

مشاوره ژنتیک

مجله نظام پزشکی

سال پنجم، شماره ۳، صفحه ۱۹۵، ۲۵۳۵

مهدی باجغلی *

وظیفه این درمانگاه های مشاوره ژنتیک نه تنها راهنمایی چنین مراجعانی است بلکه وظیفه عمده دیگری برعهده دارند که عبارتست از بررسی و درمان مسائل و مشکلات اجتماعی ناشی از تشخیص يك بیماری ارثی در افراد خانواده.

در کشورمان، چون به اندازه کافی متخصص ژنتیک نداریم، ناچار مشاوره با پزشك خانواده و یا پزشك متخصص بعمل می آید و لذا آگاهی از اصول ونحوه مشاوره ژنتیک برای هر پزشکی اعم از پزشك عمومی و یا متخصص لازم است.

اصول مشاوره ژنتیک: برای اینکه بهتر بتوان مشاوره ژنتیک را انجام داد اقدامات زیر ضرور است:

اول- تشخیص قطعی بیماری- اصل و اساس کار، تشخیص بیماری مورد نظر است. اگر يك بیماری در چند فرزند يك خانواده دیده شد دلیل بر ارثی بودن آن نیست. برعکس، اگر يك بیماری فقط در يك فرد خانواده است و هیچك از افراد آن خانواده و خویشاوندان نزدیک و دور او مبتلا به این بیماری نیستند، ارثی بودن آن رد نمیشود (۳)، مثلاً ممکن است چند فرد يك خانواده و حتی افراد خانواده او مبتلا به ضایعات پوست گردن و دست و پا باشند ولی با دقت در تشخیص معلوم میشود که همه دچار پلاگرهستند و هیچکدام بیماری ارثی ندارد. برعکس ممکن است بیماری مبتلا به کراتوز دست و پا (۲) و اسفروسیتوز باشد (۴) در حالیکه هیچکدام از افراد خانواده، چه نزدیک و چه دور، مبتلا نباشد ولی بیمار يك مرض ارثی دارد که بصورت موتاسیون (Mutation) در او ظاهر شده است.

برای تشخیص بیماری، ابتدا باید از بیمار معاینه به عمل آید و نه

اهمیت: امروزه با پیشرفت وضع اقتصادی و بهبود شرایط بهداشتی از تعداد بیماریهای تغذیه ای و عفونی کاسته و برعکس بر تعداد بیماریهای ارثی، هم بطور نسبی و هم بطور کلی، افزوده شده است. بسا پیدایش امکانات طبی و وسایل تشخیص بیشتر، هر روز موارد جدیدتری از این بیماریها شناخته میشوند؛ بطوری که اگر بیماریهای ارثی شناخته شده در اوایل قرن اخیر خیلی معدود بود و شاید از ۱۰۰ مورد تجاوز نمیکرد. در سال ۱۹۷۱ بیش از ۱۷۰۰ تریٹ (Trait) اتوزوم و ۱۵۰ تریٹ وابسته به جنس شناخته و محققاً امروز تعداد آنها بیشتر شده است (۱).

تعریف: از آنجا که وجود بیماریهای ارثی مسایل مختلف طبی ومشکلات متعدد اجتماعی را همراه دارد، در کشورهای پیشرفته جهت بررسی این بیماریها وبخصوص راهنمایی این گونه بیماران وخویشاوندان آنها درمانگاههای ویژه ای بنام درمانگاههای مشاوره ژنتیک (Genetic Counseling Clinics) تأسیس گشته است و توسط متخصصین ژنتیک، روانشناسان و مددکاران اجتماعی اداره و درباره انواع بیماریهای ارثی از متخصصین و محققین استفاده میشود (۲).

مراجعان به این درمانگاهها اغلب کسانی هستند که فرزندان و یا یکی از خویشاوندان آنها مبتلا بیک بیماری ارثی است و درباره امکان بروز این بیماری در فرزندان دیگر خود سؤال میکنند. عده ای دیگر از مراجعان به این درمانگاهها دختران و پسرانی هستند که قصد ازدواج دارند ولی دریکی یا در هر دو، یاد ر خانواده یکی یا در خانواده هر دو، بیماری ارثی وجود دارد و از این روی درباره وضع فرزندان آینده خود در جستجوی اطلاعاتی هستند.

* دانشکده پزشکی، دانشگاه اصفهان.

تنها از عضوی که بطور آشکار مبتلاست بلکه از سایر اعضای بدن بخصوص آن قسمتهائی که با دستگاه مبتلا مبداء جنینی مشترک دارند. مثلاً در معاینه يك بیمار مبتلا به ضایعات ارثی پوست، بررسی دستگاه عصب و استخوان کمک بزرگی به تشخیص می کند. پس از معاینه بالینی بیمار، توجه به نتایج آزمایشگاهی مربوط به بیماری مورد نظر ضرور است. در بیماریهای خون مشاهده لام خون محیطی و در بیماریهای پوست بیوپسی پوست و بالاخره در بیماریهای متابولیکی و آنزیمی آزمایش ادرار و خون و اندازه گیری آنزیم ها، نه تنها جهت تشخیص قطعی بیماری لازم است (هموزیگوت)، بلکه جهت تشخیص افراد هتروزیگوت نیز ضرور می باشد.

رادیوگرافی، الکتروکاردیوگرافی و الکتروانسفالوگرافی در موارد ویژه خود، حتماً لازم خواهند بود.

امروزه با پیشرفتهائی که در زمینه تشخیص بیماریهای ارثی بعمل آمده است، میتوان تعدادی از بیماریهای ارثی و ناهنجاریهای مادرزادی را حتی قبل از تولد به وسیله بذل مایع آمنیوتیک تشخیص داد.

اشکالات تشخیص بیماریهای ارثی:

۱- نحوه بروز نشانیهای بیماری ارثی- اشکال عمده در تشخیص بیماری ارثی این است که گاه يك بیماری ارثی تظاهرات مختلف در دستگاههای متعدد بدن دارد و ممکن است در هر بیماری علائم گرفتاری يك یا چند دستگاه نمایان باشد. بهترین مثال بیماری استنوژن امپرکتا است که ممکن است يك بیمار تمام نشانه های آن از قبیل شکستگیهای استخوان، چشم آبی و اسکروز گوش را نشان دهد و یا هریک از این علائم در افراد مختلف خانواده بطور جداگانه تظاهر کند؛ که اصطلاح ژنتیک آن (Variable Expressivity) ژن می باشد.

مثال دیگر وقتی است که فرد مبتلا به بیماری ارثی، هیچ نشانی بالینی در خود ندارد و در بررسی آزمایشگاهی تشخیص نوع بیماری او داده میشود. مثل بعضی از اشکال بالینی اسفروسیتوز ارثی و یا تعدادی از بیماریهای آنزیمی که اصطلاح ژنتیک آن فقدان پنترنس (Penetrance) ژن می باشد. اشکال دیگر در تشخیص بیماری ارثی این است که گاه عوامل اتیولوژیک متعدد (ارثی، کروموزومی، اکتسابی و غیره) همه نشانیهای بالینی مشابه را بوجود می آورند. مثلاً يك نوجوان (پسر) که مبتلا به هیپو گونادیسیم است، ممکن است بطور ارثی دچار کمبود هورمون گونادوتروپین و یا گرفتار يك بیماری کروموزومی از قبیل سندرم کلین فیلتر (Kline felter) باشد؛ و یا اینکه علت عوامل محیطی از قبیل تشعشع (رادیاسیون) و یا ضربه دچار هیپو گونادیسیم شده باشد.

۲- زمان بروز نشانه های بیماری - اگر چه بیماری ارثی نتیجه عیب ژن بیمار است و بیمار با ژن معیوب متولد میشود و اغلب ظهور علائم در اوان عمر است، ولی گاه تظاهرات بیماری ارثی در سالهای بعد بروز میکند. مانند آتا کسی فریدریش، کره هاتینگتون، دیابت، رتینیت پیکمانتر و غیره. گاه تظاهرات بعضی بیماریها بلافاصله پس از تولد است، در حالیکه بهیچوجه منشاء ارثی ندارد. مانند سیفلیس مادرزادی، سندرم سرخچه و توکسوپلاسموز و غیره. بنابراین بیماری مادرزادی را نباید با بیماری ارثی اشتباه کرد.

۳- شیوع بیماری در افراد خانواده- همانطور که قبلاً اشاره گردید تظاهر يك بیماری در چند فرد خانواده و یا خویشاوندان، دلیل بر ارثی بودن آن نیست. مانند گواتر آندمیک و راشیتیس غیر کلیوی که هر دو مبدأ محیطی دارند و ارثی نمی باشند. بنابراین بیماریهای خانوادگی با بیماریهای ارثی متفاوتند.

۴- بیماریهای کروموزومی - اختلالات کروموزومی در بیماریهای ارثی بسیار کم دیده میشود و اکثر بیماریهای کروموزومی ارثی نیستند، یعنی انتقال آنها از قوانین مندل تبعیت نمیکند. بنابراین بیماریهای کروموزومی را که در نتیجه عیب در تعداد کلی کروموزومها و یا در ساختمان یکی از آنها، از قبیل فقدان دم کروموزوم و غیره، بوجود می آید نباید با بیماریهای ارثی که در آنها تعداد کروموزومها و ساختمان آنها طبیعی است و عیب در يك یا چند ژن موجود در آن کروموزومها است، اشتباه کرد.

دوم- ترسیم شجره نامه:

پس از تشخیص بیماری، بررسی خانواده باید انجام گیرد. ابتدا در خویشاوندان نزدیک و بعداً تا سر حد امکان سایر خویشاوندان که مشکوک به ابتلاء به بیماری ارثی هستند، باید مورد معاینه بالینی و آزمایشهای پاراکلینیکی قرار گیرند. در این صورت تشخیص وجود بیماری در خانواده چه بصورت هموزیگوت و چه بشکل هتروزیگوت (در صورت مغلوب بودن بیماری ارثی) میسر میشود. پس از آنکه مطالعات بالینی روی افراد مبتلای خانواده انجام گرفت، نتیجه روی شجره نامه نشان داده میشود. جهت ترسیم شجره نامه يك عده قراردادهای بین المللی وجود دارد که در اینجا باختصار ذکر می شود. برای نشان دادن جنس در صورتیکه مذکر باشد، مستطیل و در صورتیکه مؤنث باشد، دایره و در مواردی که جنس مشکوک است لوزی بکار برده می شود.

در صورتیکه سقط وجود داشته باشد شکل هندسی آن کوچکتر خواهد بود. در صورتیکه نارس باشد زیر شکل هندسی يك خط مستقیم کوچک هم رسم میشود. فرزندان يك خانواده بترتیب سن از چپ بر راست نشان داده میشوند و در صورتیکه در خانواده دو

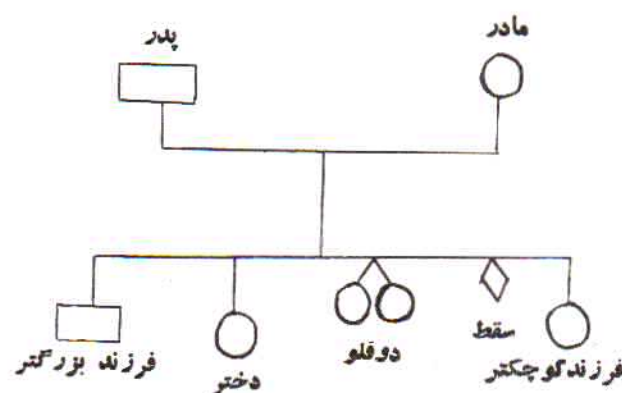
دایره وصل شده است، نشان می‌دهیم. محاسن شجره نامه این است که با یک نگاه میتوان بکلیه روابط خانوادگی بیمار پی برد. در بیماری‌های ارثی غالب نحوه انتقال روی شجره نامه بطور عمودی و در بیماری‌های ارثی مغلوب بطور افقی است.

سوم - بکار بردن اصول ژنتیک در بیمار مورد نظر و تعیین خطر: «Risk»

نحوه انتقال در بیماری‌های ارثی غالب طوری است که در هر حاملگی ۵۰٪ احتمال گرفتاری و ابتلاء، و ۵۰٪ امکان عدم ابتلاء کامل جنین به بیماری ارثی مورد نظر وجود دارد. در حالیکه در بیماری‌های ارثی مغلوب که تظاهرات بالینی بیماری به شکل هموزیگوت است، در هر حاملگی ۲۵٪ امکان ابتلاء جنین ۲۵٪ امکان عدم گرفتاری جنین هست و ۵۰٪ امکان دارد که جنین هتروزیگوت باشد. در مواردی نادر که پدر و مادر هر دو مبتلا به به بیماری ارثی مغلوب هستند، صددرد کودکان مبتلا خواهند شد. در بیماری‌های ارثی وابسته به جنس مغلوب کلیه دختران سالم، و ۵۰٪ ناقلانند. نصف پسران کاملاً سالم و نصف دیگر بیمار خواهند بود. باید در نظر داشت که این احتمالات در مورد هر حاملگی صادق است، صرف نظر از اینکه حاملگی‌های قبلی منتهی به اولاد سالم و یا بیمار شده باشد. بعبارت دیگر اگر پدر و مادری که هر دو حامل ژن مغلوب یک بیماری هستند و سه فرزندشان اتفاقاً همه مبتلا به شکل هموزیگوت بیماری باشند، در حاملگی چهارم ۲۵٪ امکان مبتلا بودن جنین به شکل هموزیگوت خواهد بود. حتی اگر سه فرزند قبلی همگی سالم بوده‌اند، باز این احتمال در این حاملگی فرقی نخواهد کرد.

تعیین خطر «Risk» در بیماری‌های ارثی مغلوب - دانستن شیوع ژن در اجتماع جهت مشاوره ژنتیک لازم است. مسلماً در بیماری‌های ارثی شایع تر امکان اینکه از ازدواج یک فرد مبتلا با یک فرد ظاهراً سالم (که ممکن است ناقل ژن باشد) فرزندی مبتلا متولد شود بیشتر خواهد بود. ولی بطور قطع در صورتیکه همین فرد با افراد ظاهراً سالم خانواده خود ازدواج کند، امکان گرفتاری فرزندان بمراتب بیشتر خواهد بود. بهمین جهت است که باید حتی المقدور از ازدواجهای خویشاوندان در خانواده‌های مبتلا به بیماری‌های ارثی مغلوب خودداری کرد. هر گاه مشاوره ژنتیک جهت اطلاع یافتن از وقوع ناهنجاری مادرزادی در فرزندان بدی باشد، با مراجعه به جد اول مربوط میتوان خطر گرفتاری را به اطلاع اولیاء رساند. (۳)

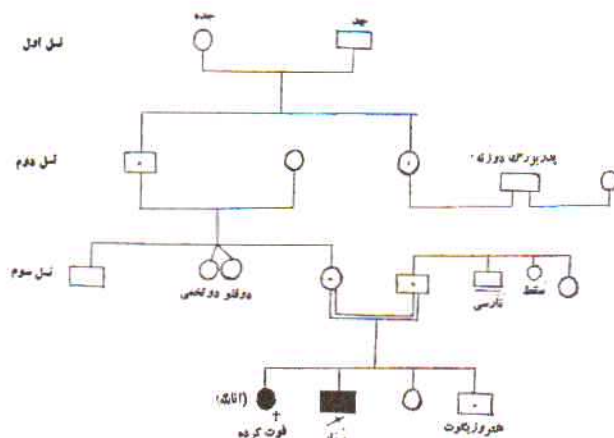
تعیین جنس جنین و تشخیص قبل از تولد اقدام به سقط - با



شکل شماره ۱- نحوه ترسیم شجره نامه در یک نسل

قلو وجود دارد، آنها را پهلوی یکدیگر و از یک منشاء نشان می‌دهند. اگر دو قلوها یک تخمی باشند آنها را به یکدیگر وصل میکنند (شکل شماره ۱). هر گاه ازدواج بین افراد نزدیک و درجه اول خانواده یعنی بین پسرعمو و دخترعمو، پسرعمه و دختردائی و یا برعکس و بالاخره پسر خاله و دختر خاله باشد، خط رابط بین پدر و مادر بصورت دو گانه رسم خواهد شد.

در زیر شکل مربوط به نخستین بیمار مورد معاینه یک پیکان (فلش) می‌گذارند و داخل آن شکل سیاه نشان داده میشود. شکل سایر بیماران مبتلای خانواده هم سیاه خواهد بود. در صورتیکه بیماری ارثی مورد بررسی بصورت مغلوب باشد، جهت نشان دادن افراد مبتلا به هتروزیگوت، داخل شکل هندسی آنها یک نقطه می‌گذارند و یا هاشور زده میشود و بالاخره پائین شکل هندسی بیماران فوت شده یک صلیب رسم می‌کنند. ممکن است برای بیمار فوت شده مسلمان علامت انالله را برگزید و یا میتوان یک خط مایل بر روی شکل کشید. هر گاه مردی با دو زن ازدواج کرده باشد آنرا مطابق شکل شماره ۲، بطوریکه از مربع خود به دو



شکل شماره ۲- نحوه ترسیم شجره نامه در نسلهای متوالی

و نسبت به آن خصومت می‌ورزند. بخصوص نخستین پزشکی که تشخیص بیماری را داده بیشتر مورد سرزنش واقع می‌شود. گاه به او ایراد گرفته میشود که چرا دیر تشخیص داده و یا چرا زود تشخیص را ابراز داشته و یا چرا یک دفعه وی پروا تشخیص را گفته و یا چرا در گفتن تشخیص ظرافت و نکته سنجی بکار نبرده است و از این قبیل.

اما واکنش بعضی از پزشکان نیز متعاقب تشخیص بیماری ارثی زیاد صحیح نیست. از آنجا که در این موارد پزشک جهت درمان بیماری مجهز به وسایل خیلی مؤثر نیست، اغلب احساس قصور در او بوجود می‌آید. ممکن است این احساس درست هنگامی که احتیاج مبرم راهنمایی و کمک او هست سبب فرار او از قبول مسئولیت گردد و با اصطلاح خواسته یا نخواسته بیمار را عملاً از خود براند.

۲- مشکلات اجتماعی - در بعضی موارد پس از تشخیص بیماری ارثی فرزند، پدر و مادر یکدیگر را در بروز بیماری مقصر قلمداد می‌کنند و خطرناکترین وضع وقتی است که این احساس را درون خود نگه میدارند و بزبان نمی‌آورند. همین امر سبب تغییر رفتار آنها نسبت به یکدیگر سپس منجر به کشمکش‌ها و ناسازگاریهایی میگردد که باعث ازهم گسیختگی خانواده میشود. درحالیکه بیمار مبتلا به بیماری ارثی بیش از هر چیز محتاج به محیطی است که در آن افراد خانواده بایکدیگر مهربان باشند تا امکان محبت و مواظبت بیشتر به وجود آید. برپزشک است که با تدبیر و حذاقت خود و با توضیح صحیح و تفهیم علت بیماری و برطرف کردن توهمات و تصورات غلط والدین و اطرافیان، از بروز تضادهای خانوادگی جلوگیری کند.

مسئله مهم دیگری که در بعضی خانواده‌ها سبب ناراحتی میگردد، بکار بردن کلمه «مادرزادی» است که بارها مشاهده شده که به علت کاربرد این کلمه ازطرف پزشک، مادر و خویشاوندان او در پیدایش بیماری ارثی مقصر شناخته‌اند شده‌اند، در حالی که فرزند آنها مبتلا به یک بیماری ارثی منسوب بوده و در حقیقت هم پدر و هم مادر هر دو ژن معیوب را بیک نسبت به فرزند خود داده‌اند و در این عمل هیچ قصد و عمدی در کار نبوده است. بنابراین بهتر است از بکار بردن کلمه «مادرزادی» خودداری کنیم. بدیهی است ضرورت ایجاب می‌کند که با تعریف روشن و تفهیم کامل بیماری، پدر و مادر و اطرافیان را آگاه سازیم.

۳- درمان روانی و راهنمایی - اگر درمان روانی و راهنمایی در کلیه موارد پزشکی لازم است، در مشاوره ژنتیک واجب به شمار می‌رود. آگاهی از واکنشهایی که متعاقب تشخیص بیماری ارثی

بذل مایع آمنیوتیک میتوان جنین را شناخت و در بعضی موارد ابتلاء جنین را تشخیص داد که در اینصورت اقدام مقتضی بعمل می‌آید (۵).

مواردی که مشاوره ژنتیک اطمینان بخش و خوشحال کننده است: ۱- هرگاه فرد سالمی از خانواده‌ای که در آن بیماری ارثی غالب باپنترانس کامل وجود دارد، درباره امکان گرفتاری فرزندان خود سؤال کند، باید به او اطمینان داد که هیچکدام از فرزندان او مبتلا به بیماری ارثی مورد نظر نخواهد شد.

۲- هرگاه فرد مبتلا به بیماری ارثی منسوب وابسته به جنس، مانند هموفیلی و غیره، از امکان ابتلاء فرزندان خود در صورت ازدواج بایک فرد بیگانه (غیر از افراد خانواده) سؤال کند، این پاسخ «که هیچ یک از فرزندان او مانند خودش مبتلا به این بیماری نخواهند شد»، بسیار مسرت بخش خواهد بود.

۳- هرگاه کسی که مبتلا به بیماری ارثی منسوب غیر وابسته به جنس، مانند پسودوگراآتوما الاستیکوم (Pseudoxanthoma elasticum) است، با فردی غیر از افراد خانواده خود ازدواج کند، برای او خوشحال کننده است که بداند امکان ابتلاء فرزندان به ضایعات چشم و استعداد خونریزی فوق العاده کم است.

چهارم - پیشگیری و درمان عوارض روانی و مشکلات اجتماعی متعاقب تشخیص بیماری ارثی،

همانطور که قبلاً اشاره گردید، مسئله مهم در مشاوره ژنتیک در نظر گرفتن مسائل و عوارضی است که پس از تشخیص بیماری ارثی بوجود می‌آید.

۱- عوارض روانی - معمولاً در پی تشخیص یک بیماری ارثی بویژه اگر صعب‌العلاج و یا درمان ناپذیر باشد واکنشی در بیمار و اطرافیان او از یک طرف، و در پزشک از طرف دیگر، بوجود می‌آید. نخستین واکنش بیمار و خویشاوندان او ناراحتی آنی و با اصطلاح «شوکه» شدن آنهاست که اغلب منتهی به احساس انکار و عدم قبول تشخیص پزشک میشود. بهمین جهت این قبیل بیماران از یک مطب به مطب دیگر و از یک محل به محل دیگر می‌روند تا شاید تشخیص اول را رد کنند. ولی پس از اینکه همه جا تشخیص تأیید گردید و بنیه جسمی و مادی‌شان روبه کاهش رفت، احساس گناه و افسردگی (دپرسیون) در آنها بوجود می‌آید. گاه ابتلاء به بیماری را نتیجه بعضی کردارهای گذشته خود میدانند و فکر میکنند که این پیشامد ناگوار مکافات اعمال آنها است. در مورد مادرانی که اقدام به سقط نافرجام در ابتدای حاملگی کرده‌اند اغلب علت ابتلاء نوزاد را همین عمل میدانند. بالاخره عده‌ای از بیماران و خویشاوندانشان خود را مقصر نمیدانند و پزشک و جامعه پزشکی را مقصر می‌شناسند

می تواند پدید آید و پیشگیری از بروز آنها، کمک بزرگی است به بیمار و خانواده او. در نظر گرفتن مشکلات اقتصادی و در صورت لزوم کمک خواستن از منابع دیگر، در صورت امکان، حتماً لازم است (۶).

ترغیب بداشتن اولاد دیگر هرگز نباید سرسری و بی مطالعه صورت پذیرد زیرا چنین خانواده‌هایی تحمل داشتن فرزندان معیوب دیگر را ندارند. ناگفته نماند که در عین حال بسیار مایلند

که با داشتن فرزند سالم دیگر جبران این کمبود را بکنند. بنابراین باطناً راغبند که باز بچه دار شوند ولی این عمل باید با آگاه ساختن آنها از شیوع بیماری ارثی و نحوه انتقال آن و بویژه امکاناتی که جهت تشخیص قبل از تولد وجود دارد، انجام گیرد. در این موارد آموزش پدر و مادر و ارائه اطلاعات صحیح و وظیفه پزشک است ولی تصمیم نهایی جهت آوردن فرزند دیگر با خود آنهاست.

REFERENCES:

1. Wintrobe M. M. et al : Harrison's Principles of internal Medicine, 1974. McGraw-Hill, London, 323-341.
2. Watson W. & Cann H.: Genetic Counseling in Dermatology Ped. Clinics N. Am. 18, 3, 1971.
3. Vougan, V. E. & McKay, R. J. Nelson text book of pediatrics 1975, Sounders, Phila. 317-320.
4. Bajoghli, M., Hereditary spherocytosis in Iran, Pahlavi Med. J. 4, 1973.
- ۵- دکتر مهدی باجغلی پیشرفت‌های اخیر در ژنتیک - مجله نظام پزشکی ایران - شماره ۴-۵ سال ۵۱.
6. Townes P. L. Genetic Counselling, Ped. Clinics N. Am. 13, 337. 1966.