سندرم ایکس شکننده و گزارش ۳ مورد
(بررسی سیتوژنیک و ملکولی)

*دکتر حسین عاملی I
کتایون درویشی II
رکسانا کریمی نژاد III

چکیده

سندرم X شکننده یکی از شایعترین علل عقب ماندگی ذهنی ارثی است.جایگاه شکنندگی روی بازوی بلند کروموزوم X در ناحیه Xq27.3 قرار دارد. شیوع این سندرم در مردان ۱ در ۲۰۰۰ و در زنان ۱ در ۲۵۰۰ نفر است. این ناحیه شکننده تنها در صورت استفاده از روش های کشت مخصوص قابل مشاهده می‌باشد. از آنجایی که زنان دارای دو کروموزوم X هستند، کمتر از مردان علایم را بروز می‌دهند. زنان حامل ژن معمولاً نقص ذهنی شدید نداشته اما ۵۰ درصد خطر انتقال این جهش را به فرزندانشان دارند. این سندرم یک بیماری وابسته به کروموزوم X بوده و افرادی که جهش کامل ژن را دارند، اختلالاتی در یادگیری، عقب ماندگی ذهنی شدید و اوتیسم دارند.۳۳ درصد زنان حامل ژن، مبتلا به عقب ماندگی‌ذهنی هستند.

بیماری در اثر افزایش طول DNA (تری نوکلوئید CGG) در ناحیه بالای ژن FMR1 اتفاق می افتد. در افراد سالم n (CGG) طبیعی یا(سیتوزین،گوانین،گوانین) طول قسمت تکرار ٦ تا ٤٠ تکرار CGG است. در سندرم X شکننده در نوع پیش جهش(Premutation) ۵۲ تا ۲۰۰ نسخه CGG و در نوع جهش کامل بیشتر از ۲۰۰ نسخه CGG تکرار می‌شود. جهش‌هایی به غیر از CGG نیز شناخته شده‌اند ولی نادر می‌باشند. افرادی که حامل ژن این بیماری هستند در شرایط عادی شناخته نمی‌گردند. مطالعه‌های سیتوژنتیک در افرادی که جهش کامل بیماری را دارند، محل شکنندگی کروموزوم X در ناحیهXq27.3 در ۱۰ تا ٤٠ درصد سلول‌ها مشاهده می‌گردد. در این گزارش بیماران زیر معرفی می‌شوند:۱- بیمار اول- پسر هفت ساله‌ای که به علت عقب ماندگی‌ذهنی به مرکز ژنتیک آورده شده است فقط کلمات را ادا می‌کند، نمی‌تواند جمله بسازدو در آزمایشهای سیتوژنتیک و ملکولی سندرم X شکننده مشخص گردید.

بیمار دوم و سوم دو برادر ۱۰ و ۱۲ ساله‌ای هستند که به علت عقب ماندگی‌ذهنی توسط والدین به مرکز ژنتیک مراجعه کردند در آزمایشات سیتوژنتیک سندرم X شکننده گزارش شد.

کلید واژه ها: ۱- X شکننده ۲- پیش جهش ۳- جهش کامل ۴- گسترش الل ۵- پای صاف ۶- ماکروارکیدیسم

مقدمه

سندرم X شکننده اولین بار توسط مارتین و بل (martin and Bell) به عنوان یک کند ذهنی وابسته به X معرفی شد. این سندرم پس از سندرم داون در بین همه علل عقب ماندگی ذهنی متوسط در مردان مقام دوم را دارا می‌باشد(۱،۲). نام این سندرم مربوط به یک مارکر سیتوژنتیک محل شکننده است که در آن کروماتین قادر به متراکم شدن طی میتوز به روی کروموزوم X در ناحیه Xq27.3 نمی‌باشد(۱،۳،٤،٥). مهمترین علایم بالینی مردان مبتلا، عقب ماندگی ذهنی، بزرگی بیضه ها، وتظاهرات صورتی خاص شامل صورت دراز، چانه برجسته، گوشهای بزرگ و برجسته می‌باشد. در زنان این سندرم معمولاً با درجات مختلفی از عقب ماندگی ذهنی همراه است. توارث

I) دانشیار بخش ژنتیک بیمارستان شهید اکبرآبادی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، خیابان مولوی، تهران (*مؤلف مسئول)
II) کارشناس ارشد ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران.
III) کارشناس ارشد ژنتیک

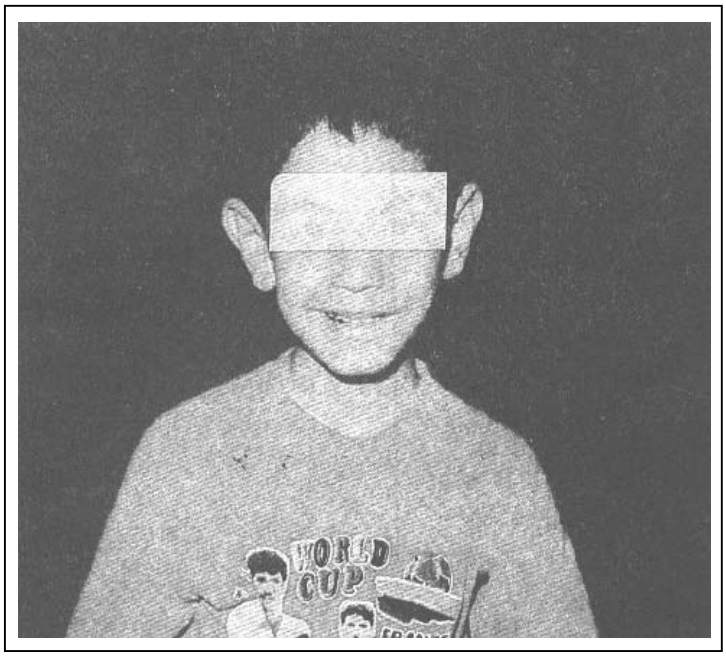
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-08-04]

این سندرم متفاوت از الگوی توارث تک ژنی می‌باشد(٦). اگر چه سندرم x شکننده بدون هیچ تردیدی وابسته به کروموزوم ایکس است، به روشنی نمی توان آن را در گروه غالب یا مغلوب قرار داد(٥) .

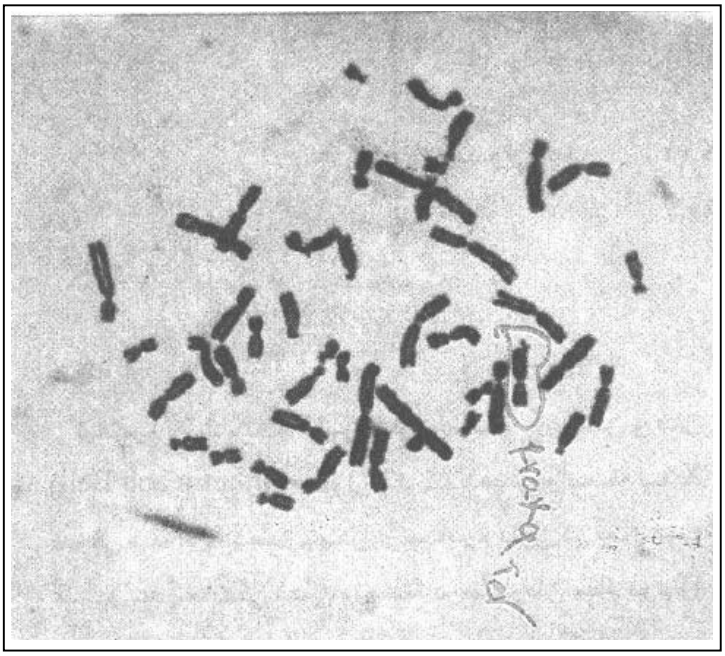
در سال ۱۹۹۱ ژن FMR1 ، ژن مسئول شکنندگی کروموزوم x شناخته شد (۱،۳،٥،۷). چهار مورد این بیماری در سال ۱۳۷۰ توسط کریمی‌نژاد و همکاران معرفی گردید، مقاله دیگر تحت عنوان تعیین شیوع علل عقب ماندگی ذهنی با تأکید به سندرم x شکننده توسط کامیاب در دهمین همایش بین المللی بیماریهای کودکان در ۱۳۷۷ ارایه شد.

معرفی بیماران

بیمار اول ـ بیمار پسری هفت ساله است که به علت عقب ماندگی ذهنی به مرکز ژنتیک آورده‌اند. او اولین و تنها فرزند خانواده است، پدر و مادر هیچ گونه نسبتی ندارند. پدر ۳۵ ساله تحصیلات دبیرستانی دارد. مادر تا سال سوم راهنمایی را گذرانده و در سن ۲۸ سالگی در اثر تصادف با اتوبوس فوت کرده است. مادر هیچ گونه سابقه سقط نداشته و حاملگی وی در سن ۲۱ سالگی و اولین محصول حاملگی بود و تنها فرزند خانواده می‌باشد. بنابر گفته والدین، شیرخوار دیرتر از موعد مقرر نشسته است. دیر راه افتاده و در سن سه سالگی کلمه گفتن را شروع کرده است. در حال حاضر در سال اول مدرسه استثنایی مشغول به تحصیل می‌باشد. مادر بیمار دارای دو خواهر و دو برادر است که یکی از برادران کند ذهن می‌باشد. دو خواهر نامبرده ازدواج کرده‌اند یکی از خواهرها ٤ پسر سالم دارد خواهر دیگر دو پسر و دو دختر سالم دارد. در معاینه بالینی بیمار جز قیافه مخصوص، صورت کشیده ، گوشهای بزرگ و برجسته، نکته دیگری جلب توجه نمی‌کرد. آزمایشهامتعدد برای وی درخواسته شد، بررسی از نظر غده تیرویید، بررسی اسیدهای آمینه ادرار و خون که همگی در حد طبیعی گزارش شد، در CTscan مغز آتروفی خفیف مغز گزارش گردید. در بررسی سیتوژنتیک شکنندگی کروموزوم x مشاهده گردید و با روش PCR وساترن بلات"Southern Blot"(بررسی ملکولیDNA) که انجام شد جهش کامل ملاحظه شد(تصویر یک، شکل یک گزارش PCR و کاریوتیپ یک).

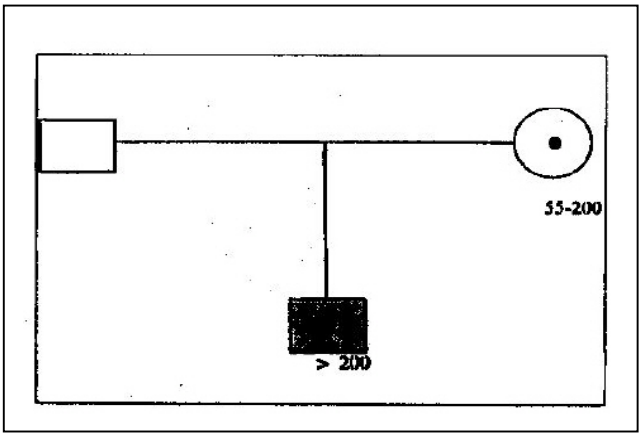


تصویر ۱ـ بیمار مبتلا به سندرم X شکننده،گوشهای بزرگ وبرجسته کاملاً مشخص است.



کاریوتیپ X شکننده بیمار اول

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-08-04]

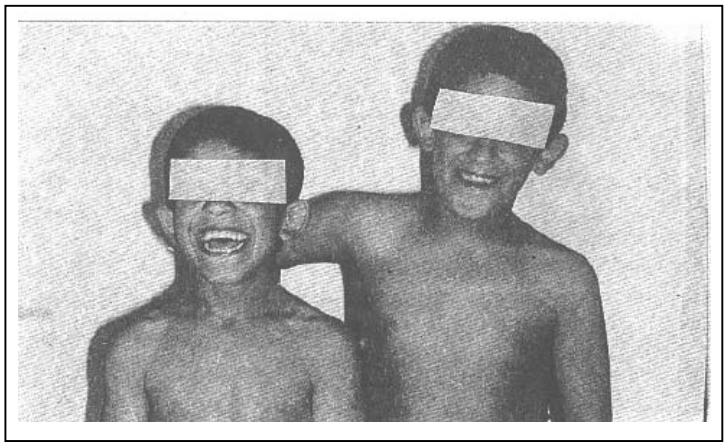


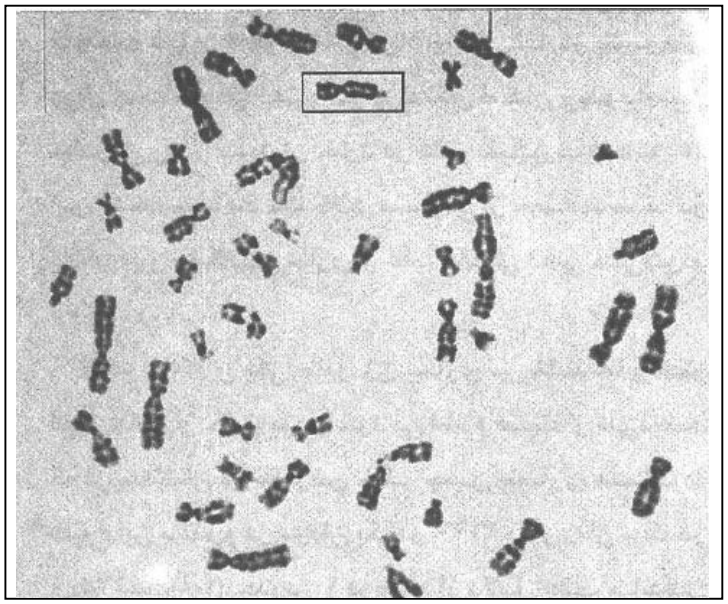
شکل ۱– گزارش PCR : افزایش تکرار نسخه تری‌نوکلئوتید از مادر به فرزند را نشان می‌دهد.

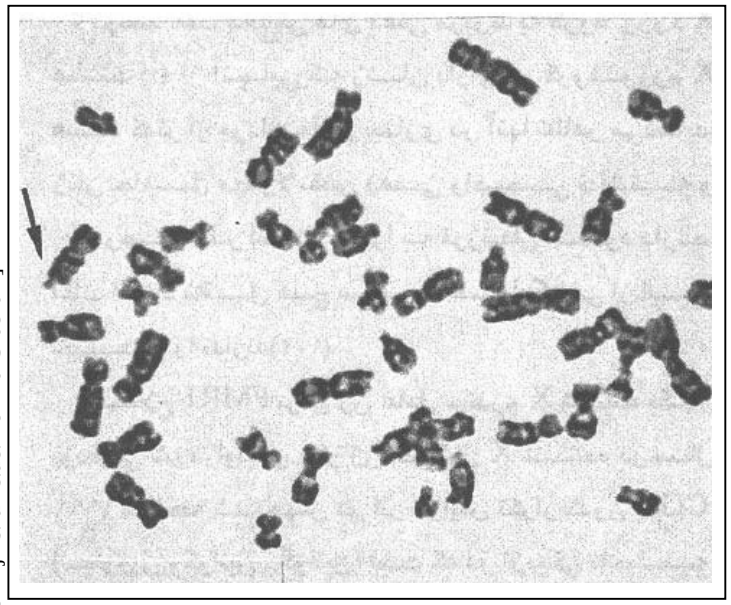
بیماران دوم و سوم ـ دو برادر از یک خانواده ۱۰ ساله و ۱۲ ساله که به خاطر عقب ماندگی ذهنی به مرکز ژنتیک آورده شدند. پدر ٤٠ ساله و مادری ۳۲ ساله که هیچگونه نسبت خانوادگی با یکدیگر ندارند. دو خواهر و یک برادر سالم و یک خاله دارند که دو پسر وی نیز عقب ماندگی ذهنی دارد و یک دایی دارند که سالم است. از نظر معاینه‌های بالینی قیافه مخصوص صورت و بزرگی و برجستگی گوشها در هر دو جلب توجه می کرد. در برادر بزرگتر بلوغ شروع شده و ماکروارکیدیسم قابل ملاحظه می‌باشد. تصویر(۲) کاریوتیپ شماره ۲A و ۲B در آزمایشهای سیتوژنتیک شکنندگی کروموزوم X مشاهده گردید.

بحث

سندرم X شکننده شایعترین علت عقب ماندگی ذهنی ارثی وابسته به کروموزوم ایکس می‌باشد. اغلب این سندرم دیر شناخته می‌شود یا اصلاً شناسایی نمی‌گردد. جایگاه سندرم X شکننده روی بازوی بلند کروموزوم ایکس در ناحیه Xq27.3 قرار دارد(شکل ۳).

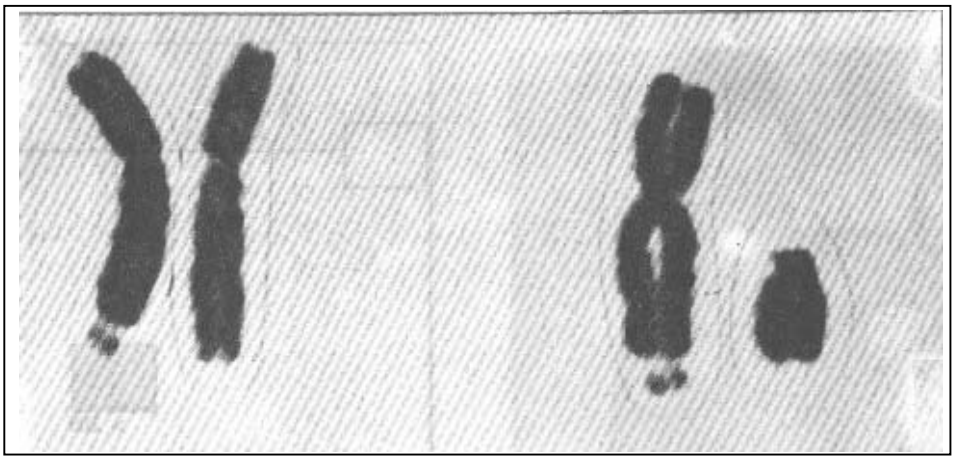






تصویر۲ ـ کاریوتیپ و تصویر دو برادر مبتلا به سندرم X شکننده

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-08-04]

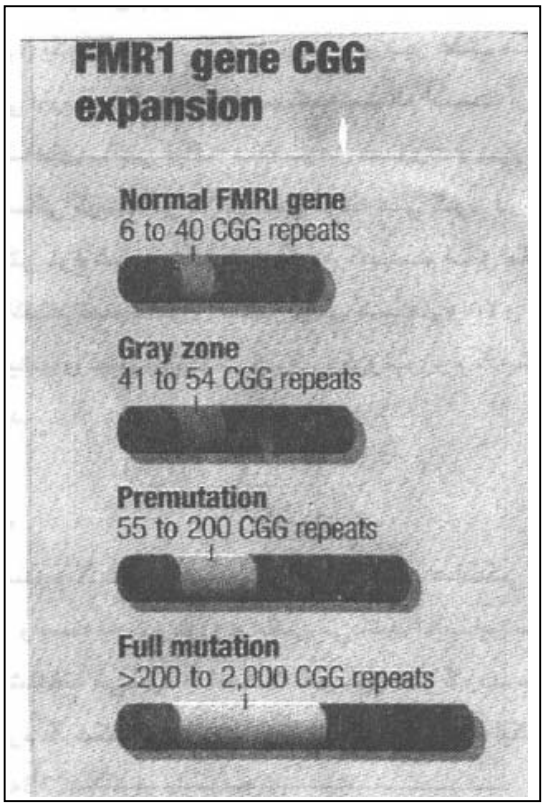


تصویر ۳- محل شکنندگی کروموزوم در انتهای بازوی بلند کروموزوم X، در طرف چپ یک زن حامل و در طرف راست یک مرد مبتلا را نشان می‌دهد. (۱۲)

با وجود شیوع به طور نسبی زیاد این عارضه در پسرهای دچار عقب ماندگی ذهنی اکثر پزشکان امکان وجود چنین سندرمی را در بیماران خود در نظر نمیگیرند(۹، ۸، ٦، ۱). این سندرم باعث مشکلات متفاوتی از جمله ضعف در یادگیری و مشکلات رفتاری و عقب ماندگی ذهنی می‌گردد (۱۰، ۸، ۷، ٦، ۱).

از هر ۳۵۰ زن یکی حامل ژن بیماری می‌باشند اما بیشتر افراد حامل از حامل بودن خود بی اطلاع هستند و نمی‌دانند که فرزندانشان در معرض خطر چنین بیماری هستند(۱). شیوع این سندرم در مردان یک در ۲۰۰۰ و در زنان یک در ۲۵۰۰ است(۱،۸). حدود ۱۰ درصد از دلایل عقب ماندگی ذهنی ارثی مربوط به این سندرم است. به طور کلی، ۳۰ درصد عقب ماندگی های ذهنی مربوط به کروموزوم X هستند (۱). از آنجایی که زنان دارای دو کروموزوم X هستند کمتر از مردان علایم بیماری در آنها تظاهر می‌نماید. زنان حامل معمولاً نقص ذهنی واضحی نداشته و ۵۰ درصد خطر انتقال ژن را به فرزندان خود دارند. اغلب افراد ناقل هیچ سابقه خانوادگی از این سندرم را ندارند(٤، ۱).

اصطلاح FMR1 برای ژن عامل سندرم X شکننده بکار برده می شود. اولین بار ژن مسئول X شکننده در سال ۱۹۹۱ شناخته شد. جهش در اثر افزایش تکرار کدون CGG (سیتوزین ، گوانین ، گوانین) است که در نزدیکی ناحیه رمزگذار ژن FMR1 و در انتها '۵ میباشد (۱،۲،٤،۹) . جهش ژنی شامل گسترش مکرر این قطعه سه گانه است، تعداد این تکرارهای سه گانه (CGG) در میان افراد مبتلا و غیر مبتلا متغیر است. در ژن FMR1 طبیعی(فرد سالم)، طول قسمت تکراری CGG از ٦ تا حدود ٤۰ بار تکرار می‌شود، در صورتی که افراد مبتلا از ۲۰۰ تا بیش از ۱۰۰۰ تکرار CGG را دارند که به این حالت جهش کامل گفته می‌شود که منجر به سندرم X شکننده می‌گردد (۹، ۸، ٦، ۵، ۱) (شکل٤) .



تصویر ۴- ژن FMR1 و گسترش تکرارهای CGG (سیتوزین،گوانین،گوانین)طبیعی،ناحیه خاکستری،پیش جهش و جهش کامل ذکر شده است. (۱)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-08-04]

ژن FMR1 با بیش از ۲۰۰ تکرار در اثر متیلاسیون بیان نشده در نتیجه پروتئین FMRP ساخته نمی‌گردد. از بین رفتن پروتئین FMRP باعث بروز فنوتیپ X شکننده می‌شود. بر اساس یک مکانیسم ارایه شده شدت بروز بیماری X شکننده بستگی به متیله شدن تکرارهای CGG گسترش یافته و جایگاه هدف قرار گرفتن این تکرارها برای پرتئین اتصالی دارد که مانع انجام عمل رونویسی می‌شود(۸، ۷، ۵، ۱).

بیشتر زنان با جهش کامل بیمار هستند، اگر چه ۲۵ تا ۵۰ درصد آنها عقب ماندگی ذهنی ندارند(۸، ٦). وقتیکه تعداد تکرارهای CGG، ۵۵ تا ۲۰۰ بار باشد و هیچ متیلاسیونی صورت نگیرد، گفته می‌شود افراد حامل پیش‌جهش(Premutation)، پروتئین FMRP را به طور طبیعی تولید می‌کنند و عقب مانده ذهنی نیستند. پیش جهش در زنان حامل باعث ایجاد جهش کامل در فرزندان آنان خواهد شد. این مسأله در مورد افراد حامل مرد صادق نیست. ژن FMR1 با حدود ٤١ تا ٤٥ تکرار CGG بین محدوده طبیعی و پیش جهش قرار دارند که به نام منطقه خاکستری گفته می‌شود و تعداد تکرارها می‌تواند طی نسل ها پایدار و ناپایدار باشد (شکل ٤). احتمال این که پیش جهش در مردان به جهش کامل در مرحله میوز تبدیل شود، وجود ندارد اما دخترهای چنین مردانی که پیش جهش را به ارث می‌برند، در موقع انتقال ژن به فرزندان ذکور خود جهش کامل ایجاد می‌نمایند. چنین مردانی که از نظر فنوتیپ طبیعی هستند، ژن جهشی را از مادر خود دریافت کرده و به نام مردان انتقال دهنده خوانده می‌شوند(Transmittent male)(۱،٦،۱۱، ۱۲). سندرم X شکننده مربوط به گسترش اللی می‌باشد. گسترش اللی به تغییرات (افزایش یا کاهش) در اندازه، توالی DNA به خصوص افزایش کمی در مقدار تکرارهای تری نوکلئوتید دلالت می‌کند(۱۳). گسترش نژادی نیز مورد بررسی قرار گرفته است. بنابر مطالعه‌ای در فلسطین اشغالی، گسترش نژادی بیشتر مربوط به اجداد یهودی تونسی‌الاصل بود(١٤، ٦، ٤).

زنان هتروزیگوت ۳۳ درصد شانس عقب ماندگی ذهنی دارند(۵، ٤، ۲، ۱). زنان با جهش کامل ۵۰ الی ۸۰ درصد عقب ماندگی ذهنی دارند(۹، ۱). بیشتر این زنان چهره ظاهری مشابه داشته و نیز بنا بر مطالعه‌های به عمل آمده دارای ترکیب عصبی مشابه هستند (Same neurological make – up). بیشتر این زنان به ظاهر با بهره هوشی طبیعی، دارای نقص در توجه، اختلال در تمرکز حواس و مشکلات در سازمان‌دهی و اشکال در تکلم و مهارتهای محاوره‌ای و تحریک‌پذیر هستند. این اشکال‌ها در افراد با بهره هوشی پایین چشم گیر است. زنانی که شکل خفیف این سندرم را دارند ممکن است تنها دارای مشکلات احساسی، مثل کم رویی بوده و حالت اضطراب از خود نشان دهند و دارای ضعف در تماس چشمی و اختلال حس لامسه باشند. زنانی که دچار جهش کامل ژن هستند، اغلب دچار بی دقتی بوده و قادربه یادگیری مسایل ریاضی نیستند. زنانی که هیچ‌گونه عقب ماندگی ذهنی ندارند ممکن است دارای مشکلات بینابینی یا متوسط و نقص گفتاری باشند. از نظر ظاهر فیزیکی صورت آنها بلند، گوشهای برجسته، مفاصل انگشتی با قابلیت کشش زیاد (hyperextensible finger joints)، شست دو مفصله، پرولاپس دریچه میترال، پوست نرم، پاهای صاف (Flat foot) در زنان با جهش کامل شایع است. معمولاً این خصوصیات وقتی که همراه با نقص ذهنی باشد مشخص‌تر است(۹، ۱). اغلب این علایم فیزیکی در اثر دیسپلازی بافت همبند است. گر چه مشخص نیست که چرا نقص در پروتئین FMRP باعث این مشکلات می‌گردد، احتمالاً پروتئینی که در بافت همبند دخالت دارد آسیب می‌بیند، زیرا پروتئین FMRP تنظیم کننده ترجمه بسیاری از پروتئین‌ها می‌باشد.

مطالعه‌ای وسیع نشان می‌دهد که یک نفر از هر ۲۵۹ زن به صورت حامل پیش جهش Xشکننده است(۱). این زنان ۵۰ درصد خطر انتقال به فرزند خود را دارند وقتی که یک پیش جهش (Premutation) با بیش از ۹۰ تکرار CGG به وجود آمده باشد به احتمال ۱۰۰ درصد ضمن انتقال به فرزندان خود تبدیل به جهش کامل خواهند شد (۱۲، ۸، ٦، ۳، ۱). از آنجایی که زنان حامل ژن پیش جهش نقص ذهنی ندارند، ممکن است آثار فیزیکی و احساسی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-08-04]

ضعیفی را از خود نشان دهند. در اینها ممکن است گوشهای برجسته و قابلیت کشش بیش از حد مفاصل انگشتی (hyperextensible finger Joints) و پاهای صاف دیده شود. در بعضی مطالعات یائسگی زودرس قبل از سن ٤٠ سالگی در تعدادی از آنها گزارش گردیده است(٨ ، ١). نوزادان به دنیا آمده که مشکوک به سندرم X شکننده هستند، ممکن است افزایش وزن و افزایش دور سر بالای ۹۷ پرسانتایل را دارا باشند، تأخیر در رشد سایکو موتور، هیپوتونی عضلانی، راه افتادن بعد از ۱۸ ماهگی، تأخیر در تکلم (بعد از سن ۳ـ٤ سالگی) در آینده خودنمایی می‌کند هیپراکتیویته مشاهده می‌گردد.

پاهای صاف، انعطاف پذیری مفاصل، پرولاپس دریچه میترال و آئورت، اغلب در چنین کودکانی تا دوران مدرسه مشخص نمی‌شوند، بیشتر این بچه‌ها عقب ماندگی ذهنی دارند(بهره هوشی ٤٠ تا ٧٠) و دارای تأخیر در مهارتهای گفتاری می‌باشند و بعضی‌ها قادر به یادگیری نیستند. از نظر علایم بالینی شامل عقب ماندگی ذهنی، صورت خشن و بلند، چانه برجسته، گوشهای بزرگ و برجسته(همان طوری که در عکسهای بیماران دیده می‌شود) معمولاً اوتیسم دارند و ماکروارکیدیسم (ml ٥٠ ـ ٣٠) ملاحظه میشود (١٠ ، ٨ ، ٦ ، ٢ ، ١) . بزرگی بیضه‌ها از سن ٨ ـ ٩ سالگی شروع می گردد، مردان با جهش کامل فقط یک پیش جهش در اسپرمشان وجود دارد که این موتاسیون را به تمام دخترانشان انتقال می‌دهند و این دختران در معرض به دنیا آوردن بچه‌هایی با سندرم X شکننده هستند اما موتاسیون از پدر به پسران انتقال نمی‌یابد(٦ ، ٢ ، ١). در حدود ٢٠ درصد بچه های با سندرم X شکننده دچار حمله‌های تشنجی می‌شوند که ممکن است به صورت عمومی یا موضعی باشد. این عوارض بیشتر در دوران کودکی بوده و هنگامی که کودک به دوران بلوغ می‌رسد متوقف می‌گردد بررسی با MRI، بزرگ بودن مغز در این بیماران نسبت به افراد کنترل را نشان می‌دهد، نواحی که دچار عارضه می‌گردند، شامل هیپوکامپ، تالاموس‌و بطنی‌های جانبی است. به نظر می‌رسد پروتئین FMRP در مراحل اولیه جنینی در توسعه طبیعی ارتباطهای عصبی (neuronal connections) دخالت دارد. مردان مبتلا به سندرم X شکننده که فاقد این پروتئین هستند، اغلب دارای افزایش در ارتباطهای عصبی می‌باشند و ممکن است این مسأله باعث افزایش تحریک پذیری آنها شده باشد. گاهی اوقات تشخیص افتراقی سندرم X شکننده با سندرم sotos اشتباه می‌شود. سندرم sotos شامل ژیگانتیسم دوران کودکی، بزرگی جثه در موقع تولد، صورت غیر طبیعی و خشن ، گوشهای بزرگ، پیشانی برجسته، عقب‌ماندگی ذهنی و از نظر اتیولوژی معمولاً به صورت اسپورادیک دیده می‌شود و گاهی هتروژنی برای وی مطرح است. سندرمXشکننده به دو روش قابل بررسی است:

١) بررسی سیتوژنتیک، محل شکننده در محیط کشت مخصوص که کمبودی از اسیدفولیک و تیمیدین داشته باشد مشاهده می‌گردد. در مردانی که دارای جهش کامل بیماری باشند در بیش از ٤٠ درصد سلولهای تقسیم شده این پدیده ملاحظه می‌گردد. در افراد حامل زن ممکن است اصلاً محل شکننده دیده نشود، در صورتی که این محل شکننده مشاهده گردد، معمولاً فراوانی آن بسیار کمتر از میزان مردان مبتلا می‌باشد(١١ ، ٦ ، ٢). بدین منظور برای تشخیص دقیق‌تر، از سال ١٩٩١آزمایش DNA بطور قطعی برای تشخیص افراد حامل X شکننده با دقت نزدیک به ١٠٠ درصد شروع شد، زیرا این آزمایش برای تشخیص افراد حامل قابل اعتمادتر و دقیق‌تر است. آزمایشهای اولیه شامل تعیین طول یا بلندی ناحیه تکرار CGG و محاسبه تعداد تکرار CGG است. طی این مدت متیله شدن ژن مورد آزمایش قرار می‌گیرد(٦ ، ١). دو راه برای آزمایش DNA در مورد این سندرم وجود دارد که هر یک از آنها فواید متفاوتی دارند. اولین انتخاب روش آنالیز (Southern blot) برای تشخیص موتاسیون کامل یا پیش جهش بزرگ و تعیین حالت متیلاسیون است.

٢) آنالیز PCR (Polymerase Chain Reaction) برای تعیین تکرار CGG برای حالت طبیعی، ناحیه خاکستری، ژن FMR1 با پیش جهش است. صحیح‌ترین و قابل اعتمادترین اطلاعات تشخیصی توسط ترکیب این دو روش به دست می‌آید. آزمایش DNA برای همه مردان و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-08-04]

زنان و یا کودکانی که عقب ماندگی ذهنی داشته یا ناتوانی در یادگیری دارند و نیز برای زنانی که در معرض خطر موتاسیون FMR1 هستند و باردار می‌باشند و یا تصمیم به حاملگی دارند،توصیه می‌شود. به دلیل فراوانی پیش جهش تعدادی از محققان غربالگری (Screening) را برای همه زنان باردار جهت موتاسیون FMR1 پیشنهاد می‌کنند. تشخیص پیش از تولد این سندرم از طریق آمینوسنتز و CVS امکان‌پذیر است.

مشاوره ژنتیک برای مبتلایان به سندرم X شکننده یا افراد حامل ژن این بیماری حایز اهمیت است. تشخیص پیش از تولد برای زنان باردار که حامل X شکننده هستند، پیشنهاد می‌شود. در صورت امکان بهتر است زوجین برای مشاوره ژنتیک به یک متخصص ژنتیک که در زمینه سندرم X شکننده تبحر دارد ارجاع داده شوند. حقایق ژنتیکی گفته شده برای خانواده‌ها می‌تواند بسیار مهم باشد.

۱ ـ ۵۰ درصد خطر انتقال جهش FMR1 از یک مادر حامل به فرزند وجود دارد.

۲ ـ اگر پیش جهش مادر بزرگتر از ۹۰ تکرار CGG باشد، در صورت انتقال به فرزند به احتمال ۱۰۰ درصد تبدیل به جهش کامل می‌گردد (۶ ، ۱).

۳ ـ جهش کامل فقط وقتی که پیش جهش توسط مادر انتقال یابد، انجام می‌گیرد. مردان حامل پیش جهش ژن مربوط را به همه دختران خود انتقال می‌دهند اما پسرها مشکلی نخواهند داشت (۱۲ ، ۱۱ ، ۱).

٤ ـ تظاهرات این بیماری در مردان شدیدتر از زنان است. حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد زنان با جهش کامل نقص ذهنی ندارند (۱۰،۱).

۵ ـ ممکن است چند نفر در یک خانواده حامل یا بیمار باشند، بنابراین شجره نامه خانوادگی برای آزمایش ضروری است.

منابع

1- Hagerman Randi J., MD, Kimbro Laura T., Taylor, Do and Annettek. Fragile x syndrome : a common cause of mental retardation contemporary, OB/Gyn, volume43, number 1, January 1998, PP:47,48,53,54,57.

2-Thompson and Thompson, Genetics in medicine, Fourth edition, 1986,PP:63-65.

3-Dervies Bert B.A., ouweland Ans M.W.Vanden, and et all., Screening and diagnosis for the Fragile x syndrome among the mentally retarded, The American Journal of human genetics, volume 61, number 3, september 1997,PP:660 – 661

4-Suck George H., Medical genetics, Mc graw-Hill, 1999, PP:148 – 149.

5-Schwemmle Sabin, Graaff Esther de, Heridrun Dessler, Dieter Glasen, Characterization of FMRI promoter element by invivo footprinting analysis, The American journal of human genetic, volume 60, number 6, 1977, P: 1354, 1362.

6-Behrman Richard E., Kliegmen Robert M., Arvin Ann M., Nelson Text book of pediatrics, 15 th Edition, W.B.Sauners company, 1996, PP:318 – 319.

7-Fauci, Braun wald, Isselbacher and et all., Harrison's principles of internal medicins, 14 the edition, 1998, volume 2, PP:2305 – 6.

8-Kenneson Ailleen, W.Gramer Daniel, and T.War stephen, Fragil x premutation are not a major cause of early menopause., The American Journal of human genetics, vol 61, Number 6, December 1997, PP: 1362.

9-Macdonald Curningham, gant – Leveno – Gilstrap – Honkin clark, williams obstetrics, 20 th edition, 1997, PP: 905 – 906.

10-Wiedemann H.R. Kunze J. Dibbern H., An Atlas of clinical syndromes a visual aid diagnosis, second edition, woife, 1992, PP:100.

11-Korf Bruce R., Human genetics, 1996, PP:209 – 210.

12-Cummings Michael R., Human heredity priniciples and issuues, fourth Edition, 1997, PP:227 – 228.

13-Gronskov Karen, Hjalgim Helle., Bjerager mia O., Deletion of ALLCGG repeats plus flanking sequences in FMRI doesnot abolish gene expression, The American Journal of human genetics, volume 61, number4, october 1977, PP: 961 – 967.

14-Zaccai. Tziporac. Falic, Shachak Elena and et all., Predisposition to the Fragil x syndrome in Jew of tunisian descent is due to the absence of AGG interruption on a Rare mediterranean Halotype., The American Journal of human genetics, volume 60, number 1, 1997, P:103.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-08-04]

FRAGILE X SYNDROME AND THREE CASES REPORT
(MOLECULAR AND CYTOGENIC EVALUATION)

*H. Ameli, MD[I] K. Darvishi, MS[II] R. Karimi-Nejad, MS[III]

ABSTRACT

The fragile X syndrome is the most frequent cause of inherited mental retardation. The fragile site is on the long arm of X chromosome in X q27.3 region. Incidence of syndrome is 1 in 2000 in males and 1 in 2500 in females. This fragile site is visible only with using of special cultural technices.

Since females have two X chromosomes, this signs apear less than males. The females who carry this gene ordinary don't have mental defeciency but they can transmit this gene to their children about 50%. This syndrome is a disease dependent to X chromosomes and the people who full mutation have some problemes to learn, severe mental retardation and autism. 33% of female carriers have mental retardation. This disorder is caused by an expansion of a DNA triplet repeat in the upstream region of the FMR1 gene. In health people with normal (CGG)n or (cytozine, Goanine, Goanine), represented as (CGG)n with n= 6 to 40 in normal chromosomes. Fragile X premutation carriers have between 52 to 200 copies of repeats, affected individuals have greater than 200 copies (full mutation) of repeat.

Mutation other than the CGG expansion are known but are considered very rare. The carriers who have this gene aren't known in normal situation. Cytogenetic analysis in affected person with full mutation shows a fragile site in Xq27.3 in 10-40% of cells.

Key Words: **1) Fragile X** **2) premutation** **3) Full mutation** **4) allelic expansion** **5) Flat foot** **6) Macroorchidism**

I) *Associate professor of gentic, shahid Akbarabadi Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Molavi Aveneu, Tehran, Iran.(*Corresponding author)*

II) *MS In genetic, Iran University of Medical Sciences and Health Services.*

III) *MS in genetic.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-08-04]