

# Yeni Tanı Akut Miyeloid Lösemide Tek Genetik Anormallik Olarak Del(6)(p22)

## Del(6)(p22)In De Novo Acute Myeloid Leukemia As a Sole Genetic Abnormality

Neslihan ANDIÇ<sup>1</sup>, Beyhan DURAK ARAS<sup>2</sup>, Eda TATLIPINAR<sup>3</sup>, Sevgi ÖZPOLAT<sup>2</sup>, Hava ÜSKÜDAR TEKE<sup>1</sup>, Eren GÜNDÜZ<sup>1</sup>, Olga Meltem AKAY<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup> Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>3</sup> Uşak Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uşak, Türkiye

<sup>4</sup> Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Akut miyeloid lösemi (AML)'de sitogenetik analiz tedaviye yön vermektedir. 6p delesyonu ikincil AML, miyelodisplastik sendrom, lenfoid maligniteler ve solid malignitelerde bildirilmiştir. Birincil AML'de tek genetik bozukluk olarak 6p delesyonu bildiren az sayıda yayın mevcuttur. Bu kromozomal anormalliğin önemi henüz bilinmemektedir. Burada tek genetik bozukluk olarak 6p delesyonu taşıyan bir de novo AML hastası sunulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Akut miyeloid lösemi; 6p delesyonu

### ABSTRACT

Cytogenetic analysis guides the therapy in acute myeloid leukemia (AML). Deletion 6p has been reported in secondary AML, myelodysplastic syndrome, lymphoid malignancies and solid malignancies. Deletion 6p as the sole genetic abnormality in de novo AML has been reported only in a few papers in the literature. The importance of this chromosomal abnormality is yet unknown. Herein, a de novo AML patient with deletion 6p as the sole genetic abnormality has been presented.

**Key Words:** Acute myeloid leukemia; deletion 6p

### GİRİŞ

Akut miyeloid lösemi (AML)'de sitogenetik analiz, tedaviye yön vermede büyük önem taşımaktadır. 2017 yılında yayımlanan "European Leukemia Net (ELN)" rehberinde prognozu belirleyen kromozomal bozukluklar yeniden tanımlanmıştır (1).

6p23 delesyonu, sekonder AML ve miyelodisplastik sendromda genellikle kompleks karyotipin bir parçası olarak bildirilmektedir (2,3). Altıncı kromozoma ait bozukluklar, aynı zamanda lenfoid maligniteler ve osteoblastom, melanom ve retinoblastom gibi solid malignitelerde de bildirilmiştir (2,4-7).

6p delesyonunu, de novo AML'de tek genetik bozukluk olarak bildiren birkaç olgu raporu bulunmaktadır (8-10). Bu kromozomal anormalliğin önemi henüz bilinmemektedir. Burada de novo AML'de tek genetik bozukluk olarak 6p delesyonu taşıyan bir olgunun klinik seyrini sunuyoruz.

### Yazışma Adresi

Doç. Dr. Neslihan ANDIÇ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı,  
Eskişehir-Türkiye

Geliş: 12.05.2017 - Kabul: 03.07.2017

E-posta: neslihandic@yahoo.com

## OLGU SUNUMU

Elli beş yaşında erkek hasta Hematoloji Polikliniğine yorgunluk, solukluk ve ağızda yara şikayeti ile başvurdu. Öncesine ait bilinen bir hastalığı yoktu. Tam kan sayımında pansitopeni saptandı. Fizik muayenede lenfadenopati veya organomegali saptanmadı. Çevre kanı yaymasında blastik hücreler görüldü. Kemik iliği aspirasyon örneğinde %50 oranında granülsüz nükleollü blastik hücreler izlendi. Displazik değişiklikler görülmedi. Akım sitometrik analizde CD34 %14 oranında, CD13 ve CD33 %94 oranında, HLA-DR %95 oranında ve miyeloperoksidaz %25 oranında pozitif saptandı. Morfoloji ve akım sitometri minimal matürasyonlu AML ile uyumluydu. Kemik iliğinin kromozom analizinde 6. kromozomun kısa kolunda delesyon bulundu (Resim 1). Yirmi metafazın altısında del(6p)(p22) mevcuttu. "Fluorescent In Situ Hybridization (FISH)" analiz yöntemi ile t(8:21) negatif bulundu. Kemik iliği konvansiyonel sitogenetik incelemesinde başka kromozomal bozukluk bulunmadı. NMP1 ve FLT3 mutasyonu saptanmadı.

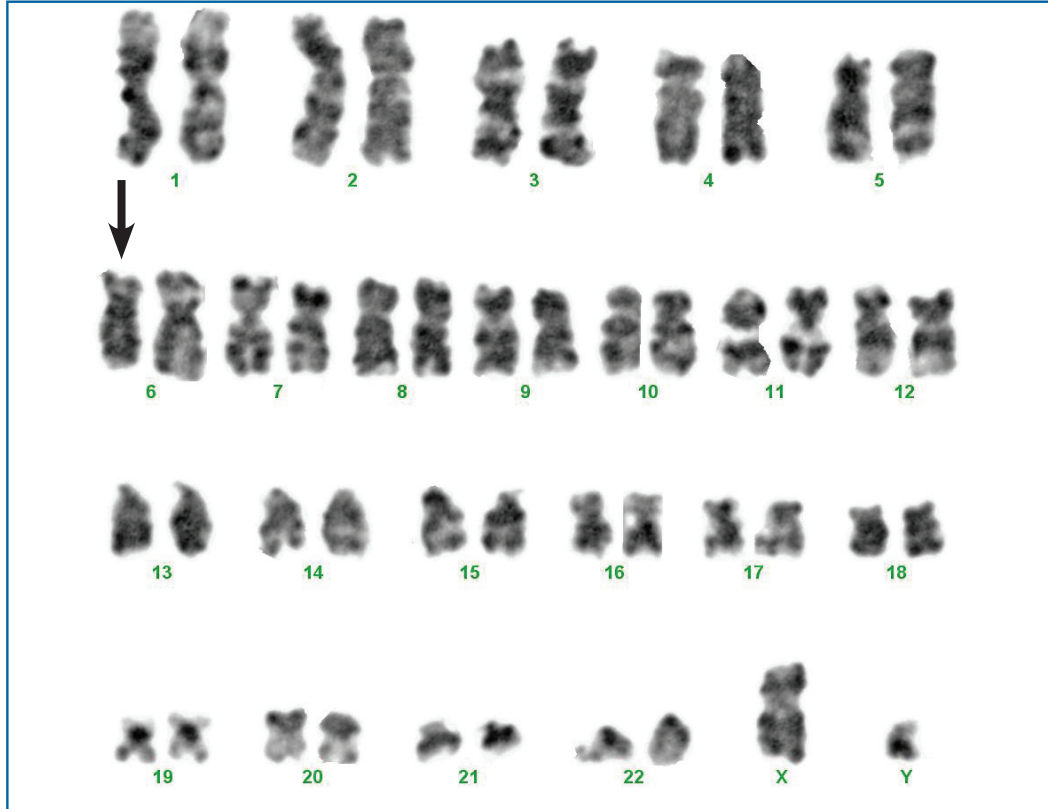
Hastaya 3 gün idarubisin 12 mg/m<sup>2</sup>/gün ve 7 gün sitarabin 200 mg/m<sup>2</sup>/gün içeren indüksiyon tedavisi başlandı. Hastanede yatışı sırasında vankomisine dirençli enterokoka bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu nedeniyle tedavi

görüldü. İndüksiyon tedavisi sonrası alınan kemik iliği örneği remisyondaydı. Ardından yüksek doz sitarabin (3000 mg/m<sup>2</sup>/gün-5 gün süreyle) ile iki kür konsolidasyon tedavisi verildi. Bu kürler sırasında saptanan fungal akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastaya vorikonazol verildi. Hastanın HLA uyumlu vericisi olmadığından otolog kök hücre nakli planlandı. Ancak kök hücre mobilizasyonu sağlanamadı. Bu nedenle konsolidasyon tedavisine devam edildi. Hasta 2. konsolidasyon tedavisi sırasında fungal pnömoni nedeniyle eksitus oldu.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Literatürde bildirilmiş, tek başına del(6)(p23) taşıyan bir de novo AML'li bir olgu ve lqbal ve arkadaşları tarafından bildirilmiş iki olgu bulunmaktadır (9,10). İlk olgu ile ilgili klinik bilgi bulunmamakta, ikinci ve üçüncü olgulara ise nakil planlandığı ancak yapılamadığı belirtilmektedir. Yapılamama sebebi olarak, bir hastanın nakil beklerken relaps olması, diğer hastanın da tedaviyi kabul etmemesi bildirilmiştir. Diğer üç olguda kırılma noktası 6p23 iken bizim hastamızda 6p22 idi.

Olgumuz ELN'ye göre orta risk olarak sınıflandırılmaktadır. Bu bozukluk, t(9:22), del(5q), del(7q) gibi kötü prognostik olduğu bilinen genetik bozukluklar ile birlikte



Resim 1. Hastanın karyotipi: 46, XY, del(6)(p22).

görülmektedir (3,11). Tek başına 6p delesyonu nadir olarak bildirilmektedir ve prognostik önemi ile ilgili bilgiler olgu raporlarına dayanmaktadır. Bazı yazarlar tarafından, 6p'nin lökomoenezde rol oynayabileceği, delesyona çevresel toksin maruziyetinin yol açabileceği ve normal klon ve 6p delesyonu taşıyan klon oranının kemoterapiye cevabı belirleyebileceği ile ilgili yorumlar yapılmıştır (3,9,12). Mekanizma tam olarak ortaya konmamıştır. 6p22'de frajil bölge olan FRA6C bulunmaktadır. Bu bölgedeki kırıklar tümör gelişimi ve tümör süpresör gen inaktivasyonunda rol oynayabilir (13). Ayrıca yine 6p'de bulunan JARID2 delesyonunun lösemik dönüşümde rolü olabileceği düşünülmektedir (14).

Sonuçta daha fazla olgu raporu ile bu genetik bozukluğun etkilerini daha iyi anlayabileceğimizi düşünüyoruz.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

### YAZAR KATKISI

Makalenin yazımı: NA, ET, BDA, HÜT, EG, OMA; Verilerin toplanması: ET; Hastanın genetik testlerinin çalışması: SÖ, BDA.

### HASTA ONAMI

Hasta yakınlarından gerekli onam alınmıştır.

### KAYNAKLAR

- Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-47.
- La Starza R, Aventin A, Matteucci C, Crescenzi B, Romoli S, Testoni N, et al. Genomic gain at 6p21: a new cryptic molecular rearrangement in secondary myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2006;20(6):958-64.
- Takeshita A, Naito K, Shinjo K, Sahara N, Matsui H, Ohnishi K, et al. Deletion 6p23 and add(11)(p15) leading to NUP98 translocation in a case of therapy-related atypical chronic myelocytic leukemia transforming to acute myelocytic leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2004;152(1):56-60.
- Rigaud G, Moore PS, Tarucio D, Scardoni M, Montresor M, Menestrina F, et al. Alteration of chromosome arm 6p is characteristic of primary mediastinal B cell lymphoma as identified by genome-wide allelotyping. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31(2):191-5.
- Lau CC, Harris CP, Lu XY, Perloky L, Gogineni S, Chintagumpala M, et al. Frequent amplification and rearrangement of chromosomal bands 6p12-p21 and 17p11.2 in osteosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;39(1):11-21.
- Chen D, Pajovic S, Brown VD, Squire JA, Gallie BL. Genomic amplification in retinoblastoma narrowed to 0,6 mega base on chromosome 6p containing a kinesin-like gene, RBKIN. *Cancer Res* 2002;62(4):967-71.
- Aalto Y, Eriksson L, Seregard S, Larsson O, Knuutila S. Concomitant loss of chromosome 3 and whole arm losses and gains of chromosome 1, 6, or 8 in metastasing primary uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(2):313-17.
- Cheni Z, Issa B, Brothman LJ, Hendricksen M, Button D, Brothman AR. Nonrandom rearrangements of 6p in malignant hematological disorders. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;121(1):22-5.
- Iqbal MA, Al-Omar HM, Owidah T, Al-Humaidan H, Bhuiyan ZA, Sahovic E. del(6)(p23) in two cases of de novo AML-a new recurrent primary chromosome abnormality. *Eur J Haematol* 2006;77(3):245-50.
- Mitelman F, Mertens F, Johansson B. A breakpoint map of recurrent chromosomal rearrangements in human neoplasia. *Nat Genet* 1997;15:417-74.
- Heim S, Mitelman F (eds). *Cancer Cytogenetics*. 3rd ed. New Jersey: John Wiley & Son, 2009:9-16.
- Fagioli F, Cuneo A, Piva N, Carli MG, Previati R, Balboni M, et al. Distinct cytogenetic clinicopathologic features in acute myeloid leukemia after occupational exposure to pesticides and organic solvents. *Cancer* 1992;70(1):77-85.
- Tchinda J, Dijkhuizen T, Vlies PV, Kok K, Horst J. Translocations involving 6p22 in acute myeloid leukaemia at relapse: breakpoint characterization using microarray-based comparative genomic hybridization. *Br J Haematol* 2004;126(4):495-500.
- Puda A, Milosevic JD, Berg T, Klampfl T, Harutyunyan AS, Gisslinger B, et al. Frequent deletions of JARID2 in leukemic transformation of chronic myeloid malignancies. *Am J Hematol* 2012;87(3):245-50.