohen Y, Robinson E. Malignant lymphoma in first-degree blood relatives. *Cancer* 1982; 49: 2197–2200.
- Milligan DW, Stark AN, Bynoe AG. Hairy cell leukemia in two brothers. *Clin Lab Hematol.* 1987; 9: 321–325.
- Ward FT, Baker J, Krishnan J, et al. Hairy cell leukemia in two siblings. A human leukocyte antigen-linked disease? *Cancer* 1990; 65: 319–321.
- Smith ML, Cavenagh JD, Lister TA, et al. Mutation of CEBPA in familial acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2403–2407.
- Hahn CN, Ross DM, Fend J, et al. A tale of two siblings: two cases of AML arising from a single pre-leukemic DNMT3A mutant clone. *Leukemia* 2015; 29: 2101–2104.
- Wiernik PH, Wang SQ, Hu XP, et al. Age of onset evidence for anticipation in familial non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2000; 108: 72–79.
- Wiernik PH, Ashwin M, Hu XP, et al. Anticipation in familial chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2001; 113: 407–414.
- Caocci G, Atzeni S, Vacca A, et al. Familial occurrence of chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 854–856.
- Sellick GS, Allinson R, Matutes E, et al. Increased sex concordance of sibling pairs with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2004; 18: 1162–1163.
- Wiernik PH. Familial leukemias. *Curr Treat Options Oncol.* 2015; 16: 1–11.
- Lewinsohn M, Brown AL, Weinel LM, et al. Novel germ line DDX41 mutations define families with a lower age of MDS/AML onset and lymphoid malignancies. *Blood* 2016; 127: 1017–1023.
- Feurstein S, Drazer MW, Godley LA. Genetic predisposition to leukemia and other hematologic malignancies. *Semin Oncol.* 2016; 43: 598–608.
- Hamadou WS, Bourdon V, Gaildrat P, et al. Mutational analysis of JAK2, CBL, RUNX1, and NPML1 genes in familial aggregation of hematological malignancies. *Ann Hematol.* 2016; 95: 1043–1050.
- Hamadou WS, Bourdon V, Létard S, et al. Familial hematologic malignancies: new IDH2 mutation. *Ann Hematol.* 2016; 95: 1943–1947.
- Rumi E, Passamonti F, Della Porta MG, et al. Familial chronic myeloproliferative disorders: clinical phenotype and evidence of disease anticipation. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5630–5635.
- Jones CH, Pepper C, Baird DM. Telomere dysfunction and its role in haematological cancer. *Br J Haematol.* 2012; 156: 573–587.
- Shammas MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 28–34.
- Blackburn NB, Charlesworth JC, Marthick JR, et al. A retrospective examination of mean relative telomere length in the Tasmanian Familial Hematological Malignancies Study. *Oncol Rep.* 2015; 33: 25–32.

(Jakó János dr.,  
Nyíregyháza, Lukács Ödön utca 4., 4400  
e-mail: jakojanosdr@gmail.com)

## Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a [www.akkrt.hu](http://www.akkrt.hu) honlapon (Folyóirat Szerzőknek, Különnyomat menüpont alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article ([www.openart.com](http://www.openart.com)).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a [hirdetes@akkrt.hu](mailto:hirdetes@akkrt.hu) címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.