

بررسی سیتوژنتیک ۱۲۸۴ مورد سندرم داون

دکتر محمدحسن کریمی نژاد^۱، رکسانا کریمی نژاد^۲، فرناز عظیمی^۳، نسرين نبوی نیا^۳، کاوه علوی^۴، محمدتقی تکبار^۵ و دکتر یوسف شفقتی^۶

خلاصه

از بین ۱۷۷۸۶ کاریوتایپ انجام یافته در مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد طی ۱۸ سال (از سال ۱۳۵۷ تا پایان سال ۱۳۷۵)، ۱۳۰۰ مورد (۷/۳٪) ناهنجاری کروموزوم ۲۱ مشاهده شد که ۱۲۸۴ مورد آن (۷/۲۲٪) از مجموع کاریوتایپ‌ها و ۹۸/۷۷٪ از ناهنجاری‌های کروموزوم ۲۱)، تریزومی ۲۱ (سندرم داون) داشتند. از میان این بیماران ۱۱۹۱ نفر (۹۲/۷۶٪) تریزومی آزاد ۲۱، ۶۱ نفر (۴/۷۵٪) جابه‌جایی کروموزومی و ۳۲ نفر (۲/۴۹٪) طرح موزائیک داشتند. در ۵۹ بیمار جابه‌جایی‌ها از نوع رابرتسونی و در ۲ مورد جابه‌جایی بین کروموزوم ۲۱ و یک کروموزوم غیراگروساتریک (کروموزوم ۷ و ۸) بود. از بین ۱۲۸۴ بیمار با تریزومی کروموزوم ۲۱، ۷۳۵ نفر (۵۷/۲۴٪) مذکر و ۵۴۹ نفر (۴۲/۷۶٪) مؤنث بودند و نسبت بیماران مذکر به مؤنث معادل ۱/۳۴:۱ بود. مطالعه سیتوژنتیک والدین بیماران دارای جابه‌جایی رابرتسونی نشان داد که در ۴ بیمار از ۱۸ مورد (۲۲/۲۲٪) جابه‌جایی از مادر به ارث رسیده بود. در چهار مورد از تریزومی‌های آزاد جابه‌جایی متعادل بین دو کروموزوم دیگر وجود داشت که ارتباطی با کروموزوم ۲۱ نداشت و در هر ۴ مورد، این جابه‌جایی از والد حامل (دو پدر و دو مادر) به فرزند رسیده بود. در مجموع ۸ والد (۶ مادر و ۲ پدر) از ۲۳ زوج، (۳۴/۷۸٪) کروموزوم ناهنجار را به فرزند خود به ارث داده بودند و در ۱۵ مورد دیگر جابه‌جایی به صورت اولیه اتفاق افتاده بود. ۲ بیمار علاوه بر تریزومی ۲۱، سندرم کلاین فلتز نیز داشتند و یک بیمار به طور همزمان به سندرم داون و سندرم فریاد گربه مبتلا بود. یافته‌های این بررسی با مطالعه‌های سایر محققین که بر روی تعداد قابل توجهی از بیماران انجام گرفته است مطابقت دارد.

واژه‌های کلیدی: تریزومی ۲۱، سندرم داون، سیتوژنتیک، جابه‌جایی کروموزومی، موزائیسیم

۱- استاد پاتولوژی ۲- فوق لیسانس ژنتیک ۳- لیسانس زیست شناسی، مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد ۴- اینترن دانشگاه علوم پزشکی ایران ۵- پزشک عمومی

۶- متخصص کودکان، استادبار دانشگاه بهزیستی و توان‌بخشی

مقدمه

با اینکه جنبه‌های بالینی تریزومی ۲۱ در سال ۱۸۶۶ به وسیله پزشک انگلیسی، جان لانگدون داون (John Langdon Down) شرح داده شد (۱۱) و علت بیماری را پروفوسور لوژن در سال ۱۹۵۹ مشخص نمود (۲۲)، هنوز هم تریزومی ۲۱ شایع‌ترین علت عقب‌افتادگی ذهنی می‌باشد. شیوع سندرم داون در حیدرآباد هند ۱ در ۸۵۳ تولد (۱۸) و به طور کلی در هند ۱ در ۹۲۰ (۳۴)، در مالزی ۱ در ۹۵۹ (۱۶)، در چین ۱ در ۹۴۰ (۱۶) و در لیبی ۱ در ۵۱۶ (۳۵) تولد، گزارش گردیده است. هم‌چنین شیوع این سندرم در سن پطرزبورگ (لنین‌گراد) در مطالعه‌ای که بر روی ۵۵۹۲۸۶ نوزاد صورت گرفت ۱/۳۳ (۲۰)، در جنوب استرالیا ۱/۱۸۶ (۳۲)، در افریقای جنوبی ۱/۳۴ (۲۷)، در مجارستان ۱/۲ (۱۰)، در اسکاتلند ۱/۲۳ (۷) و در کالیفرنیا ۱/۰۳ (۱۵) در هزار تولد و به طور کلی در کشورهای غربی ۱-۲ مورد در هزار یا به طور متوسط ۱ در ۷۰۰ تولد گزارش شده است (۲۶). در ایران میزان بروز سندرم داون، در مطالعه‌ای که همکاران ۳۱ مورد در سی هزار زایمان (۱) و در مطالعه فرهود و همکاران ۱ در ۸۱۴ (۱۲) تولد به دست آمده است.

ژنتیک کریمی نژاد انجام شده است، جمعاً ۱۳۰۰ مورد ناهنجاری کروموزوم ۲۱ وجود دارد که ۱۲۸۴ مورد آن تریزومی ۲۱ (سندرم داون) و ۱۶ مورد دیگر مربوط به سایر ناهنجاری‌های سیتوزنتیک کروموزوم ۲۱ می‌باشد (جدول ۱).

در این بررسی بیماران دچار سندرم داون این مرکز از نظر علایم بالینی و یافته‌های اپیدمیولوژیک و سیتوزنتیک مورد بررسی قرار گرفته‌اند که در این مقاله یافته‌های سیتوزنتیک آنها گزارش می‌شوند و با نتایج سایر محققان مقایسه می‌گردد. ۴۴۰ مورد از این بررسی، قبلاً در مجله دارو و درمان گزارش شده است (۲).

روش بررسی و جمع‌آوری اطلاعات

مراجعه به ترتیب فراوانی به هر یک از علل زیر به این مرکز معرفی شده یا مستقیماً مراجعه کرده بودند:

- ۱- احتمال ناهنجاری کروموزومی در فرد مورد آزمایش
- ۲- سابقه سقط مکرر یا داشتن فرزند ناهنجر در خانواده
- ۳- وجود اشکال در ساختار جسمی و دستگاه تناسلی (Somatogenital Abnormality) یا عدم بروز صفات ثانویه جنسی
- ۴- انواع ناهنجاری‌ها
- ۵- بررسی والدین فرد ناهنجر در صورت فوت بیمار
- ۶- فرجنسیتی (Trans-sexualism)
- ۷- تعداد کمی از بیماران هم به علل مختلفی جز موارد ذکر شده مراجعه کرده بودند.

برای کلیه مراجعین، پرونده پزشکی توسط پزشک متخصص یا کارشناس ژنتیک کامل می‌شد. اطلاعات ثبت شده شامل نام، نام خانوادگی، آدرس، سن، محل تولد و در موارد ضروری، به ویژه در بیماران مشکوک به اختلال کروموزومی از جمله سندرم داون، سن والدین، درجه خویشاوندی، ضریب هم‌خونی والدین و گروه خونی آنها، تاریخچه مامایی، تعداد حاملگی و زایمان، تعداد فرزندان، فرزندان سالم و فرزندان مبتلا و تعیین مرتبه زایمان بود و در صورت لزوم آزمایش‌های پاراکلینیک مثل رادیولوژی و سونوگرافی نیز درخواست می‌گردید.

یکی از اهداف مورد نظر این بررسی یافتن ارتباط آماری معنی‌دار بین بروز ناهنجاری‌های کروموزومی و عوامل اتیولوژیک و اپیدمیولوژیک مختلف، مثل ترس، اضطراب (جنگ و ...)، مصرف داروها، عفونت، خصوصیات دوران بارداری، تعداد فرزندان، سن والدین، نتیجه بارداری‌های قبلی، گروه خونی والدین، مصرف داروهای پیش‌گیری از بارداری، شیوع ناهنجاری‌ها در فامیل دور و نزدیک و همچنین موارد

جدول ۱: توزیع ۱۳۰۰ مورد ناهنجاری کروموزوم ۲۱

نوع ناهنجاری	تعداد	نسبت درصد
سندرم داون	۱۲۸۴	۹۸/۷۷
تریزومی ۲۱ آزاد	۱۱۹۱	۹۱/۶۲
موزائیسم	۲۲	۲/۴۶
جابه‌جایی رابرتسونی	۵۹	۴/۵۴
جابه‌جایی غیر رابرتسونی	۲	۰/۱۵
سایر ناهنجاری‌های کروموزوم ۲۱	۱۶	۱/۲۳
کروموزوم ۲۱ نشاندار (مارکر)	۶	۰/۴۶
افزادگی بازوی کوتاه	۴	۰/۳۰
بزرگی غیرعادی شاخک‌ها	۲	۰/۱۵
کروموزوم ۲۱ حلقوی	۱	۰/۰۸
مونوزومی کروموزوم ۲۱	۱	۰/۰۸
جابه‌جایی (۶،۲۱)	۱	۰/۰۸
جابه‌جایی (۱۷،۲۱)	۱	۰/۰۸

در میان ۱۷۷۸۶ مورد آزمایش سیتوزنتیک که در مدت ۱۸ سال از سال ۱۳۵۷ تا پایان سال ۱۳۷۵ در مرکز پاتولوژی و

طرح موزائیک مشاهده شد. از میان ۶۱ مورد دیگر (۴۱/۷۵٪) در ۵۹ مورد (۹۶/۷۲٪) جابه‌جایی بین دو کروموزوم اکروساتریک (رابرتسونی) و در ۲ مورد (۳/۲۸٪) جابه‌جایی بین یک کروموزوم ۲۱ و یک کروموزوم دیگر شامل کروموزوم‌های ۷ و ۸ اتفاق افتاده بود (جدول ۲).

جدول ۲: ساختار کروموزومی ۱۲۸۴ مورد سندرم داون و تفکیک بیماران بر حسب جنس

ساختار کروموزومی (کاریوتایپ)	مذکر	مؤنث	جمع	درصد
تریزومی آزاد	۶۸۴	۵۰۷	۱۱۹۱	۹۲/۷۶
موزائیک *	۲۰	۱۲	۳۲	۲/۴۹
جابه‌جایی (ترانسلوکاسیون) به طور کلی	۳۱	۳۰	۶۱	۴/۷۵
جمع کل	۷۳۵	۵۴۹	۱۲۸۴	۱۰۰

* طرح موزائیک فقط در تریزومی آزاد دیده شد.

در ۳۵ نفر از مبتلایان مواردی از ناهنجاری یا پلی مورفیسم (تغییر شکل) (۳۱) کروموزومی در کاریوتایپ همراه با تریزومی ۲۱ دیده شد که در ۱۸ مورد اثر چندانی بر فنوتیپ بیماران نداشت. از این تعداد ۱۵ نفر دارای یک پلی مورفیسم، ۲ نفر دارای دو پلی مورفیسم و یک نفر دارای سه پلی مورفیسم بودند. ۱۷ نفر آنان دچار تریزومی آزاد ۲۱ بودند و کاریوتایپ یک نفر طرح موزائیک سندرم داون را نشان می‌داد (جدول شماره ۳ الف و ب).

در ۳ مورد از تریزومی‌های آزاد، جابه‌جایی بین دو کروموزوم دیگر نیز اتفاق افتاده بود که ارتباطی به کروموزوم ۲۱ نداشت. این موارد شامل جابه‌جایی متعادل بین دو کروموزوم از گروه D (۱۴ و ۱۳) و جابه‌جایی بین کروموزوم‌های ۲ و ۷ در دو پسر و کروموزوم‌های ۱ و ۱۴ در یک دختر می‌باشد (جدول ۴). در بررسی سیتوژنتیک والدین معلوم شد در مورد اول مادر طفل، حامل جابه‌جایی متعادل بین دو کروموزوم گروه D و در جابه‌جایی کروموزوم‌های ۱ و ۱۴، پدر کودک حامل این جابه‌جایی بوده است. در جابه‌جایی کروموزوم‌های ۷ و ۲ والدین فرد مبتلا از نظر کروموزومی طبیعی بودند.

همراهی سندرم داون با واژگونی حول محور (Pericentric Inversion) کروموزوم ۹ در ۱۳ مورد دیده شد و در ۴ مورد سندرم داون مشخصاً با بیماری کروموزومی دیگری نیز

ناهنجاری‌های کروموزومی از قبیل جابه‌جایی (Translocation)، واژگونی (Inversion) و همراهی ناهنجاری‌های کروموزومی متعدد با هم بود.

روش کشت و تهیه کاریوتایپ

از هر مراجعه‌کننده به طور معمول ۲ کشت از خون محیطی به عمل می‌آمد که این کشت‌ها در ۷۶ مورد اول، به روش ماکرو (Macro) و با استفاده از پلاسماهای حاوی لوکوسیت‌ها (لنفوسیت و مونوسیت) و کیت‌های آماده و در بقیه موارد با تهیه محیط کشت استاندارد در مرکز با استفاده از خون کامل، به روش میکرو (Micro) انجام گرفت. کشت‌ها به مدت ۳ روز (۷۲ ساعت) با درجه حرارت ۳۷ درجه در گرم‌خانه (انکوباتور) نگهداری می‌شدند. برای تهیه لام (هاروست)، از ۳ ساعت قبل با افزودن کل سمید یا کلشی سین رشد سلولی در مرحله متافاز متوقف می‌شد و لام‌ها مطابق روش معمول تهیه و پس از حدود ۵-۷ روز، با استفاده از تریپسین و با گیمسا رنگ‌آمیزی نواری (Giemsa banding) می‌شوند و آماده مطالعه می‌گردند.

از هر بیمار معمولاً ۱۵ متافاز با کیفیت خوب و قابل مطالعه به وسیله کارشناس سیتوژنتیک به دقت زیر میکروسکوپ با درشت‌نمایی ۱۲۰۰ بررسی می‌شد و از چند متافاز میکروفوتوگرافی (عکس‌برداری زیر میکروسکوپ) به عمل می‌آمد و پس از کنترل سرپرست و مسؤول بخش سیتوژنتیک گزارش نهایی تهیه و پس از تأیید، به وسیله مسؤول فنی امضاء می‌شد و در صورت وجود ناهنجاری‌های کروموزومی نادر و غیرمعمول و یا وجود حالت موزائیک، ۵۰ تا ۱۰۰ متافاز بررسی می‌گردید.

از زمان شروع کار تا تاریخ ۶۵/۷/۲۶ برای ۳۴۱ مورد اول، بررسی کروموزوم‌ها با رنگ‌آمیزی گیمسا، بدون استفاده از روش نواری و از آن پس به طور معمول با روش نواری گیمسا صورت گرفته و در صورت لزوم از روش‌های نواری C (C-Banding) و رنگ‌آمیزی نواری گیمسا با قدرت تفکیک بالا (High Resolution) استفاده شده است.

یافته‌ها و نتایج

از میان ۱۲۸۴ مورد سندرم داون مورد بررسی ۷۳۵ نفر (۵۷/۲۴٪) مذکر و ۵۴۹ نفر (۴۲/۷۶٪) مؤنث و نسبت پسر به دختر معادل ۱/۳۴:۱ بود. از نظر نوع ناهنجاری‌های کروموزومی، در ۱۱۹۱ مورد (۹۲/۷۶٪) سه کروموزوم شماره ۲۱ از هم جدا بودند و تریزومی آزاد ۲۱ وجود داشت و در ۳۲ مورد (۲/۴۹٪)

جدول ۴: همراهی سندرم داون با اختلال کروموزومی دیگر

مذکر	مؤنث	جمع	اختلال کروموزومی
			تریزومی ۲۱ و واژگونی حول محور کروموزوم ۹
۷	۶	۱۳	تریزومی ۲۱ و کلاین فلتر
۲	-	۲	تریزومی ۲۱ و فریاد گریه
۱	-	۱	تریزومی ۲۱ و کروموزوم نشاندار
۲	۱	۳	تریزومی ۲۱ و جابه‌جایی متبادل
۱۲	۸	۲۰	جمع

تعیین شد که در ۲۰ مورد جابه‌جایی بین دو کروموزوم شماره ۲۱ و ۲ در مورد جابه‌جایی بین کروموزوم‌های ۲۱ و ۲۲ بوده است. در ۱۰ مورد دیگر به دلایل مختلف تعیین شماره کروموزوم‌های درگیر امکان پذیر نشد. همچنین از میان ۲۷ مورد جابه‌جایی (G,D) در ۲۰ مورد شماره کروموزوم درگیر تعیین شد که در ۱۹ مورد (۹۵٪) جابه‌جایی کروموزوم ۱۴،۲۱ و در ۱ مورد (۵٪) جابه‌جایی ۱۵،۲۱ بود و در ۷ مورد شماره کروموزوم‌های درگیر تعیین نشد (جدول ۵).

همراه بود. دو مورد از بیماران به طور همزمان دچار سندرم داون و سندرم کلاین فلتر بودند که بررسی کروموزومی والدین، طبیعی بودن کاریوتایپ آنان را نشان داد. در یک مورد یک مارکر (Marker) کروموزومی (48,XX+21+Mar) به همراه سندرم داون یافت شد، اما مشخص نشد این مارکر متعلق به کدام کروموزوم می‌باشد. همچنین در یک مورد آزمایش سیتوژنتیک مایع آمنیون، کاریوتایپ جنین جابه‌جایی متبادل بین بازوی کوتاه کروموزوم ۵ و بازوی بلند کروموزوم ۱۵ را نشان داد. در بررسی بیشتر معلوم شد که فرزند اول این خانواده به تریزومی آزاد ۲۱ و بیماری فریاد گریه (Cri du chat) مبتلا بوده است. بر اساس آزمایش سیتوژنتیک والدین کاریوتایپ مادر طبیعی ولی پدر حامل یک جابه‌جایی متبادل (۵،۱۵)، شبیه جنین مورد آزمایش بود (جدول‌های ۴ و ۶).

جدول ۳:

الف) انواع پلی‌مورفیسم‌های کروموزومی بدون اثر بر فنوتیپ در ۱۲۸۴ مورد سندرم داون

تعداد	پلی‌مورفیسم کروموزوم شماره
۶	۲۱
۴	۱
۲	۲۲
۱	۱۵
۱	۱۶
۱	۱۵ و ۱۶
۱	۱۶ و ۲۱
۱	۱۶ و ۲۱
۱۸	جمع

ب) فراوانی کل هر یک از پلی‌مورفیسم‌ها

تعداد	پلی‌مورفیسم کروموزوم شماره
۸	۲۱
۶	۱
۲	۱۶
۲	۲۲
۲	۱۵

از ۵۹ مورد جابه‌جایی رابرتسونی، در ۳۲ مورد جابه‌جایی بین دو کروموزوم از گروه G و در ۲۷ مورد بین کروموزوم ۲۱ و یکی از کروموزوم‌های گروه D وجود داشت. از میان ۳۲ مورد جابه‌جایی (G,G) در ۲۲ مورد، شماره کروموزوم‌های درگیر دقیقاً

جدول ۵: توزیع انواع جابه‌جایی ۶۱ مورد سندرم داون بر حسب کروموزوم‌های درگیر و جنس بیمار

نوع جابه‌جایی کروموزوم‌های درگیر مرد	زن	جمع
t or iso (G,G) ۲۱ و ۲۱	۸	۱۲
۲۱ و ۲۲	۱	۲
ناشخص	۵	۱۰
جمع	۱۴	۳۲ (۵۲/۴۶٪)
۲۱ و ۱۴	۱۲	۱۹
t(G,D) ۲۱ و ۱۵	۱	۱
ناشخص	۳	۷
جمع	۱۶	۲۷ (۴۴/۲۶٪)
جابه‌جایی ۲۱ و ۷	۱	۱
کروموزوم دیگر ۲۱ و ۸	-	۱
جمع	۱	۲ (۳/۲۸٪)
جمع کل	۳۱	۶۱

جدول ۶: بررسی کروموزومی والدین بیماران دچار جابه‌جایی و تعیین والد حامل جابه‌جایی

والدین حامل جابه‌جایی			والدینی که بررسی سیتوژنتیک شده‌اند				
جمع	پدر	مادر	جمع	پدر	مادر	نوع جابه‌جایی	نوع اختلال
۲	-	۲	۲۴	۱۱	۱۳	G;G	سندرم داون به علت جابه‌جایی
۲	-	۲	۱۶	۷	۹	G;D	رابرتسونی
-	-	-	-	-	-	۲۱ و ۷	سندرم داون به علت جابه‌جایی
-	-	-	۲	۱	۱	۲۱ و ۸	غیر رابرتسونی
۱	۱	-	۲	۱	۱	۱ و ۱۴	سندرم داون + جابه‌جایی متعادل
۱	-	۱	۲	۱	۱	۲ و ۷	
۱	-	۱	۲	۱	۱	۱۳ و ۱۴	
۱	۱	-	۲	۱	۱	۵ و ۱۵	سندرم داون + بیماری دیگر
۸	۲	۶	۵۰	۲۳	۲۷	جمع	

هنگام گامتوزن است، پیش‌بینی نمود (۳۶). ۲۷ سال بعد (۱۹۵۹) دکتر لوژن و همکاران نظریه دکتر واردنبورگ را ثابت نموده، نشان دادند که بیماری ناشی از افزایش یک کروموزوم آکروساتریک کوچک (تریزومی ۲۱) می‌باشد (۲۲). کمی بعد محققین دیگری چون ژاکوبس (۱۹)، چارلز فورد (۱۳) و بوک (۶) نیز این مطلب را تأیید نمودند.

اولین مورد سندرم داون با جابه‌جایی کروموزومی (ترانس‌لوکاسیون) به وسیله پولاتی و همکاران (۱۹۶۰) گزارش شد (۳۰). پنروز (penrose) نشان داد که ممکن است سندرم داون از والد حامل جابه‌جایی به فرزند به ارث برسد (۲۹). کلارک و همکاران نیز در دختر بچه‌ای که علایمی از سندرم داون نشان می‌داد دو سری سلول، عده‌ای با ساختار ۴۷ کروموزومی و ۵ کروموزوم آکروساتریک کوچک و سری دیگری با ساختار ۴۶ کروموزومی و ۴ کروموزوم آکروساتریک کوچک (گروه G) که در حقیقت اولین مورد مشاهده موزائیک تریزومی ۲۱ بود، گزارش نمودند (۸). کمی بعد بلانک و همکاران این حالت موزائیک را در مادر طفل مبتلا به سندرم داون نشان دادند (۵). چارلز فورد نیز نشان داد که حالت موزائیک به علت عدم جدایی در میتوز، پیش می‌آید (۱۴).

به طور کلی یافته‌های این بررسی با نتایج تحقیقات دیگران که

در بررسی جهت تعیین منشأ جابه‌جایی، در ۱۱ زوج والدین بیماران مبتلا به جابه‌جایی متعادل یا ایزو (G,G)، آزمایش کروموزومی انجام شد که از این زوجین تنها ۲۰ مادر حامل جابه‌جایی متعادل یا ایزو (G,G) بودند. به این ترتیب جابه‌جایی در ۲ مورد (۱۸/۱۹٪) به طور ارثی و در سایر موارد (۸۱/۸۱٪) به طور اولیه به وجود آمده بود. به همین ترتیب در بررسی کروموزومی والدین بیماران دچار جابه‌جایی (G,D) از بین ۷ زوجی که کاریوتایپ آنها تعیین شده بود، ۲ مادر حامل جابه‌جایی (G,D) و بقیه سالم بودند. به این ترتیب در ۲۸/۵۷٪ موارد، جابه‌جایی به صورت ارثی بوده است. در مجموع از ۲۳ زوجی که از هر دو والد طفل حامل جابه‌جایی، اعم از نوع رابرتسونی و غیر آن، مطالعه سیتوژنتیک انجام شد، از ۸ والد حامل جابه‌جایی (۳۴/۷۸٪) شش مادر و دو پدر آن را به فرزند خود انتقال داده بودند. ۴ موردی که پدران همکاری نمودند در محاسبه فوق منظور نشده است (جدول ۶).

بحث و نتیجه‌گیری

در سال ۱۹۳۲ دکتر واردنبورگ (Waardenburg) علت بیماری را که امروزه به عنوان تریزومی ۲۱ (سندرم داون) شناخته می‌شود اختلال کروموزومی که احتمالاً ناشی از عدم جدایی در

در بیماران مورد بررسی این مقاله ۶۱ مورد (۴۱/۷۵٪) تریزومی ۲۱ به علت جابه‌جایی کروموزومی دیده شد و در بین ۲۴۸۹ مورد سندرم داون جمع‌آوری شده از نوشته‌های پزشکی توسط خانم میکل سن جمعاً ۱۳۱ مورد (۵/۲۶٪) تریزومی ناشی از جابه‌جایی کروموزومی وجود دارد (۲۵) که در مقایسه با نسبت به دست آمده از مطالعه حاضر (۴۱/۷۵٪) تفاوت آماری معنی‌داری نشان نمی‌دهد. انواع جابه‌جایی کروموزومی در شکل ۱ و کاریوتایپ یک کودک مبتلا به سندرم داون به علت جابه‌جایی بین بازوی بلند کروموزوم شماره ۷ و کروموزوم ۲۱ در شکل ۲ نشان داده شده است.

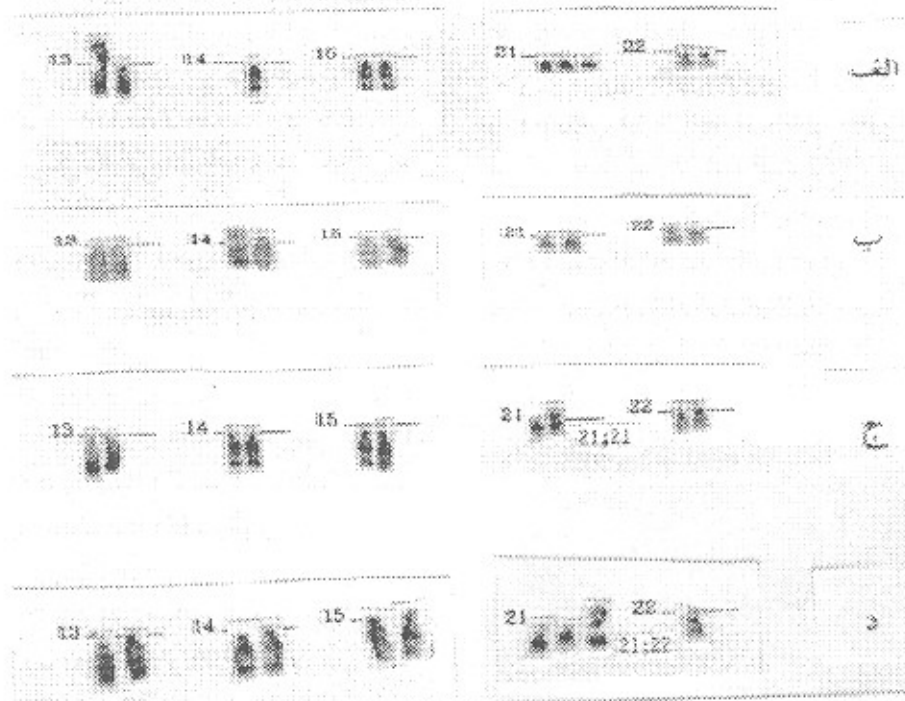
بر روی تعداد قابل توجهی بیمار انجام گرفته است از جمله مقاله ورما (Verma) از هند (۳۴) و جمع‌آوری نوشته‌های پزشکی هم‌خوانی دارد، ولی در مواردی که تعداد بیماران مورد مطالعه کم بوده است تفاوت‌هایی دیده می‌شود که احتمالاً ناشی از تعداد کم نمونه مورد مطالعه، روش کار و نحوه تفسیر و محک‌های مورد استفاده می‌باشد. در جدول ۷ مقایسه یافته‌های برخی از محققین با نتایج این بررسی دیده می‌شود. چنانچه ملاحظه می‌شود هر چه تعداد بیماران مورد مطالعه بیشتر می‌باشد، هماهنگی بین یافته‌های این بررسی با نتایج کار سایر محققین نزدیک‌تر است. مقایسه آمار حاضر با جمع‌آوری نوشته‌های پزشکی بیانگر مشابهت آماری می‌باشد.

جدول ۷: مقایسه یافته‌های این مطالعه با سایر محققین

نویسنده	تعداد کل	تریزومی آزاد	جابه‌جایی رابرتسونی	جابه‌جایی غیر رابرتسونی	موزائیک همراه با ناهنجاری کروموزوم‌های دیگر	نسبت مرد به زن
Papp et al ²⁸ مبارستان ۱۹۹۷	۳۶۲	۲۳۲(۰/۹۱/۷)	۱۴(۳/۹)	-	۱۶(۴/۴)	-
Cortes F. et al ⁹ شیلی ۱۹۹۰	۱۷۹	۱۶۸(۹۳/۸۵)	۷(۳/۹)	-	۴(۲/۲۵)	۱/۸:۱
AL-A wadi et al ³ کویت ۱۹۹۰	۶۳۵	۶۱۱(۹۶/۲)	۱۲(۱/۹۵)	۳(۰/۵)	۹(۱/۴)	۱:۱/۰۸
Astete et al ⁴ ۱۹۹۱	۲۴۳	۲۲۵(۹۲/۶)	۸(۳/۳)	-	۱۰(۴/۱)	-
Verma LC et al ³⁴ هندستان ۱۹۹۱	۶۴۵	۶۰۰(۹۳)	۲۶(۴)	-	۱۷(۲/۷)	۲(۰/۳)
Mikkelsen et al ²⁶	۳۱۶	۳۴۷(۹۴/۸)	۱۱(۳)	-	۸(۲/۲)	۱/۲:۱
Mehdipoor et al ²³ تهران ۱۹۹۶	۱۵۰	۱۳۲(۸۸)	۱(۰/۶۷)	-	۱۷(۱۱/۳۳)	-
۸- جمع‌آوری نوشته‌های پزشکی	۱۷۷۳۸	(۹۲/۹)	(۴/۳)	(۰/۵)	(۲/۲)	-
مطالعه فعلی	۱۲۸۴	۱۱۹۱(۹۲/۶)	۵۹(۴/۶)	۲(۰/۱۵)	۳۲(۲/۵)	۲۰ ^{♂♂} (۱/۵)

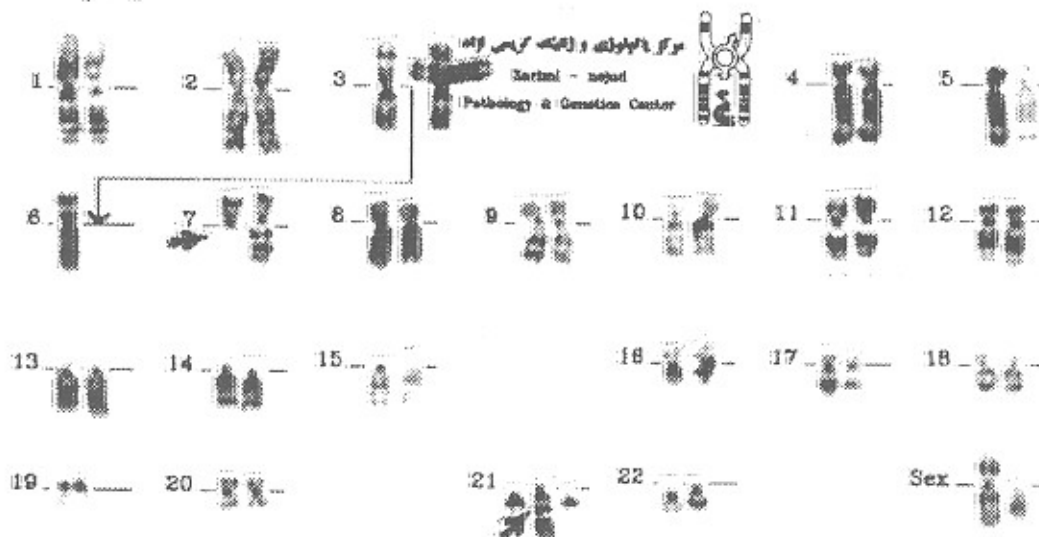
♂ از جمع ۳۶۶ مورد ۲۰۷ مورد نوزاد و ۱۵۹ مورد جنین می‌باشد.

♂♂ این ۲۰ بیمار جزء ۱۱۹۱ تریزومی آزاد می‌باشند که خصوصیات آنها در جدول شماره ۴ ذکر شده است.



شکل ۱: انواع جابه‌جایی رابرتسونی. فقط کروموزوم‌های گروه D و G نمایش داده شده است:

- الف) جابه‌جایی متعادل کروموزوم‌های ۱۳ و ۱۴ و تریزومی ۲۱ آزاد
 ب) سندرم داون ناشی از جابه‌جایی کروموزوم‌های ۱۴ و ۲۱
 ج) سندرم داون به علت جابه‌جایی کروموزوم‌های ۲۱ و ۲۱
 د) سندرم داون بر اثر جابه‌جایی کروموزوم‌های ۲۱ و ۲۲



شکل ۲: کاریوتایپ پسر بچه مبتلا به سندرم داون به علت جابه‌جایی بین بازوی بلند کروموزوم شماره ۷ و کروموزوم ۲۱. پیکان‌ها در بالا محل قطع بازوی کروموزوم شماره ۷ و در پایین محل اتصال آن را به بازوی بلند کروموزوم ۲۱ نشان می‌دهد.

دچار همان ناهنجاری کروموزومی بود و فقط یک مورد از آنها به طور ابتدایی در کودک اتفاق افتاده بود. بروز عدم جدایی در فرزندان والدین حامل ناهنجاری کروموزومی و ایجاد اختلالات کروموزومی غیر از آنچه در والدین وجود دارد قبلاً هم توسط محققین دیگر گزارش شده است (۳۳). در این مطالعه دو زوج دوقلو وجود داشت که زوج اول هر دو پسر یکی مبتلا و دیگری سالم و زوج دوم هر دو دختر و هر دو مبتلا به تریزومی ۲۱ آزاد بودند. اولین مورد دوقلوی مبتلا را خانم مارگریت میکسل سن در سال ۱۹۶۳ گزارش کرد (۲۴) (شکل ۳).



شکل ۳: دو پسر بچه دو قلوی که کودک طرف راست سالم است و کودک طرف چپ علائم کامل سندرم داون را نشان می‌دهد.

نکته جالب توجه دیگر کم شدن نسبت جنسیت در مبتلایان می‌باشد، به طوری که در ۴۴۰ مورد اول نسبت پسر به دختر ۱/۵:۱ و در مطالعه حاضر ۱/۳۴:۱ می‌باشد.

با توجه به اینکه سندرم داون هنوز هم شایع‌ترین علت کندذهنی است، اپیدمیولوژی و اتیولوژی آن از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد و با عنایت به تعداد قابل توجه بیماران در این مطالعه می‌توان از آن به عنوان مأخذی برای تعیین درصد انواع ناهنجاری‌های سیتوژنتیک سندرم داون، نوع جابه‌جایی‌ها و درصد موارد ارثی و اولیه آن در این ناحیه استفاده کرد.

در بین ۲۵ مورد جابه‌جایی G,G و ۲۳ مورد جابه‌جایی G,D که سن مادران آنها مشخص بود به ترتیب در ۱۹ و ۱۸ مورد (در مجموع ۷۷/۰۸٪ موارد) سن مادر زیر سی سال می‌باشد. در آمار خانم میکسل سن نیز از ۱۳۱ مورد جابه‌جایی در ۱۱۵ مورد (۸۷/۷۹٪) سن مادر زیر سی سال می‌باشد (۲۵) که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو مطالعه وجود ندارد.

در مطالعه همین محقق که در ۱۱۳ مورد سندرم داون ناشی از جابه‌جایی کروموزومی، از والدین نیز مطالعه سیتوژنتیک به عمل آمده است در ۳۷ مورد (۳۲/۷۴٪) کروموزوم‌های درگیر از والد به فرزند انتقال یافته بودند و در بررسی اخیر ۲۷/۲۷٪ موارد ارثی بودند. هم‌چنین در جمع‌آوری koraleua در بین ۱۱۰۸۷ مورد سندرم داون ۲۷۳ مورد (۲/۴۶٪) طرح موزائیک دیده شد (۲۱) که با یافته این مطالعه (۲/۵٪) هم‌خوانی دارد.

از نکات جالب این بررسی وجود ۲ مورد سندرم داون به علت جابه‌جایی کروموزوم ۲۱ با کروموزوم‌های دیگری غیر از گروه اکروساتریک یعنی کروموزوم‌های ۷ و ۸ می‌باشد. در یک مورد که بررسی سیتوژنتیک والدین انجام گرفت، هیچ‌یک از آنها حامل چنین جابه‌جایی نبودند.

همراهی سندرم داون با ناهنجاری‌های کروموزومی دیگر قبلاً هم گزارش شده است. اولین مورد سندرم داون و کلاین فلتز را دکتر چارلز فورد و همراهی سندرم داون و تریزومی ۱۸ را خانم دکتر شو (Hsu) (۱۷) گزارش نموده‌اند. در این بررسی دو مورد همراهی سندرم کلاین فلتز و داون و یک مورد سندرم داون با فریاد گربه وجود دارد. طبق اطلاع نویسندگان تاکنون موردی از همراهی سندرم داون و فریاد گربه گزارش نشده است. در یک مورد هم سندرم داون همراه با یک قطعه کروموزومی (مارکر) بود که تعیین منشأ آن امکان‌پذیر نشد. در ۱۳ مورد هم علاوه بر تریزومی ۲۱ بیمار حامل واژگونی حول محور (پری‌ستریک) کروموزوم ۹ بود (جدول ۴) و در ۳ مورد سندرم داون با ناهنجاری کروموزوم‌های دیگری که ارتباطی با کروموزوم شماره ۲۱ ندارند همراه بود (جدول ۶). در بررسی سیتوژنتیک که از والدین این ۳ بیمار به عمل آمد، در ۲ مورد یکی از والدین

Summary

Cytogenetic Analysis of 1284 Cases of Down Syndrome

MH. Karimi-Nejad, MD¹; R. Karimi-Nejad, MS²; F. Azimi, BS³; N. Nabavi-Nia, BS²; K. Alavi, Intern³; MT. Takyar, MD⁴ and Y. Shafaghathi, MD⁵

1. Professor of Pathology, 2. Karimi-Nejad Pathology and Genetic Center, 3. Iran University of Medical Sciences,

4. General Practitioner, 5. Assistant Professor of Pediatrics, University of Welfare and Rehabilitation

Among 17786 karyotypes performed in our center, during 18 years (1357-1375), 1300 (7.3%) cases of chromosome 21 aberration, including 1284 (98.77%) of Down Syndrome have been detected. 1191 of cases (92.76%) bore free trisomy 21; 61 cases (4.75%) revealed translocation and 32 cases (2.4%) showed mosaic pattern. Among the patients, 59 had Robertsonian translocation, 2 had translocation between chromosome 21 and a non acrocentric chromosome designated as chromosomes 7 and 8. Among the 1284 patients with chromosome 21 aberration, 735 were male and 549 female with a M to F ratio of 1.34:1. Cytogenetic study of 18 parents of DS children with Robertsonian translocation revealed that 4 cases (22.22%) were inherited from the carrier mothers. There were also 4 translocations in non G chromosomes, which were inherited from either parent. In general 8 of the 23 parents (34.78%) including 6 mothers and 2 fathers transmitted the involved chromosome to their children in the other 15 cases primary translocation occurred. Two of the DS were also associated with Klinefelter Syndrome (48, XXY+21) and one male child bore 47,XY+21, 5p⁻ (DS+Cri du chat). Our findings are almost similar to the large group studies of other investigators.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1998; 5(1): 7-16

Key Words: Trisomy of 21, Down syndrome, Cytogenetic, Chromosomal translocation, Mosaicism

منابع

۱. عاملی حسین، ساری زهره، باقری افسانه و شیرنشان کتابون. بررسی سندرم داون در سی هزار زایمان. چکیده‌های تازه‌های تحقیق در دانشگاهها و مراکز تحقیقاتی ایران. بهار ۱۳۷۲.
۲. کریمی‌زاد، محمدحسن، کریمی‌زاد ماندانا و عسگری سیده و مسعود. بررسی سیتوژنتیک و اپیدمیولوژی ۴۴۰ مورد سندرم داون. دارو درمان شماره مسلسل ۸۱، سال هفتم، ص ۲۰-۱۵ مهر ۱۳۶۹.
3. AL Awadi SA, Farag TI, Teebi AS, Naguib KK, Sundareshen TS and Murthy DS. Down syndrome in Kuwait. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 7: 87-88.
4. Astete C, Youlfon R, Castillo S, Be-C and Daher V. Clinical and cytogenetic analysis of 257 cases of Down syndrome. *Rev Chil Pediatr* 1991; 62(2): 99-102.
5. Blank CE, Gemmell E, Casey MD and Lord M. Mosaicism in a mother with a mongol child. *Bri Med J* 1962; 11: 378-380.
6. Book JA, Fraccaro M and Lindsten J. Cytogenetical observations in mongolism. *Acta Pediatr.* (Uppsala) 1959; 48: 453-468.
7. Carothers AD. A cytogenetic register of trisomies in Scotland: results of the first 2 years (1989-1995). *Clin Genet* 1994; 46(6): 405-409.
8. Clarke CM, Edwards JH, Small piece V. 21 trisomy normal mosaicism in intelligent child with some mongloid characters. *Lancet* 1961; 1: 1028-1030.
9. Cortes F, Allende M and Curotto D. Cytogenetic findings in patients with Down syndrome. *Rev Chil Padiatr.* 1990; 61(6): 313-316.
10. Czeizel E. Some epidemiological characteristics of Down syndrome in Hungary. *Acta Morphol Hung* 1988; 361(1-2): 63-77.
11. Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Lond Hosp Clin Lect Rep* 1866; 3: 259.
12. Farhud DD, Walizadeh GR and Sharif Kamali MS. Congenital malformations and genetic diseases in Iranian infants. *Hum Genet* 1986; 74(4): 382-385.
13. Ford CE, et al: The chromosomes in a patient showing both mongolism and Klinefelter syndrome. *Lancet* 1959 1: 709-710.
14. Ford CE. Mosaics and chimaeras. *Br Med Bull* 1969; 25: 104-109.

15. Hahn JA and Shaw GM. Trends in Down syndrome prevalence in California, 1983-1988. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1993; 7(4): 450-460.
16. Hoe TS, Boo NY and Clyde MM. Incidence of Down's syndrome in a large Malaysian maternity hospital over an 18 month period. *Singapore Med J* 1989; 30(3): 246-248.
17. Hsu LY, Schwarger AJ, Nemhauser I and Sobel EH. A case of double autosomal trisomy with mosaicism: 48, XX (trisomy 18+21) and 46, XX. *J Pediatr* 1965; 66: 1055-1060.
18. Isaac GS, Krishnamurty PS, Reddy YR and Ahuja YR. Down Syndrome in Hyderabad, India. *Acta Anthropogenet* 1985; 9(4): 256-260.
19. Jacobs PA, Baikie AG, Court Brown WM and Strong JA. The somatic chromosome in mongolism. *Lancet* 1959; 1: 710.
20. Kovaleva NV, Butomo IV, Verlinskaia DK, IL'iashenko TN and Davidenkova EF. Increase in the incidence and risk of birth of children with Down's syndrome in Leningrad (1982-1989). *Genetika* 1994; 30(2): 265-270.
21. Kovaleva NV *et al.* Mystery of Trisomy 21 Mosaicism. *Cytogenet Cell Gene* 1997; 77: 109.
22. Lejeune J, Turpin R and et Gautier M. mongolisme premier d'aberration autosomique humaine. *Ann Genet* 1959; 7: 41.
23. Mehdipoor P, Saddat M and Noori-Dalooi MR. Down's Syndrome: Cytogenetic studies in 150 cases in Tehran. *MJIRI* 1996; 10: 47-52.
24. Mikkelsen M and Melchior JC. Mongloid twins with trisomy of chromosome No. 21. *Acta Genet* 1962; 12:164-171.
25. Mikkelsen M and Stene J. The effect of maternal age on the incidence of Down's Syndrome. *Humangenetik* 1972; 16(1): 141-146.
26. Mikkelsen M *et al.* Epidemiological study of Down's syndrome in Denmark, including family studies of chromosomes and DNA markers der. *Brain dysfact* 1995; 8: 4-12.
27. OP't, Hof J, Venter PA, and Low M. Down syndrome in South Africa, incidence, maternal age, and utilisation of prenatal diagnosis.
28. Papp Z, Osztovcics M, Schuler D *et al.* Down syndrome; chromosome analysis of 362 cases in Hungary. *Hum Hered* 1977; 27(5): 305-309.
29. Penrose LS, Ellis JR, and Delhanty JDA. Chromosomal translocation in mongolism and in normal relatives. *Lancet* 1960; 11: 409-410.
30. Polani PE, Briggsa JH, Ford CE, *et al.* Amongloid girl with 46 chromosomes. *Lancet* 1960; 721-724.
31. Schwarzacher HG and Wolf U: Methods in human cytogenetics. springer verlag 974 Chap 8 pp167-177.
32. Staples AJ, Sutherland GR, Haan EA, and Clisby S. Epidemiology of Down syndrome in South Australia. *Am J Hum Genet* 1991; 49(5): 1014-1024.
33. Turpin R and Lejeune J. Les Chromosome Humans. Gauthier Villars, 1965 p535.
34. Verma IC, Mathew S, Elango R and Shukla A. Cytogenetic studies in Down Syndrome. *Indian pediatr* 1990; 28: 991-996.
35. Verma IC, Mathews AR, Faquih A, el Zouki AA, Malik GR and Mohammed F. Cytogenetic analysis of Down syndrome in Libya. *Indian J Pediatr* 1990; 57(2): 245-248.
36. Waardenburg, PJ.: Das menschliche Auge and seine Erbanlagen's. 1932; 47-48. Haag: Nijhoff.