



آزمایشگاه پاتوبیولوژی نور

آزمایشگاه ژنتیک پزشکی نوران

اختلالات کروموزومی

Chromosomal abnormalities



آزمایشگاه ژنتیک پزشکی نوران
NOORAN Medical Genetics Lab

تلفن: ۶۶۹۱۱۷۰۴ - ۶۶۹۱۱۷۰۵

تهران، بلوار کشا ورز
بین جمالزاده و کارگر شمالی
پلاک 95

Nooran Genetic Lab.
No. 95, Between Jamalzadeh & Kargar
Shomali, Keshavarz Blv
Tel: 021-66911705
Fax: 021-66911704

نحوه آزمایش QF-PCR

۱. مشاوره ژنتیک و راهنمایی در خصوص روش QF-PCR و یا سیتوژنتیک معمولی با توجه به مشاوره ژنتیک و درخواست پزشک.

۲. تماس خانواده با آزمایشگاه جهت تعیین وقت برای اخذ نمونه جنینی (پرزه‌های جفتی یا آمیون)

یادآوری: چنانچه پزشک فقط درخواست QF-PCR کرده باشد و کشت کروموزومی لازم نباشد؛ نیاز به مقدار کم (در حدود ۱۰ میلی لیتر) از مایع آمیون است. (آمینوسینتز از هفته ۱۴ بارداری به بعد توصیه می‌شود) تجربه ما نشان می‌دهد که آلودگی به خون مادر معمولاً مشکلی ایجاد نمی‌کند. حتی با این روش می‌توان از هفته ۱۰ باردای به بعد از پرزه‌های جنینی نمونه برداری انجام داده و وضعیت ژنتیکی جنین را در همان اوایل بارداری مشخص نمود.

۳. مراجعه به آزمایشگاه جهت اخذ نمونه جنینی

۴. انجام آزمایش کروموزومی با روش QF-PCR (در حدود ۴-۵ روز کاری زمان لازم دارد. توجه داشته باشید در مواردی لازم است این آزمایش روی همان نمونه تکرار شود. بنابراین ممکن است جواب آزمایش در مدت ۵-۶ روز آماده شود).

باید توجه داشته باشیم که QF-PCR بصورت اختصاصی کروموزوم‌های خاصی را مورد بررسی قرار می‌دهد؛ بنابراین ۲-۳ درصد احتمال وجود دارد که مثبت بودن تست‌های غربالگری و سونوگرافی بعلت نقص در کروموزوم‌های دیگر باشد. در این مورد QF-PCR قادر به تشخیص نخواهد بود، از این رو بررسی کل کروموزوم‌های جنین به دنبال QF-PCR توصیه می‌شود.

تکنیک مولکولی است که در آن قطعات اختصاصی تکثیر یافته از DNA نمونه جنین، آنالیز می‌شوند. QF-PCR موارد شایع ناهنجاری شامل کروموزوم X, Y, 13, 18, 21 را مورد بررسی قرار می‌دهد.

دقت روش کاریوتایپ برای تشخیص اختلالات عددی کروموزومی ۹۹/۴ درصد و دقت روش QF-PCR حدود ۹۹/۳ درصد می‌باشد.

آزمایش QF-PCR به چه افرادی توصیه می‌شود؟

بررسی کروموزومی نمونه جنینی برای خانم‌هایی که احتمال اختلال کروموزومی در آن‌ها بیشتر است، توصیه می‌شود از جمله:

۱. سن بالای ۳۵ سال در هنگام بارداری
۲. جواب آزمایشات حین بارداری (موسوم به تست سه گانه یا چهارگانه) مشکوک به وجود اختلال کروموزومی باشد.
۳. جواب سونوگرافی حین بارداری مشکوک به اختلال کروموزومی در جنین باشد.
۴. داشتن فرزندان مبتلا به اختلال کروموزومی (زنده یا فوت‌شده)
۵. درخواست آزمایش کروموزومی حین بارداری توسط پزشک خانم‌هایی که داوطلب انجام این نوع آزمایش هستند و برای بررسی بیماری دیگری نیز اقدام به دادن نمونه جنینی کرده‌اند. لزومی به گرفتن نمونه جنینی مجدد ندارند.

آزمایش QF-PCR

آزمایش QF-PCR یک تست تشخیص تکمیلی و همسو با تست‌های غربالگری و کاریوتایپ می‌باشد. تشخیص اختلالات کروموزومی جنین در دوران بارداری با استفاده از پرزه‌های جنینی و آمینوسنتز امکان پذیر است.

در تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی قبل از تولد که با کشت سلولی و تعیین کاریوتایپ انجام می‌شود، حدود ۱۴ تا ۲۱ روز زمان لازم است اما در بررسی از طریق QF-PCR در حدود ۴-۵ روز کاری بعد از نمونه‌گیری پرزه‌های جنینی (CVS) یا مایع آمنیوتیک مشخص می‌شود و می‌توانید مطمئن شوید که آیا جنین مبتلا به ناهنجاری‌های عددی کروموزوم می‌باشد یا خیر. در کشور ما متأسفانه اکثر خانم‌ها در اواخر سه ماهه سوم بارداری برای تشخیص ناهنجاری‌های جنین مراجعه می‌کنند (به گونه‌ای که بیشترین موارد از هفته ۱۶ به بعد به آزمایشگاه ژنتیک معرفی شده‌اند). با توجه به اینکه بعد از پایان هفته ۱۸ بارداری اجازه سقط قانونی داده نمی‌شود؛ بنابراین سرعت بالای آزمایش بسیار مهم است. از طرف دیگر دو تا سه هفته انتظار برای آگاهی از نتیجه آزمایش برای مادران طاقت فرسا می‌باشد. تعیین کاریوتایپ جنین حداقل به دو تا سه هفته زمان نیاز دارد، در حالی که نتیجه QF-PCR در مدت زمان کوتاهی آماده می‌شود. روش QF-PCR یک





اختلالات عددی کروموزومی

هر انسان سالم ۲۳ جفت کروموزوم دارد در هر جفت کروموزوم یکی از آن‌ها از مادر و دیگری از پدر به ارث می‌رسد. ناهنجاری‌های کروموزومی نتیجه تغییر در تعداد یا ساختار کروموزوم‌ها بوده که از علل مهم ایجاد نقص‌های مادرزادی به شمار می‌روند.

شایعترین آن‌ها اختلال در تعداد کروموزوم‌های ۲۱، ۱۳، ۱۸ و کروموزوم‌های جنسی X و Y می‌باشند.

تریزومی ۲۱ که عامیانه مونگولیسم نامیده می‌شود، شایعترین علت عقب‌ماندگی ذهنی در کودکان می‌باشد. افراد مبتلا یک کروموزوم ۲۱ اضافی دارند و قابل درمان نمی‌باشد. تحقیقات نشان می‌دهد که سن بالای مادر در ایجاد این بیماری نقش دارد. در ۹۹٪ مواد تریزومی ۲۱، پدر و مادر سالم بوده ولی در زمانی که سلول‌های جنسی پدر یا مادر تشکیل شده سلول مورد نظر واجد یک کروموزوم ۲۱ اضافه بوده است و چنانچه چنین سلولی در تشکیل جنین شرکت کند جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ خواهد شد. در ۱٪ موارد تریزومی ۲۱، بعد از تشکیل نطفه، ناهنجاری ژنتیکی اتفاق می‌افتد. بیماران مبتلا به سندرم داون می‌توانند طول عمر طبیعی داشته باشند.

مبتلیان به تریزومی کروموزوم ۱۸ (سندرم ادوارد) اکثراً در سه ماهگی بعد از تولد از بین می‌روند ولی بعضی از آن‌ها تا پنج سال هم زنده می‌مانند. علائم این تریزومی شامل مغز کوچک، عقب افتادگی ذهنی، کری، پایین بودن

موضع گوش‌ها، گره‌شدن شست‌ها می‌باشند، اکثر بیماران دارای ناهنجاری‌های قلبی می‌باشند.

تریزومی ۱۳ (سندرم پاتو) ناشی از وجود یک کپی اضافه از کروموزوم ۱۳ است. این کپی اضافه سبب ناهنجاری‌های ذهنی، جسمی و نقایص قلبی برای نوزاد می‌شود. بروز این سندرم نسبت به سایر تریزومی‌ها (سندرم داون و سندرم ادوارد)، نادرتر است.

تریزومی کروموزوم‌های جنسی معمولاً مشکلات عمده فیزیکی ایجاد نمی‌کنند؛ سندرم‌های زیر شناخته شده‌ترین سندرم‌های همراه با اختلالات کروموزوم‌های جنسی هستند.

سندرم ترنر، یک بیماری ژنتیکی در زنان می‌باشد که معمولاً به جای دو کروموزوم جنسی X دارای یک کروموزوم جنسی می‌باشند. علائم بالینی بسیار متفاوت است؛ ولی می‌توان به کوتاهی قد در دوران بلوغ، فقدان یا تأخیر بروز صفات ثانویه جنسی، کاهش قدرت یادگیری، اختلال در قاعدگی و ناباروری به عنوان شاخص‌ترین علائم بالینی اشاره نمود.

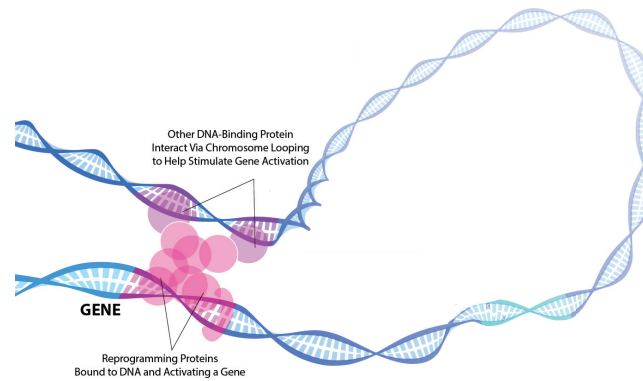
سندرم کلاین فلتر یک بیماری ژنتیکی در مردان است که معمولاً دارای یک کروموزوم جنسی (X) اضافه هستند. (47,XXY) ممکن است فرد مبتلا به سندرم کلاین فلتر تا بلوغ شناسایی نشود. علامت اصلی این بیماری رشد ناکافی بیضه‌ها و در نهایت ناباروری می‌باشد. علائم دیگر شامل بلندی قد، بزرگ بودن پستان‌ها، فقدان یا تأخیر در بلوغ، عدم رویش موهای مردانه و کاهش یادگیری می‌باشد.

سندرم XYY مردانی هستند که یک کروموزوم Y اضافه دارند. این مردان رفتارهای ضد اجتماعی بیشتری خواهند داشت. این مردان بلند قد (بیشتر از ۱۸۵ سانتی متر)، و اغلب دارای اختلالات شخصیتی هستند.

سندرم XXX زنانی هستند که یک X اضافه دارند. این زنان نازا نبوده و فنوتیپ خاصی را از خود نشان نمی‌دهند. اما هر

چه مقدار کروموزوم‌های X اضافی بیشتر شود احتمال عقب ماندگی ذهنی و ناهنجاری‌های مادرزادی مثل دستگاه تناسلی غیرطبیعی هم بیشتر می‌شود.

جهت غربالگری اختلالات کروموزومی مربوط به کروموزوم‌های 21,13,18,X,Y آزمایشاتی بصورت روتین به زنان باردار در هفته‌های مختلف بارداری توصیه می‌شود که در زیر به تفصیل توضیح داده شده است.



غربالگری سه ماهه اول بارداری (دابل مارکر)

غربالگری سه ماهه اول بارداری یک تست ترکیبی شامل آزمایش خون مادر و سونوگرافی است. غربالگری سندرم داون در سه ماهه اول بین هفته ۱۱ تا ۱۴ بارداری قابل انجام بوده و به وسیله آن ریسک تریزومی ۲۱، تریزومی ۱۳ و ۱۸ محاسبه می‌گردد.

این روش از آزمایش خون و انجام سونوگرافی تشکیل شده است. در آزمایش خون دو ماده PAPP-A و Free hCG در خون مادر اندازه گیری می‌شود. در بررسی سونوگرافی، ضخامت NT (Nuchal Translucency) پشت گردن جنین اندازه‌گیری می‌شود.

در غربالگری سه ماهه اول بارداری قدرت تشخیص سندرم داون در حدود ۸۴٪ است.

غربالگری سه ماهه دوم بارداری (کوآدمارکر)

این غربالگری که کوآدمارکر یا کوآدراپل نامیده می‌شود؛ برای غربالگری سندرم داون، تریزومی ۱۸ و نقایص لوله عصبی (ONTD) و سندرم SLO انجام می‌شود. در این تست چهارماده آلفاتوپروتئین، استریول آزاد، hCG و Inhibin A در خون مادر اندازه‌گیری می‌شوند.

این تست معمولاً بین هفته ۱۵ تا ۲۰ بارداری انجام می‌گردد، اما بهترین زمان انجام آن هفته‌های ۱۵ تا ۱۸ بارداری است؛ با توجه به اینکه مجوز قانونی جهت سقط جنین‌هایی که دچار مشکل هستند، تا پایان هفته ۱۸ بارداری صادر می‌شود؛ بنابراین توصیه می‌شود این تست در هفته ۱۵ بارداری انجام گیرد تا در صورتی که جواب آزمایشات غیر طبیعی گزارش شد زمان کافی برای انجام تست‌های تکمیلی (آمניوسنتز و CVS) وجود داشته باشد. چون مدت زمان لازم برای تست‌های تکمیلی ۳ هفته می‌باشد.

غربالگری IPS

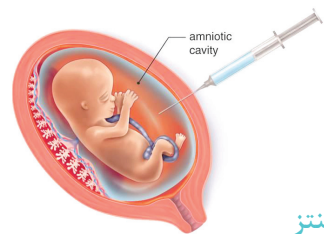
بر اساس تحقیقات انجام شده IPS مؤثرترین روش غربالگری سندروم داون است. در این روش نتایج حاصله از مارکرهای سه ماهه اول و دوم بارداری در کنار هم مورد بررسی قرار می‌گیرند و میزان ریسک نهایی با قدرت تشخیص بالاتر گزارش می‌شود. از مزایای این روش می‌توان به پایین بودن مثبت کاذب این تست و قدرت تشخیص بالای آن (حدود ۹۲٪) اشاره کرد.

■ اگر نتیجه تست مثبت بود چه اتفاقی می‌افتد؟

چنانچه آزمون غربالگری فردی مثبت گردید تست‌هایی وجود دارد که نقص جنین را به طور یقین رد یا تأیید می‌نماید. این تست‌ها شامل CVS و آمنیوسنتز می‌باشد. این تست‌های تشخیصی دارای ۰/۵ تا ۲ درصد ریسک سقط می‌باشند. نمونه سلول‌های زنده گرفته شده از CVS یا آمنیوسنتز برای بررسی و مطالعه کروموزومی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی جنینی (CVS):

در این عمل از پرزهای جفتی نمونه‌برداری می‌شود که این پرزها در آینده جفت را می‌سازند. CVS در اوایل بارداری و بین هفته‌های ۹ تا ۱۱ انجام می‌گیرد. نمونه‌گیری از طریق وارد نمودن سوزن به دیواره شکمی و با بی‌حسی موضعی انجام می‌شود، این سوزن از طریق سونوگرافی هدایت می‌شود. سپس نمونه پرزهای کوریونی جهت کشت و بررسی کروموزومی مورد استفاده قرار می‌گیرند.



آمنیوسنتز

آمنیوسنتز روشی برای تشخیص بیماری‌های جنین قبل از تولد است. کیسه آمیون کیسه‌ای است شبیه یک بالون که جنین را احاطه کرده و داخل این کیسه از مایع آمیون پر شده و جنین در آن شناور است. مایع آمیون به عنوان ضربه‌گیر عمل می‌کند و از چسبیدن جنین به دیواره رحم جلوگیری کرده و حرکات جنین را امکان‌پذیر می‌کند. داخل این مایع سلول‌های جنینی وجود دارد. این سلول‌ها حاوی اطلاعات ژنتیکی مهم جنینی می‌باشد.

در این روش که در حوالی هفته‌های ۱۴ الی ۲۰ بارداری انجام می‌شود، پس از مشخص شدن سن جنین، ضربات قلب، محل جفت و میزان حجم آمیون با کمک سونوگرافی، ویساز بی‌حسی موضعی، محل مناسب برای انجام نمونه‌گیری انتخاب می‌شود. از این روش نیز برای تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی و بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی که شایع‌ترین آن‌ها سندرم داون، تریزومی ۱۸ و تریزومی ۱۳ است استفاده می‌شود.