

## عقب‌ماندگی ذهنی مرتبط با ناهنجاری کروموزومی در یک خانواده ایرانی: گزارش سه مورد

## چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۰۷/۱۹ ویرایش: ۱۳۹۵/۱۱/۲۳ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۱/۲۹ آنلاین: ۱۳۹۵/۱۱/۳۰

**زمینه و هدف:** عقب‌ماندگی ذهنی با اختلال در توانمندی‌های ذهنی و ناتوانی در تطابق با محیط و شرایط اجتماعی مشخص می‌شود. ناهنجاری‌های کروموزومی مهمترین دسته علل عقب‌ماندگی ذهنی را تشکیل می‌دهند. در صورتی که جابه‌جایی کروموزومی متعادل باشد، فرد از لحاظ فنوتیپی طبیعی است هر چند که ممکن است در معرض خطر ناباروری، سقط مکرر یا تولد نوزاد ناهنجا باشند.

**معرفی بیمار:** در این مطالعه خانواده دارای سه دختر بیمار مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی در سنین ۲۴، ۱۸ و ۱۰ سال که در شهریور ۱۳۹۴ به مرکز جامع ژنتیک پزشکی جنوب کشور در شهر شیراز مراجعه کرده بودند، بررسی شدند. زوجین رابطه خویشاوندی داشتند. کاریوتایپ دو بیمار  $46,XX,t(6;12)(q23;q22),der(9)t(8;9)(q24;p24)$  و کاریوتایپ بیمار سوم  $46,XX,der(12)t(6;12)(q23;q22)$  بود. کاریوتایپ مادر نشان داد که وی حامل دو نوع جابه‌جایی دوطرفه متعادل می‌باشد.

**نتیجه‌گیری:** اگرچه مهمترین علت عقب‌ماندگی ذهنی در کودکان حاصل از ازدواج‌های فامیلی، بیماری‌های ژنتیکی با الگوی توارث اتوزوم مغلوب است، پژوهش کنونی و برخی مطالعات دیگر نشان می‌دهد که بررسی کروموزومی متداول همچنان در یافتن علت عقب‌ماندگی ذهنی به‌عنوان یک تست اولیه جایگاه دارد.

**کلمات کلیدی:** عقب‌ماندگی ذهنی، جابه‌جایی کروموزومی، ازدواج خویشاوندی.

سوده غفوری فرد<sup>۱</sup>مهدی دیانت پور<sup>۲</sup>سید محمد باقر تابعی<sup>۲</sup>محمد میریونسی<sup>۳\*</sup>

۱- گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- گروه ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی شیراز،

شیراز، ایران.

۳- مرکز تحقیقات ژنومیک، دانشگاه علوم

پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان

اعرابی، بیمارستان طالقانی، مرکز تحقیقات ژنومیک

تلفن: ۲۱-۲۲۴۳۹۵۹

E-mail: mmiryounesi123@gmail.com

## مقدمه

ژن‌های مسیر تکامل می‌شوند، مهمترین دسته علل عقب‌ماندگی ذهنی را تشکیل می‌دهند. حدود ۴۰٪ بیماران عقب‌مانده ذهنی نوعی اختلال کروموزومی دارند ولی فقط در ۱۰٪ این اختلالات با تکنیک‌های مرسوم قابل مشاهده است.<sup>۱</sup> جابه‌جایی‌های کروموزومی شایعترین نوع ناهنجاری‌های ساختاری کروموزومی در انسان هستند و می‌توانند به شکل دوطرفه و یا روبرتسونی (بین کروموزوم‌های آکروسنتریک) باشند. جابه‌جایی‌های کروموزومی دوطرفه در ۰/۱٪ جمعیت انسانی گزارش شده است.<sup>۲</sup> در صورتی که جابه‌جایی به شکل نامتعادل باشد، وقوع اختلالات ذهنی و جسمی قابل انتظار است. اما در صورتی که جابه‌جایی کروموزومی متعادل باشد، فرد از لحاظ فنوتیپی طبیعی است هر چند که ممکن است در معرض خطر ناباروری، سقط مکرر

عقب‌ماندگی ذهنی با اختلال در توانمندی‌های ذهنی و ناتوانی در تطابق با محیط و شرایط اجتماعی مشخص می‌شود. این بیماری ممکن است به‌طور منفرد و یا در اثر یک بیماری زمینه‌ای ایجاد شده باشد.<sup>۱</sup> بر اساس بررسی‌های آماری شیوع عقب‌ماندگی ذهنی در جوامع مختلف حدود ۱-۳٪ می‌باشد.<sup>۲</sup> عقب‌ماندگی‌های ذهنی به دو صورت سندرمیک و غیر سندرمیک وجود دارند که در نوع سندرمیک علاوه بر ناهنجاری‌های ذهنی، علائم فیزیکی و رفتاری دیگری نیز در بیمار وجود دارد. علل ژنتیکی در بیش از نیمی از موارد عقب‌ماندگی ذهنی نقش دارند.<sup>۳</sup> ناهنجاری‌های کروموزومی که سبب تغییر بیان

حال حاضر همگی تکلم نامفهوم دارند. فرزند بزرگتر در حال حاضر قادر به راه رفتن نیست. دو بیمار کوچکتر دچار برگشت ادرار از مثانه به حالب (Vesicoureteral reflux, VUR) هستند. قد بیماران به ترتیب ۱۴۵، ۱۴۳ و ۱۲۳ و دور سر آنها به ترتیب ۵۲، ۴۹ و ۴۷ cm می‌باشد. پس از تهیه نمونه خون بیماران، کشت لئفوسیت‌ها در محیط کشت اختصاصی انجام شد<sup>۹</sup> و کاریوتایپ افراد با روش G-Banding مشخص شد. نتایج کاریوتایپ در دو فرزند مبتلا به شرح زیر بود:

در فرزند دیگر کاریوتایپ زیر مشاهده شد:  
 46,XX,der(12)t(6;12)(q23;q22),der(9)t(8;9)(q24;p24) که شامل یک جابه‌جایی متعادل بین کروموزوم‌های ۶ و ۱۲ و نیز یک کروموزوم مشتق از ۹ حاصل جابه‌جایی نامتعادل بین کروموزوم‌های ۸ و ۹ همراه با منوزومی نسبی کروموزوم ۹ و تریزومی نسبی قطعه 8q24 بود (شکل ۲-الف).

در فرزند دیگر کاریوتایپ زیر مشاهده شد:  
 46,XX,der(12)t(6;12)(q23;q22),der(9)t(8;9)(q24;p24) که شامل منوزومی نسبی قطعه 12q22qter و تریزومی نسبی قطعه 6q23qter بود (شکل ۲-ب).

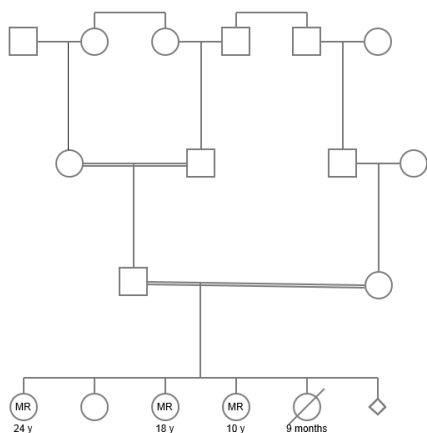
سپس کاریوتایپ والدین نیز بررسی شد. نتیجه کاریوتایپ پدر 46,XY و نرمال گزارش شد. درحالی‌که کاریوتایپ مادر نشان داد که وی حامل دو نوع جابه‌جایی دوطرفه متعادل می‌باشد (شکل ۲-ج):  
 46, XX, t(6,12)(q21;q22), t(8,9)(q24;p24)

کاریوتایپ افراد در شکل ۲ نشان داده شده است.

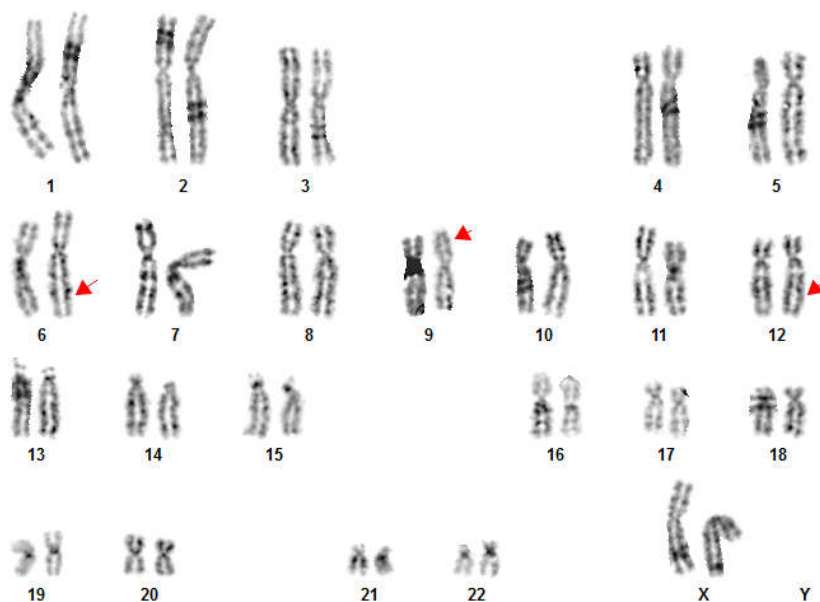
یا تولد نوزاد ناهنجار باشند.<sup>۹</sup> خطر ناهنجاری‌های کروموزومی غیرمتعادل در فرزندان افراد حامل جابه‌جایی متعادل ۸/۹٪ گزارش شده است.<sup>۶</sup> تولد یک نوزاد دارای نوع غیرمتعادل جابه‌جایی و یا وجود ناباروری در حاملان جابه‌جایی کروموزومی به‌طور معمول وجود یک جابه‌جایی کروموزومی را در خانواده نشان می‌دهد. روند گامتوزن در افراد حامل جابه‌جایی دوطرفه تحت تاثیر تشکیل ساختار کوادری والانت بین کروموزوم‌های طبیعی و کروموزوم‌های دچار جابه‌جایی قرار می‌گیرد. نوع گامت‌های تشکیل شده بستگی به حالت جدا شدن کروموزوم‌ها در طی میوز دارد. تنها حالت تفکیک متناوب (Alternate segregation) منجر به تولید گامت‌های طبیعی می‌شود. سایر حالات تفکیک شامل تفکیک مجاور ۱ و ۲ (Adjacent segregation I and II) منجر به تولید گامت‌هایی می‌شود که یک مکمل کروموزومی غیرمتعادل را به‌دست آورده است و در صورت لقاح با گامت طبیعی منجر به ایجاد تریزومی نسبی یا منوزومی نسبی در رویان می‌شود.<sup>۷</sup> وقوع دو جابه‌جایی کروموزومی همزمان در یک فرد بسیار نادر است و خطر ایجاد اختلال کروموزومی نامتعادل در فرزندان بیش از حالت وجود یک جابه‌جایی کروموزومی است.<sup>۸</sup> در این مطالعه سه بیمار دارای جابه‌جایی کروموزومی نامتعادل در یک خانواده معرفی می‌شوند.

## معرفی بیمار

خانواده دارای فرزندان بیمار در شهریور ۱۳۹۴ به مرکز جامع ژنتیک پزشکی جنوب کشور در شهر شیراز جهت مشاوره ژنتیک مراجعه کردند. این خانواده دارای سه دختر بیمار مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی در سنین ۲۴، ۱۸ و ۱۰ سال و یک دختر سالم بودند. زوجین خویشاوند بودند. همچنین سابقه یک مورد سقط و یک مورد مرگ در دوران کودکی در خانواده دیده می‌شد. شجره‌نامه خانواده در شکل ۱ ارائه شده است. فرزندان مبتلا همگی حاصل زایمان طبیعی بودند و سابقه هیچ مورد خاصی از جمله حوادث حین زایمان و پس از تولد در آنها وجود نداشت. همگی دچار هیپوتونی نوزادی، تاخیر تکاملی شدید، عقب‌ماندگی ذهنی، تاخیر در بلوغ جنسی و عدم وجود سیکل‌های ماهیانه بودند. به‌طور کلی سن راه رفتن و شروع تکلم در آنها حدود سن پنج سالگی بوده است. در

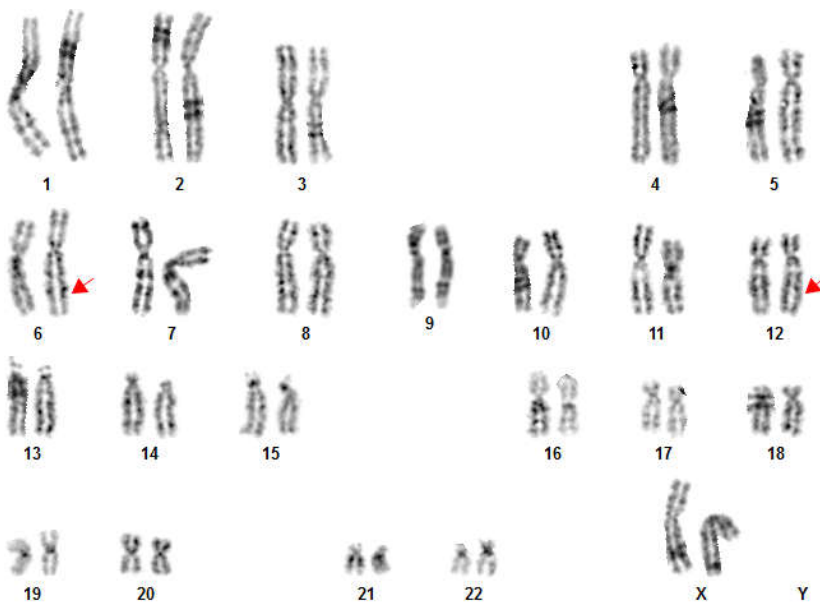


شکل ۱: شجره‌نامه خانواده

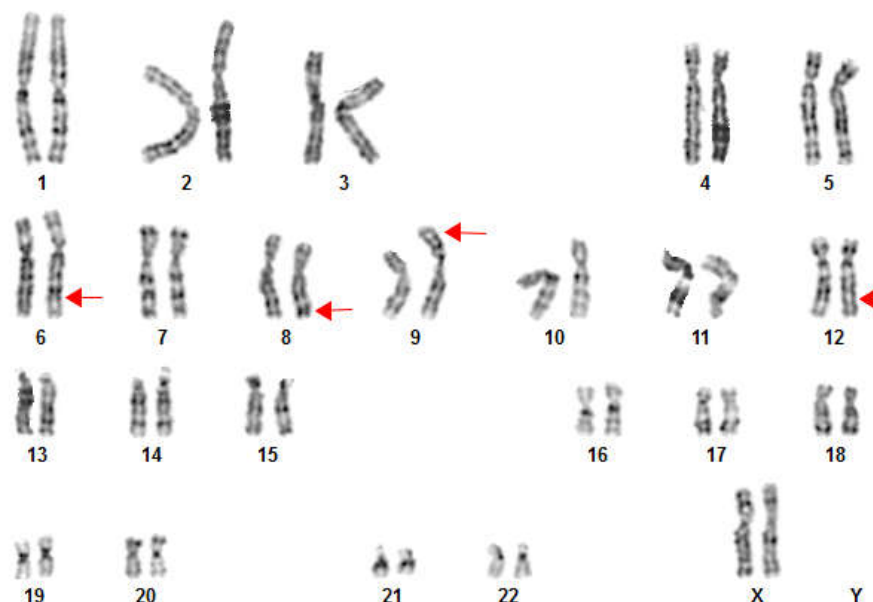


شکل ۲: نتیجه بررسی سیتوژنتیک افراد خانواده

الف- جابه‌جایی متبادل بین کروموزوم‌های ۶ و ۱۲ و نیز یک کروموزوم مشتق از ۹ حاصل جابه‌جایی نامتبادل بین کروموزوم‌های ۸ و ۹ همراه با منوزومی نسبی کروموزوم ۹ و تریزومی نسبی قطعه 8q24



شکل ۲: ب- منوزومی نسبی قطعه 12q22qter و تریزومی نسبی قطعه 6q23qter



شکل ۲: ج- کاربوتایپ مادر

## بحث

خطر ناباروری، سقط مکرر یا تولد نوزاد ناهنجار باشند.<sup>۱۱</sup> تاکنون موارد اندکی از وجود همزمان دو جابه‌جایی کروموزومی متعادل در یک فرد گزارش شده است. در یک مطالعه وجود اختلال کروموزومی  $t(3;18)(q11;pte1)t(13;14)(q10;q10)$  در سه فرد به ظاهر طبیعی در یک خانواده نشان داده شد و ارتباط این کاربوتایپ با ناباروری و سقط مکرر نشان داده شد.<sup>۸</sup> در مطالعه دیگری وقوع همزمان دو جابه‌جایی کروموزومی در فردی با کاربوتایپ  $45,XX,-13,-14,+t(13q;14q),t(6;8)(p11;p12)$  به‌طور کلی، این ناهنجاری‌ها با افزایش خطر ایجاد گامت‌های نامتعادل همراه است. بنابراین مشاوره ژنتیک، تخمین خطر و تشخیص سیتوژنتیک پیش از تولد برای افراد حامل ناهنجاری‌های کروموزومی متعادل شناخته شده ضروری به‌نظر می‌رسد. وجود رابطه خویشاوندی بین زوجین دارای فرزندان مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی نباید مانع بررسی‌های کروموزومی متداول در بیماران شود. اهمیت این نکته با در نظر گرفتن مقایسه هزینه کاربوتایپ با سایر تست‌های تشخیصی از جمله توالی‌یابی‌های نسل جدید بیشتر مشخص می‌شود.

در پژوهش کنونی، وجود ناهنجاری کروموزومی غیرمتعادل در سه فرزند حاصل از یک ازدواج خویشاوندی نشان داده شد و نیز وجود ناهنجاری کروموزومی متعادل در مادر افراد بیمار ردیابی شد. اگرچه مهمترین علت عقب‌ماندگی ذهنی در کودکان حاصل از ازدواج‌های فامیلی، بیماری‌های ژنتیکی با الگوی توارث اتوزوم مغلوب است، پژوهش کنونی و برخی مطالعات پیشین نشان می‌دهد که بررسی کروموزومی متداول همچنان در یافتن علت عقب‌ماندگی ذهنی به‌عنوان یک تست اولیه جایگاه دارد.<sup>۱۰</sup> در میان ناهنجاری‌های کروموزومی که منجر به عقب‌ماندگی ذهنی می‌شوند، جابه‌جایی‌های کروموزومی جایگاه ویژه‌ای دارند. این ناهنجاری‌ها ناشی از بازآرایی‌های میوزی بدون هیچ از دست رفتن ماده ژنتیکی می‌باشند. حاملان این ناهنجاری‌ها به‌طور معمول از نظر فنوتیپی طبیعی هستند و این اختلال کروموزومی ممکن است در طی نسل‌ها بدون اینکه مشخص شده باشد منتقل شود. ولی این افراد ممکن است در معرض

## References

1. Nasiri F, Mahjoubi F, Manouchehry F, Razazian F, Mortezaipoor F, Rahnama M. Cytogenetic findings in mentally retarded Iranian patients. *Balkan J Med Genet* 2012;15(2):29-34.
2. Behjati F, Firouzabadi SG, Kariminejad R, Vameghi R, Sajedi F, Shafaghati Y, et al. Genomic characterization of some Iranian children with idiopathic mental retardation using array comparative genomic hybridization. *Indian J Hum Genet* 2013;19(4):443-8.
3. Dutta S, Shaw J, Sinha S, Mukhopadhyay K. Chromosomal abnormalities associated with mental retardation in female subjects. *Indian J Hum Genet* 2009;15(1):28.
4. Hook EB, Hamerton JL. The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies; difference between studies; results by sex and severity of phenotypic involvement. In: Hook EB, Porter IH, editors. *Population Cytogenetics: Studies in Humans*. New York, NY: Academic Press; 1977. P. 63-79.
5. Savad S, Samadaian N, Azam R, Nikoui V, Modarressi MH. Balanced reciprocal translocation 5, 18: a case report. *Tehran Univ Med J* 2014;72(2):134-8.
6. Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet* 1991;49(5):995-1013.
7. Gardner RM, Sutherland GR, Shaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2004.
8. Uysal A, Uludağ A, Silan F, Erçelen N, Zafer C, Ozdemir O. Double translocation: an interesting family history. *Balkan J Med Genet* 2013;16(1):77-80.
9. Rooney DE, editor. *Human Cytogenetics: A Practical Approach*. Volume 1: Constitutional Analysis. 3<sup>rd</sup> ed. New York, NY: Oxford University Press; 2001.
10. Behjati F, Ghasemi Firouzabadi S, Kahrizi K, Kariminejad R, Bagherizadeh I, Ansari J. Chromosome abnormality rate among Iranian patients with idiopathic mental retardation from consanguineous marriages. *Arch Med Sci* 2011;7(2):321-5.
11. Karakus N, Kara N, Tural S, Kocak I, Elbistan M. A retrospective study of balanced chromosomal translocations in a Turkish population. *Int J Hum Genet* 2012;12(4):319-23.
12. Hansen RG, Anderson RL, Rary JM. Double balanced chromosomal translocation carrier (6;8), (13;14): a case report. *J Hered* 1983;74(6):450-2.

## Mental retardation due to chromosomal translocation in an Iranian consanguineous family: report of three cases

Soudeh Ghafouri-Fard M.D.,  
Ph.D.<sup>1</sup>  
Mehdi Dianatpour Ph.D.<sup>2</sup>  
Seyed Mohammad Bagher  
Tabei Ph.D.<sup>2</sup>  
Mohammad Miryounesi M.D.,  
Ph.D.<sup>3\*</sup>

1- Department of Medical Genetics,  
Shahid Beheshti University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Medical Genetics,  
Shiraz University of Medical Sci-  
ences, Shiraz, Iran.

3- Genomic Research Center, Sha-  
hid Beheshti University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Genomic Re-  
search Center, Taleghani General Hospi-  
tal, Araabi St., Yaman Ave., Velenjak,  
Tehran, Iran.  
Tel: +98 21 22439959  
E-mail: mmiryounesi123@gmail.com

### Abstract

Received: 10 Oct. 2016 Revised: 11 Feb. 2017 Accepted: 17 Feb. 2017 Available online: 18 Feb. 2017

**Background:** Mental retardation is defined as impaired mental capacity and ability to comply with environmental and social conditions. Chromosomal abnormalities are the most important causes of mental retardation. Carriers of balanced chromosomal translocation are phenotypically normal, although they may be at risk of infertility, recurrent miscarriage or giving birth to mentally retarded children. These abnormalities are caused because chromosomes participated in the reciprocal translocations produce quadrivalents at meiosis. These quadrivalents segregate and lead to several different meiotic outcomes, just two of which are normal or balanced.

**Case Presentation:** A consanguineous family with three mentally retarded daughters at the ages of 24, 18 and 10 years was referred to Comprehensive Medical Genetics Centre, Shiraz, Iran in 2015. Family history showed a case of unexplained infant death as well as a spontaneous abortion. Three survived siblings had hypotonia and severe developmental delay during infantile period. In addition, they suffer from primary amenorrhea. Two siblings have vesicoureteral reflux (VUR). Cytogenetic analysis of two patients showed 46,XX,t(6;12)(q23;q22),der(9)t(8;9)(q24;p24) with partial monosomy of chromosome 9 and partial trisomy of 8q24 segment, while the other patient had 46,XX,der(12)t(6;12)(q23;q22) with partial monosomy of 12q22qter and partial trisomy of 6q23qter segment. Their mother had two balanced chromosomal translocations (46,XX,t(6,12)(q21;q22),t(8,9)(q24;p24)).

**Conclusion:** The above presented case is another example for the rare occurrence of double balanced chromosomal translocations in a phenotypically normal person. Although the most important causes of mental retardation in consanguineous marriages are autosomal recessive disorders, the role of chromosomal aberrations in mental retardation in these families must not be neglected. In other words, cytogenetic studies should be performed as a first line test in either situation.

**Keywords:** chromosomal translocation, consanguinity, mental retardation.