

## گزارش یک مورد اوتیسم با هترومورفیسم کروموزوم ۱۵ مادری

دکتر حمید پورجعفری<sup>۱</sup>، دکتر مرتضی هاشم‌زاده<sup>۲</sup>

### چکیده

مقدمه: اوتیسم مادرزادی یک بیماری با نمای کلینیکی هتروژن و اتیولوژی ناشناخته است. شواهد به دست آمده از مطالعه تعدادی خانواده‌های منسوب و دوقلوها، یک عامل ژنتیکی را پیشنهاد می‌نماید. هدف از بررسی حاضر، گزارش وضعیت ژنتیکی یک مورد بیماری اوتیسم در یک خانواده ایرانی می‌باشد. مواد و روش: سابقه فامیلی، الگوی شجره نامه و کروموزوم‌های فرد مورد مطالعه و والدین او به روش G-باندینگ مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج: در سابقه فامیلی هیچ مورد دیگری دیده نشد. بررسی کروموزومی، یک کروموزوم نوترکیب شماره ۱۵ با ریشه مادری را در فرد بیمار آشکار ساخت. نتایج این مطالعه تایید نمود که بررسی کروموزوم‌ها از نخستین ضروریات در مطالعه اوتیسم است و به ما کمک می‌کند تا مشاوره ژنتیکی بهتری با خانواده‌های دارای فرزند اوتیستیک داشته باشیم.

**کل واژگان:** ژنتیک، بیماری اوتیستیک، نو آرائی‌های کروموزومی

مجله پزشکی ارومیه، سال سیزدهم، شماره چهارم، ص ۳۲۹-۳۲۲، زمستان ۱۳۸۱

۱- دانشیار گروه ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی همدان  
۲- استادیار گروه ژنتیک، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## مقدمه

می‌باشد. بنا به گزارش پزشک معالج، هنگام تولد، وزن (۲/۷۰۰ کیلوگرم)، قد (۴۶ سانتی متر)، و دور سر (۳۵ سانتی متر)، در حدود طبیعی بوده و مشکل خاصی دیده نشده است. در هفت ماهگی ۱۵ روز تب داشته که با تشخیص عفونت ویروسی تحت مراقبت بوده است. درگیری CNS با عفونت ویروسی در سابقه پزشکی بیمار دیده نشده است. پس از آن مادر متوجه شده است که در حرکت چهار دست و پا و نیز گرفتن شیشه شیر مشکل دارد. در سن ده ماهگی توانست بنشیند و در ۲۲ ماهگی راه رفتن را شروع نمود.

بنا به گفته مادر، که مدارک پزشکی فرزند خود را به خوبی نگهداری می‌نماید، تا یکسالگی اندازه دور سر رشد طبیعی داشته و پس از آن دور سر دارای رشد مناسبی نبوده است. به همین علت CT Scan انجام داده و اتساع خفیف سیسترن‌ها، سولکوس‌ها گزارش گردید، پس از معاینه بیمار و بررسی نتایج آزمایش‌ها توسط پزشک فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان، در همان زمان، تشخیص اوتیسم داده شد. اخیراً والدین بیمار، جهت مشاوره ژنتیک در مورد خطر بروز دوباره بیماری در خانواده و امکان تشخیص قبل از تولد آن به بخش ژنتیک دانشکده پزشکی همدان مراجعه نموده‌اند.

## تاریخچه حاملگی مادر

ازدواج غیر فامیلی، بیمار اولین و تنها حاملگی مادر بوده است. سن هنگام زایمان ۲۸ سال بود. از سه ماهگی حاملگی، خونریزی واژینال داشته که پس از سونوگرافی و اقدامات اولیه، تحت عمل تنگ نمودن گردن رحم قرار گرفته و استراحت مطلق گرفته است. همچنین داروی Isoxoprine (سه قرص ده میلی گرمی در روز) تجویز گردیده که تا ۷ ماهگی مصرف شده است. در ۹ ماهگی توسط سزارین نوزاد به دنیا آمده است. آپگار نوزاد در دقایق ۱ و ۵، به ترتیب، ۷ و ۸ بود (حدود طبیعی بین ۷ و ۱۰ می‌باشد).

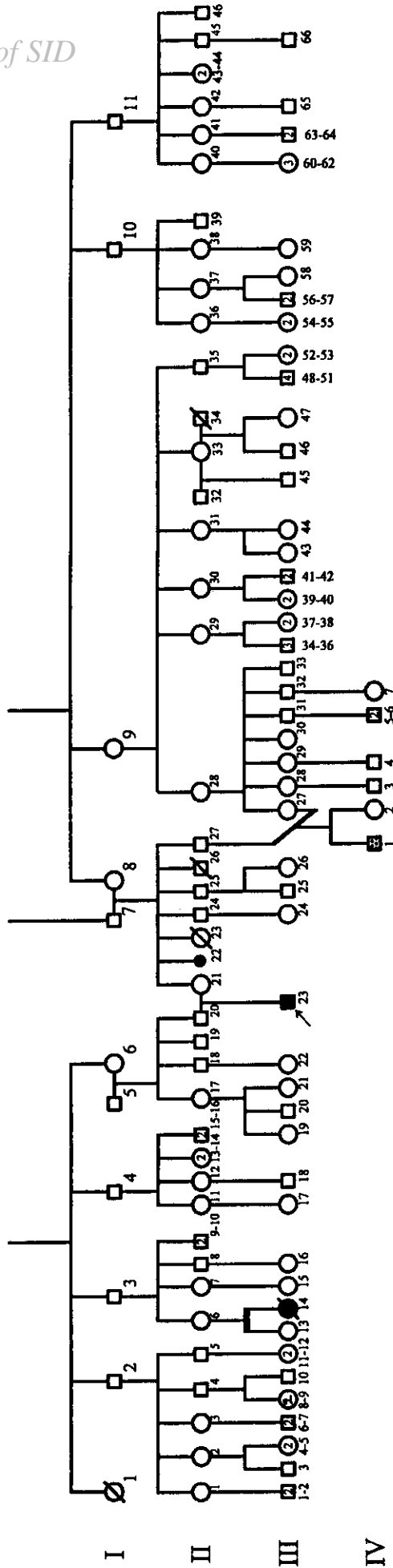
اوتیسم و سایر ضایعات در طیف آن که به عنوان سندرم‌های رفتاری تعریف شده‌اند، می‌توانند یک ناتوانی طولانی مدت باشند. علت اصلی آن کاملاً شناخته شده نمی‌باشد (۱). به رغم شدت بیماری و فراوانی نسبی آن (۱۵ مورد در هر ۱۰۰۰۰ نفر)، هنوز درک کمی از اتیولوژی آن در دست است (۲). گرچه به نظر می‌رسد علت آن ژنتیکی باشد، اما ژن معیوب شناخته نشده است. برخی به تاثیر متقابل ژن‌ها و محیط معتقدند (۲). برخی مطالعات، جایگاه‌های ژن‌هایی را در روی کروموزوم‌ها مشخص نموده‌اند که حساسیت به این بیماری را موجب می‌گردند. از جمله بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۱، ۴ و ۱۶ و همچنین بازوی بلند کروموزومی شماره ۶، ۷، ۱۵، ۱۷، ۱۹ و ۲۲ (۳).

مقالات متعددی در زمینه مشکلات کروموزومی این‌گونه بیماران نوشته شده است (۴، ۵، ۶). به نظر می‌رسد که چندین بیماری تحت این نام معرفی شده‌اند که مشخص می‌نماید این سندرم‌ها بسیار پیچیده و با نمای بالینی هتروژن می‌باشند (۷). لذا بررسی دقیق از نظر بالینی، شجره نامه (الگوی توارث) و کروموزومی مواردی از اوتیسم که متخصصان رشته‌های مختلف علوم پزشکی با آنها برخورد می‌نمایند، بسیار ضروری می‌نماید. در این مطالعه یک بیمار مبتلا به اوتیسم و خانواده او را نظر سابقه فامیلی و کروموزوم‌ها مورد بررسی قرار گرفته، نتایج قابل توجهی از نظر همراهی اوتیسم با نو آرایسی در کروموزوم شماره ۱۵ در بیمار و مادر او مشخص گردید که در مشاوره ژنتیک با خانواده مورد مطالعه جهت تشخیص قبل از تولد موارد جدید می‌تواند مفید واقع شود.

## شرح بیمار

بیمار پسر چهار ساله، متولد شهریور ۱۳۷۵ که نتیجه اولین حاملگی یک خانم ۲۸ ساله و یک مرد ۳۲ ساله غیر خویشاوند

گزارش یک مورد اوتیسم با هتروموزیسم کروموزوم ۱۵ مادری



شکل ۱. شجره نامه خانواده دارای یک فرزند مبتلا به اوتیسم

شکل شماره ۱ - شجره نامه خانواده دارای یک فرزند مبتلا به اوتیسم

### سابقه فAMILIAL

همان‌طور که ملاحظه می‌شود، یکی از کروموزوم‌های شماره ۱۵ شخص بیمار و نیز مادر او هترومورف بوده و این هترومورفیزم به صورت افزایش ماده ژنتیکی بازوی کوتاه می‌باشد (15p+). با توجه به منابع، دوپلیکاسیون قسمتی از کروموزوم ۱۵ وجود دارد، که جهت اطمینان توصیه گردیده به مراکز مجهزتر در تهران مراجعه نموده و High resolution banding انجام شود.

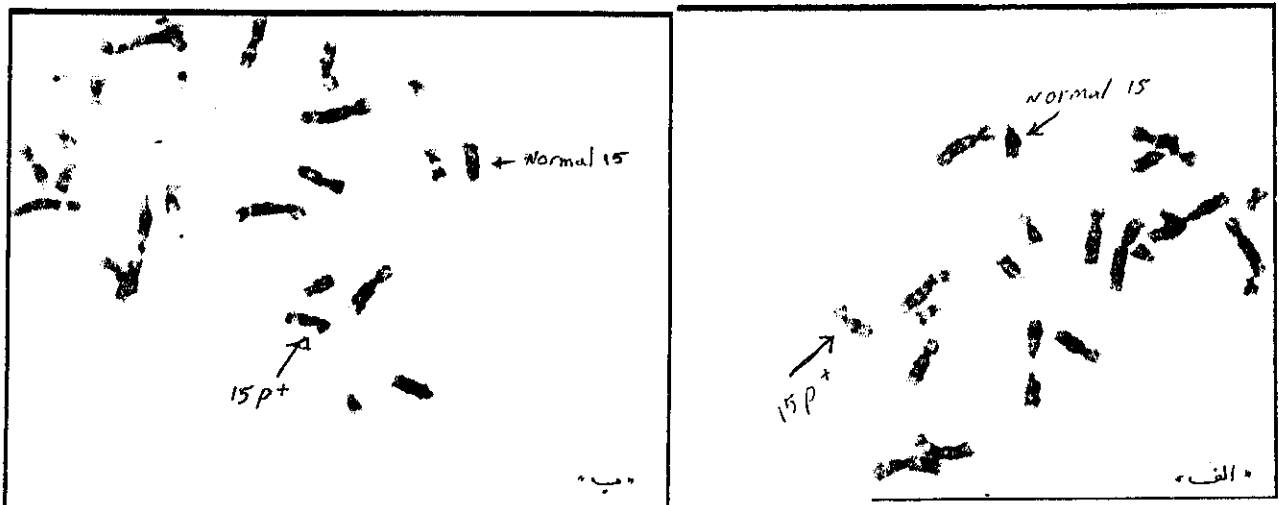
### بحث

سندرم اوتیسم یک ناتوانی طولانی می‌باشد که منجر به اختلال عملکرد عصبی در فرد می‌شود. در حال حاضر بسیاری از محققان بر این باورند که اختلالات نافذ مربوط به رشد و به خصوص اوتیسم واجد یک مبنای عصبی تکاملی می‌باشد (۸). برای اولین بار کانر در سال ۱۹۴۳ عنوان نمود که در بیشتر مبتلایان، رفتار از اوایل نوزادی غیر عادی است، به همین دلیل او علت را یک مشکل ژنتیکی و مادر زادی عنوان نمود (۹). بعدها پژوهشگران مختلف علل گوناگونی برای آن ذکر نمودند، به عبارت دیگر اتیولوژی آن گوناگون معرفی شد، در حال حاضر

پس از بررسی مقدماتی مدارک همراه بیمار و حصول اطمینان از تشخیص قطعی بیماری توسط پزشک متخصص، اقدام به مصاحبه با خانواده بیمار، گرفتن سابقه فAMILIAL و رسم شجره‌نامه شد. شجره‌نامه مشتمل بر چهار نسل و با توجه به نوع ازدواج‌ها و ثبت هرگونه اطلاعات مربوط به اوتیسم و همچنین سایر ناهنجاری‌های آشکار خویشاوندان می‌باشد (شکل ۱). در سابقه خانوادگی هیچگونه مورد مشابهی دیده نشد. تنها یک مورد سندرم داون و یک مورد کم شنوایی یک‌طرفه در سابقه فAMILIAL ذکر گردیده است، که نسبت ایشان با پروباند در شجره‌نامه مشخص شده است.

### بررسی سیتوژنتیکی

بررسی کروموزومی شخص بیمار (پروباند) و والدین او توصیه گردید. کروموزوم‌ها با استفاده از لئوسیت‌های خون محیطی و به روش G-Banding تهیه شد. در فتو میکروگراف گسترش کروموزومی، کروموزوم شماره ۱۵ با علامت پیکان در شکل ۲ نشان داده شده است.



شکل شماره ۲ - تصویر قسمتی از گسترش کروموزومی فرد مورد مطالعه (الف) و مادر ایشان (ب). کروموزوم ۱۵

هترومورف و همچنین کروموزوم ۱۵ نرمال در هر دو تصویر مشخص شده‌اند.

باید یادآوری نمود که در برخی منابع به ریشه پدری نوآرایی کروموزومی در فرد اوتیستیک نیز اشاره شده است (۱۶). بیمار مورد مطالعه پسر است، و در بسیاری از مقالات به نسبت بالای بیماری (حدود چهار تا پنج برابر) در این جنس اشاره شده است (۱۷) که با یافته‌های ما هماهنگی دارد. لذا در تشخیص قبل از تولد و قبل از تصمیم به توصیه ختم حاملگی به این نکته نیز باید توجه داشت. ریتوو (Ritvo E) ریسک بازگشت بیماری را در خانواده‌ای که یک پسر مبتلا دارند را ۷ درصد و در خانواده‌هایی که یک دختر بیمار دارند ۱۴/۵ درصد تخمین می‌زند (۱۸). به‌رغم همه مستندات فوق در حال حاضر هیچ محقق‌ی رابطه علت و معلولی را بین هترومورفیسم کروموزومی و بیماری اوتیسم اثبات ننموده است. این مقاله نیز چنین ادعایی نداشته و همان‌طور که از عنوان مقاله پیداست، تنها همراهی این دو پدیده را در یک خانواده گزارش نموده است. در پایان به همکاران محترم پزشک توصیه می‌گردد تا در صورت برخورد با بیماری اوتیسم در یک خانواده، حتماً بررسی کروموزومی را در نظر داشته باشند و سابقه فامیلی او توسط مشاور ژنتیک بررسی گردد. هم‌چنین به‌نظر می‌رسد بهترین راه پیشگیری از داشتن فرزند مبتلای دیگر در چنین خانواده‌ای تشخیص قبل از تولد باشد، هر چند یافته‌های ژنتیکی کنونی نقش پیشنهادکننده را در تشخیص داشته و شاید در آینده با افزایش اطلاعات مربوط به اتیولوژی بیماری بتوان به مستندات کافی برای تشخیص قبل از تولد به‌طور قاطع دست یافت.

### تشکر

برخورد لازم می‌دانم که از آقای احمد ابراهیمی، خانم صفیه قهرمانی و آقای ابراهیم کامرانی کارکنان آزمایشگاه ژنتیک مرکز بهزیستی همدان به‌خاطر همکاری صمیمانه شان در تهیه گسترش کروموزومی افراد تحت مطالعه تشکر و قدردانی بنمایم.

تحقیقات گسترده‌ای روی موارد موجود در حال انجام است. به‌این دلیل در مواجهه با هر مورد بیماری، بررسی ژنتیکی و مشاوره ژنتیک، برای تعیین علت بیماری و تعیین ریسک پرومجدد آن و هم‌چنین تشخیص قبل از تولد، می‌تواند بسیار مفید باشد (۱۰). برخلاف بیمار مورد مطالعه، در برخی موارد هیچ‌گونه نوآرایی کروموزومی مشاهده نشده بلکه ژن‌هایی را در حساس شدن فرد نسبت به ابتلا به این بیماری ذکر نموده‌اند (۳، ۱۱). عوامل محیطی حتی فصل تولد را برخی موثر دانسته‌اند (۱۲، ۱۳) اسمالی (Smally SL)، در مقاله مروری و بسیار جامع خود، جنسیت، ترتیب تولد، و سندرم ایکس شکننده را در بروز این بیماری موثر دانسته است (۶) نتیجه مطالعه او که اوتیسم را در مردان رایج‌تر می‌داند، با مطالعه ما انطباق دارد، زیرا به‌رغم وجود نوآرایی مشابه در مادر و فرزند، بیماری در فرزند پسر ظاهر شده است. هم‌چنین مانند مشاهدات ما، در بسیار از موارد همراهی نوآرایی‌های کروموزوم‌های اتوزومی با اوتیسم دیده شده است. مثلاً لاریتسن و همکاران (Lauritsen M. et al) ناهنجاری کروموزوم‌های ۷ و ۱۰ را در برخی بیماران مشاهده نمود (۱۴)، به‌همین دلیل علت بیماری را در نواحی خاصی روی این دو کروموزوم جستجو می‌کند.

باس و همکاران (Bass MP et al) با توجه به ناهنجاری کروموزوم ۱۵ در بیماران مورد مطالعه‌اش، ناحیه‌ای در فاصل باند ۱۱ و ۱۵ روی بازوی بلند این کروموزوم را به‌عنوان علت ژنتیکی این بیماری پیشنهاد می‌نماید (۴). بیمار مورد بحث در این مقاله نیز نوآرایی در کروموزوم ۱۵ خود داشت. هم‌چنین برای مشخص نمودن ریشه والدینی کروموزوم ناهنجار، کروموزوم‌های پدر و مادر شخص بیمار نیز مورد مطالعه قرار گرفت که کروموزوم هترومورف ۱۵ در گسترش کروموزومی مادر نیز یافت شد که نشانگر ریشه مادری آن در فرد بیمار می‌باشد. این نکته در گزارش مشابهی (۱۵) نیز اشاره شده است.

**References**

- ۱- کریم‌زاده پروانه: آخرین یافته‌های علمی در زمینه اوتیسم. مجموعه مقالات همایش اختلالات نافذ رشد. دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ۱۳۷۹، ص ۱-۱۱.
2. London EA: The environment as an etiologic factor in autism: a new direction for research. *Environ Health Perspect*, 2000, 108 (Suppl): 401-4.
3. Auranen M, Nieminen T, Majuri S, Vanhala R, Peltonen L, Jarvela I: Analysis of autism susceptibility gene loci on chromosomes 1p, 4p, 6q, 7q, 13q, 15q, 16p, 17q, 19q and 22q in finnish multiplex families. *Mol Psychiatry*, 2000, 5 (3): 320-2.
4. Bass MP and etal: Genetic studies in autistic disorder and chromosome 15. *Neurogenetics*, 2000, 2(4): 219-26.
5. Weidmer ME, Sheldon S, Ghaziuddin M: Chromosomes in autism and related pervasive developmental disorders: a cytogenetic study. *Intellect Disabil Res*, 1998, 42: 8-12.
6. Smalley SL: Genetic influences in autism. *Psychiatr Clin North Am*, 1991, 14(1): 125-39.
7. Rumsey JM, Ernst M: Functional neuroimaging of autistic disorders. *Men Retard Dev Disabil Res Rev*, 2000, 6(3): 171-9.
- ۸ - جلیلی بهروز: اختلالات نافذ رشد و ارتباط آنها با شرایط طبی شناخته شده. مجموعه مقالات همایش اختلالات نافذ رشد. دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ۱۳۷۹، ص ۱۲.
9. Kanner L: Autistic disturbances of affective contact, In: McKusick VA Mendelian inheritance in Man. 8 th ed, London, The Johns Hopkins Press Ltd, 1988: 834.
10. Simonoff E: Genetic counseling in autism and Pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 1998, 28(5): 447-56.
11. Ross CA, McInnic MG, Margolis RL, Li SH: Genes with triplet repeats: candidate mediators of neuropsychiatric disorders. *Trends Neurosci*, 1993, 16(7): 254-60.
12. Stevens MC, Fein DH, Waterhouse LH: Season of Birth effects in autism. *Clin Exp Neuropsychol*, 2000, 22(3): 399-407.
13. Landau EC, Cicchetti DV, Klin A, Volkmar FR: Season of birth in autism: a fiction revisited. *Autism Dev Disord*, 1999, 29(5): 385-93.
14. Lauritsen M, Mors O, Mortensen PB, Ewald H: Infantile autism and associated autosomal chromosome abnormalities: a register - based study and a literature survey. *Child Psychol Psychiatry*, 1999, 40(3): 335-45.
15. Wolpert CM, Menold MM, Bass MP and etal: Three probands with autistic disorder and isodicentric chromosome 15. *Am J Med Genet*, 2000, 96(3): 365-72.
16. Mohandas TK, Park JP, Spellman RA, Filiano

- JJ, Mamourian AC, Hawk AB, Belloni DR, Noll WW, Moeschler JB: Paternally derived de novo interstitial duplication of proximal 15q in a patient with developmental delay. *Am J Med Genet*, 1999, 82(4): 294-300.
17. Fombonne E: The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med*, 1999, 29(4): 769-86.
18. Ritvo E: The UCLA University of Utah epidemiologic survey of autism: recurrence risk estimates and genetic counseling. In: Buyse ML (ed). *Dover, Center for Birth Defects Information Services, Inc*, 1990: 213-214.

## A CASE OF AUTISTIC BOY WITH HETEROMORPHISM OF MATERNAL NUMBER 15 CHROMOSOME

*H Pour-Jafari*<sup>1</sup>, Ph.D., M.G.; *M Hashemzadeh*<sup>2</sup>, Ph.D.

### Abstract

**Introduction :** *Infantile autism is a clinical heterogenous disorder with unknown etiology. Evidences from the relatively few family and twin studies suggest a genetic component. It is concluded that in some cases chromosomal rearrangements are the basic causes.*

*The aim of the present work is to report a 4-year-old autistic boy with a genetic approach.*

**Materials & Methods:** *Family history, pedigree pattern and chromosomes of the proband and his parents were studied (G-banding).*

**Results:** *There was no any other case in his family history. Chromosomal study has revealed a maternal origin rearranged chromosome number 15.*

**Conclusion:** *The results of present study confirmed that chromosomal study is one of the first necessities in the study of autism, and it will help us for a better genetic counseling with families with an autistic child.*

**Key words:** *Autistic Disorder, Genetics, Chromosomes rearrangments*

**Address :** *Department of Genetics, Hamadan University of Medical Sciences,  
Hamadan , Iran.*

**Source :** *UMJ 2003; 13(4): 322-329 . ISSN: 1027-3727.*

---

1- Associate professor of Genetics, Hamadan University of medical sciences

2- Assistant Professor of Genetics, Tehran University of Medical Sciences