

کاربرد سیتوژنتیک مولکولی در بیماری‌های ریزحذفی: نتیجه بررسی ۲۱ مورد مشکوک به بیماری ویلیامز بخش سوم از طرح بررسی بیماری‌های ریزحذفی

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

مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد- نجم‌آبادی، تهران، ایران

چکیده

بیماری‌های ریزحذفی گروهی از بیماری‌های ارثی است که در اثر حذف قطعه کوچکی از ساختار کروموزوم بروز می‌نماید. این بیماری‌ها به صورت غالب به نسل بعد انتقال می‌یابند و علیرغم حذف قطعه ریز، علائم بالینی و عوارض شدیدی ایجاد می‌کنند. حذف قطعه ریز معمولاً با آزمایش‌های سیتوژنتیک معمول و حتی روش‌های نواری در بیشتر موارد قابل تشخیص نمی‌باشند. در مواردی که چنین تشخیص‌هایی مطرح شود؛ لازم است تشخیص را با روش دقیق‌تری تایید کرد. به منظور رفع این کمبود امکان بررسی سیتوژنتیک مولکولی را از پنج سال پیش فراهم نموده‌ایم. در این مقاله گزارشی از بررسی‌های انجام شده وسیله هیبریدیزاسیون فلورسنت در جا (FISH) برای تایید یا رد نشانگان سندرم ویلیامز در افراد مشکوک به این نشانگان گزارش می‌شود. واژه‌های کلیدی: FISH در سندرم ریزحذفی؛ بیماری ویلیامز و بورن.

مقدمه

نشانگان ویلیامز بورن*

این بیماری در پایگاه OMIM با شماره ۱۹۴۰۵۰ ثبت شده است. علت آن کمبود قطعه کوچکی از بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۷ (7p11.23) del

* رکسانا کریمی نژاد

مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد- نجم‌آبادی، شهرک غرب، تهران، ایران تلفن: ۸۸۳۶۳۹۵۵
Email: Roxana_kariminejad@yahoo.com ۸۹/۸/۱۰ تاریخ پذیرش: ۸۹/۷/۱۵

* Williams Beuren Syndrome/ Williams Syndrome

می‌باشد (۱۲).

پروفسور ویلیامز و همکاران در سال ۱۹۶۱ چهار کودک را با علائم عقب افتادگی ذهنی، چهره خاص معروف به چهره فیلی و تنگی آئورت در بالای درجه توصیف نمودند (۴ و ۳). این بیماری غالباً به صورت اسپورادیک دیده می‌شود ولی توارث والد به فرزند هم گزارش شده است (۶ و ۵ و ۳). بیماری نادر و وفور آن را یک در ۸ هزار تخمین زده‌اند (۷).

علائم ظاهری بیماری شامل: چهره فیلی، چشم‌های پف آلود، چین اپی

توجه به علائم اختصاصی موارد یاد شده می‌توان تشخیص سندرم ویلیامز را مطرح نمود. بسیاری از علائم ممکن است در دوران نوزادی مشخص نباشد. در صورت احتمال WS بایستی بامشاوره پزشک متخصص بررسی بالینی و آزمایشات لازم انجام گیرد (۷) (شکل ۱).

علت این نشانگان هم در موارد تک گیر و هم موارد ارثی کمبود قسمتی از بازوی کوتاه کروموزوم زوج هفت می‌باشد که با روش FISH قابل تشخیص است.

تاکنون ۲۱ مورد برای تایید تشخیص بیماری ویلیامز معرفی شده‌اند که دو مورد آن آب کیسه جفت برای تشخیص پیش از تولد (جنین) و ۱۹ مورد خون محیطی برای تایید بیماری می‌باشد. در جدول شماره ۱ علت مراجعه، نوع

کانتال، فرورفتگی پل بینی، پره بینی برآمده و لب‌های کلفت می‌باشد. ناهنجاری‌های قلبی شامل: تنگی آئورت در بالای دریچه، تنگی شریان ریوی، نقص دیواره بین دهلیزی و بین بطنی است. تمام بیماران دچار عقب افتادگی ذهنی می‌باشند. ضریب هوش آنها بین ۸۰-۳۰ تغییر می‌نماید. افزایش کلسیم خون یکی از موارد قابل توجه در بیماران است (۵ و ۲ و ۱) ممکن است موجب رسوب کلسیم در نسج کلیه و ایجاد عوارض دیگر نماید. از علائم شایع فشار خون بالا به علت تنگی عروق می‌باشد (۷).

در دوران شیرخوارگی مشکلات تغذیه‌ای به صورت استفراغ‌های مکرر، یبوست و کولیک بروز می‌نماید. در دوران کودکی شخصیت دوستانه دارند و با غریبه‌ها به آسانی ارتباط برقرار می‌نمایند (۸-۵) ولی زود عصبانی می‌شوند، بیش فعال هستند و اختلال در توجه و تمرکز دارند (۸). نشانگان ویلیامز با نشانگان نونان، دی ژرژ و نشانگان جنین الکلی تشخیص افتراقی دارد که با



شکل ۱: در همه بیماران قیافه مخصوص در همه بیماران قیافه مخصوص (فیلی)، پشت پلک پف آلود، چین اپی کانتال، قاعده پهن بینی و فرو رفته، پره بینی پهن با سوراخ سر بالا و لب کلفت به ویژه در لب پایین خصوصیات ظاهری سندرم ویلیامز را نشان می‌دهد.

ملاحظات	نتیجه	علت مراجعه	جنس	سن	نام	شماره آزمایش	شماره ردیف
با خانواده مذاکره شد کودک بسر ۷ ماهه سالم آزمایش FISH هر دو والد نیز سالم و طبیعی است.	وجود هر دو نشانگر WS طبیعی (جنین)	سابقه فرزند مبتلا به WS F + G.63669	م	۱۶ هفته	—	F Am.14932	I
	" " " " (مادر)		ز	۲۱ ساله	F G.59309		
	" " " " (پدر)		م	۲۵ ساله	F G.59310		
آزمایش FISH والدین و جنین طبیعی است.	وجود هر دو نشانگر WS طبیعی (جنین)	مرگ دو فرزند. فرزند دوم مشکوک به WS G.34607	م	۱۴ هفته	—	F Am.5417	II
	" " " " (مادر)		ز	۲۳ ساله	F 45148		
	" " " " (پدر)		م	۲۸ ساله	F 45149		
	حذف قطعه 7q11.2 مبتلا +	مشکوک به WS ?	م	۱ ساله	م ش	F 182	III
	وجود هر دو نشانگر طبیعی (مادر)	سابقه فرزند از نظر بالینی WS ?	ز	۳۳ ساله	ش ا	F 23404	IV
	" " " " (پدر)		م	۳۹ ساله	ی ن	F 23405	
	حذف WS طبیعی	مشکوک به WS ?	م	۸ ساله	ا ب	F 49273	V
	حذف del(15)(q11-13) مبتلا به پراپر وولی		م	۲ ساله	د م	F 55199	VI
آزمایش FISH والدین برای ویلیمز طبیعی است.	حذف قطعه 7q11.2 مبتلا +	WS ?	م	۲۰ ساله	ا ر	F 59309	VII
	وجود دو نشانگر WS طبیعی (مادر)	فرزند مبتلا WS مثبت در آزمایشگاه زن	ز	۲۵ ساله	ا ع	F 59310	
در فصلنامه ژنتیک در هزاره سوم گزارش شده است رفوس شماره ۶	" " " " (پدر)	" " " " " " " "	م	۳ ساله	م م	F 61790	VIII
	حذف قطعه 7q11.2 مبتلا +	WS ?	م	۷ ساله	ع پ	F 63669	IX
	حذف قطعه 7q11.2 مبتلا +	WS ?	ز	۳ ساله	ح ل	F 64916	X
	وجود هر دو نشانگر طبیعی	WS ?	م	۹ ساله	۱ ۱	F 65350	XI
	حذف قطعه 7q11.2 مبتلا +	WS ?	ز	۲ ساله	ز ا	F 264	XII

جدول ۴: تغییرات نوکلئوتیدی در اگزون شماره ۱ ژن K-ras. در این جدول، تغییر اسید آمینه گلايسین (GLY) به سرین (SER)، آسپارتیک اسید (ASP)، والین (VAL) در کدون ۱۲ یا ۱۳ ژن K-ras را می‌بینیم.

را تایید نمود. مورد جالب (V) پسر بچه ۸ ساله است که آزمایش FISH برای WS منفی ولی با توجه به علائم بالینی کاربوتایپ و FISH با نشانگر مخصوص ابتلاء به سندرم پرادر ویلی را تایید نمود (جدول شماره ۱).

بحث و نتیجه

در یافته‌های مربوط به WS نکته جالب عدم وجود ناهنجاری کروموزومی (وجود قطعه طبیعی بحرانی کروموزوم شماره ۷) در چهار خانواده و دو جنین آنها (جمعاً ده نفر) می‌باشد که در سه خانواده سابقه فرزند مبتلا با تایید FISH تایید شده است و در مورد دیگر (IV) برای کودک از نظر بالینی نشانگان ویلیامز مطرح می‌باشد.

این یافته‌های می‌تواند دلیل بر ابتلاء فرزندان به طور ابتدایی (De Novo) باشد که با خصوصیات نشانگان ویلیامز مطابقت دارد.

نکته قابل ذکر دیگر اینکه از هشت مورد خون محیطی مربوط به هشت بیمار مشکوک به WS، شش مورد آن تایید شده است یک مورد هم که ابتلاء به WS تایید نشده است با توجه به علائم بالینی ابتلا او به سندرم پرادر ویلی با روش FISH مشخص گردیده است فقط یک مورد از هشت مورد بیمار مشکوک به WS تایید نشده است (۸ / ۱) و بلا جواب مانده است. این یافته‌ها می‌تواند اهمیت کاربرد روش FISH را در موارد مشکوک به بیماری‌های ریز حذفی به ویژه نشانگان ویلیامز نشان دهد.

References

1. Wikipedia contributors. William's Syndrome [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia; 2010 Nov 10/02:35 UTC [cited 2010 Nov 13]. Available from http://on.Wikipedia.Org/w/index.php?title=Williams_syndroms&oldid=395865067.
2. Jones KL. Smith's recognizable pattern of human malformation. 6th Ed. Sanders; 2006. P. 120-21.
3. Williams JCP, Baratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961;24:1311-8.
4. Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D (Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 1962;26:1235-40.

نمونه و نتیجه آزمایش گزارش شده است.

نتایج

در این طرح پژوهشی تاکنون جمعاً ۷۸ مورد FISH برای تشخیص بیماری‌های ریز حذفی انجام شده است که ۲۱ مورد آن برای نشانگان ویلیامز می‌باشد (یک مورد آن در آزمایشگاه ژن انجام گرفته است). از ۲۰ مورد که در این مرکز انجام شده است در ۸ مورد حذف ناحیه بحرانی 7p11.2 مشخص و ابتلاء به بیماری مورد آزمایش تایید گردید.

از دوازده مورد منفی برای تایید WS، شش مورد آن مربوط به دو نمونه آب کیسه جفت Am.14932 و Am.5417F می‌باشد که هر دو جنین و والدین آنها با وجود اینکه سابقه طفل مبتلا به WS دارند (G.63669, G.34607) حذف ناحیه بحرانی در هیچیک از جفت کروموزوم شماره ۷ دیده نشد. دو مورد منفی دیگر مربوط به والدینی است (IV) که فرزند آنها از نظر بالینی مشکوک به WS می‌باشد. همچنین والدین کودکی هم که در آزمایشگاه ژن بررسی شده است (VII) و ابتلاء WS فرزند آنها تایید شده نیز منفی است و هیچگونه حذف در کروموزومهای شماره ۷ آنان با FISH دیده نشد یا به معنای دیگر ده مورد منفی مربوط به والدین چهار خانواده و دو جنین می‌باشد. دو مورد منفی دیگر یک مورد آن مربوط به پسر بچه ۹ ساله است (XI) که از نظر بالینی مشکوک به WS می‌باشد ولی کاربوتایپ او با روش نواری و آزمایش FISH، بیماری

5. Jones KI, Smith DW. The Williams elfin facies syndrome. A new perspective. *J Pediatr* 1975;86 (5):718-23.
6. Bozorgmehr B, Kariminejad R, Afrozian F, et al. Williams syndrome: report of a case. *Genetic in the 3rd Millennium* 2010; 8:1988-90.
7. Jasmin L. Williams syndrome [Internet]. Bethesda U.S National Library of Medline; 2010 [cited 26 oct 2010]. Available from http://www.nlm.nih.gov/medline_plus/ency/article/001116.htm.
8. Marlens MA, Willson SJ, Rentens DC. Research Review Williams Syndrome: an article review of the cognitive, behavioral and neuroanatomical phenotype *J Child Psychol psychiatry* 2008;49:576-608.