

شناخت کروموزم اضافی در سندرم موربوس والدن اشترم

(MOROUS WALDENSTROM)

توسط روشهای رنگ آمیزی گیمسا (G) (GIEMSA) و

سانترومر (C) (CENTROMER) بر روی کروموزم درنزد انسان

دکتر محمود جلالی

#### پیش گفتار

نشانه سندرم والدن اشترم در انسان داشتن یک گلوبولین ویژه با وزن مولکولی زیاد در سرم خون است. (۱۵-۱۸). از این جهت این بیماری را که بیشتر اوقات بطرف بدخیمی گرایش دارد ماکروگلوبولینه (MACROGLOBULINAEMIE) نیز نامیده اند.

نتایج بررسیهای سیتوژنتیکی که تا بحال در نزد این بیماران انجام گردیده است بسیار مختلف میباشد. اکثر پژوهندگان یک کروموزم اضافی در سندرم والدن اشترم تعیین نموده اند. که بگروههای مختلف کروموزمی نسبت داده شده است. چون توسط روشهای رنگ آمیزی گیمسا و سانترومر شناسائی یکایک کروموزمهای سادگی صورت میگردد (۱۷) در بررسیهای خود برای اولین بار کوشش شده است با استفاده از روشهای فوق کروموزم اضافی بطور دقیق تعیین گردد.

#### نظری کوتاه به نتایج بررسیهای پژوهندگان مختلف

در سال ۱۹۶۱ اولین بار توسط (Bottura et al.) در نزد بیمار ۷۱ ساله مبتلا به سندرم والدن اشترم یک کروموزم اضافی پیدا شد. در ۴۲٪ سلولهای متافازی مغز استخوان این بیمار یک عدد کروموزم اضافی شبیه یک لیکن با سانترومر سوب مدی سانتریک (SUBMEDICENTRIC) مشاهده گردید. سپس در همان سال German et al. در چهار از ۹۰ کاربوتیپ یک بیمار ۳۲ ساله که از کشت یاخته های خون حاصل شده بود یک کروموزم اضافی با سانترومر متاسانتریک پیدا کردند. کروموزم اضافی بعنوان ابزوکروموزم دو شناخته گردید. از آن بعد آزمایشات سیتوژنتیکی متعددی در نزد این بیماران صورت گرفته که خلاصه نتایج آن در جدول زیر مشاهده میگردد.

## نتایج بررسی پژوهندگان مختلف در سندرم والدن اشترم در نزد انسان

نام پژوهندگان	تعداد سلولهای مطالعه شده	بافت بررسی شده	نتایج حاصله
3) Bottura et al (1961)	۱۰۰	مغز استخوان	۴۲٪ سلولهای متافازی دارای کروموزم اضافی هستند. کروموزم اضافی با اندازه کروموزم شماره یک ولی با سانترومرسوب مدیان میباشد.
8) German et al. (1961)	۹۰	مغز استخوان گویچه‌های سفید	۴/۴٪ سلولهای بررسی شده از بافت بزرگ با سانترومرسوب مدیان میباشد. کروموزم اضافی شبیه یزوکروموزم در انسان و بزرگترین کروموزم شناخته شده میباشد.
12) Pfeiffer et al (1962)	۲۰۰	گویچه‌های سفید	مجموعاً سه سلول دارای کروموزم اضافی بسیار بزرگ با سانترومرسوب مدیان می‌باشند.
			ضمناً در ۱۲ سلول سانترومر بسیار طولی در گروه کروموزمهای گروه A, B مشاهده گردید.
در نزد بیمار دیگر	۵۰	گویچه‌های سفید	یک تا دو سلول میتوزی دارای کروموزم اضافی بودند لکن کروموزم اضافی جزء گروه A و یا B نمیشد.
2) Benirschke et al (1962)	۴۸	گویچه‌های سفید	یازده سلول دارای کروموزم اضافی با سانترومرسوب مدیان میباشد.
6) Ferguson et al (1963)	۶۴	گویچه‌های سفید	در سی و سه سلول متافازی یک کروموزم اضافی که بزرگتر از جفت کروموزم شماره یک ولی دارای سانترومرسوب مدیان می‌باشند مشاهده گردید.
در نزد بیمار دیگر	۶۹	گویچه‌های سفید	در بافت پوست این بیمار کروموزم اضافی وجود نداشت.
		خون	فقط یک سلول با کروموزم اضافی مشاهده گردید.
9) Heni et al (1963)	۵۶	مغز استخوان	کروموزم اضافی وجود ندارد چهارده سلول دارای یک کروموزم اضافی بزرگی کروموزم شماره دو و یا سه و با سانترومرمدیان میباشد.

۴٪ سلولها دارای کروموزم اضافی بزرگتر از کروموزم یک با سانترومردیان میباشند . فقط دو سلول دارای کروموزم اضافی - هستند کروموزم اضافی یک سلول شبیه کروموزم شش و سلول دیگر بزرگی ۱۰ میباشند .	خون	۲۶۰	5) Elves et al (1963)
سانترومردی کروموزمهای گروه A و B طویل است . در ۳۷ سلول مورد مطالعه از بافت استخوان کروموزمهای شماره یک همانند نیستند .	مغز استخوان	۱۶۴	4) Braunsteiner et al (1964)
تمامی کروموزمهای سلولهای مطالعه شده طبیعی هستند .	خون	۱۰۰	16) Yunis (1965)
کروموزم اضافی در سه سلول شبیه گروه G و در سه سلول دیگر بزرگتر از کروموزم شش و در چهار سلول دیگر کوچکتر از پانزده میباشند .	خون	۲۸	1) Banerjee et al (1966)
در نه سلول یک کروموزم اضافی با سانترومردیان تا سوب مدیان وجود دارد .	مغز استخوان	۵۶	13) Siebner et al. (1966)
۴ سلول دارای یک کروموزم اضافی هستند .	مغز استخوان	۲۲	در نزد بیمار دیگر
۹ سلول دارای یک کروموزم اضافی میباشند .	خون	۷۶	
۶ سلول دارای یک کروموزم اضافی هستند .	مغز استخوان	۳۳۰	در نزد بیمار دیگر
۱ سلول دارای یک کروموزم اضافی هستند . کروموزم اضافی جزء گروه و از نظر - اندازه بین ۲ و ۳ با سانترومردیان تا سوب مدیان میباشند .	خون	۵۰	
کروموزم اضافی موجود نیست فقط یک سلول تتراپلوئیدی مشاهده گردید و در یک سلول دیگر جفت کروموزمهای شماره سه بیک اندازه نیستند .	مغز استخوان	۳۳	7) Ganner et al (1967)
کروموزم اضافی وجود ندارد	خون	۶۶	
۸ سلول دارای کروموزم اضافی هستند و در ۶۸ سلول تعداد کروموزمها از ۴۶ عدد کمتر است .	خون	۲۰۹	10) Kanzow et al (1967)
	مغز استخوان	۳۶	

کروموزم اضافی وجود ندارد. فقط ۷ سلول	خون	۴۰	در نزد بیمار دیگر
۴۵ کروموزمی و یک سلول کمتر از ۴۵ - کروموزمی وجود دارد. کروموزم اضافی بسیار بزرگ و Dicentric میباشد و جزء گروه A نمیشد.	خون	۴۸	
۱۸ سلول دارای یک کروموزم اضافی هستند کروموزم اضافی جزء گروه A و از نظر اندازه ما بین کروموزم شماره ۲ و ۳ میباشد.	مغز استخوان	۸۵	Siebner et al (14) (1968)
۸ سلول دارای یک کروموزم اضافی که از نظر اندازه بین شماره های ۲ و ۳ است میباشد	مغز استخوان	۲۹	در نزد یک بیمار دیگر
۱۷ سلول دارای کروموزم اضافی با سانترو مرمیدیان تا سوب مدیان میباشد. یک سلول دارای کروموزم اضافی شبیه کروموزم شماره ۲۰ با سانترو مرمیدیان است.	خون	۱۰۴	در نزد یک بیمار دیگر
۲ سلول دارای یک کروموزم اضافی با سانترو مرمیدیان تا سوب مدیان میباشد.	مغز استخوان	۴۴	در نزد یک بیمار دیگر
در یازده سلول کروموزم اضافی دارای سانترو مرمیدیان تا سوب مدیان میباشد و فقط در یک سلول کروموزم اضافی شبیه گروه G میباشد.	خون	۷۶	در نزدیک بیمار دیگر

#### نمونه برداری و روش تحقیق

جهت بررسی ساختمان مورفولوژیکی و تعیین کروموزمهای هر یاخته، گلبولهای سفید بمدت ۷۲ ساعت کشت داده شد و بعد از چندین بار سانتروفوز کردن، سلولها ثابت و کروموزمها رنگ آمیزی گردیدند. برای شناسایی دقیق یکایک کروموزمهای هر گروه از روش رنگ آمیزی گیمسا و سانتروم استفاده گردید. بارنگ آمیزی گیمسا روی کروموزمهای مختلف نوارهای خاص متنوع تاریک و روشنی بوجود میآید بطوریکه برحسب نوارهای ایجاد شده شناسایی هر کروموزم میتواند بسادگی صورت گیرد. در روش رنگ آمیزی سانتروم، بعلت رنگ پذیری خاص سانترو مرکز کروموزمهای هر گروه تشخیص داده میشود (۱۷). ضمناً در این آزمایشها از روش رنگ آمیزی ارسن نیز استفاده گردید.

#### خلاصه شرح حال بیمار و علت مراجعه بپزشک

بیمار مرد ۷۱ ساله، لاغر، رنگ پریده با ضعف عمومی کم، اشتهائی، سردرد، بیوست مزمن و نفخ شکم با احساس سنگینی در ناحیه معده و دیساوروی بپزشک مراجعه مینماید و سابقه بیماری خود را از دو سال قبل متذکر میگردد. از نظر بالینی بجز تاکی کاردی (۹۲ در دقیقه) و کبد بزرگتر از اندازه طبیعی (دوانگشت زیر دنده) که در موقع لمس کردن کمی حساس است و داشتن ادنوم نسبتاً بزرگ در توشه رکتال. بقیه اعضاء طبیعی بنظر میرسند.

#### نتایج آزمایش خون

هموگلوبین ۱۰/۵ گرم در صد. فرمول شمارش. گلبول سفید ۱۰/۰۰۰ که از نظر تقسیم بندی طبیعی میباشد، -

ترمیوسیت ۱۸۰/۵۵۵ سرعت رسوب ۸۶/۱۲۰ میلیمتر. الکترو فورز، مقدار کل پروتئین ۸/۵ گرم، غلظت سرم بطور نسبی بالا است ۵۲/۵/۲۵ از دیاد نسبی بتاگلوبین ۲۸٪ مشاهده میگردد.

نتایج آزمایشهای سیتوزنتیکی

در این بررسیها مجموعا ۱۹۲ سلول متافازی مورد مطالعه قرار گرفت و از کروموزمهای آنها شمارش بعمل آمد. فقط پنج سلول غیرطبیعی با کروموزمهای اضافی بشرح زیر شناسائی گردید.  
 ۱- دو سلول با تری زمی در کروموزمهای گروه 47, XY, A + کروموزم اضافی در هر دو کاریوتیپ سانتریک بوده و از نظر اندازه بزرگتر از کروموزم جفت یک میباشد. (تصویر ۱ و ۲)  
 ۲- یک سلول با تری زمی در کروموزمهای گروه 47, XY, C + C کروموزم اضافی سوب مدی سانتریک بوده و از نظر اندازه برابر

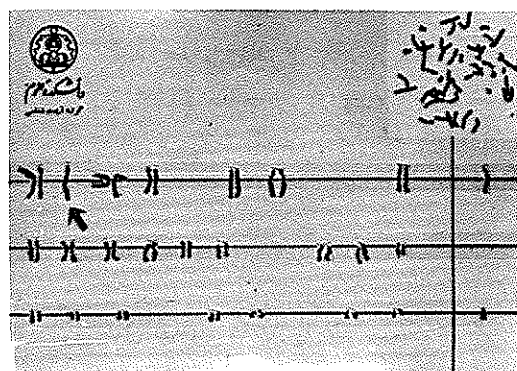
کروموزم شماره ۷ میباشد (تصویر ۳)  
 ۳- یک سلول با تری زمی در کروموزمهای گروه 47, XY, C + C کروموزم اضافی سوب مدی سانتریک بوده و از نظر اندازه کوچکتر از کروموزم شماره ۱۲ میباشد (تصویر ۴)

۴- یک سلول با تری زمی در گروه C و منوزمی در کروموزمهای 47 x XY, C + G

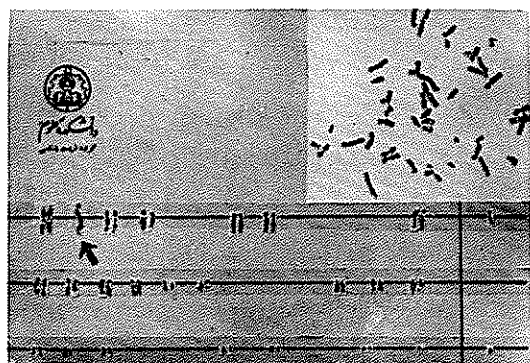
کروموزم اضافی گروه C سوب مدی سانتریک بوده و از نظر اندازه برابر کروموزم شماره ۱۲ میباشد. در این سلول کروموزم شماره ۲۱ فقط یک عدد میباشد. (تصویر ۵)

بحث و نتیجه گیری

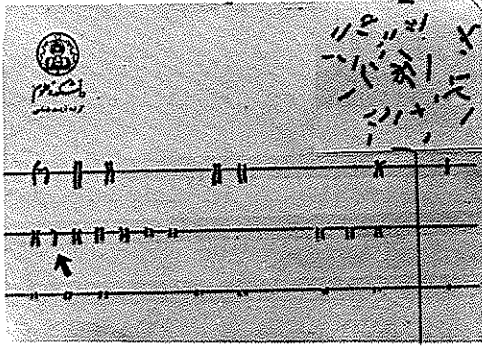
همانطوریکه در پیش گفتار متذکر گردید نتایج بررسیهای محققین درباره کروموزم اضافی در سندرم والدن اشترم متفاوت میباشد. عده ای یک عدد کروموزم اضافی بزرگ در گروه A و یا B (۲-۳-۴-۵-۶-۸-۹-۱۲-۱۳-۱۴) و تعدادی دیگر در گروه C و یا G (۱-۴) پیدا نموده اند. برخی هم موفق به پیدا کردن کروموزم اضافی نگردیده اند (۶-۷-۱۰-۱۶) در این بررسی از ۱۹۲ سلول متافازی مورد مطالعه پنج ساخته دارای کروموزمهای غیرطبیعی میباشند. دو سلول دارای کروموزمهای اضافی در گروه A هستند که با روش کیما رنگ آمیزی گردیده اند. کروموزم اضافی در هر دو سلول از کروموزم جفت یک طویل تر بوده و خاطر داشتن نوارهای تاریک و روشن



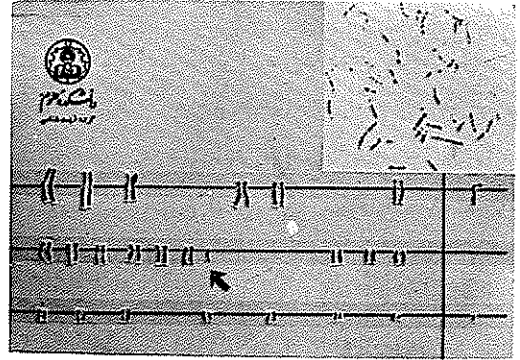
47, XY, A



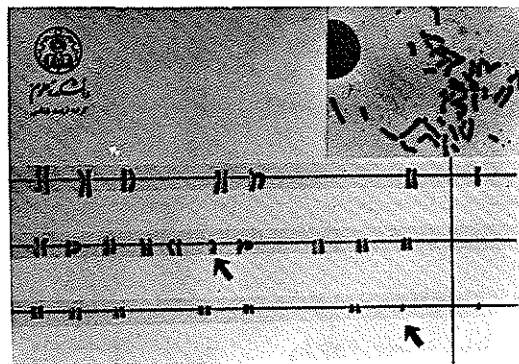
47, XY, A



47, XY +



47, XY, C



46, XY, C + C

تری زمی ها و نوزمی که در پنج سلول مورد آزمایش اینجانب مشاهده شده با احتمالاً سبب جدا شدن کروموزمهای سلولهای تشکیل دهنده ماکروگلوبین ایجاد شده باشند. چون در تمام سلولهاییکه در سنتز پروتئین اختلال دارند کروموزم اضافی پیداننشده است نمیتوان کروموزم اضافی را یکی از خصوصیات ثابت ماکروگلوبولینمی میدانست.

#### خلاصه

نشانه سندرم والدن اشترم در انسان داشتن یک گلوبولین ویژه با وزن مولکولی زیاد در سرم خون است. اکثر پژوهندگان یک کروموزم اضافی در برخی از سلولهای خون و یا مغز استخوان افراد مبتلا به سندرم والدن اشترم پیدا نموده اند که به گروههای مختلف کروموزمی نسبت داده شده است. چون توسط روشهای رنگ آمیزی گیمسا و سانتروم شناخت یکایک کروموزمها بسادگی صورت میگیرد، برای اولین بار برای شناخت کروموزم اضافی از دو روش فوق استفاده گردیده است.

از ۱۹۲ سلول متافازی که از کشت یاخته های خون حاصل شده است مجموعاً پنج سلول با کروموزمهای غیر طبیعی باین شرح مشخص گردید.

۱- دو سلول با تری زمی در کروموزمهای  $47XY, A+A$  کروموزم اضافی در هر دو سلول متاسانتریک بوده و بزرگتر از جفت کروموزم یک میباشد.

۲- دو سلول با تری زمی در کروموزمهای  $47XY C+C$  کروموزم اضافی در یک سلول برابر اندازه کروموزم Y و در سلول دیگر کوچکتر از جفت دوازده میباشد. هر دو کروموزم سوب-متاسانتریک میباشد.

۳- یک سلول با تری زمی در گروه C و نوزمی در کروموزمهای گروه  $46, XY, C+G$  کروموزم اضافی گروه C سوب-متا-سانتریک است. این سلول فقط یک عدد کروموزم ۲۱ دارد.

از بررسیهای مختلف این نتیجه گیری حاصل میگردد که در سندرم والدن اشترم همیشه یک کروموزم معین، بمقدار اضافی موجود نمیشد. علت ایجاد کروموزم اضافی با احتمال زیاد وجود غلظت زیاد سلولهای ریتکواند و تلیال تشخیص داده میشود که موجب جدانشدن برخی از کروموزمها در مرحله متافاز تقسیم سلولی میگردد.

خاص خود از سایر کروموزمهای گروه A بطور واضح مشخص میباشد. (تصویر ۱ و ۲) دو سلول که با روش گیمسارنگ آمیزی گردیده است هر یک دارای کروموزم اضافی در گروه C میباشد. کروموزم اضافی در یک سلول شبیه کروموزم شماره هفت و در یاخته دیگر کوچکتر از جفت ۱۲ بنظر میرسد این دو کروموزم نیز با داشتن نوارهای خاص از سایر کروموزمهای گروه C مشخص میباشد. (تصویر ۳ و ۴) یک سلول دیگر که با روش سانترومرنگ آمیزی گردیده است دارای یک کروموزم اضافی در گروه C بوده که کوچکتر از جفت یازده میباشد. در این یاخته فقط یک عدد کروموزم ۲۱ موجود است (تصویر ۵)

لازم بتذکر است که کروموزم اضافی در سندرم والدن اشترم برای اولین بار با کمک روشهای گیمسا و یا سانترومرنگ آمیزی گردیده و شناسائی میگردد.

از مقایسه بررسیهای سایر محققین و نگارنده این مقاله نتیجه گیری میگردد که در سندرم والدن اشترم همیشه یک کروموزم معین بتعداد اضافی موجود نمیشد. (۱-۴-۱۴) لکن کروموزم اضافی در گروه A و B بیش از سایر گروهها دیده شده. در پاره علت ایجاد کروموزم اضافی در سندرم والدن اشترم نمی توان نظرقاطعی داد. اکثر محققین معتقدند که کروموزم اضافی بعلت غلظت زیاد سلولهای تشکیل دهنده ماکروگلوبولین ایجاد گردیده است. (۴-۷-۸-۱۴) براثر غلظت زیاد سلولهای سیستم ریتکواند و تلیال (RES) برخی از کروموزمها در مرحله متافاز از هم جدا نشده (NON DISJUNCTION) بطوریکه یاخته های حاصل از این تقسیم نوزم و یا تری زمی باشند. کروموزمهای گروه A و B بعلت طول زیاد، بیشتر از سایر گروههای کروموزمی انسان عمل جدا نشدن را انجام میدهند. طویل بودن سانترومر برخی از کروموزمها نیز میتواند بسبب غلظت زیاد سلولهای نامبرده باشد. (۱۴) عده ای معتقدند که کروموزم اضافی در گروه A میتواند بعلت تقسیم عرضی سانترومریکی از کروموزمهای شماره دو و جدا نشدن کروموزمهای مشابه آن در مرحله متافاز ایجاد شده باشد. (۸-۱۱-۱۴) بطوریکه کروموزم اضافی را با بزرگتر از شماره دو محسوب میدارند کروموزم اضافی در گروه A نیز میتواند بعلت اینورزیون پری سانتریک در یکی از کروموزمهای دو و جدانشدن کروموزم مشابه آن بوجود آمده باشد (۱۴).

## منابع بزبان فارسی

- ۱۷- محمود جلالی ، روشهای جدید جهت شناسائی دقیق کروموزمهای انسان توسط ایجاد نوارهای (Reserve) R (Terminal) T Centromer) C (Giemsa) G  
نشریه پنجمین کنگره ژنتیک ایران - صفحه ۲۹۱ تا ۲۹۹ سال ۱۳۵۲
- ۱۸- دکتر محمد علی مولوی : اصول بیماریهای ارثی - جلد اول - صفحه ۱۲۸۸ سال ۱۳۴۸ و جلد دوم صفحه ۲۰۷ - ۲۰۸ - سال ۱۳۴۷

## References

- 1- BANERJEE, A.R. U. KANZOW, H. SCHADE, L. SCHOELLER: Chromosomenbefunde bei Makroglobulinämie, Waldestrom, Med. Welt. 1966, 515-516.
- 2- BENIRSCHKE, K., L. BROWNHILL and F. G. EBAUCH: Chromosome abnormalities in Waldenstrom's macroglobulinaemia, Lancet, II (1962), 594-595.
- 3- BOTTURA, C., I. FERRARI and A.A. VEIGA: Chromosome abnormalities in Waldenstrom's macroglobulinaemia, Lancet, I, 1961, 1170.
- 4- BRAUNSTEINER, H., G. ROTHENBUCHNER und B. SCHOBER: Chromosomenuntersuchungen bei Morbus Waldenstrom Wien, Klin. Wschr., 76, (1964), 502-503.
- 5- ELVERS, M.W. and M.G.G. ISRAELS: Chromosomes and Serumprotein: A linked abnormality, Brit. med. J. II, (1963), 1024-1026.
- 6- FERGUSON, J. and I.R. MACKAY: Macroglobulinaemia with chromosome anomaly, Austrl. Ann. Med. 12, (1963), 197-201.
- 7- GANNER, E.: Chromosomenuntersuchungen bei Morbus Waldenstrom, Wien, Klin. Wschr. 79, Nr. 1, (1967), 20-21.
- 8- GERMAN, J.L., E.C. BIRO and A.G. BEARN: Chromosomal abnormalities in Waldenstrom's macroglobulinaemia, Lancet II, 1961, 48.
- 9- HENI, F., H. SIEBNER: Chromosomenveränderungen bei der Makroglobulinaemia Waldenstrom. Dtsch. med. Wschr. 88, (1963), 1781-1782.
- 10- KANZOW, B. LANGE, G. NIEDERALT und A. GROPP: Chromosomenuntersuchungen bei Paraproteinämien. Klin. Wschr. 45, Heft 21, (1967), 1076-1082.



- 11- PATAU, K.: Chromosomal abnormalities in Waldenstrom's macroglobulinaemia, *Lancet*, II, (1961), 600-601.
- 12- PFEIFFER, R.A., W. KOSENOW und A. BAUMER: Chromosomenuntersuchungen an Blutzellen eines Patienten mit Makroglobulinämie Waldenstrom. *Klin. Wschr.*, 40, (1962), 342-344.
- 13- SIEBNER, H. and G. RIVA: Chromosomal abnormalities in macroglobulinaemia Waldenstrom. Discordant findings in uniovular twins. *Acta med. Scand. Suppl.* 445, (1966), 132-139.
- 14- SIEBNER, H. und G.A. SPENGLER: Chromosomenuntersuchungen bei Paraproteinämie, Sonderdruck aus: *HOMO*, 9. Tagung d. Dtsch. Gesellsch. f. Anthropology, (1968), 349-352.
- 15- STANDBERG, L. ROBBINS: *Pathology*, (1967), 247-248.
- 16- YUMIS, J.J.: *Humanchromosome methodology*, New York and London: Academic Press, (1965).