

اهمیت بالینی وارونگی پری سنتریک کروموزوم ۹: گزارش یک مورد سقط و فوت نوزاد

نیره نوری^۱، دکتر نرگس نوری^۲، مریم صدقی^۱

خلاصه

مقدمه: در این گزارش یک زوج به ظاهر سالم با نسبت غریبه معرفی می‌شوند که به علت سابقه‌ی یک مورد سقط و فوت یک دختر ۳ ساله دارای ناهنجاری‌های مادرزادی جهت مشاوره‌ی ژنتیک مراجعه نمودند.

معرفی بیمار: پس از ترسیم شجره‌ی فامیلی متوجه شدیم که مادر آقا ازدواج غریبه داشته و دارای سابقه‌ی ۳ بار سقط و ۲ بار تولد نوزاد زنده که در زیر ۱ ماهگی فوت کرده‌اند، بوده است. اکنون دو فرزند پسر دیگر به غیر از پروباند داشت که از لحاظ مورفولوژی به طور کامل با پروباند تفاوت داشتند. آنالیز کروموزومی برای خانم و آقا بر روی نمونه‌ی خون محیطی و بر اساس تکنیک GC-Banding انجام گرفت. آنالیز کروموزومی خانم طبیعی بود اما نتیجه‌ی آزمایش آقا وارونگی پری سنتریک کروموزوم شماره ۹ $9(p11-q13)(Inv)$ را نشان داد. سپس آنالیز کروموزومی برای مادر آقا انجام شد که او نیز حامل همین نوترکیبی بود. با وجود ضرورت، بررسی کروموزومی در سایر اعضای خانواده به دلیل عدم همکاری مراجع امکان پذیر نشد.

نتیجه‌گیری: وارونگی پری سنتریک کروموزوم شماره ۹ $9(p11-q13)(Inv)$ یک نوترکیبی شایع کروموزومی است که متخصصان ژنتیک آن را نوعی واریاسیون طبیعی با شیوع ۱ تا ۳ درصد در جمعیت می‌دانند. اما با وجود تقسیم بندی این نوترکیبی به عنوان یک اختلال کوچک کروموزومی یا عدم همراهی آن با فنوتیپ غیر طبیعی در ناقلین، بسیاری از گزارش‌ها مبنی بر ارتباط آن با کاهش باروری، سقط مکرر، افزایش شانس اختلالات کروموزومی مادرزادی و مرگ داخل رحمی جنین در افراد ناقل می‌باشد. باید به این نکته توجه کرد که در این منطقه، ژن‌های بسیار مهمی واقع شده‌اند که در گامتوژن، ارگانوژن و متابولیسم نقش کلیدی دارند؛ همچنین، در صورت وجود وارونگی پری سنتریک در زمان میوز در روند جفت شدن کروموزوم‌های همولوگ اختلال ایجاد می‌شود و با ایجاد گامت غیر طبیعی می‌توان باعث اختلال در باروری و سقط شود.

واژگان کلیدی: وارونگی کروموزوم ۹، سقط مکرر، مرگ و میر نوزادی، اختلالات کروموزومی.

مقدمه

ناهنجاری‌های کروموزومی شامل اختلالات ساختاری یا تعدادی می‌باشد که ۷/۵ درصد از کل جمعیت را درگیر می‌کند (۱). اختلالات ساختاری شامل جابه‌جایی‌های متعادل (Balanced translocation)، وارونگی (Inversion) و حذف (Deletion) می‌باشد. پلی مورفیسم کروموزومی در بازوی کوتاه کروموزوم‌های آکروسنتریک و واریانت‌های کروموزوم‌های ۱، ۹، ۱۶ و Y نیز در انسان‌ها گزارش شده است (۲). وارونگی پری سنتریک کروموزوم شماره ۹ $9(p11-q12)/Inv(9)(p11-q13)$

یک نوترکیبی شایع کروموزومی است که متخصصان ژنتیک آن را نوعی واریاسیون طبیعی با شیوع ۱ تا ۳ درصد در جمعیت می‌دانند (۳-۴)؛ اما با وجود تقسیم بندی این نوترکیبی به عنوان یک اختلال کوچک کروموزومی یا عدم همراهی آن با فنوتیپ غیر طبیعی در افراد ناقل، بسیاری از گزارش‌ها مبنی بر ارتباط آن با کاهش باروری، سقط مکرر، بیماری‌های قلبی، افزایش شانس اختلالات کروموزومی و مرگ داخل رحمی جنین می‌باشد (۵-۸) اما انواع هموزیگوت آن بسیار نادر است. بروز این اختلال در هر دو جنس دیده شده است ولی برخی مطالعات شیوع آن را در

^۱ کارشناس ارشد، آزمایشگاه ژنتیک، مرکز آموزشی درمانی الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ پزشک عمومی، مشاور ژنتیک، مرکز مشاوره‌ی ژنتیک توحید، اصفهان، ایران.

واقع در طی میوز I کروموزوم پری سنتریک به شکل لوپ در می‌آید و این منجر به تشکیل درصدی از گامت‌های غیر طبیعی و نامتعادل می‌گردد. این گامت‌ها ممکن است در یک ناحیه‌ی بیرون از قطعه دارای وارونگی در یک بازو و در عوض در قطعه‌ی انتهایی واقع شده در بازوی دیگر حذف پیدا کنند و برعکس؛ این تغییرات در نهایت منجر به تشکیل کروموزوم‌های نوترکیب دارای کمبود یا مضاعف شدگی در نواحی دورتر از نقطه شکست می‌شود.

در این مقاله یک زوج دارای یک مورد سقط و فوت یک دختر ۳ ساله دارای ناهنجاری‌های مادرزادی با سابقه‌ی فامیلی سقط مکرر و فوت نوزاد در مادر آقا مورد بررسی قرار گرفت.

گزارش مورد

یک زوج با نسبت غریبه با سابقه‌ی یک مورد سقط و فوت یک دختر ۳ ساله دارای ناهنجاری‌های مادرزادی جهت مشاوره‌ی ژنتیک مراجعه نمودند. خانم ۳۰ ساله با ظاهر طبیعی و بدون هیچ سابقه‌ی فامیلی سقط مکرر یا اختلالات مادرزادی در بستگان و آقا ۳۰ ساله با چشم‌هایی کوچک و فرو رفته، مختصری Bulbous nasal tip، لاغر، دارای قد متوسط و ضریب هوشی Lower limit of normal به نظر می‌رسیدند. در بارداری اول که با سقط خودبه‌خودی جنین در ۳ ماهگی از بارداری خاتمه یافته بود، مادر و پدر هر دو ۲۸ ساله بودند و بارداری دوم که منجر به تولد یک نوزاد دختر زنده، ترم، با وزن ۳۱۰۰ کیلوگرم، قد ۵۰ سانتی‌متر و دور سر ۳۵ شده بود، پدر و مادر ۲۹ ساله بودند. این نوزاد که با هیدروسفالی خفیف به دنیا آمده بود در گزارش بیمارستان دارای ترالوژی فالوت بود که به مدت ۱۰ روز در بیمارستان بستری شده بود. در

حاملین مؤنث ۱/۷ برابر حاملین مذکر ذکر کرده‌اند (۹). در واقع ۲/۳ درصد از اختلالات کروموزومی بیماران مبتلا به سقط مکرر، وارونگی کروموزوم ۹ می‌باشد (۱۰) و حاملین این نوترکیبی دو برابر بیشتر سقط می‌کنند و سقط مکرر را تجربه می‌نمایند.

Rao و همکاران در مطالعه‌ای که بر روی ۳۳۹۲ فرد مشکوک به بیماری ژنتیکی انجام دادند در ۱/۴۲ درصد از افراد، انواع مختلفی از وارونگی‌ها را مشاهده کردند که در میان آن‌ها، وارونگی کروموزوم ۹ با شیوع ۶۴ درصد بیشترین نوع را تشکیل می‌داد و ۹/۳۳ درصد از این نوع وارونگی در بچه‌هایی که دارای اختلالات دیس مورفولوژیک و ناهنجاری‌های مادرزادی بودند مشاهده شد. ۲۵ درصد از این موارد دارای منشأ پدری و مادری با نسبت برابر و ۷۰ درصد از آن‌ها اسپورادیک بودند. به طور کلی، این کودکان طیف وسیعی از اختلالات دیس مورفولوژیک و بیماری‌های مادرزادی را نشان می‌دهند، اما مشخصه‌ی مشترک همه‌ی آن‌ها داشتن حداقل یک اختلال ظاهری ماژور می‌باشد (۱۱).

جهت توجیه اثرات بالینی بروز این نوع وارونگی باید به این نکته توجه کرد که در این نوترکیبی چه ژن‌هایی در محل وارونگی واقع شده‌اند و ممکن است دچار تغییر شوند و یا نقش این ژن‌ها در مراحل تولید مثل، گامت‌زایی و تقسیمات سلولی چیست؟ به طور کلی در این منطقه، ژن‌های بسیار مهمی واقع شده‌اند که در گامتوژن، ارگانوژن و متابولیسم نقش کلیدی دارند. به هر حال صرف‌نظر از ژن‌های مطرح در این قسمت در صورت وجود وارونگی پری سنتریک در زمان میوز در روند جفت شدن کروموزوم‌های همولوگ اختلال ایجاد شده، با ایجاد گامت غیر طبیعی می‌توان باعث اختلال در باروری و سقط شود. در

برای خانم و آقا انجام گردید. مطالعات بر روی نمونه‌ی خون محیطی و بر اساس تکنیک GC-Banding انجام شد. آنالیز کروموزومی خانم طبیعی بود اما آنالیز کروموزومی آقا، وارونگی پری سنتریک کروموزوم شماره‌ی ۹ [Inv (9) (p11-q13)] را نشان داد. سپس آنالیز کروموزومی برای مادر آقا انجام شد که او نیز حامل همین نوترکیبی بود. با توجه به عدم سابقه‌ی سقط یا تولد نوزادی با ناهنجاری‌های مادرزادی در خویشاوندان پدری و مادری آقا، این فرضیه محتمل است که وارونگی کروموزوم ۹ به صورت اسپورادیک در مادر آقا رخ داده، سپس به آقا به ارث رسیده و او نیز به دختر خود داده باشد؛ اما احتمال می‌رود برای برادر آقا که اکنون دو فرزند داشت، طبیعی باشد. با وجود ضرورت، بررسی کروموزومی در سایر اعضای خانواده به دلیل عدم همکاری مراجع امکان پذیر نشد. به این خانم و آقا توصیه شد جهت بارداری‌های بعدی در ۱۰ هفته‌ی بارداری جهت بررسی کروموزومی بر روی جنین مراجعه نمایند.

چهره‌ی کودک پیشانی برآمده، چشم‌ها بیرون زده و سر بزرگ بود. اندکی تشابه ظاهری بین کودک و پدر مشاهده می‌شد. دیر دندان در آورد و دندان‌ها سیاه بود. در نهایت این کودک در سن ۳ سالگی فوت کرد. با پرسش و پاسخ‌های بیشتری که انجام شد شجره‌ی فامیلی این زوج ترسیم گردید. مادر آقا ازدواج غریبه و سابقه‌ی ۳ بار سقط در ۵ ماهگی، ۶ ماهگی و ۶ ماهگی و ۲ بار تولد نوزاد زنده که یکی دختر در ۷ روزگی و دیگری پسر در سن ۱ ماهگی فوت کرده بودند، داشت. اکنون دو فرزند پسر دیگر به غیر از پروباند داشت که از لحاظ ظاهری به طور کامل با پروباند تفاوت داشتند و یکی از آن‌ها دو فرزند داشت و دیگری هنوز ازدواج نکرده بود. هیچ گونه سابقه‌ی سقط یا فوت نوزاد در بستگان آقا وجود نداشت. مادر آقا دارای خصوصیات ظاهری شبیه به آقا، هوش کم (عدم توانایی برای شمارش پول و خرید)، چشم‌های فرو رفته و مختصری Mid face hypoplasia بود. در آزمایشات بیوشیمی و هماتولوژی این زوج فاکتور غیر طبیعی خاصی مشاهده نشد. آنالیز کروموزومی

References

1. Conner JM, Ferguson-Smith MA. Essential Medical Genetics. 5th ed. London: Wiley-Blackwell; 1997.
2. Podugolnikova OA, Korostelev AP. The quantitative analysis of polymorphism on human chromosomes 1,9,16, and Y. IV. Heterogeneity of a normal population. Hum Genet 1980; 54(2): 163-9.
3. Teo SH, Tan M, Knight L, Yeo SH, Ng I. Pericentric inversion 9-incidence and clinical significance. Ann Acad Med Singapore 1995; 24(2): 302-4.
4. Lee SG, Park TS, Lim G, Lee KA, Song J, Choi JR. Constitutional pericentric inversion 9 and hematological disorders: a Korean tertiary institution's experience over eight years. Ann Clin Lab Sci 2010; 40(3): 273-7.
5. Ramegowda S, Savitha MR, Krishnamurthy B, Dodaiah N, Prasanth SN, Ramachandra NB. Association Between Pericentric Inversion in Chromosome 9 and Congenital Heart Defects. Int J Hum Genet 2007; 7(3): 241-8.
6. Khaleghian M, Azizi C. Homozygosity for pericentric inversions of chromosome 9 in a patient's parents with stillbirth- report of a new case and review of literature. Iranian Journal of Public Health 2006; 35(3): 22-7.
7. Davalos IP, Rivas F, Ramos AL, Galaviz C, Sandoval L, Rivera H. inv(9)(p24q13) in three sterile brothers. Ann Genet 2000; 43(1): 51-4.
8. Sasiadek M, Haus O, Lukasik-Majchrowska M, Slezak R, Paprocka-Borowicz M, Busza H, et al. [Cytogenetic analysis in couples with spontaneous abortions]. Ginekol Pol 1997; 68(5A): 248-52.
9. Amiel A, Sardos-Albertini F, Fejgin MD, Sharony R, Diukman R, Bartoov B. Interchromosomal effect leading to an increase in aneuploidy in sperm

- nuclei in a man heterozygous for pericentric inversion (inv 9) and C-heterochromatin. *J Hum Genet* 2001; 46(5): 245-50.
10. Yamada K. Population studies of INV(9) chromosomes in 4,300 Japanese: incidence, sex difference and clinical significance. *Jpn J Hum Genet* 1992; 37(4): 293-301.
11. Rao BV, Kerketta L, Korgaonkar S, Ghosh K. Pericentric inversion of chromosome 9[inv(9)(p12q13)]: Its association with genetic diseases. *Indian Journal of Human Genetics* 2006; 12(3): 129-32.

Clinical Importance of Pericentric Inversion of Chromosome 9: A Case Report of Miscarriage and Neonatal Death

Nayereh Nouri MSc¹, Narges Nouri MD², Maryam Sedghi MSc¹

Abstract

Background: In this article, we report a non consanguineous normal couple that had a history of one abortion and a death of 3 years old daughter.

Case report: After genetic counseling and drawing the familial pedigree, we found that man's mother had history of 3 abortions and 2 death of newborns in her non consanguineous marriage. The man has two normal brothers with completely different morphology, body mass index, and facial features from the proband. Chromosomal study with GC-Banding method on proband's whole blood samples show a pericentric inversion of chromosome 9, [Inv (9) (p11-q13)], in the man but the woman had normal karyotype. Then chromosomal analysis was performed for man's mother and she was carrier of this rearrangement such as her son too. Because of non cooperation of other family members, the chromosomal study on other members of family was not possible.

Conclusion: Pericentric inversion of chromosome 9 [Inv (9) (p11-q13)] is one of the frequent chromosomal rearrangements which is consider to be a normal variant with prevalence of 1-3% in population. Although it seems not to correlate with abnormal phenotypes, there have been many controversial reports indicating that it may lead to abnormal clinical conditions such as infertility, congenital heart disease, still birth and dysmorphic features in carriers due to important genes exist in this region that have key rols in gametogenesis, organogenesis and metabolism. In addition, pericentric inversions cause derangement in mating pf homologue chromosomes in meiosis lead to production of abnormal gametes.

Key words: Inv (9), Recurrent miscarriage, Neonatal death, Chromosomal abnormalities.

¹ Molecular Genetic Laboratory, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² General Practitioner, Genetic Counselor, Tohid Genetic Counseling Center, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Nayereh Nouri MSc, Email: n.nouri1982@gmail.com