

جامعة دمشق

كلية الطب

قسم النسج و التشريح و الجنين

دراسة الأساس الوراثي الجزيئي لمتلازمة ويليامس

Study of molecular basis in Williams syndrome

بحث أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الجنين و الوراثة في قسم و النسج و التشريح و الجنين

ياشرف

و بمشاركة الدكتور

الأستاذ الدكتور

علي عجلوني

أحمد عثمان

قسم الأطفال

قسم النسج و التشريح و الجنين

إعداد الدكتور اسماعيل حجي اسماعيل

العام الدراسي ٢٠٠٨ - ٢٠٠٩

دراسة الأساس الوراثي الجزيئي لمتلازمة ويليامز

مقدمة:

متلازمة ويليامز هي اضطراب وراثي تطوري مرتبط بنمط ظاهري وبنوي مميز.

اكتشفت هذه المتلازمة عام ١٩٦١م بواسطة ويليامز الذي وضعها من خلال إدراكه لمجموعة من الأطفال الذين يعانون من تضيق في الشريان الأبهرى الصاعد (ما فوق الصمام الأبهرى) وتأخر عقلي مع مظاهر وجهية غير متناسقة. أكد ويليامز ترابط هذه المظاهر السريرية مع تضيق في الشريان الرئوي وارتفاع الكالسيوم مجهول السبب ليعلن فيما بعد بأن مجموع هذه الاضطرابات يحقق ما ندعوه متلازمة سريرية ناتجة عن شطب للمادة الصبغية في الموقع (q11,23) في الصبغي السابع و منذ ذلك الحين كثير من الدراسات أجريت محاولة لفهم الأساس الجزيئي والوراثي لهذه المتلازمة وعلاقة ذلك مع المظاهر السلوكية والمعرفية الناتجة عنها.

التشخيص:

أ- التشخيص السريري:

على الرغم من أن النمط الظاهري لمتلازمة ويليامز غير ثابت وإنه لا يوجد لدينا مظهر سريري واحد واسم لها.

فإن الأفراد مع كل أو بعض هذه المظاهر التالية يمكن الاشتباه بامتلاكهم لمتلازمة ويليامز:

١- الأمراض الوعائية القلبية (اعتلال الشرايين بفقدان الايلاستين): أي شريان في الجسم يمكن أن يكون متضيق بنيوياً في هذه المتلازمة ولكنه تضيق الأبرم بمنطقة ما فوق الصمام الأبرمي يكون الأهم سريرياً والأكثر تواتراً، حيث يصيب ٧٥% من الأفراد المصابين بويليامز، كما يمكن ملاحظة تضيق الشريان الرئوي محيطياً وبشكل خاص في مرحلة الوليد.

٢- تشوهات النسيج الضامة: تتظاهر بصوت خشن وفوق سرية وأربية مع رتوج بالثانة والأمعاء، تدلي المستقيم، تمدد أو ارتخاء في اربطة المفاصل، جلد رخو وناعم .

٣- التأخر العقلي: أغلب الأفراد يكون لديهم درجة ما من التأخر العقلي والذي يتراوح بين الشديد والخفيف، إلا أننا يمكن أن نرى أيضاً أفراد بدكاء مقبول.

٤- السيرة المعرفية النوعية: الأفراد المصابون لا يعانون عادة مشاكل في اللغة أو الذاكرة قصيرة الأجل، لكن المشكلة تكمن في ضعفهم في الدمج الذهني الفراغي البصري، مما يسبب لهم حرق حركي.

٥- اضطرابات الشخصية: على الرغم من أن هؤلاء الأفراد يبدوون

ودودين إلا أنهم عادة يعانون من القلق الطاغي مع اضطراب في القدرة على التركيز والانتباه.

٦- اضطرابات النمو: يتميز نموذج النمو لديهم بنقص نمو قبل الولادة، وفشل النمو بعد الولادة (٥٠٪)، ورجح وزن خطي ضعيف في السنوات الأربع الأولى.



حيث معدل النمو الخطي يكون ٧٥٪ من الطبيعي في الطفولة.

٧- التشوهات الغذائية: الموجودات تتضمن بيئة كلسية (٣٠٪) مع فرط

كالمسيوم الدم (١٥%)، قصور نشاط الدرق الجلي، وتواتر عالي أيضاً لقصور الدرق تحت السريري، بلوغ مبكر (٥٠%)، عدم تحمل الغلوكوز في اختبارات تحليل السكر، كما يمكن ملاحظة الداء السكري في البالغين مع متلازمة ويليامز.

ب- الاختبارات الجينية (الوراثية) الجزئية:

تهدف هذه الاختبارات لكشف حذف الجينات المتجاورة في ما يدعى المنطقة الحرجة لمتلازمة ويليامز والمحدده على الصبغي السابع (WBSCR).

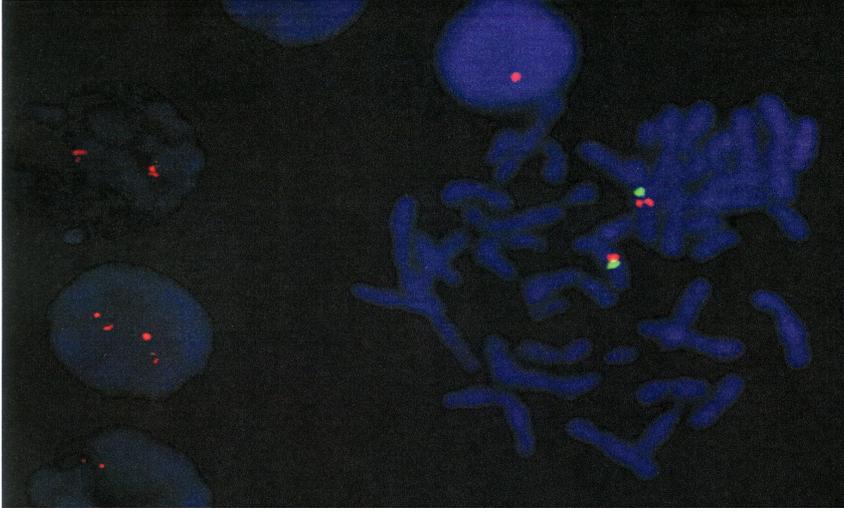
وتستخدم هذه الاختبارات في تأكيد التشخيص في الحالات المشتبهة إصابتها بمتلازمة ويليامز.

أو بالتشخيص مبكراً في مرحلة ما قبل الولادة.

أما الاختبارات الوراثية الجزئية المستخدمة في التشخيص فتتلخص في طريقتين:

١- اختبار FISH:

يُستخدم في هذا الاختبار مسبار متوفر تجارياً يغطي ١٨٠ كيلو قاعدة من مساحة الشطب للمنطقة الحرجة لمتلازمة ويليامز (WBSCR).



وبذلك فهو يشمل (D7S613 و LIMK1 و ELN) (١).

٢- تحليل الطفرة الهادف:

يمكن أيضاً استخدام طرق غير معتمدة على تقنية FISH لكشف الشطب الجيني المتجاور في المنطقة الحرجة لمتلازمة ويليامز على الصبغي السابع وتتلخص هذه الطرق:

- اختبار PCR الكمي في الوقت الحقيقي: وهو يستخدم ليحدد (الجرعة) عدد النسخ للجينات الثلاث خلال المنطقة الحرجة

(١) Ewart , Morris, at lcinson etal 1993, Nicherson

(WBSCR)^(١). فالكشف عن نسخة واحدة فقط لمنطقة المورثة

يشير لوجود شطب في المنطقة الحرجة (WBSCR).

▪ تحليل الترتيب الجزيئي الجيني (Microarray): يتم بالاستخدام لقطع جينية هجينة (متوفرة تجارياً أيضاً) ويعتمد على إظهار التباين والتوافق المقارن لترتيب جيني آخر.

يمكن أيضاً أن يساعد في كشف التبدلات في عدد نسخ ال DNA لمنطقة

الشطب في (WBSCR).

اختبار تغاير الزيغوت:

حيث يتم في هذا الاختبار دراسة القطعة الجينية الممتدة على مساحة (WBSCR) وذلك من خلال الفحص الدقيق لمجموعة صغيرة من الاسس التي تتكرر تباعاً بشكل ترادفي (STRs) (Short Tandem repeats).

فوجود حجمين مختلفين ل STR في كل العلامات الموسومة يشير بأن الشطب الجيني غير موجود (متخالف اللواقح).

أما الكشف عن حجم واحد ل STR في أي أو كلاً من العلامات الموسومة، فيشير اما إلى شطب جيني أو لتمثال اللواقح من أجل العلامات الشاهدة والمدروسة. وفي هذه الحالة فإن PCR الكمي يلجأ إليه ليحدد فيما إذا الشطب الجيني

(١) .ELN,LIMLC1, CTF21, SO MARK VILLETALA, 2002

موجوداً أم لا.

تحليل STR يستخدم أيضاً بشكل أولي ليحدد حجم الشطب.

توجد هناك اضطرابات وراثية يلية (جينات متقاربة أو متضادة الصفات) متعلقة بمتلازمة ويليامز ونذكر منها:

١- الجلد المتهدل (الموروث بصفة جسمية قاهرة): تنتج هذه الحالة عن طفرة بمورثة (ELN) مما يسبب تأثير سلبي على بنية ألياف الايلاستين^(١).

٢- تضيق الأبر بمنطقة مافوق الدسام الأبري (موروث بصفة جسمية قاهرة). ينتج عن طفرة أو شطب داخل جين ELN^(٢).

حيث أن الأفراد مع SVAS يمتلكون فقط اضطرابات في النسج الضامة بدون متلازمة ويليامز.

كما أن تضيق ما فوق الصمام الأبري بصفة قاهرة Plus ينتج عن شطب بالجينات المتجاورة في (WBSCR) والتي تحتوي على جينات ELN وجينات أخرى مجاورة.

أفراد العائلات الذين يعانون من هذه الشطوب (الحذوف) القصيرة عادة يعانون من SVAS بدلاً من متلازمة ويليامز الكلاسيكية.

- متلازمة تضاعف منطقة متلازمة ويليامز:

(١) تساجحي، ١٩٩٨م، ٢٠٠٠، Mervis.

(٢) EWart, Morris, 1993.

تُسبب هذه الحالة بتضاعف المورثات في (WBSCR).

- الطفل الأول الذي سُجل بهذه الحالة عانى من تطاول الراس مع جبهة عالية وضيقة، رموش طويلة، أنف عريض وعالي، شقة علوية قصيرة، قوس حنك مقبب، تراجع الفك السفلي بوجه غير متناظر.

هو أظهر صعوبة في المشي لمترادف والتوازن مع اضطراب مخيخي (DYSMETRIA).

ولكن ما كان مدهشاً هو معاناته من صعوبة تعبيرية باللغة، حيث لم يلاحظ هذا الشيء عند المصابين بمتلازمة ويليامز الكلاسيكية.

الوصف السريري لمتلازمة ويليامز:
القصة الطبيعية:

١- في مرحلة ما بعد الولادة:

الأطفال المصابين بمتلازمة ويليامز يولدون بحجم صغير مع فشل نمو ناتج عن صعوبة بالتغذية فيما بعد، هذه الصعوبة يمكن أن تنجم عن القلس المعدي المريئي أو المص و البلع المضطرب مع الإقياء المتكرر.

ويمكن أن يعاني الطفل من الإمساك المزمن مع ارتفاع كالسيوم الدم.

إن المشاكل الطبية التي يمكن أن يواجهها الطفل في السنة الأولى تتلخص ب:

التهاب الأذن الوسطى المزمن، تدلي المستقيم، الفتق الأربي، الأمراض القلبية الوعائية

(Morris 1998) المشي يحدث عادة بعمر ٢٤ شهر، الكلام يكون متأخر مع صعوبة في الحركات الماهرة في كل مراحل العمر.

٢- المقدرة المعرفية:

التأخر العقلي عادة يكون خفيفاً . ويصيب ٧٥% من الأفراد مع متلازمة ويليامز.

وكما ذكرنا سابقاً الأفراد مع هذه المتلازمة يمتلكون ذاكرة قصيرة الأجل جيدة مع قدرة لفظية متطورة، لكنهم يعانون من خرق حركي فهم يقرؤون بشكل حسن ويمكن ان يصلوا لمرحلة المدرسة الثانوية لكنهم يواجهون صعوبة في الرسم والحساب.

٣- الاضطرابات الوعائية القلبية:

اعتلال الشرايين بفقدان الايلاستين يصيب ٧٥% من الأفراد ويمكن أن يصيب أي شريان، والذكور يكون لديهم ميل أكبر للإصابة.

كما ذكرنا آنفاً، تضيق الأبر ما فوق الدسام الأبهري تكون الإصابة الأكثر أهمية، وإذا لم تعالج يمكن أن تؤدي لارتفاع في المقاومة الشريانية التي تنعكس على البطين الأيسر الذي يتضخم بدوره حيث تكون هذه العلامة بداية لفشل القلب.

كما أن تضيق الشرايين الإكليلية المرافق للمتلازمة في بعض الحالات يمكن أن يسبب الموت المفاجئ.

حيث أن معدل الموت المفاجئ للأفراد في هذه المتلازمة يمكن أن يكون أعلى

ب ٢٥-١٠٠ مرة مما هو عليه عند الناس الآخرين^(١).

كما لوحظ ارتفاع الضغط الشرياني بشكل شائع عند البالغين ويمكن أن يكون ثانوياً لتضييق الشريان الكلوي في بعض الحالات.

- قصور الصمام الأبهري مع تدلي الصمام التاجي سجل عند البالغين.

- كما أن تضيق الشرايين المساريقية يمكن أن يسبب ألم بطني.

- تشوهات الشرايين العصبية تكون نادرة لكن يمكن أن تسبب سكتات دماغية.

- الأذن، العين، الأنف، الحنجرة:

يُلاحظ الحول في ٥٠% من الحالات ويمكن أن يكون مترافق مع ساد عيني.

كما أن التهاب الأذن الوسطى المزمن والمترافق مع رهابات فوعية من بعض الأصوات لوحظ في ٥٠% من الحالات.

- نقص الإيلاستين (المرنين) في الحنجرة يمكن أن يفسر الصوت الخشن مع نبرة منخفضة عند هؤلاء الأفراد.

- سوء الاطباق والمشاكل السنية يلاحظ في ٤٠% من الحالات.

(١) Wessel 2004.

- الصعوبات المعدية المعوية:

الأفراد مع متلازمة ويليامز لديهم توجس حسي (سمعي ولمسي) وهذا يسبب مشكلة لديهم بمص الحليب من ثدي الأم.

الأم البطني المزمن يكون شكوى شائعة والأسباب وراء ذلك عديدة:

قرحة هضمية، فتق حجابي ، منعكس معدي مريئي، حصيات صفراوية، رتوج، أمراض الأمعاء الأقفلية، الإمساك المزمن واضطراب المنعكس الجسمي النفسي كمركب للقلق.

كما ان ارتفاع كالسيوم الدم يمكن أن يسبب الإقياء والتهيج والمغص العضلي.

في إحدى الدراسات الداء الزلاقي كان تردده أعلى في الأفراد مع ويليامز مقارنة مع السكان العامين (0.5% VS 9.6%).

الدراسات التصويرية العصبية:

دراسات MRI الموان الوظيفية أظهرت نقص فاعلية معزول في الجزء الجداري للحزمة الظهرية للمسار البصري.

كما أن MRI البنيوي يظهر نقص بحجم المادة السنجابية للأثلام القفوية

والجدارية.

وهذا يفسر العمى الحركي في متلازمة ويليامز^(١).

- الترابط بين النمط الظاهري والنمط الوراثي:

إن حذف المادة الجينية في WBSCR يكون عادة بشكل ١.٥٥ (Mega bases) في ٩٥% من الأفراد و 1.84 MB في ٥%^(٢).

إن ارتفاع الضغط الشرياني يكون أقل انتشاراً في الأفراد المالكين لجين NCF1 متغاير اللاحقة الملاحظ في واحد من النسخ المشكلة ل WBSCR مما هو لدى الأفراد مع متلازمة ويليامز العادية^(٣).

وهكذا فإن الحذف الأقصر خلال WBSCR ينتج أنماط ظاهرية مختلفة، ويعتمد ذلك على الدرجة التي يمتد إليها الحذف.

فمثلاً الأفراد مع حذف في ال WBSCR والتي تتضمن نقاط كسر طرفية تشمل ال GTF21 يظهرن عادة متلازمة وليامز الكلاسيكية مع تأخر عقلي^(٤).

أما الأفراد مع حذف قصيرة في منطقة WBSCR.

دون حذفات للجين GTF21 (من ضمن هؤلاء نعني الأفراد مع حذف

(١) Eckert 2005, Kipperhan 2005

(٢) Bayes 2003

(٣) Stock, 2002

(٤) Heller, 2003

قصيرة متردية غير موروثة، (SVAS plus).

فإنهم عادة لا يظهرون تخلف عقلي لكنهم يظهرون السيرة المعرفية نفسها
لمتلازمة ويليامز^(١).

الحذف في WBSR يمكن أن يكون من منشأ أبوي أو أموي^(٢) ولكن لا
اختلاف بالنمط الظاهري مرتبط بالمنشأ الوالدي في بعض السلاسل.

فقط Del campo 2006، ربط بين صغر الرأس والمنشأ الأمومي للشطب
في WBSR.

الاختراق والنفاد: يكون ١٠٠% ولكن التعبير لمظاهر النمط الظاهري تكون
مختلفة.

التشخيص التفريقي:

يجب أن نميز متلازمة ويليامز عن المتلازمات الأخرى التي تتضمن تأخر
تطوري، قامة قصيرة، وجوه مميزة، تشوهات قلب ولادية ومن هذه المتلازمات
(متلازمة تونان، متلازمة دي جورج، حذف (q22,11))

(١) Morris, 2003.

(٢) Atkinson 1993.

المريض الرابع :

▪ تاريخ القبول: ٢٠٠٧/٧/١١ م.

▪ العمر ٥ أيام.

القصة الحالية:

زرقة منذ الولادة + تشوهات متعددة - سحنة خاصة - حالة عامة سيئة -
كمود شفاه - مع قناع أوكسيجين - زلة تنفسية مع ميل للرخاوة.

نقص تصنع الأظافر - التحام ٢-٣ بالقدمين، لون يرقاني، تراكب أصابع
القدمين مع انحراف زندي.

المظاهر الوجهية:

صغر وتراجع الفك السفلي ، صغر حجم الرأس، صغر فرجتي العينين
وتقار بهما، ساد ثنائي الجانب.

ضخامة بطل القلب على Chest x-ray.

إيكو القلب: رتق رئوي قناه شريانية مفتوحة PDA - V.S.D تضيق

أبجر. تطاول بزمن البروترومين Pt و Ptt.

إيكو البطن: مرارة تحوي طين مراري (إنتان بجدار المرارة).

التشخيص: إنتان دم - شك DIC - تشوهات هيكلية ولادية - شك

وبليامز.

عمر الطفلة: ٤ أيام. سن الحمل: ٤١ أسبوع.

ترتيب الحمل: ٤/٥ (٣ إناث، وذكر) إسقاط بالشهر الثالث الحملي.

ظروف الحمل: مراقب طبيًا، لا قصة نزف أثناء الحمل، ولكن هناك

قصة إنتلات بولية بالشهر السادس الحملي معالج دوائياً عند الأم.

ظروف الولادة: قيصرية بسبب حمل مديد مع تألم الجنين، قصة زرقة منذ

الولادة.

القصة العائلية: قرابة بين الوالدين درجة III أولاد عم.

الجانبية: قصة تلاسيميا كبرى عند الأخ والأخت الأكبر للطفلة مع قصة

استئصال طحال عند الأخت ونقل دم متكرر، قصة سكري عند عم الأب، قصة

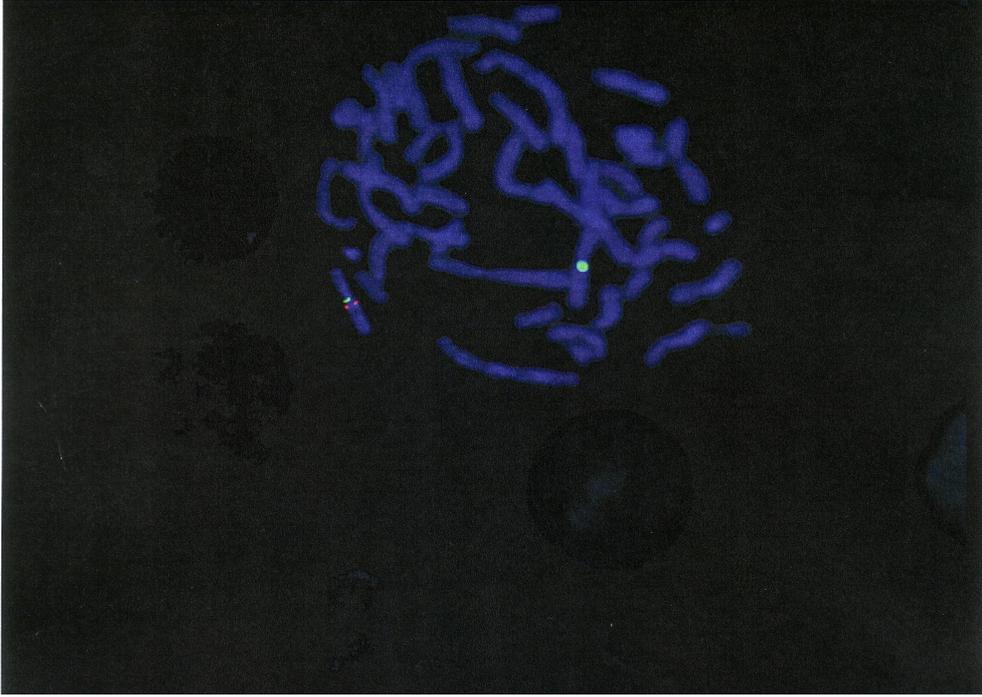
ارتفاع ضغط الدم عند الجد من الأم.

أضداد إنتانات باطن الرحم: (سلبية). الفحص الطبي ضمن الحدود السوية.

شك في تناذر ويليامز. وفاة الطفلة بعد ٣ أيام.

أجري اختبار التهجين في الموضع التلقني FISH للمرضى السابقين و تأكد

تشخيص المتلازمة. انظر الشكل :



المناقشة :

كان المنبه الرئيس لكشف المرض هو الإصابة الوعائية . وإن طريقة التشخيص بالفيش مشخص بنسبة مرتفعة . نعتقد أن لفرط كالسيوم الدم علاقة بالتضيق الوعائي و ليس لنقص الإيلاستين .

التوصيات :

١- إدخال التشخيص الجزيئي لتأكيد تشخيص المتلازمة و تفريقها عن المرضى