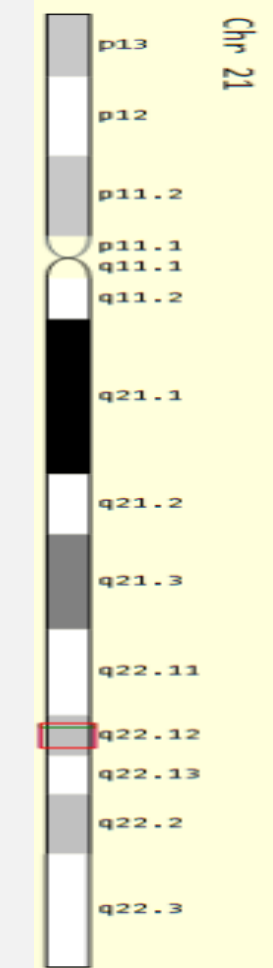


V. Ondreičková, K. Lengyelová, L. Tatayová, A. Blahová, A. Žákovičová, R. Lukačková
 Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex a.s., Bratislava



ÚVOD

Akútna myeloblastová leukémia (AML) je klonálne nádorové ochorenie kostnej drene vychádzajúce z myeloidného vývojového radu hematopoézy a postihuje primárne starších pacientov. Vyznačuje sa veľkou variabilitou patogenézy na cytogenetickej, ako aj na molekulárnej úrovni. Jednou z najčastejších chromozómových aberácií spojených s AML je translokácia t(8;21)(q22;q22), ktorá sa vyskytuje približne u 7–8 % všetkých prípadov a je spojená s dobrou prognózou. Do tejto translokácie je zahrnutý gén *RUNX1*, ktorý sa nachádza na chromozóme 21q22.

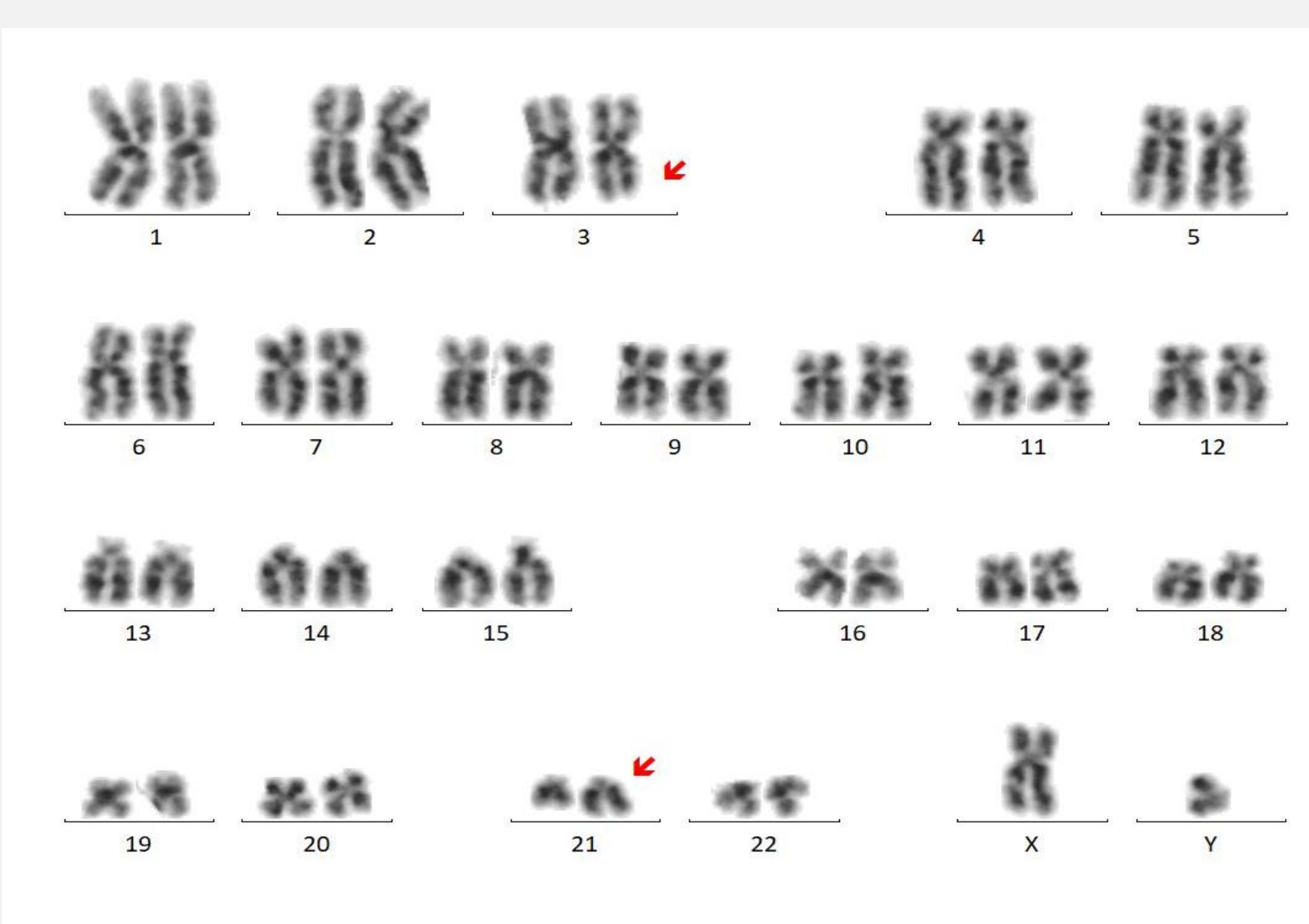
RUNX1 je transkripčný faktor exprimovaný v hematopoetických bunkách a hrá úlohu pri včasnej diferenciácii progenitorových a kmeňových buniek. Má dĺžku 260 kb, pozostáva z 10 exónov a kóduje proteín pozostávajúci z 453 aminokyselín. Reciproké translokácie zahŕňujúce gén *RUNX1* sa vyskytujú u približne 10 % pacientov s AML. Poznáme viac ako 50 rôznych fúzných partnerov, s ktorými sa vyskytuje v prestavbe. V našej práci predstavujeme prípady dvoch pacientov s diagnózou AML, u ktorých sme zistili translokácie génu *RUNX1*.

Kazuistika I.

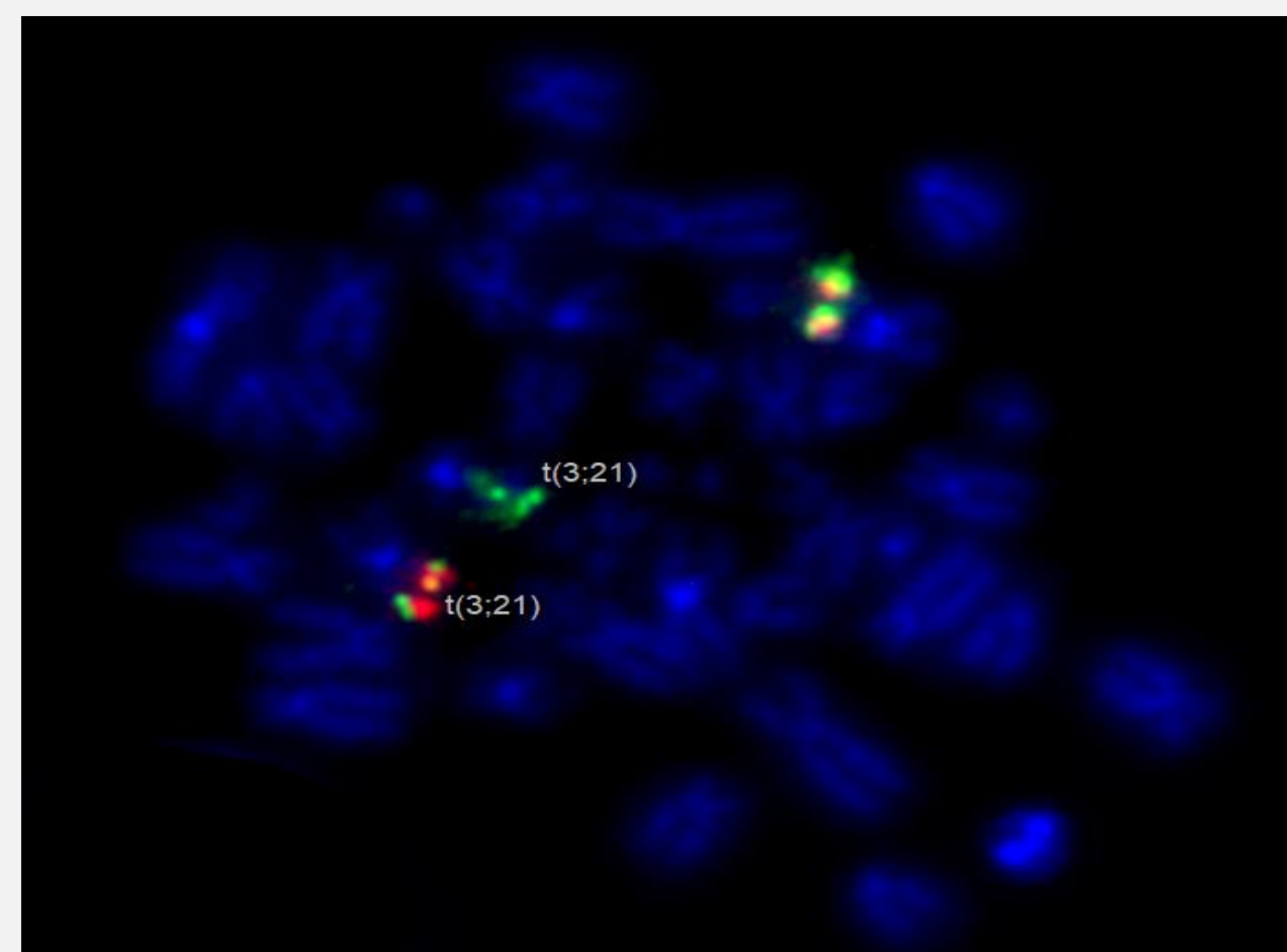
Opisujeme prípad 54-ročného pacienta, ktorému bola v apríli 2022 stanovená diagnóza sekundárna AML typu M0(M1). V čase diagnózy u pacienta bolo uskutočnené vstupné genetické vyšetrenie kostnej drene, kedy cytogenetickým vyšetrením bol detegovaný normálny karyotyp. V novembri 2022 pacient podstúpil alogénnu transplantáciu kmeňových buniek (aloTKB). Rok po TKB nastal relaps, kedy cytogenetická analýza odhalila reciprokú translokáciu t(3;21)(q26;q22) a stratu chromozómu Y v 9 metafázach. Translokácia t(3;21)(q26;q22) bola následne nepriamo potvrdená FISH metódou pomocou sond XL MECOM 3q26 Break Apart Probe (MetaSystems) a XL t(8;21) plus Translocation/Dual Fusion Probe (MetaSystems). V máji 2024 pacient exitoval.

Výsledky vyšetrení

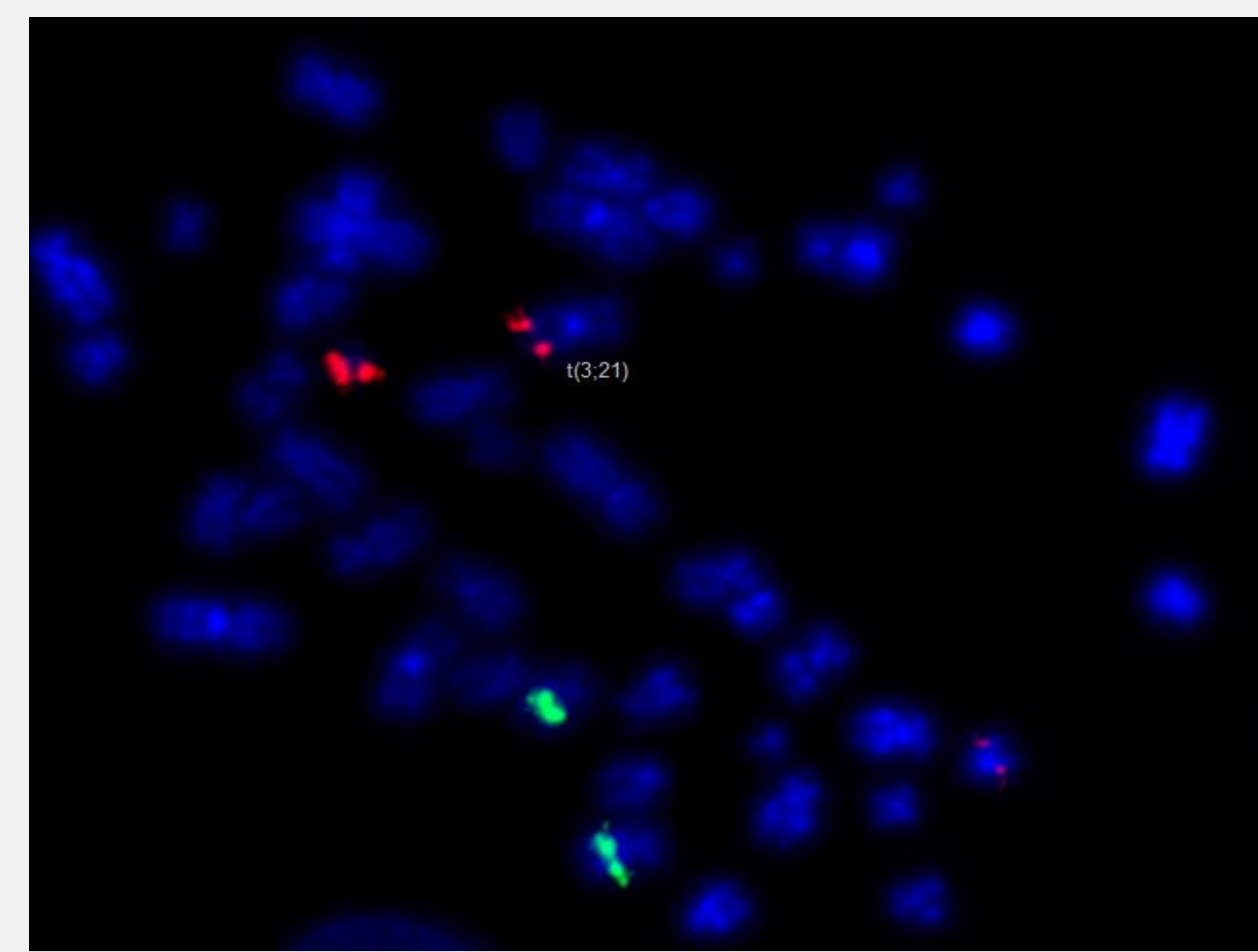
Dátum	Výsledky CG	FISH výsledky	Molekulová analýza
Apríl 2022 Čas diagnózy	46,XY[20]	<i>KMT2A</i> negat.	pozit. <i>FLT3-ITD</i> , allelic ratio 0.23 pozit. <i>WT1</i> , NCN=0.107 NGS panel: <i>DNMT3A</i> p.R882H (c.2645G>A) <i>SF3B1</i> p.K700E (c.2098A>G) <i>ASXL1</i> p.G1222fs*166
November 2023 Relaps	46,XY,t(3;21)(q26;q22)[8]/45,idem,-Y[9]	pozit. -Y: 50% pozit. prestavba <i>MECOM</i> : 92% pozit. prestavba <i>RUNX1</i> : 93%	pozit. <i>FLT3-ITD</i> , allelic ratio 0.71 NGS panel: <i>DNMT3A</i> p.R882H (c.2645G>A) <i>SF3B1</i> p.K700E (c.2098A>G) <i>ASXL1</i> p.G1222fs*166 <i>FLT3</i> p.F594_R595ins



Obr.1: Karyotyp s nálezom 46,XY,t(3;21)(q26;q22)



Obr.2: FISH analýza pomocou sondy XL t(8;21) Plus translocation/dual fusion (MetaSystems)



Obr.3: FISH analýza pomocou sondy XL MECOM 3q26 Break apart probe (MetaSystems)

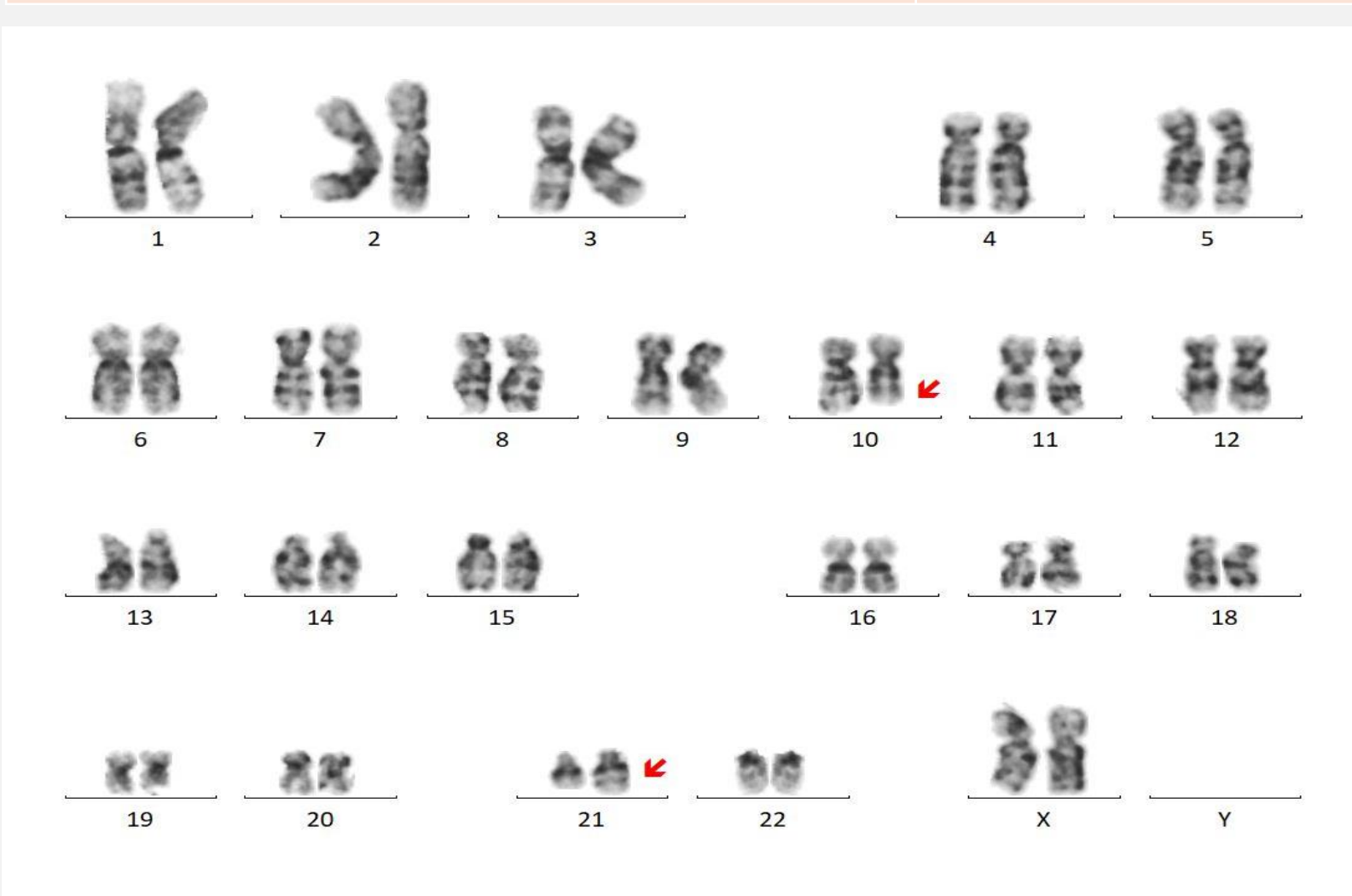
Použitím sond XL MECOM 3q26 BA probe (Metasystems) a XL t(8;21) Plus translocation/dual fusion (MetaSystems) bola vyšetrená kostná dreň pacienta v čase relapsu. Ako vidno na obr.2, boli prítomné tri červené signály, čo znamená, že *RUNX1* gén je v prestavbe. Zeleným signálom sú označené chromozómy 8. Na obr.3 je potvrdená prestavba génu *MECOM* na chromozóme 3.

Kazuistika II.

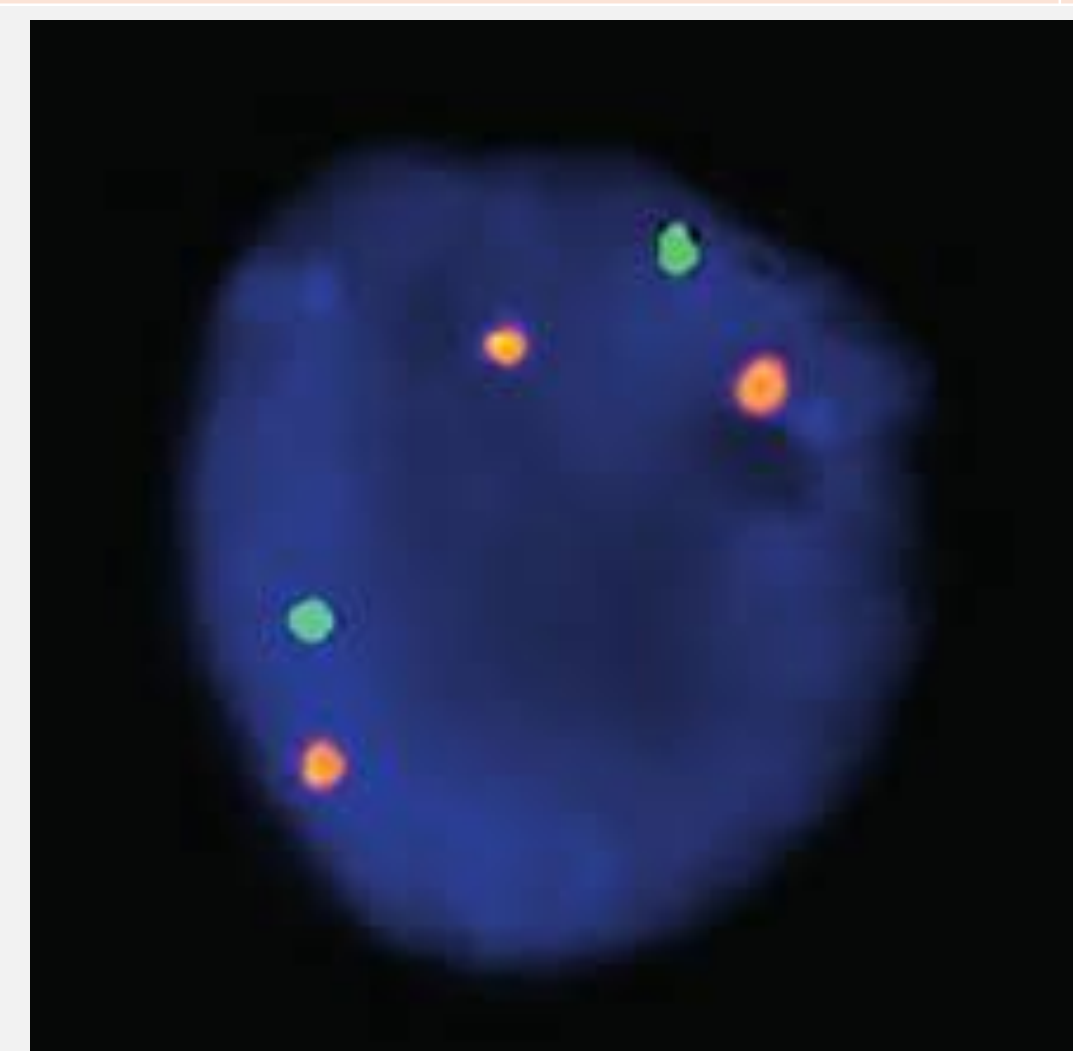
Prezentujeme prípad 73-ročnej pacientky, ktorej vzorka kostnej drene bola prijatá na našom oddelení genetiky v novembri 2022 s podozrením na akútnu promyelocytovú leukémiu (APL). Kostná dreň bola vyšetrená na cytogenetickej, FISH aj molekulovej úrovni. Výsledky boli na všetkých úrovniach negatívne. V máji 2024 u pacientky nastal relaps. Cytogenetická analýza odhalila reciprokú translokáciu t(10;21)(q24;q22). Prestavba oblasti 21q22 bola potvrdená aj FISH metódou pomocou sondy XL t(8;21) plus Translocation/Dual Fusion Probe (MetaSystems). Pacientka v júni 2024 exitovala.

Výsledky vyšetrení

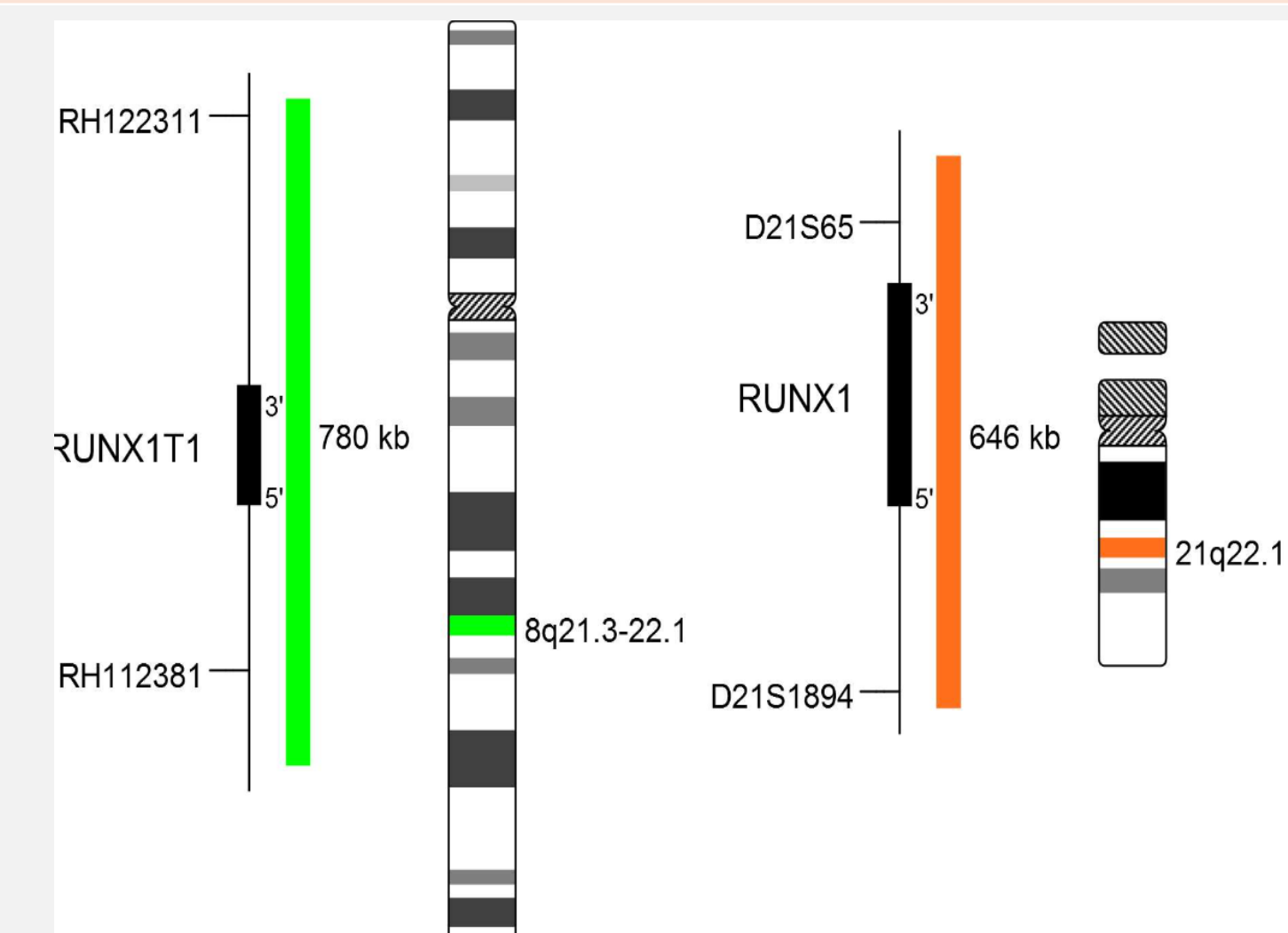
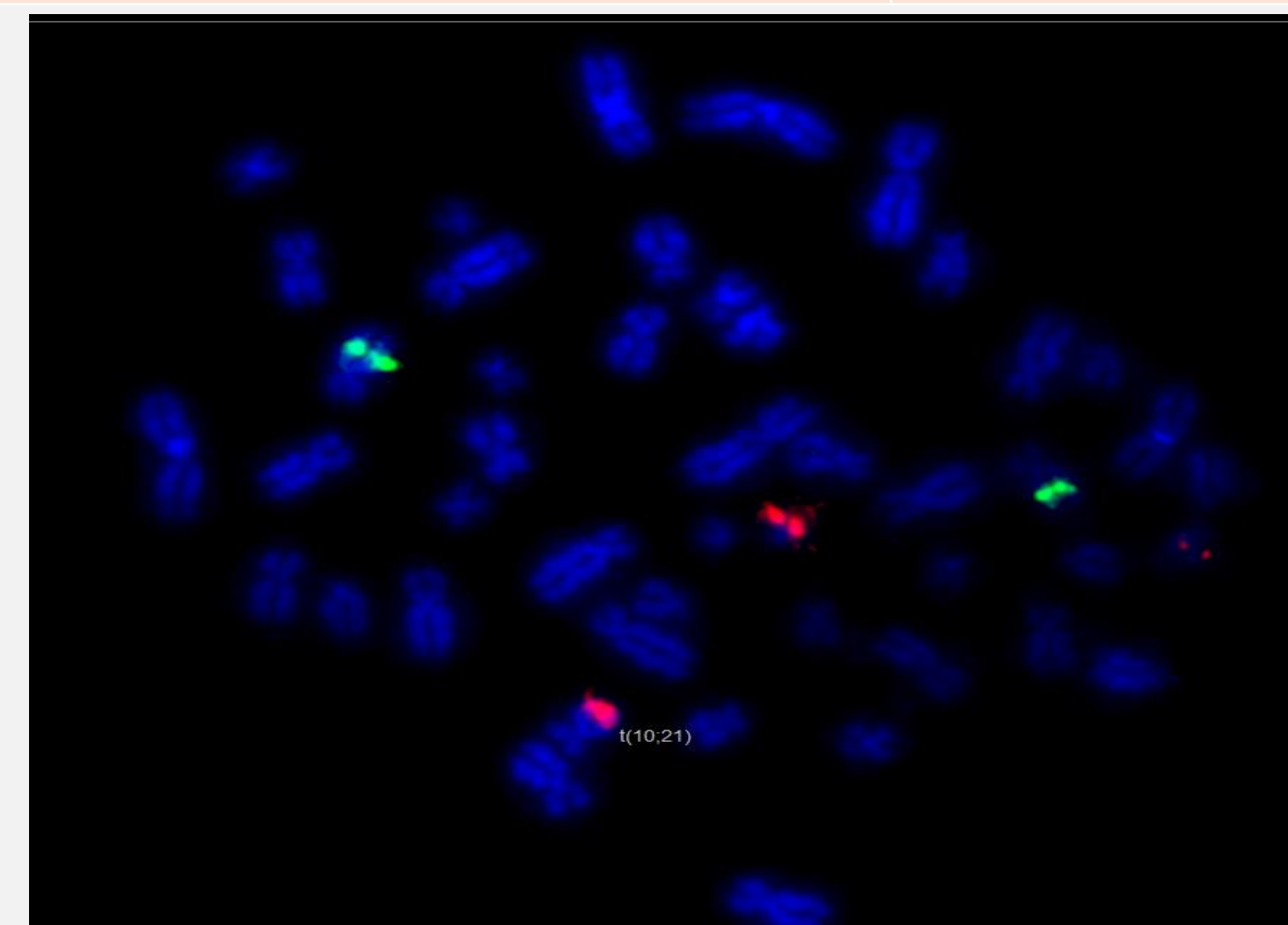
Dátum	Výsledky CG	FISH výsledky	Molekulová analýza
November 2022 Čas diagnózy	46,XX[20]	<i>RARA</i> (17q21) negat. <i>PML/RARA</i> negat.	pozit. <i>FLT3-ITD</i> , allelic ratio 0.23 pozit. <i>WT1</i> , NCN=0.107
Máj 2024 Relaps	46,XX,t(10;21)(q24;q22)[20]	pozit. prestavba <i>RUNX1</i> : 93%	pozit. <i>WT1</i> , NCN=1.5 pozit. <i>NPM1</i> , NCN=76.5 NGS panel: <i>SRSF2</i> p.P95H (c.284C>A) <i>NRAS</i> p.G12D (c.35G>A) <i>IDH2</i> p.R140Q (c.419G>A) <i>NPM1</i> p.W282Cfs*12 <i>CEBPA</i> p.P23Qfs*81



Obr.4: Karyotyp s nálezom 46,XX,t(10;21)(q24;q22)



Obr.5: FISH analýza na interfáze a metafáze pomocou sondy XL t(8;21) Plus translocation/dual fusion (MetaSystems)



Obr. 6: Schéma sondy XL t(8;21) Plus translocation/dual fusion (MetaSystems)

ZÁVER

V našej práci uvádzame dvoch pacientov s prestavbou génu *RUNX1*, ktorým bol stanovený karyotyp s translokáciou t(3;21)(q26;q22) a t(10;21)(q24;q22). Translokácia t(3;21)(q26;q22) je zriedkavá chromozómová aberácia, ktorá sa vyskytuje u <1% pacientov s MDS/AML a je spojená so zlou prognózou. V literatúre sa nám nepodarilo nájsť údaje o t(10;21)(q24;q22), podľa našich výsledkov však predpokladáme, že sa spája s horšou prognózou.