

## گزارش یک مورد سندرم ایکس شکننده همراه با ناهنجاری انگشتان

دکتر فرح اشرف زاده\*، دکتر محمدرضا عباس زادگان\*\*، دکتر نصرت قائمی\*\*\*

### چکیده:

سندرم ایکس شکننده، شایعترین علت عقب ماندگی ذهنی ارثی است که در اثر جهش یک ژن fragile X mental retardation (FMR 1) بر روی بازوی بلند کروموزوم ایکس در ناحیه 27.3 q x بوجود می آید. تظاهر بالینی آن، عقب ماندگی ذهنی بدون علائم عصبی، صورت دراز، گوشهای بزرگ، ماکرواورکیدیسم در مردها، کمبود توجه و اختلال رفتاری و گاه رفتاری اوتیستیک است. در این بیماری مفاصل شل نیز گاهی دیده می شود. ناهنجاری مادرزادی دیگری در این بیماران گزارش نشده است. در این مطالعه یک پسر ۶ ساله مبتلا به سندرم ایکس شکننده معرفی می گردد که علاوه بر فنوتیپ بیماری، انگشت شست دست ها و پاهای او بزرگتر و پهن تر از حد طبیعی است. ناخنهای این انگشتان نیز کوتاه و پهن است. در بررسی سایر مطالعات همراهی ناهنجاری انگشتان و سندرم ایکس شکننده گزارش نشده است. فقط در یک گزارش که مربوط به بخش ژنتیک مرکز طبی cornell در نیویورک می باشد، دو برادر دوقلو را معرفی کرده اند، که علاوه بر سندرم ایکس شکننده، شکاف کام و شکاف دیواره بین بطنی قلب داشته اند. تشخیص ایکس شکننده در کودک فوق توسط کشت لمفوسیت های خون در محیط بدون folate و بررسی کروموزومها به روش نواری انجام شد.

کلید واژه ها: ژن FMR 1 / سندرم ایکس شکننده / عقب ماندگی ذهنی / ماکرواورکیدیسم

### مقدمه:

بیماران گزارش نشده است (۱).  
مادر این مطالعه علاوه بر مروری بر این اختلال، کودکی را معرفی می کنیم که علاوه بر فنوتیپ کامل بیماری، انگشتان شست دست و پای او بوضوح بزرگتر و پهن تر از حد عادی و همچنین از سایر اعضاء خانواده او بود. انتقال این سندرم به صورت وابسته به ایکس میباشد، ولی در هردو جنس دیده میشود، کلیه مادران پسران مبتلا ناقل هستند. زنان ناقل معمولاً نقص ذهنی شدیدی ندارند اما ۵۰٪ خطر انتقال ژن را به فرزندان خود دارند. اگرچه که ۳۳٪ زنان حامل ژن ممکنست مبتلا به عقب ماندگی ذهنی باشند.

سندرم کروموزوم ایکس شکننده، یکی از شایعترین علل عقب ماندگی ذهنی است. شیوع این سندرم در مردان ۱ در ۲۰۰۰ و در زنان ۱ در ۲۵۰۰ نفر است. چون تغییرات دیس مورفیک این سندرم جزئی است، لذا تشخیص بیماری براساس نمای بالینی مشکل می باشد. شایعترین تظاهر بالینی آن عقب ماندگی ذهنی است. در مردان مبتلا صورت دراز، چانه گرد، گوش های بزرگ دراز و ماکرواورکیدیسم دیده میشود. شلی مفاصل در بعضی بیماران وجود دارد. ناهنجاری مادرزادی دیگری از ایــــن

\* دانشیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد  
\*\* استادیار گروه ژنتیک پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد  
\*\*\* استادیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

انگشت شست دست ها و پاهای او بزرگ و پهن بود (تصویر ۲). یافته ای مشابه در سایر اعضا خانواده وی مشاهده نشد.



تصویر ۲

معاینه اعصاب جمجمه ای (درحد همکاری کودک) انجام شد که طبیعی نشان می داد. رفلکس های تاندونی عمقی طبیعی بود. برای آزمایشات مخچه ای همکاری نداشت ولیکن حرکات دست لرزشی نداشت و در راه رفتن طبیعی بود.

معاینه قلب و ریه نرمال، لمس شکم طبیعی بود. در معاینه دستگاه تناسلی، ختنه نشده بود. علامتی از شروع بلوغ بصورت رویش موهای زهار دیده نشد. اندازه بیضه ها نسبت به سن کودک، بزرگتر بود لذا بیمار بوسیله (آندوکرینولوگ) وضعیت نشسته و ایستاده معاینه شد. در حالت خوابیده چربی های سوپراپوبیک کنار زده شد، پنیس در وضعیت کشیده قرار داده شد طول آن ۶/۵ سانتیمتر بود. در وضعیت ایستاده بیضه ها لمس شد که توده ای نداشت. بزرگی دو طرفه بود طول بیضه ها با خط کش اندازه گیری شد که اندازه طولی آن ۴/۲ سانتیمتر بود. (تصویر ۳).



تصویر ۳

بیماری در اثر افزایش طول DNA ( تری نوکلئوئید CGG) در ناحیه بالای ژن FMR1 اتفاق میافتد .

در افراد سالم طول قسمت تکرار (سیتوزین ، گوانین ، گوانین ) ۶ تا ۴۰ است . اما در افراد مبتلا به این سندرم با پیش جهش (premutation) ۵۲ تا ۲۰۰ نسخه تکرار CGG وجود دارد ، و در نوع با جهش کامل بیش از ۲۰۰ تکرار مشاهده می شود . جهش هایی به غیر از CGG نیز شناخته شده است ولی نادر هستند (۵-۲).

تشخیص بر اساس بررسی سیتوژنیک و یا از طریق روشهای ملکولی مانند P.C.R و آنالیز Southern-Blooth انجام می گردد و محل شکنندگی کروموزوم X در ناحیه Xq 27.3 در ۱۰ تا ۴۰ درصد سلولها مشاهده می شود .

تشخیص سندرم ایکس شکننده توسط مطالعات سیتوژنیک احتمال ۵٪ خطا در تشخیص را دارد که میتوان با استفاده از روشهای جدیدتر ملکولی که تکرار بازهای DNA را در ژن FMR1 ردیابی میکند این مشکل را حل نمود . با روش Polymerase Chain Reaction مادران ناقل را می توان مشخص نمود ، در صورت حاملگی تشخیص قبل از تولد نیز امکان پذیر است (۵،۶).

### معرفی بیمار:

رحیم - م ، ۶/۵ ساله اهل و ساکن مشهد به علت اختلال رفتاری و عقب ماندگی ذهنی به درمانگاه آورده شد. والدین از بیش فعالی، لجبازی، آزار رساندن به دیگران، پرخاشگری وی شاکی بودند و اظهار می داشتند که در آزمون هوش برای ورود به مدرسه پذیرفته نشده است و به مدرسه استثنائی معرفی شده که در این مدرسه نیز به دلیل شرارت، عذرش را خواسته اند.

در معاینه وزن وی ۱۸ کیلوگرم، قد ۱۱۲ سانتیمتر و دور سرش ۵۶ سانتیمتر بود. هیپراکتیو بود و همکاری لازم برای انجام معاینات را نداشت. صورت دراز، دهان نیمه باز و گوش ها بزرگ دیده می شد (تصویر ۱).



تصویر ۱

شد. مدت‌ها ابهامات زیاد در نحوه توارث و خصوصیت بالینی بیماری وجود داشت که به نام Sherman Paradox مشهور بود. بعد از شناسایی ژن و تعیین ساختار شیمیایی FMR1 و شناخت تکرار بیش از حد معمول تری نوکلئوئید CGG به عنوان عامل بیماری، این ابهامات مرتفع و توجیه شد (۷).

در سال ۱۹۹۱ مشخص شد که این اختلال در نتیجه جهش ژنی به نام (Fragile x Mental Retardation 1) (FMR 1) ایجاد میشود. در حالت طبیعی این ناحیه دارای سه نوکلئیک اسید CGG است که به اندازه ۶ تا ۴۰ بار تکرار میشود. در ناقلین این تکرار در حد ۵۵ تا ۲۰۰ (بیش جهش) است که بسیار مستعد جهش کامل است، در جهش کامل تکرار CGG به صدها بار میرسد. این ژن با بررسی ملکولی مانند Robust DNA & Southern Bloth قابل شناخت است (۸).

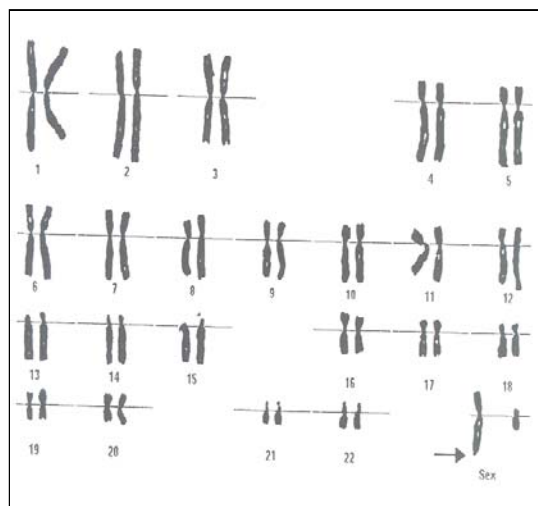
این سندرم هم در جنس مونث و هم در جنس مذکر دیده می‌شود. در مرد مبتلا به سندرم ایکس شکننده با جهش کامل ژن CGG تا ۲۰۰ بار حداقل تکرار می‌شود که توسط P.C.R قابل تشخیص است البته گاه افراد مبتلا به نوع موزائیسیم نیز وجود دارند که تعدادی از سلولهای آنها جهش کامل و بعضی دیگر Premutation دارند، این افراد گاه فنوتیپ کامل سندرم و گاه علائمی جزئی از بیماری را نشان می‌دهند. در زنهای مبتلا، یکی از دو کروموزوم ایکس در هر سلول غیرفعال می‌شود، در صورتیکه کروموزوم فعال دارای ژن جهش یافته FMR1 باشد فرد مبتلا خواهد بود (۹). بنابراین ۵۰٪ زنهای حامل، علائم بالینی را نشان خواهند داد. ژن FMR1 در بسیاری از بافت‌ها از جمله مغز وجود دارد و به مقادیر زیادی در نوروها و دندریتهای کوچک و بزرگ قرار گرفته است. تولید بالای پروتئین FMR1 در پاسخ به تحریک گیرنده‌های گلوتامات نشان داده که با عملکرد دندریتی و تکامل طبیعی اتصالات سیناپسی تداخل ایجاد می‌کند (۸).

علائم بالینی:

نمای عمده بیماری عقب ماندگی ذهنی است. بعد از سندرم داون دومین علت ژنتیکی عقب ماندگی ذهنی است. میزان شیوع آن در جنس مذکر ۱ در ۲۰۰۰ و در جنس مونث ۱ در ۲۵۰۰ است. حدود ۹٪ مردان با ضریب هوشی بیش از ۳۵ تا ۶۰ که علائم عصبی خاصی

تولد وی طبیعی با آپگار نرمال بود. مادر از همان ابتدا متوجه غیرطبیعی بودن انگشت شست دست و پای کودک شده و ذکر می‌کند که دور سر وی از همان ابتدا بزرگتر بوده است. مهارت‌های تکاملی را نسبت به سایر فرزندان خانواده، دیرتر کسب نموده، بطوریکه در سه سالگی قادر به ادای کلمات بوده است. سابقه تشنج، صرع و بیماری خاص دیگری در وی و خانواده اش نبود، بیمار مورد نظر فرزند اول خانواده است و یک خواهر ۴/۵ ساله و سالم دارد. والدین خویشاوند نیستند. دختر خاله بیمار که در حال حاضر ۱۲ سال سن دارد نیز دچار عقب ماندگی ذهنی است، که قیافه‌ای مشابه این بیمار دارد ولی چون ساکن روستا بود موفق به ویزیت او نشدیم.

آزمایشات CBC، تست‌های کبدی، تست‌های تیروئیدی و کروماتوگرافی آمینواسیدها در سرم و ادرار طبیعی بود. تست‌سترون سرم  $1 \text{ ng/cc}$ ،  $0.7 \text{ unit}$  FSH و  $0.3 \text{ unit}$  LH بود. (براساس سن بیمار نرمال بود). سی تی اسکن مغزی وی طبیعی گزارش شده بود. ضریب هوش بیمار ۵۸ بود. برای بیمار کشت کروموزومی بر روی محیط معمولی و modified انجام شد که محل‌های شکننده بر روی بازوی بلند کروموزوم ایکس مشاهده گردید (شکل ۱).



شکل ۱

## بحث:

اولین بار بل و مارتین در سال ۱۹۴۳ این بیماری را گزارش کردند، مدت‌ها به نام بیماری بل و مارتین معروف بود. در سال ۱۹۶۹ لوبز حالت شکنندگی را در بازوی بلند کروموزوم ایکس شرح داد و بیماری به نام جدید خود، سندرم ایکس شکننده معروف

اوتیساتیک از دیگر علائم در این بیماران است (۱۲، ۱۳). اختلال رفتاری در بیمار ما به صورت کمبود توجه و بیش فعالی تظاهر کرده بود که علیرغم دریافت داروهای محرک (ریتالین) و یا نورولپتیک ها بهبود چندانی نشان نداده بود.

نیمی از زنان (دارای ژن جهش یافته FMR1) مبتلا و دارای علائم فنوتیپی می باشند، در این عده اختلالات شناختی شایعتر است. در بیماران مبتلا به سندرم ایکس شکننده ناهنجاری مادرزادی دیگری دیده نمی شود. فقط در یک گزارش، همراهی این سندرم با ناهنجاریهای مختلف در دو برادر دوقلو گزارش شده است (۱۴، ۱۵). ولی همراهی این سندرم با انگشت شست بزرگ دست و پا (بدون سینداکتیلی) در بیمار ما اولین مورد می باشد. سندرمهایی که در آن انگشت شست بزرگ دیده می شود عبارتند از:

دیسپلازی آکروموزوملیک (ناحیه فرونتال برجسته، قسمت دیستال اندامها کوتاه، کیفیت توراسیک)، سندرم Apert (کرانیوسینوستوزیس، هیپوپلازی قسمت وسطی صورت، سینداکتیلی) سندرم Carpenter (اکروسفالی، پلی داکتیلی، سینداکتیلی، کانتوس داخلی جابجاشده) سندرم لارسن (دررفتگی متعدد مفاصل، ناخن های کوتاه) سندرم Rubinstein-taybi (شکاف چشمی مورب، ماگزایلاهیپو بلاستیک، مشکلات قلبی، کوتاهی قد) (۱۶) که هیچکدام در مورد بیمار ما صادق نیست و همراهی این سندرم ها با ایکس شکننده نیز دیده نشده است.

#### تشخیص:

تمام بیماران با عقب ماندگی ذهنی باید بررسی سیتوژنیک شوند که در بیمار ما نیز انجام شد و پاسخ آن ضمیمه است. در صورت مشاهده کروموزوم ایکس شکننده، PCR و بررسی DNA مولکولی برای تشخیص ژن جهش یافته FMR1 کمک کننده است و افراد مبتلا و حامل تشخیص داده می شوند. حتی بررسی ریشه مو نیز از نظر ژن FMR1 در مردان عقب افتاده، به عنوان یک بررسی غربالگری مورد استفاده دارد (۱۷). این بیماری اگر چه معالجه پذیر نیست ولی با تشخیص زودرس برنامه ریزی آموزشی بهتری را می توان تهیه نمود. از طرفی با تشخیص مادران ناقل، کاهش تعداد حاملگی در این افراد و تشخیص قبل از تولد و در صورت تمایل خاتمه دادن به حاملگی می توان به افزایش سطح

نیز ندارند، دچار سندرم ایکس شکننده هستند. در این افراد مهارت های تکاملی تاخیر دارد، ضریب هوشی در مردان مبتلا، کمتر از ۷۰ است و با افزایش سن نیز کاهش می یابد. (۸) در بیمار ما ضریب هوشی ۵۸ بود. در هنگام تولد وزن نرمال است اما دور سر و قد بالای حد معمول است، مادر بیمار فوق الذکر نیز اظهار می داشت که دور سر کودک از همان ابتدا بزرگتر از سایر فرزندان وی بوده است اما میزان دقیق آن را نمی دانست.

ماکرواورکیدیسم یک کلید تشخیص مهم است که در ۸۰٪ پسران مبتلا دیده می شود اما گاه تا زمان بلوغ بروز نمی کند. بیمار ما که ۶/۵ سال سن داشت در معاینه او ماکرواورکیدیسم مشهود بود لذا بیمار بوسیله (آندوکرینولوگ) از وضعیت نشسته و ایستاده معاینه شد. در حالت خوابیده چربی های سوپراپوبیک کنار زده شد، پنیس در وضعیت کشیده قرار داده شد طول آن ۶/۵ سانتیمتر بود (اندازه نرمال در این سن  $4/2 \pm 0/8$  سانتیمتر است). در وضعیت ایستاده بیضه ها لمس شد که توده ای نداشت. بزرگی دو طرفه بود طول تستیس ۴/۲ سانتیمتر بود که از حد استاندارد این سن که  $1/8 \pm 0/3$  سانتیمتر می باشد بیشتر است. و علائمی از بلوغ مشاهده نشد. علت بزرگی بیضه ها افزایش بافت همبند شامل فیبرهای کلاژن اطراف توبول ها می باشد و این بزرگی به علت افزایش لوله های سمینیفیر نیست (۹).

در زندهای مبتلا گاه نارسائی تخمدان ها بروز می کند (۱۰) در یک مورد بلوغ زودرس در دختر مبتلا به این سندرم گزارش شده است (۱۱).

حدود ۱۰٪ از بیماران دور سر بزرگتر از ۹۷٪ دارند که دور سر بیمار ما نیز ۵۶ سانتیمتر و بیش از ۹۸٪ براساس جنس و سن وی بود. صورت بیماران مبتلا به این سندرم دراز و گوشها برجسته و بزرگ است که در بیمار ما نیز این تغییرات وجود داشت.

گاه علائمی از دیسپلازی بافت همبند نیز دیده می شود که شامل مفاصل انگشتان hyperextensible، کف پای صاف، دیلاتاسیون ریشه آئورت و پرولاپسوس دریچه میترال می باشد، این علائم در بیمار ما وجود نداشت.

اختلالات رفتاری، کمبود توجه و رفتارهای

7. Lubs HA. A marker x chromosome .  
Am J Hum Genet 1969: 231-244.
8. Murry J, Cuckle G, Hewidon J.  
Screening for fragile x syndrome.  
Heath Technol Assess 1997; 19(4):  
1-71.
9. Wilson JDW , Foster DW , Larsen PR ,  
et al. Macro orchidism in : Williams  
textbook of endocrinology. 6th ed.  
Philadelphia :W.B. Saunders , 1998 :  
1601
10. Speroff L, Glass RH , Gkase M.  
Molecular explanation for ovarian  
failure in : Speroff clinical  
gynecologic–endocrinology and  
infertility. 6th ed. Baltimore : Williams  
& Wilkins , 1999 :447 .
11. Moores PS ,Ghudley AE ,Winter JS .  
True precocious puberty in a girl with  
fragile x syndrome . Am J Med  
Genet 1990 ; 37: 265-7 .
12. Wisbek JM, Huffman L, Freud L.  
Cortisol and social stressors in the  
children with fragile x :A pilot study.  
J Dev Behav Pediatr 2000 ;  
21(4): 278-82 .
13. Munir F ,Cornish KM ,Wilding J .  
A neuropsychological profile of  
attention deficit in young males with  
fragile x syndrome .  
Neuropsychologia 2000 ; 38(9):  
1261-70 .
14. Gianpietro PF. Fragile X syndrome in  
two siblings with major congenital  
malformations. Am J Med Genet  
1996; 63(2): 396-4-528,1984.
15. Donnfeld AE. Fragile x syndrome .  
India J Pediatr 1998; 65(4):513-8.
16. Smith DW, Tones KL. Recognizable  
pattern of human malformation.  
Philadelphia; W.B. Saunders, 1988 :  
78 , 210 , 256 , 304 , 306 , 308.
17. Tuncnek E, Alikasifoglu M, Aktas D.  
Screening for fragile X syndrome  
among mentally retarded males by  
hair root analysis. Am J Med Genet  
2000; 95(2):105-7.

۱۸. عاملی ح ، درویشی ک ، طالع م ، کریمی نژاد ر.  
سندرم ایکس شکننده و گزارش ۴ مورد بررسی  
سیتوژنیک و ملکولی آن. دوازدهمین همایش  
بین المللی بیماریهای کودکان . تهران ، ۱۳۷۹ .

سلامت جامعه کمک کرد.

نتیجه نهائی اینکه سندرم کروموزوم ایکس شکننده  
دومین علت ژنتیکی عقب ماندگی ذهنی بعد از سندرم  
داون است. این سندرم در هر دو جنس دیده می شود.  
چون تغییرات دیس مورفیک آن جزئی است لذا اغلب از  
نظر پنهان می ماند. منظور از ارائه این مطالعه همراهی  
تغییراتی مانند اندازه انگشت شست با سندرم ایکس  
شکننده است که تاکنون گزارش مشابه ارائه نشده  
است. اگرچه که ممکنست این تغییرات مجزا از سندرم  
فوق باشد. لذا توجه به وجود این ناهنجاری در سایر  
بیماران مبتلا ضروری است . در حال حاضر امکان  
تشخیص این سندرم با بررسی های سیتوژنیک در ایران  
موجود می باشد و گزارشات متعددی در این جهت وجود  
دارد(۱۸).

#### سپاسگزاری:

در پایان از زحمات آقای دکتر محمدحسن کریمی  
نژاد که بررسی کروموزومی بیمار فوق را انجام داده اند ،  
تشکر و قدردانی میگردد .

#### منابع:

1. Tan BS, law HY, Zhao Y, Yoon CS.  
Ng IS: DNA testing for fragile X  
syndrome in 255 males from special  
schools in Singapore. Ann Acad Med  
Singapore 2000; 29(2):207-12.
2. Fryns JP. The fragile X Syndrome.  
A study of 83 families . Clin Genet  
1984; 26:497-528 .
3. Pemberg ME ,Winter RM ,Davies KE.  
A premutation that generate defect at  
crossing over explains the inheritance  
of fragile x mental retardation . Am J  
Med Genet 1985 21:709 –717 .
4. Sherman SL, Jacob PA ,Morton NE.  
Further segregation analysis of the  
fragile x syndrome with special  
reference to transmitting males . Hum  
Genet 1985; 69:289-299.
5. Fu YH ,Kull DPA ,Pizzuti A , et al.  
Variation of the CGG repeat at the  
fragile x site results in genetic  
instability . Resolution of sherman  
paradox .Cell 1991; 67: 1047-1058.
6. Sutterland GR. Chromosomal  
anomalies in :J Menkes textbook of  
child neurology. 6th ed. Baltimore :  
Williams & Wilkins, 2000 :224.