Ataxia-Telangiectasia (A-T) الرّنح وتوسع الشعيرات

الفئة

طب الأعصاب

مجموعة الصلة

أمراض وراثية مرتبطة بالضمور العصبي والرنح

الوراثة

صبغية جسمية متنحية

الجينات الطافرة

ATM

الأعراض

الرّنح وتوسع الشعيرات (A-T) هو مرض ضموري يصيب الدماغ والمخيخ. يحدث هذا المرض بسبب تغيير جيني (Genetic variant) في الجين ATM، الذي يشفر لبروتين يشارك في آلية معالجة أضرار الحمض النووي في الخلية. إنه مرض صبغي جسمي متنحي، لذلك يصاب الشخص بالمرض فقط إذا كانت نسختا الجين ATM لديه تحملان متغيرًا جينيًا مسبب للمرض. المظاهر الرئيسية لمرض A-T، والتي اشتُق منها اسمه، هي الرنح (Ataxia) - فقدان التوازن والتنسيق الحركي الناتج عن خلل عصبي مما يسبب حركة خرقاء في الأطراف - وتوسع الشعيرات (Telangiectasia)، وهو توسع الأوعية الدموية الصغيرة في ملتحمة العين، صيوان الأذن، الوجه والعنق. من المعتاد التمييز بين نوعين رئيسيين لمرض A-T: شكل المرض الشديد المعروف باسم A-T الكلاسيكي، وشكل المرض الخفيف المعروف باسم A-T المتغير. إلى جانب ذلك، من المهم أن نتذكر أن هناك في الواقع مجموعة واسعة من مظاهر المرض المحتملة التي تكون بمستويات متفاوتة من الشدة.

يتميز مرض A-T الكلاسيكي بظهور أعراض عصبية في الطفولة التي تتفاقم تدريجيًا. في البداية، وبعد أن يبدأ الطفل بالجلوس والمشي، يظهر رنح مخيخي (Cerebellar Ataxia) - رنح بأعقاب إصابة في المخيخ. يلعب المخيخ دورًا مركزيًا في التنسيق، التوقيت، الضبط الدقيق والتصحيح في حركات الجسم. وبعد ذلك، غالبًا ما تتطور أيضًا إصابة في الجهاز العصبي خارج الهرمي (Extrapyramidal)، وهو مهم للحركات اللاإرادية، الحفاظ على التوتر العضلي والوضعية. تشمل اضطرابات الحركة خارج الهرمية خلل التوتر العضلي (Dystonia - توتر عضلي غير سليم وانقباضات عضلية لا إرادية) ورجفة. يضاف إلى ذلك إصابة في الأعصاب المحيطية (Peripheral Sensorimotor Neuropathy)، التي تدمج بين تضرر الأعصاب الحسية في الجسم والجلد وضعف العضلات بأعقاب تضرر الأعصاب الحركية التي تشغلها.

تتميز متلازمة A-T بنقص مناعي يؤثر على الأجسام المضادة (التي تنتجها الخلايا البائية)، المناعة الخلوية (الاستجابة المناعية بواسطة الخلايا التائية والخلايا البلعمية)، أو بالنقص المناعي المشترك (Combined Immune Deficiency). يتطور مرض رئوي لدى المرضى نتيجة عدوى متكررة، نقص مناعي، شفط (Aspiration - استنشاق الطعام أو الشراب إلى القصبة الهوائية)، مرض رئوي خلالي (Interstitial Lung Disease - تطور ندبات في الرئة) ونتيجة الضرر العصبي نفسه.

مرضى A-T الكلاسيكي معرضون أيضًا لخطر متزايد للإصابة بأورام سرطانية. الإعاقة الذهنية غير شائعة بين مرضى A-T، ولكن تضرر الأجهزة العصبية ومناطق الدماغ المختلفة قد يكون مصحوبًا باضطرابات إدراكية. لدى المرضى حساسية متزايدة للإشعاع المؤين (الأشعة السينية وأشعة جاما)، لأنه قد يُلحق الضرر بالحمض النووي (DNA) بينما آلية

الإصلاح معطّلة لديهم. قد تسبب العلاجات بالإشعاع المؤين آعراضًا جانبية خطيرة لدى مرضى A-T. متوسط العمر المتوقع للمرضى أقصر بشكل ملحوظ مقارنةً بعامة السكان، وذلك بسبب السرطان وأمراض الرئة والعدوى.

إن مسار مرض A-T المتغير معتدل بشكل ملحوظ. قد لا يعاني هؤلاء المرضى من الرنح المخيخي على الإطلاق، ولكن اضطرابات الحركة خارج الهرمية شائعة لديهم (خلل التوتر العضلي والرعاش الناتج عن خلل التوتر العضلي). يعاني معظم المرضى من مظاهر مرضية تتمثل في تضرر الأعصاب المحيطية الحسية والحركية (Axonal Sensorimotor Polyneuropathy). وعلى عكس المرض الكلاسيكي، تكون الوظيفة المناعية لدى هؤلاء المرضى سليمة بشكل عام، لا يوجد ارتفاع في العدوى بجهاز التنفس، والمرض الرئوي ليس من المظاهر الرئيسية للمرض. ومع ذلك، فإن خطر إصابة مرضى A-T المتغير بالسرطان مرتفع، وخاصة لدى المريضات قبل سن انقطاع الطمث، حيث يكنّ أكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي أو بسرطان في جهاز الدم.

وإلى جانب هذه النظرة العامة، تم وصف بعض أعراض المرض بشكل أكثر تفصيلا في الدراسات والمقالات الطبية. يتمثل الضرر العصبي لدى الأطفال المصابين بمرض A-T الكلاسيكي في عدم الثبات عند الجلوس أو الوقوف (عدم ثبات الوضعية). على الرغم من أن عمر بدء المشي طبيعي لديهم، إلا أن مشيهم لا يتحسن كما هو متوقع ويتمايلون أثناء المشي. في سنوات المرض الأولى، يبدو أحيانًا أن الضرر الحركي لا يتفاقم مع مرور الوقت، وذلك لأن اكتسابهم الطبيعي للمهارات الحركية الجديدة "يعوّض" عن التدهور المرتبط بالمرض. يعاني الأطفال المرضى من اختلال التوازن أثناء المشي ويتميزون بالمشي السريع على قاعدة واسعة (رجلان متباعدتان). تكون أذرعهم وأيديهم مثنية إلى الخلف، وهي علامة مميزة لخلل التوتر العضلي (توتر عضلي غير منظم).

كما ذُكر، يشمل الضرر العصبي لدى معظم الأطفال الذين يعانون من A-T الكلاسيكي الجهاز خارج الهرمي وبالتالي يتميز بخلل التوتر العضلي، حركات لا إرادية تجمع بين الحركات البطيئة لانحناء أو التواء في المفصل (Athetosis) والحركات السريعة الشبيهة بالرقص التي تكون مفاجئة ونفضية (Chorea)، نفضات رمعية عضلية (Myoclonic - تشنجات لا إرادية بسبب تقلص مفاجئ للعضلة) ورعشة. في العقد الثاني أو الثالث من العمر، قد يصاب المرضى بباركنسونية، أي مجموعة من الاضطرابات الحركية التي تشمل بطء الحركة، تيبس العضلات، الرجفة، عدم ثبات المشي ومميزات إضافية مشابهة لأعراض مرض باركنسون.

في حوالي سن الثامنة، تظهر لدى المرضى علامات سريرية للاعتلال العصبي المحيطي. وهو ضرر يتقدم تدريجيًا في الأعصاب المحيطية - الحسية والحركية - ويحدث انخفاض أو اختفاء تام للانعكاسات الوترية العميقة (مثل منعكس الركبة، منعكس الكاحل، عضلة الذراع ثلاثية الرؤوس، عضلة الذراع ثنائية الرؤوس وعضلات الذراع والزند الاعلى). يتم لدى المرضى الكشف عن ضعف في العضلات القاصية (في أجزاء الأطراف البعيدة عن مركز الجسم) وضمور (Atrophy) تلك العضلات، وكذلك انخفاض في القدرة على الشعور بالاهتزاز. وفي وقت لاحق، حوالي سن العاشرة، يحتاج معظم الأطفال المصابين بمرض A-T الكلاسيكي إلى كرسي متحرك.

مع تقدم المرض، تتطور لدى جميع المرضى اضطرابات في الكلام. وعلى الرغم من معاناتهم من عسر النطق (Dysarthria)، وهو عدم الدقة في النطق مما يؤثر على وضوح الكلام، فإنهم يحتفظون عادة بالقدرة على التواصل اللفظي. عسر البلع (Dysphagia)، وهو أمر شائع بين المرضى الشباب، يجعل تناول الطعام محبطًا ومتعبًا. لذلك، يميل المرضى ومقدمو الرعاية إلى تقليل عدد الوجبات، مما قد يؤدي إلى عدم استهلاك كمية كافية من السعرات الحرارية.

يتميز مرضى A-T الكلاسيكي بعجز (Apraxia) العصب الذي يحرك العينين، وهو تضرر الحركات الإرادية أو الموجهة لهدف في عضلات العينين. تشمل الاضطرابات: حركات اهتزازية لا إرادية في العينين تحدث عند محاولة التحديق بعيدًا عن مركز المجال البصري (gaze-evoked nystagmus)؛ حالة تكون فيها حركات العين المنسقة للتركيز على عنصر محدد في المجال البصري (saccades) غير مكتملة بحيث لا تتحرك العينان بما يكفي للقيام بوظيفتهما (hypometric saccades)؛ حركات لاإرادية في العينين تعيق قدرة التركيز على جسم معين (saccadic intrusions)؛ اضطرابات في المطابقة البصرية (accommodation)، وهي قدرة عدسة العين على

التكيّف للرؤية من مسافات مختلفة؛ خلل في تقارب العينين للنظر إلى جسم قريب (Convergence)؛ اضطرابات في المنعكس الدهليزي العيني (Vestibulo-ocular reflex) - وهو المنعكس الذي يتسبب في تحريك العينين عندما يتحرك الرأس، من أجل الحفاظ على ثبات الصورة على شبكية العين. تزداد هذه الاضطرابات سوءًا بمرور الوقت. نتيجة لاضطرابات حركة العين المعقدة، يواجه المرضى صعوبة في تركيز نظرهم وقد يواجهون بالتالي صعوبة في القراءة.

من الخصائص الأخرى لمرض A-T الكلاسيكي الارتفاع في خطر الإصابة بالأورام السرطانية (25%). متوسط عمر المرضى عند تشخيص السرطان هو 12.5 سنة. يميل الأطفال المرضى إلى الإصابة بالسرطان من النوع ليمفوما، بما في ذلك ليمفوما الخلايا البائية غير هودجكين، ليمفوما من النوع هودجكين واللوكيميا - خاصة اللوكيميا اللمفاوية الحادة (ALL) للخلايا التائية وكذلك T-cell prolymphocytic leukemia. يميل البالغون المصابون بمرض A-T الكلاسيكي إلى الإصابة ليس بسرطان جهاز الدم فقط، ولكن أيضًا بالأورام الصلبة مثل سرطان الثدي، سرطان المبيض، سرطان المعدة، سرطان الكبد، سرطان المريء من النوع كارسينوما (Carcinoma)، ميلانوما (Melanoma)، الأورام العضلية الملساء (Leiomyoma)، وساركوما (Sarcoma).

إن الأبحاث حول التأثيرات الذهنية لمرض A-T الكلاسيكي محدودة. كما ذُكر سابقًا، فإن الإعاقة الذهنية ليست شائعة بين المرضى، ولكن تم الإبلاغ عن حالات خلل في وظائف معرفية مختلفة، مثل: القدرات العقلية، الذاكرة غير اللفظية، التفكير المجرد اللفظي، القدرة على الحساب وكذلك الوظائف التنفيذية (عمليات التحكم المعرفية التي تتيح تحديد الأهداف والتخطيط لكيفية تحقيقها). تتشابه العلامات المعرفية التي تم الكشف عنها لدى مرضى A-T الكلاسيكي مع تلك المميزة لمتلازمة CCAS، التي تؤدي فيها إصابة المخيخ إلى خلل في الوظائف المعرفية. يبدأ ظهور التأثيرات الذهنية في نهاية العقد الأول من العمر.

يختلف مستوى وطبيعة القصور المناعي بشكل كبير من مريض إلى آخر. في معظم المرضى، يبقى القصور المناعي مستقرًا مع مرور الوقت ولا يتفاقم. يحدث النقص المناعي المرتبط بالأجسام المضادة (مشكلة خلطية - Humoral) لدى المرضى من خلال آليتين. الآلية الأولى هي الضرر الذي يلحق بإعادة تركيب (Recombination) مستقبلات المستضدات، أي اضطراب في العملية التي يتم من خلالها تكوين المستقبلات التي تتعرف على مجموعة واسعة من مسببات الأمراض على الخلايا (الخلايا الليمفاوية) في الجهاز المناعي. أما الآلية الثانية فهي الضرر الذي يلحق بالعملية التي تقوم بها الخلايا البائية في الجهاز المناعي بتغيير نوع الأجسام المضادة التي تنتجها، وهي العملية المطلوبة على سبيل المثال لإنتاج ذاكرة مناعية ضد مسببات أمراض معينة يحاربها الجسم (Class-switch recombination). وفي نهاية الأمر، تؤدي الآليتان إلى أن تكون مجموعة الأجسام المضادة التي ينتجها الجسم غير واسعة ومتنوعة بما يكفي للحماية من مسببات الأمراض التي تشكل خطراً عليه. إن النواقص التي تميز المرضى بشكل خاص هي نقص عام في الأجسام المضادة، نقص محدد في الأجسام المضادة من النوع IgA ونقص في بعض أنواع IgG الفرعية (خاصة IgG2 وIgG4). حوالي 10% من الأشخاص الذين يعانون من نقص IgA و IgG لديهم مستويات سليمة أو مرتفعة من الأجسام المضادة IgM (حالة تسمى hyper IgM). وبسبب شدة النقص المناعي، فإن متوسط العمر المتوقع للأشخاص الذين مع hyper IgM أقصر من متوسط العمر المتوقع لمرضى A-T الكلاسيكي الذين بدون هذه الحالة. السبب الشائع للوفاة لدى هؤلاء المرضى (الذين يعانون من نقص مناعي وميل للعدوى) هو قصور تنفسي. هناك مشكلة أخرى لدى المرضى تتمثل في انخفاض استجابة أجسام مضادة محددة ضد السكريات المعقدة (السكريات المتعددة)، والتي تبني على سبيل المثال الغلاف الخارجي للبكتيريا. يظهر هذا بشكل رئيسي لدى المرضى الذين يعانون من نقص مشترك في IgA وIgG2. تكون المناعة الخلوية لدى المرضى، التي لا تتم بوساطة الأجسام المضادة وإنما عن طريق الخلايا التائية في الجهاز المناعي، ضعيفة في بعض الأحيان بسبب نقص تنسج الغدة الزعترية - Thymic hypoplasia (نقص النمو، فشل تطور العضو). الدور الرئيسي للغدة الزعترية هو في نضوج الخلايا التائية، ويؤدي تضررها إلى انخفاض مستويات الخلايا التائية من النوعين الرئيسيين (CD4+ و CD8+).

على الرغم من حالات النقص المناعي الموصوفة، فإن العدوى الخطيرة من مختلف الأنواع غير شائعة عادة لدى المرضى. ومع ذلك، فإن العدوى الخفيفة في مسالك التنفس شائعة جدًا ويمكن أن تؤدي إلى تفاقم المرض الرئوي القائم، إذا وُجد. يمكن أن تظهر عدوى متكررة في جهاز التنفس العلوي لدى المرضى في أي عمر، مقارنة بالعدوى في جهاز

التنفس السفلي، والتي تكون أكثر شيوعًا لدى المرضى البالغين. الفيروسات هي السبب الأكثر شيوعًا للعدوى في مسالك التنفس خلال أول عامين من الحياة، سواء لدى الأطفال الأصحاء في عموم السكان أو لدى الأطفال المصابين بمرض A-T الكلاسيكي. تشمل مسببات العدوى في مسالك التنفس لدى المرضى ما يلي: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumonia و Staphylococcus aureus لدى الأطفال دون سن 15 عامًا. البكتيريا Pseudomonas aeruginosa أكثر شيوعًا لدى البالغين المصابين بمرض A-T.

يعاني معظم مرضى A-T من أمراض رئوية، وتشكل سببًا مهمًا للمرض والوفاة. يمكن أن تؤدي العدوى التنفسية المتكررة إلى توسع القصبات الهوائية (Bronchiectasis - توسع دائم في القصبات الهوائية) وتغيرات في غشاء الجنب الذي يغلف الرئتين (pleura). غالبًا ما يظهر مرض الرئة الخلالي (تندب الرئتين) في مرحلة المراهقة وينعكس في السعال الجاف، وتيرة التنفس المرتفعة، انخفاض مستوى الأكسجين في الدم وضيق التنفس (في حالة عدم وجود عدوى فيروسية أو بكتيرية). يمكن أن يؤدي الضرر في الجهاز العصبي-العضلي وكذلك في الجهاز العصبي المركزي إلى اضطراب في البلع (Dysphagia)، والذي يظهر عادة في العقد الثاني من العمر. كما يمكن أن يؤدي نفس الضرر إلى الشفط المزمن لداخل الرئتين، مما قد يؤدي إلى تفاقم المرض الرئوي الموجود. مع التقدم في العمر وتفاقم الحالة العصبية، تزداد شدة مرض الرئة لدى المرضى أيضًا.

تشمل الاضطرابات في الغدد الصماء (في نظام الإفراز الداخلي) لدى مرضى A-T تضرر النمو، الخلل في وظائف الخصيتين والمبيضين (الغدد التناسلية)، ومقاومة الإنسولين. يتميز العديد من المرضى باضطراب النمو الطولي (الزيادة الطولية في القامة)، نتيجة لمشاكل في التغذية، عدوى متكررة ونقص هرمون النمو في الدم. بالإضافة إلى ذلك، يعتقد الباحثون أن مرض A-T مرتبط بشكل مباشر بقصور النمو، وهو أكثر وضوحًا لدى الإناث المصابات بالمرض مقارنة بالمرضى الذكور. وقد يؤثر المرض أيضًا على البلوغ الجنسي. لدى الذكور المرضى، تكون مستويات الهرمونات LH FSH، والتستوستيرون طبيعية عادةً، ولكن تم أيضًا وصف حالات قصور الغدد التناسلية (قصور الخصيتين) واضطرابات في إنتاج الحيوانات المنوية. أما لدى المراهقات المصابات بـ A-T، تكون المستويات المرتفعة للهرمونات LH وFSH شائعة، مما يشير إلى قصور المبيضين. يتراوح البلوغ الجنسي لدى الإناث المصابات بالمرض بين انعدام النمو الجنسي التام والنمو الجنسي والحيض الطبيعيين.

غالبًا ما تنعكس مقاومة الإنسولين، التي تظهر لدى قسم من المرضى البالغين، بمستويات السكر المرتفعة في الدم (Hyperglycemia)، مستويات الإنسولين المرتفعة في الدم (Hyperinsulinemia)، ومقاومة الإنسولين المحيطية. مقاومة الأنسولين هي حالة لا تستجيب فيها خلايا الجسم بشكل كامل للتحفيز الذي يكون الإنسولين مسؤولاً عنه. نادرًا ما يصاحب مرض السكري لدى هؤلاء المرضى وجود السكر في البول (Glycosuria) أو ارتفاع كبير في كمية أجسام الكيتون في الدم (Ketosis). عادة ما تكون وظائف الغدة الدرقية والغدة الكظرية سليمة.

توسع الشعيرات، وهو توسع الأوعية الدموية الصغيرة في ملتحمة العين، صيوان الأذن، الوجه، الرقبة واليدين، لا يكون موجودًا عادةً في بداية المرض ويظهر حتى سن السادسة. ومع مرور الوقت، قد يظهر أيضًا في أعضاء أخرى، مثل المثانة، الجهاز الهضمي والدماغ. لا يحتاج توسع الشعيرات الدماغية عادة إلى علاج، أما في حالة ظهوره في أعضاء أخرى فلا يوجد معيار موحد للعلاج. هناك خصائص إضافية للمرض مثل الشيخوخة المبكرة، الحساسية للإشعاع، الحبيبات الجلدية، مستويات إنزيمات الكبد المرتفعة في تيار الدم والكبد الدهني. على الرغم من أن أفراد العائلة المصابين بـ A-T قد يظهرون أحيانًا اختلافات معينة في العلامات السريرية ونتائج الاختبارات المخبرية (بما في ذلك نقص المناعة)، فإن مظاهر المرض (النمط الظاهري) غالبًا ما تكون متشابهة داخل نفس العائلة.

إن متوسط العمر المتوقع لمرضى A-T الكلاسيكي أقصر بشكل كبير مقارنةً بعامة السكان، وذلك بسبب السرطان وأمراض الرئة والعدوى. لا يعيش معظم المرضى بعد سن الثلاثين. في الأشخاص الذين لديهم النمط الظاهري hyper IgM لمرض A-T الكلاسيكي، يكون التكهن بعاقبة المرض أسوأ مقارنة بمرض A-T الكلاسيكي بدون هذه العلامة، ويموت معظمهم قبل سن 15 بسبب قصور التنفس.

يمكن أن يظهر مرض A-T المتغير من مرحلة الطفولة إلى مرحلة البلوغ. تظهر أعراض المرض العصبية الأولى لدى معظم المرضى حتى سن العاشرة. كما ذُكر سابقًا، هؤلاء المرضى لا يعانون بالضرورة من الرنح المخيخي (cerebellar ataxia). إذا كانت أعراضهم تقتصر بالفعل على الضرر في الجهاز خارج الهرمي وحده، فإنهم يميلون إلى مرض له مسار أخف. الحركات اللاإرادية الشبيهة بالرقص (Chorea) والباركنسونية من الأعراض النادرة في مرض A-T المتغير. يعاني معظم المرضى من ضرر في الأعصاب المحيطية (axonal sensorimotor polyneuropathy). في حالات نادرة، يعاني الأشخاص المصابون بهذا المرض من ضرر في خلايا القرن الأمامي للحبل الشوكي، والذي قد يظهر كأول أعراض المرض أو في وقت لاحق في مسار المرض.

لا يظهر العجز (Apraxia) في العصب الذي يحرك العينين دائمًا لدى مرضى A-T المتغير، وفي بعض الأحيان تكون حركات العين لديهم طبيعية. ومع ذلك، هناك حالات يتم فيها الكشف عن علامات غير طبيعية، مثل: حركات اهتزازية لا إرادية في العينين؛ حالة تكون فيها حركة العينين أثناء تتبّع جسم معين في المجال البصري متقطعة أو ارتعاشية (jerky ocular pursuit)؛ حالة تكون فيها حركات العينين المنسقة للتركيز على جسم معين في المجال البصري (saccades) غير مكتملة (hypometric saccades) أو مفرطة (hypermetric saccades).

يمكن أن يؤدي التدهور العصبي أيضًا إلى مشاكل غذائية لدى مرضى A-T المتغير. الأشخاص المصابون بهذا النوع الفرعي من المرض معرضون لخطر متزايد للإصابة بالسرطان (29.5%)، وفي هذه الحالة أيضًا، يكون الخطر مرتفعًا بشكل خاص لدى النساء، وهن معرضات للإصابة بسرطان الثدي أو جهاز الدم. أما بالنسبة للاضطرابات الذهنية والسلوكية، فلا توجد معلومات عن مشاكل كهذه لدى المصابين بمرض A-T المتغير. وعلى عكس المرض الكلاسيكي الذي ينطوي في بعض الأحيان على نقص مناعي، تكونن مستويات الأجسام المضادة في الدم وعدد الخلايا التائية والبائية في الجهاز المناعي لدى المرضى المصابين بالمرض المتغير سليمة عادة. لا تظهر لديهم عدوى جهاز التنفس بوتيرة أعلى مقارنة بعامة السكان، والمرض الرئوي ليس من الخصائص الرئيسية لهذا النوع الفرعي من المرض. وبالمثل، فإن اضطرابات الغدد الصماء ليست أكثر شيوعًا لدى هؤلاء المرضى مقارنة بعامة السكان. تم الإبلاغ عن توسع الشعيرات لدى معظم (55%) المرضى المصابين بمرض A-T المتغير. وعلى غرار المرض الكلاسيكي، يعاني هؤلاء المرضى أيضًا من حساسية متزايدة للإشعاع المؤين وهم حساسون أيضًا للأدوية التي تحاكي سلوك الإشعاع وتُلحق بنفسها الضرر بالحمض النووي (DNA). يعيش المرضى المصابون بالمرض المتغير لفترة أطول مقارنة بالمرضى المصابين بالمرض الكلاسيكي، ويرجع ذلك جزئيًا إلى التدهور العصبي الأبطأ، عدم مشاركة جهاز التنفس والجهاز المناعي وظهور أورام سرطانية في سن أكبر.

على الرغم من أن حاملي المرض متغايري الزيجوت (الأشخاص الذين لديهم نسخة واحدة من المتغير الجيني المسبب للمرض في الجين ATM ونسخة ثانية سليمة من الجين) ليسوا معرضين لخطر الإصابة بمرض A-T، إلا أن خطر إصابتهم بالسرطان أعلى من عامة السكان. على وجه الخصوص، فإن حاملات المرض متغايرات الزيجوت اللاتي لم يبلغن سن الخمسين أكثر عرضة لخطر الإصابة بسرطان الثدي. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون حاملو المرض أكثر عرضة لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، مرض السكري من النوع 2 والأمراض العصبية التنكسية. ومع ذلك، لا تتوفر حتى الآن أدلة بحثية كافية في هذا الشأن، وهناك حاجة إلى دراسات وبائية شاملة حول هذه القضية.

الحد الأقصى لشيوع المرض

يعاني 9:100000-1 شخص من مرض الرنح وتوسع الشعيرات (A-T) ويظهر المرض في 300,000-1:40,000 ولادة. إن المرض شائع بشكل خاص بين الدروز في شمال إسرائيل (1:3-15 هو حامل للمرض بشكل متغاير الزيجوت) وبين اليهود من أصل مغربي أو تونسي (1:81 هو حامل للمرض بشكل متغاير الزيجوت).

التشخيص

لم يتم حتى الآن نشر معايير متفق عليها للتشخيص السريري لمرض الرنح وتوسع الشعيرات (A-T). هناك حالتان رئيسيتان تثيران الشك بالمرض - مولود جديد مع نتائج غير طبيعية في فحص حديثي الولادة (الذي يفحص النقص المناعي) أو مريض مع أعراض بحيث تتوافق مظاهر المرض لديه مع A-T. لا يختبر فحص حديثي الولادة

في إسرائيل (كما هو الحال في بلدان الأخرى) مرض A-T بشكل مباشر، لكنه يفحص النقص المناعي المشترك الشديد (SCID). يتم إجراء فحص حديثي الولادة عن طريق أخذ قطرات دم من كعب المولود الجديد. يعتمد تشخيص النقص المناعي على الكشف عن مستويات منخفضة من دوائر الحمض النووي الصغيرة، والتي تسمى TRECs، ومن المفترض أن تتشكل كجزء من النضوج الطبيعي للخلايا التائية في الغدة الزعترية.

لدى الأطفال المصابين بـ A-T الكلاسيكي الذين لم تظهر عليهم أي أعراض مرضية بعد، يمكن في بعض الأحيان الكشف عن مستويات TRECsمنخفضة، مشابهة لتلك الموجودة لدى الأطفال المصابين بـ SCID. في الواقع، يبدو أن فحص المواليد الجدد لمرض SCID يتيح الكشف عن حوالي 50% من الأطفال المصابين بمرض A-T الكلاسيكي. في المرحلة التالية، سيتم إجراء اختبارات مخبرية للأطفال الذين تم الكشف عنهم في فحص حديثي الولادة والبحث عن نتائج مخبرية تتوافق مع التشخيص. تتطلب النتيجة غير الطبيعية في فحص حديثي الولادة لمرض SCID إجراء تقييم طبي فوري للمولود من قبل مختصين بالمناعة في مركز طبي متخصص بتشخيص SCID، أسباب هذا النقص وبروتوكول علاجه (بما في ذلك زراعة نخاع العظم). بما أن مرض A-T المتغير لا يسبب نقصًا مناعيًا، فلن يتم الكشف عنه في فحص حديثي الولادة.

إذا لم يتم الكشف عن المرض في فحص حديثي الولادة، يتم التشخيص بأعقاب علامات سريرية تثير الشك في الإصابة بمرض A-T. العلامات التي تثير الشك في مرض A-T الكلاسيكي هي: الرنح المخيخي، وهو أول علامة يتم عادة الكشف عنها لدى المرضى، ويتميز بانعدام التوازن والتنسيق الحركي نتيجة خلل عصبي (تضرر المخيخ) مما يسبب حركة خرقاء بالأطراف؛ اضطرابات بالحركة خارج هرمية مثل خلل التوتر العضلي (توتر عضلي غير سليم وتشنجات عضلية لا إرادية)، رعشة، مرض الرقّاص العصبي (حركات لا إرادية بلا هدف تكون حادة وسريعة وتشبه الرقص) ورمع عضلي (Myoclonus)؛ عسر النطق (Dysarthria)، وهو عدم الدقة في النطق مما يؤثر على وضوح الكلام؛ اضطرابات في حركة العين مثل حركات اهتزازية لا إرادية في العينين تحدث عند محاولة التحديق بعيدًا عن مركز المجال البصري (gaze-evoked nystagmus)؛ عجز (Apraxia) في العصب الذي يحرك العينين، وهو تضرر الحركات الإرادية أو الموجهة لهدف في عضلات العينين؛ وكذلك توسع الشعيرات، وهو توسع الأوعية الدموية الصغيرة في العينين والجلد. تجدر الإشارة إلى أنه لدى معظم مرضى A-T الكلاسيكي، تظهر حركات العين غير الطبيعية وتوسع الشعيرات بعد عدة سنوات فقط من ظهور المرض. عادة ما يتطور اعتلال عصبي حركي وحسي (تضرر الأعصاب المحيطية) في نهاية العقد الأول من العمر.

هناك نتائج مخبرية تدعم الشك حول الإصابة بمرض A-T الكلاسيكي. أهم هذه المؤشرات هو تركيز ألفا فيتوبروتين (AFP) في مصل الدم. يكون تركيزه لدى جميع المرضى المصابين بالمرض الكلاسيكي أعلى من الطبيعي (أعلى من 10 نانوجرام لكل مليلتر وعادة ما يكون في النطاق بين 200 و1,000 نانوجرام لكل مليلتر). في حين يكون تركيز AFP مرتفعًا عند الولادة لدى جميع المرضى، إلا إنه يصل إلى قيم طبيعية حوالي عمر السنتين، ولذلك ليس مؤشرًا موثوقًا به لتشخيص الأطفال الصغار. كما يمكن أن تثير النتائج المتعلقة بالجهاز المناعي الشكوك حول مرض A-T الكلاسيكي. من حيث مستويات الأجسام المضادة، فإن الأجسام المضادة الهامة هي على وجه الخصوص IgG ،IgA، وبعض الأنواع الفرعية من IgG (IgG2 و IgG4). يعاني حوالي 10% من المرضى من نقص في IgA و IgG، إلى جانب مستويات سليمة أو مرتفعة من الأجسام المضادة IgM (حالة تسمى hyper IgM). يمكن في بعض الأحيان الكشف لدى المرضى عن انخفاض في عدد الخلايا البائية والتائية في الجهاز المناعي، وخاصة انخفاض في عدد الخلايا التائية الساذجة (وهي خلايا تائية ناضجة تجوب الجسم بحيث لم تتعرف بعد على مسببات الأمراض ولم يتم تفعيلها). في اختبار أداء الخلايا الليمفاوية (الخلايا البائية والخلايا التائية)، يمكن رؤية خلل بالأداء لدى بعض المرضى، وخاصة الاستجابة المناعية المحدودة للعوامل الغريبة وإعاقة العملية التي تغير بها الخلايا البائية نوع الأجسام المضادة التي تنتجها (class switching) في إطار إنشاء ذاكرة مناعية.

النتيجة الكلاسيكية للمرض في تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي (MRI) هي ضمور (Atrophy) المخيخ، والذي يشمل نصفيه والجزء المركزي أيضًا (vermis). يجب أن نتذكر أن هذه النتيجة لا تكون واضحة غالبًا في مراحل المرض المبكرة. كما يمكن أن يساعد التاريخ العائلي في التشخيص ويجب أن يكون متوافقًا مع نمط الوراثة الصبغية

الجسمية المتنحية. في هذا الوراثة، يجب أن يحمل الشخص المتغيرات الجينية مسببة المرض في نسختي الجين ليصاب بالمرض. يحصل كل شخص على نسخة واحدة من الجين من كل والد، لذلك عادة ما يكون كلا الوالدين حاملين متغايري الزيجوت (يحملان نسخة واحدة من المتغير الجيني المسبب للمرض ونسخة سليمة). لذلك، في كثير من الأحيان يُلاحظ في العائلة وجود أشقاء آخرين مصابين بالمرض أيضًا، أو زواج أقارب يمكنه أن يفسر لماذا يحمل كلا الوالدين متغيرًا جينيًا نادرًا. قد يشير التاريخ العائلي المرتبط بمرض السرطان - وخاصة سرطان الثدي لدى أم المريض - أو رد الفعل الشديد لدى أحد الأقارب للعلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي (تضرر الحمض النووي) إلى تشخيص A-T ولكنه ليس ضروريًا لذلك.

تشمل العلامات التي تثير الشك في شكل المرض الأقل شدة - مرض A-T المتغير - ما يلي: الرنح المخيخي (لا يظهر لدى جميع المرضى)؛ اضطرابات حركة خارج هرمية؛ عسر النطق؛ اعتلال الأعصاب المحيطية؛ تضرر خلايا القرن الأمامي في الحبل الشوكي في حالات معينة؛ وظهور السرطان في سن مبكرة لدى شخص يعاني من اضطراب عصبي يبدو ثابتًا ولا يزداد سوءًا (حالة "الشلل الدماغي"). أما بالنسبة لنتائج الاختبارات المخبرية لدى مرضى A-T المتغير، يكون مستوى AFP مرتفعًا في الغالب، ولكن ليس مثل A-T الكلاسيكي ويمكن أن يعود في نهاية الأمر إلى النطاق السليم. لا توجد لدى هؤلاء المرضى مشاركة للجهاز المناعي. عادةً ما يظهر تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي ضمورًا (atrophy) في نصفي الدماغ والجزء المركزي من المخيخ، ولكن هناك أيضًا حالات تكون فيها نتائج هذا الاختبار سليمة. في هذا النوع من المرض أيضًا هناك توافق بين التاريخ العائلي ونمط وراثة صبغي جسمي متنحي.

يتم التوصل إلى تشخيص مرض A-T النهائي من خلال الدمج بين العلامات السريرية المثيرة للشك الموصوفة أعلاه والكشف عن متغيرات جينية مسببة للمرض في نسختي الجين ATM في فحص جيني جزيئي. تتضمن الطرق المختلفة لإجراء الفحص الجيني الجزيئي فحوصات موجهة (فحص يستهدف جينًا واحدًا أو لوحة متعددة الجينات) والتوصيف الجينومي الشامل. يتطلب الفحص الموجه من الطبيب أن يخمن أولاً ما هو الجين الذي من المرجح جدًا ان يكون مشاركًا في المتلازمة، وهذا ليس مطلوبًا في التوصيف الجينومي الشامل.

يبدأ الفحص الموجه لجين واحد بتحديد تسلسل الجين، وذلك من أجل الكشف عن عدة أنواع من المتغيرات الجينية: حالات أدى فيها استبدال قاعدة واحدة في الحمض النووي إلى استبدال حمض أميني في تسلسل البروتين (missense)، حالات أدى فيها استبدال قاعدة واحدة في الحمض النووي إلى تكوين كود توقف في منتصف الجين - مما يتسبب في توقف ترجمة البروتين قبل اكتماله (nonsense)، تغييرات في الجين تعيق معالجة جزيء الحمض النووي الريبوزي المنتسخ منه (splice site variants)، وكذلك حالات الحذف والإضافة الصغيرة في تسلسل الجين. تجدر الإشارة إلى أنه اعتمادًا على طريقة تحديد التسلسل، قد لا يتم الكشف عن حذف جزء مشفّر كامل من الجين (إكسون واحد)، حذف عدة أجزاء مشفّرة (إكسونات متعددة)، أو حذف أو تضاعف الجين بأكمله. إذا كشف التسلسل فقط عن متغير واحد يسبب المرض (من المتوقع وجود اثنين لدى المريض) أو لم يكشف عن أي متغير على الإطلاق، فيمكن إجراء تحليل للحذف والتضاعف من أجل الكشف عن حذف كبير لإكسون كامل من الجين أو حذف أو تضاعف الجين بأكمله.

الخيار الآخر للفحص الموجه هو لوحة متعددة الجينات، وهي لوحة فحص تتضمن عدة جينات موجودة في التشخيص التفريقي. يمكن استخدام لوحة مخصصة للأمراض الوراثية المرتبطة بالرنح، نقص المناعة أو لوحة للمتلازمات المرتبطة بارتفاع خطر الإصابة بالسرطان، اعتمادًا على العلامات السريرية التي يتم الكشف عنها لدى المريض. تتمتع هذه اللوحة متعددة الجينات بميزتين بارزتين. أولا، هناك احتمال كبير بأن تتمكن بالفعل من الكشف عن السبب الجيني للمتلازمة من بين المتلازمات التي تتوافق مع العلامات. ثانيًا، وبخلاف عن التوصيف الجينومي الشامل الذي يكشف عن آلاف التغييرات الموجودة في الحمض النووي لدى كل شخص، يوجد في اللوحة التي تتضمن عدة جينات مختارة عدد أصغر من النتائج التي يكون معناها غير مفهوم أو التي لا تفسر العلامات السريرية. تتضمن الطرق المستخدمة في اللوحة متعددة الجينات تحديد تسلسل الحمض النووي، تحليل الحذف والتضاعف في الجينات قيد الفحص و/أو فحوصًا أخرى لا تتضمن تسلسل الحمض النووي. يجب الانتباه إلى أن تركيب اللوحة وحساسية الفحوص التي يتم إجراؤها لكل جين قد تختلف من مختبر إلى آخر.

يتم إجراء التوصيف الجينومي الشامل باستخدام تسلسل الإكسوم الكامل (WES) أو تسلسل الجينوم الكامل (WGS).
تسلسل الإكسوم هو الطريقة الأكثر استخدامًا من بين الطريقتين، حيث يتم في إطارها تحديد تسلسل جميع أجزاء الشفرة الجينية التي تشفّر البروتينات. على الرغم من أن معظم المتغيرات الجينية المسببة للمرض التي تم الكشف عنها في الجين ATM حتى الآن موجودة في الجزء المشفِّر منه ويتم تحديدها من خلال تسلسل الإكسوم، فقد تم أيضًا الكشف عن عدة متغيرات جينية في مناطق غير مشفِّرة، والتي لا يمكن الكشف عنها بواسطة تسلسل الإكسوم وحده، وإنما من خلال تسلسل الجينوم. في مرض A-T، يمكن الكشف عن ما يقارب 90% إلى 95% من المتغيرات الجينية المسببة للمرض في فحص التسلسل، وعن حوالي 5% إلى 10% بواسطة تحليل الحذف والتضاعف في الجين ATM.

العلاج الروتيني

لا يتوفر حاليًا علاج يشفي مرض الرنح وتوسع الشعيرات (A-T). يُقدم للمرضى علاج داعم من أجل تحسين جودة الحياة، تحقيق أفضل أداء وتقليل المضاعفات. يتم تقديم هذا العلاج بأفضل شكل من قبل فريق متعدد التخصصات يضم خبراء في علم الأعصاب، أمراض الرئة، علم المناعة، طب الأطفال (للأطفال) أو الطب الباطني (للبالغين)، إعادة التأهيل، بالإضافة إلى المعالجين الفيزيائيين، معالجي النطق، المعالجين المهنيين وأخصائيي التغذية. قد تتطلب مشاكل طبية معينة يعاني منها المرضى إشراك متخصصين في علم الأورام، الوراثة الطبية، الغدد الصماء، جراحة العظام، الأمراض الجلدية، الصحة النفسية، ومساعدة من الأخصائيين الاجتماعيين. بما أنه لا يمكن دائمًا التمييز بين مرض A-T الكلاسيكي والمرض المتغير، يوصى بملاءمة العلاج بشكل شخصي وفقًا للمشاكل المركزية لدى كل مريض.

يمكن استخدام نيكوتيناميد ريبوسيد، وهو أحد أشكال فيتامين B3، في إطار علاج الرنح. أظهرت دراسة (Veenhuis et al 2021a) أن تناول جرعة 25 ملغرام لكل كيلوغرام من وزن الجسم يوميًا (حتى جرعة قصوى تبلغ 900 ملغرام يوميًا) من هذا الدواء قد أدى إلى تحسن كبير في حالة الرنح. أجريت التجربة على مجموعة من 24 مريضًا يعانون من حالات A-T كلاسيكي وA-T متغير. في المقابل، تعتبر نجاعة العلاج الدوائي لاضطرابات الحركة خارج الهرمية (خلل التوتر العضلي، الرعشة، مرض الرقاص وارتعاش العضلات) منخفضة إلى متوسطة. يجب أن نتذكر أنه تم إجراء عدد قليل من الدراسات التي فحصت نجاعة العلاج الدوائي لاضطرابات الحركة لدى مرضى A-T، وكانت هذه الدراسات غير عشوائية (لم يتم إجراء توزيع عشوائي للمشاركين في مجموعات).

خلل التوتر العضلي (Dystonia) هو توتر عضلي غير سليم وانقباضات عضلية لا إرادية، وهو أكثر الاضطرابات الحركية إشكالية لدى المرضى ويظهر بنطاق وشدة متفاوتة. يمكن أن يكون خلل التوتر العضلي موضعيًا، مثل حالة التواء بالرقبة بحيث تكون وضعية الرأس والرقبة غير متماثلة (torticollis)، وفي هذه الحالة يكون خط العلاج الأول توكسين البوتولينوم (المعروف بالاسم التجاري "بوتوكس"، botulinum toxin A). في حالات خلل التوتر العضلي العام، يمكن الاستعانة بالأدوية المضادة للكولين (التي تثبط الناقل العصبي أسيتيل كولين) والأدوية التي تحاكي فعالية GABA (ناقل عصبي له دور مثبط في الجهاز العصبي المركزي). تكون بعض حالات خلل التوتر العضلي العام حساسة للعلاج بـ dopa، وفي هذه الحالة قد يكون من المفيد تجربة العلاج بالدواء ليفودوبا (الذي يحتوي على L-dopa، وهي المادة التي يتكون منها الدوبامين). تم حتى الآن الإبلاغ عن علاج بواسطة تحفيز الدماغ العميق (DBS)، والذي يستهدف الجزء الداخلي من إحدى العقد القاعدية في الدماغ - الكرة الشاحبة الداخلية (GPi) - في حالتين من مرضى A-T المصابين بخلل التوتر العضلي وكانت النتائج متباينة. هناك توصيات علاجية مناسبة لكل واحد من اضطرابات الحركة الأخرى، مثل مرض الرقاص، ارتعاش العضلات، الرعشة، وما إلى ذلك.

يوصى بأن يتلقى المرضى علاجًا تأهيليًا يساعدهم على أداء وظائفهم اليومية. يتم تقديم العلاج من قبل أطباء إعادة التأهيل، أخصائيي العلاج الطبيعي، أخصائيي العلاج المهني، وغيرهم من المتخصصين بالمجالات الطبية المساعدة. الهدف من العلاج التأهيلي هو الحفاظ على الوظيفة الجسدية وحالة الجسم، بالإضافة إلى منع المضاعفات مثل الانقباضات. الانقباضات هي حالة يصبح فيها الطرف ثابتًا في وضعية معينة بسبب إصابة في العضلات وندبات، مما يؤدي إلى تقصير الأوتار. يمكن لأخصائيي العلاج الطبيعي أن يعرضوا للمرضى تمارينًا للحفاظ على قوة العضلات، الحفاظ على اللياقة البدنية بشكل عام ومنع الانقباضات. يمكن أن تشمل المساعدات الضرورية للمرضى ما يلي: دعامة أو نعل للقدم (foot orthoses)، كرسي متحرك (يساعد على الجلوس بشكل منتصب مما يقلل من خطر الإصابة بالجنف

ويمنع الاختناق) وإطار لدعم الوقوف (Standing frame). يمكن لأخصائيي العلاج المهني أن يقدموا للمرضى أدوات مساعدة لدعمهم في الأنشطة اليومية.

يمكن أن يساعد معالج النطق في علاج عسر النطق، وهو عدم دقة في النطق يؤثر سلبًا على وضوح الكلام. يقدم الطبيب إرشادات عملية لتحسين وضوح الكلام ويمنح الدعم لعائلات المرضى. معظم المرضى قادرون على التواصل بالكلام. ومع ذلك، وفي حالات الإصابات الشديدة، قد يقترح معالج النطق استخدام التواصل الداعم البديل ((Augmentative and Alternative Communication (AAC) ومعدات إضافية، من بين مجموعة من الحلول بدءًا من الحلول التقليدية مثل التواصل باستخدام الصور (Picture Exchange Communication) وصولاً إلى الحلول التكنولوجية مثل الأجهزة التي تولّد الكلام. تدعم هذه الأجهزة تطور اللغة والكلام بشكل مثالي.

يحتاج المرضى في بعض الأحيان علاجًا لاضطراب البلع (Dysphagia - عسر البلع) وصعوبات الإطعام أو التغذية. قد يتطلب علاج اضطراب البلع فريقًا متعدد المهن متخصصًا في التغذية، ويشمل معالجي النطق، أخصائيي التغذية (الذين ينصحون بالسوائل المكثفة لتسهيل الإطعام وحول احتياجات السعرات الحرارية)، وأطباء الجهاز الهضمي (الذين يقدمون توصية ما إذا كان من الضروري إدخال أنبوب تغذية معدي ومتى). من المهم أن نتذكر أن نجاح جميع علاجات A-T الأخرى يعتمد على أن يكون المريض في حالة تغذية جيدة. يعاني المرضى في كثير من الأحيان من سوء التغذية، وذلك بسبب مجموعة من الصعوبات الجسدية في تناول الطعام (اضطرابات في المضغ والبلع بسبب مشاكل في الفم والعضلات)، ميل إلى التعب، اضطرابات في جهاز الإفراز الداخلي التي تؤثر على النمو (مثل نقص هرمون النمو في الدم)، والعدوى المتكررة. بالإضافة إلى كل ذلك، يبدو أن الخلل الجيني في المرض يسبب بشكل مباشر اضطرابًا في نمو القامة. يوصى بالحرص على جلوس المرضى بشكل صحيح، استخدام قش الشرب، تكثيف السوائل الخفيفة وإطعام الأطفال المرضى بطعام سهل المضغ. إن إدخال أنبوب التغذية المعدي (فتحة المعدة - Gastrostomy) في مرحلة مبكرة من المرض يمكنه أن يحسن حالة المرضى السريرية.

للتعامل مع المشاكل في حركة العين، يمكن أن يوصي أطباء العيون باستخدام أدوات مساعدة للبصر (على سبيل المثال للقراءة). الحركات الاهتزازية اللا إرادية بالعين وعجز (Apraxia) العصب الذي يحرك العينين (إصابة الحركات الإرادية أو الموجهة لهدف في عضلات العينين) لا تتطلب عادة علاجًا دوائيًا. وقد تم الإبلاغ في عدة حالات عن تحسن في وظيفة العين الحركية وفي نظام التوازن بأعقاب العلاج بالدواء بامبريدين (aminopyridine-4). وجدت دراسة قد أجريت على مجموعة صغيرة من المرضى أن العلاج باستخدام Acetyl-DL-leucine يمكنه أن يؤدي إلى تغيير في حالة اهتزاز العين الذي يميل فيها النظر للانجراف إلى الأعلى ومن ثم العودة إلى الأسفل في حركة سريعة (downbeat nystagmus).

لا توجد حتى الآن بروتوكولات متفق عليها مخصصة لعلاج الأورام السرطانية لدى مرضى A-T. عند تحديد خطة علاج السرطان لدى هؤلاء المرضى يجب أن تكون الخطة ملائمة لحالتهم الفردية، مع الاهتمام بقضايا مثل الحركة وأداء الرئتين، بالإضافة إلى ملائمة العلاج لنوع الورم وفحص البدائل العلاجية المختلفة جيدًا. بسبب الضرر الذي يلحق بآليات إصلاح الحمض النووي لدى المرضى، ينبغي البدء بالعلاج الكيميائي بجرعات تتم ملائمتها خصيصًا وزيادتها إذا تم تحمّل العلاج. هناك موانع لاستخدام الإشعاع لمرضى A-T الكلاسيكي وA-T المتغير، وذلك بسبب حساسيتهم لأضرار الإشعاع وقد يؤدي إجراء هذه العلاجات إلى مضاعفات خطيرة للغاية لديهم. أجري زرع نخاع العظم من متبرع لعدد من مرضى A-T المصابين بالسرطان وكانت النتائج متفاوتة. وفي أعقاب هذه الحالات، يبدو أن هناك حاجة إلى بروتوكول تحضيري ملائم قبل عملية الزرع، وفي غيابه هناك خطر شديد لوقوع أحداث طبية غير مرغوب فيها.

على الرغم من أن الإعاقة الذهنية غير شائعة بين المرضى، إلا أن هناك حالات اضطرابات معرفية. يتغير علاج تأخر النمو والإعاقة الذهنية 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. عند بلوغهم سن المدرسة، يمكن للأطفال الذين يعانون من تأخر في النمو وإعاقة ذهنية الاستفادة من التكييفات مثل الجلوس في مقدمة الصف، استخدام أدوات مساعدة تكنولوجية، تحويل ما يقال في الدرس إلى نص مكتوب، وقت إضافي بين الدروس، تعديلات في نطاق المهام، وزيادة مقاطع القراءة.

مع تقدم المرض، يميل مرضى A-T إلى تطوير متلازمة CCAS المرتبطة بتضرر المخيخ وتشمل إصابة الوظائف الإدراكية والتجربة العاطفية. تم الكشف عن أضرار في الوظائف الذهنية، الذاكرة غير اللفظية، التفكير المجرد اللفظي والقدرة على الحساب وكذلك الوظائف التنفيذية (عمليات التحكم المعرفية التي تتيح تحديد الأهداف والتخطيط لكيفية تحقيقها). من المهم متابعة تطور متلازمة CCAS لدى المرضى. ونظرًا لشدة هذا الاضطراب لدى مرضى A-T، يجب متابعة رفاهيتهم العاطفية بمزيد من الانتباه.

في مرحلة مبكرة من المرض، ينبغي النظر في إعطاء علاج وقائي بالمضادات الحيوية للمرضى الذين يعانون من عدوى متكررة أو شديدة وللمرضى الذين تم تشخيصهم مع نقص بالأجسام المضادة من النوع IgG أو نقص محدد بأجسام مضادة للسكريات المعقدة (السكريات المتعددة) التي تبني، على سبيل المثال، الغلاف الخارجي للبكتيريا. يوصى بتقديم علاج يتضمن إعطاء الأجسام المضادة (Immunoglobulin replacement therapy) للمرضى الذين يعانون من نقص IgG الشديد وللمرضى الذين يعانون من حالة تسمى hyper IgM - لديهم نقص في IgA وIgG ومستويات سليمة أو مرتفعة من الأجسام المضادة من النوع IgM. يمكن أيضًا النظر في مثل هذا العلاج للمرضى الذين يعانون من عدوى متكررة، نواقص خفيفة في الأجسام المضادة، وللمرضى الذين يعانون من عدم القدرة على إنتاج أجسام مضادة كافية ضد مسبب مرض معين حتى عندما يتلقون جرعات معززة من التطعيم ضده. في معظم الحالات، يكمل الأطفال التطعيمات الأساسية قبل تشخيص إصابتهم بمرض A-T، وعادة ما يتم ذلك دون مضاعفات. التطعيمات المعطلة آمنة لجميع مرضى A-T. يجب إعطاء جميع المرضى تطعيمات الإنفلونزا، تطعيم ضد المكورات الرئوية من النوع PCV13 وتطعيمات ضد المكورات الرئوية من النوع PPSV23. يجب الامتناع عن إعطاء التطعيم ضد الحصبة الألمانية للمرضى الذين يعانون من نقص مناعي شديد، لأنه قد يزيد من خطر الإصابة بالأورام الحبيبية (Granulomas - نوع من التفاعلات الالتهابية).

وفيما يتعلق بمظاهر مرض A-T في جهاز التنفس، فقد وضعت الجمعية الأوروبية لطب الرئة (ERS) توجيهات شاملة للعلاج التنفسي لمرض A-T، والتي يجب أن يقدمها فريق متعدد التخصصات. تشدد التوجيهات على ضرورة مراقبة وظائف الجهاز المناعي لدى المرضى، حدوث عدوى متكررة، وظائف الرئة، القدرة على البلع، الحالة الغذائية وتطور الجنف. وذلك لأن كل هذه الأمور قد تزيد من خطر الإصابة بأمراض تنفسية والوفاة. نتيجة لتضرر الرئتين وشيوع سوء التغذية بين المرضى، يكونون معرضين لخطر متزايد للإصابة بمضاعفات أثناء التخدير وبعد انتهائه بفترة قصيرة. لذلك يُنصح بإجراء العمليات الجراحية للمرضى في مراكز طبية تضم خبراء في علاج A-T. الفطام السريع والاستباقي من جهاز التنفس الصناعي (forced weaning) وإزالة أنبوب التنفس أبكر من المعتاد يمكنه أن يحسن النتائج السريرية لدى مرضى A-T بعد الجراحة، وخاصة إذا كانت هناك إصابة رئوية تقييدية شديدة (تقييد قدرة الرئتين على الامتلاء بالهواء بأحجام كافية).

قد يصاب الشباب المصابون بمرضA-T بالسكري بسبب مقاومة الأنسولين وارتفاع الكوليسترول في الدم (فرط كوليسترول الدم)، ويمكن علاج ذلك وفقًا للتوجيهات المخصصة لعامة السكان. ومع ذلك، فإن متوسط العمر المتوقع القصير لمرضىA-T الكلاسيكي قد يؤدي إلى اتخاذ قرار بعدم معالجة مستويات الكوليسترول المرتفعة. تتطور التأثيرات السلبية لمستويات الكوليسترول المرتفعة مع الوقت، وإذا كان متوسط العمر المتوقع قصيرًا، فقد لا يؤدي علاجها إلى تحقيق أي فائدة سريرية. يمكن أن يمنع إعطاء الاستروجين تطور هشاشة العظام (Osteoporosis) لدى المريضات اللواتي يعانين من قصور الغدد التناسلية (المبايض) وغياب الدورة الشهرية الأولي أو الثانوي. كما أن أحد الخيارات لعلاج الأطفال الذين يعانون من قصور شديد في النمو هو إعطاء هرمون النمو.

المخاطر الوراثية لأفراد الأسرة

ينتقل مرض الرنح وتوسع الشعيرات (A-T) بوراثة صبغية جسمية متنحية ولذلك يصاب الشخص بالمرض فقط إذا كانت نسختا الجين ATM لديه تحملان متغيرين جينيين يسببان المرض. من المفترض أن يحمل والدا المريض المرض بشكل متغاير الزيجوت - أي أن لديهما نسخة واحدة سليمة من الجين ونسخة ثانية مع المتغير الجيني المسبب للمرض - وقد ورّث كل منهما النسخة التي تحتوي على المتغير الجيني إلى الابن المريض. وللتأكد من صحة ذلك وتقييم خطر تكرار المرض في العائلة، يوصى بإجراء فحص وراثي جزيئي للوالدين. إذا كان كلا الوالدين بالفعل حاملين متغايري الزيجوت، سيكون كل طفل معرضًا لخطر بنسبة 25% لوراثة متغيرين جينيين يسببان المرض والإصابة بـ A-T ، لخطر بنسبة 50% لوراثة نسخة واحدة سليمة ونسخة ثانية مع متغير جيني مسبب للمرض وأن يكون حاملا للمرض واحتمال بنسبة 25% لوراثة نسختين سليمتين. كل شقيق لوالد يحمل المرض معرض لخطر بنسبة 50% بأن يكون حاملاً للمرض بنفسه.

قد تكون هناك بعض الاختلافات بين الأشقاء المرضى في مظاهر المرض السريرية وفي نتائج الاختبارات المخبرية (بما في ذلك الاختلافات في مستوى النقص المناعي)، ولكن بشكل عام يظهر المرض بشكل مشابه في نفس العائلة. على الرغم من أن حاملي المرض متغايري الزيجوت ليسوا معرضين لخطر الإصابة بمرض A-T بنفسهم، إلا أنهم معرضون لخطر متزايد للإصابة بالأورام السرطانية. على وجه الخصوص، النساء الحاملات للمرض قبل سن الخمسين معرضات لخطر متزايد للإصابة بسرطان الثدي، ويوصى بالخضوع لمتابعة مكثفة للكشف عن سرطان الثدي.

إذا تم الكشف عن متغير جيني مسبب للمرض في فحص وراثي جزيئي لخلايا الدم البيضاء لدى أحد الوالدين فقط، بينما أكدت اختبارات الأبوة النسب البيولوجي لكلا الوالدين، فهناك احتمالان رئيسيان: إما أن يكون أحد المتغيرات الجينية المسببة للمرض لدى الابن المريض متغيرًا جينيًا جديدًا (دي نوفو) لم يظهر من قبل في العائلة؛ أو أنها حالة فسيفساء جينية في الخلايا الجرثومية لدى الوالد الذي لم يكشف الاختبار عن المتغير الجيني لديه. في حالة الفسيفساء الجينية، يوجد في جسم الانسان مجموعتان أو أكثر من الخلايا التي تختلف في محتواها الجيني. لقد تكونت الفسيفساء الجينية لدى الوالد بسبب حدوث تغيير جيني بعد الإخصاب وأثناء تطور ذلك الوالد، مما أدى إلى ظهور المتغير الجيني مسبب المرض في جزء فقط من خلايا جسم الوالد. إذا كانت الفسيفساء الجينية في الخلايا الجرثومية لدى الوالد - الخلايا التي تتطور منها الحيوانات المنوية لدى الذكر والبويضات لدى الأنثى - قد ينجب طفلا مريضًا نتيجة إخصاب خلية جنسية تحمل المتغير الجيني المسبب للمرض. تجدر الإشارة إلى أن فحص الحمض النووي بخلايا الدم البيضاء لدى الوالد لا يكشف بالضرورة عن حالات الفسيفساء الجينية، لأن خلايا العينة لن تكون بالضرورة جزءًا من مجموعة الخلايا المصابة.

علاوة على ذلك، يجب النظر في إمكانيات إضافية في حالة عدم الكشف عن متغير جيني مسبب للمرض في فحص خلايا الدم البيضاء لدى أحد الوالدين، والكشف أيضًا بأن المريض يحمل متغيرين جينيين مسببين للمرض متطابقين تمامًا مع بعضهما. الاحتمالات الأخرى في هذه الحالة هي ما يلي: المتغيرات الجينية المسببة للمرض تبدو متطابقة فقط بسبب وجود حذف بالمادة الوراثية لم يتم الكشف عنه من قبل (حذف جزء مشفّر - "إكسون" - واحد أو عدة إكسونات)؛ أو أنها حالة تكرار متماثل (Isodisomy) أحادي الوالدين. تحتوي كل خلية في جسمنا على 23 زوجًا من الكروموسومات وفي الحالة الطبيعية يرث كل طفل كروموسومًا واحدًا من كل زوج من الأب وكروموسومًا ثانيًا من الأم. في حالات التماثل الصبغي أحادي الوالد (Uniparental disomy)، يتلقى الطفل، بخلاف عن المعتاد، زوجًا من الكروموسومات من نفس الوالد. التكرار المتماثل هو نوع تماثل صبغي أحادي الوالد لا يرث فيه الطفل زوجًا من الكروموسومات من نفس الوالد فحسب، بل يرث نسختين من نفس الكروموسوم الوالدي (بدلاً من زوج الكروموسومات الموجودين لدى الوالد والذين يختلفان عن بعضهما البعض).

معظم مرضى A-T ليس لا ينجبون أطفالا، ولكن تم الإبلاغ عن حالات استثنائية، من بينها نساء مصابات بمرض A-T المتغير قد أنجبن أطفالاً. إذا كان أحد الوالدين مريضًا وكان الوالد الآخر سليمًا غير حامل للمرض فسيكون جميع الأبناء حاملين للمرض بشكل متغاير الزيجوت (يرثون نسخة سليمة من الجين ATM من الوالد السليم ونسخة ثانية مريضة من الوالد المريض). بعد تحديد المتغير الجيني المسبب للمرض في العائلة، يمكن إجراء فحوص جينية للكشف عن حاملي المرض بين أفراد العائلة المعرضين للخطر.

الوقت الأمثل للتوجه لاستشارة وراثية هو قبل الحمل. من المحبذ عرض استشارة وراثية، بما في ذلك مناقشة المخاطر للأبناء والخيارات المتاحة لإنجاب الأطفال، للشباب المرضى، لحاملي المرض أو المعرضين لخطر حمل المرض. تناقش الاستشارة الوراثية الخيارات المتاحة، بما في ذلك إجراء اختبارات قبل الولادة والتشخيص الوراثي قبل الزرع.
التشخيص الوراثي قبل الزرع (PGD) هو طريقة تتيح التشخيص الوراثي لما قبل الجنين في عملية الإخصاب في المختبر، وذلك لإتاحة إنجاب أطفال أصحاء في العائلات المعرضة لخطر كبير لتوريث مرض وراثي شديد للطفل.

يجب النظر في إجراء فحص جيني لشريك أو شريكة حياة شخص من المعروف أنه يحمل المتغير الجيني المسبب للمرض في الجين ATM، وخاصةً إذا كان الزوجان كلا الشريكين من نفس الأصل العرقي (مما يزيد من خطر أن يكون كلاهما حاملين للمرض). تم الكشف عن شيوع مرتفع للمتغير الجيني مسبب المرض في الجين ATM بسبب تأثير المؤسس في المجموعات السكانية التالية: السكان الدروز في شمال إسرائيل، اليهود من أصل مغربي وتونسي والسكان الغجر في إسبانيا. تأثير المؤسس هو انخفاض في التنوع الجيني يحدث عندما تنفصل مجموعة سكانية صغيرة عن مجموعة سكانية أكبر. المتغيرات الجينية التي كانت لدى الآباء المؤسسين لتلك المجموعة السكانية، تصبح أكثر شيوعًا في هذه المجموعة الصغيرة مقارنةً بالمجموعة السكانية الكبيرة التي انفصلت عنها.