

گزارش چهار مورد اختلال کروموزومی در بررسیهای سیتوژنتیکی یکصدوپانزده زوج خویشاوند

دکتر هوشنگ خاوری خراسانی^۱

واژه‌های کلیدی: بررسیهای کروموزومی، ازدواج خویشاوندی، مشاوره ژنتیکی

چکیده

به هنگام مشاوره ژنتیکی یکصدوپانزده زوج خویشاوند که قبلاً در خانواده و یا خویشاوندان نزدیک آنها سابقه سقط جنین مکرر و یا مرده زائنی دیده شده است، بررسیهای کروموزومی با روش نواریبندی از نوع G-banding به عمل آمد. از این مجموعه تعداد چهار مورد اختلال کروموزومی از نوع ترانسلوکاسیون متعادل ولی به اشکال مختلف بدست آمد که شرح جزئیات هر یک از آنها مورد بحث قرار گرفته و در هر مورد مشاوره ژنتیکی و پیشگویی سرنوشت فرزندان احتمالی آینده را در پی دارد.

سر آغاز

مشاوره ژنتیکی قبل از ازدواج به تدریج جای خود را در مسائل پزشکی باز کرده است و امروزه بسیاری از خانواده‌هایی که مسائل و مشکلاتی از نظر ژنتیکی داشته باشند جهت تعیین

۱- دانشیار گروه تغذیه و اصلاح نژاد دانشکده دامپزشکی تهران و عضو پیوسته گروه ژنتیک انسانی دانشکده بهداشت دانشگاه

تکلیف به مراکز مشاوره ژنتیکی مراجعه می‌کنند.

از مواردیکه مورد تاکید مشاورین ژنتیک است مسئله ازدواجهای خانوادگی و رویدادهای ناشی از ژنهای نهفته اتوزومی می‌باشد و به همین دلیل خویشاوندان درجه سوم با ضریب خویشاوندی ۱۲/۵٪ (مانند پسر عمو دختر عمو) تمایل شدید به مشاوره ژنتیکی پیدا کرده‌اند. ضمن انجام مشاوره ژنتیکی و بررسیهای شجره‌نامه‌ای در مشاورین مذکور، مواردی از سقط جنین یا مرده‌زائی در خویشاوندان نزدیک آنها ذکر می‌شود که در این صورت جهت کسب اطمینان بیشتر و جلوگیری از حوادث احتمالی بعدی بررسیهای کروموزومی همراه بانواربندی دقیق و تعیین کاریوتایپ زوجین توصیه می‌شود.

نمونه گیری و روش بررسی

از دیماه سال ۱۳۶۷ تا اردیبهشت ماه سال ۱۳۷۱ تعداد یکصد و پانزده زوج خویشاوند از بین مراجعین متعددی که به منظور مشاوره ژنتیکی به درمانگاه ژنتیک بیمارستان شهید اکبرآبادی مراجعه نموده‌اند انتخاب شدند.

متذکر می‌شود که انتخاب شدگان کسانی هستند که در خانواده آنها سابقه سقط جنین مکرر یا مرده‌زائی وجود داشته است.

پس از خون‌گیری به طریقه استریل به منظور کشت کروموزومی و انجام کشت، نواربندی کروموزومی از نوع G و تهیه عکسهای لازم، در چهار مورد از تعداد مذکور ناهنجاریهایی از نوع ترانسلوکاسیون متعادل در یکی از زوجین و در یک مورد در هر دو نفر مشاهده گردید. در این مقاله سعی شده است بطور مفید و مختصر بشرح هر یک از موارد فوق بپردازیم.

یافته‌ها

الف - مورد نخست دخترخاله - پسرخاله‌ای هستند از اهالی اصفهان که در خانواده آنها سابقه سقط جنین به فراوانی دیده شده است و نیز چند مورد نوزادان ناهنجار و یا مرده‌زائی را متذکر می‌شوند. پس از بررسیهای سیتوژنتیکی با کمال تعجب در هر دوی آنها اختلال کروموزومی از نوع ترانسلوکاسیون روبرتسنین (Robertsonian Translocation) مشاهده شد.

به عبارت دیگر در آنها چسبندگی کروموزوم شماره ۱۳ به کروموزوم شماره ۱۴ به اثبات رسید. این مورد بسیار نادر است که بدون تردید باید در خانواده فوق موروثی باشد.

فرمول کروموزومی نامبردگان به صورت $45,XX,t(13q14q)$ و $45,XY,t(13q14q)$ است. (کاریوتایپ شماره ۱ و ۲)

با توجه به وضعیت کروموزومی این زوج آینده فرزندان و حاملگی‌های آنها به قرار زیر خلاصه می‌گردد.

- ۱- پیدایش فرزندان سالم (۴۶ کروموزومی) با احتمال $6/25$ درصد.
- ۲- پیدایش فرزندان سالم و حامل (۴۵ کروموزومی) یا احتمال $12/5$ درصد.
- ۳- پیدایش فرزندان سالم استثنائی (۴۴ کروموزومی) با احتمال $6/25$ درصد. در این مورد اخیر فرزندان سالم ترانسلوکاسیون فوق را به شکل مضاعف خواهند داشت.
- ۴- پیدایش فرزندان باتریزومی ۱۳ ناشی از ترانسلوکاسیون مذکور با احتمال ۲۵ درصد. در این مورد ممکن است نوزادان با علائم کامل تریزومی ۱۳ به دنیا آمده و یا تصادفاً در ماههای آخر حاملگی سقط شوند (مرده زائی).
- ۵- پیدایش جنین‌هایی باتریزومی ۱۴ ناشی از ترانسلوکاسیون مذکور با احتمال ۲۵ درصد که منجر به سقط جنین در ماههای اول حاملگی می‌شود.
- ۶- پیدایش جنین‌های باتترازومی ۱۳ با احتمال $6/25$ درصد که سقط می‌شوند.
- ۷- پیدایش جنین‌های باتترازومی ۱۴ با احتمال $6/25$ درصد که سقط می‌شوند.
- ۸- پیدایش جنین‌های باتریزومی ۱۳ و ۱۴ بطور توأم با احتمال $12/5$ درصد که قطعاً سقط خواهند شد.

همان‌طور که مشاهده می‌شود در چهار حالت از مجموعه حالات فوق که جمعاً ۵۰ درصد از حاملگی‌ها را شامل می‌گردد، سقط جنین دیده می‌شود. به علاوه در ۲۵ درصد حالات احتمال ایجاد نوزادان باتریزومی ۱۳ وجود دارد که طبق گزارشات موجود در اکثر موارد منجر به مرده زائی یا سقط قبل از تولد خواهد گردید و در نهایت ۲۵ درصد از حاملگی‌های این زوج منجر به ایجاد فرزندان سالم با اشکال مختلف ۴۵،۴۶ و ۴۴ کروموزومی می‌شود.

ب- مورد دوم زوج جوانی با نسبت خریشاوندی پسرعمه - دختردایی هستند. نامبردگان به قصد مشاوره ژنتیکی مراجعه و طبق گفته آنها مادر دختر و یکی از خواهران وی هر کدام به ترتیب سه و یک سقط جنین داشته‌اند.

در بررسی کروموزومی که از آنها به عمل آمد مرد وضعیت کروموزومی طبیعی وزن دارای ترانسلوکاسیون متعادل کروموزومی (چسبندگی بازوی بلند کروموزوم شماره ۶ به بازوی کوتاه

کروموزوم شماره ۲۰) یعنی 46,XX,t(6,20) دارد.

باتوجه به نواریندی دقیق از نوع G وضعیت کروموزومی وی به قرار زیر است:

(کاریوتایپ شماره ۳)

46,XX,t(6,20)(6pter→6q21::→20p13→20pter;20qter→20p13::→
6q21→6pter)

پیشگویی سرنوشت فرزندان آینده این زوج به قرار زیر است:

- ۱- فرزندان کاملاً سالم با احتمال پیدایش ۲۵ درصد
 - ۲- فرزندان سالم حاصل ترانسلوکاسیون متعادل مادری با احتمال ۲۵ درصد
 - ۳- مونوزومی نسبی بازوی بلند کروموزوم شماره ۶ با احتمال ۲۵ درصد
 - ۴- تریزومی نسبی بازوی بلند کروموزوم شماره ۶ یا احتمال ۲۵ درصد
- متذکر می‌شود که حالت سوم منجر به سقط جنین و حالت چهارم موجب ایجاد فرزندى با ناهنجاریهای جسمی و ذهنی فراوان می‌گردد.

ج - مورد سوم زوجی هستند با نسبت خویشاوندی پسرعمو - دختر عمو که از یک مورد نوزاد بانقص های مختلف جسمانی در فرزند خواهر زن بحث و گفتگو می‌شود. نامبردگان به دلیل وحشت از ازدواج خانوادگی و کسب اطمینان بیشتر اصرار به آزمایشهای ژنتیکی داشتند. پس از بررسیهای لازم و انجام کشت کروموزومی نوعی ترانسلوکاسیون متعادل بین بازوهای کروموزوم های شماره ۵ و ۹ مشاهده گردید. بطور دقیق بخشی از بازوی بلند کروموزوم شماره ۹ به طور بینابینی در بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۵ تداخل یافته و حالت خاصی از Inersrtion کروموزومی را بوجود آورده است. پس از انجام نوار بندی، فرمول کروموزومی زن به شکل زیر تعیین گردید (کاریوتایپ شماره ۴).

46,XX,ins(5:9)(5pter→5q12::→9q13→9q33::→5q12→5qter;
9pter→9q33::→9qter)

در مورد وضعیت فرزندان آینده این زوج پیشگوییهای زیر مطرح است:

- ۱- پیدایش فرزندان کاملاً سالم با احتمال ۲۵ درصد
 - ۲- فرزندان سالم و حامل با وضعیت کروموزومی مشابه مادر با احتمال ۲۵ درصد
 - ۳- مونوزومی نسبی بازوی بلند کروموزوم شماره ۹ با احتمال ۲۵ درصد
 - ۴- تریزومی نسبی بازوی بلند کروموزوم شماره ۹ با احتمال ۲۵ درصد
- متذکر می‌شود که مونوزومی بازوی بلند کروموزوم شماره ۹ موجب سقط جنین و تریزومی آن سبب ایجاد فرزند ناهنجار و غیر طبیعی می‌گردد.

د- مورد چهارم زوج خویشاوندی هستند (پسرخاله - دخترخاله) که پس از ازدواج مراجعه نموده‌اند در سابقه خانوادگی آنها سقط مکرر در مادر زن و سه سقط در خود زن دیده شده است. این زوج مدتها تحت درمان بوده و آزمایشهای مختلفی را انجام داده‌اند. سرانجام برطبق راهنمائیهای پزشک معالج جهت مشاوره ژنتیکی و آزمایشهای سیتوژنتیکی به درمانگاه فرستاده می‌شوند.

پس از بررسیهای کروموزومی وضعیت کروموزومی طبیعی برای مرد و چسبندگی بین کروموزوم شماره ۱۰ و ۲۲ در همسر بدست آمد که نتیجه دقیق آن به قرار زیر است. (کاریوتایپ شماره ۵)

46,XX,t(10;22) (10pter→10q25::→ 22q12→22qter;→22Pter→
22q12::→ 10q25→10qter)

مانند حالت قبل سرنوشت فرزندان آینده زوج به قرار زیر است.

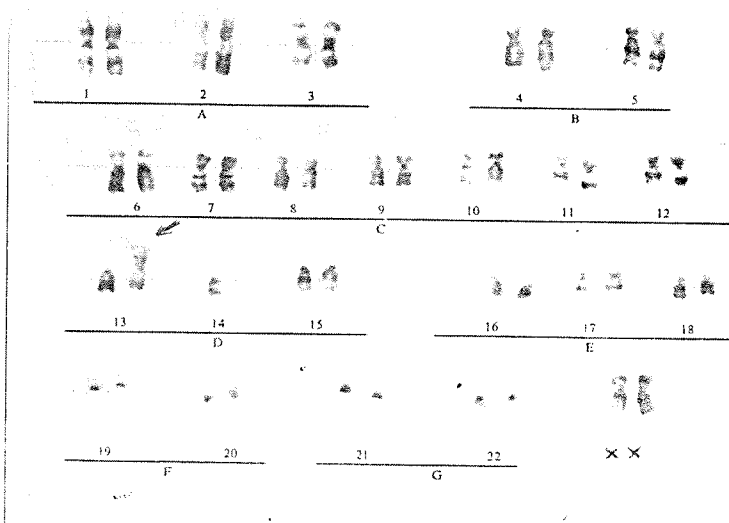
- ۱- پیدایش فرزندان کاملاً سالم با احتمال ۲۵ درصد
- ۲- پیدایش فرزندان سالم و حامل شبیه مادر با احتمال ۲۵ درصد
- ۳- پیدایش فرزندان با تریزومی نسبی بازوی بلند کروموزوم شماره ۲۲ با احتمال ۲۵ درصد
- ۴- پیدایش فرزندان با مونوزومی نسبی بازوی بلند کروموزوم شماره ۲۲ با احتمال ۲۵ درصد. لازم به یادآوری است که مونوزومی بازوی بلند کروموزوم ۲۲ موجبات سقط جنین و تریزومی آن باعث ایجاد فرزند ناهنجار و غیر طبیعی می‌گردد.

در خاتمه این بحث باید دانست که چه در موارد ذکر شده چهارگانه فوق و یا در سایر موارد مشابه، چنانچه زوج مورد نظر تمایل به ازدواج داشته و یا آنکه ازدواج نموده و قصد داشتن فرزند بعدی را داشته باشد باید حتماً زن در حاملگی‌های بعدی مورد عمل آمنیوستز قرار گیرد تا از سلامت کامل جنین قبل از تولد اطمینان حاصل گردد.

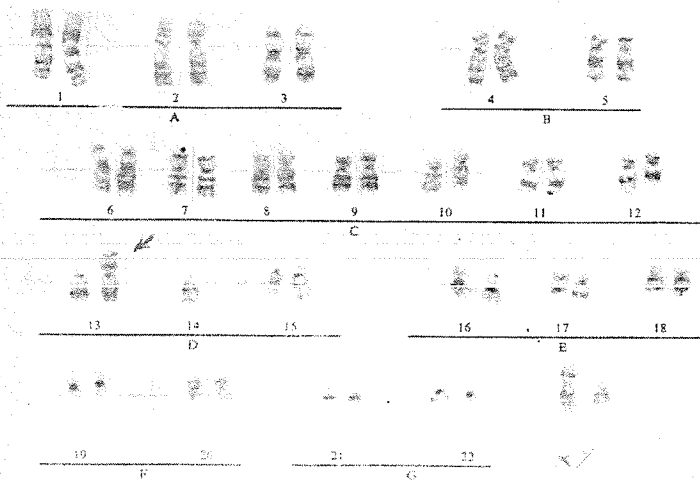
همچنین متذکر می‌شود ارقامی که در هر مورد ذکر شده است ناشی از احتمالات ریاضی صرف بوده و لازم به یادآوری است که در عمل، ارقام تجربی و آماری خلاف آنرا نشان داده‌اند، به نحوی که احتمال خطر ممکن است حتی برحسب مورد تا ۵۰ درصد نسبت به آنچه که ارقام ریاضی پیش‌گویی می‌کند کمتر باشد.

گفتگو و بهره‌گیری پایانی

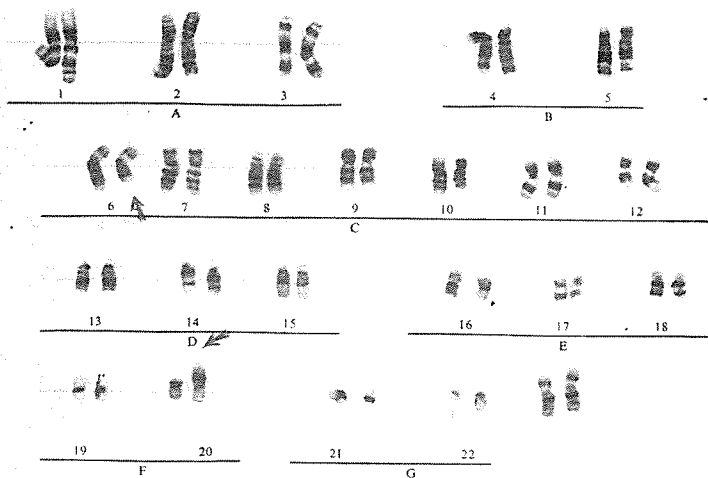
اکثر متخصصین علم وراثت را عقیده بر آن است که با احتمال قوی در ازدواج‌های خانوادگی، بین داشتن فرزندان عقب مانده جسمی یا ذهنی، سقط جنین و امثال آن و اختلالات کروموزومی ارتباط چندانی وجود ندارد و لذا بررسی‌های کروموزومی را قبل از ازدواج امری زائد و بدون فایده می‌دانند، درحالی‌که مواردی از اختلالات کروموزومی از نوع متعادل در بعضی خانواده‌ها جنبه وراثتی داشته و پس از ازدواج زوجین را دچار مشکلات فراوان می‌نماید. به عنوان مثال مورد اول گزارش همین مقاله نمونه بسیار خوبی از آنست که پس از ازدواج موجبات آشفتگی درون خانواده را بخوبی نشان داده است. در سایر موارد نیز همانطور که مشاهده گردید یکی از زوجین مشکل ترانسلوکاسیون داشته و به‌رحال پس از ازدواج مخارج زیادی را برگردن آنها نهاده است. بنابراین به عقیده نگارنده انجام تست‌های کروموزومی به علت بالا بودن فراوانی ازدواج‌های خانوادگی بخصوص در کشور ما نه تنها خالی از نتیجه مثبت نیست بلکه امری است مفید و حرکتی است محتاطانه که می‌تواند از مشکلات احتمالی آینده خانواده‌ها کاسته و در تضمین سلامتی فرزندان آینده آنان نقش مهمی داشته باشد. در خاتمه شایان ذکر است که اصولاً آگاهی هر فرد از وضعیت کروموزومی خویش، در صورت فراهم بودن امکانات، قبل از ازدواج می‌تواند از بارسنگین معلولیت‌های جامعه بکاهد.



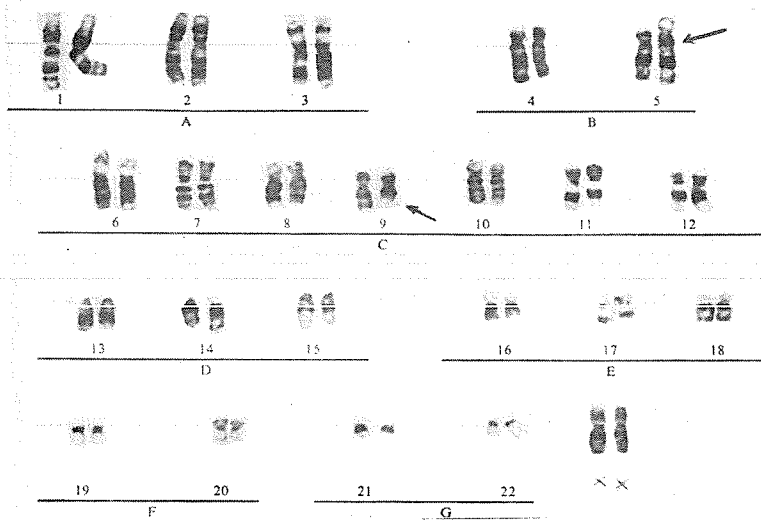
نگاره شماره ۱ در این کاریوتایپ چسبندگی کروموزوم ۱۳ به ۱۴ به علامت پیکان در زن مشخص گردیده است.



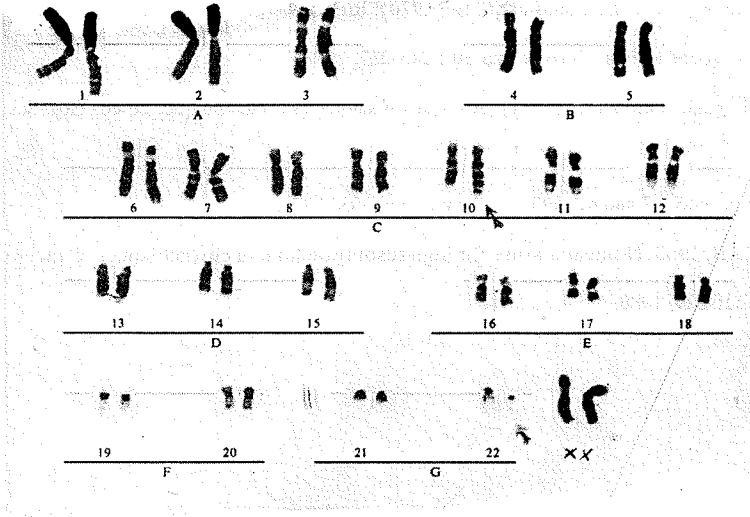
نگاره شماره ۲ در این کاریوتایپ چسبندگی کروموزوم ۱۳ به ۱۴ با علامت پیکان در شوهر مشخص گردیده است.



نگاره شماره ۳ - در این کاریوتایپ قسمتی از بازوی بلند کروموزوم شماره ۶ شکسته و به بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۲۰ نقل و مکان یافت است.



نگاره شماره ۴ - در این کاریوتایپ جابجائی بینابینی از بازوی بلند کروموزوم شماره ۹ به داخل بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۵ نشان داده شده است.



نگاره شماره ۵- درکاریوتایپ بالا چسبندگی بلند کروموزوم شماره ۲۲ به بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۰ نشان داده شده است.

کتابنامه

1. Casperson, T., Zadh, L., Johansson, C. (1970): Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents. *Chromosma* 30 : 215-227, 1970.
2. De Groudh, J., Turlean C. (1981): Atlas des maladies chromosomique. 2e ed. Exp. Sci., Paris, 1981.
3. Paris Conference. Standardization in human genetics, 1971.
4. Yunis, J.J.B. 1980. Nomenclature for high resolution human chromosomes. *Cancer Genet. Cytogn.* 2: 221-229, 1980.