



گزارش موردی یک اختلال نادر ژنتیکی

ابراهیم بازخانه^۱، مهسا جعفرزاده حساری^{۲*}، زهرا جهانی^۱، فاطمه جعفرزاده حساری^۳، معصومه صولتی^۴

^۱ پزشک عمومی، مرکز بهداشت شهرستان مانه و سملقان، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۲ کارشناس ارشد، گروه اپیدمیولوژی، واحد مبارزه با بیماریها، شبکه بهداشت مانه و سملقان، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۳ کارشناس ارشد، گروه انگل شناسی، آزمایشگاه بیمارستان امام علی (ع)، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۴ کارشناس، گروه مامایی، واحد مدارس شبکه بهداشت مانه و سملقان، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

* نویسنده مسئول: مهسا جعفرزاده حساری، کارشناس ارشد، گروه اپیدمیولوژی، واحد مبارزه با بیماریها، شبکه بهداشت مانه و سملقان، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران. ایمیل: mahsajafarzadeh64@gmail.com

DOI: 10.29252/nkjmd-090415

چکیده

مقدمه: سندرم باردت بیدل (BBS) یکی از اتوزومال های نادر است که اختلالات چندگانه در اندامهای بدن ایجاد می کند و با چاقی شکمی، عقب ماندگی ذهنی، پلی داکتیلی، دیستروفی شبکیه، رتینوپاتی پیگمانته، هیپوگنادیسم و یا هیپوژنیتالایسم و نارسایی کلیه شناخته می شود. علائم و نشانه های این بیماری حتی در میان اعضای یک خانواده و در بین مبتلایان متفاوت است.

گزارش موردی: در این مقاله یک پسر ۸ ساله و یک دختر ۷ ساله با نشانه های واضح سندرم باردت بیدل معرفی می گردد. والدین این خواهر و برادر هیچ نسبت فامیلی ندارند.

نتیجه گیری: باردت بیدل نشانگان نادر، اغلب فراموش شده یا تشخیص داده نشده است که باید بی درنگ توسط پزشکان متخصص کودکان شناسایی و به موقع به متخصصین چشم، غدد و کلیه ارجاع داده شود. با توجه به وفور بیشتر این سندرم در میان ازدواجهای فامیلی و عدم خویشاوند بودن والدین این کودکان، اهمیت مراجعه به مراکز مشاوره ژنتیک جهت کلیه زوجین بخصوص زوجین دارای شجره فامیلی این بیماری مشخص می گردد.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۲/۱۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۸/۲۴

واژگان کلیدی:

سندرم
باردت بیدل
مانه و سملقانتمامی حقوق نشر برای دانشگاه
علوم پزشکی خراسان شمالی
محفوظ است.

مقدمه

نشانگان باردت بیدل یک ناهنجاری ناهمگن با توارث اتوزوم مغلوب است که در سراسر جهان به ترتیب با شیوع ۱ نفر در ۱۴۰۰۰ و ۱ نفر در ۱۶۰۰۰ در آمریکای شمالی و اروپا بروز می کند [۱]. این سندرم با رتینوپاتی پیگمانته، عقب ماندگی ذهنی، پلی داکتیلی، چاقی شکمی، اختلال یا تأخیر در صحبت کردن، تأخیر در رشد، دیابت ملیتوس، نقص مادرزادی قلبی، کاهش شنوایی، هیپوگنادیسم و یا هیپوژنیتالایسم نارسایی کلیه شناخته می شود [۲]. بر خلاف همگونی کلینیکی نسبی سندرم، ولی چهار جایگاه ژنی بر روی کروموزوم های ۳، ۱۱، ۱۵، ۱۶ انسان برای سندرم باردت بیدل شناسایی شده است. مطالعات پیشین بیان می دارند که یک جهش در جایگاه کروموزوم شماره ۱۱ ممکن است مسئول بیش از ۵۰٪ موارد باردت بیدل باشد. از آنجا که ریسک تکرار بیماری برای فرزندان بعدی ۲۵٪ می باشد، لذا توصیه های لازم به والدین صورت می گیرد. نارسایی کلیوی مهمترین علت بیماری و مرگ و میر زود هنگام در این افراد است. میانگین سنی تشخیص این نشانگان ۹ سالگی است یعنی هنگامی که مشکل بینایی برای اولین بار شروع می شود، اما تشخیص بیماری بعد از ۵۰ سالگی نیز گزارش شده است

تظاهر بالینی گوناگون نشانگان باردت بیدل اولین بار توسط باردت و بیدل در سال ۱۹۲۰ توصیف شد [۳]. علائم و نشانه های این بیماری حتی در میان اعضای یک خانواده و در بین مبتلایان متفاوت است [۴].

معرفی مورد ۱

بیمار ب- ق یک پسر ۸ ساله و حاصل یک ازدواج غیر خویشاوندی و فرزند اول خانواده می باشد که با شکایت والدین از کاهش دید شدید و شب کوری به مرکز درمانی مراجعه نمودند. وزن کودک ۵۰ kg و قد ۱۳۰ سانتی متر می باشد با BMI = ۲۹/۵ که در دسته افراد چاق طبقه بندی می شود (تصویر ۱). بیمار قبل از بررسی های کلینیکی و پاراکلینیکی با علامت های واضحی چون اختلال دید شدید، شب کوری، عقب افتادگی تحصیلی، اختلالات گفتاری و پلی داکتیلی در هر چهار اندام مشاهده گردید که دو انگشت اضافه در دستان به دلیل کاهش عملکردی شدید در دستان و قابل برداشت بودن مورد عمل جراحی قرار گرفته و برداشته شده است. مشکلات دید در شب از سن ۴ سالگی در کودک دیده شده، افزون بر این دچار مشکلات بینایی بویژه

متر می‌باشد با $BMI = 28/47$ که در دسته افراد با اضافه وزن شدید طبقه بندی می‌شود (تصویر ۲). بیمار قبل از بررسی‌های کلینیکی و پاراکلینیکی با علامت‌های واضحی چون اختلال دید شدید، شب کوری، عقب افتادگی تحصیلی، اختلالات گفتاری و پلی داکتیلی در هر چهار اندام مشاهده گردید. جهت بررسی بیشتر بینایی به متخصص چشم مراجعه گردید و مورد بررسی قرار گرفت. بیمار دارای دید محدود بدون اصلاح و آستیگماتیسم همراه با قوز قریه در هر دو چشم مشاهده گردید (جدول ۲). بررسی‌های کامل آزمایشگاهی انجام گردید، در بررسی شاخصهای خونی مشخص گردید MCH ، MCV ، Fe ، پایین همراه با $TIBC$ بالا نشان دهنده کم خونی فقر آهن شدید در بیمار می‌باشد و همچنین $Triglyceride$ بالا گزارش گردید و بقیه شاخصهای آزمایشگاهی نرمال گزارش گردیدند (جدول ۱).

در تفکیک اشیاء در سطوح با رنگهای یکسان و مشابه می‌باشد. جهت بررسی بیشتر بینایی به متخصص چشم مراجعه گردید و مورد بررسی قرار گرفت. بیمار دارای دید محدود بدون اصلاح و آستیگماتیسم شدید همراه با قوز قریه در هر دو چشم و با شدت بیشتر در چشم چپ مشاهده گردید (جدول ۲). بررسی‌های کامل آزمایشگاهی انجام گردید، در بررسی شاخصهای خونی مشخص گردید MCH ، MCV ، Fe ، پایین همراه با $TIBC$ بالا نشان دهنده کم خونی فقر آهن شدید در بیمار می‌باشد و همچنین $Triglyceride$ بالا گزارش گردید و بقیه شاخصهای آزمایشگاهی نرمال گزارش گردیدند (جدول ۱).

معرفی مورد ۲

بیمار د-ق دختر ۷ ساله و حاصل ازدواج غیر خویشاوندی و فرزند دوم خانواده و خواهر مورد ۱ می‌باشد. وزن کودک $43kg$ و قد 120 سانتی



تصویر ۱



تصویر ۲

جدول ۱: نتایج آزمونهای آزمایشگاهی

آزمایش	مقدار در مورد ۱	مقدار در مورد ۲	مقدار نرمال
WBC	H ۱۱/۹	۱۰	۴-۱۱
RBC	۵/۰۴	۵/۴۷	۴/۲-۶/۳
PH	۷/۳۲	۷/۳۹	۷/۳۴-۷/۴۰
HB	۱۲/۴	۱۴	۱۲-۱۶
MCV	L ۷۰/۶	L ۷۳/۵	۸۰-۱۰۰
MCH	L ۲۴/۶	L ۲۵/۶	۲۷-۳۲
Fe	۵۷	۴۰	۳۵-۱۵۵
Ferritin	۳۰/۹	۶۱/۲	۱۵۰-۵۰۰
TIBC	H ۴۵۳	۳۷۵	۲۳۰-۴۴۰
Triglycerides	H ۳۲۲	۱۷۱	< ۲۰۰
Total cholesterol	۲۰۳	۲۰۱	۲۰۰-۲۴۰
LDL	۱۰۵	۱۱۱	< ۱۳۰-۱۶۰
HDL	۲۹	۴۴	۳۵=<
Total bilirubin	۰/۵۸	۰/۶۸	۰/۱-۱/۲
Direct bilirubin	۰/۰۸	۰/۱۱	۰/۳>
SGOT	۳۵	۲۹	مرد < ۳۷ - زن < ۳۱
SGPT	۲۹	۲۵	< ۳۶
Alkaline phosphatase	۹۶۵	۷۴۶	۱۸۰-۱۲۰۰
Total protein	۸/۷	۸/۳	۵/۵-۷/۹
Albumin	۴/۹	۴/۹	۳/۵-۵/۲
CPK MD	H ۳۸	H ۴۴	۲۴<
LDH	۷۱۲	۵۷۲	پسر ۷-۱۲ ساله < ۷۴۶ - دختر ۷-۱۲ ساله < ۵۸۰
Blood pressure	۱۰/۸۰	۱۲۰/۹۰	۱۲۰/۸۰

جدول ۲: معیارهای تشخیصی بالینی و ظاهری قابل مشاهده در هر مورد

مورد ۲	مورد ۱	ویژگی‌های اصلی (اولیه)
+	+	چاقی و BMI بالا
+	+	پلی داکتیلی (چند انگشتی)
+	+	کم توانی در یادگیری و کند ذهنی
-	-	ناهنجاری کلیوی
-	-	هیپوگنادیسم در مردان
		ویژگی‌های فرعی (ثانویه)
+	+	آستیگماتیسم
+	+	کاهش بینایی و شب کوری
+	+	اختلال و تأخیر در گفتار
-	-	سینداکتیلی (انگشت چسبی)
-	-	دیابت
-	-	بیماری قلبی
-	-	بیماری کلیوی و کبدی

جهت تشخیص افتراقی با سایر سندرمها طی مراحل آزمایشات کاربوتایپ کروموزومی انجام گردید که در نهایت نتایج آزمایشات کاربوتایپ نرمال گزارش گردید.

بحث

BBS یک اختلال ژنتیکی نادر اتوزومال مغلوب است و ویژگی بارز و متغیر بالینی و ژنتیکی را به همراه دارد [۵]. مهم‌ترین خصوصیات این اختلال

پدر کودکان در کودکی از چاقی مفرط رنج می‌برده است ولی هیچ یک از علائم مشابه سندرم را نشان نداده است اما مادر کودکان کاملاً سالم بوده. پدر و مادر هیچگونه رابطه فامیلی نداشته و در اقوام نزدیک چون خاله، دایی، عمه و عمو نشانه‌های مشابه این گزارش نکردند. با توجه به اینکه جهت تشخیص قطعی این سندرم نیاز به انجام آزمایشات تخصصی ژنتیکی می‌باشد و با وجود علامتهای اختصاصی چون پلی داکتیلی که در ظهور این علامت ممکن است یک دسته از ناهنجاریهای کروموزومی هم دخیل باشند

تست‌های تشخیصی ژنتیک مولکولی جهت شناسایی مبتلایان در لیست متداول آزمایشگاهها موجود نمی‌باشد اما استفاده از روش سونوگرافی جهت تشخیص پیش از تولد مبتلایان در سه ماهه دوم حاملگی از طریق شناسایی ناهنجاریهایی چون پلی داکتیلی و ناهنجاریهای کلیوی در بیماران مبتلا به سندرم باردت بیدل گزارش شده است.

نتیجه‌گیری

یک سندرم تک ژنی مانند باردت بیدل که دارای نشانه‌های فراوانی در فرد می‌باشد مورد توجه است، زیرا نمایانگر پیامدهای پاتولوژیک و کلینیکی حاصل از جهش در یک جایگاه تک ژنی است. یک سندرم اتوزومال نهفته ممکن است این دیدگاه را بوجود آورد که چنانچه اثرات آشکار کلینیکی در ناقلین هتروزیگوت وجود دارد، از آنجا که اینها ناقل هستند بر طبق قانون هاردی واینبرگ می‌توان یک رابطه مشترک در جمعیت عمومی یافت [۹]. اختلال چند ارگانی بدن در این سندرم نادر نیاز به همکاری و تأیید چند تخصص مختلف را می‌طلبد و شناسایی سریعتر این بیماری می‌تواند به فرد در درمان به موقع فشار خون، کوری، و دیگر عوارض همراه کمک شایان نماید. فراوانی هتروزیگوت‌ها برای ژن باردت بیدل در ایران ناشناخته است، ولی با توجه به مشاهده این سندرم در دو فرزند از یک خانواده که والدین هیچ نسبت خویشاوندی ندارند قابل توصیه می‌باشد که کلیه زوجین پیش از ازدواج بخصوص افرادی که مایل به ازدواج فامیلی هستند به مراکز مشاوره ژنتیک مراجعه نمایند تا تکرار عواملی مانند چاقی، فشار خون بالا، اختلالات دید و دیابت در شجره فامیلی آنان مورد توجه قرار گیرد و ریسک ابتلا به سندرم نادری چون باردت بیدل تذکر داده شود. در حال حاضر هیچ درمان قطعی برای دیستروفی شبکیه سندرم باردت بیدل وجود ندارد، در برخی موارد می‌توان با جراحی دست یا پا انگشت اضافی را حذف کرد یا شکل معیوب آنها را تصحیح کرد. با اعمال رژیم‌های غذایی متناسب با سن بیماران و اعمال برنامه‌های ورزشی و تغییرات رفتاری می‌توان میزان چاقی مفرط را در این مبتلایان مدیریت نمود.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند تا از آقای دکتر محمد زاده متخصص چشم و خانم و دکتر سعیده قضایی دکترای ژنتیک به جهت همکاری بی‌شائبه در گزارش این مورد و اداره و درمان این بیماران کمال تشکر و قدردانی را داشته باشند.

شامل: عقب ماندگی ذهنی، رتینیت پیگمنتوزا، هیپوگنادیسم، پاراپلژی اسپاستیک، چاقی، پلی داکتیلی (چند انگشتی)، کاتاراکت، دوبینی، ناهنجاری‌های کلیوی (کیست‌های لگنچه، چماقی شدن یا دیورتیکول، بولاسیون جنینی)، ناهنجاری‌های دستگاه ادراری - تناسلی، نارسایی کلیه، سینوس‌های ادراری - تناسلی، پیشابراه نابجا، رحم دو شاخ، واژن سیتوم دار، تخمدان‌ها و لوله‌های رحمی، فقدان دهانه واژن و فقدان دهانه رحم می‌باشد [۶]. گزارش موردی مشابه، یک پسر ۱۴ ساله با شکایت سر درد شدید به مرکز درمانی مراجعه نموده. در معاینات ابتدایی شخص با $BMI > 30$ ، دستگاه تناسلی توسعه نیافته، پلی داکتیلی در دو دست و تکامل ضعیف و کند در عملکردهای حرکتی می‌باشد. این شخص حاصل یک ازدواج غیر خویشاوند بوده و در بررسی ادراری طبیعی و MRI مغزی نرمال داشته است. بیمار همچنین دچار رتینیت پیگمنتوزا (زوال تدریجی گیرنده‌های نوری شبکیه) است [۲]. گزارش موردی یک دختر ۲۸ ساله که از سن ۶ سالگی مورد پیگیری قرار گرفته است. این بیمار از دوران کودکی هماهنگی ضعیف حرکتی داشته و دارای دید رنگی غیر طبیعی، نیستاموس (حرکات منظم و نوسانی و غیر ارادی چشم‌ها در یک یا چند منطقه بینایی) و دید در شب نرمال بوده است. معاینات پزشکی بیشتر پس از معاینات کامل چشم نشان داد که بیمار چاق همراه با هیپوسیتسم و قاعدگی نامنظم و دارای انگشتان اضافی در دستها و پاها بوده است [۷]. گزارش موردی دیگر خانم ۱۳ ساله با شکایت افزایش وزن و شب کوری و قابلیت یادگیری ضعیف که منجر به اخراج از مدرسه گردیده بود می‌باشد. بیمار فرزند چهارم از یک ازدواج غیر فامیلی بود که پدر و مادر و بقیه افراد خانواده سالم بودند و در شجره خانوادگی هم هیچ مشکل مشابهی وجود نداشت. $BMI = 41$ و پلی داکتیلی در هر ۲ پا، رتینیت پیگمنتوزا در بررسی بیشتر مشخص گردیده بود و در بررسی ژنیتال هیچ مورد غیر نرمال گزارش نگردیده بود [۸]. گزارش مورد دیگر یک زن ۳۲ ساله با سابقه دیابت ملیتوس غیر وابسته به انسولین و فشار خون بالا بوده که خانواده وی کاهش پیشرونده بینایی و شنوایی را از ۷ سالگی همراه با عقب ماندگی خفیف ذهنی برای وی ذکر می‌کردند، همچنین دوره قاعدگی نامنظم اما صفات ثانویه جنسی طبیعی داشت. در بیمار شاخص توده بدنی $31/4$ و ویژگی پلی داکتیلی در انگشتان هر دو پا مشاهده می‌گردید. پدر و مادر او خویشاوند نبودند و سابقه از علائم مشابه بیمار را در خانواده گزارش نکردند [۱].

References

1. Fallah Karkan M, Monfared A, Farahmand Porkar N. Bardet-Biedl Syndrome: a Case Report of a Woman Suffering From Renal Failure. *J Guilan Univ Med Sci*. 2014;23(91):8-72.
2. Tobin JL, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(7):926-36. DOI: 10.1007/s00467-007-0435-0 PMID: 17357787
3. Tiwari K, Meena S, Goyal S. Bardet biedl syndrome: a rare occurrence. *Int J Contemp Pediatr*. 2016;3(4):1480-2.
4. Parakh RM, Nairy DMM. Bardet-Biedl Syndrome with End Stage Renal Disease. *Iran J Med Sci*. 2016;41(6):539-42. PMID: 27853335
5. Hassona Y, Kasabreh N, Hammoudeh H, Scully C. Oral healthcare management in Bardet Biedl syndrome. *Spec Care Dentist*. 2017;37(1):47-50. DOI: 10.1111/scd.12198 PMID: 27571505
6. Rao NS, Siddeswari R, Vani SS, Sudarsi B, PS MK. Rare Case Report-Brothers of Laurence Moon Biedl Syndrome with Guillain-Barre Syndrome. *Indian J Case Rep*. 2016;2(1):4-7.
7. Kamme C, Mayer AK, Strom TM, Andreasson S, Weisschuh N. Genotype and Phenotype in an unusual form of Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(3):e250-e2. DOI: 10.1111/aos.13293 PMID: 27879052
8. Ahmed SN, Shahin MA, Chowdhury R, Ahammad AM, Shazzad MN, Alam MR, et al. A 13-year-old Female with Bardet-Biedl Syndrome-A Case Report. *Bangl J Med*. 2015;26(1):31-4.
9. Swift M, Cohen J, Pinkham R. A maximum-likelihood method for estimating the disease predisposition of heterozygotes. *Am J Hum Genet*. 1974;26(3):304-17. PMID: 4827364



Case report

A Case Report of a Rare Genetic Disorder

Ebrahim Bazkhane¹, Mahsa Jafarzadeh^{2,*}, Zahra Jahani¹, Fatemeh Jafarzadeh³,
Masoumeh Solati⁴

¹ MD, Maneh and Samalqan County Health and Treatment Center, University of North Khorasan Province, Bojnurd, Iran

² MSc, Department of Epidemiology, Maneh and Samalqan County Health Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

³ MSc, Department of Parasitology, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

⁴ BSc, Department of Midwifery, Maneh and Samalqan County Health Center, University of North Khorasan Province, Bojnurd, Iran

* **Corresponding author:** Mahsa Jafarzadeh, MSc, Department of Epidemiology, Maneh and Samalqan County Health Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran. E-mail: mahsajafarzadeh64@gmail.com

DOI: [10.29252/nkjmd-090415](https://doi.org/10.29252/nkjmd-090415)

How to Cite this Article:

Bazkhane E, Jafarzadeh M, Jahani Z, Jafarzadeh F, Solati M. A Case Report of a Rare Genetic Disorder. JNKUMS. 2018; 9 (4) :107-111

URL: <http://journal.nkums.ac.ir/article-1-1320-fa.html>

Received: 01 May 2017

Accepted: 15 Nov 2017

Keywords:

Bardet- Biedl Syndrome
Mane and Samalqan
Genetic Counselling

© 2018 North Khorasan
Medical Sciences

Abstract

Introduction: The Bardet-Biedl syndrome (BBS) is a rare autosomal recessive disorder that involves multiple organs; the symptoms are central obesity, mental retardation, polydactyly, retinal dystrophy, retinitis pigmentosa, hypogenitalism, hypogonadism, and renal failure; however, the signs and symptoms of this condition vary among affected individuals, even among members of a family.

Case report: Here in the current paper, authors reported the cases of an 8-year-old male and a 7-year-old female from Mane & Samalqan in North Khorasan Province, Iran, with obvious signs of Bardet-Biedl syndrome, while no familial relationships between their parents.

Conclusions: Bardet-Biedl syndrome, a rare often forgotten or undiagnosed disorder, should be promptly diagnosed by pediatricians and timely referred to the ophthalmologist, endocrinologist, and nephrologist. Although this syndrome is mostly reported among the offspring of consanguineous marriage, the current reported cases were the children of non-familial marriages. Hence, genetic testing before getting married, particularly between relatives, is highly recommended.