

## بیماریهای سیستمیک

### مقدمه:

انسان را ۴۸ عدد میدانستند. پس از این کشفیات روشهای شناسائی کروموزومها و کاربرد آنها در تشخیص بیماریهای انسانی شدیداً پیشرفت حاصل کرد. در سال ۱۹۵۹ تحقیقات در این زمینه وجود یک کروموزوم اضافی شماره ۲۱ در نشانگان داوون را محقق ساخت و بدنبال آن تعداد زیادی ناهنجاریهای کروموزومی شناخته شدند. پیشرفتهای چشمگیر در زمینه نواربندی کروموزومی Banding قدم بزرگ بعدی بود. Casperson و همکاران از اولین کسانی بودند که کروموزومها را با مواد رنگی فلوروکرم رنگ آمیزی کردند. کیناکرین و کیناکرین خردل از این جمله مواد هستند. شناخت زوجهای

مطالعه و بررسی کروموزومهای انسانی به کمک کشت سلول از ۲۷ سال قبل امکان پذیر شده است. اولین قدم در این راه توسط T. C. Hsu استاد دانشگاه تکزاس برداشته شد. وی بعثت اشتباه یک تکنيسين که مقداری مایع هیپوتونیک به محیط حاوی سلولهای کشت شده افزوده و باعث جدا شدن کروموزومها از هم شده بود موفق به مشاهده آنها در زیر میکروسکپ گردید. پس از آن تحقیقات در سوئد بطور منظم ادامه یافت و سرانجام در سال ۱۹۵۶ تعداد صحیح کروموزومهای انسان ۴۶ تعیین گردید: ۲۲ جفت اتوزوم ( کروموزومهای غیر جنسی) و یک جفت کروموزوم جنسی XX در زنان و XY در مردان. قبل از این تاریخ کروموزومهای

کروموزومی با استفاده از روش نواریندی بسیار ساده است در حالیکه با روشهای قدیمی تنها زوجهای ۱، ۲، ۳ و ۱۶ با اطمینان قابل تشخیص بودند. باید متذکر شد که امروزه در تمام دنیا برای روشهای نواریندی از ماده رنگی گیمسا استفاده می کنند.

اهمیت بررسیهای سیتوژنتیکی:

اکثر پزشکان تصور میکنند که بیماریهایی که منشاء وراثتی دارند، بسیار نادر هستند و حال آنکه بعضی از اشکال آن بسیار شایع میباشد. به عنوان مثال سندرم داوون که اکثراً در فرزندان زنان بالاتر از ۳۵ سال دیده میشود، از آن جمله است. همچنین عقب ماندگیهای ذهنی در گروهی از کودکان، سقط جنینهای بدون دلیل، وجود مالفورماسیونهای متعدد در برخی از نوزادان، ابهامهای جنسی، اختلالات رفتاری در برخی افراد، آموره اولیه و امثال آن. برخی از ناهنجاریهای کروموزومی مانند نشانگان داوون علائم کاملاً واضحی دارند و تشخیص آنها بسیار آسان میباشد. معذک بررسی سیتوژنتیکی در این موارد ضرورت دارد زیرا اغلب تعیین وضعیت فرزندان بعدی از نظر مشاوره ژنتیکی، با توجه به اینکه ممکن است چسبندگی کروموزومی مطرح باشد، برای خانواده بسیار ارزشمند خواهد بود.

در اینجا لازم است اشاره شود که تشخیص قبل از تولد عده ای از ناهنجاریهای کروموزومی به کمک آمنیوسنتز امروزه بطور چشمگیری پیشرفت

کرده و در بعضی از کشورها برای زنان حامله بالای ۳۵ سال جنبه اجباری پیدا نموده است. چنانچه میدانیم افزایش سن مادر با تولد نوزادانی که ناهنجاریهای کروموزومی دارند رابطه مستقیم دارد. به عنوان مثال مادرانی که سن آنها از ۴۰ سال متجاوز باشد با احتمال ۱ بر ۴۰ ممکن است نوزاد منگولوئید (نشانگان داوون) به دنیا آورند و لذا انجام بررسیهای سیتوژنتیکی برای کلیه زنان حامله مسن و یا مادرانی که یک بار فرزند منگولوئید به دنیا آورده اند، مسئله مهمی میباشد.

روش تهیه کاریوتیپ:

برای تهیه کاریوتیپ به چند قطره خون هیارینه احتیاج است که از بدن بیمار گرفته میشود. ماده ای بنام فیتوهماگلوتینین که باعث تحریک سلولهای لنفوسیت و وادار کردن آنها به تقسیم میتوز میشود نقش مهمی در این امر دارد. این ماده همراه خون بیمار به محیط کشت حاوی سرم افزوده شده به مدت ۲۲ ساعت در اتوکلاو ۳۷ درجه گذاشته میشود. رشد گلبولهای سفید در حال تقسیم با افزودن ماده دیگری بنام گلشی سین متوقف و آنگاه با اضافه کردن محلولهای کم توان (هیپوتونیک) به تهیه لام اقدام میگردد. همانطور که قبلاً ذکر شد در سالهای اخیر با استفاده از روشهای رنگ آمیزی خاص میتوان جفتهای کروموزومی را به آسانی مشخص ساخت. با این نوع رنگ آمیزیها در سرناسر کروموزوم نوارهای تاریک

Denver آمریکا طی یک سمینار چند روزه روشی استاندارد برای شناسائی کروموزومهای انسانی پیشنهاد کردند. اساس کار آنان برای شناخت و طبقه‌بندی کروموزومها بر بزرگی و کوچکی آنها و نیز محل قرار گرفتن سانترومر کروموزوم قرار داده شده است. طبق روش بین‌المللی دنور کروموزومهای انسان به هفت گروه  $C, B, A, F, F', D, Y$  و  $G$  تقسیم میشود که در این میان کروموزوم جنسی  $X$  در گروه  $C$  و کروموزوم  $Y$  در گروه  $G$  قرار میگیرد (شکل ۱). در این روش کروموزومها برحسب طول چیده میشوند به نحوی که زوج اول بزرگترین و زوج ۲۲ کوچکترین کروموزومهای کاریوگرام به حساب می‌آیند.

متخصصین بزودی دریافتند که روش مذکور به اندازه کافی مطمئن نیست، به عبارت دیگر تشخیص دلسیونها و یا تریزومی‌های جزئی به کمک دستاوردهای علمی موجود در آن زمان ممکن نمیشد.

در سال ۱۹۷۲ در شهر پاریس کنگره‌ای با حضور برجسته‌ترین دانشمندان رشته سینوزنتیک تشکیل گردید. طبق پیشنهاد این کنگره لزوم نواریندی کروموزومی جهت تشخیص دقیق ناهنجاریهای کروموزومی مورد تأیید قرار گرفت. در مورد طبیعت و علت پیدایش نوارهای کروموزومی بحث بسیار وجود دارد. در حال حاضر نقش ملکولهای DNA را در ایجاد نوارها بی‌تاثیر میدانند و اکثراً وجود آنها را در رابطه با مواد پروتئینی که در ساختمان کروموزوم شرکت دارند، می‌بینند و معتقدند که مواد شیمیائی

و روشی پدیدار میگردد. از آنجائی که هر کروموزوم نوارهای مخصوص به خود را دارد میتوان گفت هر کروموزومی شناسنامه و شخصیت معینی دارد که با کروموزومهای دیگر قابل‌تشابه نمی‌باشد و کمتر نقصی است که از دید کارشناسان مخفی بماند. بهر حال با انتخاب متافازهای مناسب در زیر میکروسکپ و عکس‌برداری از آنها و سپس جدا نمودن کروموزومهای هم‌تای و چسبانیدن آنها در مجاورت یکدیگر نتیجه‌ای حاصل میشود که در اصطلاح به آن کاریوتیپ می‌گویند.

فیبرو بلاستها را نیز میتوان کشت داد. این کار بخصوص در افراد موزائیک ضرورت دارد. انجام دادن آن مشکل است و احتیاج به زمان بیشتری دارد.

روشهای نواریندی کروموزومی مختلف است. از جمله میتوان از روش  $Q$  و  $G$  نام برد که در هر دو حالت نوارهای یکسانی در روی کروموزوم ظاهر میشود. در روش  $R$  نوارهای ایجاد شده عکس حالت نوارهایی است که در روش  $G$  حاصل میگردد. یعنی بخشی از کروموزوم که با روش  $G$  رنگ می‌گیرد در روش  $R$  بی‌رنگ میماند و بالعکس. بالاخره در روش  $T$  قسمتهای انتهائی کروموزوم و در روش  $C$  سانترومر بطور وضوح رنگ می‌گیرد.

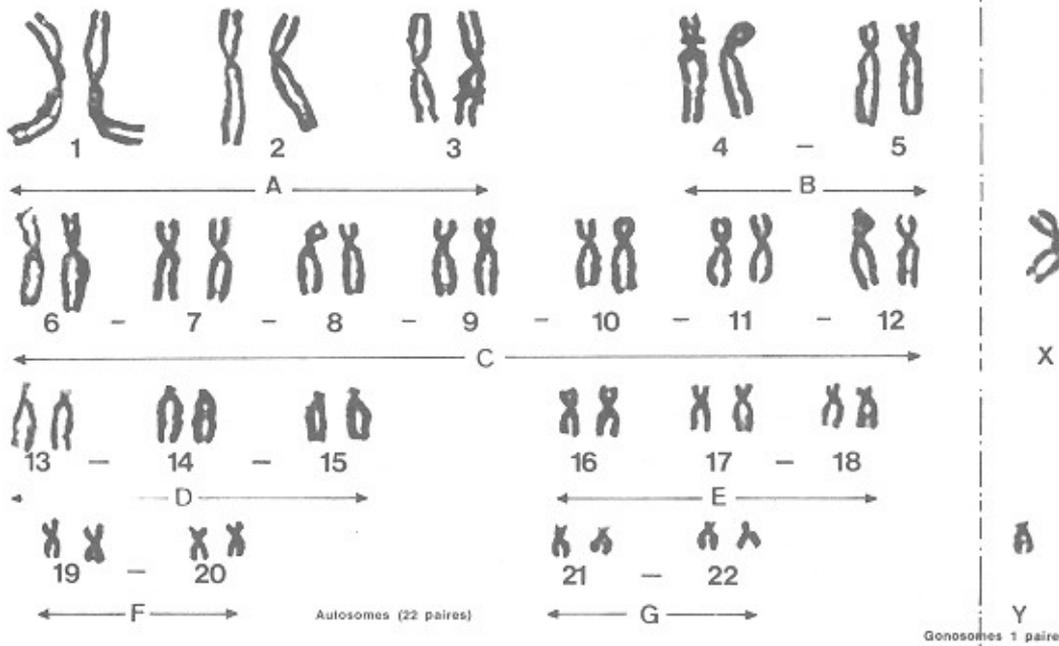
چگونگی گروه‌بندی و شناسائی کروموزومها:

برای اولین بار در سال ۱۹۶۰ گروهی شامل ۱۷ نفر از متخصصین رشته سینوزنتیک در شهر

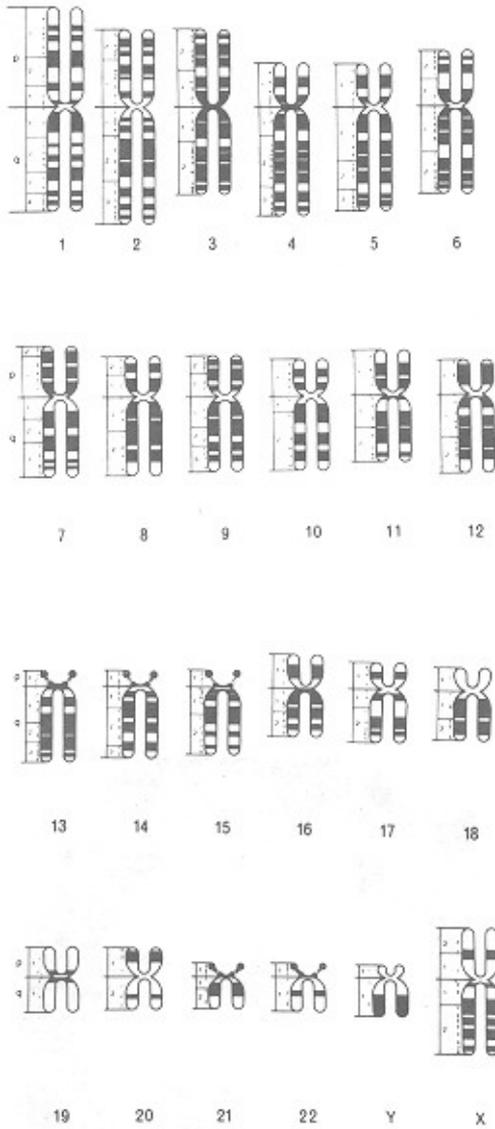
p و بازوی بلند آن را با حرف q نمایش میدهند. همچنین برای آنکه بتوان به سادگی نقص‌های کروموزومی را در صورت لزوم نمایش داد هر بازوی کروموزوم از سانترومر به طرف انتها به چند ناحیه تقسیم میشود و هر ناحیه خود به بخشهای فرعی دیگری تقسیم میگردد. مثلاً وقتی نوشته میشود 1 p. 3. 5 یعنی بخش فرعی شماره ۵ از ناحیه شماره ۳ در بازوی

مورد استفاده در روشهای آزمایشگاهی، قابلیت جذب مواد رنگی را توسط بعضی مولکولهای پروتئین کروموزوم افزایش داده سبب پیدایش این نوارها میشوند (شکل ۲).

پس از انجام نواریندی اصطلاحاتی وضع شده است که با دانستن آنها قرائت کاریوتیپ به راحتی میسر میشود. طبق پیشنهاد کنفرانس پاریس بازوی کوتاه هر کروموزوم را با حرف



شکل ۱- کاریوتیپ طبیعی نرینه 46xy



شکل ۲- نواربندی کروموزمی

شکل ۳- شماره‌گذاری نوارهای کروموزمی

مورد اعتراض شدید نژاد زرد قرار گرفته و لذا قرار بر این شده است که این بیماری به نام نشانگان یا سندرم داوئن نامیده شود.

از بین هر ۶۰۰ تا ۸۰۰ نوزادی که به دنیا می‌آیند یکی مبتلا به تریزومی ۲۱ یا سندرم داوئن می‌باشد. در این میان ۵ درصد مبتلایان نتیجه چسبندگی (ترانس لوکاسیون) متعادل کروموزومی در یکی از والدین خود می‌باشند. شایع‌ترین آنها چسبندگی کروموزوم ۲۱ به ۱۴ و پس از آن ۲۱ به ۱۵ یا ۱۳ است. همچنین یک درصد مبتلایان دارای وضعیت موزائیک یعنی دارای دو نوع سلولهای سالم و غیر طبیعی هستند و ۹۴ درصد بقیه را اصطلاحاً "تریزومی آزاد ۲۱" می‌نامند.

مبتلایان به سندرم داوئن اکثراً در نگاه اول مشخص میشوند. البته در نوزادان ممکن است تشخیص به سادگی میسر نباشد. علائم مهم بیماری عبارتند از: وجود پلک سوم در زاویه داخلی چشم (اپیکانتوس) که گاهی قیافه چینی‌ها را بخاطر می‌آورد صورت گرد و کوچک، قاعده بینی پهن، پس‌سراف، دهان کوچک، زبان پهن که در بالغین شیاردار است، وجود لکه‌های سفید و کوچک به نام Brushfield در قسمت میانی عنبیه چشم، گوشهای کوچک و هیپوپلاستیک، دستهای کوتاه و پهن همراه با خط ممتد عرضی در سرتاسر کف دست، کوتاه بودن بند میانی انگشت کوچک دست، زیادی فاصله بین شست و انگشتان دیگر پا، وجود عضلات هیپوتون و عقب ماندگی ذهنی با درجات

کوتاه کروموزوم شماره ۱. گاهی هر بخش نیز به نوارهایی تقسیم و شماره‌گذاری میشود. مثلاً علامت 1q.3.2.2 نماینده نوار شماره ۲ از بخش فرعی شماره ۲ ناحیه ۳ از بازوی بلند کروموزوم شماره ۱ است (شکل ۳). با توجه به آنچه که تاکنون ذکر شد اینک مختصری - درباره شایع‌ترین بیماریهای سینوزنتیکی و مشاوره ژنتیکی در هر مورد بیان خواهیم داشت.

نشانگانهای حاصل از سه تائی شدن بعضی از توزومها

۱ - سندرم داوئن یا تریزومی ۲۱ (شکل ۴):  
قبلاً باید متذکر شویم که امروزه دیگر کلمات منگولیسم و منگولوئید را نباید بکار برد زیرا این نامگذاری در کنگره‌های بین‌المللی پزشکی



شکل ۴- سندرم داوئن

مختلف.

متوسط ضریب هوشی در ۵ سالگی در حدود ۵۰ است که در ۱۵ سالگی به ۳۸ نزول پیدا میکند. آموزش پذیری این بیماران خوب است ولی با افزایش سن پیشرفت آن تقلیل می‌یابد. کودکان شوخ طبع و شیرینی هستند. در منزل و جامعه با افراد دیگر روابط اجتماعی خوبی دارند. در ۴۰ درصد از مبتلایان ناهنجاریهای مادرزادی قلب که اکثراً ناشی از عیب دیواره میانی است، دیده میشود. گاهی نیز انسداد روده باریک خصوصاً در قسمت دوازده‌گزارش شده است. قدرت دفاعی بدن آنها کم است و نسبت به عفونتهای مختلف استعداد زیادی دارند. در رادیو گرافی از استخوانهای ایلیاک حالت پهن و فیل گوشی آن مشهور است. در یک سوم از بیماران تنها یازده جفت دنده مشاهده میگردد.

یافته‌های سیتوژنتیکی:

بررسی کروموزومی این بیماران بخصوص از نظر مشاوره ژنتیکی از اهمیت خاصی برخوردار است، زیرا در صورت وجود ترانس لوکاسیون نباید به سادگی از کنار این مسئله گذشت. در این مورد بهنگام بحث درباره مشاوره ژنتیکی مطالب لازم بیان شده است. در اکثر بیماران (۹۴٪) ترانس لوکاسیون دیده نشده و تنها وجود ۴۷ کروموزوم در کاریوگرام و تریزومی ۲۱ آزاد مطرح است. علت اصلی پیدایش نشانگان داوئن عدم انفصال کروموزومهای زوج

۲۱ در تقسیم میوز و یا میتوز میباشد. در حالت اول بعلت جدا نشدن کروموزومهای زوج ۲۱ از یکدیگر و مهاجرت هر دوی آنها به یک قطب تقسیم در میوز، سلول تناسلی با یک کروموزوم ۲۱ اضافی حاصل میگردد که نتیجه ترکیب آن با سلول تناسلی والد دیگر منجر به ایجاد یک فرزند تریزومیک میشود. این اختلال ممکن است در مراحل اولیه تقسیم میتوزی سلول تخم کاملاً سالم و طبیعی ایجاد شود که در اینصورت نتیجه آن پیدایش یک فرد موزائیک خواهد بود. بسیاری از محققین عامل اصلی تقسیم نامتعادل کروموزومها و ایجاد سلولهای با یک کروموزوم ۲۱ اضافی را بهنگام تقسیم میوز در رابطه مستقیم با سن مادر میدانند. طبق آمارهایی که از ایالت نیویورک بدست آمده است از هر ۱۹۲۵ مادری که در سن ۲۰ سالگی حامله می‌شوند تنها یک کودک مبتلا به سندرم داوئن به دنیا می‌آید و این نسبت در مادرانی که در سن ۴۹ سالگی حامله میشوند به  $\frac{1}{13}$  (۸/۳٪) افزایش می‌یابد. براساس همین آمار مادران حامله ۴۰ ساله‌ای که آمنیوسنتز در آنان انجام گرفته است ۵ درصد جنین مبتلا به سندرم داوئن داشته‌اند. باید دانست که اکثر اوقات جنین‌های مبتلا یا سقط میشوند و یادر صورت ادامه حاملگی نارس به دنیا می‌آیند. علاوه بر سن مادر گاهی ساختمانهای غیر طبیعی کروموزومی در والدین نیز میتوانند عامل ایجاد فرزندان تریزومیک باشند. به عنوان مثال میتوان به ترانس لوکاسیونهای متعادل کروموزومی

متفاوت خواهد بود. مثلاً در ترانس لوکاسیون بین کروموزوم ۲۱ با یکی از کروموسومهای گروه D (D/21) و یا در ترانس لوکاسیون کروموزوم ۲۱ با ۲۲ (21/22) در صورتی که مادر حامل باشد احتمال تکرار در زایمان بعدی ۱۶٪ است و چنانچه ترانس لوکاسیون در نزد پدر باشد این احتمال به ۵٪ کاهش می‌یابد. (طبق محاسبات ریاضی این ارقام باید ۳۳٪ باشد ولی در عمل کمتر از آن مشاهده میگردد و علت نیز تاکنون مشخص نشده است).

در مواردی که چسبندگی بین دو کروموزوم ۲۱ اتفاق افتاده باشد تکرار پذیری حادثه حتمی خواهد بود. در حالاتی که تریزومی ۲۱ آزاد مطرح باشد احتمال تکرار برای فرزندان بعدی بستگی به سن مادر دارد. جدول زیر احتمال تولد فرزند مبتلا به تریزومی ۲۱ آزاد را در مادر سالمی که یک بار کودکی با سندرم داوون زائیده است نشان میدهد. باید توجه داشت که سن مادر مربوط به آغاز حاملگی است.

سن مادریه سال	احتمال تکرار در زایمان بعدی
زیر ۳۰	۵۰۰ : ۱
۳۰	۴۸۰ : ۱
۳۲	۳۵۰ : ۱
۳۴	۲۰۰ : ۱
۳۶	۱۳۰ : ۱
۳۸	۶۵ : ۱
۴۰	۵۰ : ۱
۴۲	۳۵ : ۱
۴۴	۲۵ : ۱

در یکی از والدین اشاره نمود. توضیحا" باید گفت که در کاریوتیپ طبیعی انسان کروموزومهای وجود دارند که در اصطلاح به آنها کروموزومهای آکروسانتریک میگویند (سانتروم تقریباً انتهائی است). گاهی سانتروم دو کروموزوم از این نوع بعلت همین ساختمان خاصی که دارند به یکدیگر جوش خورده باعث ایجاد یک نوع کروموزوم غیر عادی در کاریوتیپ میشوند. این چسبندگی را که نام ترانس لوکاسیون روبرتسونین-Robertsonian Translocation دارد میتوان بطور نادردر بعضی از والدین یافت. بعبارت دیگر والد حامل ترانس لوکاسیون گرچه ظاهراً سالم است ولی میتواند فرزندان تریزومیک داشته باشد. در انسان کروموزومهای گروه D (زوجهای ۱۳، ۱۴ و ۱۵) و گروه G (زوجهای ۲۱، ۲۲ و Y) جزو کروموزومهای آکروسانتریک هستند.

#### مشاوره ژنتیکی:

پس از بررسی کروموزومی در ۵ درصد از مبتلایان به سندرم داوون ترانس لوکاسیون دیده شده است. باید توجه داشت که نیمی از این حالات منشاء والدینی ندارند و بطور تصادفی بوجود می‌آیند. در نیم دیگر از حالات باید در جستجوی ترانس لوکاسیون متعادل در یکی از والدین بود. چه در این صورت احتمال تکرار حادثه برای فرزندان بعدی وجود دارد. برحسب آنکه ترانس لوکاسیون در پدر باشد یا مادر، وضعیت پیشگوئی از نظر مشاوره ژنتیکی

احشائی در ۹۵٪ موارد، ناهنجاریهای قلبی که اکثراً "سبب مرگ میشوند، ارتباط بین بطنی و باز بودن رباط شریانی، ناهنجاریهای کلیوی فراوان، پاهای عمائی شکل و استخوان پاشنه برجسته، حالت انگشتان دست که بسیار مشخص است به نحوی که مشت بسته است و انگشت نشان سومین انگشت را می پوشاند و انگشت پنجم دست روی انگشت چهارم قرار میگیرد. گاهی چسبندگی انگشت دوم و سوم نیز دیده میشود. در اشکال موزائیک عمر نسبتاً طولانی است و ممکن است بین ۱۵ تا ۱۹ سال باشد.

#### یافته‌های سیتوژنتیکی:

در ۸۰ درصد موارد یک تریزومی گزارش شده است. در ۱۰ درصد موارد حالت موزائیک دیده شده و در ۱۰ درصد بقیه حالت‌های مختلفی از ترانس لوکاسیون گزارش شده است. باید توجه داشت که سن زیاد مادر در ایجاد آن دخیل است و علت آن عدم انفصال کروموزومها در مراحل اولیه تقسیم میوزی میباشد.

۳ - تریزومی ۱۳ (سندرم Patau) (شکل ۶): این تریزومی موجب ناهنجاریهای شدید در مبتلایان میگردد. صدمات مغزی و مرگ و میر بالا بسیار شایع است. شکاف دو طرفه لب و سقف دهان در دو سوم مبتلایان مشاهده شده است. ناهنجاریهای شدید چشم خودیکی از علائم ناهنجاری شدید اعصاب مغزی میباشد. آنوفتالمی، میکروفتالمی و کولوبوم ایریس ممکن



۵- سندرم ادواردز

۲ - تریزومی ۱۸ (سندرم Edwards) (شکل ۵): این تریزومی باعث عقب ماندگی ذهنی و جسمی شدید فرد مبتلا میگردد. فراوانی آن یک مورد در ۸۰۰۰ تولد است. کودکان مبتلا قبل از ۲ ماهگی فوت میکنند. انجام کاریوتیپ از مغز استخوان تشخیص را سریعاً روشن میکند. علائم بالینی که باعث تشخیص بیماری میشوند عبارتند از: جمجمه کشیده با پس سر و پیشانی برجسته، هیپوپلازی اطراف حدقه چشم، افتادن پلک، زبان کوچک، گردن کوتاه، چانه کوچک، استخوان جناغ کوتاه، مالفورماسیون قلبی، فتق نافی و مغینی، باسن پهن، بیضه مخفی در پسران و بزرگی کلیتوریس در دختران همراه با کوچکی لبهای فرج، وجود مالفورماسیونهای

انگشت سوم را می‌پوشانند و انگشت کوچک نیز انگشت چهارم را می‌پوشاند از نشانه‌های دیگر بیماری بشمار می‌آید. پاشنه پاها حالت سرعصائی دارند ولی این حالت بمراتب کمتر از تریزومی ۱۸ مشاهده می‌گردد. پره گردنی و رویش موی پائین‌تر از حد عادی در پشت گردن دیده شده است. همچنین ناهنجاریهای مادرزادی قلب و بخصوص نقایص بین بطنی، کلیه پلی کیستیک، وجود بیضه مخفی در پسران و رحم دو شاخه در دختران همراه با هیپوپلازی تخمدانها دیده میشود. وجود هموگلوبین جنینی از جمله هموگلوبین F، هموگلوبین Bart و هموگلوبین 2 Gowers، وزن کم بهنگام تولد، صدای ضعیف و سیانوز پس از تولد و EEG غیر طبیعی از دیگر علائم این تریزومی بشمار میروند. نوزادان اغلب در روزهای اول نوزادی فوت میشوند.

#### یافته‌های سیتوزنتیکی:

در بررسیهای اولیه کروموزومی به وجود یک کروموزوم اضافی در گروه D پی برده شد. در سایه تحقیقاتی که با روشهای رنگ آمیزی Q و G صورت گرفت وجود یک کروموزوم اضافی ۱۳ محقق گردید.

احتمال بروز با افزایش سن مادر و یا بعلت وجود ترانس لوکاسیون D/D افزایش می‌یابد. در بعضی موارد وضعیت موزائیک نیز گزارش شده است. رویهمرفته ترانس لوکاسیون موزائیک در این بیماری بمراتب بیشتر از سندرم داوون



شکل ۶- تریزومی ۱۳ (سندرم Patau)

است دیده شود. همچنین کاتاراکت، گلوکم، لک قرنیه و رتین دیسپلاستیک گزارش شده است. مهمترین عیب مغز هولوپروزانسفالی و آریانسفالی است. پیش مخ کاملاً رشد کرده ولی لبهای بویائی، پیاز و جسم پینه‌ای وجود ندارد. لبهای پیشانی درهم شده و تنها یک شکمچه تشکیل یافته است. از دیگر علائم وجود جمجمه کوچک، پیشانی به عقب کشیده، پس سر برجسته، فونتanelهای باز، سر مثلثی شکل همراه با هیپرتلورسم چشم، بینی پهن، گوشهای کوچک و بد شکل و پائین‌تر از حد عادی قرار گرفته و همانژیوم در ناحیه پیشانی است. پلی داکتیلی در دستها و پاها، قرار گرفتن انگشتان دست در روی یکدیگر بنحوی که انگشت شست و نشان

نام شکاف یا کوک لحافدوزی معروف است، چانه کوچک، صورت کشیده و دراز، پیشانی بلند و برجسته، بینی پهن، مختصری هیپرتلوریسم چشمی، لب پائین کلفت و برگشته، عقبماندگی ذهنی، کلینوداکتیلی انگشت پنجم، پای عصائی شکل، وجود ۱۳ جفت دنده که ممکن است به یکدیگر چسبیده باشند، قد کوتاه، لگن باریک، گوشهای بزرگ و غیر طبیعی، استرابیسم یک یا دو طرفه، افتادگی پلک، هیپوسپادیاس و بیضه مخفی را میتوان نام برد. ناهنجاریهای قلبی زیاد دیده میشود. ضریب هوشی پائین و در حدود ۳۰ است که بندرت ممکن است به ۷۰ نیز برسد.

یافتههای سیتوزنتیکی:

کروموزوم ۸ در گروه C قرار دارد. بنابراین قبل از استفاده از روش نواربندی کروموزومی تشخیص آن از سایر کروموزومهای این گروه (شماره ۶ الی ۱۲) میسر نبود. اینک این کار به سادگی امکان پذیر است. چون اکثر موارد گزارش شده حالت موزائیک داشته اند لذا کشت دو نوع بافت (خون - فیبروبلاست) ضرورت دارد.

نشانههای ناشی از دلسیون کروموزومی

۱ - سندرم ولف (Wolf) ( $4p^-$ ) (شکل ۸): دلسیون یا حذف قسمتی از بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۴ را نشانگان ولف مینامند که

دیده شده است.

بدون تردید انجام بررسی کروموزومی و تهیه کاریوتیپ برای بیماران نهایت ضرورت را دارد و در صورت وجود ترانس لوکاسیون بررسی وضعیت والدین نیز ضروری خواهد بود زیرا در اینصورت احتمال تکرار حادثه بالاست.



شکل ۷- تریزومی ۸

۴ - تریزومی ۸ (شکل ۷):

این سندرم قبل از پیدایش روشهای نواربندی کروموزومی ناشناخته بود ولی تاکنون ۳۵ مورد از آن گزارش شده است. در اکثر موارد حالت موزائیک وجود دارد ولذا علائم فنوتیپی بیماران بسیار متغیر است. از مهمترین علائم بیماری فقدان کاسه زانو، سقف دهان عمیق بشکل ۸، شکاف بین انگشتان اول و سوم. در پا که به

به کلاه خود جنگی رومیان قدیم را دارد. فاصله بین ابروها برجسته است و گاهی شکاف کام و لب نیز دیده میشود. در صورت سالم بودن لبها پشت آن کوتاه و دهان ماهی شکل است. همچنین چانه کوچک و هیپوپلاستیک، هیپرتلوریسم چشمی واضح، کولوبوم ایریس و کاتاراکت، افتادگی پلک، استرابیسم ونیستاگموس گزارش شده است. گوشها برجسته و پائین تر از حد عادی، مجرای گوش باریک است. وجود اپیکانتوس دو طرفی همراه با شکاف پلکها که به طرف پائین و خارج کشیده میشود (ضد مغولی)، ناهنجاریهای دستگاه تناسلی از قبیل هیپوسپادیاس، هیپوپلازی اسکروتوم، بیضه مخفی و تحلیل رفته دیده میشود. بیماریهای مادرزادی قلب شایع است و اغلب باعث مرگ میشود.

#### یافته‌های سیتوژنتیکی:

مطالعات سیتوژنتیکی نشان میدهد که دلسیون دقیقاً قسمت انتهائی بازوی بلند کروموزوم شماره ۴ را شامل میشود. در اکثر بیماران این قسمت ناحیه 4p.1.6 و تقریباً ثابت است (برعکس بیماری صدای گربه که قسمت کنده شده متغیر میباشد).

در ۱۰ درصد موارد وجود ترانس لوکاسیون متعادل در یکی از والدین به اثبات رسیده است. بنابراین بررسی کروموزومی والدین ضرورت دارد. در مواردی حلقه شدن کروموزوم شماره ۴ گزارش شده است. بدون تردید از دست رفتن قسمت مورد بحث میتواند معلول حلقه



شکل ۸- سندرم ولف

برای اولین بار در سال ۱۹۶۵ توسط نامبرده و همکارانش گزارش شد. این نقص نیز موجب عقب ماندگی شدید ذهنی و جسمی مبتلایان میگردد. کودکان بیمار نه راه میروند، نه حرف میزنند و نه به تحریکات محیطی جواب میدهند. اکثراً هیپوتونی شدید دارند و صدای ضعیفی از خود بروز میدهند. حتی حرکات جنین مبتلا در شکم مادر کند است و پس از تولد نوزادانی کم وزن و نارس میباشند. سن استخوانی، وزن، قد و رشد بدنی درستین بالاتر نیز کم است. طول عمر کوتاهی دارند و بعلت تشنج فوت میشوند. قیافه ظاهری آنان کاملاً مشخص است و اکثراً موجب تشخیص بیماری میشود. گرچه جمجمه کوچک و میکروسفالی وجود دارد ولی پیشانی شان صاف و برجسته است و شابهتسی

میگردد. ناهنجاریهای مادر زادی قلب در آنان گزارش شده است.

هیپرتلوریسم چشمی و پرده اپیگانتوس، دهان بزرگ، سقف دهان بلند و طاقی شکل و چانه کوچک وجود دارد. ناهنجاریهای دست و پا فراوان دیده میشود. از جمله چسبیده بودن انگشتان، کلینوداکتیکی، خط عرضی سراسری کف دست و مفاکاربهای کوتاه را میتوان نام برد.

یافته‌های سیتوزنتیکی:

دلسیون بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۵ با استفاده از روش نواربندی کروموزومی مشخص گردیده است. قسمت حذف شده از ۵ تا ۸۰ درصد تغییر میکند ولی فقدان باندهای 5p.1.5 و 5p.1.4 ثابت است. ساختمان غیر طبیعی کروموزوم ممکن است نتیجه حذف انتهائی و یا بینابینی قسمتهای ذکر شده باشد. همچنین وجود ترانس لوکاسیونهای متعادل در یکی از والدین میتواند در بروز بیماری دخیل باشد. وجود این حالت در ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد ذکر شده است. بنابراین بررسی کروموزومی والدین ضرورت دارد. سن مادر نمیتواند عامل ایجاد بیماری باشد.

۳ - دلسیون بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۳ (-13q) (شکل ۱۰):

دلسیون یا حذف جزئی از بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۳ با اختلالات و تغییرات فنوتیپی بیشماری در فرد مبتلا همراه است. از علائم

شدن این کروموزوم باشد.



شکل ۹ - سندرم صدای گربه

۲ - سندرم صدای گربه (-5p) (شکل ۹):  
دلسیون یا کنده شدن قسمتی از بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۵ را بیماری صدای گربه یا Cri-du-chat\* مینامند. این نقص کروموزومی ایجاد هیپوپلازی در حنجره نموده موجب تشابه صدای نوزاد به صدای بچه گربه میشود. با افزایش سن، صدا وضعیت عادی پیدا میکند. بندرت ممکن است تا سن دو سالگی نیز شنیده شود. عقب ماندگی ذهنی شدید و ضریب هوشی در حدود ۲۰ میباشد. هیپوتونی عضلانی و میکروسفالی در این بیماران دیده میشود و در کودکی صورتی گرد و مانند قرص ماه دارند. ولی تدریجاً صورت دراز، کشیده و غیر فرینه

میباشد. جوش خوردگی متاکارپ چهارم و پنجم شایع است. ناهنجاریهای پا کمتر از دست گزارش شده است. قیافه ظاهری حتی زمانی که انگشت شست نیز وجود داشته باشد، کاملاً مشخص میباشد. علائم مشخصه میکروسفالی، هیپرتلوریسم، سر مثلثی شکل با افزایش قطر جانبی سر، افتادگی پلک و خرد چشمی دو طرفه است.

یافته‌های سیتوژنتیکی:

با استفاده از روشهای جدید رنگ آمیزی به طریقه R یا G بوجود ناهنجاری پی برده میشود. در دو سوم گزارشات دلسیون موجب تشکیل یک کروموزوم حلقوی میگردد. برحسب نوع و مقدار قسمت حذف شده علائم ظاهری کاملاً متفاوت و متغیر هستند. مثلاً دلسیون نزدیک انتهای بازوی کروموزوم یعنی 3.3 q. 13 فقدان انگشت شست را به همراه دارد. درحالیکه در دلسیونهای انتهائی 3.3 q. 13 و یا 3.4 q. 13 تنها معدودی از علائم کلاسیک بیماری مشاهده میگردد ولی انگشت شست وجود دارد. بالاخره در صورتی که دلسیون در ناحیه 1.2 q. 13 و یا 1.4 q. 13 باشد رتینوبلاستوم ظاهر میگردد.

۴- دلسیون بازوی بلند کروموزوم ۱۸ (18q-) (شکل ۱۱):

این نقص مانند سایر انحرافات کروموزومی موجب عقب ماندگی ذهنی میشود به نحوی که ضریب هوشی کمتر از ۳۰ است. این بیماران از نظر ظاهری قیافه خاصی دارند. دهان گشاد



شکل ۱۰- دلسیون بازوی بلند کروموزوم ۱۳

کلاسیک این نقص کروموزومی فقدان یاهیپوپلازی انگشت شست میباشد. عقب ماندگی ذهنی شدید توأم با ساختمان غیرطبیعی مغز، برجستگی استخوان پیشانی، گوشهای بد شکل و برجسته، لبهای بزرگ و برجسته، چشمان کوچک همراه با اپیکانتوس، کولوبوم و رتینوبلاستوم از دیگر علائم هستند. در مغز پروژانسفالی یا هولوپروز-آنسفالی توأم با یا بدون اختلال سیستم بویائی ممکن است دیده شود. پس سر پهن، میکروسفالی، وزن کم بهنگام تولد، ضعیف بودن گریه نوزادی و مرگ زودرس در اکثر موارد گزارش شده است. در انگشت شست متاکارپ اول کوتاه است و یا ممکن است اصلاً وجود نداشته باشد. انگشت میانی دست نیز کوچک و گاهی فاقد بند میانی

وجود خط عرضی ممتدد در سرتاسر کف دست، امکان وجود ۱۳ جفت دنده در بعضی موارد، دستگاه تناسلی کوچک در هر دو جنس، وجود بیضه مخفی و هیپوسپادیاس و کمی رشد کلیتوریس، فقدان یا کمی رشد لبهای بزرگ فرج، پائین بودن وزن هنگام تولد، کمی رشد پس از تولد، کوتاه قدی، افزایش تدریجی هیپوتونی عضلانی (EEG غیر طبیعی و بالاخره ناهنجاریهای قلبی از دیگر علائم میباشد).

یافته‌های سیتوژنتیکی:

پس از بررسی کروموزومی با استفاده از روشهای جدید نواریندی، دلسیون بازوی بلند کروموزوم ۱۸ به اثبات رسیده است. در بررسیهای مختلف بین یک چهارم تا یک سوم از بازو حذف شده است. دردو سوم از موارد بروز دلسیون بدون سابقه است و دریک سوم بقیه ترانس لوکاسیون با منشاء والدینی گزارش شده است. بررسی کروموزومی در والدین ضروری است.

نشانه‌های مربوط به کروموزومهای جنسی سندرم ترنر Turner Syndrome (شکل ۱۲ و ۱۳):

نشانه‌گان ترنر (سندرم XO) فراوان‌ترین ناهنجاری کروموزومی در زنان است. این سندرم سالها قبل از پیشرفتهای جدید سیتوژنتیکی قابل تشخیص بوده است. در سال ۱۹۳۸ Turner ۷ زن مبتلا را که سن آنها بین ۱۶ تا ۳۳ سال بود گزارش کرد. دستگاه تناسلی



شکل ۱- دلسیون بازوی بلند کروموزوم ۱۸

و معمولا" بسته و گوشه‌های آن بطرف پائین منحرف شده است. از نیمرخ لب زیرین بطرف پائین و لب زیرین نیز بطرف بالا برگشته و رویهمرفته دهان ماهی را تداعی مینماید. گوشها پائین‌تر از معمول و بزرگ و آنتی‌هلیکس آن برجسته است. مجرای گوش خارجی تنگ و باریک است و بیمار ممکن است کر باشد. پیشانی قوزدار و برجسته همراه با هیپوپلازی قسمت فوقانی حدقه‌ای است. چشمان در عمق قرار دارند و همراه با هیپرتلوریسم و پرده‌اپیکانتوس میباشد.

نامنظمی دندانها در سنین بالاتر، فقدان رشد قسمتهای میانی صورت و چانه، انگشتان و ناخنهای کشیده، انگشت شست دیسپلاستیک،

کودکانه و آسوره اولاد تحت محص سماري درس بلوغ سكردد. در كاراس علائم كوناھي سد. كردن بره دار. فقدان رشد نسان و كوسوس والكوس وجود دارد. در سال ۱۹۴۴ حصفات نسان داد كه ابن سماران با فاقد حمدان هستند و يا تخمدان های بسیار کوچک و تحليل رفتنای دارند كه ابن خود مانع بروز صفات ثانويه جنسي در آنان ميگردد.

كروماتين جنسي آنان همسان مردان منفي است و ابن خود يكي از راههای تشخيص ابتدائي بيماري بوده است. (كروماتين جنسي يا جسم Barr يكي از دو كروموزوم جنسي X زنان است كه در مراحل اوليه رشد جنيني غير فعال شده و به ابن نام خوانده ميشود).

امروزه تشخيص سندرم ترنر در مراحل ابتدائي پس از تولد امكان پذير است. در نيمي از مبتلايان وزن هنگام تولد در حدود يك سوم كمتر از وزن ديگر نوزادان دختر است وبخصوص ورم پشت پاها گاملا" مشهود و چشمگير ميباشد. همچنين پوست شل Cutis laxa در ناحيه گردن ديده ميشود كه بعدها تدريجا" قسمتي از پره گردني را بوجود ميآورد. بعلاوه خط رويش مو در پشت سر خيلي پائين است. قد مبتلايان در موقع تولد کوتاه است كه در سالهای بعدي نيز همچنان کوتاه ميماند. (قد بيماران بالغ از ۱۳۵ تا ۱۴۰ سانتيمتر تجاوز نميكنند). در سن بلوغ لكه های رنگيني در سطح پوست ظاهر ميگردد. فاصله نوک پستانها از يكدیگر زياد است. تاخير رشد استخواني و استئوپروز



شکل ۱۳- سندرم ترنر در نوزاد

تناسلی اقدام میشود. این قبیل بیماران ممکن است کلیتوریس بزرگ داشته باشند و یا دستگاه تناسلی آنان مبهم باشد ولی از نظر بالینی از سندرم ترنر قابل تمیز هستند.

سندرم ترنر با سندرم دیگری بنام Noonan که نام قدیم آن ترنر مذکر بود، قابل اشتباه است. این بیماران دارای کاریوتیپ طبیعی 46-XX هستند. بیماری ارثی و از نوع بارز اتوزومی است که طبق قوانین مندل به ارث میرسد. عقب ماندگی ذهنی در آنان مشهود است. پسران نیز ممکن است بدان مبتلا شوند. مسئله جالب وجود قد کوتاه و گردن پره‌دار در این نشانگان است که اکثراً موجب اشتباه با سندرم ترنر میگردد.

#### یافته‌های سیتوزنتیکی:

وضعیت کروموزومی اکثر بیماران XO-45 است. حالت موزائیک به کرات گزارش شده است ولی بوضوح روشن نیست که چند درصد حالت XO/XX دارند. همچنین انواع مختلف و متعدد دیگر از حالت‌های موزائیک گزارش شده است. بطور قطع نقش حالت‌های موزائیک بسیار مهم است. تصور میشود که نزدیک به ۳۰٪ از این نوع باشند. علت ایجاد این ناهنجاری را عدم انفصال کروموزوم‌های جنسی در مراحل ابتدائی تقسیم میوزی و میتوزی در مادر و یا تخم لقاح یافته میدانند. تقریباً ۲۰٪ از سقط جنین‌های خود بخودی مربوط به ناهنجاری‌های کروموزومی است که در این میان اکثر جنینها

فراوان دیده شده است. گاهی جناغ سینه برجسته میشود. افتادگی پلک و پرده اپیکانتوس نیز گزارش شده است. گوش‌های برجسته و چانه کوچک، ناهنجاری‌های کلیوی مانند کلیه نعل اسبی و هیدرونفروز هم دیده شده است.

ضریب هوشی برخلاف سایر نقص‌های کروموزومی طبیعی است ولی با روش Wechsler-Bellevue این ضریب مختصری پائین‌تر از حد معمول نشان داده میشود. حس جهت یابی این بیماران ضعیف است. این کودکان قبل از سن بلوغ بعلت داشتن قد کوتاه به پزشک مراجعه میکنند ولی بعد از آن علت مراجعه عمدتاً فقدان رشد پستانها، عدم بروز صفات ثانویه جنسی و وجود دستگاه تناسلی کودکانه میباشد. در معاینه بالینی رحم بسیار کوچک و لب‌های فرج نیز کوچک هستند. در آزمایش‌های مربوطه مقدار گونادوتروپین‌های پلاسما (FSH و LH) افزایش نشان میدهد. استعداد ابتلا به بیماری‌های اتوایمون در این بیماران زیاد است. ونیز ورم تیروئید غیر گواتری، بیماری آدیسون و دیابت گزارش شده است.

#### تشخیص افتراقی:

مبتلایان به سندرم ترنر را باید از کسانی که دچار رشد ناقص و مختلط غدد تناسلی شده‌اند، متمایز ساخت. گروه اخیر دارای وضعیت کروموزومی موزائیک XO/XY میباشد. اکثراً دچار گونادوبلاستوم میشوند که با مشاهده کروموزوم Y به عمل جراحی و برداشتن غدد

و نسبت بالا تنه به قسمت پائین بدنشان کم است. در سن بلوغ لگن حالت زنانه دارد و در نیمی از آنان ژینکوماستی دیده میشود. رویش موهای زهار زنانه و در زیر بغل و روی سینه بسیار کم است. آزوسپرمی دارند و مقدار FSH آنان بالاست. مقدار تستوسترون در ابتدا کم است ولی تدریجا طبیعی میشود.

بررسی سیتوژنتیکی:

این بیماران اکثرا دارای فرمول کروموزومی 47-XXY می باشند. این حالت نتیجه عدم انفصال کروموزومهای جنسی X بهنگام تقسیم میوز است. سن بالای مادر در آن نقش دارد. در ۲۰٪ موارد حالت موزائیک گزارش شده است. در وضعیت کروموزومی XXXXY-49 بیماران عقب ماندگی ذهنی شدیدتری دارند.

سندرم (XYY):

علائم این نشانگان اولین بار در سال ۱۹۶۳ توسط Sandeberg مشخص گردید. کشف آن با جنجال و هیاهوی زیاد همراه بود زیرا تصور شده بود که داشتن یک کروموزوم اضافی Y شخص مبتلا را جنایتکار و جانی بار می آورد. گرچه عده‌ای از این بیماران افرادی مهاجم هستند و رفتار خشونت آمیزی دارند ولی بدون تردید این یک قانون و اصل کلی نیست و حتی نیمی از مبتلایان از سایر افراد جمعیت قابل تمیز نمی باشند. بهرحال با گذشت زمان و جمع آوری اطلاعات در این زمینه معلوم شده

از نوع XO میباشند. طبق یک حدس آماری ۹۶ تا ۹۸ درصد از تمام جنینهای XO در رحم مادر میمیرند ولی موزائیکها زنده میمانند. در بعضی از بیماران نقص ساختمانی کروموزوم مانند دلسیون بازوی کوتاه و یا ایزوکروموزوم ( جدا شدن بازوها از ناحیه سانترومر بنحوی که دو بازوی بلند کروموزوم باقی بماند) مطرح می باشد. این قبیل بیماران اکثرا حالت موزائیک دارند و وضعیتهای نامبرده در عده‌ای از سلولهای آنان مشاهده میگردد. مطلب جالب آنکه این بیماران برخلاف تصور عقب ماندگی ذهنی دارند ولی گردن پره دار و یا کوتاه قدی در آنان مشاهده نشده است. علائم کلاسیک ترنر تنها در نبودن یک کروموزوم X دیده میشود.

سندرم کلاین فلتر: Klinefelter Syndrome (XXY)

این سندرم که در جنس مذکر دیده میشود با علائمی از قبیل ژینکوماستی، بیضه‌های کوچک، آزوسپرمی و بالا بودن FSH مشخص میگردد. وجود کروماتین جنسی مثبت همسان زنان موید این تشخیص است. بعدها وجود یک کروموزوم X اضافی در آنان تأیید گردید. ظاهر نوزاد مبتلا از هنگام تولد طبیعی است و علائم با سن بلوغ تظاهر میکنند. معذک بررسی کروموزومی نوزادان بطور روتین وجود آنها را شناسائی میکند. همچنین ضمن بررسی مردان عقب مانده ذهنی برخی از آنان شناخته میشوند. در کودکی باریک و بلند اندام هستند، پاهای بلند دارند

مثل لنفوسیتها از ۲۷ سال پیش امکان پذیر شده است. ابداع روشهای نواریندی کروموزومی پیشرفت مهم بعدی در این زمینه بود. بدنبال این کشفیات روشهای شناسائی کروموزومی برای تشخیص بیماریهای انسانی بکار رفت. نخستین بار وجود یک کروموزوم ۲۱ اضافی در سندرم داون محقق شد و سپس تعداد زیادی ناهنجاریهای کروموزومی شناخته شدند. ناهنجاریهای کروموزومی همچنین میتوانند عامل مهمی در سقطهای عادی و عقب ماندگیهای ذهنی بشمار آیند. لذا بررسی کروموزومی میتواند تشخیص علت بیماریهای ارثی و مشاوره ژنتیکی را ممکن سازد. در این مقاله سعی شده است مهمترین و شایعترین ناهنجاریهای کروموزومی مورد بحث قرار گیرد.

است که یک ناهنجاری نسبتاً شایعی است و یک مورد از ۷۰۰ نوزاد پسر این ناهنجاری را دارند. ضریب هوشی در بعضی موارد پائین است ولی عقب ماندگی ذهنی آنها چندان مشهود نیست. متوسط قد آنها ۱۸۰ تا ۱۸۶ سانتیمتر است. فراوانی این سندرم برحسب طول قد افراد افزایش می یابد.

یافتههای سینوزنتیکی:

وجود دو کروموزوم Y در این بیماران محقق شده که عامل اصلی آن عدم انفصال این کروموزوم بهنگام تقسیم میوزی در غدد تناسلی پدر است.

خلاصه:

بررسی کروموزومهای انسانی از کشت سلولهای

Summary

H. Khavari-Khorassani, D.V.M.

### Cytogenetic diseases

The study of human chromosomes in readily accessible material such as lymphocytes has been possible for over 27 years.

The development of banding techniques was the next break-through.

Following these discoveries, chromosome identification techniques were quickly applied to clinical practice. Researchers identified an extra chromosome 21 in patients with Down syndrome. Identification of other classic cytogenetic disorders soon followed. Cytogenetic abnormalities are an important etiologic factor in spontaneous abortion and may be relatively common in what was previously considered nonspecific mental retardation.

Some cytogenetic disorders are fairly frequent and cytogenetic analysis makes it possible to define the precise nature of the abnormality and allows appropriate counselling of the family.

In this paper the most important cytogenetic disorders are discussed.

## مآخذ

1. Casperson, T., Zech, L., Johannson, C.: Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents. *Chromosoma* 30: 215-227, 1970.
2. De Grouchy, J., Turleau, C.: Atlas des maladies chromosomique. 2e ed. Exp. Sci., Paris, 1981.
3. Nyhan, W.L.: Cytogenetic diseases. *Clin. Symposia* 35(1): 2-25, 1983.
4. Paris Conference. Standardization in human genetics, 1971.
5. Smith, D.W.: Recognizable pattern of human malformation. 2nd ed., Vol. 2, Saunders, Philadelphia, 1976.
6. Yunis, J.J.B: Nomenclature for high resolution human chromosomes. *Cancer Genet. Cytogen.* 2:221-229, 1980.