Archive of SID

مقدمه

سقط مکرر به مواردی اطلاق می‌شود که دو یا سه حاملگی یا بیشتر قبل از هفته بیستم حاملگی به طور خودبه خود خاتمه یابد(۱). این عارضه در۵- ۰/۵٪ حاملگی‌ها اتفاق می‌افتد(۲). دلائل مختلفی در اتیولوژی سقط مکرر ذکر شده است که می‌توان به دلائل ژنتیکی و کروموزومی،آناتومیک، اندوکرین، ایمونولوژیک، عفونی اشاره کرد. تنها دلیل ثابت و غیر قابل بحث سقط مکرر، دلائل ژنتیکی وکروموزومی است. دلائل کروموزومی شامل اختلال در تعداد و یا ناهنجاریهای ساختمانی کروموزومی می‌باشد. ناهنجاریهای ساختمانی، گروه مشخصی از اختلالات از جمله جابجائی‌های متعادل[1]، وارونگی[2] و حذف[3] را دربرمی‌گیرد. وارونگی کروموزوم شماره ۹ یک نوترکیبی ساختمانی است که ممکن است به‌طور اتفاقی درافراد کاملاً سالم نیز گزارش شود. بعضی از متخصصین ژنتیک این نوترکیبی را یک واریاسیون طبیعی تلقی می‌کنند. شیوع آن در جمعیت عمومی ۱/۶۵-۱٪ و در مبتلایان به سندرم داون ۱/۵٪ می‌باشد (۳،٤). به هر صورت با وجود تقسیم‌بندی این نوترکیبی به عنوان یک اختلال کوچک کروموزومی و عدم همراهی آن با فنوتیپ غیرطبیعی ،بسیاری از گزارشات دال بر ارتباط آن با کاهش باروری، سقط مکرر و افزایش شانس اختلالات کروموزومی و مرگ داخل رحمی جنین می‌باشد.

بروز این اختلال وابسته به جنس نبوده و کاهش باروری در ۳٦٪ افراد حامل وارونگی کروموزوم ۹ دیده می‌شود (۳) .این درحالی است که بعضی مطالعات شیوع آن را در حاملین مؤنث ۱/۷ برابر حاملین مذکر ذکر کرده‌اند (٤). در واقع ۲/۳٪ اختلالات کروموزومی بیماران مبتلا به سقط مکرر، وارونگی کروموزوم ۹ می‌باشد (۵) و حاملین این نوترکیبی، دو برابر بیشتر سقط و سقط مکرر را تجربه می‌کنند(٤). وارونگی ممکن است به صورت پری سنتریک[4] (شکستگی کروموزوم در دو طرف سانترومر)و یا پاراسنتریک[5] (شکستگی کروموزوم در یک طرف سانترومر) باشد. در صورت وارونگی پری سنتریک،در زمان میوز،در جفت شدن کروموزومهای همولوگ، اختلال ایجاد شده و با ایجاد گامت غیرطبیعی باعث اختلال در باروری و سقط مکرر می‌شود. گزارشهائی از طرح فامیلی وارونگی کروموزوم ۹ وجود دارد. به هر صورت اثرات بالینی وارونگی کروموزوم ۹ به همراه افزایش هتروکروماتین متغیر بوده و بروز آن ممکن است در بقیه اعضا خانواده متفاوت باشد(۷). در مقالهٔ حاضر، خانم مبتلا به سقط مکرر با سابقه فامیلی ناباروری و سقط مکرر و مرگ داخل رحمی جنین که در آنالیز کروموزومی، وارونگی کروموزوم ۹ را نشان داده معرفی و به بحث گذاشته می‌شود.

معرفی مورد

خانم مبتلا به سقط مکرر که از این به بعد بیمار نامیده می‌شود، از شهر دزفول جهت بررسی ارجاع گردید.بیمار خانم ۳۳ ساله و به ظاهر سالم بود که سابقهٔ ۱۰ مورد سقط خودبخودی و یک مورد مرگ داخل رحمی داشت. ۸ جنین در ٤ ماهگی و ۲ جنین در ۳ ماهگی سقط شده بودند.به جز در سه مورد سقط اول، در کلیه حاملگی‌ها عمل سرکلاژ[6] انجام شده بود.از ازدواج بیمار ۱۸ سال می‌گذشت. ازدواج او با شوهرش فامیلی نبود؛ اما ازدواج پدر و مادر بیمار فامیلی

1- Balanced Translocation
2- Inversion
3- Deletion

4- Pericentric
5- Paracentric
6- Cerclage

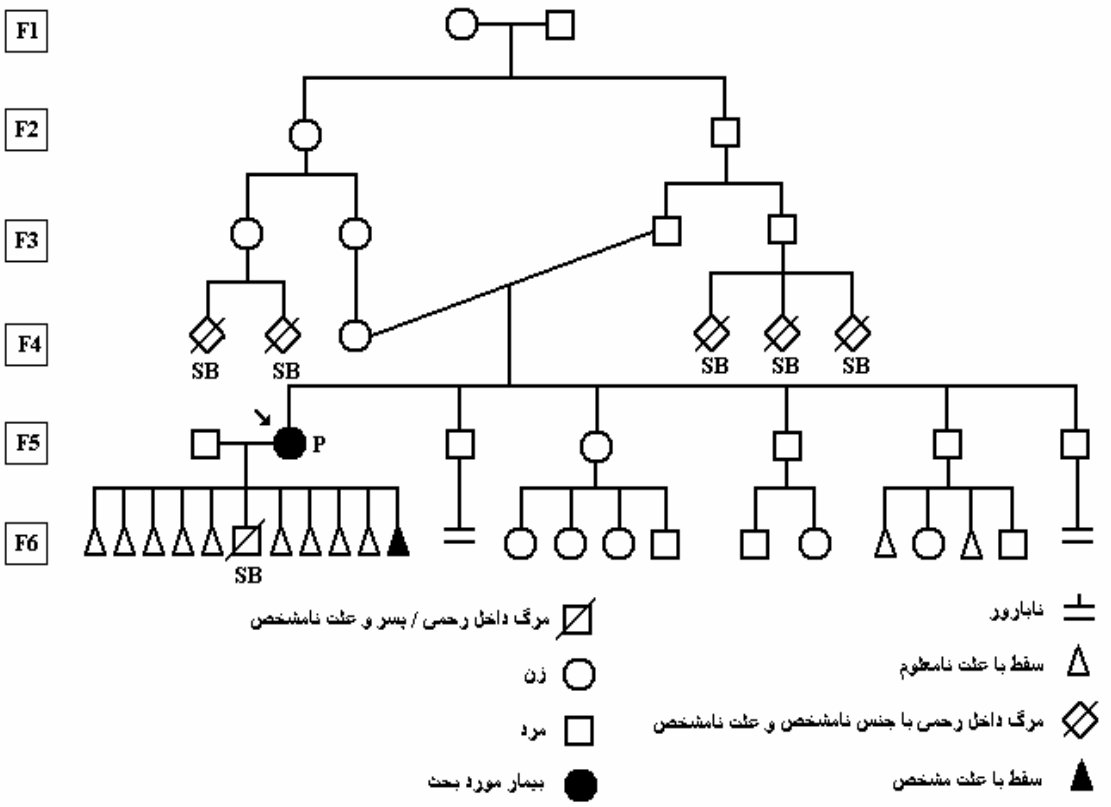
www.SID.ir

Archive of SID

بود و ضریب همخونی برای فرزندشان $\frac{۱}{۳۲}$ به دست آمد.

در سابقهٔ فامیلی، سابقه ناباروری اولیه در یک خواهر به مدت ۱۷ سال و در یک برادر به مدت ۱۰سال و همچنین سابقه ۳ سقط در یک خواهر و سابقه دو مرگ داخل رحمی جنین (IUFD)[1]، در خالهٔ بیمار و ۳ مرگ داخل رحمی جنین در خانم عموی بیمار دیده شد.برادر

تست‌های عملکرد تیروئید)، سرولوژی (توکسوپلاسموز، لیستریا، روبلا) و ایمنولوژی (آنتی‌نوکلئار، آنتی‌فسفولیپید، لوپوس آنتی کوآگولانت، آنتی بادی ضد DNA) طبیعی بود. سونوگرافی لگن و هیستروسالپنژوگرافی طبیعی بود. در لاپاروسکوپی تشخیصی، اندومتریوز stage II گزارش گردید. باتوجه به سقط‌های متناوب و ازدواج فامیلی در والدین بیمار وسابقهٔ مثبت



نمودار۱- شجرهٔ فامیلی بیمار دارای وارونگی کروموزوم ۹ با سابقهٔ سقط مکرر

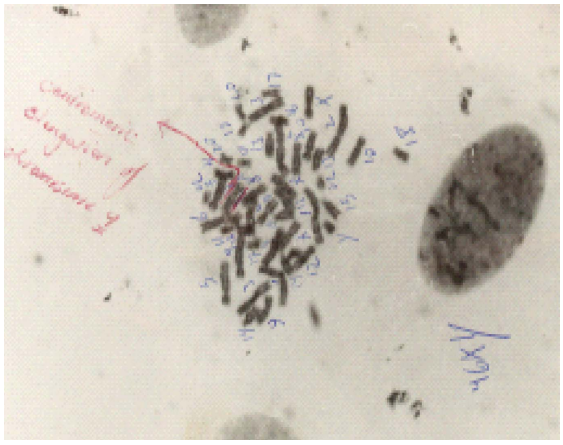
دیگر بیمار فرزندان طبیعی داشت (شجره فامیلی در نمودار ۱ نشان داده شده است). در معاینات اولیهٔ خانم و همسر ایشان نکتهٔ بالینی خاصی دیده نشد. همچنین آزمایشات بیوشیمی و هماتولوژی آنها نیز فاکتور غیر طبیعی خاصی نداشت. آزمایشات هورمونی (پرولاکتین،

ناباروری و سقط مکرر و مرگ داخل رحمی جنین در بستگان درجهٔ یک و دو بیمار، آنالیز کروموزومی بیمار، شوهر بیمار و آخرین محصول حاملگی انجام گردید. مطالعات کروموزومی روی نمونهٔ خون محیطی و بر اساس تکنیک های G-Banding و C-Banding درآزمایشگاه گروه ژنتیک پژوهشکده ابن‌سینا (تهران) انجام گرفت. لازم به ذکر است که برای بیمار فوق، قبلاً

1- Intra -Uterine Fetal Death

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۱- آنالیز کروموزومی آخرین جنین سقط شده از بیمار دارای وارونگی کروموزوم ۹ با سابقه سقط مکرر

شکل ۲- آنالیز کروموزومی روی بیمار دارای وارونگی کروموزوم ۹ با سابقه سقط مکرر

در یک آزمایشگاه پاتولوژی و ژنتیک معتبر نیز آنالیز کروموزومی انجام شده بود و نتایج هر دو مرکز با هم یکسان بود. آنالیز کروموزومی شوهر بیمار طبیعی بود. آنالیز کروموزومی بیمار وارونگی پری‌سنتریک کروموزوم شماره ۹ [inv.(۹)(p۱۱-q۱۳)] را نشان داد. کشت خون بند ناف، ویلوس‌های جفتی و بیوپسی عضلات در آخرین جنین سقط شده، کاریوتایپ ٤٦XY همراه با طویل شدن ناحیه سانترومر کروموزوم شماره ۹ را نشان داد که تصورمی‌شود پلی‌مرفیسم[1] باشد. تصویرآنالیز کروموزومی انجام شده روی بیمار و جنین سقط شده و نتایج آن در شکل۱و۲ آمده است.متاسفانه علی‌رغم ضرورت، انجام بررسی کروموزومی درسایر اعضا خانواده امکان پذیر نشد.

بحث

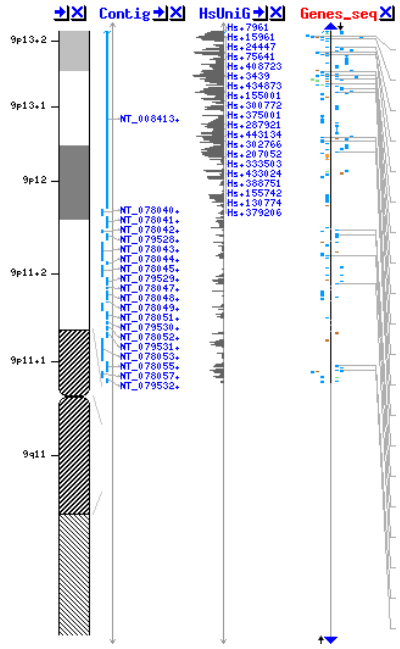
بررسی متون علمی نشان می‌دهد که وارونگی کروموزوم شماره۹ یک نوترکیبی تعادلی[2] می‌باشد که با فنوتیپ طبیعی همراه است.بحث‌های زیادی در مورد ارتباط این نوترکیبی با اختلالات باروری و سقط مکرر وجود دارد. برخی از گزارشات موجود ارتباط آن را با سقط مکرر نشان داده‌اند(۸،۳). Uehara نشان داد که شیوع وارونگی کروموزوم ۹ در زوجهای نابارور بیشتر از جمعیت عمومی می‌باشد. همچنین Uehara نشان داد که زوجهای ناباروری که دچار وارونگی کروموزوم ۹ هستند در صورتیکه بارور شوند، نسبت به دیگر زوجهای نابارور مرگ داخل رحمی با شیوع بالاتر دارند. همچنین شیوع این نوترکیبی در افراد دارای فرزندان مبتلا به مشکلات بالینی بیشتر دیده می‌شود(۹). این در حالی است که بعضی از مطالعات ارتباط چندانی بین وارونگی کروموزوم ۹ و سقط مکرر مشاهده نکرده‌اند (۱۰). بعضی گزارشات نیز بسیار بحث‌انگیز می‌باشد؛ چنانکه Cotter و همکاران، دو مورد وارونگی کروموزوم ۹ هموزیگوت در بررسی‌های آمنیوسنتز[3] گزارش کردند که یکی منجر به تولد نوزاد سالم ودیگری مبتلا به الیگوهیدرآمینوس[4] و کاهش رشد جنین ودر نهایت مرگ داخل رحمی گردید(۱۱). حال بحث مهم این است که در این نوترکیبی، چه ژنهای تعریف شده‌ای در محل وارونگی دستخوش تغییر می‌شوند و اینکه این ژنها در مراحل

1- Polymorphism
2- Balanced

3- Amniocentesis
4- Oligohydramnios

www.SID.ir

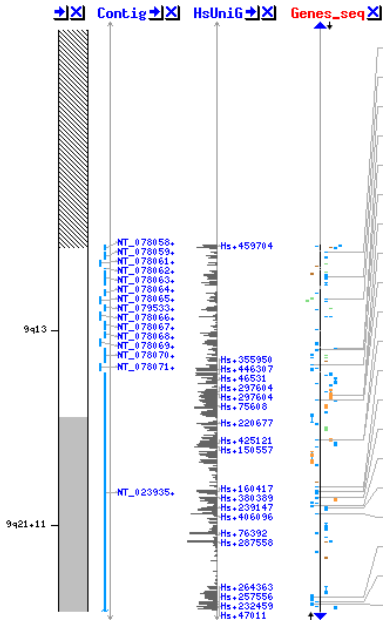
Archive of SID



شکل ۳- ژنهای موجود در منطقهٔ P۱۱- Q۱۱
بر اساس نقشهٔ ژنوم

تولیدمثل، ایجاد گامت، تقسیمات سلولی و ارگانوژنز تا چه حد اهمیت دارند. در واقع با فرض بروز فامیلی این نوترکیبی شاید بتوان فرضیه‌هائی را برای توجیه اثرات بالینی بروز وارونگی کروموزوم ۹ در بقیه اعضا فامیل ارائه داد. اشکال ۳ و ٤، کروموزوم ۹ و ژنهای شناخته شده در محل وارونگی و اطراف آن را نشان می‌دهد. یکی از ژنهای موجود در این منطقه ژن کدکنندهٔ پروتئین SMP-۱[1] می‌باشد. این ژن در بافت بیضه بروز کرده و باعث ایجاد این پروتئین در سلولهای اسپرماتوگونی ،اسپرماتوسیت ،اسپرماتید و اپی‌تلیوم لوله‌های سمی‌نیفروس می‌شود.همچنین بروز این پروتئین در آکروزوم سر اسپرم اثبات شده است .جالب است که آنتی‌ژن مذکور یکی از آنتی‌ژنهای پرطرفدار برای ایجاد واکسنهای ضدباروری می‌باشد که با اتصال به اسپرم از فعالیت آن جلوگیری می‌کند(۱۲،۱۳). ژن دیگری که در این قسمت وجود دارد ژن کدکننده پروتئین adaptor SHB می‌باشد که در انتقال پیامهای

1- Sperm Membrane Protein-1



شکل ۴- ژنهای موجود در منطقهٔ Q۱۱- Q۱۳
بر اساس نقشهٔ ژنوم

مربوط به گیرنده کیناز فعال شونده بوسیله لیگاند درگیر است(١٤). به دلیل اهمیت فعالیت این گیرنده در عمل اسپرم و بخصوص در روند واکنش اسپرم و تخمک[2] می‌تواند در باروری اثرگذار باشد(۱۵،۱٦). ژن دیگر، ژن کدکننده پروتئین کیناز (وابسته به cAMP) می‌باشد که در سلولهای ژرم سل و بیضه به میزان بالائی بروز کرده و در فعالیت طبیعی اسپرم، ظرفیت‌پذیری و بیش از همه در حرکت آن دخالت دارد(۱۷،۱۸).به لحاظ بالینی نیز اثر وارونگی کروموزوم ۹ در اسپرماتوژنز گزارش شده است. Sasagawa نتایج اسپرموگرام ٦ مرد حامل وارونگی کروموزوم ۹ را گزارش نمود که دچار طیف وسیعی از اختلالات،از آزواسپرمی تا الیگواسپرمی و الیگو آستنواسپرمی بودند و تنها یک نفر اسپرموگرام طبیعی داشت(۱۹). با توجه به وجود سه ژن اخیر در محل وارونگی و اثر قوی این ژنها در باروری در مردان، می‌توان این احتمال را در بروز ناباروری در برادر بیمار مطرح

2-Sperm –Egg Interaction

www.SID.ir

Archive of SID

کرد. یکی دیگر از ژنهای مطرح در محل وارونگی، ژن FRDA یا ژن کدکننده Frataxin است که در متابولیسم آهن در میتوکندری دخالت دارد.اختلال در این ژن آتاکسی فامیلی[1] ایجاد می‌کند(۲۰). اختلال در این ژن باعث اختلال در عمل میتوکندری شده و باعث ضایعات اکسیداتیو در بافتها می‌شود(۲۰). این اختلال باعث افزایش آپوپتوزیس[2] (مرگ سلولی برنامه ریزی شده) در سلولهای تحریک شده می‌شود ،همچنین باعث عدم پایداری کروموزومی شده و بر روند تقسیمات سلولی اثر می‌گذارد(۲۱). یکی دیگر از ژنهای موجود در این منطقه ژن کدکنندهٔ پروتئین ASPN یا PLAP 1[3] می‌باشد که درساخت ماتریکس غضروف و بافت همبند دخالت دارد(۲۲) .

ژن کدکنندهٔ پروتئینهای گلژی، IPHGo2، یکی دیگر از ژنهای شناخته‌شدهٔ این قسمت است .این پروتئینها در سیستم رتیکولواندوتلیال ساخته شده و سپس در سیستم گلژی قرار می‌گیرد (۲۳). یکی دیگر از ژنهای این قسمت، ژن TMC1[4] می‌باشد که به عنوان ژن مطرح در ایجاد ناشنوائی با طرح وراثت اتوزوم غالب تعریف شده است. حال با توجه به اهمیت ژنهای موجود در محل وارونگی و اثر این ژنها در گامتوژنز، ارگانوژنز و متابولیسم، فرض احتمال ارتباط وارونگی کروموزوم ۹ و تولیدمثل قابل تامل است. به هر حال صرف نظر از ژنهای مطرح در این قسمت که اختلال آنها تنها با تکنیک های تجزیه DNA و تشخیص کد مولکول قابل تشخیص است، در صورت وارونگی پری‌سنتریک، در زمان میوز، در روند جفت شدن کروموزومهای همولوگ اختلال ایجاد شده و با ایجاد گامت غیرطبیعی می‌تواند باعث اختلال در باروری و سقط‌مکرر شود(۲۲).

آنالیز میوز و بررسی کروموزوم در مرحله پاکیتن[5]، اختلال در هتروسیناپس سانترومر در قسمت وارونه را مشخص خواهد نمود(۲٤). درمورد معرفی شده با در نظر گرفتن سابقه ناباروری در برادر و خواهر بیمارمی‌توان احتمال وجود نوع فامیلی وارونگی کروموزوم ۹ را مطرح نمود، چنانکه پیش‌تر نیز Davalos و همکاران، وارونگی کروموزوم ۹ از نوع فامیلی را گزارش نمود که باعث ناباروری سه برادر شده بود(٦). به هر صورت، اندازهٔ وارونگی گزارش شده توسط Davalos بسیار بزرگتر از وارونگی مطرح شده در مورد معرفی شده در این مقاله است. Amielo یک مرد حامل وارونگی کروموزوم ۹ همراه با افزایش هتروکروماتین گزارش نمود که میزان بالای دیزومی[6] در سلولهای اسپرم را نشان می‌داد. علت تکرار دیزومی عدم جدا شدن کروموزومها[7] در اولین تقسیم میوز نشان داده شد(۷). در نتیجه، اثرات بالینی وارونگی کروموزوم ۹ به همراه افزایش هتروکروماتین متغیر بوده و ممکن است بروز آن در اعضا یک خانواده متفاوت باشد (۷).

به هر صورت، نمی‌توان نقش نقائص ژنی، یک یا چند ژن را نادیده گرفت که از این ژنها می‌توان به ژن کدکنندهٔ سیتوکین‌های التهابی اشاره کرد (۲۵).همچنین نقش پلی‌مرفیسم ژن کدکنندهٔ آنتاگونیست گیرنده‌اینترلوکین۱ (IL-I)[8] در بروز سقط مکرر نیز مطرح شده است (۲٦). در واقع با توجه به نقش این ژنها درعملکرد سیستم ایمنی باید به نقش فاکتورهای ایمیونولوژیک درسقط مکرر اشاره نمود که البته در بسیاری ازموارد با تستهای موجود، این فاکتورها قابل شناسائی نمی‌باشند(۲۷).

1- Familial Ataxia Friedreich
2- Apoptosis
3- Protein Associated Ligament Periodontal-1
4-Gene Expressed Transmembrane Cochlear-1

5- Pachyten
6- Disomy
7- Nondisjunction
8- Interleukin 1

www.SID.ir

Archive of SID

موتاسیون ژن تتراهیدروفولات ردوکتاز، با اختلال در متابولیسم هموسیستئین و هموسیستئینمی نیز در ارتباط با سقط مکرر مطرح گردیده است.

در نهایت باید اشاره کرد که بررسی کروموزومی، چه سیتوژنتیک و چه مولکولی، در بستگان بیمار بتواند نقاط ابهام موجود در این گزارش را مشخص نماید.

تشکر و قدردانی

از پرسنل محترم مرکز پاتولوژی و ژنتیک دکتر کریمی‌نژاد و همچنین پرسنل زحمتکش گروه ژنتیک پژوهشکدهٔ ابن‌سینا به خصوص آقای دکتر رضا بهجتی‌اردکانی کمال تشکر را دارد.

References

1-Lee R.M. Silver R.M. Recurrent pregnancy loss, summary and clinical recommendation . Semin Reprod Med. 2000;18(4):433-40.
2-Salat Baroux J. Recurrent spontaneous abortion. Nutr Dev. 1988;28:1555-68.
3-Toe S.H., Tan M., Knight L., Yeo S.H., Ng I. Pericentric inversion chromosome 9, incidence and clinical significance. Ann Acad Med Singapore. 1995;24(2):302-4.
4-Yamada K. Population studies of INV (9) chromosome in 4,300 Japanese: incidence, sex, difference and clinical significance. Jpn Hum Genet. 1992;37(4):293-301.
5-Sasiadek M., Haus O., LukasikMajchrowska M., Slezak R., Raproka -Borowicz M., Buza H., Plewa R., Bullo A., Jagielski A. Cytogenetic analysis in couple with spontaneous abortions. Genikol Pol. 1997;68(5A):248-52.
6-Davalos I.P., Rivas F., Ramos A.L., Galaviz C., Sandoval L., Rivera H. Inv(9) (p24q13) in three sterile brothers. Ann Genet. 2000; 43(1):51-4.
7-Amiel A., Sardos-Albertini F., Fejgin M.D., Sharony R., Diukman R., Bartoov B. Interchromosomal effect leading to an increase in aneuploidy in sperm nuclei in a man heterozygous for pericentric inversion (inv 9) and C-heterochromatin. J Hum Genet. 2001;46(5): 245-50.
8-Lyberatou Moraitou E., Grigori Kostaraki P., Retzepopoulou Z., Kosmaidou –Aravidou Z. Cytogenetics of recurrent abortions. Clin Genet. 1983; 23(4):294-7.
9-Uehara S., AkaiY., TakeyamaY., Takabayashi T., Okamura K., Yajima A. pericentric inversion of chromosome 9 in prenatal diagnosis and infertility. Tohoko J Exp Med.1992;166(4): 417-27.
10-Bobrow M. Heterochromatic chromosome variation and reproductive failure. Exp Clin Immuno Genet.1985;2(2):97-105.
11-Cotter P.D., Babu A., McCurdy L.D., Caggana M., Willner J.P., Desnick R.J. Homozygosity for pericentric inversion of chromosome 9,prenatal diagnosis of two cases. Ann Genet. 1997;40(4):222-6.
12-Liu QY., et al. Expression and chrachterisation of a novel human sperm membrane protein. Biol Reprod. 1996;54:323-30.
13-Miao S.,et al. cDNA encoding a human sperm membrane protein b5 -84. Pyog Natr Sci. 1995; 5:119-122.
14-Welsh M., et al. SHB is a ubiquitously expressed SRC homology2 protein. Oncogen.1994;9(1):19-27.
15-Cooper T.G., et al. Gen and protein expression in the epididynis of infertile C-ros receptor Tyrosine Kinase Defient Mice .Biol Reprod. 2003;69(5): 1750-62.
16- Delle Monache S., Flori F., Della Giovampaola C., Capone A., La Sala G.B., Rosati F., Colonna R., Tatone C., Focarelli R. Gp273. The ligand molecule fors perm-egg interaction in the bivalve mollusc, unio elongatulus, binds to and induces acrosome reaction in human spermatozoa through a protein kinase C-dependent pathway.Biol Reprod.2003; 69(6):1779-84.
17-Reinton N., et al., The gene encoding the C gamma catalytic subunit of CAMP dependent protein kinase is a transcribed Retroposon. Genomics. 1998; 49:290-297.
18- Bajpai M., Doncel G.F. Involvement of tyrosine kinase and cAMP-dependent kinase cross-talk in the regulation of human sperm motility.Reproduction. 2003;126(2):183-95.
19-Sasagawa I., Ishigooka M., Kubota Y., Tomaru M., Hashimoto T., Nakada T. Pericentric

www.SID.ir

Archive of SID

inversion chromosome 9 in men.Int Urol Nephrol. 1998;30 (2):203-7.
20-Montermini L.,et al. The friedreich ataxia GAA triplet repeat; permutation and normal alleles.Hum Molec Genet.1997;6:1261-6.
21- Campuzano V., et al. Friedreich's ataxia , autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science. 1996; 271:1423-27.
22- Henry S.P., et al. Expression pattern and gene characterization of Asporin:A newly discovered member of the leucine-rich repeat protein family.J Biol Chem. 2001;276:12212-21.
23- Kladney R.D., et al. CP73, a novel Golgi localized protein upregulated by viral infection. Genet. 2000;249:53-65.
24-Guichaoua M.R., et al. Miotic behavior of familial pericentric inversion chromosome 1 and 9. Ann Genet. 1986;29(3):207-14.
25- Babbage S.J et al. Cytokine promotore gene polymorphism and idiopathic recurrent pregnancy loss. J Reprod Immunol. 2001;51(1):21-7.
26- Unfried G., et al. Interleukin receptor antagonist polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2001;75(4)-683-7.
۲۷- عارفی سهیلا، جدی‌تهرانی محمود، غفاری‌نوین معرفت، صادق‌پور طبائی علی. نگرشی نوین بر سندرم سقط مکرر. انتشارات پژوهشکدهٔ ابن‌سینا و انتشارات تیمورزاده، ۱۳۸۲، صفحهٔ ٦٢-٤٥.

www.SID.ir