گزارش یک خانواده ایرانی مبتلا به سندرم پندرد با جهش جدید *T420I* و نیز جهش هتروزیگوت مرکب *T420I* و *1197delT*

دکتر حسین نجم آبادی
دانشیار و فوق تخصص ژنتیک
* **دکتر کیمیا کهریزی**
متخصص اطفال. استادیار
مرضیه محسنی
کارشناس ارشد زیست شناسی سلولی و ملکولی
فاطمه سادات استقامت
کارشناس ارشد زیست شناسی سلولی و ملکولی
ساناز ارژنگی
کارشناس پرستاری
کلیه نویسندگان فوق از مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
دکتر ریچارد اسمیت
استاد گروه تحقیقات ملکولی گوش، حلق و بینی دانشگاه آیوا ایالات متحده
* E-mail:kkahrizi@uswr.ac.ir

چکیده

شیوع ناشنوایی مادرزادی در حدود ۱ در هر ۱۰۰۰ موالید زنده می‌باشد . بیش از ۵۰ جایگاه ژنتیکی مجزا شناخته شده‌که جهش در آنها منجر به ناشنوایی می‌شود. DFNB4 یک جایگاه ژنی مغلوب شناخته شده برای ناشنوایی است که جهش در آن باعث سندم ناشنوایی پندرد می‌شود.
ناشنوایی عصبی، پیش‌کلامی‌بوده و در برخی موارد پیشرونده و منجر به درجات مختلفی از ناشنوایی می‌شود. در این مطالعه یک خانواده مبتلا به ناشنوایی گزارش می‌شودکه در آن سه فرزند مبتلا به سندرم پندرد با جهش جدیدی به صورت هموزیگوت مشاهده شده است فرزندان خانواده ۲۰، ۲۳ و ۳۲ ساله بوده وهر سه مبتلا به ناشنوایی مادرزادی پیشرونده و گواتر یوتیروتید بودند ولی جهش‌های شناخته شده قبلی در آنها مشاهده نشد و جهش جدید T420I به صورت هموزیگوت موجب سندرم پندرد در آنها شده است. والدین آنها دارای رابطه خویشاوندی بوده و برای این جهش هتروزیگوت بودند و فنوتیپ نرمال داشتند.

کلید واژه ها: سندرم پندرد / ناشنوایی / جهش ژنی *T420I*

مقدمه

شیوع ناشنوایی مادرزادی در حدود ۱ در هر ۱۰۰۰ موالید زنده می‌باشد. بیش از ۵۰ جایگاه ژنتیکی مجزا (که DFNB loci نیز نامیده می‌شوند) شناخته شده‌اند که موتاسیون در این جایگاهها منجر به ناشنوایی با الگوی وراثتی جسمی مغلوب می‌شود. DFNB4 یک جایگاه ژنی مغلوب شناخته شده برای ناشنوایی است که روی بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار دارد و باعث ایجاد دو فرم سندرمی و غیر سندرمی ناشنوایی می‌شود فرم سندرمی ناشنوایی در این حالت پندرد نامیده می‌شود). در جایگاه ژنی DFNB4 ژن PDS واقع شده است که پروتئین پندرین را کد می‌کند. سندرم پندرد(PS, MIM274600) با فراوانی ۸-۱ از هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر، بیماری با وراثت جسمی مغلوب می‌باشد که معمولاً با ناشنوایی عصبی همراه با گواتر تشخیص داده می‌شود. گواتر معمولاً در دوران بلوغ و در بعضی موارد دیرتر یا زودتر مشاهده می‌شود. گواتر یکی از عوامل مشخصه سندرم پندرد نمی‌باشد، چنانکه در تقریباً ۵۰٪ از بیماران گزارش شده مشاهده نشده است. بیشتر بیماران یوتیروئید می‌باشند و برخی هیپوتیروئیدیسم دارند. افراد مبتلا در ارگانیزاسیون ید دچار مشکل هستند که با مثبت بودن تست پرکلرات نشان داده می‌شود (۷). در مشاهده‌ای، یانگ و همکارانش نشان دادند که تنها ۳ نفر از ۶ فرد مبتلا به سندرم پندرد دارای تست پرکلرات مثبت بالای ۱۰ می‌باشند. علاوه بر این آردون و همکارانش حدود ۲/۹ ٪ جوابهای منفی کاذب را برای این تست گزارش داده‌اند (۴). ناشنوایی عصبی، پیش کلامی بوده و در برخی موارد پیشرونده و منجر به درجات مختلفی از ناشنوایی می‌شود. بدشکلی موندینی در حلزون گوش (Mondini Deformity) معمولاً در این بیماران شایع می‌باشد ولی در همه بیماران مشاهده نمی‌شود (۸).

سندرم پندرد، اولین بار در سال ۱۸۹۶ توسط واقان پندرد توصیف شد (۹) و در سال ۱۹۹۷، اورت (Everett) و همکارانش چندین جهش در ژن PDS گزارش دادند که مسئول ایجاد این بیماری می‌باشند. ژن PDS که SLC26A4 نیز نامیده می‌شود از ۲۱ اگزون تشکیل شده است و پروتئین پندرین ۷۸۰ آمینواسیدی را کد می‌کند (۱۰). مکان‌های بیان پروتئین مذکور در غده تیروئید (۱۱)، گوش داخلی (۱۲) و کلیه (۱۳) می‌باشند. تاکنون بیش از ۹۰ جهش مسئول ایجاد سندرم پندرد گزارش شده‌اند که سه جهش 1001+1 G→,L236P متداولترین جهش‌های بیماریزایی می‌باشند و تقریباً در ۵۰٪ از موارد این بیماری دیده می‌شوند.

در این مطالعه یک خانواده مبتلا به ناشنوایی گزارش می‌شود که در آن سه فرزند مبتلا به سندرم پندرد با جهش جدیدی بصورت هموزیگوت مشاهده شده‌است. همچنین در خانواده جانبی آنها، کودک مبتلا به در ناشنوایی مشاهده شده است ولی علائمی از کم کاری تیروئید، گواتر و تغییر شکل حلزون مشاهده نشده‌اند که علاوه بر وجود موتاسیون جدید گزارش شده در این مقاله، این فرد جهش دیگری را که قبلاً گزارش شده بود، بصورت هتروزیگوت داشت (بیمار به صورت هتروزیگوت مرکب (compound heterozygous) ناشنوا گردیده است).

شرح مورد

خانواده‌ای با سه فرزند ۲۰، ۲۳، ۳۲ ساله که هر سه فرزند مبتلا به ناشنوایی مادرزادی پیشرونده و گواترو یوتیروئید بر اساس اسکن ایزوتوپ و تست‌های عملکرد تیروئید بودند. شدت گواتر در سه فرد مبتلا، ملایم بود. همچنین فرزند دیگری متعلق به خانواده جانبی خانواده مذکور بود که او هم مبتلا به ناشنوایی مادرزادی بوده و علائمی از عملکرد غیر طبیعی تیروئید در این کودک ۹ ساله مشاهده نشد. شواهدی از بد شکلی موندینی یا اتساع مجرای حلزونی Vestibular Aqueduct Enlargement (VAE) در استخوان گیجگاهی در سی تی اسکن انجام شده، مشاهده نشد.

در ابتدا ما این خانواده را برای جایگاه ژنی DFNB1 شایعترین عامل ناشنوایی، مورد بررسی قرار دادیم. هیچ جهشی در ژن GJB2 این خانواده مشاهده نگردید. با توجه به معیار تعریف شده در مرکز تحقیقات ژنتیک برای غربالگری بیماران مبتلا به ناشنوایی (خانواده فاقد جهش‌های GJB2، با حداقل دو فرد مبتلا، و الگوی وراثتی جسمی مغلوب و ازدواج خویشاوندی) این خانواده برای مطالعات آنالیز پیوستگی مورد بررسی قرار گرفتند. آنالیز پیوستگی برای چندین جایگاه ژنی متداول در ناشنوایی از جمله DFNB4 در مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی انجام شد که بدین منظور از مارکرهای D7S494, D7S501, D7S523, D7S1817, استفاده گردید. پس از نشان دادن پیوستگی این جایگاه ژنی در این خانواده با علت ناشنوایی، برای مطالعات بعدی، ژن PDS در این خانواده با استفاده از روش ارائه شده توسط اورت و همکارانش برای تعیین توالی به طور کامل به مرکز تحقیقات شنوایی ـ سنجی دانشگاه آیوا در آمریکا فرستاده شد. بررسی‌ها جهش جدید T420I را به صورت هموزیگوت در سه فرزند خانواده بعنوان عامل ایجاد سندرم پندرد نشان داد و همچنین در کودک ۹ ساله خانواده جانبی جهش جدید T420I به همراه جهش قبلاً گزارش شده 147delT بعنوان عامل ایجاد ناشنوایی نشان داد.

بحث

این مقاله برای اولین بار خانواده‌ای توصیف گردید که جهش جدید T420I بصورت هموزیگوت موجب سندرم پندرد در آنها شده بود. همچنین در خانواده جانبی، یک کودک ۹ ساله باعلامت ناشنوایی و بدون علائم گواتر مشاهده شد که بصورت هتروزیگوت ترکیبی برای دو جهش جدید T420I و جهش قبلاً گزارش شده FS400 می‌باشد. هر دوی این جهش ها، جهش جدید T420I (با توجه به نتیجه مطالعه اخیر) و جهش قبلا گزارش شده1197delT، باعث سندرم پندرد می‌شوند. حذف نوکلئوتید 1197 (1197delT) در اگزون دهم منجر به ایجاد تغییر قاب در توالی کدون‌ها شده (FS400) و در نهایت یک پروتئین کوتاه شده با ایجاد کدون پایانی کمی جلوتر در کدون 431 می‌شود. این حالت موجب حذف دو دومین و نیم از قسمت کربوکسی ترمینال پروتئین پندرین می‌شود (۱۵). هر سه فرد مبتلا به ناشنوایی و گواتر (سندرم پندرد) با ازدواج خویشاوندی والدین به صورت هموزیگوت برای جهش T420I گزارش گردیدند. و پدر و مادر که برای این جهش هتروزیگوت بودند فنوتیپ نرمال داشتند. همچنین وجود این جهش در حالت ترکیبی با جهش 1197delT منجر به ایجاد پروتئین پندرین بدون کارکرد و منجر به ایجاد ناشنوایی شده است که البته با توجه به جوان بودن پسر ۹ ساله مورد مطالعه در چند سال آینده مشخص خواهد شد که این جهش آیا می‌تواند علاوه بر ناشنوایی غیرسندرمی موجب سندرم پندرد شود یا نه؟ جهش 1197delT به صورت هموزیگوت یا در ترکیب با جهش‌های دیگر موجب سندرم پندرد می‌گردد(۱۵). لذا نیاز است که کودک مورد بحث ناشنوا در فواصل مکرر از نظر عملکرد تیروئید و گواتر مورد بررسی قرار گیرد.با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان نتیجه گرفت که موتاسیون T420I که در این مقاله برای اولین بار گزارش شده است یک جهش بیماریزا می‌باشد. وجود گواتر وناشنوایی پیش کلامی در هر سه فرزند مبتلا مشاهده شده است که در نتیجه مطالعه نقش جهش T420I بر روی عملکرد پروتئین پندرین و ناکارآمد شدن در مطالعات بعدی بهتر است مورد بررسی قرار گیرند. پزشکان امیدوارند که انواع شایع سندرمی و ناشنوایی در بررسی‌های مشاوره ژنتیک با استفاده از شواهد کلینیکی مشخص شود. با توجه به نتیجه تحقیق حاضر و شیوع بالای ناشنوایی وابسته به DFNB4 در جمعیت ایرانی (آمار منتشر نشده)، بررسی‌های بیشتر روی ژن SLC26A4 پیشنهاد می‌شود تا دیگر جهش‌های بیماریزای این ژن در جمعیت ایرانی و همچنین جهش‌های خاص هر منطقه به دست آید تادر مشاوره‌های ژنتیک مورد استفاده قرارگیرند. باید توجه داشت که اطلاعات ما در مورد ذخیره ژنتیکی ایرانیان محدود بوده، چنانچه در مطالعات انجام شده در مرکز تحقیقات ژنتیک جهش‌های جدیدی مسئول ناشنوایی گزارش شده‌اند (۱۶و ۱۷). تمام این موارد، ضرورت بررسی‌های بیشتر روی تعداد نمونه‌های بیشتر را نشان می‌دهد.

خانواده معرفی شده در این مطالعه در ابتدا با مشکل ناشنوایی برای مشاوره ژنتیکی به ما مراجعه کرده بودند. تمام این دلایل اهمیت تشخیص ملکولی را در سندرم پندرد یادآور می‌شود. اگرچه ما مطمئن نیستیم که کودک ۹ ساله مورد بررسی در آینده شواهد گواتر را نشان دهد، اما نتیجه به دست آمده می‌تواند بعنوان یک فاکتور پیش آگهی قلمداد شود. بنابراین پیگیری وضع کلینیکی بیمار در تشخیص بموقع پندرد در این بیمار ضروری به نظر می‌رسد. در کنار این موارد مشخص شدن جهش‌های ژن PDS می‌تواند ما را در تشخیص بموقع و اولیه سندرم پندرد و متعاقباً درمان به موقع بیماران یاری کند.

منابع:

1) Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. Ann N Y Acad Sci 1991, 630, 16–31.

2) Wilcox ER, Everett LA, Li XC, Lalwani AK, Green ED. The PDS Gene, Pendred Syndrome and Non-Syndromic Deafness (DFNB4). Kitamura K, Steel KP (eds): Genetics in Otorhinolaryngoly.Adv Otorhinolaryngol. Basel, Karger, 2000, vol 56, pp 145-151.

3) Reardon W, Trembath RC. Pendred syndrome. J Med Genet. 1996 Dec;33(12):1037-40.

4) Reardon W, Coffey R, Chowdhury T, Grossman A, Jan H, Britton K, Kendall-Taylor P, Trembath R. Prevalence, age of onset, and natural history of thyroid disease in Pendred syndrome. J Med Genet. 1999 Aug;36(8):595-8.

5) Fugazzola L, Mannavola D, Cerutti N, Maghnie M, Pagella F, Bianchi P, Weber G, Persani L, Beck-Peccoz P. Molecular analysis of the Pendred's syndrome gene and magnetic resonance imaging studies of the inner ear are essential for the diagnosis of true Pendred's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jul;85(7):2469-75.

6) Taylor JP, Metcalfe RA, Watson PF, Weetman AP, Trembath RC. Mutations of the PDS gene, encoding pendrin, are associated with protein mislocalization and loss of iodide efflux: implications for thyroid dysfunction in Pendred syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Apr;87(4):1778-84.

7) MORGANS ME, TROTTER WR. Association of congenital deafness with goitre; the nature of the thyroid defect. Lancet. 1958 Mar 22;1(7021):607-9. No abstract available.

8) Reardon W, Coffey R, Phelps PD, et al. 1997 Pendred syndrome-100 years of underascertainment? Q J Med.90:443–447.

9) Pendred, V. Deaf-mutism and goiter. Lancet 2, 523 (1896).

10) Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, Adawi F, Hazani E, Nassir E, Baxevanis AD, Sheffield VC, Green ED. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). Nat Genet. 1997 Dec;17(4):411-22.

11) Bidart JM, Mian C, Lazar V, Russo D, Filetti S, Caillou B, Schlumberger M. Expression of pendrin and the Pendred syndrome (PDS) gene in human thyroid tissues. J Clin Endocrinol Metab. 2000 May;85(5):2028-33.
12) Everett LA, Morsli H, Wu DK, Green ED. Expression pattern of the mouse ortholog of the Pendred's syndrome gene (Pds) suggests a key role for pendrin in the inner ear. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Aug 17;96(17):9727-32.
13) Royaux IE, Wall SM, Karniski LP, Everett LA, Suzuki K, Knepper MA, Green ED. Pendrin, encoded by the Pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Mar 27;98(7):4221-6.
14) Park HJ, Shaukat S, Liu XZ, Hahn SH, Naz S, Ghosh M, Kim HN, Moon SK, Abe S, Tukamoto K, Riazuddin S, Kabra M, Erdenetungalag R, Radnaabazar J, Khan S, Pandya A, Usami SI, Nance WE, Wilcox ER, Griffith AJ. Origins and frequencies of SLC26A4 (PDS) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness. J Med Genet 2003;40 (4) :242–8.
15) Fugazzola, L.; Mannavola, D.; Cerutti, N.; Maghnie, M.; Pagella, F.; Bianchi, P.; Weber, G.; Persani, L.; Beck-Peccoz, P. Molecular analysis of the Pendred's syndrome gene and magnetic resonance imaging studies of the inner ear are essential for the diagnosis of true Pendred's syndrome. J. Clin. Endocr. Metab. 85: 2469-2475, 2000.
16) Najmabadi H, Nishimura C, Kahrizi K, Riazalhosseini Y, Malekpour M, Daneshi A, Farhadi M, Mohseni M, Mahdieh N, Ebrahimi A, Bazazzadegan N, Naghavi A, Avenarius M, Arzhangi S, Smith RJ. GJB2 mutations: passage through Iran. Am J Med Genet A. 2005 Mar 1; 133(2):132-7.
27) K. Kahrizi, C. Nishimura, A. Naghavi, Y. Riazalhosseini, RJH. Smith, H. Najmabadi . A
Novel mutation of SLC26A4 gene in an Iranian family with Pendred syndrome. Intl J of endocrinol & Metabolism. Int J Endocrinol Metab 2005; 2:104-108.