

گزارش یک خانواده با چندین مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع یک در سه نسل متوالی

دکتر مرتضی اولادنی*^۱، طاهره حدادی^۲، دکتر نادر منصور سمائی^۳، دکتر مجید مهری^۴

۱- مرکز تحقیقات ناهنجاری‌های مادرزادی گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۲- استادیار گروه ژنتیک انسانی، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۳- کارشناس پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۴- استادیار گروه زیست فناوری، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۵- متخصص پوست، استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

نوروفیبروماتوز نوع یک با شیوع یک در ۳۵۰۰ شایع‌ترین اختلال ژنتیکی پوستی عصبی است که به علت جهش در ژن *NF1* ایجاد می‌گردد. این ژن حدود ۳۵۰ کیلو جفت باز اندازه دارد و تاکنون حدود ۲۴۳۴ جهش در این ژن گزارش شده است. این ژن بر روی کروموزوم ۱۷ قرار داشته و پروتئین نوروفیبرومین را کد می‌کند. نفوذ این ژن نزدیک به ۱۰۰ درصد است و در حال حاضر با استفاده از روش‌های جدید تعیین توالی چالش اصلی بررسی ژنتیکی این ژن مرتفع شده است. در مطالعه حاضر بیماران نوروفیبروماتوز نوع یک براساس علائم بالینی همانند وجود نقاط شیریقه‌ه، نوروفیبروماهای پلکسی‌فرم، درگیری عصب بینایی و وجود چندین بیمار در بستگان درجه اول مشخص شدند. این بیماران در سنین مختلف ۷۳ ساله، ۲۰ ساله، ۴۴ ساله و ۶۳ ساله با علائم بالینی و شدت‌های متفاوت بودند. در این مقاله یک خانواده نوروفیبروماتوز نوع یک با ظهور بیماری در ۳ نسل متوالی با ۴ مورد بیمار معرفی شده است.

کلید واژه‌ها: نوروفیبروماتوز نوع یک، نوروفیبرومین، جهش ژنی

* نویسنده مسؤول: دکتر مرتضی اولادنی، پست الکترونیکی oladnabidozin@yahoo.com

نشانی: گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده فناوری‌های نوین، تلفن ۰۱۷-۳۲۴۲۵۹۹۵، نمابر ۳۲۴۳۰۵۶۴

وصول مقاله: ۱۳۹۴/۱۱/۱۹، اصلاح نهایی: ۱۳۹۵/۱۱/۱۶، پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۱۱/۱۶

مقدمه

نوروفیبروماتوز نوع یک (Neurofibromatosis type 1: NF1) بیماری وون رکلین هاوزن (OMIM 162200) یکی از شایع‌ترین اختلالات ژنتیکی پوستی عصبی، با شیوع یک در ۳۵۰۰ تولد زنده است که حدود ۸۵ درصد از بیماران نوروفیبروماتوز را شامل شده و به صورت اتوزمال غالب به ارث می‌رسد (۱و۲). ژن *NF1* بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۷ (17q11.2) قرار دارد و پروتئینی چند دومینی به نام نوروفیبرومین را کد می‌کند که با پروتئین‌های *Ira1* و *Ira2* در مخمر همولوژی دارد (۳و۴). اندازه این ژن حدود ۳۵۰ کیلو باز است و دارای ۵۷ اگزون ثابت و ۱۳ اگزون پیرایشی متناوب است (۵).

تشخیص بالینی نوروفیبروماتوز نوع یک، براساس وجود حداقل دو مورد از معیارهای وجود لکه‌های شیر قهوه با تعداد ۶ یا بیشتر و قطر بیشتر از ۵ میلی‌متر قبل از بلوغ و یا بیشتر از ۱۵ میلی‌متر بعد از بلوغ؛ تعداد دو یا بیشتر نوروفیبروم از هر نوع و با یک نوروفیبرومای پلکسی‌فرم؛ وجود کک و مک در زیر بغل و کشاله ران؛ گلیومای عصب اپتیک؛ تعداد دو یا بیشتر لیش ندول (هامارتوم‌های عنبیه)؛ ضایعه مشخص استخوانی مثل دیسپلازی اسفنوئید و ابتلاء بستگان

درجه اول انجام می‌گردد (۶و۷).

دلیل گزارش این مورد حاضر ارایه یک خانواده با چهار فرد مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع یک است که در سه نسل متوالی بیماری را نشان داده است. معمولاً خانواده‌هایی با سه نسل بیمار با وجود پیشرفت در روش‌های تشخیص ژنتیکی و مشاوره ژنتیک نادر است و اختصاصیت این مطالعه در مشاهده گسترش و شدت این بیماری با افزایش سن است. اهمیت این گزارش بر این اساس است که می‌تواند نمایانگر یک پیگیری سه ساله (از نوه ۲۰ ساله تا مادر بزرگ ۷۳ ساله) از پیشرفت و گسترش بیماری نوروفیبروماتوز نوع یک در یک خانواده ایرانی دارای جهش یکسان ژنتیکی باشد.

معرفی بیماران

بیمار اول: خانمی ۷۳ ساله و ساکن شهر گرگان است. در معاینه اولیه بالینی و گرفتن شرح حال از ایشان مشخص گردید بیماری از سنین کودکی به صورت چندین هایپر پیگمنتاسیون یا ماکولای پوستی و لکه‌های شیر قهوه ظاهر شده و در سن ۱۲ سالگی تعداد تومورهای پوستی افزایش یافته و شروع به رشد و پخش شدن در کل بدن کرده است. تعدادی نوروفیبروما با اندازه‌های مختلف بر روی پلک چپ و راست وجود داشت که بیمار توانایی باز کردن

بیمار دوم: بیمار خانمی ۴۴ ساله و ساکن شهر گرگان است. وی دختر حاصل ازدواج دوم بیمار شماره یک است. طبق اظهارات وی علائم بالینی بیماری از سن ۱۲ سالگی پدیدار شد. در ابتدا نوروفیبروماها بر روی دست و کمر و ران نمایان شدند و در سن ۱۵ سالگی یکی از تومورها که اندازه یک گردو بود؛ با عمل جراحی برداشته شد. وی جراحی‌های متعددی بر روی تومورهای ران و کمر و شکم انجام داده است. بزرگ‌ترین لکه‌های شیرقهوه در محل استخوان ران با طول ۱۲ سانتی‌متر و عرض ۳ سانتی‌متر است. ده‌ها لکه شیرقهوه با ابعاد ۴ سانتی‌متر طول و عرض ۳ سانتی‌متر در قسمت‌های مختلف بدن بیمار پراکنده است. همچنین دارای صدها لکه شیرقهوه یک سانتی‌متری در سرتاسر بدن است (شکل ۳). ده‌ها نوروفیبرومای پلکسی فرم در سرتاسر بدن بیمار موجود است. بیمار یک نوروفیبرومای چند میلی‌متری در پلک فوقانی چشم چپ و چندین نوروفیبرومای کوچک‌تر در لبه تحتانی چشم چپ و چشم راست دارد. طبق معاینات چشم‌پزشک چندین لکه یا لیش ندول بر روی عنبیه چشم چپ و یک لکه نیز بر روی عنبیه چشم راست دارد. ضعف بینایی در بیمار بدون درگیری عصب اپتیک تشخیص داده شد و تجویز عینک توسط چشم‌پزشک برای بیمار انجام گردید.



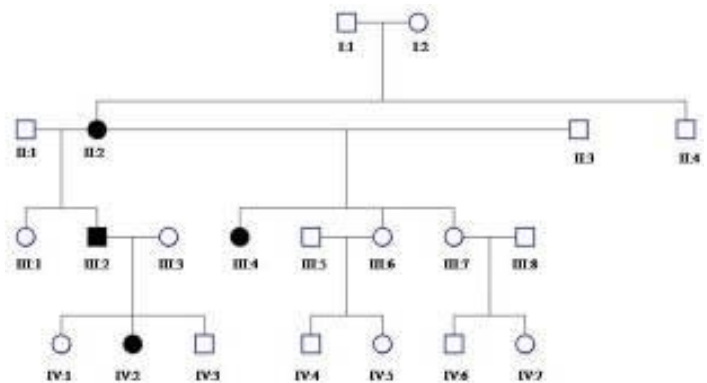
شکل ۳: نوروفیبروماهای متعدد جوانه زده بر روی شکم

بیمار سوم: مردی ۶۳ ساله حاصل ازدواج اول بیمار شماره یک بوده و ساکن شهر تهران است. طبق اظهارات وی در ده‌سالگی ضایعات ندولر و نواحی شیرقهوه را داشت و نوروفیبروماها در این بیمار در ابتدا نیز بر روی ران و شکم بیمار بودند و سپس به سایر اندام‌ها انتقال یافته و اندازه آنها با گذشت زمان بزرگ‌تر شده است. با معاینات بالینی مشخص گردید صدها نوروفیبرومای پوستی با قطرهای چند میلی‌متری تا چندین سانتی‌متری بر روی قسمت‌های مختلف بدن وجود دارد و بزرگ‌ترین آنها بر روی تنه این فرد با ظاهری پلکسی فرم بود. این فرد دارای نوروفیبروماهای فراوانی بر روی صورت و نیز چندین نوروفیبروما با اندازه‌های متفاوت بر روی هر دو پلک‌ها و بدون التهاب بود و کک و مک بر روی کشاله ران و زیر بغل مشاهده گردید. مقادیر تست‌های استاندارد آزمایشگاهی این فرد در حد طبیعی بود. تصویربرداری و سی تی اسکن این بیمار طبیعی بود و متخصص مغز و اعصاب هیچ تغییری در سیستم عصبی مرکزی و محیطی این فرد مشاهده نمود. بر طبق نظر متخصص

پلک چشم چپ را به علت بزرگی نوروفیبروماها نداشت و پلک چشم راست را نیز با کمک دست باز نگه می‌داشت. بیمار تحت هیچ عمل جراحی برای نوروفیبروماهای پوستی قرار نگرفته بود و دارای هزاران نوروفیبروماس پوستی بود که بزرگ‌ترین آنها در ناحیه سرینی، تنه و شکم در اندازه بین ۸-۳ سانتی‌متر در طول و قطر ۴-۳ سانتی‌متر بود (شکل یک). همچنین نوروفیبروماهای متعدد پلکسی فرم بر روی قسمت‌های مختلف بدن بیمار وجود داشت.



شکل ۱: نوروفیبروماهای متعدد ناحیه کمر بیمار شماره یک



شکل ۳: شجره نامه خانواده مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع یک

بیمار دارای یبوست و مشکلات معده و ریفلاکس بود و تومورهایی در سطح دهان داشت که توانایی تکلم و بلع را در وی ضعیف کرده بود. این خانم دو بار ازدواج نموده است. از ازدواج اول صاحب یک پسر و یک دختر شده است و فرزند پسرش مبتلا به نوروفیبروماتوز نوع یک است. پسر وی دارای ۳ فرزند است که یکی از فرزندان دختر به نوروفیبروماتوز نوع یک مبتلا است. بیمار از ازدواج دوم دارای ۳ فرزند دختر است و یکی از دخترها به نوروفیبروماتوز نوع یک مبتلا است (شکل ۲). بیمار برای تشخیص بیماری پوستی به هیچ متخصصی مراجعه نموده است. تشخیص بالینی نوروفیبروماتوز این خانم ۷۳ ساله توسط متخصص پوست و چشم در سال ۱۳۹۴ با شک اولیه بالینی یکی از نویسندگان مقاله صورت پذیرفت. طبق معایناتی که متخصصین مربوط بر روی این بیمار انجام دادند؛ تشخیص بیماری نوروفیبروماتوز نوع یک صورت گرفت.

فرم‌های غیراختصاصی هستند (۹و۸). شایع‌ترین فرم نوروفیبروماتوز، نوع یک یا نوع کلاسیک است که بیش از یک قرن پیش شرح داده شد؛ اما ژن آن در سال ۱۹۹۰ پیدا شد (۱۰).

در مطالعه حاضر وجود لکه‌های شیرقهوه و نوروفیبروماهای متعدد و بستگان درجه اول و نوروفیبرومای پلکسی فرم تشخیص بیماری را مسجل کرد. نوروفیبرومای پلکسی فرم اصطلاحی است که برای نوروفیبروماتوز منتشر شده از تنه عصبی است که اغلب مرتبط با یک رشد بیش از اندازه پوست و بافت‌های زیرجلدی است و یک نوع مجزا از نوروفیبروماها است که از بسط یک عصب به داخل یک توده بزرگ پریپیچ و خم از فیبرهایی با ظاهر کیسه‌ای پر از کرم است (۱۱). ژن NF1 عملکردش به عنوان یک سرکوبگر تومور است که در تشکیل نوروفیبروماس‌ها درگیرند. نفوذ از NF1 یا نسبتی از مردم با جهش در ژن که بیماری نوروفیبروماتوز را نشان می‌دهند؛ نزدیک به ۱۰۰ درصد است و چون نرخ جهش خیلی بالا است (۹و۸)؛ در حدود بیش از نیمی از موارد تشخیصی ممکن است ناشی از موارد جدید باشند. تست‌های ژنتیکی به علت اندازه بزرگ ژن و پیچیدگی آن مستلزم زمان و هزینه زیادی است و تشخیص اولیه بالینی این بیماری با این معیارها خیلی آسان‌تر است. البته نسل‌های جدید تعیین توالی DNA این مسأله را تا حد زیادی حل نموده و آن نیز مستلزم تشخیص درست بالینی توسط متخصصین پوست و چشم است. در صورت تشخیص نادرست بیماری توسط متخصصین هزینه زیاد آزمایشات ژنتیکی به خانواده تحمیل می‌گردد که حاکی از اولویت تشخیص بالینی صحیح بر تست‌های ژنتیکی است (۱۲). در حال حاضر هیچ درمان پزشکی برای نوروفیبروماتوز وجود ندارد. مطالعاتی برای کشف و درمان‌های پزشکی نوروفیبروماتوز انجام شده و در حال انجام است.

نتیجه گیری

به نظر می‌رسد نوروفیبروماتوز نوع یک در بیمار اول به خاطر جهش جدید رخ داده باشد و بقیه بیماران در خانواده نیز این جهش را به ارث برده‌اند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از بیماران محترم به خاطر همکاری صمیمانه، سپاسگزاری می‌گردد.

گوش عصب شنوایی دچار آسیب نشده بود. تشخیص قطعی نوروفیبروماتوز برای این فرد توسط متخصص پوست و در سال ۱۳۹۴ انجام شد.

بیمار چهارم: دختری ۲۰ ساله، ساکن شهر تهران و فرزند بیمار شماره ۳ این خانواده است که به دلیل شکایت از وجود نقاط فراوان شیرقهوه که با شستشو امکان پاک‌شدن آنها وجود نداشت و همچنین دارای نوروفیبروما پستی چند میلی‌متری که به صورت پراکنده در سرتاسر بدن با تراکم بیشتر در ناحیه پشتی و شکمی به پزشک متخصص پوست مراجعه کرده بود. در بررسی اولیه بالینی توسط متخصص پوست مشخص گردید این بیمار دارای تعداد زیادی نقاط شیرقهوه با قطر بیشتر از ۱۵ میلی‌متر است که در تمام نقاط مختلف بدن پراکنده است. وی دارای نوروفیبروماهای کوچکی بود که تحت هیچ عمل جراحی قرار نگرفته بود. همچنین کک و مک در زیر بغل و کشاله ران این دختر خانم وجود داشت. به علت این که چند سال از شروع سیر علائم بالینی این بیماری در فرد نگذشته بود؛ هنوز فیبروماهای چهره‌اش رشد زیادی نداشتند. طبق گفته‌های بیمار شدت علائم در این بیمار با رسیدن به سن بلوغ شدت بیشتری یافته بود. تشخیص بالینی نوروفیبروماتوز نوع یک در این فرد با توجه به وجود نقاط متعدد شیرقهوه در مکان‌های مختلف بدن و کک مک‌ها در زیربغل و ران‌ها و نیز وجود بیماری در بستگان درجه اول این بیمار در سال ۱۳۹۴ توسط متخصص پوست صورت پذیرفت. در معاینه چشم پزشک عدم درگیری عصب اپتیک و عدم ضعف بینایی در این فرد مشخص گردید.

بحث

ریچارد در سال ۱۹۸۲ اختلالات نوروفیبروماتوز هتروژنوس را به هشت دسته تقسیم کرد. این تقسیم‌بندی به صورت همگانی پذیرفته نشد؛ اگرچه تعدادی تا به امروز باقیمانده و NF1 و NF2 باقیمانده این تقسیم‌بندی است. نوروفیبروماتوز نوع ۲ ناشی از جهش در ژن NF2 است که به وسیله تومور بافت پوشش عصبی دهلیزی دوطرفه و دیگر تومورهای متنوع دیگر شناخته می‌شود. این تومورها سبب درد قابل توجهی برای بیماران می‌شود و می‌تواند ستون فقرات، جمجمه و اعصاب محیطی را درگیر کند. در حال حاضر نوروفیبروماتوز نوع یک سگمنتال و نقاط شیرقهوه خانوادگی به ترتیب جایگزین NF5 و NF6 شده‌اند. NF7، NF8، و NF3 واریانت‌های غیرمعمول و

References

- Sabol Z, Kipke-Sabol L. [Neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen's disease or peripheral neurofibromatosis): from phenotype to gene]. Lijec Vjesn. 2005 Nov-Dec; 127(11-12): 303-11. [Article in Croatian]
- Ghalayani P, Saberi Z, Sardari F. Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): A family case report and literature review. Dent Res J (Isfahan). 2012 Jul-Aug; 9(4): 483-88.
- Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. Nat

Rev Cancer. 2015 May;15(5):290-301. doi: 10.1038/nrc3911

- Luo G, Kim J, Song K.6. Luo G, Kim J, Song K. The C-terminal domains of human neurofibromin and its budding yeast homologs Ira1 and Ira2 regulate the metaphase to anaphase transition. Cell Cycle. 2014 Sep; 13(17): 2780-89. doi: 10.4161/15384101.2015.945870

- Zhang J, Tong H, Fu X, Zhang Y, Liu J, Cheng R, et al. Molecular Characterization of NF1 and Neurofibromatosis Type 1 Genotype-Phenotype Correlations in a Chinese Population. Sci Rep. 2015; 5: 11291. doi: 10.1038/srep11291

6. [No authors listed]. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol. 1988 May;45(5):575-8.
7. Friedman JM. Neurofibromatosis 1: clinical manifestations and diagnostic criteria. J Child Neurol. 2002 Aug;17(8):548-54.
8. Riccardi VM, Lewis RA. Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: a distinction between predecessors and descendants. Am J Hum Genet. 1988 Feb;42(2):284-9.
9. Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. Curr Probl Cancer. 1982 Aug;7(2):1-34.
10. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol. 2009 Jul;61(1):1-14. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.051
11. Sharma A, Sengupta P, Das AKR. Isolated Plexiform Neurofibroma of the Tongue. J Lab Physicians. 2013 Jul-Dec; 5(2): 127-29. doi: 10.4103/0974-2727.119867
12. Hirbe AC, Dahiya S, Miller CA, Li T, Fulton RS, Zhang X, et al. Whole Exome Sequencing Reveals the Order of Genetic Changes during Malignant Transformation and Metastasis in a Single Patient with NF1-plexiform Neurofibroma. Clin Cancer Res. 2015 Sep; 21(18):4201-11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3049

Case Report

A neurofibromatosis type 1 family report with multiple cases in 3 consecutive Generations

Oladnabi M (Ph.D)^{*1,2}, Haddadi T (B.Sc)³, Kianmehr A (Ph.D)^{1,4}
Mansour Samaei N (MD, Ph.D)^{1,2}, Mehri M (M.D)⁵

¹Gorgan Congenital Malformations Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

²Assistant Professor, Department of Medical Genetics, School of Advanced Technologies in Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ³Nurse, School of Nursing and Midwifery, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ⁴Assistant Professor, Department of Medical Biotechnology, School of Advanced Technologies in Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ⁵Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Abstract

Neurofibromatosis type 1 (NF1) with the incidence of 1 in 3500 births, is the most common disorder which affects skin and peripheral nervous system. NF1 results from mutations in NF1 gene. The NF1 gene spans 350kbp and to date, nearly 2434 mutations in it were reported. The gene with 100 percent penetrance is located on chromosome 17 encoding neurofibromin protein. Recently, many challenges of its genetic analysis have been overcome through the application of new sequencing techniques. In present study patients with neurofibromatosis type 1 have been characterized from clinical symptoms such as presence of café au lait spot, plexiform neurofibroma, optic nerves involvement, presence of several patients in first degree relatives. These patients were in different ages including 73, 63, 44, 20 with different symptoms and severities of disease. In this communication, a NF1 family with 4 cases in 3 generations has been presented.

Keywords: Neurofibromatosis type 1, Neurofibromin, Mutation

*** Corresponding Author: Oladnabi M (Ph.D), E-mail: oladnabidozin@yahoo.com**

Received 8 Feb 2016

Revised 4 Feb 2017

Accepted 4 Feb 2017