DYRK1A syndrome

الفئة

طب الأعصاب

مجموعة الصلة

متلازمة عصبية نمائية

الوراثة

ينتقل المرض بوراثة صبغية جسدية سائدة، وهذا يعني أن الشخص سيصاب بالمرض إذا كان يحمل نسخة واحدة من المتغير الجيني مسبب المرض. في معظم الحالات، يكون المرض جديدًا (دي نوفو - اضطراب وراثي جديد قد حدث بشكل عشوائي أثناء التطور الجنيني للطفل ولم ينتقل من الوالدين).

الجينات الطافرة

DYRK1A

الأعراض

يشارك الجين DYRK1A في تطور الجهاز العصبي ووظائف مختلفة في الخلية. يؤدي تضرره إلى خلل في تطور الدماغ والجهاز العصبي واضطرابات في النمو والتطور.

من الممكن أثناء الحمل الكشف عن اضطرابات في نمو الجنين، مما يشمل صغر الرأس (Microcephaly - محيط رأس الطفل/الجنين أصغر من الطبيعي بالنسبة لعمره)، تقييد النمو داخل الرحم (جنين صغير بالنسبة لعمر الحمل، مما يعني أنه لا ينمو بالوتيرة المتوقعة داخل الرحم) ونقص في السائل الأمنيوسي (كمية السائل الأمنيوسي أقل من الطبيعي، مما يضر نمو الجنين أثناء الحمل). في كثير من الحالات يولد الطفل بوزن أقل من المعدل الطبيعي، وحتى في المراحل المتأخرة من الحياة يتميز المرضى بالوزن المنخفض وقصر القامة النسبي.

بعد الولادة، تتميز المتلازمة بتأخر نمائي وإعاقة عقلية. في الأشهر الأولى من فترة الرضاعة، يظهر لدى المرضى فرط توتر عضلي (Hypertonia - توتر عضلي أعلى من الطبيعي). وفي وقت لاحق، تتطور اضطرابات حركية، بحيث يواجه معظم المرضى صعوبة في المشي، يتكئون على الجزء العلوي من الجسم ويستعينون بأيديهم لتثبيت أنفسهم.
بالإضافة إلى ذلك، يُظهر العديد من المرضى صعوبة في الكلام، بما في ذلك اكتساب مهارات الكلام في وقت متأخر عن الطبيعي، وصعوبة في بناء الجمل وأحيانًا في الفهم أيضًا. في الحالات الشديدة، يتواصل المرضى بجمل قصيرة مكونة من بضع كلمات. تظهر فحوصات تصوير الدماغ نقصًا في التطور الدماغي العام.

يعاني العديد من المرضى من صعوبات في الأكل نتيجة صعوبة المص والبلع ومن ارتجاع معدي (رجوع المحتوى الحمضي من المعدة نحو المريء). يعاني بعض المرضى من الإمساك الشديد.

يصاب حوالي نصف المرضى باختلاجات في مرحلة الرضاعة. بالإضافة إلى ذلك، هناك اضطرابات سلوكية شائعة مثل اضطرابات على طيف التوحد، سلوكيات نمطية (حركات أو سلوكيات متكررة)، قلق، فرط النشاط واضطرابات النوم (مثل صعوبة النوم والاستيقاظ في الليل).

اضطرابات العيون شائعة لدى المرضى وقد تشمل الحول، اللابؤرية (Astigmatism - تشوه في القرنية أو عدسة العين مما يسبب عدم وضوح الرؤية) وطول النظر (صعوبة الرؤية عن قرب). بالإضافة إلى ذلك، يُحتمل ظهور أعراض أخرى أقل شيوعًا ولكنها ذات أهمية لأنها تؤثر على التركيز ومجال الرؤية، مثل ثلامة القزحية (iris coloboma - ثقب أو نقص جزئي بقزحية العين)، خلل في وظيفة العصب البصري، تعكر القرنية أو انفصال الشبكية عن جدار العين.

خلال مرحلة الطفولة، يظهر المرضى ملامح وجه مميزة تشمل الأذنين البارزتين، العيون الغائرة، الشقوق في الجفن، الأنف القصير مع طرف عريض، تراجع الفك السفلي (Retrognathia - الفك السفلي عميق مقارنة بالفك العلوي) والذقن العريض. في مرحلة البلوغ، قد يكون جسر الأنف مرتفعًا وقد يبدو الأنف أكثر بروزًا من المعتاد.

تشمل الأعراض البولية التناسلية (في الجهاز التناسلي والبولي) اضطرابات في تطور الأعضاء التناسلية الخارجية، عدوى متكررة في المثانة، فتق إربي (Inguinal hernia - يبرز جزء من الأمعاء أو نسيج آخر من خلال جدار البطن في منطقة الفخذ)، ارتجاع مثاني حالبي (ارتجاع البول من المثانة إلى الحالبين والكليتين)، وفي بعض الأحيان يكون هناك نقص خلقي في الكلية.

قد يعاني المرضى من عيوب خلقية في القلب. بالإضافة إلى ذلك، وفي حالات أقل شيوعًا، هناك أيضًا اضطرابات في الجهاز العضلي الهيكلي والتي قد تشمل الجنف (Scoliosis - انحناء العمود الفقري)، الحداب (Kyphosis - تقوس الجزء العلوي من الظهر مما يسبب الانحناء - الحدبة)، الصدر المقعر (Pectus Excavatum - هبوط عظمة الصدر إلى الداخل)، اندماج الجلد بين أصابع القدم 2-4، إبهام القدم الأروح (Hallux Valgus - ميل إبهام القدم إلى الداخل) وإصبع القدم الخامس القصير.

في حالات نادرة، تظهر تشوهات في الأسنان مثل فراغات كبيرة بين الأسنان، جير شديد الصلابة، تأخر في بزوغ الأسنان اللبنية أو وجود أسنان زائدة.

الحد الأقصى لشيوع المرض

الحد الأقصى لشيوع المرض غير معروف. يعاني حوالي 0.5-1% من المرضى الذين تم تشخيصهم بالتوحد أو الإعاقة العقلية من متلازمة DYRK1A.

التشخيص

قد يثار الشك في متلازمة DYRK1A لدى المرضى الذين يعانون من تأخر تطوري نفسي - حركي بدرجة خفيفة إلى شديدة أو من إعاقة عقلية، بالإضافة واحد أو بعض الخصائص الإضافية للمتلازمة مثل تأخر النمو داخل الرحم، صغر الرأس، ملامح الوجه النموذجية (أذنان بارزتان، عيون غائرة، شقوق في الجفن، أنف قصير مع طرف عريض، تراجع الفك السفلي وذقن عريض)، صعوبات التغذية عند حديثي الولادة التي قد تستمر، الصرع، فرط التوتر العضلي، مشية غير سليمة، مشاكل سلوكية مثل القلق أو اضطرابات النوم، تشوهات في القدم، اضطرابات بصرية وتشوهات في الجهاز البولي التناسلي.

يمكن أن تُظهر فحوصات تصوير الدماغ (مثل التصوير بالرنين المغناطيسي) علامات عدم اكتمال نمو الدماغ أو تأخر نمو المادة البيضاء. يُلاحظ في بعض الأحيان تضخم في بطينات الدماغ، دماغ أقل تطورًا من الطبيعي، صِغَر جسر الدماغ أو مناطق من الدماغ تبدو منكمشة قليلاً. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون هناك تأخر في تطوّر المنطقة التي تربط بين نصفي الكرة المخية، أو جذع الدماغ أو الغدة النخامية.

يتم إجراء التشخيص النهائي للمرض من خلال فحوصات جينية تبحث عن طفرة مسببة للمرض في الجين DYRK1A.

في معظم الحالات، تكون هذه طفرة حذف، أي حذف جزء من الجينوم. الفحص المُوصى به للتشخيص هو فحص جيني متقدم (Chromosomal microarray (CMA - وهو فحص الجينوم الكامل على شريحة (chip) بدقة عالية ومقارنته مع الجينوم القياسي. يكشف هذا الفحص عن تغيّرات جينية صغيرة (مثل إضافة أو حذف في الجينوم)، بما في ذلك انحرافات تكون أصغر من أن تُكتشف باستخدام الفحوصات التقليدية.

إذا لم يتم العثور على أي تغييرات في فحص CMA، يوصى بإجراء فحص لوحة جينية الذي يفحص في الوقت نفسه عدة جينات (A multigene panel) بما في ذلك الجين DYRK1A وجينات أخرى مرتبطة بحالات تأخر النمو والإعاقة الذهنية ويبحث عن الطفرات التي قد تسبب المرض.

العلاج الروتيني

لا يتوفر علاج يشفي متلازمة DYRK1A. يركز العلاج على تخفيف الأعراض ومنع تفاقم المرض.

من الضروري إجراء تقييم ومتابعة من قبل طاقم متعدد التخصصات يتضمن طبيب الأطفال، طبيب الأعصاب، جراح العظام، طبيب أمراض الجهاز الهضمي وغيرهم من المتخصصين اعتمادًا على الأعراض السريرية.

يتغير علاج تأخر النمو والإعاقة العقلية مع تقدم العمر. وفقًا لتوصيات العلاج في الولايات المتحدة منذ الولادة وحتى سن ثلاث سنوات، من المهم التدخل مبكرًا. يمكن أن يشمل هذا البرنامج العلاج الوظيفي، العلاج الطبيعي، علاج النطق، وعلاج صعوبات التغذية، إن وُجدت. كما يمكن الاستعانة بخدمات صحة الأطفال النفسية، التعليم الخاص، والمتخصصين في الضعف الحسي. بين سن الثالثة والخامسة، يوصى بالاستعانة بالحضانات المخصصة للأطفال ذوي التأخر في النمو، وعادةً ما يساعد برنامج التدخل المبكر في الانتقال إلى هذا الإطار. تُحدد أحقية الحصول على خدمات التعليم الخاص في إسرائيل من قبل لجان الأهلية والتشخيص وفقًا لمستوى أداء الطفل.

يتضمن علاج الاضطرابات الحركية العلاج الطبيعي ابتداء من سن مبكرة، وذلك لمحاولة الحفاظ على الاستقلالية ومنع حدوث مضاعفات مستقبلية. وفي بعض الحالات وبناءً على توصية الطبيب المختص، يوصى أيضًا بالعلاج الدوائي. في حالة وجود خلل في المشي، فمن الضروري استخدام أدوات مساعدة على المشي أو الكرسي المتحرك.

من الضروري إجراء تقييم لوظائف الأكل، بما في ذلك القدرة على البلع، الاختناق أو التقيؤ أثناء الإطعام، عدم زيادة الوزن، أمراض التنفس المتكررة أو الرفض غير المبرر لتناول الطعام. إذا كان الطفل قادرًا على تناول الطعام بشكل مستقل، يوصى بالخضوع للعلاج (من قبل معالج مهني أو معالج نطق) للمساعدة في تحسين التنسيق الحركي. يمكن تكثيف الأطعمة أو تبريدها لأسباب تتعلق بالسلامة. في حالات صعوبة الأكل الشديدة، قد تكون هناك حاجة للتغذية عبر أنبوب تغذية.

عندما تكون هناك صعوبة في الكلام، يجب إجراء تقييم شامل يأخذ في الاعتبار الاضطرابات المعرفية والصعوبات الحركية وملاءمة العلاج بدقة لتحسين القدرات اللغوية.

تتم إدارة الأعراض العامة مثل الصرع، اضطرابات النوم، المشاكل القلبية وغيرها بنفس الطريقة التي تتم فيها إدارتها لدى المرضى الذين لا يعانون من هذه المتلازمة.

المخاطر الوراثية لأفراد الأسرة

ينتقل المرض بوراثة صبغية جسدية سائدة، ولكن معظم الحالات جديدة (De novo - دي نوفو). أي أنه اضطراب وراثي جديد قد حدث بشكل عشوائي أثناء تطور الطفل الجنيني ولا ينتقل من الوالدين. وفي هذه الحالة يكون خطر تكرار المرض أقل من 1%.

في حالات نادرة يتم فيها توريث الطفرة من أحد الوالدين، وإذا كان أحد الوالدين مريضًا، فهناك احتمال بنسبة 50% أن ينتقل المرض إلى الأبناء واحتمال بنسبة 50% أن يكونوا أصحاء، غير متأثرين وغير حاملين للطفرة.

بعد تحديد التغيير المرضي المرتبط بالمرض لدى قريب مصاب، يمكن إجراء فحوصات جينية قبل الولادة، مثل فحص السائل الأمنيوسي أو الزغابات المشيمية. تتيح هذه الفحوص تحديد ما إذا كان الجنين قد ورث التغيرات الجينية المرتبطة بالمرض. في حالات معينة، يمكن أيضًا إجراء فحوص جينية قبل زرع الجنين (PGD)، مما يتيح اختيار الأجنة التي لا تحمل التغيرات الجينية التي تسبب المتلازمة.

ملاحظات عامة

Fondation Jérôme Lejeune Research - جمعية فرنسية تقوم بتمويل الأبحاث في مجال متلازمة داون واضطرابات النمو الجينية المشابهة. تم إرفاق الرابط لصفحة DYRK1A تحت "الدراسات السريرية الفعالة"