

گزارشی از تشخیص سیتوژنتیکی و بالینی بیماری با مضاعف شدگی

7q21.2---7q32

فاطمه نصیری^۱، فروزنده محجوبی^{۲*}، مهسا زمانیان^۳، فرنشوش منوچهری^۴، فائقه رازایان^۵،
فرزانه مرتضی‌پور^۶، میترا رهنما^۷، سانا زانطاقی^۸، غلامرضا بابامحمدی^۹

۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸ و ۹- به ترتیب کارشناس، استادیار و کارشناسان مرکز تحقیقات

سازمان انتقال خون IBTO

۱۰- به ترتیب استادیار و کارشناسی ارشد گروه ژنتیک پژوهشگاه

ملی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: frouz@nigeb.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۸۷/۸/۲۱ - تاریخ پذیرش: ۸۹/۳/۳۰)

چکیده

در این مطالعه علائم سیتوژنتیک و کلینیکی پسری یک ساله با مضاعف شدگی 7q21.2---7q32 گزارش می‌گردد. علایم بالینی این بیمار شامل: پیشانی جلو آمده، چانه کوچک، گوش‌های پائین‌تر از جایگاه نرمال، چشم‌های فورفتہ، استراتایسم افتادگی پلک فوکانی، فاصله زیاد چشم‌ها، بینی کوتاه، فیلتروم بزرگ کامپتوداکتیلی و هیپوتونیا می‌باشد. این مطالعه معرفی اولین مورد گزارش شده دوپلیکیشن کروموزوم ۷ در جهان می‌باشد.

واژه‌های کلیدی

مضاعف شدگی بازوی بلند،

کروموزوم ۷

مقدمه

اینکه تغییرات کروموزومی تعدادی و یا ساختاری می‌تواند عامل ایجاد صفات بالینی مختلف گردد، سالهای است که به اثبات رسیده است و امروزه آنالیز کروموزومی یکی از روش‌های تشخیصی مهم در زمینه‌های مختلف پژوهشی می‌باشد. اختلالات کروموزومی یکی از دلایل عمدۀ بیماری‌های ژنتیکی می‌باشد که در نهایت منجر به کاهش تولید مثل و ناهنجاری‌های مادرزادی و عقب ماندگی ذهنی می‌شود. یکی از انواع این اختلالات، مضاعف شدگی می‌باشد که به علت کراسینگ اور نابرار و تفكیک غیرطبیعی در میوز رخ می‌دهد. به طور کلی مضاعف شدگی کروموزومی از حذف کروموزومی کم خطرتر می‌باشد. اما به علت عدم تعادل کروموزومی در گامت تعادل ژنی بهم می‌خورد و اغلب عاملی برای ایجاد ناهنجاری‌های فنوتیپی می‌گردد. تریزومی و مضاعف شدن بازوی بلند کروموزوم ۷، یکی از انواع سینдром‌های شناخته شده است که در اکثر گزارشات توصیف کاملی از آن ارائه شده است (جدول ۱). علائم بالینی آن متشکل از: پیشانی جلو آمده، رتروگناتیسم (خم شدن فک تحتانی

در این گزارش علائم کلینیکی و سیتوژنتیکی کودکی یک ساله که به علت تاخیر در رشد و هیپوتونیا به مرکز ما ارجاع شده بود، ارائه می‌گردد.

دلیل اصلی این گزارش معرفی اولین مورد مضاعف شدگی جزئی و خود به خودی کروموزوم ۷ در ناحیه q21.2...q32 می‌باشد.

به عقب)، چانه کوچک، گوش‌های پائین، دیسپلازیا گوش‌ها، چشم‌های فرورفته، چشم‌های بیرون زده، استراتیسم، خم شدگی لب بالائی به سمت پائین، دهان کوچک، دست‌های کوتاه، سفتی انگشتان، شلی مفصل، سفتی مفصل، اسکولیوز-کاهش تونیسیتیه عضلانی، هیدروسفال، تاخیر رشد، استراتیسم، کولوبوم عنیبه، افتادگی پلک فوکانی، فاصله زیاد چشم‌ها-مژه‌های بلند-کاهش شکاف پلک، می‌باشد (۱-۶).

جدول ۱- خلاصه‌ای از مشخصات بیماران با مضاعف شدن کروموزم ۷q

منبع استفاده شده	منطقه کروموزومی در گیر	مشخصات بیمار	علائم بالینی بیمار
۱	Trisomy 7q52qter	دو کودک غیرخویشاوند	علایم متفاوتی بین افراد مبتلا و خنوارهای هایشان
۲	Trisomy 7q21.2q22.1	ذکر و ۱۸ ساله	عقب ماندگی ذهنی متوسط و ناهنجاری‌های متعدد مادرزادی، ماقروسفال، پیشانی جلوآمده، شکاف پلکی کوچک یک نگاه به پائین، زبان لوله، تکامل ناقص مبنای دندان، سیندراکتیلی انگشتان ۳-۴ و ۵-۶، کوتاه و پهن بودن نوک انگشتان، شست پهن، توهمندی ادراک حسی
۴	Dup 7q35qter	بیمار ۲۶ ساله	تاخیر تکاملی، عقب ماندگی ذهنی و گوش‌های غیرطبیعی، علائم چهره بیمار با سندروم تریزو-همی جزئی ۷q مطابقت نمی‌باشد.
۵	Dup7q22.1q31.2 Partial 7q trisomy Trisomy 7q34qter	۱ مورد ۳ مورد ۲ مورد	استراتیسم، گوش‌های پائین، پل بینی فرورفته، بینی کوچک، هیپوتونیا و عقب ماندگی ذهنی
۶	7q31.3qter _{pat}	۱ نوزاد	ناهنجاری‌های اسکلتی، ناهنجاری‌های چهره، رتروگانائیسم خفیف و گردان کوتاه
۷	7q21qter _{pat}	جنین مونث ۱۹ هفته	چهره غیر طبیعی، کام شکری، ناهنجاری در عروق بزرگ، ناتوانی در حرکات طبیعی روده‌ای، رحم دوشاخص
	7q21qter _{pat}	نوزاد دختر	شکاف کام، هیپوپلازیا مخچه، ناهنجاری پانکراس و صفراء، مثانه و آپاندیس
۸	Del 13q/dup 7q	نوزاد مونث ۱۴ ماهه	کام شکری، هیدروسفال خفیف، هیپوونیا خفیف و انقباض مفصل

مطالعه سیتوژنتیک

شرح بیمار

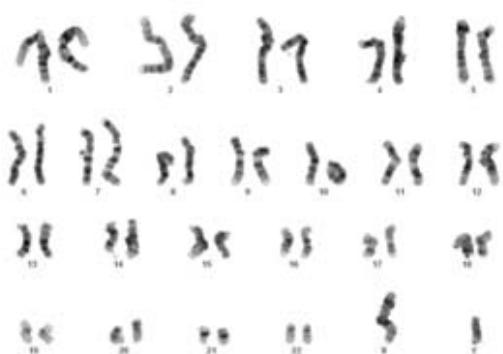
روش کار:

کشت سلول‌های خون محيطی در محیط RPMI 1640 حاوی ۲۰٪ سرم (F.B.S) و ماده محرک رشد فیتو هموگلوبولین انجام گرفت و ۷۲ ساعت بعد سلول‌ها با روش متداول جمع‌آوری و پس از تهیه لام رنگ آمیزی (G banding) گردیدند.

نتایج

بررسی گستره کروموزومی حاصل از خون محيطی حاکی از اضافه شدن قطعه‌ای کروموزومی به بازوی بلند کروموزوم ۷ بود. (شکل ۲ و ۳).

نتیجه باندینگ کروموزومی با درجه تفکیک بالا بر اساس ISCN 2005 به شرح زیر می‌باشد: 46,XY,dup(7)(q21.2q32) (شکل ۴). بررسی کروموزومی والدین نیز انجام گرفت و هر دو سالم بودند.



شکل ۲ - کاریوتیپ بیمار

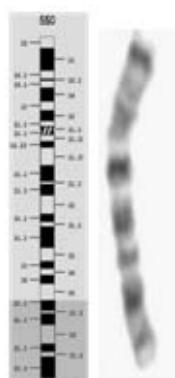
پسر بچه‌ای یک ساله به علت تاخیر تکاملی به پزشک معالج مراجعه کرده و پیرو بررسی‌های صورت گرفته توسط وی به این مرکز ارجاع داده شد. کودک هنگام مراجعه دارای علامت بالینی زیر بود:

پیشانی جلو آمده، چانه کوچک، گوش‌های پاتینا، چشم‌های فروورته، استرایسم، افتادگی پلک چپ، فاصله زیاد چشم‌ها، فیلتروم بزرگ، خمیدگی به سمت پایین لب فوقانی، کامپتوداکتیلی، هیپوتونیا (شکل ۱).

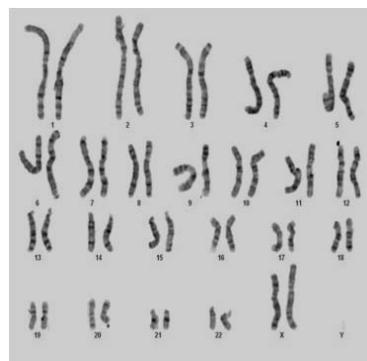
کودک مذکور تاخیر در سایکوموتور و ناتوانی در پیشرفت داشته و عکس العمل ضعیف به محیط نشان می‌داد. والدین کودک رابطه خویشاوندی نداشته و سالم بودند. کودک از زایمان طبیعی متولد شده و در هنگام تولد وزنی معادل ۱۵۰۰ گرم داشته و اندازه دور سر طبیعی گزارش گردیده بود.



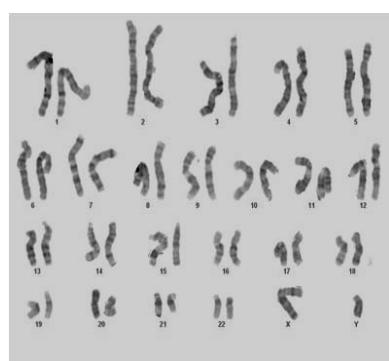
شکل ۱ - عکس بیمار در سن ۱۲ ماهگی



شکل ۳ - کروموزوم ۷ غیرطبیعی بیمار



(ب)



(الف)

شکل ۴- (الف) کاریوتیپ پدر بیمار (ب) کاریوتیپ مادر بیمار

گودمن یک نوزاد را معرفی کرد که تشخیص پیش از تولد آن مضاعف شدگی (q31.3---qter) 7 بود (۶). منشاء این دوپلیکیشن از یک نوترکیبی میوتیک در والد پدری با (p22q31.3) inv(7) بود. علامت کلینیکی مشاهده شده در بیمار: ابnorمالیهای اسکلتی، ناهنجاری چهره، اتساع بطن مغزی، رتروگناتیسم خفیف و گردن کوتاه گزارش شد. کورتنز گزارشی از جنین دختر نوزده هفتاهی سقط شده ارئه کرد که دارای چهره غیر طبیعی، کام شکری، ناهنجاری هایی در عروق بزرگ، ناتوانی در حرکات طبیعی روده-ایی و رحم دو شاخ بود. بررسی سیتوژنتیک تریزوومی 7q21---qter 7ra در جنین آشکار کرد. مطالعه خانواده نشان داد که این تریزوومی نتیجه یک جا به جایی خانوادگی مشابه گزارش گردید که از یک ترانسلوکیشن خانوادگی دیگر (q35;q21.2) t(4;7)(q35;q21.2) منشاء گرفته بود. این نوزاد دختر آنومالی های کمتری را از جمله شکاف کام، هیپوپلازیا مخچه، آنومالی هایی در پانکراس، صفراء، مثانه نشان داد. موراوا یک دختر چهارده ماهه را با کام شکری، هیدروسفال خفیف رو به بهبود، هیپوتونیا خفیف و انقباض مفصل معرفی کرد. مطالعه کروموزومی حذف انتهایی کروموزوم ۱۳ و مضاعف شدگی انتهایی کروموزوم ۷ (q35---qter) 7را نشان داد. آنها حدس زندن که ژن sonic hedgehog(SHH) در ناحیه 7q36 باعث ویژگی خاص چهره و هیپوتونیا مشاهده شده در بیماران با تریزوومی انتهایی 7q می باشد (۸). اگر چه ارتباط فنوتاپ و ژنوتاپ تریزوومی و یا

بحث

در این گزارش کودک مذکور با مشکلات متعدد بالینی ناشی از مضاعف شدن (q21.2---q32) 7 معرفی گردیده است. تاکنون بیش از بیست بیمار با مضاعف شدگی در مناطق مختلف 7q گزارش شده اند. کازین و همکارانش بر دو کودک غیر خویشاوند با تریزوومی (q32...qter) 7 مطالعه کردند و مطالعات گروه فوق حاکی از وجود علامت متفاوت میان افراد مبتلا به این تریزوومی و بین خانواده هایشان می باشد (۲). لوکوسا و فریزن بیمار مذکور ۱۸ ساله ای را با تریزوومی 7q21.2...q22.1 و عقب ماندگی ذهنی متوسط و آنومالی های متعدد مادر زادی توصیف کردند (۳). بیمار معروفی شده ماکروسفال، پیشانی جلو آمده، هایپرتلوریسم چشمی، شکاف پلکی کوچک با نگاه به پائین، زبان لوبوله، فرنولا متعدد داخل دهانی، تکامل ناقص مینای دندان و الیگودنتی، سین داکتیلی انگشتان ۳-۲ و ۵-۳، کوتاه و پهن بودن نوک انگشتان، شست پهن، توهم ادراک حسی داشته است. لوکوسا و همکارانش مورد دیگری با مضاعف شدگی (q35...qter) 7 در فرد مذکور بیست و شش ساله ای را گزارش کرد که بجز کیفوز، تاخیر تکاملی و عقب ماندگی ذهنی و گوش های ابnorمال، کلینیک چهره بیمار با سندروم تریزوومی جزئی 7q مطابقت نداشته است (۴). رومین سه بیمار را با تریزوومی جزئی 7q (یک بیمار با مضاعف شدگی 7q22.1...q31.2 و دو مورد با تریزوومی 7q34...qter) معرفی کرد. هر سه مورد استرایبیسم، گوش های پائین، پل بینی فرو رفته، بینی کوچک، هیپوتونیا و عقب ماندگی ذهنی داشتند (۵).

Duplication/deletion mosaicism of the 7q(21.1 --> 31.3) region. Am J Med Genet A. 2007 Jan 15;143(2):179-83.

مضاعف شدن 7q هنوز مورد بحث می‌باشد مطالعه بالینی بر روی بیمار توصیف شده در این گزارش یک بار دیگر تأیید می‌کند که بیماران با تریزوومی و یا مضاعف شدگی 7q دارای چندین ویژگی متداول نظیر ماقروسفالی، پیشانی جلوآمده، ناتوانی در پیشرفت، تاخیر سایکوموتور و گوش‌های ناهنجار می‌باشند. علائم کلینیکی بیمار فوق از این نظر که اولین گزارش مضاعف شدگی در ناحیه 7q(21.2q32) می‌باشد دارای اهمیت است و می‌تواند زمینه را برای مطالعه نقش ژن‌های که در این منطقه قرار دارند و افزایش تعداد کپی آنها به علت مضاعف شدگی موجب نارسایی‌های اختصاصی می‌شود را هموار و میسر سازد.

منابع

- Scelsa B Dr, Bedeschi FM, Guerner S, Lalatta F, Introvini P. Partial Trisomy of 7q: Case Report and Literature Review. J Child Neurol. 2008 May;23(5):572-9.
- Couzin DA, Hautes N, Watt JL, Johnston AW. Partial trisomy 7 (q32----qter) syndrome in two children. : J Med Genet. 1986 Oct;23(5):461-5
- Lukusa T, Fryns JP. Syndrome of facial, oral, and digital anomalies due to 7q21.2-->q22.1 duplication. : Am J Med Genet. 1998 Dec 28;80(5):454-8
- Lukusa T, Van Buggenhout G, Devriendt K, Fryns JP. Pericentric inversion with partial 7(q35-->qter) duplication and 7pter deletion: diagnosis by cytogenetic and fish analysis in a 29-year-old male patient. Genet Couns. 2002;13(1):1-10.
- Romain DR, Cairney H, Stewart D, Columban-Green LM, Garry M, Parslow MI, Parfitt R, Smythe RH, Chapman CJ. Three cases of partial trisomy 7q owing to rare structural rearrangements of chromosome 7. J Med Genet. 1990 Feb;27(2):109-13.
- Goodman BK, Stone K, Coddett JM, Cargile CB, Gurewitsch ED, Blakemore KJ, Stetten G. Molecular cytogenetic analysis and clinical findings in a newborn with prenatally diagnosed rec(7)dup(7q)inv(7)(p22q31.3)pat. Prenat Diagn. 1999 Dec;19(12):1150-6.
- Courtens W, Vroman S, Vandenhove J, Wiedemann U, Schinzel A. Pre- and perinatal findings in partial trisomy 7q resulting from balanced parental translocations t(7;21) and t(4;7). Prenat Diagn. 2001 Aug;21(8):642-8.
- Morava E, Bartsch O, Czakó M, Frensel A, Kalscheuer V, Kárteszi J, Kosztolányi G. Small inherited terminal duplication of 7q with hydrocephalus, cleft palate, joint contractures, and severe hypotonia. Clin Dysmorphol. 2003 Apr;12(2):123-7.
- Morales C, Madrigal I, Esqué T, de la Fuente JE, Rodríguez JM, Margarit E, Soler A, Sánchez A.

