

Prawdopodobieństwo wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych angażujących chromosom 13

Probability rates for different pregnancy outcomes in carriers of reciprocal chromosomal translocations involving chromosome 13

Panasiuk Barbara¹, Dawidowska Wioletta K.¹, Stasiewicz-Jarocka Beata¹, Lurie Iosif W.², Midro Alina T.¹

¹ Zakład Genetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² University of Maryland School of Medicine, Department of Epidemiology, Baltimore, Maryland, USA

Streszczenie

Cel pracy: Celem badań było oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych angażujących długie ramię chromosomu 13 (TCW-13q).

Materiał i metody: Materiał do analizy stanowiły dane empiryczne i cytogenetyczne o 232 ciążach 56 nosicieli, uzyskane z 28 rodowodów nosicieli TCW ryzyka pojedynczego niezrównoważenia segmentu angażujących chromosom 13. Prawdopodobieństwo wystąpienia różnych patologii ciąży oszacowano metodą Stengel-Rutkowski i Stene.

Wyniki: Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w rodzinach nosicieli TCW z udziałem chromosomu 13 po segregacji 2:2 rozdziale przyległym typu 1 wynosiło $5,2 \pm 1,7\%$ (9/173) – ryzyko średnie; po segregacji 3:1 ryzyko wynosiło $7,7 \pm 7,4\%$ (9/113) – ryzyko średnie. W przypadku nosicielstwa matczynego (MAT) osiągnęło wartość $6,2 \pm 2,3\%$ (7/113), zaś ojcowskiego (PAT) wartość $4,8 \pm 3,3\%$ (2/42). Rozpatrując poszczególne segmenty chromosomu 13, prawdopodobieństwo miało następujące wartości: segment 13q21.2→qter - $4,3 \pm 1,9\%$ (5/115), segment 13q12→qter - $7 \pm 3,3\%$ (4/58). Ryzyko utraty ciąży na skutek ciąż obumarłych określono na $4,6 \pm 1,6\%$ (8/173), natomiast ryzyko poronień samoistnych $36,4 \pm 3,6\%$ (63/173).

Wnioski:

1. Wielkości prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli TCW-13q są różne.

Adres do korespondencji:

Alina T. Midro,
Zakład Genetyki Klinicznej AMB,
ul. Waszyngtona 13, 15-089 Białystok, skr. poczt. 22,
tel.: +48 85 748 59 80, Fax: +48 85 748 54 16,
e-mail: midro@amb.edu.pl, genetyka@amb.edu.pl

Otrzymano: 15.03.2008
Zaakceptowano do druku: 10.06.2008

Panasiuk B, et al.

2. Wielkość prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem należy do grupy ryzyka średniego; uzyskano podobne wartości w rodzinach nosicieli poszczególnych segmentów chromosomu 13.
3. Wielkość ryzyka genetycznego poronień samoistnych należy do grupy ryzyka wysokiego i jest wyższe w stosunku do ryzyka ciąży obumarłych przed terminem porodu (grupa ryzyka niskiego).
4. Nie stwierdzono różnic w wielkości wskaźników ryzyka dla poszczególnych form patologii ciąży w zależności od płci nosiciela.

Słowa kluczowe: **chromosom 13 / częściowa monosomia 13q / częściowa trisomia 13q / poradnictwo genetyczne / translokacje chromosomowe wzajemne (TCW) /**

Summary

Objectives: The aim of study was to estimate the probability rates for unfavorable pregnancy outcomes in carriers of reciprocal chromosomal translocations involving 13 chromosome (RCT-13q).

Material and methods: We collected total empirical data about 232 pregnancies of 56 carriers coming from 28 pedigrees. RCT classification was based on classic cytogenetic methods for interpretation of breakpoint position. The probability rates of particular type of pathology related to the total number of pregnancies after ascertainment correction have been calculated with the help of Stengel-Rutkowski and Stene method.

Results: The risk figures for unbalanced offspring after 2:2 disjunction and adjacent-1 segregation for the whole group of pedigrees were calculated as $5.2 \pm 1.7\%$ (9/173) – medium risk, for maternal (MAT) and paternal (PAT) carriers were about $6.2 \pm 2.3\%$ (7/173) and $4.8 \pm 3.3\%$ (2/42) respectively. Considering different segment lengths of 13q, similar values for shorter and longer segments were obtained [$4.3 \pm 1.9\%$ (5/115) for 13q21→qter and $7.0 \pm 3.3\%$ (4/58) for 13q12→qter]. The risk figures for miscarriages as $36.4 \pm 3.6\%$ (63/173) and for stillbirths/early death as $4.6 \pm 3.6\%$ (8/173) were obtained. The risk figures for unbalanced offspring after 3:1 disjunction were calculated as 7.7 ± 7.45 (9/13).

Conclusions:

1. Risk figures for different pregnancy outcomes are differ among particular forms of pathology
2. Probability rate for unbalanced progeny at birth was calculated as a medium risk and similar values for carriers of different segments of 13q were obtained
3. Probability rate for miscarriages was high but risk for stillbirths/early deaths of newborn was low
4. No differences in values of rate for particular forms of pathology were found for maternal and paternal carriers of RCT -13q.

Key words: **chromosome 13 / genetic counseling / partial monosomy 13q / partial trisomy 13q / reciprocal chromosome translocation (RCT) /**

Wstęp

Translokacje chromosomowe wzajemne (TCW) są aberracjami strukturalnymi utworzonymi w wyniku wzajemnej wymiany fragmentów pomiędzy dwoma niehomologicznymi chromosomami [1]. Nosicielstwo TCW jest czynnikiem ryzyka różnych form patologii ciąży [2, 3, 4, 5, 6].

Przyczyną tych niepowodzeń jest powstawanie gamet z niezrównoważonym kariotypem i po zapłodnieniu różna przeżywalność potomstwa do terminu porodu na skutek obecności wad letalnych [3]. Manifestuje się to występowaniem poronień samoistnych, ciąży obumarłych i/lub wczesnych zgonów noworodków. U niektórych nosicieli TCW, w zależności od rodzaju chromosomu i wielkości segmentów chromosomowych ulegających wymianie może dojść do urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi [2, 3, 4, 5, 6].

Z uwagi na to, że poszczególne TCW różnią się od siebie rodzajem zaangażowanych chromosomów oraz wielkością i zawartością genetyczną segmentów chromosomowych, pod-

legających wymianie, wielkość ryzyka poszczególnych patologii jest różna [3, 4, 5, 6, 8].

Określenie wielkości prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych form patologii ciąży w rodzinach nosicieli TCW dokonuje się indywidualnie w ramach poradnictwa genetycznego [4, 5, 6, 7, 8].

Wielkość segmentów chromosomowych określa się poprzez identyfikację punktów złamania na chromosomach, natomiast powtarzalność poszczególnych patologii umożliwia analiza segregacyjna dostępnych empirycznych danych rodowodowych [4,6,7,9]. Liczba zgromadzonych danych o ciąży nosicieli badanej rodziny determinuje metodę oceny ryzyka genetycznego. Metodę bezpośredniej analizy rodowodowej stosujemy w dużych liczebnie rodowodach [2, 3]. Najczęściej dane rodowodowe nie są wystarczające i dlatego korzysta się z metody pośredniej [5, 6, 7, 10]. W tej metodzie należy posługiwać się danymi empirycznymi zgrupowany według określonych reguł [4, 5, 6, 7, 10].

Prawdopodobieństwo wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych ...

Cel pracy

Podjęto badania określające wielkość prawdopodobieństwa wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach TCW angażujących długie ramię chromosomu 13 (TCW-13q) z uwzględnieniem korekty oszacowania według Stene i Stengel-Rutkowski. Dotychczas oszacowane wartości zostały opracowane na małej liczbie danych empirycznych bez uwzględnienia poszczególnych segmentów chromosomu 13.

Materiał

Materiał do badań stanowiły dane empiryczne i cytogenetyczne z 28 rodowodów skupiających 56 rodzin nosicieli TCW-13q po wyselekcjonowaniu translokacji ryzyka pojedynczego niezrównoważenia segmentu. Przedmiotem analizy były dane empiryczne o 232 ciążach nosicieli TCW-13q.

Metody

Określenie wielkości wystąpienia i patologii ciąży w rodzinach nosicieli TCW

Zastosowano metodę Stengel-Rutkowski i wsp. [9] oraz Stene i Stengel-Rutkowski [10]. Korektę oszacowania, tj. wykluczenie z obliczeń probanda i jego krewnych w prostej linii, przeprowadzono zgodnie z metodą podaną przez Stene i Stengel-Rutkowski [10]. Wskaźniki prawdopodobieństwa dla różnych kategorii nieprawidłowego potomstwa oszacowano wg wzorów:

$$p = \frac{a}{n} \pm S \quad S = \sqrt{\frac{a(n-a)}{n^3}} \quad \text{oraz gdy } a=0 \quad p_{\max} = 1 - e^{-\frac{1}{2n}}$$

p – średnia wielkość prawdopodobieństwa wystąpienia patologii tj. urodzenia dziecka z translokacją niezrównoważoną, ciąż obumarłych/wczesnych zgonów noworodków lub poronień samoistnych

p_{max} – ryzyko 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 rodowodów.
2. Selekcja translokacji ryzyka pojedynczego niezrównoważenia segmentu.
3. Podział danych rodowodowych na podgrupy w zależności od:
 - kategorii patologii:
 - wady rozwojowe przy urodzeniu:
 - a) niezrównoważony kariotyp w wyniku segregacji 2:2,
 - b) niezrównoważony kariotyp w wyniku segregacji 3:1,
 - ciąż obumarłe i/lub wczesne zgonów noworodków,
 - niezrównoważony kariotyp diagnozowany prenatalnie,
 - poronienia samoistne.
 - płci nosiciela.
4. Analiza segregacyjna zgrupowanych rodowodów w poszczególnych podgrupach.

5. Obliczenie prawdopodobieństwa dla różnych form patologii ciąży.
6. Kwalifikacja do grupy ryzyka genetycznego (wysokie wartości powyżej 10%, średnie pomiędzy 5-10%, niskie poniżej 5%).

Wyniki

Korekta oszacowania probandów

Na podstawie przeprowadzonej analizy rodowodowej zgrupowanych danych empirycznych łącznie w 56 rodzinach nosicieli TCW angażujących 13q zaobserwowano:

- 232 ciąż – 168 po korekcie oszacowania,
- 28 dzieci z niezrównoważonym kariotypem w formie monosomii lub trisomii 13q – 10 po korekcie oszacowania,
- 9 martwych urodzeń lub wczesnych zgonów noworodków – 8 po korekcie oszacowania,
- 82 poronienia samoistne – 67 po korekcie oszacowania,
- 8 płodów z niezrównoważonym kariotypem badanych prenatalnie – 7 po korekcie oszacowania.

Wyniki oszacowania przedstawiono w tabeli I i na rycinie 1.

Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w rodzinach nosicieli TCW – 13q po segregacji 2:2 rozdziale przyległym typu 1 wynosiło 5,2±1,7% (9/173) i mieściło się w grupie ryzyka średniego; po segregacji 3:1 ryzyko wynosiło 7,7±7,4% (9/13) - grupa ryzyka średniego. W przypadku nosicielstwa matczynego (MAT) osiągnęło wartość 6,2±2,3% (7/113), zaś ojcowskiego wartość (PAT) 4,8±3,3% (2/42). W przypadku poszczególnych segmentów prawdopodobieństwo miało następujące wartości: segment 13q21.2→qter - 4,3±1,9% (5/115), segment 13q12→qter - 7±3,3% (4/58).

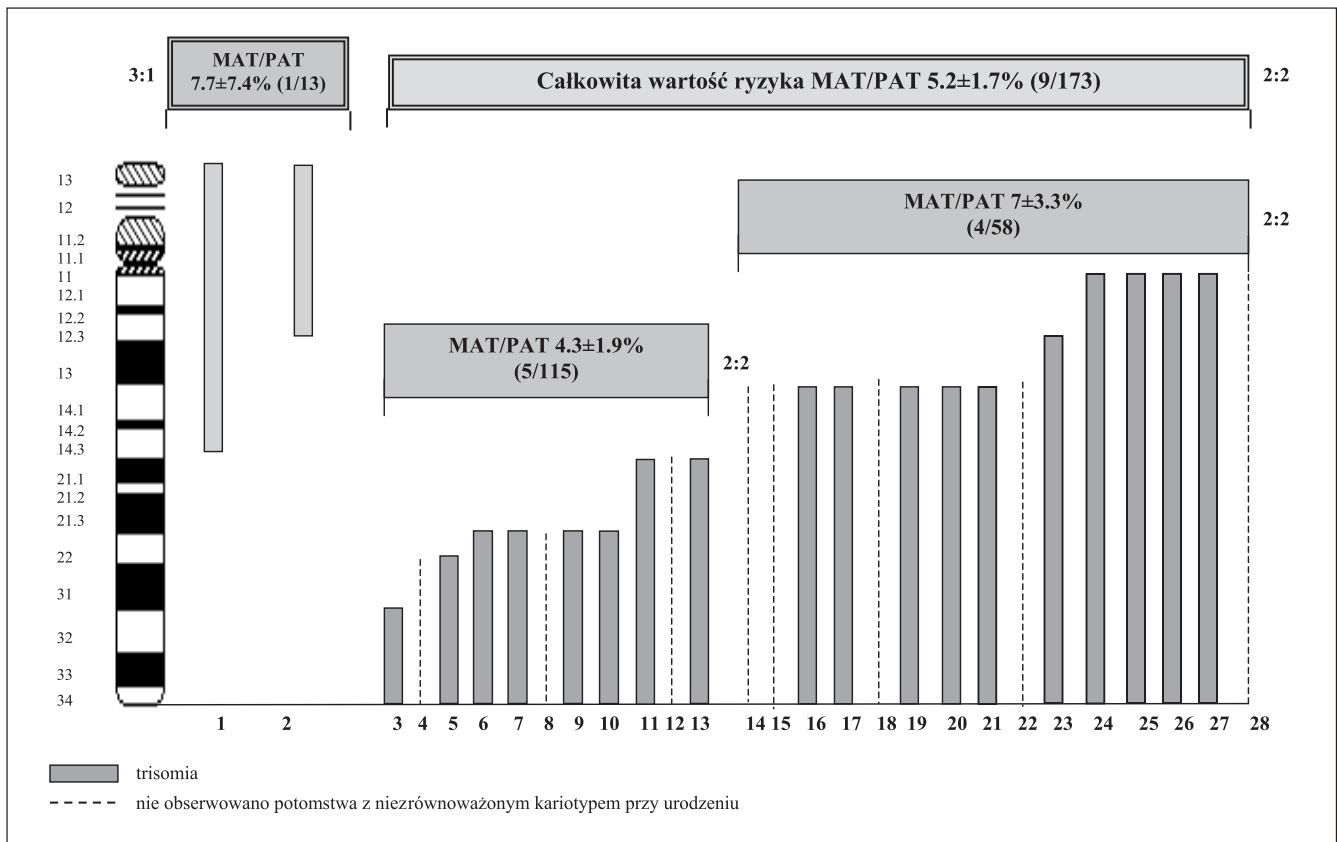
Prawdopodobieństwo wystąpienia ciąż obumarłych/wczesnych zgonów noworodków w rodzinach nosicieli TCW-13q po segregacji 2:2 rozdziale przyległym typu 1 wynosiło 4,6±1,6% (8/173) i należało do grupy ryzyka niskiego; po segregacji 3:1 również było niskie i wynosiło <3,8%. W zależności od płci nosiciela: dla MAT miało wartość 1,8±1,2% (2/113), dla PAT wartość 4,8±3,3% (2/42). Dla poszczególnych segmentów prawdopodobieństwo miało następujące wartości: segment 13q21.2→qter – 7±2,4% (8/115), segment 13q12→qter - <0,9% (-/58).

Prawdopodobieństwo wystąpienia poronień samoistnych w rodzinach nosicieli TCW -13q po segregacji 2:2 rozdziale przyległym typu 1 wynosiło 36,4±3,6% (63/173) i mieściło się w grupie ryzyka wysokiego; po segregacji 3:1 również było wysokie i wynosiło 31±13% (4/13). W przypadku zaangażowania segmentów tj. 13q21.2→qter osiągnęło wartość 36±4,5% (42/115), dla segmentu 13q14→qter wartość 37±6,3% (21/58).

Dyskusja

Uzyskane wyniki badań wykazały, że wielkość prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w formie trisomii 13q lub monosomii 13q w rodzinach nosicieli TCW - 13q, należy do grupy ryzyka średniego i wynosi około 5%.

Panasiuk B, et al.



Rycina 1. Zestawienie danych cytogenetycznych o 28 TCW – 13q oraz wielkości prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem w rodzinach nosicieli TCW – 13q z uwzględnieniem wielkości segmentu wyznaczonego przez położenie punktu złamania na długim ramieniu chromosomu 13 (po segregacji 2:2 rozdziale przyległym typu 1 i segregacji 3:1 trisomii trzeciorzędowej). Translokacje zostały ponumerowane od 1-28.

1. Gilgenkrantz et al., 1981; 2. Moedjono et al., 1979; 3. Helali et al., 1996; 4. Polish Collection of RCT (P-188 Bydgoszcz); 5. Kessel et al., 1980; 6. Bonioli et al., 1981; 7. Yanagisawa et al., 1978; 8. Rodriguez de Alba et al., 1999; 9. Schinzel et al., 1976, case 1; 10. Rivas et al., 1984; 11. Stoll et al., 1974b; 12. Byelorussian Collection of RCT (Mińsk); 13. Byelorussian Collection of RCT (Mińsk); 14. Byelorussian Collection of RCT (Mińsk); 15. Byelorussian Collection of RCT (Mińsk); 16. Polish Collection of RCT (P-194 Łódź); 17. Martin-Lucas et al., 1982; 18. Korner et al., 1975; 19. Polish Collection of RCT (P-325 Katowice); 20. Polish Collection of RCT (P-162 Łódź); 21. Steinbach et al., 1981; 22. Byelorussian Collection of RCT (Mińsk); 23. Wilroy et al., 1977; 24. Polish Collection of RCT (P-38 B-stok/ W-wa); 25. Polish Collection of RCT (P-64 Łódź); 26. Byelorussian Collection of RCT (Mińsk); 27. Byelorussian Collection of RCT (Mińsk); 28. Polish Collection of RCT (P -472 Poznań).

Jedynie podobne badania, przeprowadzone przez Stengel-Rutkowski i wsp. określiły tą wartość na 1,56% [10]. Wyniki autorzy uzyskali na podstawie mniejszej liczby danych empirycznych (wskaźnik: 2/128) w porównaniu do naszych badań (wskaźnik 9/173). Biorąc pod uwagę wpływ wielkości segmentów długiego ramienia chromosomu 13, porównano wskaźniki uzyskane dla translokacji prowadzących do niezrównoważenia segmentu dłuższego 13q12-qter do danych rodzin nosicieli translokacji prowadzących do niezrównoważenia segmentu krótszego 13q21-qter. W każdej z grup uzyskano podobne wartości prawdopodobieństwa, które wyniosły od 4,3% do 7%. Zwykle wartości ryzyka genetycznego urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem są wyższe dla segmentów krótszych w porównaniu do wartości dla segmentów dłuższych, co tłumaczy się większym ograniczeniem przeżywalności spowodowanej niezrównoważeniem kariotypu dłuższego segmentu. Wyniki takie uzyskano w rodzinach nosicieli TCW w odniesieniu do chromosomu 4 i 16 zaangażowanych w TCW [5, 6].

W przeprowadzonych badaniach nie udało się ustalić różnic wielkości prawdopodobieństwa w zależności od długości segmentu chromosomowego. Może to być spowodowane heterogennością badanej grupy oraz wpływem materiału genetycznego z innego chromosomu zaangażowanego w TCW. Z tego względu należy prowadzić dalsze badania z wykorzystaniem bardziej precyzyjnych metod oceny punktu złamania do weryfikacji translokacji pojedynczego niezrównoważenia segmentu. Dane empiryczne, które zgromadziliśmy umożliwiły określenie wartości ryzyka genetycznego urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem oddzielnie dla nosicieli męskich i żeńskich wskazując na zbliżone wartości prawdopodobieństwa. Potwierdza to sugestię, że w tym regionie nie ma genów podlegających piętnu rodzicielskiemu wpływającym na fenotyp potomstwa z niezrównoważonym kariotypem, a tym samym na przeżywalność [1].

Prawdopodobieństwo wystąpienia różnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych ...

Tabela I. Wyniki oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia różnych patologii ciąży po segregacji 2:2 i rozdziale przyległym typu 1 oraz segregacji 3:1 u nosicieli TCW angażujących chromosom 13 z uwzględnieniem płci nosiciela i punktu złamania na długim ramieniu chromosomu 13.

Forma patologii	Płeć	Segregacja 2:2				Podsumowanie		Segregacja 3:1		Podsumowanie	
		Segment chromosomowy						Segment chromosomowy			
		13q21→qter		13q12→qter				13q→cen→pter			
		Wskaźnik	Ryzyko (%)	Wskaźnik	Ryzyko (%)	Wskaźnik	Ryzyko (%)	Wskaźnik	Ryzyko (%)		
Dziecko z niezrównoważonym kariotypem przy urodzeniu	MAT	4/77	5,2 ±2,5	3/36	8,3±4,6	7/113	6,2±2,3	1/13	7,7±7,4	1/13	7,7±7,4
	PAT	1/22	4,5±4,4	1/20	5±4,9	2/42	4,8±3,3	-	-		
	MAT?PAT?	-/16	<3,125	-/2	?	-/18	<2,7	-	-		
	SUMA	5/115	4,3±1,9	4/58	7±3,3	9/173	5,2±1,7	1/13	7,7±7,4		
Poronienia samoistne	MAT	33/77	43±18	14/36	39±8,1	47/113	42±4,6	4/13	31±13	4/13	31±13
	PAT	7/22	31,8±10	7/20	35±10,7	14/42	33,3±7,3	-	-	-	-
	MAT?PAT?	2/16	12,5±8,3	-/3	?	2/18	11±7,4	-	-	-	-
	SUMA	42/115	36±4,5	21/58	37 ± 6,3	63/173	36,4±3,6	4/13	31±13	4/13	31±13
Cięża obumarłe / wczesne zgony noworodków	MAT	2/77	2,6±1,8	-/36	<1,4	2/113	1,8±1,2	-/13	<3,8	-/13	<3,8
	PAT	2/22	9,1±6,1	-/20	<2,5	2/42	4,8±3,3	-	?	-	?
	MAT?PAT?	4/16	25±10,9	-/2	?	4/18	22±9,8	-	?	-	?
	SUMA	8/115	7±2,4	-/58	<0,9	8/173	4,6±1,6	-/13	<3,8	-/13	<3,8
Płód z niezrównoważonym kariotypem w diagnostyce prenatalnej	MAT	2/3	?	1/1	?	3/4	?	-	-	-	-
	PAT	2/2	?	2/2	?	4/4	?	-	-	-	-
	MAT?PAT?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SUMA	4/5	?	3/3	?	7/8	?	-	-	-	-

Obecność różnych form patologii ciąży w analizowanych rodowodach może wskazywać na ograniczoną i zmienną przeżywalność płodów z niezrównoważonym kariotypem do terminu porodu. Ponieważ nie dysponowano wynikami badań kariotypu w materiale poronienia samoistnego ani w ciążyach obumarłych, nie uzyskano bezpośredniego dowodu na to, które formy niezrównoważonego kariotypu, powstające w wyniku segregacji mejyotycznej, częściej prowadzą do wad letalnych i w konsekwencji do obserwowanych patologii ciąży. W badanym materiale stwierdzono, że do terminu porodu przeżywa potomstwo z trisomią powstałą po segregacji 2:2 rozdziale przyległym typu 1 oraz trisomią trzeciorzędową [11]. Obserwowano również przeżywalność potomstwa z monosomią segmentu 13q22→qter [11]. Wyniki te wskazują wyraźnie na to, że płody z formą trisomiczną w kariotypie wykazują większą przeżywalność in utero niż płody z formą monosomiczną. Taką zależność obserwowano również w odniesieniu do rodzin nosicieli translokacji pojedynczego niezrównoważenia dotyczących innych segmentów chromosomowych [5, 6].

Ryzyko poronień samoistnych dla MAT/PAT w badanej grupie było wysokie i wynosiło 36% (wskaźnik 63/173), natomiast prawdopodobieństwo ciąży obumarłych i/lub wczesnych zgonów noworodków było niskie tj. około 4,6% (wskaźnik 8/173). Wyniki te powinno się przyjąć z pewną dozą ostrożności bowiem nie można wykluczyć, że inne przyczyny poronień samoistnych poza obecnością nosicielstwa translokacji chromosomowej miały miejsce. Nie uzyskano wystarczającej liczby danych empirycznych do określenia prawdopodobieństwa wystąpienia niezrównoważonego kariotypu w diagnostyce prenatalnej.

Na podstawie przedstawionych wyników można udzielić porady genetycznej nosicielom TCW angażujących długie ramie chromosomu 13. Niezależnie od jej przedstawienia decyzje prokreacyjne par małżeńskich zgłaszających się po poradę mogą być różne.

Wnioski

1. Wielkości prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych patologii ciąży w rodzinach nosicieli TCW 13q są różne.
2. Wielkość prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównoważonym kariotypem należy do grupy ryzyka średniego; uzyskano podobne wartości w rodzinach nosicieli poszczególnych segmentów chromosomu 13.
3. Wielkość ryzyka genetycznego poronień samoistnych należy do grupy ryzyka wysokiego i jest wyższe w stosunku do ryzyka ciąży obumarłych przed terminem porodu (grupa ryzyka niskiego).
4. Nie stwierdzono różnic w wielkości wskaźników ryzyka dla poszczególnych form patologii ciąży w zależności od płci nosiciela.

Podziękowania

Praca finansowana z projektu prac statutowych Białostok – AMB N 3 06 780 oraz KBN PO5A 089 27.

Autorzy wyrażają podziękowanie ośrodkom genetycznym z Polski za udostępnienie rodowodów do Polskiej Kolekcji Translokacji Chromosomowych Wzajemnych w Białymstoku.

Panasiuk B, et al.

Piśmiennictwo

1. Gardner R, Sutherland G. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. In: Oxford Monographs On Medical Genetics No 46 Third Edition, *Oxford University Press* 2004.
2. 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.
3. 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.
4. Panasiuk B, Ułwinskié 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.
5. Panasiuk B, Leśniewicz R, Spółczyńska A, [et al.]. Translocation form of Wolf-Hirschhorn syndrome - assessment of recurrence rate probability. *Adv Med Sci.* 2007, 52, Suppl 1, 166-170.
6. 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.
7. Midro A, Stengel-Rutkowski S, Stene J. Experiences with risk estimates for carriers of chromosomal reciprocal translocations. *Clin Genet.* 1992, 41, 113-122.
8. Wiland E, Midro A, Panasiuk B, [et al.]. 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.
9. Stengel-Rutkowski S, Stene J, Gallano P. Risk estimates in balanced parental reciprocal translocations. Monographie des Annales de Genetique, Paris, *Expansion Scientifique Francaise*, 1988.
10. 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; 1-5.
11. Rodriguez de Alba M, Sanz R, Lorda-Sanchez I, [et al.]. Segregation of Digital Number with Partial Monosomy or Trisomy of 13q in Familial 5;13 Translocation. *Prenat Diagn.* 1999, 19, 884-886.