

گزارشی از تشخیص سیتوژنتیکی و بالینی بیماری با مضاعف شدگی

7q21.2---7q32

فاطمه نصیری^۱، فروزنده محجوبی^{۲*}، مهسا زمانیان^۳، فرنوش منوچهری^۴، فائقه رزایان^۵،
فرزانه مرتضی پور^۶، میترا رهنما^۷، ساناز منطقی^۸، غلامرضا بابامحمدی^۹

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

سازمان انتقال خون IBTO

۲ و ۸- به ترتیب استادیار و کارشناسی ارشد گروه ژنتیک پزشکی، 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. علائم بالینی این بیمار شامل: پیشانی جلو آمده، چانه کوچک، گوش‌های پائین‌تر از جایگاه نرمال، چشم‌های فرورفته، استرایسیم افتادگی پلک فوقانی، فاصله زیاد چشم‌ها، بینی کوتاه، فیلتروم بزرگ کامپتوداکتیلی و هیپوتونیا می‌باشد. این مطالعه معرفی اولین مورد گزارش شده دوپلیکیشن کروموزوم ۷ در ناحیه 7q21.2...q32 در جهان می‌باشد.

مقدمه

اینکه تغییرات کروموزومی تعدادی و یا ساختاری می‌تواند عامل ایجاد صفات بالینی مختلف گردد، سالهاست که به اثبات رسیده است و امروزه آنالیز کروموزومی یکی از روش‌های تشخیصی مهم در زمینه‌های مختلف پزشکی می‌باشد. اختلالات کروموزومی یکی از دلایل عمده 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 نابرابر و تفکیک 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 سندرم‌های شناخته شده است که در اکثر گزارشات توصیف کاملی از آن ارائه شده است (جدول ۱). علائم بالینی آن متشکل از: پیشانی جلوآمده، رتروگناتیسم (خم شدن فک تحتانی

واژه‌های کلیدی

مضاعف شدگی بازوی بلند،

کروموزوم ۷

در این گزارش علائم کلینیکی و سیتوژنتیکی کودکانی 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، استرابیسم، خم شدگی لب بالائی به سمت پائین، دهان کوچک، دست‌های کوتاه، سفتی انگشتان، شلی مفصل، سفتی مفصل، اسکولیوز-کاهش تونیسیته عضلانی، هیدروسفال، تاخیر رشد، استرابیسم، کولوبوم عنبیه، افتادگی پلک فوقانی، فاصله زیاد چشم‌ها-مژه‌های بلند-کاهش شکاف پلک، می‌باشد (۹-۱).

جدول ۱- خلاصه‌ای از مشخصات بیماران با مضاعف شدن کروموزوم 7q

منبع استفاده شده	منطقه کروموزومی درگیر	مشخصات بیمار	علائم بالینی بیمار
۱	Trisomy 7q52qter	دو کودک غیرخویشاوند	علائم متفاوتی بین افراد مبتلا و خانواده هایشان
۳	Trisomy 7q21.2q22.1	مذکر و ۱۸ ساله	عقب ماندگی ذهنی متوسط و ناهنجاری های متعدد مادرزادی، ماکروسفال، پیشانی جلوآمده، شکاف پلکی کوچک یب نگاه به پایین، زبان لوله، تکامل ناقص مینای دندان، سینداکتیلی انگشتان ۲-۳ و ۵، کوتاه و پهن بودن نوک انگشتان، شصت پهن، توهم ادراک حسی
۴	Dup 7q35qter	بیمار ۲۶ ساله	تاخیر تکاملی، عقب ماندگی ذهنی و گوش‌های غیرطبیعی، علائم چهره بیمار با سندرم تریزومی جزئی 7q مطابقت نمی‌باشد.
۵	Dup7q22.1q31.2 Partial 7q trisomy Trisomy 7q34qter	۱ مورد ۳مورد ۲ مورد	استرابیسم، گوش‌های پایین، پل بینی فرورفته، بینی کوچک، هیپوتونیا و عقب ماندگی ذهنی
۶	7q31.3qter _{pat}	۱ نوزاد	ناهنجاریهای اسکلتی، ناهنجاریهای چهره، رتروگانایسم خفیف و گردن کوتاه
۷	7q21qter _{pat}	جنین مونت ۱۹ هفته	چهره غیر طبیعی، کام شکری، ناهنجاری در عروق بزرگ، ناتوانی در حرکات طبیعی رودهای، رحم دوشاخه
	7q21qter _{pat}	نوزاد دختر	شکاف کام، هیپوپلازیا مخچه، ناهنجاری پانکراس و صفرا، مثانه و آپاندیس
۸	Del 13q/dup 7q	نوزاد مونت ۱۴ ماهه	کام شکری، هیدروسفال خفیف، هیپونونیا خفیف و انقباض مفصل

شرح 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 علائم بالینی زیر بود:

پیشانی جلو آمده، چانه کوچک، گوش‌های پاتینا، چشم‌های فرورفته، استرایسیسم، 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

مطالعه سیتوزنتیک

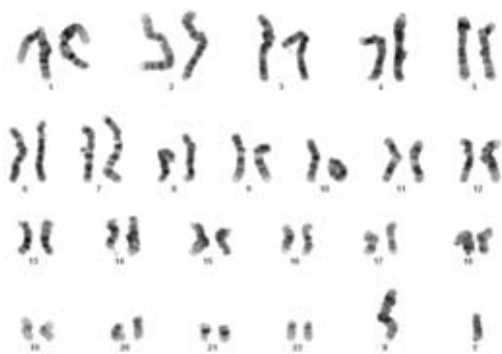
روش کار:

کشت سلول‌های خون محیطی 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.

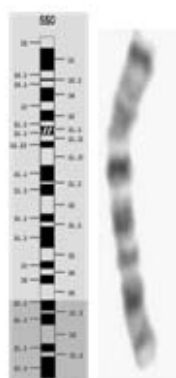
نتایج

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

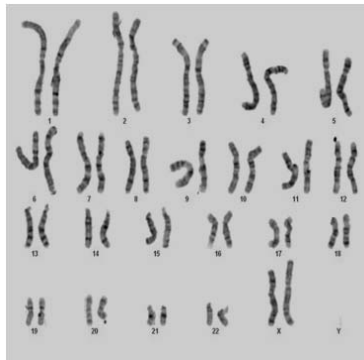
نتیجه باندینگ کروموزومی با درجه تفکیک بالا بر اساس ISCN 2005 به شرح زیر می‌باشد: 46,XY,dup(7)(q21.2q32) بررسی کروموزومی والدین نیز انجام گرفت و هر دو سالم بودند (شکل ۴).



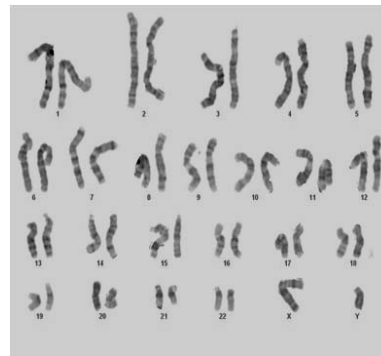
شکل ۲- کاریوتیپ بیمار



شکل ۳- کروموزوم ۷ غیرطبیعی بیمار



(ب)



(الف)

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

بحث

گودمن یک نوزاد را معرفی کرد که تشخیص پیش از تولد آن مضاعف شدگی ($7(q31.3---qter)$) بود (۶). منشاء این دوپلیکیشن از یک نوترکیبی میوتیک در والد پدری با $inv(7)(p22q31.3)$ بود. علائم کلینیکی مشاهده شده در بیمار: ابنورمالی‌های اسکلتی، ناهنجاری چهره، اتساع بطن مغزی، رتروگناتیسم خفیف و گردن کوتاه گزارش شد. کورتنز گزارشی از جنین دختر نوزده هفته‌ای سقط شده ارائه کرد که دارای چهره غیر طبیعی، کام شکری، ناهنجاری‌هایی در عروق بزرگ، ناتوانی در حرکات طبیعی روده-ایی و رحم دو شاخ بود. بررسی سیتوژنتیک تریزومی $7q21---qter$ را در جنین آشکار کرد. مطالعه خانواده نشان داد که این تریزومی نتیجه یک جا به جایی خانوادگی $t(7;21)(q21.2;p12)$ بوده است (۷). نوزاد دختری هم با تریزومی مشابه گزارش گردید که از یک ترانسلوکیشن خانوادگی دیگر $t(4;7)(q35;q21.2)$ منشاء گرفته بود. این نوزاد دختر آنومالی‌های کمتری را از جمله شکاف کام، هیپوپلازیا مخچه، آنومالی‌هایی در پانکراس، صفرا، مثانه نشان داد. مورواو 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 ($7(q35---qter)$) را نشان داد. آنها حدس زدند که ژن $sonic\ hedgehog(SHH)$ در ناحیه $7q36$ باعث ویژگی خاص چهره و هیپوتونیا مشاهده شده در بیماران با تریزومی انتهایی $7q$ می‌باشد (۸). اگر چه ارتباط فنوتایپ و ژنوتایپ تریزومی و یا

در این گزارش کودک مذکر با مشکلات متعدد بالینی ناشی از مضاعف شدن ($7(q21.2---q32)$) معرفی گردیده است. تاکنون بیش از بیست بیمار با مضاعف شدگی در مناطق مختلف $7q$ گزارش شده‌اند. کازین وهمکارانش بر دو کودک غیر خویشاوند با تریزومی ($7(q32...qter)$) مطالعه کردند و مطالعات گروه فوق حاکی از وجود علائم متفاوت میان افراد مبتلا به این تریزومی و بین خانواده‌هایشان می‌باشد (۲). لوکوسا و فرینز بیمار مذکر ۱۸ ساله‌ای را با تریزومی $7q21.2...q22.1$ و عقب ماندگی ذهنی متوسط و آنومالی‌های متعدد مادر زادی توصیف کردند (۳). بیمار معرفی شده ماکروسفال، پیشانی جلو آمده، هایپرتلوریزم چشمی، شکاف پلکی کوچک با نگاه به پائین، زبان لوبوله، فرنولا متعدد داخل دهانی، تکامل ناقص مینای دندان و الیگودنتی، سین داکتیلی انگشتان ۲-۳ و ۳-۵، کوتاه و پهن بودن نوک انگشتان، شصت پهن، توهم ادراک حسی داشته است. لوکوسا و همکارانش مورد دیگری با مضاعف شدگی ($7(q35...qter)$) در فرد مذکر بیست و شش ساله‌ای را گزارش کرد که بجز کیفوز، تاخیر تکاملی و عقب ماندگی ذهنی و گوش‌های ابنورمال، کلینیک چهره بیمار با سندروم تریزومی جزئی $7q$ مطابقت نداشته است (۴). رومین سه بیمار را با تریزومی جزئی $7q$ (یک بیمار با مضاعف شدگی $7q22.1...q31.2$ و دو مورد با تریزومی $7q34...qter$) معرفی کرد. هر سه مورد استرابیسم، گوش‌های 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 تریزومی و یا مضاعف شدگی 7q دارای چندین ویژگی متدوال نظیر ماکروسفالی، 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

1. Scelsa B Dr, Bedeschi FM, Gueneri S, Lalatta F, Introvini P. Partial Trisomy of 7q: Case Report and Literature Review. *J Child Neurol*. 2008 May;23(5):572-9.
2. Couzin DA, Haites N, Watt JL, Johnston AW. Partial trisomy 7 (q32----qter) syndrome in two children. : *J Med Genet*. 1986 Oct;23(5):461-5
3. 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
4. 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.
5. Romain DR, Cairney H, Stewart D, Columbano-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.
6. 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.
7. 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.
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.
9. Morales C, Madrigal I, Esqué T, de la Fuente JE, Rodríguez JM, Margarit E, Soler A, Sánchez A.

