BRIEF REPORT

The Prevalence of Inherited Microcephaly in Autosomal Recessive Diseases Resulted from Consanguineous Marriage in Ahvaz, Iran

Zahra Sadeghi[1],
Ali Mohammad Foroughmand[2],
Gholamreza Mohammadian[3]

[1] PHD Student in Genetics, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran
[2] Associate Professor, Department of Genetics, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Iran
[3] Ahvaz Welfare Organization, Ahvaz, Iran

(Received June 20, 2015 Accepted November 15, 2015)

Abstract

Background and purpose: Microcephaly is reduced head circumference more than two standard deviation below the mean for the age and sex. Genetic microcephaly disorder is divided into two categories; isolated and syndromic microcephaly. The incidence of autosomal recessive primary microcephaly in consanguineous population is more than that in non-consanguineous population. So far, few studies are conducted on the common genes in microcephaly in Iran. The present study, reveals the necessity to study, and implementing programs for genetical and clinical prenatal diagnosis.

Materials and methods: In this study, the records of more than 1500 families participating in genetic counseling (2003-2014 in Ahvaz Welfare Organization) were used. Depending on the type of disease and drawn pedigree, the frequency of isolated microcephaly was calculated among autosomal recessive patients. Data was analyzed applying Chi-square test.

Results: Microcephaly and isolated microcephaly were observed in 5.51% and 3.29% of autosomal recessive patients, respectively. The risk of isolated microcephaly in non-Arab ethnic was 3.56 times more than the risk in Arab ethnic. The risk of isolated microcephaly in double first cousin and first cousin offspring was 4.44 times more than the risk of it in the first cousin once removed and other consanguineous marriages offsprings.

Conclusion: Consultation for risk of isolated microcephaly is more necessary in non-Arab ethnic and in double first cousin and first cousin offspring.

Keywords: prevalence, microcephaly, autosomal recessive diseases

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(134): 345-350 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و پنجم شماره ۱۳۴ اسفند سال ۱۳۹۴ (۳۵۰-۳۴۵)

شیوع میکروسفالی ارثی در بیماری‌های اتوزوم مغلوب ناشی از ازدواج‌های فامیلی در اهواز

زهرا صادقی[۱]
علی محمد فروغمند[۲]
غلامرضا محمدیان[۳]

چکیده

سابقه و هدف: کاهش دور سر بیش از ۲ انحراف معیار نسبت به سن و جنس، میکروسفالی قلمداد می‌شود. اختلال میکروسفالی ژنتیکی به دو دسته میکروسفالی ایزوله و سندرومی تقسیم می گردد. شیوع میکروسفالی اولیه اتوزوم مغلوب در جمعیت‌های همخون بیش‌تر ازجمعیت غیر همخون است. با وجود اهمیت میکروسفالی، تاکنون مطالعات چندانی بر ژن‌های رایج میکروسفالی در ایران صورت نگرفته است. این مطالعه، ضرورت مطالعه، و ارائه راه‌کارهای بالینی و ژنتیکی جهت تشخیص پیش از تولد میکروسفالی را روشن‌تر می گرداند.

مواد و روش‌ها: در این بررسی پرونده، بیش از ۱۵۰۰ خانواده که طی سال های ۹۳-۸۲ برای مشاوره به مرکز ژنتیک بهزیستی اهواز مراجعه کرده بودند، مطالعه شد. با توجه به نوع بیماری و شجره رسم شده، فراوانی میکروسفالی ایزوله در میان بیماران اتوزوم مغلوب محاسبه گردید. باانجام آزمون مربع کای، بررسی‌های آماری انجام شد.

یافته‌ها: در ۵/۵۱ درصد بیماران اتوزوم مغلوب، میکروسفالی و در ۳/۲۹ درصد بیماران اتوزوم مغلوب، میکروسفالی ایزوله مشاهده شد. احتمال ابتلا به میکروسفالی ایزوله در قومیت‌های غیرعرب ۳/۵۶ برابر قومیت عرب و احتمال تولد مبتلا به میکروسفالی ایزوله در ازدواج‌های با نسبت خویشاوندی درجه دو (عموزاده و خاله زاده توأمان یا دوگانه) و درجه سه (عموزاده یا خاله زاده)، ۴/۴۴ برابر ازدواج‌های با نسبت خویشاوندی درجه ۴ به بعد محاسبه شد.

استنتاج: مشاوره پیرامون خطر ابتلا به میکروسفالی ایزوله باید در قومیت‌های غیرعرب نسبت به قومیت عرب و نیز در ازدواج‌های با نسبت خویشاوندی درجه دو و سه نسبت به ازدواج‌های با نسبت خویشاوندی درجه چهار به بعد مدنظر قرار گیرد.

واژه های کلیدی: شیوع، میکروسفالی، بیماری¬های اتوزوم مغلوب

مقدمه

کاهش دور سر بیش از ۲ انحراف معیار نسبت به سن و جنسف میکروسفالی قلمداد می‌شود(۱، ۲). شواهد اخیر احتمال می‌دهد که میکروسفالی یک اختلال اولیه میتوز در بافت عصبی است(۳). لذا مغز و به تبعیت آن جمجمه بیماران کوچک‌تر از اندازه نرمال جامعه می‌شود(۴). اختلال میکروسفالی ژنتیکی می‌تواند به دو دسته سندرومی (همراه با سایر علایم و بیماری‌ها) و غیرسندرومی (ایزوله) و نیز دو دسته میکروسفالی اولیه

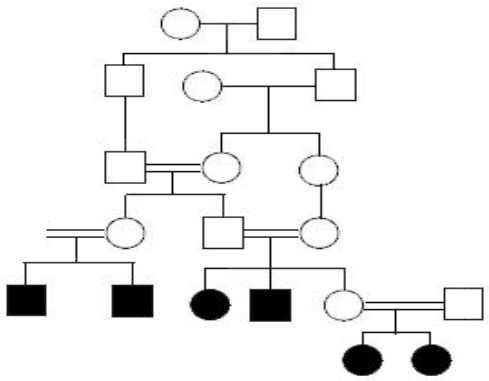
مولف مسئول: زهرا صادقی- تهران: پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری
E-mail: sadeghi.zahra23@yahoo.com
۱. دانشجوی دکتری ژنتیک، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران
۱. دانشیار، گروه ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران، ایران
۲. مرکز ژنتیک بهزیستی اهواز، اهواز، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۳/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۴/۸ تاریخ تصویب : ۱۳۹۴/۸/۲۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

(حاصل کاهش رشد مغز و غیرپیشرونده) و میکروسفالی ثانویه (حاصل آسیب مغزی) تقسیم گردد. فاکتورهای ژنتیکی و محیطی (مثل مراقبت ناکافی دوران بارداری) هر دو بر میکروسفالی مؤثرند(۸،۳-۵). بیش‌تر میکروسفال‌های اولیه‌ی اتوزوم مغلوب[1] (MCPH) وزن، قد و ظاهر نرمال داشته و آنالیز کروموزومی و اسکن مغزی نرمال دارند(۹،۸). شیوع میکروسفالی اولیه از ۱/۳ تا ۱۵۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر بسته به نوع جمعیت و جمعیت‌های هم‌خون متغیر است. MCPH در آسیایی‌ها و عرب‌ها بیش‌تر از سفیدپوستان است. وقوع میکروسفالی در جمعیت‌های هم‌خون بیش‌تر است(۱،۱۰،۱۱). MCPH هتروژنیتی نشان می‌دهد و تا به حال همراهی ۱۲ لوکوس (MCPH1-MCPH12) با این اختلال گزارش شده است(۱۲). ژن‌های میکروسفالی که حامل موتاسیون‌های بیماری هستند، به ترتیب microcephalin، WDR62، CDKSRAP2، CASCS، ASPM، CENPJ، STIL، CEP135، CEP152، ZNF335، PHC1، CDK6 می‌باشد(۳). هدف از این بررسی تعیین فراوانی میکروسفالی ایزوله در مراجعین به مرکز ژنتیک بهزیستی اهواز در سال‌های ۹۳-۸۲ و ارتباط آن با برخی عوامل دیگر است. با تعیین فراوانی این بیماران ضرورت مطالعه و سرمایه‌گذاری بر این بیماری مشخص می‌گردد.

مواد و روش ها

در این مطالعه،پرونده بیش از ۱۵۰۰ خانواده که در سال‌های ۹۳-۸۲، برای مشاوره ژنتیک به مرکز ژنتیک بهزیستی اهواز مراجعه کرده بودند، بررسی شدند. در این مطالعه بیماری‌های مختلف ناشی از ازدواج‌های فامیلی بررسی شد. در ابتدا با توجه به نوع بیماری، الگوهای توارث رایج آن بیماری بررسی می‌شد، بنابراین احتمال تعدادی از الگوها مثلاً هلندریک یا میتوکندریایی و یا .... با توجه به نوع بیماری رد می‌گردید؛ سپس با توجه به شجره خانوادگی رسم شده، از میان الگوهای رایج آن بیماری، الگوی توارث بیماری سنجیده و انتخاب می‌گردید. بدین ترتیب، بیماری‌های با الگوی توارث اتوزوم مغلوب انتخاب و فراوانی بیماران میکروسفال با الگوی توارث اتوزوم مغلوب در میان آن‌ها محاسبه گردید. تشخیص مبتلا بودن افراد به میکروسفالی قبلاً با توجه به اندازه دور سر و مقایسه با استاندارد انجام گرفته بود. در تصویر شماره ۱ شجره یک خانواده با این اختلال رسم شده است. در محاسبات، بیماران این شجره سه دختر و سه پسر در نظر گرفته شد. در این شجره ویژگی‌های توارث اتوزوم مغلوب به چشم می‌خورد. سپس با استفاده از نرم افزار SPSS آزمون مربع کای، برای دو گروه بیمار سندرومی و غیرسندرومی انجام و مبتلایان از نظر توزیع قومیتی، نوع ازدواج خویشاوندی و جنسیت مقایسه گردیدند.



تصویر شماره ۱: شجره یک خانواده با اختلال میکروسفالی

یافته ها و بحث

پس از مطالعه بیش از ۱۵۰۰ پرونده، در میان ازدواج‌های فامیلی، تعداد ۱۷۶۰ بیمار با الگوی توارث اتوزوم مغلوب (Autosomal Recessive-AR) به دست آمد که ۹۷ نفر میکروسفال بودند (جدول شماره ۱). فراوانی بیماران میکروسفالی ۵/۵۱ درصد و فراوانی مبتلایان به میکروسفالی ایزوله ۲۹ /۳ درصد بیماران اتوزوم مغلوب محاسبه شد. محاسبات آماری ارتباطی میان جنسیت و نوع بیماری (ایزوله یا سندرومی) را نشان نداد.

1. Autosomal recessive primary microcephaly

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

جدول شماره ۱: جدول فراوانی بیماران میکروسفالی

بیماران میکروسفال / جنس	ایزوله	سندرومی	میکروسفالی	بیماران AR	سطح معنی داری
دختر	۳۲	۲۳	۵۵	۸۶۰	
پسر	۲۶	۱۶	۴۲	۹۰۰	
مجموع	۵۸	۳۹	۹۷	۱۷۶۰	۰/۷۱۱
فراوانی در کل بیماران AR	۳/۲۹ درصد	۲/۲۱ درصد	۵/۵۱ درصد	۱۰۰ درصد	

*در محاسبات مربوط به OR قومیت عرب مرجع در نظر گرفته شده است.

در جدول شماره ۲ محاسبه نسبت شانس (Odd Ratio-OR) با فاصله اطمینان ۹۵ درصد جهت مقایسه قومیت مبتلایان، احتمال ابتلا به بیماری میکروسفالی ایزوله در قومیت‌های غیرعرب ۳/۵۶ برابر احتمال ابتلا در قومیت عرب نشان داد. در مطالعه فروغمند و همکاران نیز فراوانی مبتلایان به ناشنوایی در افراد غیرعرب نسبت به مبتلایان عرب قابل توجه و فراوانی اغلب انواع ازدواج‌های خویشاوندی در جمعیت غیرعرب بیش‌تر از عرب است(۱۳). به نظر می‌رسد همان‌طورکه برخی بیماری‌ها هم چون تایساکس، گاشر و نایمن- پیک در بین یهودیان اشکنازی رایج‌تر است(۱۴)، برخی بیماری‌های اتوزوم نهفته هم چون میکروسفالی ایزوله به خاطر فراوانی ازدواج‌های خویشاوندی در قومیت‌های غیر عرب خوزستان شایع‌تر باشد. در جدول شماره ۳ نیز بیماران ایزوله و سندرومی از نظر توزیع نسبت خویشاوندی والدین با هم مقایسه شدند. محاسبه نسبت شانسنشان داد احتمال تولد فرزند مبتلا به میکروسفالی ایزوله در ازدواج‌های با نسبت خویشاوندی درجه دو[1] و سه[2]، ۴/۴۴ برابر احتمال تولد فرزند مبتلا به آن در ازدواج‌های با نسبت خویشاوندی درجه ۴ به بعد است.

جدول شماره ۲: جدول قومیت بیماران ایزوله و سندرومی.

قومیت مبتلایان	ایزوله	سندرومیک	سطح معنی داری	OR*
غیر عرب	۲۸	۱۱		
عرب	۱۵	۲۱	۰/۰۰۸	۳/۵۶
نامعین**	۱۵	۷		
جمع	۵۸	۳۹		

*در محاسبات مربوط به OR قومیت عرب مرجع در نظر گرفته شده است.

** در این محاسبات بیماران باقومیت نامشخص یا نسبت خویشاوندی نامعین والدین حذف گردیدند.

1- double first cousin
2- first cousin

جدول شماره ۳: جدول نسبت های خویشاوندی والدین بیماران

نسبت فامیلی	ایزوله	سندرومیک	سطح معنی داری	OR*
خویشاوندی درجه ۲ و ۳	۳۳	۱۷		
خویشاوندی درجه ۴ به بعد	۷	۱۶	۰/۰۰۵	۴/۴۴
نسبت فامیلی ذکر نشده**	۱۸	۶		
جمع بیماران میکروسفالی	۵۸	۳۹		

*در محاسبات مربوط به OR خویشاوندی درجه ۴ به بعد مرجع در نظر گرفته شده است.

** در این محاسبات بیماران باقومیت نامشخص یا نسبت خویشاوندی نامعین والدین حذف گردیدند.

بر اساس مطالعات، در بین زاده‌های ازدواج‌های خویشاوندی بروز بدریختی‌های مادرزادی و بیماری‌های دیگری مانند ناشنوایی و عقب افتادگی ذهنی که بعدها بروز خواهد کرد، افزایش می‌یابد(۲۳-۱۴). بروز بدریختی‌های مادرزادی در فرزندان حاصل از ازدواج خویشاوندی درجه سه در مقایسه با فرزندان حاصل از ازدواج غیرخویشاوند تا دو برابر افزایش دارد. تقریباً همه این افزایش‌ها به هموزیگوت شدن در بیماری‌های مغلوب اتوزومی نسبت داده می‌شود. این یافته با مشاهدات اولیه Garrod کاملاً سازگار است(۲۴)؛ یعنی ازدواج با خویشاوند درجه سه موجب می‌شود یک صفت کمیاب و معمولاً مغلوب مانند آلکاپتونوری با بیش ترین احتمال خود را نشان دهد(۱۴). میکروسفالی اولیه اتوزوم مغلوب نیز با یک الگوی اتوزوم مغلوب که در آن هر دو کپی ژن در هر سلول موتاسیون‌ها را دارند، به ارث می‌رسد. این بیماران یک کپی ژن موتاسیون یافته را از هر والد به ارث می‌برند(۳). همان‌طور که می‌دانیم در خویشاوندی درجه دوم ۲۵ درصد ژن‌های افراد و در خویشاوندی درجه سوم ۱۲/۵ درصد ژن‌های افراد مشترک است، اما در خویشاوندی درجه چهارم ۶/۲۵ درصد ژن‌های افراد و در خویشاوندی درجه پنجم ۳ درصد ژن‌های افراد مشترک است(۱۴)، بنابراین با توجه به درصد بالاتر ژن‌های مشترک در نسبت فامیلی نزدیک‌تر، احتمال همسان به ارث رسیدن آلل‌ها و در نتیجه هموزیگوت شدن آلل‌ها و خالص شدن ژن‌ها در زاده‌های این خویشاوندان بیش‌تر می‌شوند و بنابراین ابتلای بیش‌تر فرزندان آن‌ها به

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

بیماری‌های مغلوب هم‌چون میکروسفالی مورد انتظار است. در میان ازدواج‌های فامیلی، غالب مبتلایان به میکروسفالی ایزوله، در فرزندان ازدواج‌های فامیلی با نسبت خویشاوندی درجه دو و سه دیده می‌شد. هم‌چنین با مقایسه گروه عرب و غیرعرب مشخص شد که شانس ابتلا به میکروسفالی ایزوله در گروه غیر عرب بیش‌تر است. پس می‌توان گفت مشاوره پیرامون میکروسفالی ایزوله در ازدواج‌های غیر عرب و نیز در ازدواج‌های فامیلی با نسبت نزدیک‌تر، ضرورت بیش‌تری دارد و پژوهش‌های بالینی و ژنتیکی بیش‌تر در این زمینه ضروری است تا راه‌های تشخیص پیش از تولد متناسب با جامعه ایرانی پیش‌نهاد گردد.

References

1. Thornton GK, Woods CG. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? Trends Genet 2009; 25(11): 501-510.
2. Passemard S, Titomanlio L, Elmaleh M, Afenjar A, Alessandri JL, Andria G, et al. Expanding the clinical and neuroradiologic phenotype of primary microcephaly due to ASPM mutations. Neurology 2009; 73(12): 962-969.
3. Faheem M, Naseer MI, Rasool M, Chaudhary AG, Kumosani TA, Ilyas AM, et al. Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview. BMC Med Genomics 2015; 8(Suppl 1): S4.
4. Mahmood S, Ahmad W, Hassan MJ. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): clinical manifestations, genetic heterogeneity and mutation continuum. Orphanet J Rare Dis 2011; 6: 39.
5. Krauss MJ, Morrissey AE, Winn HN, Amon E, Leet TL. Microcephaly: An epidemiologic analysis. Am J Obstet Gynecol 2003; 188(6): 1484-1490.
6. Abdel-Salam G, Czeizel AE. A Case-Control etiologic Study of Microcephaly. Epidemiology 2000; 11(5): 571-575.
7. Adachi Y, Poduri A, Kawaguch A, Yoon G, Salih MA, Yamashita F, et al. Congenital Microcephaly with Simplified Gyral Pattern: Associated Findings and their Significance. AJNR Am J Neuroradiol 2011; 32(6): 1123-1129.
8. Mochida GH, Walsh CA. Molecular genetics of human microcephaly. Curr Opin Neurol 2001; 14(2): 151-156.
9. McCreary BD, Rossiter JP, Robertson DM. Recessive (true) microcephaly: acase report with neuropathological observations. J Intellect Disabil Res 1996; 40(Pt 1): 66-70.
10. Woods CG, Bond J, Enard W. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings. Am J Hum Genet 2005; 76(5): 717-728.
11. Hussain R, Bittles AH. The prevalence and demographic characteristics of consanguineous marriages in Pakistan. J Biosoc Sci 1998; 30(2): 261-275.
12. Hussain MS, Baig SM, Neumann S, Nurnberg G, Farooq M, Ahmad I, et al. A truncating mutation of CEP135 causes primary microcephaly and disturbed centrosomal function. Am J Hum Genet 2012; 90(5): 871-878.
13. Foroughmand AM, Galehdari H, Mohammadian Gh, Rasekh A, Ghavabesh J. The first survey of distribution of inherited deafness patterns in individuals referred to genetic center of Ahvaz welfare organization, Southern Iran. Aud 2011; 20(2): 72-78 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]

14. Turnpenny P, Elard S. Emery's elements of medical genetics. 13th ed. Elsevier/Churchill Livingstone, 2007.
15. Devi AR, Rao NA, Bittles AH. Inbreeding and the incidence of childhood genetic disorders in Karnataka, South India. J Med Genet 1987; 24(6): 362-365.
16. Ozalp I, Coskun T, Tokol S, Demircin G, Mönch E. Inherited metabolic disorders in Turkey. J Inherit Metab Dis 1990; 13(5): 732-738.
17. Bittles A. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. Clin Genet 2001; 60(2): 89-98.
18. Bundey S, Alam H. A five-year prospective study of the health of children in different ethnic groups, with particular reference to the effect of inbreeding. Eur J Hum Genet 1993; 1(3): 206-219.
19. Hutchesson AC, Bundey S, Preece MA, Hall SK, Green A. A comparison of disease and gene frequencies of inborn errors of metabolism among different ethnic groups in the West Midlands, UK. J Med Genet 1998; 35(5): 366-370.
20. Zlotogora J. Genetic disorders among Palestinian Arabs: 1. Effects of consanguinity. Am J Med Genet 1997; 68(4): 472-475.
21. Shami SA, Qaisar R, Bittles AH. Consanguinity and adult morbidity in Pakistan. Lancet 1991; 338(8772): 954.
22. Stoltenberg C, Magnus P, Lie RT, Daltveit AK, Irgens LM. Birth defects and parental consanguinity in Norway. Am J Epidemiol 1997; 145(5): 439-448.
23. Schull WJ. Empirical risks in consanguineous marriages: sex ratio, malformation and viability. Am J Hum Genet 1958; 10(3): 294-343.
24. Garrod A. The incidence of alkaptonuria: a study of chemical individuality. Lancet 1902: 11: 1616-1620.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-28]