

مشخصات بالینی و ژنتیکی مبتلایان به سندرم ترنر مراجعه کننده به مرکز ژنتیک دانشگاه ارومیه (۱۳۷۸-۱۳۸۵)

ثریا صالح گرگری^۱، فریبا نانبخش^۲، میر داود عمرانی^۳

تاریخ دریافت 85/12/13، تاریخ پذیرش 86/03/30

چکیده

مقدمه: سندرم ترنر اختلال ناشی از دست دادن مواد ژنتیکی در روی یکی از کروموزم های ایکس می باشد. فنوتیپ این بیماران در اکثریت مواقع مونث بوده و در تقریباً نیمی از این افراد فرمول کروموزومی 45,X می باشد. با توجه به تنوع علائم بالینی در این مطالعه سعی خواهد شد ارتباطی بین یافته های بالینی و فرمول کروموزومی به عمل آید.

روش کار: معاینات بالینی و پاراکلینیک تمامی بیماران مشکوک توسط متخصصین زنان صورت گرفته و شرح حال مناسب دریافت شد برای ۶۰ بیمار کاندید درخواست کاربوتایپ به روش GTG باندینگ صورت پذیرفت.

یافته ها: از اطلاعات به دست آمده از بررسی ۶۰ بیمار درصد افراد مبتلا به کاربوتیپ های مختلف به شرح زیر محاسبه شد: ۴۱/۷٪ (۲۵ نفر) بیماران دارای کاربوتیپ: 45, X و ۵۸/۳٪ (۳۵ نفر) دارای کاربوتیپ های مختلف نظیر

45, X/47, XXX, 45, X/46, X i(Xq)/47, X 2i(Xq), 45, X/46, X i(Xq), 45, X/46, XX;

, 46, X+mar46, X, del(Xp) و 46 X i(Xp) بودند. بیشترین علائم مشاهده شده در مبتلایان به ترتیب: کوبیتوس و الگوس، سینه فرورفته، خط موی کوتاه پشت سر، گوش های برجسته، چانه کوچک، گردن پرده دار، دیستروفی ناخن ها، ادم لنفاژکتاتیک و پتوز بود. شیوع علائم بالینی در دو گروه ترنر کلاسیک و موزائیک متفاوت بود.

نتیجه گیری: تلفیق علائم بالینی با یافته های پاراکلینیک نظیر کروموزم تاپینگ می تواند در تشخیص و تفسیر علائم تظاهر یافته در این بیماران بسیار کم کننده باشد.

کلید واژه ها: سندرم ترنر، کاربوتیپ

مجله پزشکی ارومیه، سال هجدهم، شماره سوم، ص ۵۹۴-۵۸۹، پاییز ۱۳۸۶

آدرس مکاتبه: ارومیه، خیابان کاشانی، بیمارستان شهید مطهری، بخش زنان زایمان، دکتر ثریا صالح گرگری تلفن: ۰۴۴۱-۲۲۴۰۱۶۶

Email: soraya_saleh2000@yahoo.co.uk

مقدمه

دیستروفی ناخن ها و نیپیل هیپولاستیک ناشی از ناکافی بودن فعالیت و یا به عبارت دیگر هاپلو اینسافیشنسی^۴ برخی ژن های غیر فعال شده در روی کروموزوم ایکس باشد (۲). توصیف بالینی برای این سندرم در سال ۱۹۳۸ در کنفرانس سالانه انجمن اندوکرینولوژی توسط Henry Hungbert Turner ارائه شد. ترنر، گردن پرده دار-کوبیتوس و الگوس و عقیمی را در زنان جوان مشاهده کرد (۳).

در سال ۱۹۵۹ Ford و همکارانش ارزیابی سیتوژنتیکی از یک دختر ۱۴ ساله با تظاهرات کلینیکی سندرم ترنر به عمل آوردند و متوجه عدم وجود یکی از کروموزوم های X در این بیمار شدند (۴).

سندرم ترنر اختلال ناشی از دست دادن مواد ژنتیکی در روی یکی از کروموزوم های ایکس می باشد (۱). فنوتیپ این بیماران در اکثریت مواقع مونث می باشد. در تقریباً نیمی از این افراد فرمول کروموزومی 45,X می باشد (۱). و صرفاً دارای یک کروموزوم جنسی می باشند و در نیمی دیگر دارای دو کروموزوم ایکس می باشند و لیکن یکی از کروموزوم های ایکس دارای اختلالات ساختاری می باشد. تصور می شود علائم بالینی در این سندرم نظیر گردن پرده دار-کوبیتوس و الگوس- ادم لنفاژکتاتیک- گوش های برجسته- پتوز- چانه کوچک-

^۱ دپارتمان زنان مامایی، بیمارستان مطهری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

^۲ دپارتمان زنان مامایی، بیمارستان مطهری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۳ مرکز ژنتیک، بیمارستان مطهری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۴ Haploinsufficiency

نابارور بوده و دچار آمنوره ثانویه شده اند. بنابراین ناحیه دومی ممکن است روی Xq در نگهداری تخمدان ها اهمیت داشته باشد که البته نقش آن از ناحیه ۱۱/۲Xq-۱۱/۴ کمتر است (۱۴). بسیاری علائم بالینی سندرم ترنر را به واسطه حذف در ژن SHOX short stature homeobox containing gene که در روی انتهای بازوی کوتاه کروموزوم های جنسی اعم از کروموزوم های ایکس و Y در ناحیه سودواتوزومال (PAR1) واقع شده است می دانند (۱۵، ۱۶). در این مطالعه سعی خواهد شد ارتباط بین کاربوتایپ های حاصله از بیماران مبتلا به سندرم ترنر مراجعه کننده به این مرکز و مشخصات بالینی آنها مورد بررسی قرار گیرد. یافته های حاصله می تواند در تعیین پروگنوز بیماری نقش داشته باشد.

مواد روش کار

برای تمامی بیماران پرسشنامه هایی بر حسب اهداف و متغیرها و پر کردن آنها در حین معاینات بالینی صورت گرفت. ۵ cc خون وریدی از هر بیمار در لوله حاوی هپارین گرفته و جهت کاربوتایپ استفاده شد. خون در محیط کشت RPMI 1640 به مدت سه روز کشت گردید، در هنگام تقسیم برای توقف در مرحله متافاز کلشی سین اضافه کرده روی لام برده شدند. بعد از harvest و جداسازی کروموزوم ها لام ها برای aging به مدت ۳ روز در دمای اتاق مانده، سپس به روش گیمسا با ندینگ شدند (GTG). برای هر بیمار ۵۰ متافاز مورد بررسی قرار گرفته کاربوتایپ بیمار معلوم شد. ۶۰ بیمار بر اساس یافته های بالینی و پاراکلینیک وارد مطالعه شدند.

یافته ها

مشخصات بالینی ۶۰ بیمار مورد مطالعه و کاربوتایپ حاصله در جدول شماره ۱ خلاصه شده است. همان گونه که از جدول مشخص می شود یافته های بالینی در ارتباط با فرمول کروموزومی بوده و در مواردی نیز اختلاف بین دو گروه معنی دار می باشد.

علت سندرم ترنر با کاربوتایپ ۴۵X به واسطه عدم جدا شدن کروموزوم ها در مرحله ۱ یا ۲ تقسیم میوز است. و این امر می تواند در گامت های پدری یا مادری روی دهد (۵). شیوع سندرم ترنر ۱/۵۰۰۰ تولد نوزاد زنده یا ۱/۲۵۰۰ نوزاد دختر با اسمیر بوکال کروماتین منفی در افرادی که دارای فرمول کروموزومی ۴۵ X بود گزارش و در Over lap با دیس ژنزی گنادال ۱/۲۰۰۰-۵۰۰۰، در سال ۱۹۹۱ ۱/۵۰۰۰ تولد دختر زنده و در سال ۲۰۰۱، ۱/۴۰۰۰ تولد دختر زنده و حتی بیشتر گزارش شد (۶، ۷). تقریباً همه (۹۹%) جنین هایی که فقط یک کروموزوم X دارند سقط می شوند (۸). یک درصد باقیمانده، مسئول میزان بروز سندرم ترنر هستند (۹). در ۱۸% سقط های خود به خودی عامل سندرم ترنر است (۱۰).

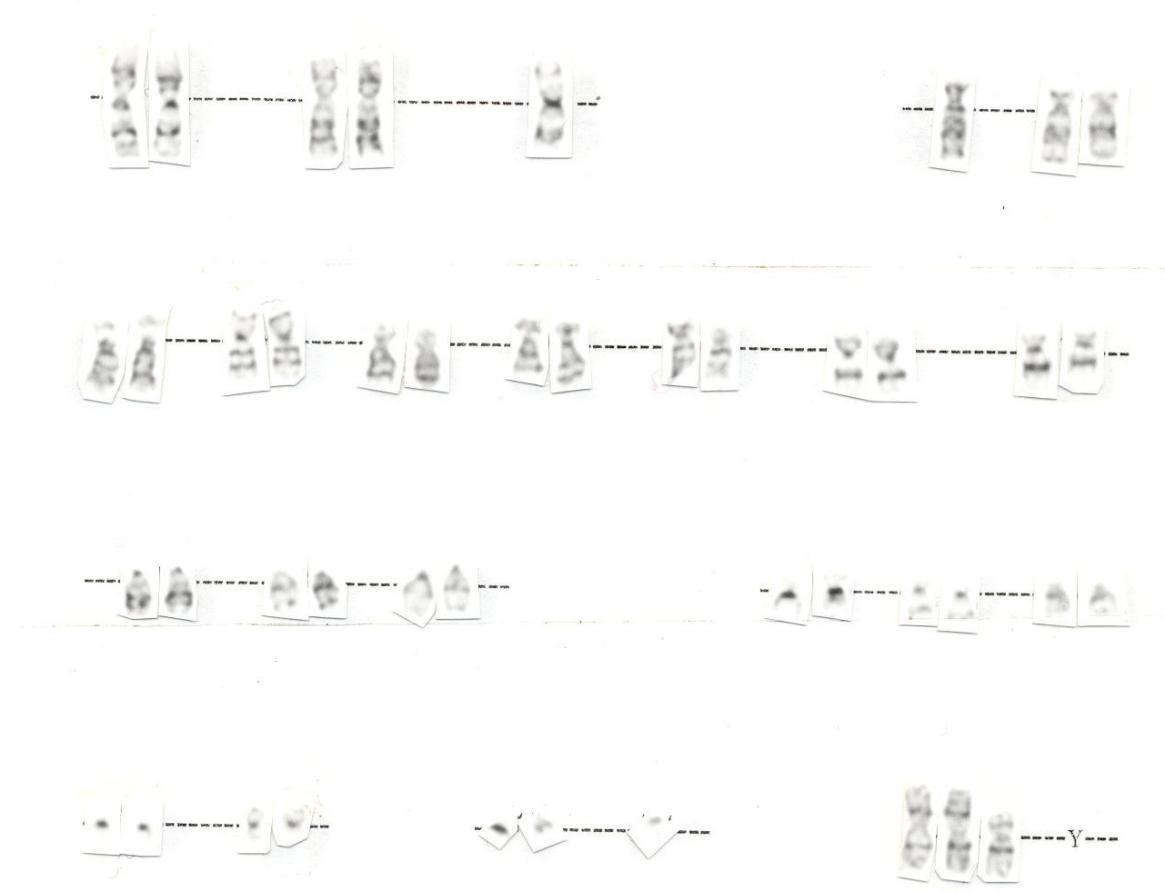
تغییرات فصلی این بیماری در بعضی منابع گزارش شده است (۱۱). در موارد ایزو کروموزوم X سن بالای پدر ریسک فاکتور بوده و نیز داشتن مادر با موزائیسیم deletional Turner's ریسک فاکتور محسوب می شود (۱۲). چنین حدس زده شده است که منشاء ۴۵X ممکن است در اثر از دست رفتن یک کروموزوم پس از تشکیل زیگوت باشد، تا سال ۱۹۷۲ موارد متعددی از دوقلوهای تک تخمی گزارش شده بود که در آن یکی از دو قلوها ۴۵X بوده منشاء همگی آنها مربوط به سوانح پس از تشکیل زیگوت گزارش شد. در مواردی که قابل تعقیب بود نشان داده شد که خطاهای گامتوژنز مربوط به گامت پدری است و افزایش سن مادر در بروز این ناهنجاری مشاهده نمی شود در ۷۵-۸۵% موارد کروموزوم X منشا مادری دارد (۱۳).

عوامل نگهدارنده تخمدان ها هم روی بازوی کوتاه و هم روی بازوی بلند کروموزوم X قرار دارند و احتمالاً هر بازو دست کم دارای دو ناحیه است که برای تکامل تخمدان ها حائز اهمیت هستند.

در بازوی بلند کروموزوم X موضعی در نواحی ۱۱/۲-۱۱/۴ Xq وجود دارد که جهت نگهداری از تخمدان ها اهمیت خاصی دارد. بیشتر حذف ها در قسمت های انتهایی تلومریک [(q21) (X) del] اهمیت کمتری دارند، زیرا تمام زنانی که وجود این گونه حذف ها در آنان گزارش شده عادت ماهانه می شوند. اما نیمی از این زنان

یافته های بالینی در ۶۰ بیمار مبتلا به سندرم ترنر			
Total (N=60)%	Mosaic form (N=35)%	45, X (N=25)%	
۳۳ (%۵۵)	۱۹ (%۵۴)	۱۴ (%۵۶)	کوبیتوس و الگوس
۳۱ (%۵۲)	۱۴ (%۴۰)	۱۷ (%۶۶)	سینه فرورفته
۳۰ (%۵۰)	۱۳ (%۳۷)	۱۷ (%۶۶)	خط موی کوتاه پشت سر
۲۷ (%۴۵)	۱۳ (%۳۷)	۱۴ (%۵۶)	گوشه‌های برجسته
۲۶ (%۴۳)	۱۸ (%۵۱)	۸ (%۳۲)	چانه کوچک
۲۲ (%۳۷)	۹ (%۲۶)	۱۳ (%۵۲)	گردن پرده دار
۲۰ (%۳۳)	۷ (%۲۰)	۱۳ (%۵۲)	دیستروفی ناخن‌ها
۱۷ (%۲۸)	۴ (%۱۱)	۱۳ (%۵۲)	ادم لنفانژکتاتیک
۱۳ (%۲۲)	۴ (%۱۱)	۹ (%۳۶)	پتوز

نمونه ای از کاریوتایپ های تهیه شده در شکل ۱ آورده شده است.



شکل ۱: کاریوتایپ بیمار مبتلا به سندرم ترنر با فرمول کروموزومی 47, X 2i(Xq)

بحث:

بسیاری از علائم ناشی از سندرم ترنر نظیر کوتاهی قد به واسطه حذف در ژن SHOX می باشد. این ژن در روی انتهای بازوی کوتاه کروموزوم ایکس قرار دارد. بنابراین حتی اگر فردی دارای دو کروموزوم ایکس باشد ولیکن حتی در روی یکی از بازوهای کوتاه آن این ژن حذف شده باشد علائم بیماری بروز خواهد نمود (۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۱). به واسطه این نکته است که حتی با وجود شروع درمان در افراد مبتلا به سندرم ترنر قد افراد از حد معینی نمی تواند افزایش یابد. بنابراین انجام کاربوتایپ می تواند نشان دهنده میزان پاسخگویی به درمان های انجام یافته باشد. قد کوتاه و نارسایی تخمدان ها به عنوان فاکتور های خطر برای گسترش استوپیروز می باشند و لذا بیماران باید به شکل روزانه مقادیر کافی از کلسیم (۱-۵، ۱ گرم) و ویتامین د (حداقل ۴۰۰ واحد) دریافت نمایند.

همچنین باید توجه داشت بیماران با قد کوتاه نیاز به کالری کمتری نسبت به افراد با قد طبیعی دارند. لذا در زمانی که ما متوجه شدیم قد بیماران به واسطه حذف در ژن SHOX کوتاه می باشد و نمی توان آنرا درمان نمود نباید اجازه دهیم بیمار ما از حد معینی بیشتر انرژی دریافت نماید چرا که خطر گسترش هیپرتانسیون و مقاومت به انسولین در بیماران وجود دارد (۱۶). در رابطه با بیماران مورد مطالعه ما در بیش از ۵۰ درصد مواقع حذف بازوی کوتاه در روی کروموزوم ایکس به واسطه تشکیل ایزوکروموزوم ایکس وجود دارد و لذا به احتمال بسیار بالا این ژن SHOX در روی یک یا هر دو کروموزوم ایکس دچار حذف شده و باید متوجه پروتکل های درمانی و غذایی که برای بیمار تجویز می نماییم باشیم.

بیمارانی که دارای کاربوتایپ موزائیک XY، X/46، 45 باشند می توانند دچار گوناگونی دیسجنسیس مختلط باشند و در معرض خطر زیادی برای گسترش گوندوبلاستوما می باشند. در این بیماران نیاز به گوندوکتومی پروفیلاکتیک می باشد تا از بروز مرگ به واسطه سرطان جلوگیری گردد. در بیمارانی که دچار اندکی ویرلیزاسیون^۱ باشند و یا در متافاز آنها کروموزوم مارکر دیده می شود باید با تکنیک های خاص به دنبال کروموزوم Y یا بازمانده های آن به خصوص نواحی اطراف سانترومرگشت چرا که خطر گسترش تومور در آنها نیز وجود دارد (۲۲). در بیماران مورد مطالعه ما نیز کروموزوم مارکر در یک مورد دیده می شود. این امر نشان می دهد که انجام کاربوتایپ در این بیماران می تواند در پروگنوز سیر بیماری و تدوین پروتکل درمانی نقش داشته باشد. در

رابطه با علل ایجاد این بیماری در زمانی که مونوزومی کروموزوم ایکس وجود دارد در دو سوم موارد این کروموزوم ایکس منشاء مادری دارد (۱۲، ۱۳). همان گونه که قبلاً ذکر شد در روی بازوی بلند کروموزوم X موضعی در نواحی ۱۱/۲-۱۱/۴ Xq وجود دارد که جهت نگهداری از تخمدان ها اهمیت خاصی دارد (۱۴). بیشتر حذف ها در قسمت های انتهایی تلومریک [del(X)(q21)] اهمیت کمتری دارند، زیرا تمام زنانی که وجود این گونه حذف ها در آنان گزارش شده عادت ماهانه می شوند. اما نیمی از این زنان نابارور بوده و دچار آمنوره ثانویه شده اند. بنابراین ناحیه دومی ممکن است روی Xq در نگهداری تخمدان ها اهمیت داشته باشد که البته نقش آن از ناحیه ۱۱/۲Xq-۱۱/۴ کمتر است (۱۴). در بیماران مورد مطالعه ما در زمانی که فرمول کروموزومی 46 X i(Xp) می باشد عملاً در روی یکی از کروموزوم ها بازوی بلند حذف شده و لذا احتمال بروز اختلال در عملکرد تخمدان ها بیشتر می باشد.

خانم های مبتلا به سندرم ترنر به واسطه مونوزومی کروموزوم ایکس (X، 45)، بیشتر مستعد نشان دادن بیماری های وابسته به کروموزوم ایکس مغلوب (XLR) نظیر هموفیلی می باشند زیرا دارای یک کروموزوم جنسی می باشند (۸). لذا اگر در افراد مونث به این دسته از بیماری ها برخورد نماییم باید متوجه عدم حضور کروموزوم ایکس و یا وجود کروموزوم ایکس غیر طبیعی از نظر ساختاری باشیم. در بیماران مورد مطالعه ما نیز در بیش از ۴۰٪ موارد این افراد دچار مونوزومی ایکس می باشند. گزارشات سایر محققین نیز حداقل ۵۰٪ موارد سندرم ترنر را ناشی از مونوزومی کروموزوم ایکس می دانند (۱۵). لذا باید متوجه خطر بروز بیماری های وابسته به جنس مغلوب که در حالت عادی در افراد مونث دیده نمی شوند در افراد مبتلا به سندرم ترنر باشیم.

البته باید توجه نمود امکان تشخیص پری ناتال در رابطه با سندرم ترنر به خصوص با روش اولتراسوند وجود دارد (۲۲) و لذا با توجه به غیر تهاجمی بودن این روش و ارزان بودن آن بتوان به عنوان تست غربالگری در تمامی خانم هایی که دارای سابقه تولد نوزاد مبتلا می باشند توصیه نمود.

نتیجه گیری:

نتیجه حاصله از این تحقیق نشان داد تشخیص به موقع و صحیح سندرم ترنر با توجه به تنوع علائم تظاهر یافته به خصوص در سنین پایین دشوار بوده و نیاز به بهره گیری از امکانات پاراکلینیک به خصوص کروموزوم تایپینگ می باشد. بدیهی است این روش باید با روش های پیشرفته تر نظیر روش های فلوروسنت نظیر

^۱ virilization

تقدیر و تشکر:

با تقدیر و تشکر از خانواده های محترم که با حوصله اطلاعات مورد نیاز را در اختیار ما قرار دادند.

FISH توام گردد تا بتوان در زمان هایی که کروموزوم های مارکر در متافاز های مورد بررسی دیده می شوند به شناسایی آنها نیز پرداخته شود. همچنین در خانم های باردار که دارای سابقه این سندرم می باشند توصیه به مراقبت های پری ناتال می توان نمود.

References:

- Perkiomaki MR, Kyrkanides S, Niinimaa, A, Alvesalo, L. The relationship of distinct craniofacial features between Turner syndrome females and their parents. *Eur J Orthod* 2005; 27: 48-52.
- Lacka K. Turner's syndrome-correlation between karyotype and phenotype. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 986-93.
- Turner H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinol* 1938; 23: 566-74.
- Ford CJK, Polani PE. A sex chromosomal anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959; 1: 771-13.
- Carothers AD, Frackiewicz A, De MeyR, Collyer S, Polani PE, Osztovics M, et al. A collaborative study of the aetiology of Turner syndrome. *Ann Hum Genet* 1980; 43: 355-68.
- Gravholt CH. Turner syndrome in adulthood. *Horm Res* 2005; 64 Suppl 2: 86-93.
- Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3897-902.
- Frias JL, Davenport ML. Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatr* 2003; 111: 692-702.
- Hansteen IL, Varslot K, Steen-Johnsen J, Langard S. Cytogenetic screening of a new-born population. *Clin Genet* 1982; 21: 309-14.
- Ford JH, Wilkin HZ, Thomas P, McCarthy C. A 13-year cytogenetic study of spontaneous abortion: clinical applications of testing. *Aust N Z J Obst Gynaecol* 1996; 36: 314-8.
- Jongbloet PH. Chromosomal aberrations and month of birth. *Lancet* 1970; 2: 1317-8.
- Harbison M, Hassold T, Kobryn C, Jacobs PA. Molecular studies of the parental origin and nature of human X isochromosomes. *Cytogenet Cell Genet* 1988; 47: 217-22.
- Hassold T, Arnovitz K, Jacobs PA, May K, Robinson D. The parental origin of the missing or additional chromosome in 45,X and 47,XXX females. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990; 26: 297-304.
- Mathur A, Stekol L, Schatz D, MacLaren NK, Scott ML, Lippe B. The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of correlation with parental age or clinical phenotype. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 682-6.
- Catovic A. Cytogenetics findings at Turner syndrome and their correlation with clinical findings. *Bosn J Basic Med Sci* 2005; 5: 54-8.
- Fukami M, Matsuo N, Hasegawa T, Sato S, Ogata T. Longitudinal auxological study in a female with SHOX (short stature homeobox containing gene) haploinsufficiency and normal ovarian function. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 337-41.
- Blaschke RJ, Rappold GA. SHOX in short stature syndromes. *Horm Res* 2001; 55 Suppl 1: 21-3.
- Leka SK, Kitsiou-Tzeli S, Kalpini-Mavrou A, Kanavakis E. Short stature and dysmorphology associated with defects in the SHOX gene. *Hormones (Athens)* 2006; 5: 107-18.
- Ogata T, Muroya K, Sasaki G, Nishimura G, Kitoh H, Hattori T. SHOX nullizygosity and haploinsufficiency in a Japanese family: implication for the development of Turner skeletal

- features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1390-4.
20. Ross JL, Scott CJ, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P, et al. Phenotypes associated with SHOX deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5674-80.
21. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2006; 43: 735-9.
22. Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 1749-54.