● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ دوازدهم، شماره ۱، ص ۷۳-۶۶، ۱۳۸۳

مقالهٔ موردی

# گزارش دو مورد بیمار ایرانی مبتلا به سندرم پروجیروئید (پیری زودرس) و جهش در ژن LMNA

دکتر یوسف شفقتی[۱]، پروفسور نیکولاس لوی[۲] و پروفسور جرج مارتین[۳]

**خلاصه**

در این مقاله دو بیمار ایرانی مبتلا به سندرم پروجیروئید گزارش می‌شود. مورد اول دختر جوان ۲۴ ساله‌ای است که تا سن ۱۳ سالگی از سلامت کامل برخوردار بوده است. بعد از آن زمان، دچار یک بیماری ژنرالیزه شده که نسوج مختلف را گرفتارکرده است. نشانه‌های اصلی بیماری در وی توقف رشد، از دست دادن چربی‌های زیرجلدی، چروکیدگی و خشکی پوست، تغییرات شبیه به اسکلرودرمی پراکنده، برجستگی عروق سطحی پوست، ریزش تدریجی موی سر و ابروها، و گرفتاری قلب به شکل کاردیومیوپاتی اتساعی بودند. نشانه‌های فوق همگی دال برپیری زودرس بوده و تشخیص بالینی مطرح شده در این بیمار سندروم ورنر بود. بیمار دوم پسربچه شش ساله‌ای است که نشانه‌های تیپیک پروجیریا ( بیماری هوچینسون گیلفورد) را داشت. تشخیص هر دو بیماری باانجام آزمایشات مولکولی در واشنگتون و مارسی تأیید گردید. در بیمار اول جهشی در ژن بیماری ورنر وجود نداشت، بلکه محل جهش در ژن LMNA بود. جهش صورت گرفته جایگزینی نوکلئوتید C به جای G در رمز شماره ۵۷ ، و تبدیل رمز GCA (آلانین) به CCA (پرولین) بود. بنابراین در محل رمز شماره ۵۷ پروتئین لامین A/C اسیدآمینه پرولین به جای آلانین نشسته بود. در بیمار دوم یک جهش نقطه‌ای دراگزون ۱۱ پروتئین لامین A/C کشف گردید. در واقع در نوکلئوتید شماره ۱۸۲۴ یک مولکول سیتوزین به جای یک مولکول تیمین نشسته بود. در مقاله حاضر در باره اهمیت مولکول‌های لامین، مکانیسم و پاتوژنز بروز سندرم پروجیروئید به اختصار بحث شده است.

**واژه‌های کلیدی:** پروجیریا، سندرم هوچینسون گیلفورد، سندرم ورنر آتیپیک، لامین A/C، لامینوپاتی‌ها، پیری زودرس

---

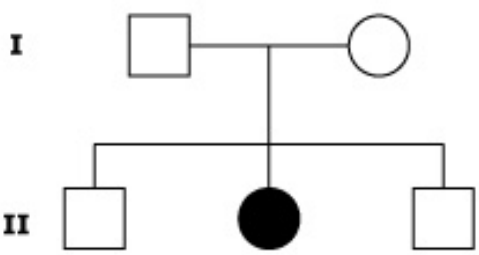
۱- استادیار کودکان و ژنتیک، مرکزتحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی وتوانبخشی، تهران، ایران ۲- استاد ژنتیک پزشکی، دپارتمان ژنتیک پزشکی، بیمارستان کودکان تیمون، مارسی، فرانسه ۳- استاد آسیب‌شناسی، دپارتمان آسیب‌شناسی دانشگاه جرج واشنگتن، شهرسیاتل، ایالت واشنگتن، ایالات متحده آمریکا

**دریافت مقاله:** ۱۳۸۳/۳/۲ **دریافت مقاله اصلاح شده:** ۱۳۸۳/۷/۹ **پذیرش مقاله:** ۱۳۸۳/۸/۲۰

## گزارش موارد

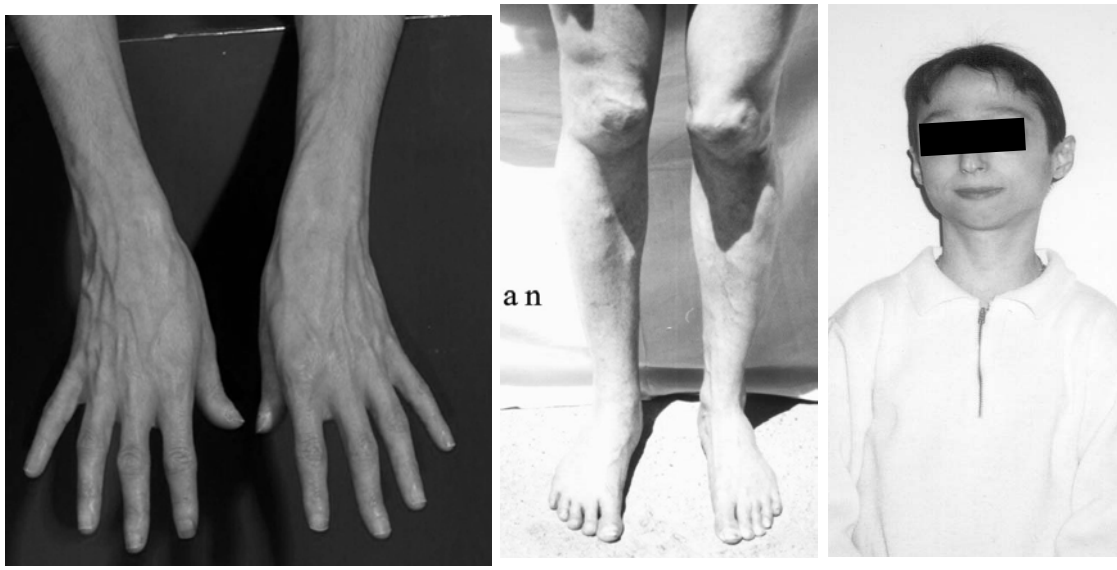
**الف – شرح حال بیمار اول مبتلا به سندرم ورنرآتیپیک (Atypical Werner's Syndrome)**

بیمار معرفی شده خانمی است ۲۴ ساله، فرزند دوم خانواده‌ای که پدر و مادر وی سالم و غیرخویشاوند بوده و دارای دو برادر سالم است که یکی بزرگ‌تر و دیگری کوچک‌تر از خود او می‌باشند (شجرهٔ ۱). این فرد تنها مورد بیماری درخانواده بوده و بیماری مشابه را در خویشاوندان خود ذکر نمی‌کند. در سابقه حاملگی، زایمان، نوزادی، شیرخوارگی، و کودکی وی نکته قابل ذکری وجود ندارد. رشد و نمو تا حدود ۱۳ سالگی طبیعی بوده و بیماری خاصی را ذکر نمی‌نماید. از حدود ۱۳ سالگی بیماری با نشانه‌های پوستی به شکل درماتیت موضعی همراه با خارش در نواحی گردن، سطوح اکستانسور آرنج و زانوها شروع می‌شود. به تدریج درد و محدودیت حرکت در مفاصل زانو و ران بروز می‌کند. به دلیل این نشانه‌ها با تشخیص نکروز آسپتیک سر ران یا بیماری Perthes تحت درمان قرار می‌گیرد. نشانه‌های جلدی به تدریج به صورت اسکلرودرمی موضعی، چروکیدگی و خشکی پوست،برجستگی و وضوح عروق زیرجلدی، ریزش تدریجی موی سر و ابروها پیشرفت نموده و علائم پیری زودرس جلب توجه می‌نماید (تصویر۱). در بیوپسی پوست انجام شده در آن زمان نشانه‌های غیراختصاصی فیبروز جلدی(Dermal Fibrosis) گزارش گردید.




**شجره ۱:** *متعلق به خانواده بیمار شماره اول*

بیمار تنها فرد مبتلای خانواده است، دو برادر سالم دارد، والدین او سالم هستند و نسبت خویشاوندی هم ندارند.




الف ب ج

**تصویر ۱:** *مربوط به بیمار اول مبتلا به بیماری ورنرآتیپیک*

ریزی جثه، موهای کم‌پشت، کاهش شدید چربی زیر پوست دست‌ها و پاها و نشانه‌های پیری زودرس قابل مشاهده است.

**نتایج آزمایشات انجام شده**

در معاینه علاوه بر نشانه‌های یاد شده تأخیر رشد وکوتاهی قد مشهود بود. در چند سال اخیر علائم عدم کفایت قلبی - ریوی مثل، خستگی زودرس، تنگی نفس، سرگیجه، درد و احساس پری درسر، طپش قلب، هپاتومگالی و آسیت و سایر نشانه‌های نارسایی قلب راست وجود داشت. بررسی‌های بالینی، الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی گرفتاری قلبی را تأیید نمودند. نارسایی قلبی- تنفسی بیمار از انواع مقاوم به درمان بوده و به درمان‌های رایج مانند دیگوکسین، دیورتیک‌ها، وکاپتوپریل پاسخ مناسب نداده بود.

درCBC آنمی خفیف وجود داشت، هموگلوبین ۱۱/۶ گرم بود. ESR ۱۷، شمارش پلاکت‌ها، تست‌های انعقادی، قند، اوره، و الکترولیت‌ها همگی طبیعی بودند. پروتئین توتال ۷/۴ گرم درصد، آلبومین ۴/۵ گرم، گلوبولین‌ها ۲/۹گرم، و نسبت آلبومین به گلوبولین در اوائل بیماری طبیعی بود. تجزیه کامل ادرار طبیعی بود. به دلیل دردهای استخوانی و مفصلی تست‌هایایمونولوژیک انجام شده بود که کمپلمان‌ها نرمال، سلول LE ، ANA و فاکتور روماتوئید منفی بود. در تست اندازه‌گیری تراکم استخوان استئوپنی وجود داشت و دانسیته استخوان‌های ستون فقرات، ساعد و مچ دست حدود ۸۰درصد طبیعی گزارش شده بود. در چند نوبت بررسی قلب و اکوکاردیوگرافی انجام شد که اتساع شدید دردهلیز و بطن راست و اتساع خفیف در دهلیز و بطن چپ، اختلال متوسط در عملکرد قلب در مرحله سیستول و نارسایی متوسط تا شدید دریچه سه‌لتی وجود داشت. فشار شریان ریوی طبیعی بود، در نتیجه کاردیومیوپاتی اتساعی (Dilated Cardiomyopathy) با درگیری بیشتر قلب راست مورد تأیید قرارگرفت.

با توجه به نشانه های بالینی و پوستی ومشورت با یکی از متخصصین پوست حاذق برای بیمار تشخیص احتمالی سندرم ورنر (Werner's Syndrome) که یکی از انواع سندرم‌های پروجیروئید می‌باشد مطرح گردید.

**بررسی مولکولی بیماری ورنر**

برای تأیید تشخیص با مرکز بین‌المللی ثبت بیماری ورنر در دپارتمان آسیب‌شناسی دانشگاه جرج واشنگتن، واقع در شهر سیاتل ایالت واشنگتن مکاتبه وپس از اخذ موافقت آنها، وکسب رضایت‌نامه از بیمار و خانواده وی نمونه خون و بیوپسی پوست در محیط کشت اختصاصی فیبروبلاست‌ها به منظور بررسی جهش‌های بیماری ورنر ارسال گردید. مشخصات این مرکز در فهرست منابع مقاله جهت استفاده علاقه‌مندان آمده است (۶).

**نتایج بررسی مولکولی**

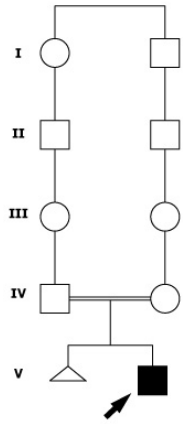
در ۱۲۹ بیماری که به مرکز بین‌المللی ثبت بیماری ورنردانشگاه واشنگتن معرفی شده و ثبت نام کرده بودند، جهش‌های ژن بیماری ورنر (WRN) جستجو و در ۱۰۳ بیمار (۸۰٪ موارد) جهش در این ناحیه کشف گردید. ۲۶ نفر باقیمانده در ناحیه این ژن جهش نداشتند. به دلیل تشابه فنوتیپی این بیماری با سایر بیماری‌های با نشانه پیری زودرس ولامینوپاتی‌هاکه‌درآنها جهش‌درژن LMNA گزارش شده است، تصمیم گرفته شد در گروه اخیر نیز جهش در این ژن مورد بررسی قرار گیرد. از این تعداد، چهار بیمار (۱۵٪) دارای یک جهش نادرست (missense) به حالت هتروزیگوت درژن LMNA بودند که بیمار ما هم درگروه اخیر قرار داشت. جهش ژنتیکی در بیمار ایرانی عبارت بود از تبدیل رمز شماره ۵۷ از GCA که اسید آمینه آلانین را کد می‌کند به CCA که رمز اسید آمینه پرولین است. بنابراین در محل اسید آمینه شماره ۵۷ در پروتئین لامین A/C، پرولین به جای آلانین قرار گرفته بود (A57P). در این بررسی مبتلایانی که در آنها جهش در ژن بیماری ورنر (WRN) وجود نداشت،و علت بیماری بروز جهش درژن (LMNA) بود، تحت عنوان‌بیماری ورنر آتیپیک نام‌گذاری گردیدند (۱).

**ب- شرح حال بیماردوم مبتلا به پروجیری یا بیماری هوچینسون- گیلفورد (Progeria, Hutchinson-Gilford syn.)**

پسری است شش ساله که تنها فرزند خانواده می‌باشد و والدین او نسبت خویشاوندی درجه ۵ دارند (نتیجه عمه و دایی) (شجرهٔ ۲). حاملگی اول مادر درسه ماهگی منجر به سقط شده است. مادر در دوران بارداری اخیر مشکلی نداشته است. کودک با زایمان طبیعی متولد شده و وزن او هنگام تولد۲۲۰۰ گرم بوده است. تا حدود ۷ ماهگی مشکل واضحی نداشته و فقطرشد جسمی و حرکتی کمی تأخیرداشته است.در ۱۱ ماهگی نشسته و در۱۸ ماهگی

راه رفته است. ازحدود ۷ ماهگی به بعد به تدریج دچار ریزش موها شده است. علائم ظاهری که در معاینه جلب توجه می‌کرد عبارت بودند از:

تأخیر رشد، ریزش کامل موی سر (آلوپسی توتال)، کاهش چربی زیر جلد، برجستگی عروق سطحی در سر، صورت کوچک و سه‌گوش، بینی کوچک و منقاری شکل، چروکیدگی و سختی پوست و نشانه‌های پیری زودرس.




**شجره ۲:** *متعلق به خانواده بیمار دوم*

والدین خویشاوند درجه ۵ هستند. مادر در حاملگی اول دچار سقط خودبه‌خود شده است. بیمار تنها فرزند خانواده است.

به منظور تشخیص عوارض پوستی در ابتدای بیماری بیوپسی پوست انجام شده بود که ضایعات اسکلرودرموئید گزارش شده بود. با توجه به فنوتیپ مشخص بیماری تشخیص بالینی پروجیریا یا سندرم هوچینسون - گیلفورد مطرح گردید (تصویر ۲).

بررسی عوارضی مانند آرتریواسکلروزعروقی، انسداد عروق کرونر، و کاهش رشد فیبروبلاستی انجام نشد.

به منظور تأیید تشخیص و کشف جهش ژنی با دپارتمان ژنتیک پزشکی بیمارستان کودکان تیمون در شهر مارسی - فرانسه هماهنگی‌های لازم به عمل آمد. پس از ارائه اطلاعات کافی در مورد نحوه انجام بررسی‌های مولکولی و توجیه خانواده در مورد مزیت‌های رسیدن به تشخیص قطعی و دریافت رضایت‌نامه، نمونه خون و بیوپسی پوست در محیط کشت مخصوص تهیه و به مارسی ارسال گردید. با دو روش توالی‌یابی مستقیم (direct sequencing) اگزون‌های ۴، ۵، ۷، ۸، ۹ و ۱۱ و تکثیر اگزون ۱۱ با روش PCR و هضم آن با آنزیم BstXI غربال‌گری جهش‌ها در ژن لامین A/C به عمل آمد.

**الف**

**ب**

**تصویر ۲:** *مربوط به بیمار دوم مبتلا به بیماری هوچینسون گیلفورد*

به فنوتیپ کاملاً مشخص، نشانه‌های پیری، ریزش مو، وضوح عروق پوست سر و کاهش چربی زیرجلدی توجه شود.

مشخص گردید که در اگزون ۱۱ جهش نقطه‌ای در نوکلئوتید شماره ۱۸۲۴ روی داده و سیتوزین به جای تیمین (c.۱۸۲۴ C>T) نشسته است.

**بحث**

سندرم ورنر یک بیماری مغلوب اوتوزومی است و فنوتیپی شبیه به پیری زودرس سگمانتر را درمبتلایان سبب می‌شود. در حالت کلاسیک جهش در ژن ورنر (WRN) بروز می‌کند (۱)، که یکی از اعضای خانواده RecQها (اداره کننده بازشدن دو رشته مولکول DNA یا هلی‌کازها) است. مشابه سندرم بلوم (Bloom's Syndrome) این ژن پروتئینی را رمز می‌کند که وابسته به ATP بوده، و دو رشته مولکول DNA را از هم باز می‌کند. یکی دیگر از وظایف فیزیولوژیک پروتئین ورنرتسهیل در امر بازسازی و ترمیم آسیب‌های وارد به مولکول DNA در خلال سنتز این مولکول در مراحل تقسیم میتوزی است. محل این ژن با استفاده از روش فن‌آوری شبیه‌سازی وضعیتی (Positional cloning) شناسایی شده و بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۸ در جایگاه (۸p۱,۱–p۱,۲) قرار دارد (۱۱).

در بیمار اول ما جهشی در جایگاه ژن ورنر (WRN) وجود نداشت. همان‌طور که اشاره شد به دلیل تشابه فنوتیپی این بیماری با سایر لامینوپاتی‌ها و جهش شناسایی شده در ژن دیگری به نام LMNA در این بیماری‌ها، تصمیم گرفته شد در بیمارانی که بررسی مولکولی برای جهش‌های ژن WRN منفی بود، جهش‌های LMNA مورد کاوش قرارگیرد. در بیمار اول ما جهش در رمز شماره ۵۷ ژن LMNA وجایگزینی اسیدآمینه پرولین به‌جای آلانین در مولکول لامین A/C گزارش گردید(۱).ذکر یک نکته در اینجا ضروری است، و آن اینکه در سندرم ورنرکلاسیک علائم معمولاً خفیف‌تر و دیررس‌تر بوده، در حالی که در بیمارانی که فنوتیپ ورنر آتیپیک را داشتند، سن بروز بیماری زودتر، علائم بیماری شدیدتر، و پیشرفت بیماری هم سریع‌تر بوده است. Hegele (۲۰۰۳) معتقد است که بیماران گزارش شده به عنوان بیماری ورنر آتیپیک احتمالاً یا بایستی به نوع دیررس سندرم پروجیریا یا هوچینسون- گیلفورد مبتلا باشند، یا اینکه مبتلا به بیماری ورنر زودرس باشند، البته وی به تفاوت در ژن‌های جهش یافته در دو گروه بیماران اشاره‌ای نمی‌نماید (۵).

بیمار دوم ما علائم پروجیریا یا بیماری هوچینسون- گیلفورد را داشت. اگرچه ادعا می‌شود این بیماری اسپورادیک است، ولی در مقالات پزشکی خانواده‌هایی گزارش شده‌اند که در آنها چندین فرزند در یک نسل مبتلا بوده‌اند. در واقع در این خانواده‌ها بیماری با تبعیت از الگوی وراثت مغلوب اوتوزومی منتقل می‌شود. در این بیمار از ابتدا جهش‌های ژن LMNAمورد بررسی قرارگرفت و معلوم گردیدکه جهش نقطه‌ای در اگزون ۱۱ ژن Lamin A/C در نوکلئوتید شماره ۱۸۲۴ و جایگزینی سیتوزین به جای تیمین رخ داده (G۶۰۸C) است. این جایگزینی سبب می‌شود یکی از محل‌های مخفی برش ژن(cryptic splice site)، فعال شده و ۵۰ جفت باز از ژن پره لامین A (Pre-Lamin A) حذف گردد.

**نگاهی گذرا به ساختار و عملکرد ژنLMNA**

لامینای هسته سلولی لایه‌های ظریف پروتئینی هستند که دقیقاً درمجاورت لایه داخلی غشاء هسته قراردارند و به صورت یک ساختار شبکه‌ای در می‌آیند. لامین‌ها یک خانواده پلی‌پپتیدی هستند که در دوران تکامل جانداران به شدت محفوظ و بدون تغییر پایدار مانده‌اند. در پستانداران سه نوع لامین A، B، وC شرح داده شده است، که وزن مولکولی آنها ۶۰ تا ۷۸ کیلو دالتون است(۷،۹). لامین A و C از نظر توالی اسیدهای آمینه خیلی شبیه به هم هستند و مطالعات نشان داده است که آنها محصول یک ژن منفرد می‌باشند. ناحیه دارای رمز ژن لامین A/C دارای ۱۲ اگزون است و ۲۴ کیلو باز طول دارد. به دلیل تفاوت در اتصال یا (Alternate Splicing) در اگزون ۱۰ این ژن، دو نوع RNA پیامبرساخته می‌شود. و این دو، پره‌لامین A و لامین C را به کمک ریبوزوم‌ها تولید می‌نمایند (۸). جایگاه ژن LMNA در بازوی بلند کروموزوم ۱ در جایگاه (q۲۱,۳-q۲۱,۲) شناسایی شده است (۱۰).

بیماری‌های متنوعی تاکنون تشخیص داده شده‌اند که با وجود تنوع بالینی و عدم شباهت فنوتیپی علت آنها بروز جهش‌های نامفهوم (Missense Mutations) در ژن LMNA بوده است، به این بیماری‌ها اصطلاحاً لامینوپاتی‌ها گفته می‌شود. بعضی از این بیماری‌ها عبارتند از:

دیستروفی عضلانی وابسته به X نوع امری- دریفوس، کاردیومیوپاتی اتساعی تیپ A۱، دیستروفی عضلانی

کمربندی تیپ B۱ (LGMD۱B)، لیپودیستروفی فامیلی پارسیل، بیماری شارکو - ماری - توث نوع ۲ (CMT۲)، دیسپلازی مانديبولو - آکرال و پروجیریا (بیماری هوچینسون- گیلفورد)

سؤال مهم این است که چرا و چگونه این جهش‌ها این همه بیماری با تنوع فنوتیپی را سبب می‌شوند؟

در پاسخ به این سؤال دو مدل پیشنهاد شده است:

اول اینکه جهش‌های ژن LMNA سبب دگرگونی‌های وسیع در ساختمان هسته شده که‌منجر به ناپایداری سلول‌ها و آتروفی نسجی می‌شود. و دوم اینکه لامین A و لامین C اجزاء هسته‌ای متعددی را که وظیفه آنها جلوگیری از بروز بیماری است تنظیم می‌نمایند. به همین دلیل دامنه فنوتیپ حاصل ازجهش‌های متفاوت، برحسب این که کدام واکنش را مختل نماید فرق خواهدکرد(۱).

سؤال بعدی این است که چه رابطه‌ای بین جهش در ژن LMNA و فنوتیپ پیری زودرس وجود دارد؟

احتمال اول این است که در ناقلین جهش ژن LMNA عملکرد ژن WRN دچار اختلال می‌شود. و احتمال دوم این که در مبتلایان و ناقلین جهش ژن LMNA عملکرد ژن و پروتئین رتینوبلاستوم دچار اختلال می‌شود. معلوم شده است که لامینA/C یک پروتئین اتصال دهنده پروتئین رتینوبلاستوم است، و این واکنش برای پایداری پروتئین رتینوبلاستوم ضروری است. و باز مشخص شده است که همین واکنش در محیط کشت سلولی، از پیری سلول‌ها جلوگیری می‌کند. جهش در ژن LMNA به دلیل اختلال در واکنش اتصال پروتئینی یاد شده، برنامه پیری پیش‌رس سلولی را تشدید می‌نماید (۱).

در برخی پژوهش‌ها جهش‌های نقطه‌ای مشابه را در مبتلایان به پروجیری کشف نموده‌اند.همچنین با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بر علیه مولکول‌های Lamin A/C، Lamin A، و Lamin B نشان داده شده است که شکل و اندازه هسته سلول‌ها در این بیماری به شدت تغییر کرده، همچنین غشاء هسته پاره شده ومحتویات کروماتینی آن به خارج از هسته نشت می‌نماید (۲،۳،۴).

**مشاوره ژنتیک**

از آنجا که بیماری ورنر با وراثت مغلوب اوتوزومی منتقل می شود، ابتلای یک فرزند به این معنی است که در هر بارداری ۲۵ درصد خطر تکرار وجود دارد. اگرچه معمولاً تصور می‌شود پروجیریا اسپورادیک است، ولی احتمال تکرار آن با تبعیت از الگوی وراثت مغلوب اوتوزومی وجود دارد. بنابراین برای دست یافتن به تشخیص قطعی انجام تست‌های مولکولی در هر دو بیماری ضرورت دارد. اگر جهش بیماری در خانواده معلوم گردیده باشد، می‌توان از روش‌های تشخیص قبل از تولد در نمونه‌های به دست آمده از جنین با روش آمنیوسنتز یا CVS سود برده و خانواده را از سلامت یا بیماری جنین آگاه نمود. در مورد بیماران معرفی شده در این مقاله در خانواده بیمار دوم که بیمار مبتلا به پروجیریا داشتند، در حاملگی سوم مادر آمینوسنتز انجام و از نظر جهش بررسی انجام شد که جنین سالم بود و حاملگی به سلامت تا پایان پیش رفت و نوزادی سالم به دنیا آمد.

## نتیجه‌گیری

دو مورد بیماری بسیار نادر ژنتیکی پروجیروئید در دو بیمار ایرانی گزارش شد. مورد اول خانم ۲۴ساله‌ای می‌باشد که بیماری او از سن ۱۳ سالگی شروع شده و سیر پیش‌رونده و قهقرایی داشته است. رشد جسمی بیمار مختل بوده، ولی از نظر ذهنی مشکلی نداشت. نشانه‌های پوستی، کاهش چربی زیرجلدی، تغییرات شبیه اسکلرودرمی موضعی، چروکیدگی و خشکی پوست، برجستگی و وضوح عروق زیرجلدی، ریزش تدریجی موی سر و ابروها، علائم پیری زودرس، و گرفتاری قلبی به شکل کاردیومیوپاتی اتساعی از نظر بالینی بیماری ورنر را برای این بیمار مطرح کردند. بیمار دوم پسر ۶ ساله‌ای بود که نشانه سندرم پیری زودرس یا پروجیری را به طور تیپیک داشت.

به منظور رسیدن به تشخیص مولکولی قطعی در دو مرکز تحقیقاتی (بیمارستان کودکان تیمون در مارسی فرانسه و دپارتمان آسیب شناسی دانشگاه جرج واشنگتن ایالات متحده آمریکا) برای این دو بیمار بررسی مولکولی انجام و در هر دو آنها جهش درژن LMNA کشف گردید. جهش ژنی در بیمار ورنری عبارت بود از تبدیل رمز شماره ۵۷ از GCA که اسید آمینه آلانین را کد می‌کند به CCA که رمز اسید آمینه پرولین است. بنابراین در محل اسید آمینه شماره ۵۷ در پروتئین لامین A/C، پرولین به جای آلانین نشسته است(A۵۷P).جهش ژنی در مورد بیمار

مبتلا به سندرم هوچینسون- گیلفورد جهش نقطه‌ای در نوکلئوتید شماره ۱۸۲۴ در اگزون ۱۱ و جایگزین شدن سیتوزین به جای تیمین (c.۱۸۲۴ C>T) بود.

در حال حاضر با توجه به پیشرفت‌های به دست آمده در زمینه تشخیص مولکولی بیماری‌های ژنتیکی، تشخیص جهش‌های ژنتیکی این بیماری‌ها به سهولت در دسترس است. با انجام این تست‌ها هم تشخیص بالینی تأیید می‌شود و هم می‌توان با اتکاء به این اطلاعات مشاوره‌های ژنتیکی دقیق‌تری را به خانواده‌های درگیر ارائه و برای تشخیص قبل از تولد درحاملگی‌های در معرض خطر اقدام نمود.

**سپاسگزاری**

از دو بیمار معرفی شده و خانواده‌های محترم آنها به دلیل حوصله و همکاری‌هایی که به عمل آوردند، از سرکار خانم دکتر پروین منصوری استاد محترم پوست دانشگاه تهران به خاطر بررسی بیمار اول از نظر بالینی و پیشنهاد تشخیص بالینی بیماری ورنر، از گروه دکتر نیکولاس لوی در بخش ژنتیک پزشکی بیمارستان کودکان تیمون مارسی به دلیل بررسی مولکولی مورد پروجیریا، و از گروه دکتر جرج مارتین در دانشگاه جرج واشنگتن به دلیل بررسی مولکولی مورد ورنر آتیپیک و همچنین از آقای رضا شفقتی برای کمک در انجام کارهای گرافیکی بسیار ممنون و سپاسگزاریم.

## *Summary*

### Progeroid Syndrome and Mutation in LMNA Gene: Report of Two Cases from Iran

Shafeghati Y., PhD.,[1] Levy N., PhD.[2] and Martin G.M., PhD.[3]

1. Assistant Professor, Genetics Research Center, University of Welfare Sciences and Rehabilitation, Tehran, Iran 2. Professor of Medical Genitics, Department of Medical Genetics, Timone Medical. School, Marseille Cedex, France 3. Professor of Pathology, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA, USA

*Two Iranian cases with very rare progeroid syndrome are reported. The first is a 24-year-old girl who has been healthy till her 13th birthday. From that time she has been suffering from a progressive generalized and multi-systemic illness. The cardinal clinical findings were growth retardation, subcutaneous fat loss, skin dryness and wrinkling, scattered focal sclerodermoid-like changes, prominence of superficial vessels, gradual loss of scalp hair and eyebrows and cardiac involvement in the form of dilated cardiomyopathy. All the above findings were suggestive of precocious ageing and the clinical diagnosis of Werner syndrome. The second case is a 6-year-old boy with typical clinical findings of Progeria or Hutchinson-Gilford syndrome. The diagnoses were confirmed by molecular analysis of the samples in Washington and Marseille.In the first case there was no molecular abnormality in Werner's gene(WRN), but there was a mutation in the LMNA gene. The mutation was substitution of C to G in codon number 57, and the codon GCA (alanine) changed to CCA (proline). So, in the codon 57 of the protein Lamin A/C proline had replaced alanine (A57>P). The mutation in the second case (Progeria=Hutchinson-Gilford syn.) was a point mutation at the exon 11 of Lamin A/C protein resulting in the replacement of thymine by cytosine in the nucleotide number 1824(1824C>T). The importance of lamins and the mechanism and pathogenesis of progeroid syndromes are discussed briefly.*

***Key Words:*** *Progeria, Hutchinson-Gilford syndrome, Werner's syndrome, Lamin A/C, Laminopathy, Precocious ageing*

*Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2005; 12(1): 66-73*

## *References*


1. Chen L, Lee L, Kudlow B.A, *et al.* LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet* 2003; 362(9382): 440-5.
2. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, *et al.* Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 2003; (5628): 2055.
3. Eriksson M, Brown W.T, Gordon L.B, *et al.* Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2003; 423(6937): 293-298.
4. Genschel J and Schmidt H.H.J. Mutations in the LMNA gene encoding lamin A/C. *Hum Mutat* 2000; 16(6): 451-9.
5. Hegele R.A. Drawing the line in progeria syndromes. *Lancet* 2003; 362(9382): 416-417.
6. International Registry of Werner Syndrome. Available at http://www. pathology. washington. edu/research/ werner/ registry/ frame2.html
7. Krohne G and Benavente R. The nuclear lamins: a multigene family of proteins in evolution and differentiation. *Exp Cell Res* 1986; 162(1): 1-10.
8. Lin F and Worman H.J. Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *J Biol Chem* 1993; 268(22): 16321-6.
9. Mc Kusick V. (chief editor) Lamin A/C. LMNA: OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man.
10. Wydner K.L, McNeil J.A, Lin F, Worman H.J and Lawrence J.B. Chromosomal assignment of human nuclear envelope protein genes LMNA, LMNB1, and LBR by fluorescence in situ. *Genomics* 1996; 32(3): 474-8.
11. Yu C.E, Oshima J, Fu Y.H, *et al.* Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996; 272(5259): 258-262.