مقاله پژوهشی

کاربرد سیتوژنتیک مولکولی در بیماری‌های ریزحذفی
گزارش ٤١ مورد بررسی نشانگان‌های پرادر-ویلی و آنجلمن
(بخش دوم از طرح بررسی بیماری‌های ریزحذفی)

رکسانا کریمی‌نژاد، آزاده مشتاق، نرگس میرآفتابی، فرانک زندی، نیلوفر ثابت کسائی، هدیه رفقی، محمدحسن کریمی‌نژاد*

مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی‌نژاد-نجم‌آبادی، تهران، ایران

چکیده

بیماری‌های ریزحذفی گروهی از بیماری‌های ارثی هستند که در نتیجه حذف قطعه کوچکی از کروموزوم بروز می‌کنند. این بیماری‌ها به‌صورت صفت غالب به نسل بعد انتقال می‌یابند و علی‌رغم حذف قطعه ریز، علائم بالینی و عوارض شدیدی ایجاد می‌کنند. این بیماری‌ها معمولاً با آزمایش‌های سیتوژنتیک معمول، و حتی روش‌های نواری، در بیشتر موارد قابل تشخیص نیستند و در مواردی که چنین تشخیص‌هایی مطرح می‌شوند، لازم است تشخیص را با روش دقیق‌تری تأیید کرد. ما به‌منظور رفع این اشکال در ایران، امکان بررسی سیتوژنتیک مولکولی را فراهم کرده‌ایم. در این مقاله گزارشی از بررسی‌های انجام‌شده توسط هیبریدیزاسیون فلوئورسنت در جا (FISH) برای تأیید یا رد دو نشانگان پرادر-ویلی و آنجلمن در افراد مشکوک به این دو نشانگان گزارش می‌شود. ۳۹ مورد خون محیطی (۱ تا ٢٤ سال) و دو مورد مایع آمنیوتیک برای ارزیابی این نشانگان‌ها با روش FISH به این مرکز ارسال شده بود که ۱۹ مورد آن مشکوک به نشانگان آنجلمن و ۱۵ مورد مشکوک به نشانگان پرادر-ویلی بودند. هم‌چنین، ۵ مورد خون محیطی کودکان (۱ تا ۵ سال) و دو مورد مایع آمنیوتیک نیز برای تعیین وضعیت ناحیه بحرانی کروموزوم ۱۵ ارسال شده بود. یک نمونه خون مشکوک به نشانگان آنجلمن، به‌علت عدم هماهنگی با مرکز، رشد نکرد. پس از بررسی، ۷ مورد نشانگان آنجلمن از ۱۸ مورد (۳۸/۸٪)، سه مورد نشانگان پرادر-ویلی از ۱۵ مورد (۲۰/۰٪) و دو مورد اشکال در ناحیه بحرانی کروموزوم ۱۵ از ۷ مورد (۲۸/٦٪)، و در مجموع، ۱۲ مورد از ٤٠ مورد ارسالی (۳۰/۰٪)، اشکال در ناحیه بحرانی کروموزوم ۱۵ را نشان دادند و تشخیص بالینی در این موارد تأیید شد.

واژه‌های کلیدی: سندرم پرادرویلی؛ سندرم آنجلمن؛ اپی ژنسیس؛ داغ گذاری ژنتیکی

مقدمه

طبق قوانین مندل و روال سنتی، اصل بر این بوده است که برای رشد طبیعی جنین، وجود و اثر ژنوم هر دو والد ضروری است و عمل ژن‌های یکسانی که از راه مادر و پدر به فرزند منتقل می‌شوند، یکنواخت است و تفاوتی بین این دو حالت وجود ندارد (۱ و ۲). هم‌چنین، هرگونه کمبود و افزایش یا جهش غیرطبیعی در ژن‌ها را بیماری‌زا می‌دانستند (۳ و ۴)، و اعتقاد بر این بود که

* محمدحسن کریمی‌نژاد، MD
مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد- نجم‌آبادی، شهرک غرب، خ حسن سیف، انتهای کوچه چهارم، شماره ۱۱٤۳،
کد پستی ۱٤٦٦۷۱۳۷۱۳ E.mail: mhkariminejad@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۸۹/۱/۱۸ تاریخ پذیرش: ۸۹/۳/۵

Archive of SID
www.SID.ir

تا زمانی که تغییری در ساختار DNA ژنوم ایجاد نشود، اثر و عمل ژن‌ها نیز طبیعی خواهد بود (۵ و ۶). تجربیات بعدی نشان داد در مواردی، با اینکه ساختار DNA ژن تغییر نکرده است، تحت اثر عواملی که هنوز هم کاملاً مشخص نیست، این اصل دستخوش اشکالاتی می‌شود که مجموعه آنها را اپی‌ژنتیک می‌نامند (۷ و ۸).

در علم ژنتیک، هر عاملی را که موجب تغییر فنوتیپ یا اثر ژن، بدون تغییر در ساختار DNA شود، اپی‌ژنتیک می‌نامند. این تغییر ممکن است تنها در طول زندگی سلول باقی بماند، یا به نسل بعد منتقل شود. با این حال، هیچ تغییری در تناوب و ساختار DNA سلول (موجود) پدید نمی‌آید (۷ و ۸). نمونه بارز این موضوع در یوکاریوت‌ها، تمایز سلولی است. در تمایز گاسترولا به سه لایه اکتودرم، مزودرم و آندودرم، و تمایز و تبدیل هریک از سه لایه، به بافت عصبی و پوست، عضله، غضروف و عروق و مخاط دستگاه گوارش، اثر اپی‌ژنتیک دیده می‌شود. اپی‌ژنتیک را می‌توان تغییرات پایداری در بیان ژن دانست که در تقسیمات بعدی به سلول‌های دختری به ارث می‌رسد (۷). در روند اپی‌ژنتیک، مسیرهای مختلفی شناسایی شده‌اند که با هم مرتبط و هماهنگ هستند. به‌طور ساده می‌توان از مسیرهای زیر در این موارد نام برد (۷ و ۸):

۱- متیلاسیون جزایر CpG در DNA؛

۲- تغییر در کروماتیدها؛ مانند کروموزوم X در زنان که معمولاً یکی از آنها فعال می‌ماند و دیگری غیرفعال می‌شود؛

۳- تغییرات هیستون‌ها (مانند استیلاسیون، متیلاسیون و فسفریلاسیون)؛

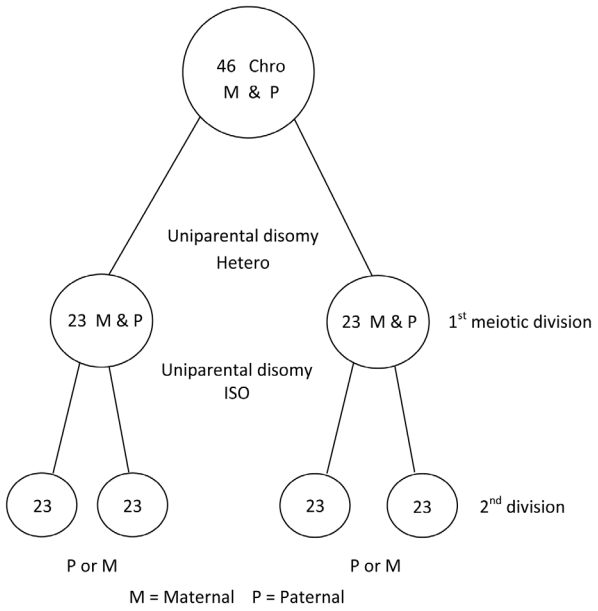
۴- پریون‌ها و رشته‌های پروتئینی همانند ویروس‌ها؛

۵- دیزومی تک‌والدی[1] (۹ تا ۱۱) (شکل ۱)؛

۶- داغ (نشانه‌گذاری) ژنتیک[2].

دیزیومی

به‌طور معمول، از هر جفت کروموزوم موجود در ژنوم انسانی یکی مادری و دیگری پدری است. چنانچه در تقسیم‌های کاهشی (میوتیک) اشکالی پیش آید و هر دو کروموزوم مشابه از یک والد باشند، یعنی کروموزوم‌های پدری و مادری هر دو به یک گامت بروند، جنین حاصل از این تخم نمونه‌ای از دیزومی تک‌والدی است. چنانچه عدم جدایی در میوز اول ایجاد شده باشد، دیزومی تک‌والدی هترو و چنانچه عدم جدایی در میوز دوم بروز کند، یعنی هر دو کروموزوم مشابه هم باشند، دیزومی تک‌والدی ایزو پدید می‌آید. دیزومی ممکن است به مجموعه کروموزومی مربوط باشد (پارتنوژنزیس[3])، یا تنها به یک یا چند کروموزوم منحصر شود که هر دو هاپلوئید از یک والد باشند. در این موارد، اگر هر دو از مجموعه کروموزومی مادری باشند، مانند آنچه در تخمدان اتفاق می‌افتد، تراتوم تخمدانی ایجاد می‌شود که در حقیقت مجموعه‌ای از اعضاء جنینی است که فاقد رشد و نظام طبیعی هستند. اما از سال‌ها قبل معلوم شد مول هیداتیدیفورم حقیقی فقط حاوی مجموعه کروموزومی پدری است و هسته اووم در ساختار کروموزومی آن دخالت ندارد. چنانچه این مجموعه از تکرار (دوپلیکاسیون) یک اسپرماتوزوئید ایجاد شده باشد، هوموزیگوت و چنانچه از آمیزش دو اسپرماتوزوئید باشد، هتروزیگوت و بدخیم‌تر است. بالعکس مول کاذب (پسودومول) یا مول موضعی (پارسیل) معمولاً به‌علت اختلال کروموزومی، مانند تریپلوئیدی، تریزومی و مانند آنها، به‌وجود می‌آید (۱۲).



شکل ۱: چنانچه ملاحظه می‌شود، هر کدام از سلول زایگر (اووگونی یا اسپرماتوگونی) ۴۶ کروموزوم دارند که ۲۳ کرموزوم مادری و ۲۳ کروموزوم پدری است. در تقسیم میوتیک اول، هر کدام از سلول‌های دختر ۲۳ کروموزوم دارد که مخلوطی از کروموزوم‌های پدری و مادری است. در میوز دوم به بعد، گامت‌های حاصل، هم اووم و هم اسپرماتوزوئید، ۲۳ کروموزوم ساختار مشابه دارند. پس از این، کروموزوم‌های اووم‌ها مادری و کروموزوم‌های اسپرماتوزوئید پدری منظور می‌شوند.

داغ (نشانه‌گذاری) ژنتیک

یکی از پدیده‌های بسیار جالب و غیرمنتظره حالت داغ (نشانه‌گذاری) ژنتیکی است (۱۳). در این فرایند، با اینکه هیچ‌گونه تغییری در ساختار DNA ژنوم پیش نمی‌آید، بر حسب اینکه ژنوم از مادر به ارث رسیده باشد یا از پدر، آثار آن کاملا متفاوت است و ممکن است این آثار در چندین نسل باقی بمانند. یکی از نمونه‌های اپی‌ژنتیک دو نشانگان پرادر–ویلی و آنجلمن هستند که

1. Uniparental Disomy
2. Genomic Imprinting
3. Parthenogenesis

Archive of SID
www.SID.ir

از دیدگاه دیزومی تک‌والدی، داغ ژنتیک و ریزحذفی‌ها نمونه‌ای جالب قابل بحث و توجه هستند.

نشانگان پرادر–ویلی[4] (PWS)

نشانگان پرادر–ویلی در پایگاه OMIM با شماره ۱۷۶۲۷۰ مشخص شده و به‌علت حذف در بازوی بلند کروموزوم ۱۵ پدری ((del(q11-q13))، بروز می‌کند. علائم بالینی عبارتند از: کمبود حرکات جنین و نوزاد (هیپوتونی)، اشکال در تغذیه (مکیدن شیر)، تأخیر یا کاهش در وزن‌گیری در کودکی، اشتهای سیری‌ناپذیر، کوتاهی قد ناشی از کمبود هورمون رشد، چاقی مفرط، عقب‌ماندگی خفیف ذهنی، هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، دست و پای کوچک، هیپوپلازی اسکروتوم و آلت مردانه در پسرها، و هیپوپلازی لب بزرگ فرج در دخترها. چهره این افراد بارز است و چشم‌های بادامی، باریک شدن پیشانی در شقیقه‌ها، و باریکی پل بینی و لب بالا از علایم اصلی است. (شکل۲) حذف قطعه بحرانی ابتدایی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۵ در ۸۰٪ موارد دیده می‌شود. اولین مورد بیماری، در سال ۱۹۵۰، به‌وسیله پرادر و ویلی شرح داده شد (۱۴). البته به‌نظر می‌رسد، جان لانگدون داون[5] ، هفتاد سال پیشتر، این بیماری را به نام پلی‌سارسیا[6] شرح داده است (شکل ۲). بیماری به‌صورت صفت اتوزومی غالب انتقال می‌یابد. اتیولوژی در ۸۰–۷۰٪ موارد نتیجه کمبود 15q11 پدری است که ممکن است ناشی از حذف قطعه بحرانی ابتدایی بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۵ پدری یا ناشی از دیزومی هر دو کروموزوم ۱۵ مادری (۲۵–۲۰٪ موارد) باشد و در ۱۰–۵٪ دیگر ناشی از مجموعه اپی‌ژنتیک است (۱۵).

در موارد مشکوک، انجام کاریوتایپینگ نواری، بررسی متیلاسیون، استفاده از روش هیبریدیزاسیون فلوئورسنت در جا (FISH) و میکروساتلیت‌ها برای تأیید تشخیص بالینی ضروری هستند.

نشانگان آنجلمن[7] (عروسک شاد)[8]

نشانگان آنجلمن در پایگاه OMIM با شماره ۱۰۵۸۳۰ مشخص می‌شود و ناشی از حذف در بازوی بلند کروموزوم ۱۵ مادری ((del15(q11-q13)) است. این نشانگان به علت شیوع نسبتاً بالا و راه‌های تشخیص دقیق، به‌عنوان یک نشانگان نورودژنراتیو مهم مورد توجه است. این بیماری در سال ۱۹۶۵، به‌وسیله آنجلمن، در سه کودک غیرخوشاوند و دچار عقب‌ماندگی شدید ذهنی، راه رفتن عروسکی، قیافه مخصوص و شاد و خنده‌های مکرر و نامربوط شرح داده شد (۱۶). چندی بعد، ویلیام و فریاس[9] علت بیماری را مشخص کردند (۱۷). شیوع نشانگان آنجلمن در دانمارک، یک در ده‌هزار و در سوئد، یک در دوازده‌هزار گزارش شده است. به نظر می‌رسد، شیوع این بیماری در سایر نقاط جهان به همین نسبت است و شیوع جغرافیایی خاص ندارد (۱۸). تأخیر در رشد و تکامل در دوران شیرخوارگی، میکروسفالی و تشنج بدون سابقه در دوران بارداری و مشکل زایمانی خاص در سابقه پزشکی، مجموعه‌ای برای طرح بیماری است. اشکال در شیر خوردن و تغذیه، هیپوتونی و عدم علائم غیرطبیعی در تصویربرداری از مغز یا مختصر تغییرات غیراختصاصی، مانند آتروفی خفیف قشر مغز، هم گزارش شده‌اند (۱۸). افزوده شدن نتیجه منفی آزمایش‌های متابولیک، مجموعه‌ای کافی برای طرح نشانگان آنجلمن و درخواست آزمایش‌های اختصاصی فراهم می‌آورد که شامل کاریوتایپینگ نواری، بررسی الگوی متیلاسیون DNA و FISH است (۱۸). در سن نوزادی خصوصیات ظاهری، چهره و فقدان علائم بالینی خاص، و حتی طبیعی بودن FISH، ممکن است تشخیص نشانگان آنجلمن را به‌طور قطع منتفی نکند (۱۸).

در مواردی که بیماری ناشی از حذف ناحیه بحرانی کروموزوم ۱۵ باشد، علاوه‌بر علائم فوق، هیپوپیگمانتاسیون که به‌علت فقدان ژن P که در این قطعه وجود دارد، ممکن است یافته مناسبی برای طرح نشانگان آنجلمن باشد (۱۶ تا ۱۸). با رشد کودک، به‌تدریج علائم دیگری، مانند تأخیر در زبان گشودن تا حداکثر ۶ کلمه، حرکات لرزشی، آتاکسی و تشنج‌های مکرر، شروع می‌شود. علائم بیماری را می‌توان به سه دسته ثابت[10] ، شایع[11] و همراه[12] تقسیم کرد. علائم ثابت در ۱۰۰٪ موارد، علائم شایع در ۸۰٪ موارد و علائم همراه در ۲۰٪ تا ۸۰٪ موارد دیده می‌شوند (۱۸) (شکل ۳).

علائم ثابت عبارتند از: تأخیر تکاملی شدید؛ اختلال تکلم، به‌گونه‌ای که ارتباط غیرزبانی بهتر از ارتباط زبانی است؛ اختلالات حرکتی یا تعادلی، شامل آتاکسی هنگام راه رفتن و حرکات لرزشی اندام؛ و رفتار و کردار خاص، شامل ظاهر بشاش و خنده‌های مکرر با حرکات دست‌زدن‌های پشت سر هم[13] و شخصیت تحریک‌پذیر و بدون قدرت تمرکز.

علائم شایع نیز مشتمل بر علائم زیر هستند: میکروسفالی که تا سن ۲ سالگی کاملاً مشخص می‌شود؛ تشنج که معمولاً در سن زیر ۳ سالگی شروع می‌شود؛ و الکتروانسفالوگرافی غیرطبیعی با مشخصات خاص این نشانگان.

سایر نشانه‌های همراه هم عبارتند از: زبان بیرون آمده؛ پشت سر صاف؛ بیرون آوردن مکرر زبان؛ اشکال در تغذیه در شیرخوارگی؛ دندان‌های فاصله‌دار؛ آب‌ریزش از دهان؛ استرابیسم؛ هیپوپیگمانتاسیون پوست؛ افزایش بازتاب‌های تاندونی عمیق (DTR) در اندام تحتانی؛ اختلالات خواب؛ مجذوب و خیره ماندن به «آب»؛ و حساسیت زیاد به گرما.

4. Prader-Willi Syndrome
5. Jonhn Down
6. Polysarcia
7. Angelman Syndrome
8. Happy Puppet
9. William & Frias
10. Consistent
11. Frequent
12. Associated
13. Flapping Hands

Archive of SID
www.SID.ir

رفتار به ظاهر شاد، خنده‌های مکرر و بی‌مورد، حرکات پرشی و عدم تعادل (آتاکسی) از خصوصیات اصلی بیماری و علت انتخاب نام عروسک شاد برای این مجموعه است (۱۸). یافته‌های الکتروانسفالوگرافی در این نشانگان بسیار ارزشمند، معمولاً شدید و خیلی بدتر از آن است که از ظاهر بیمار انتظار داریم. در سن سه‌سالگی به بالا تشخیص این نشانگان آسان‌تر است، اما روند بیماری، به‌ویژه دست‌زدن‌های مکرر، ممکن است با نشانگان رت[14] تشخیص افتراقی داشته باشد (۱۶).

علت ایجاد نشانگان آنجلمن حذف ناحیه بحرانی کروموزوم ۱۵ است که در ۷۰٪ موارد ناشی از دیزومی کروموزوم‌های مادری است. در مواردی که بیماری ناشی از کمبود ناحیه بحرانی کروموزوم مادری باشد، علائم بیماری، شامل میکروسفالی، تشنج و هیپوپیگمانتاسیون، شدیدتر هستند.

روش کار

با توجه به کارایی قابل توجه آزمایش FISH برای تشخیص دقیق و پیشگیری موارد مشکوک، پس از فراهم آوردن امکانات فنی لازم و تربیت نیروی انسانی آزموده، از فروردین ۱۳۸۶، امکان انجام FISH بر روی نمونه‌های خون، بافت، مایع آمنیوتیک، پرزهای جفتی، نمونه بلوک‌های پارافینی و حتی سلول‌ها در مرحله انترفاز فراهم شد. روال کار بر این است که پیش از دریافت نمونه، شرح حال کامل بیمار ثبت و آزمایش‌های انجام‌شده دقیقاً مرور می‌شود. ضمن تشکیل پرونده کامل، اگر انجام FISH لازم باشد، نمونه لازم دریافت و آزمایش‌های ضروری با ردیاب (پروب مخصوص) انجام می‌شوند.

در بین ۳۱۲ مورد درخواست FISH که برای سرطان‌ها و برخی بیماری‌های خاص صورت گرفته است، ۶۸ مورد برای بررسی ریزحذف‌ها بوده است. از این ۶۸ مورد، ۱۲ مورد برای بررسی نشانگان دی‌ژرژ ارجاع شده بودند که شامل ۱۰ مورد خون محیطی و ۲ مورد مایع آمنیوتیک بودند و که گزارش آن در شماره ۴، سال هفتم، فصلنامه ژنتیک در هزاره سوم منتشر شد. در این مقاله نتیجه ۴۱ مورد نمونه مربوط به طرح نشانگان‌های پرادر–ویلی و آنجلمن گزارش می‌شود.

نمونه‌های مناسب با روش‌های رایج در هاروست و مطابق با راهنماهای موجود، آماده شدند. نشانگرهای فلوئورسنت بر روی نمونه‌های آماده‌شده قرار گرفتند و طبق راهنماهای استاندارد، هیبریدیزاسیون انجام شد. پیش از این مرحله لازم بود لام‌ها طی مراحل خاصی آماده شوند و زواید سلولی اضافی اطراف هسته شسته شود. برای این کار، ما از پپسین ۰/۱٪ استفاده کردیم. پس از شستن لام‌ها در محلول‌های مختلف، بنا بر راهنماهای موجود، پروب متناسب به منطقه‌ای که قابل بررسی بود، اضافه شد. پس از انکوباسیون، به‌مدت ۲ دقیقه و در دمای ۷۵ درجه سانتی‌گراد، لام جهت هیبرید شدن، یک شب در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد گذاشته شد.

پس از عمل هیبریدیزاسیون، لام‌ها طی چند مرحله در بافر سالین–سدیم سیترات (SSC)[15] با غلظت‌های مختلف شسته و سپس با کمک الکل آب‌گیری شدند. برای رنگ کردن هسته از DAPI [16] استفاده شد و سپس لام‌ها در این مرحله با میکروسکپ مطالعه شدند.

در این آزمون، برای نشانگان پرادر–ویلی از پروب SNRPN/PML شرکت PoseidonTM، Kreatech Diagnostics و برای نشانگان آنجلمن از پروب UBEA3/PML همان شرکت استفاده شد.

برای مطالعه میکروسکوپی، از سه صافی (فیلتر) استفاده شد. صافی رودامین[17] برای نشانگرهای فلوئورسانت قرمز و صافی فلوئورسئین ایزوتیوسیانات (FITC)[18] برای نشانگرهای سبز به‌مار رفتند و DAPI [19] هم رنگ آبی هسته را مشخص می‌کرد. عکس‌ها توسط سامانه نرم‌افزاری لایکا گرفته و ثبت شدند. معمول بر این است که برای هر پروب دست کم ۵ سلول کاملاً سالم و صاف، بدون هیچ‌گونه چین‌خوردگی، انتخاب و بررسی می‌شود.

یافته‌ها و بحث

در بین ۶۸ مورد که جهت بررسی ریزحذفی‌ها معرفی شده بودند، ۴۱ مورد آن برای حذف ناحیه بحرانی(q11-q13) 15 بود. از ۱۹ مورد ارجاع‌شده برای نشانگان آنجلمن، ۱۱ مورد طبیعی بود. در ۷ مورد، حذف ناحیه بحرانی کروموزوم ۱۵ مشخص و تشخیص بالینی نشانگان آنجلمن تأیید شد (شکل ۳) و یک مورد هم بدون جواب بود. در ۱۵ مورد با تشخیص بالینی نشانگان پرادر–ویلی، ۱۲ مورد طبیعی بودند و در ۳ مورد حذف ناحیه بحرانی تأیید شد و با تشخیص بالینی مطابقت داشت. (شکل ۲) در بین ۷ مورد که برای بررسی ناحیه بحرانی بازوی بلند کروموزوم ۱۵ ارسال شده بودند (دو مورد مایع آمنیوتیک و پنج مورد خون محیطی)، در دو مورد حذف ناحیه بحرانی و در پنج مورد دیگر (از جمله نمونه‌های مایع آمنیوتیک)، موردی از حذف ناحیه بحرانی کروموزوم ۱۵ یافت نشد (شکل ۴). خلاصه این یافته‌ها در جدول شماره ۱ دیده می‌شود.

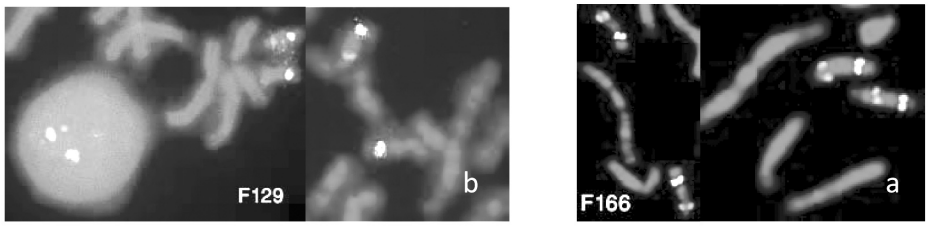
با توجه به اینکه در مجموع ۴۱ نمونه، تنها یک نمونه به‌علت آلودگی بی‌جواب مانده است، ۱۲ مورد تأیید تشخیص نیز می‌تواند گویای ارزش عملی روش کار و ۲۸ مورد رد تشخیص، با توجه به ناهمگون بودن نشانگان از نظر ژنتیکی و هم‌چنین از نظر فنوتیپ، امیدوار کننده است. امید است در آینده تجربه بیشتر همکاران بالینی بتواند این آمار را ارتقاء بخشد.

14. Rett
15. Saline-Sodium Citrate Buffer
16. 4′,6-Diamidino-2-phenylindole
17. Rhodamine
18. Fluorescein Isothiocyanate
19. 4′,6-Diamidino-2-phenylindole

Archive of SID
www.SID.ir

شکل ۲: a–c : صورت گرد، چشم‌های کشیده و بادامی، دست‌های کوچک، و باریکی پیشانی، پل بینی و لب بالا؛ d–f: چاقی مفرط، قد کوتاه و هیپوگنادیسم از علائم مشخص نشانگان پرادر–ویلی است.

شکل ۳: a–f: موهای بور، چشم‌های روشن آبی، استرابیسم، دهان گشاد و بدون دندان، میکروبراکی‌سفالی، چانه بزرگ و برآمده از علائم ثابت نشانگان آنجلمن است.



شکل ٤: a– نشانگر قرمز و سبز در هر چهار کروموزوم ۱۵ دلیل وجود ناحیه مخصوص پرادرویلی/آنجلمن است. آزمایش FISH تشخیص بالینی را از نظر فقدان این ناحیه تأیید نمی‌کند. b– در هر دو حالت، هم در سلولهای مرحله متافاز و هم در سلول مرحله اینترفاز در کروموزوم ۱۵ فقط یک نشانگر قرمز دیده می‌شود و نمایانگر کمبود ناحیه بحرانی کروموزوم ۱۵ و ابتلای شخص مورد آزمایش است.

www.SID.ir

جدول ۱: گزارش نتیجه ۴۱ مورد FISH

تشخیص بالینی اولیه	آزمایش FISH			کل
	طبیعی	حذف ناحیه بحرانی کروموزوم ۱۵	بی‌جواب	
نشانگان آنجلمن	۱۱	۷	۱	۱۹
نشانگان پرادر ویلی	۱۲	۳	۰	۱۵
نشانگان پرادر-ویلی/ آنجلمن	۵	۲	۰	۷
کل	۲۸	۱۲	۱	۴۱

References

1. Mckusik VA. Human genetics. 2nd Edition. Prentice Hall;1969.
2. Snustad DP, Simmons MJ. Principle of genetics. 6th ed. John Wiley;1981.p.53-6.
3. Lejeune J, Gautier M. Turpin R. Etude des chromosomes somatique de neuf enfants mongoliens. Compt Rend Acad Sci 1959;248:1721-2.
4. Degrouchy J, Turleau C. Clinical atlas of human chromosome. 2nd ed. Churchill liringstone; 1984.
5. Pauling L, Itano H, Singer SJ, et al. Sickle cell anemia, a molecular disease. Science 1949;110(2865).543-8. (Abstract).
6. Ingram VM. A specific chemical difference between Globins of normal and Sickle-Cell Anemia Hemoglobins. Nature 1956;178(4537):792.
7. Wikipedia contributors. Epigenesis [Internet]. Wikipedia, Th Free Encyclopedia; 2010 Marl, 09:42 UTC [Cited 2010 July 11]. Available from: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Epigenesis&oldid=347062468.
8. Noruzinia M, Izadi P. Epigenetic application in the breast cancer Genetics in the 3rd Millennium 2010;7(4):1884-7.
9.Spence JE, Perciaccate RG, Greig GM, et al. Uniparental disomy as a mechanism for Human Genetic disease. Am J Hum Genet 1988; 42(2):217-26.
10. Parthenogenesis. The Columbia Encyclopedia. Sixth Edition. 2068. Retrived July 11, 2010. Available from:http://www.encyclopdedia.com/doc/IEI-parteno.html.
11. Shafeghati Y. Traditional & non traditional inheritance. Genetics in the 3rd Millennium 2004;2(1-2):283-9.
12. Shih IM, Mazur MT, Kurman RJ. Gestational trophoblastic disease and related lesions. In: Kurman RJ. Bluesteins pathology of the female genital tract. 5th ed. New York: Springer-Verlag;2002.p.1193-250.
13. Ledbeller DH, Engel E. Unilateral disomy in humans. development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis. Hum Mol Genet 1995;4:1757-64.
14. Jones K. Smith's recognizable pattern of human malformation 6th Ed. Sanders; 2006.p.223-4.
15. Izadi P. Prader Willi syndrome: a clinical genetics approach. Genetics in the 3rd Millennium 2010;7(4):1907.
16. Angelman H. Puppet children: report on three cases. Dev Med Child Neural 1965;7:681-8.
17. William CA, Frias JL. The angelman (happy puppet) syndrome Am J Med Genet 1982;11:453-60.
18. Tonkaboni H. Overview on Angelman syndrome. Genetics in the 3rd Millennium 2010;7(4):1908-9.

Archive of SID

www.SID.ir