

## گزارش مورد

# تشخیص بالینی و ملکولی نشانگان کوکاین: گزارش یک بیمار مبتلای ایرانی و شناسایی یک جهش جدید در ژن CSB

فاطمه هادی پور<sup>۱</sup>، زهرا هادی پور<sup>۱</sup>، مهرداد نوروزی نیا<sup>۲</sup>، یوسف شفقتی\*<sup>۳</sup>

- ۱- مرکز تحقیقات سلولی و بخش ژنتیک صارم، بیمارستان زنان صارم، تهران، ایران
- ۲- مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی، تهران، ایران
- ۳- گروه هماتولوژی و ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

### چکیده

نشانگان کوکاین یک بیماری نادر ژنتیکی است که با توارث اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد. مشخصه بیماری عبارتست از نشانه‌های مشابه پیری زودرس، کوتاهی قد، عقب‌ماندگی ذهنی، حساسیت به نور، ناشنوایی، رتینیت پیگمانته و یوسیدگی دندان‌ها. در این مقاله یک کودک ۴ ساله مبتلا به نشانگان کوکاین گزارش می‌شود. پدر و مادر بیمار با هم نسبت خویشاوندی درجه ۳ دارند و سالم هستند. بیمار علاوه بر نشانه‌های یادشده، دچار تأخیر شدید رشد و تکامل، چشم‌های فرورفته، و گوش‌ها و دست و پای بزرگ هم بود. در معاینه ته چشم بیمار نشانه دژنراسانس تاپتور تینال وجود داشت. تصویربرداری مغز با رزونانس مغناطیسی (MRI) اختلال در میلینیزاسیون را نشان داد. با توجه به نشانه‌های بالینی و با شک به نشانگان کوکاین، بررسی ژنتیکی انجام شد. در بررسی ملکولی ژن‌های نشانگان کوکاین A و B (CSA و CSB) با روش توالی‌یابی، یک جهش جدید در اینترون ۱۰ از ژن CSB کشف شد. این جهش قبلاً گزارش نشده و برای اولین بار در این بیمار ایرانی دیده شده است. واژه‌های کلیدی: نشانگان کوکاین؛ پیری زودرس؛ حساسیت به نور؛ میکروسفالی؛ ژن‌های CSA و CSB

### مقدمه

برای اولین بار، در سال ۱۹۴۶ میلادی، به‌وسیله پزشک انگلیسی، ادوارد آلفرد کوکاین، شرح داده شد (۲). شیوع این نشانگان در اروپا و آمریکا حدود یک مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نوزاد زنده ذکر شده است (۱). بیماری بسیار نادر است و در پسران و دختران به یک نسبت رخ می‌دهد. شیوع نشانگان

دست کم پانزده نوع اختلال ژنتیکی همراه با نقص در ترمیم DNA شناخته شده است که یکی از آنها نشانگان کوکاین (CS) است (۱). این نشانگان

\* یوسف شفقتی، MD

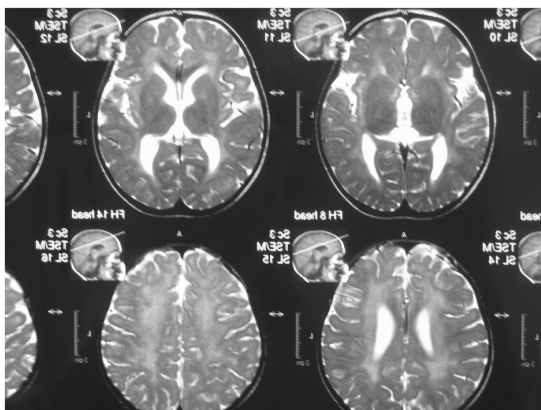
مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی، تهران، ایران / بخش ژنتیک بیمارستان زنان صارم، شهرک اکباتان، تهران، ایران / E.mail: y\_shafeghati@yahoo.com  
تاریخ دریافت: ۸۸/۸/۳ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱/۲۵

1. Cockayne Syndrome

پس از تهیه نمونه خون، استخراج DNA و تکثیر ژن‌های CSA و CSB با PCR و توالی‌یابی، جهش c.2382+57G-T در ژن CSB کشف شد که جهش جدیدی در اینترون دهم این ژن است و پیشتر گزارش نشده است. این جهش احتمالاً پیرایش<sup>۱</sup> اگزون‌های ۹ و ۱۰ یا ۱۰ و ۱۱ را دچار اشکال می‌کند. برای اثبات آسیب‌زایی این جهش، بررسی mRNA در کشت فیبروبلاست‌ها، در برنامه پژوهش است.



شکل ۱: بیمار مبتلا به سندرم کوکاین، به قیافه پروجیروئید بیمار توجه شود.



شکل ۲: سیگنال غیر طبیعی در بخش ماده سفید مغز، نشانه‌ای که بیشتر در لوکودیستروفی‌ها جلب توجه می‌کند.

1. Cockayne Syndrome
2. Excision-Repair Cross-Complementing Group 8
3. Excision-Repair Cross-Complementing Group 6
4. Xeroderma Pigmentosa
5. Progeroid
6. Tapetoretinal Degeneration
7. Nerve Conductivity Velocity
8. Splicing

کوکاین (CSB) B بیشتر است و حدود ۸۰٪ موارد را تشکیل می‌دهد. سن بروز تظاهرات بیماری از دو تا ده سالگی است. جهش در دو ژن سبب نشانگان کوکاین می‌شود (۳). ژن نشانگان کوکاین نوع A (CS-A)، به نام ERCC8 یا CKN1، بر روی بازوی بلند کروموزوم ۵ قرار دارد (۵q۱۲,۱). جایگاه ژن نشانگان کوکاین نوع B (CS-B)، با نام ERCC6<sup>۳</sup>، بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۰ است (10q11). علت بیماری بروز جهش در ژن‌های ERCC6 یا ERCC8 است که به نقص در ترمیم DNA منجر می‌شود (۱). حساسیت بیماران به اشعه فرابنفش و بروز ضایعات نورودژنراتیو مؤید هم‌پوشانی این بیماری با بیماری‌های دیگری مانند انواع B، D، G و X<sup>۲</sup> است (۳). پیش‌آگهی بیماری ناامیدکننده است. بیماری سبب ضایعات نورودژنراتیو و مرگ در دهه دوم و سوم پس از تولد می‌شود (۴).

این نشانگان نشانه‌های متنوعی دارد و تأخیر رشد و کوتاهی قد، ظاهر کاشتیک و پیری زودرس، کم‌پشتی موهای سر، میکروسفالی، کاهش چربی، به‌ویژه در ناحیه صورت و چانه، چشم‌های فرورفته، بینی لاغر و کشیده و شبیه منقار پرندگان، کاهش شنوایی حسی-عصبی و حساسیت به نور از علائم مهم هستند. به‌طور کلی بیماران نشانه پیری زودرس<sup>۵</sup> را نشان می‌دهند (۲). خطر بروز سرطان در بیماران زیاد نیست. درجاتی از عقب‌ماندگی ذهنی در بیماران وجود دارد، ولی مواردی با هوش طبیعی هم گزارش شده است (۳ و ۴).

در این مقاله یک کودک ۴ ساله مبتلا به نشانگان کوکاین، همراه با یک جهش جدید در ژن CSB، گزارش می‌شود.

## گزارش مورد

پروبانده پسر ۴ ساله، محصول بارداری طبیعی و زایمان سزارین در هفته ۳۶ بارداری، به‌علت پارگی زودرس کیسه آمنیون است. وزن موقع تولد او ۲۹۰۰ گرم بود. بیمار تنها فرزند خانواده بود. پدر و مادر خویشاوند درجه ۳ و سالم بودند. بیماری مشابه در سایر خویشاوندان دیده نشد. رشد و نمو کودک تا دو سالگی طبیعی بود، اما کودک پس از آن دچار تأخیر رشد و تکامل شده بود. در معاینه بیمار، قد ۹۸ سانتی‌متر، وزن ۸۶۰۰ گرم، و دور سر ۴۲ سانتی‌متر بود. کودک دچار تأخیر شدید رشد و تکامل، چشم‌های فرورفته، و گوش‌ها و دست و پای بزرگ هم بود (شکل ۱). در معاینه ته چشم بیمار نشانه دژنراسانس تاپتورینال<sup>۶</sup> وجود داشت. فنوتیپ ظاهری بیمار و نشانه‌ها ما را به وجود نشانگان کوکاین مشکوک کرد. بررسی آزمایشگاهی نشانه کاهش سرعت هدایت در اعصاب محیطی (NCV)<sup>۷</sup> و مؤید پلی‌نوروپاتی حسی بود. تصویربرداری مغز با رزونانس مغناطیسی (MRI) اختلال در میلی‌نیزاسیون را نشان داد (شکل ۲).

## بحث

شدید بیماری که نادرتر است، نشانه‌ها بسیار شدید هستند و از بدو تولد وجود دارند. در نوع III علائم خفیف است و بیماران از نظر هوشی طبیعی هستند. بیماری دیررس است و مبتلایان دچار تأخیر رشد پس از تولد می‌شوند. در چشم بیماران نشانه‌های مختلفی، مانند استرابیسم، کاتاراکت، نیستایگموس و تغییرات رنگدانه‌ای در شبکیه گزارش شده است (۱۲). در بررسی ژنتیکی نشانگان کوکاین، ارزیابی گروه‌های مکملی<sup>۱</sup> توصیه شده است (۱۳). گروه‌های مکملی A, B, C یکی از روش‌های تشخیصی در بیولوژی سلولی است. به این صورت که در محیط کشت سلولی دو گروه سلولی را با هم کشت می‌دهند و تاثیر عملکرد آنها را بر یکدیگر می‌سنجند. اتصال بعضی دودمان‌های سلولی به سلولهای بیماران سبب می‌شود که سنتز و ترمیم DNA پس از اشعه UV تا حدی اصلاح گردد. لهما<sup>۱۱</sup> این مطالعه را در ۱۱ بیمار انجام داد، او نتیجه گرفت که دو بیمار در گروه A، هشت بیمار در گروه B و فقط یک بیمار در گروه C قرار داشتند (۳). در بیمار ما مطالعه مکملی انجام نشده است و تشخیص ما بر یافته‌های بالینی و تأیید آن با کشف جهش ژنتیکی با روش توالی‌یابی متکی بود. هم‌چنین اثبات آسیب‌زایی این جهش جدید به بررسی‌های بیشتری نیاز دارد.

## References

1. Levy M, Hirschhorn K, Willner J, et al. Disorders with photosensitivity. In: Spitz JL. Genodermatoses: A clinical guide to genetic skin disorders. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins: 2004. p. 242-5.
2. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Saunders; 2005. p. 154-6.
3. Lehmann AR. DNA repair-deficient diseases, Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and Trichothiodystrophy. Biochimie 2003; 85:1101-11.
4. Rawlinson SC, Webster VJ. Spinal anaesthesia for caesarean section in a patient with Cockayne syndrome. Int J Obstet Anesth 2003; 12:297-9.
5. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syndromes of the head and neck. New York: Oxford University Press; 2001. p. 596-600.
6. Shiomi N, Kito S, Oyama M, et al. Identification of the XPG region that causes the onset of Cockayne syndrome by using Xpg mutant mice generated by the cDNA-mediated knock-in method. Mol Cell Biol 2004; 24:3712-9.
7. Schneider PE. Dental findings in a child with
9. Trichothiodystrophy
10. Complementation Groups
11. Lehmann

گزردرما پیگمنتوزا، نشانگان کوکاین و تریکوئیودیستروفی<sup>۹</sup> سه نشانگان شناخته‌شده و نادر ژنتیکی هستند که مشخصه مشترک آنها حساسیت به نور فرابنفش است. این بیماری‌ها با یکدیگر هم‌پوشانی دارند. مشخص شده است که این بیماری‌ها به دلیل جهش در ژن‌هایی که مسؤؤل ترمیم DNA و RNA هستند، ایجاد می‌شوند (۹). بیشتر این ژن‌ها شناسایی و نقشه‌برداری شده و بسیاری از جهش‌های آنها تشخیص داده شده است (۱۰). نشانگان کوکاین از نظر بالینی با نشانگان‌هایی که با علائم پیری زودرس مشخص می‌شوند، تفاوت‌هایی دارد. مشخصه بیماری عبارتست از تأخیر شدید رشد و تکامل، کوتاهی قد، میکروسفالی، عقب‌ماندگی ذهنی شدید، رتینوپاتی پیگمانته، حساسیت به نور، فشار خون بالا، کم‌کاری تیروئید و بیماری کلیوی. نشانه‌ها معمولاً در دوران شیرخوارگی بروز می‌کنند و طول عمر بیماران حدود ۱۲ سال است. برخلاف گزردرما پیگمنتوزا، بدخیمی در این افراد شایع نیست (۸). بیماری بر اساس نشانه‌های بالینی به سه گروه طبقه‌بندی می‌شود: در نوع I یا نوع کلاسیک نشانه‌ها از چند ماهگی تا چند سالگی بروز می‌کنند و بیماری به تدریج پیشرفت می‌کند (۱۲). در نوع II یا

- Cockayne's syndrome: Case reports. J Dent Child 1983; 50:58-64.
8. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. Am J Med Genet 1992; 42:68-84
9. Mayne LV, Broughton BC, Lehmann AR. The ultraviolet sensitivity of Cockayne syndrome cells is not a consequence of reduced cellular NAD content. Am J Hum Genet 1984; 36:311-9.
10. Cleaver JE, Thompson LH, Richardson AS, et al. A summary of mutations in the UV-sensitive disorders: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and Trichothiodystrophy. Hum Mutat 1999; 14:9-22.
11. Lowry RB. Early onset of Cockayne syndrome. Am J Med Genet 1982; 13:209-10.
12. Traboulsi EI, De Becker I, Maumenee IH. Ocular findings in Cockayne syndrome. Am J Ophthalmol 1992; 114:579-83.
13. Tanaka K, Kawai K, Kumahara Y, et al. Genetic complementation groups in Cockayne syndrome. Somat Cell Genet 1981; 7:445-55.