

جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة المنارة - كلية الصيدلة

متلازمة داون (الآلية-التشخيص-التدبير)

Down syndrome (mechanism-diagnostic-management)

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

إعداد:

دانا زكريا يماني

إشراف:

د. محمد هارون

جدول الرموز

DS	متلازمة داون
HSA21	الكروموسوم الصبغي 21
CHD	عيوب القلب الخلقية
APP	بروتين طليعة الأميلويد
NIPS	فحص ما قبل الولادة لمرضى داون
ADHD	نقص الانتباه وفرط النشاط
BMI	مؤشر كتلة الجسم
PBF	مقياس نسبة الدهون في الجسم
FDA	هيئة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية
AD	مرض الزهايمر

1.1	تعريف ولمحة عامة.....	1
2.1	التوزع والانتشار.....	3
3.1	عوامل الخطر.....	6
4.1	الآلية والفيزيولوجيا المرضية.....	8
4.2	علم الوراثة في متلازمة داون.....	8
4.3	زيادة التعبير الجيني.....	11
5.1	التشخيص والفحص والوقاية.....	12
5.2	فحص ما قبل الولادة.....	12
5.3	العمر المتوقع.....	16
5.4	الوقاية.....	16
6.1	التدبير والإدارة.....	17
6.2	إدارة الفترة المحيطة بالولادة.....	19
6.3	المضاعفات والأمراض المتعلقة بمتلازمة داون.....	19
6.4	جودة الحياة والاندماج مع المجتمع.....	30

7.1 العلاج قبل الولادة لتحسين الإدراك العصبي.....32

8.1 نظرة عامة.....34

9.1 الخاتمة.....37

10.1 المراجع.....38

ينتج عن تثالث الصبغي 21، وجود كروموسوم 21 زائد العدد، مجموعة من السمات السريرية المعروفة باسم متلازمة داون (DS)

DS هو من بين أكثر الحالات تعقيداً وراثياً والتي تتوافق مع بقاء الإنسان، وأكثر حالات اختلال الصيغة الصبغية الصبغية شيوغاً التي يمكن النجاة منها. تقدم نماذج الفئران الخاصة بـDS ، التي تتضمن تثالث الصبغي لكل أو جزء من الكروموسوم البشري 21 أو المناطق الجينومية للفأر، توجد رؤى قيمة حول مساهمة الجينات الثلاثية أو مجموعات الجينات في العديد من المظاهر السريرية في DS .

يمثل هذا المسعى تحدياً، حيث يوجد أكثر من 200 جينة ترميز بروتين على الكروموسوم 21 ويمكن أن يكون لها تأثيرات مباشرة وغير مباشرة على التوازن في الخلايا والأنسجة والأعضاء والأنظمة. على الرغم من أن هذا التعقيد يطرح تحديات هائلة لفهم الأساس الجزيئي الأساسي لكل من السمات السريرية العديدة لـDS ، فإنه يوفر أيضاً فرصاً لتحسين فهم الآليات الجينية الكامنة وراء تطور ووظيفة العديد من أنواع الخلايا والأنسجة والأعضاء والأنظمة. منذ الوصف الأول للتثالث الصبغي 21، تعلمنا الكثير عن الإعاقة الذهنية وعوامل الخطر الجينية لأمراض القلب الخلقية. إن انخفاض حدوث الأورام الصلبة لدى الأفراد المصابين بالـDS يدعم تحديد الجينات الكروموسوم 21 التي تحمي من السرطان عند الإفراط في التعبير. يوفر الحدوث العالمي لتشريح الأنسجة لمرض الزهايمر وانتشار الخرف في DS معلومات ثاقبة في علم الأمراض وعلاج مرض الزهايمر. تشير التجارب السريرية لتحسين الإعاقة الذهنية في DS إلى حقبة جديدة يمكن فيها الآن استكشاف التدخلات العلاجية القائمة على معرفة الفيزيولوجيا المرضية الجزيئية لـDS ؛ توفر هذه الجهود أملاً معقولاً للمستقبل.

Abstract

Trisomy 21 the presence of a supernumerary chromosome 21, results in a collection of clinical features commonly known as Down syndrome (DS). DS is among the most genetically complex of the conditions that are compatible with human survival post-term, and the most frequent survivable autosomal aneuploidy. Mouse models of DS, involving trisomy of all or part of human chromosome 21 or orthologous mouse genomic regions, are providing valuable insights into the contribution of triplicated genes or groups of genes to the many clinical manifestations in DS. This endeavour is challenging, as there are >200 protein-coding genes on chromosome 21 and they can have direct and indirect effects on homeostasis in cells, tissues, organs and systems. Although this complexity poses formidable challenges to understanding the underlying molecular basis for each of the many clinical features of DS, it also provides opportunities for improving understanding of genetic mechanisms underlying the development and function of many cell types, tissues, organs and systems. Since the first description of trisomy 21, we have learned much about intellectual disability and genetic risk factors for congenital heart disease. The lower occurrence of solid tumours in individuals with DS supports the identification of chromosome 21 genes that protect against cancer when overexpressed. The universal occurrence of the histopathology of Alzheimer disease and the high prevalence of dementia in DS are providing insights into the pathology and treatment of Alzheimer disease. Clinical trials to ameliorate intellectual disability in DS signal a new era in which therapeutic interventions based on knowledge of the molecular pathophysiology of DS can now be explored; these efforts provide reasonable hope for the future.

متلازمة داون

Down syndrome

1.1 تعريف ولمحة عامة

متلازمة داون (DS) هي أكثر الاضطرابات الجينومية شيوعاً للإعاقة الذهنية وتحدث بواسطة التثلث الصبغي لكروموسوم الإنسان 21 (HSA21). يأتي الاسم من مكتشفها داون، الذي وصف الجوانب السريرية للمتلازمة في عام 1866. يتضمن النمط الظاهري في DS تظاهرات تؤثر على العديد من أجهزة الجسم، ولا سيما الجهاز العضلي الهيكلي والجهاز العصبي والقلب والأوعية الدموية. عادةً ما يعاني الأفراد المصابون بـ DS من قصر القامة، ونقص التوتر العضلي، وعدم الاستقرار الفائق الفقهي في الفقرات، وانخفاض كثافة الخلايا العصبية، ونقص تنسج المخيخ، والإعاقة الذهنية، وعيوب القلب الخلقية CHD خاصة عيوب الحاجز الأذيني البطيني (AVSDs).

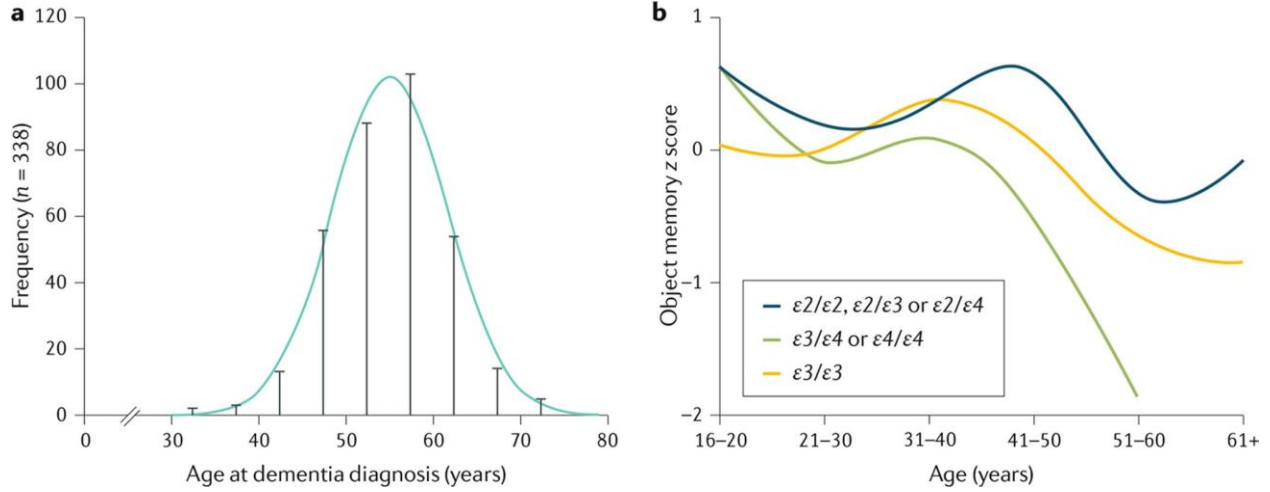
الأفراد المصابون بالـ DS هم أيضاً أكثر عرضة للإصابة بحالات صحية معينة، بما في ذلك قصور الغدة الدرقية وأمراض المناعة الذاتية وانقطاع النفس الانسدادي النومي والصرع ومشاكل السمع والبصر واضطرابات الدم (بما في ذلك اللوكيميا) والالتهابات المتكررة واضطرابات القلق ومرض الزهايمر المبكر (AD) كما يظهر في الشكل 1.

تُظهر الحالات الأخرى، مثل معظم أنواع الأورام الصلبة، والاعتلال المشترك العكسي ولكن يبدو أنها أقل شيوعاً لدى الأفراد المصابين بـ DS مقارنةً بعامّة السكان.

تم الإبلاغ لأول مرة عن اكتشاف ارتباط بين الكروموسوم الزائد 21 والنمط الظاهري DS في عام 1959، وكان معلمًا هامًا لتطوير الطب الوراثي. تم تطوير نماذج الفئران لدراسة متلازمة داون DS لأول مرة في عام 1990.

وتم نشر التسلسل الكامل للنيوكليوتيدات للذراع الطويل لـ HSA21 في عام 2000. كما تم إحراز تقدم كبير في 19 عامًا التالية في فهم الفيزيولوجيا المرضية الجزيئية لمختلف تظاهرات النمط الظاهري لهذه المتلازمة DS، والتي تعتبر حاليًا اضطرابًا في عدم تنظيم التعبير الجيني. بالإضافة إلى ذلك، تم إدخال طرق الفحص المستخدمة على نطاق واسع للكشف قبل الولادة عن DS. تحسنت إدارة الأعراض المختلفة ونوعية حياة الأفراد المصابين بالـ DS. ومع ذلك، لا تزال هناك تحديات كبيرة بما في ذلك فهم الآلية البيولوجية الدقيقة لكل مكون ظاهري من المتلازمة، وعلاج الأعراض المختلفة، بما في ذلك الخلل الإدراكي. وضرورة دمج الأفراد المصابين بمتلازمة داون DS في المجتمع في أجزاء مختلفة من العالم.

علاوة على ذلك، فإن الدراسات التي أجريت على نماذج حيوانية لكشف آثار تضاعف أكثر من 200 جينة ترميز بروتين على HSA، ناهيك عن الجينات غير المشفرة الثلاثية والتأثيرات النهائية وغير المباشرة لهذه التعديلات، تعد صعبة للغاية.



الشكل 1 انتشار مرض الزهايمر والتدهور المعرفي في متلازمة داون

2.1 التوزيع والانتشار

يتزايد انتشار DS على بشكل كبير مع نمو أعداد السكان في العالم، على سبيل المثال في الولايات المتحدة الأمريكية، ارتفع معدل الانتشار السكاني لـ DS من حوالي 50000 في عام 1950 (3.3 لكل 10000 فرد) إلى حوالي 212000 في عام 2013 (6.7 لكل 10000 فرد)، ويرجع ذلك في الغالب إلى ارتفاع معدلات النجاة لدى الأطفال وبقاءهم على قيد الحياة.

مع DS11 (الشكل 2)، ارتفع متوسط العمر المتوقع للأفراد الذين يعانون من متلازمة داون DS في الولايات المتحدة من متوسط تقديري يبلغ 26 عاماً إلى 53 عاماً و58 عاماً.

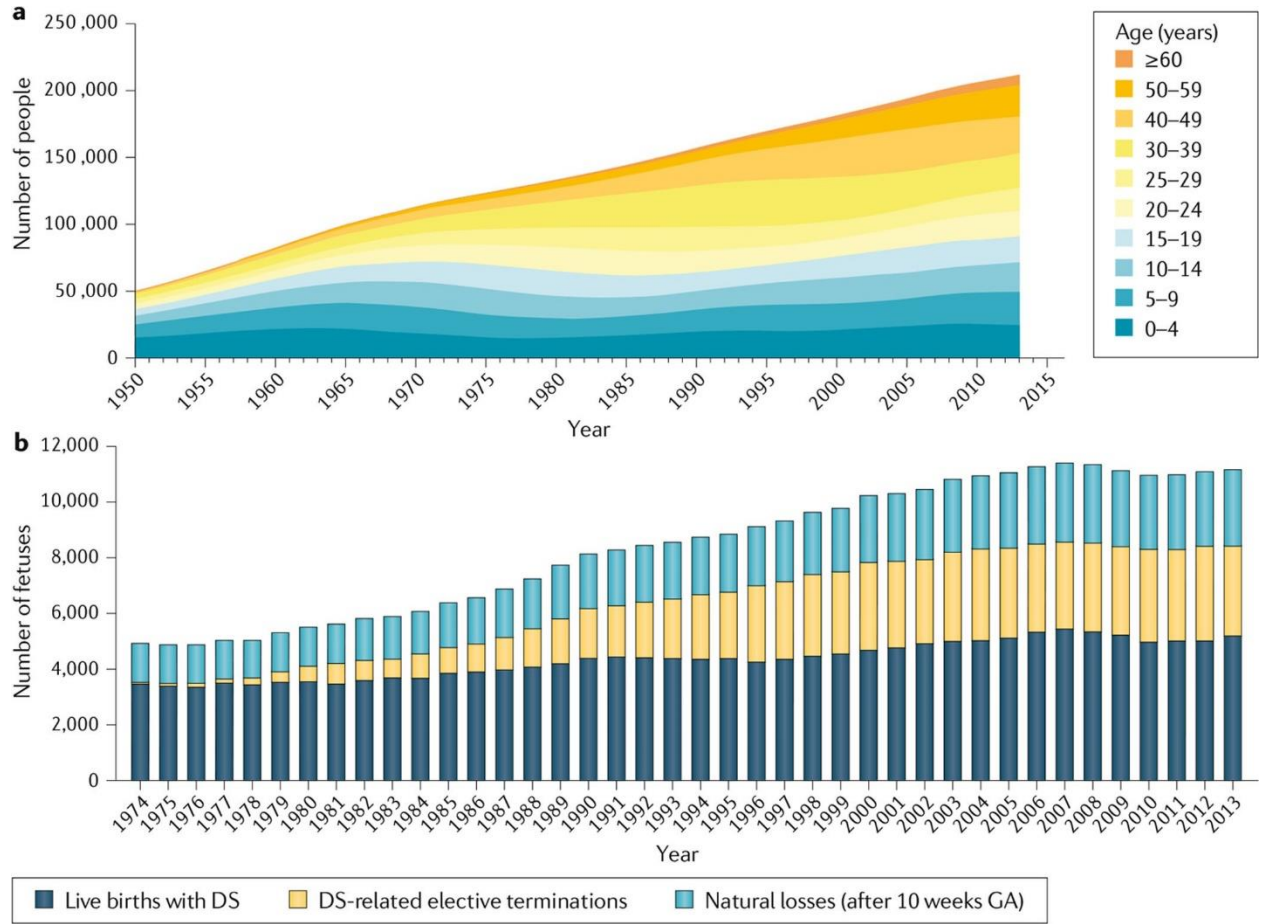
اعتباراً من عام 2015، تم الإبلاغ عن تقديرات انتشار سكان DS لأوروبا (4.9 لكل 10000 فرد)، وأوروبا باستثناء دول أوروبا الشرقية (6.0 لكل 10000 فرد)، ودول أوروبا الشرقية (3.3 لكل 10000 فرد)، ومع ذلك لا يمكن حساب تقدير عالمي دقيق بشكل موثوق حتى يتم إنشاء المزيد من سجلات المواليد داخل البلدان

وتوفر المزيد من البيانات حول البقاء التاريخي والحالي للأفراد الذين يعانون من متلازمة داون في أجزاء مختلفة من العالم.

يحدث DS لدى جميع السكان، لكن الاختلافات في عمر الأم عند الحمل بين مختلف البلدان والأعراق تؤثر على عدد المواليد الناجبين. اعتباراً من عام 2013 في الولايات المتحدة الأمريكية، تشير البيانات غير المنشورة إلى أن 1 من كل 779 طفلاً ولدوا لديهم DS10 (حوالي 12.8 لكل 10000 ولادة حية) (الشكل 2A). يتأثر انتشار DS بعمر الأم عند الحمل، والذي يختلف باختلاف البلدان، ويقدر بحوالي 1 من كل 365 جنيناً عند 10 أسابيع من الحمل (الشكل 2B). ستؤدي بعض حالات الحمل هذه إلى إجهاض تلقائي، حوالي 32% بين 10 أسابيع من الحمل والتاريخ المتوقع للولادة و25% تقريباً بين الأسبوع 16 من الحمل والتاريخ المتوقع للولادة، ويعتمد الخطر على عمر الأم، كما هو مقدر من التقارير الواردة من إنجلترا وويلز.

يتأثر عدد حالات الحمل التي يتم إجهاضها اختياريًا بحسب توافر ودقة اختبارات الفحص داخل كل بلد، وعدد الأشخاص الذين يختارون الفحص قبل الولادة وبعد ذلك اختبار ما قبل الولادة، والقرارات الأبوية بمجرد إجراء التشخيص قبل الولادة لـ DS.

في عام 2013، تم إجراء ما يقدر بـ 3400 إجهاض اختياري متعلق بـ DS في الولايات المتحدة، مما أدى إلى انخفاض بنسبة 33% في عدد الأطفال الذين يعانون من DS الذين كانوا سيولدون في ذلك العام. وبالمقارنة، كانت النسبة التقديرية للانخفاض 55% في أستراليا لعام 2004، و54% في أوروبا، و66% في أوروبا باستثناء بلدان أوروبا الشرقية و32% في بلدان أوروبا الشرقية السابقة للفترة 2010-2015، وفي الصين خلال الفترة 2003-2011، أدى معدل إجهاض الأجنة المصابة بالـ DS إلى انخفاض بنسبة 55% في معدل انتشار المرض.



الشكل 2 انتشار DS ونتائج الحمل في الولايات المتحدة الأمريكية | A انتشار متلازمة داون (DS) في الولايات المتحدة الأمريكية للفترة 1950-2013. يجمع هذا الرسم البياني بيانات الانتشار للفترة 1950-2010 في الولايات المتحدة الأمريكية مع بيانات الانتشار غير المنشورة للفترة 2011-2013 لنفس المنطقة. B | نتائج الحمل في الولايات المتحدة الأمريكية للفترة 1974-2013. يجمع هذا الرسم البياني تقديرات المواليد الأحياء والخسائر الطبيعية والإنهاءات الاختيارية عند النساء اللاتي يحملن جنينًا مصابًا بالـ DS بعد 10 أسابيع من الحمل للفترة 1974-2010 في الولايات المتحدة الأمريكية

3.1 عوامل الخطر

يعد سن الأم المتقدم عند الحمل أحد عوامل الخطر الرئيسية للتثلث الصبغي 21، كما هو الحال بالنسبة لجميع حالات التثلث الصبغي الجسدي البشري. يرتبط هذا الخطر بعدم انفصال الكروموسومات المتجانسة أو الكروماتيدات التي تحدث أثناء الانقسامات المنصفة أثناء تكون البويضات. كما ارتبط عمر الأم المتقدم بأخطاء الفصل HSA21 في كل من الانقسام المنصف الأول والثاني، بالإضافة إلى ذلك، لوحظت أنماط إعادة تركيب متغيرة محددة لهذه الأنواع من أخطاء عند الأمهات، والتي يرتبط بعضها فقط بعمر الأم.

إن عمليات الانقسام المنصف مثل إعادة التركيب، تنطوي على عمل العديد من الجينات. وبالتالي هناك سبب منطقي واضح لفحص ما إذا كانت المتغيرات الجينية تؤهب لعدم الانفصال المنصف عند البشر. أجريت دراسة تتضمن تحليلاً للجين المرشح ودراسة ارتباط غير مستهدفة على نطاق الجينوم (GWAS) لعدم انفصال HSA21 في الأمهات اللاتي أنجبن رضيعاً مصاباً بتثلث الصبغي 21 المشتق من خطأ أمومي باستخدام الأمهات والآباء كعناصر تحكم. تم تقسيم هذه التحليلات إلى طبقات بواسطة أخطاء MI أو MII الأمومية. تؤكد نتائج هذه الدراسة على عدم تجانس عوامل الخطر بناءً على نوع الخطأ. على سبيل المثال، أظهرت المتغيرات في ترميز الجينات المرشحة لمكونات المركب synaptonemal ارتباطاً محدوداً بأخطاء الانقسام المنصف I (على سبيل المثال SYCE2) بينما ارتبط البعض الآخر بأخطاء المنصف II (على سبيل المثال SYCP2).

تؤثر العوامل البيئية أيضًا على مخاطر عدم الانفصال ولكن يصعب تحديدها بسبب المشكلة المتأصلة في تحديد التعرض والجرعة وتوقيت كل عامل، يجب أن تحدد الدراسات نوع الخطأ (الأصل الأبوي ونوع الخطأ المنصف أو الانقسامي) المؤدي إلى التثلث الصبغي 21. تشمل العوامل البيئية التي تؤثر على خطر الإصابة بالتثلث الصبغي 21 استخدام التبغ، ومكملات حمض الفوليك، واستخدام موانع الحمل الفموية والعديد من العوامل الأخرى.

على سبيل المثال، ترتبط الحالة الاجتماعية والاقتصادية للأم (SES) فقط بأخطاء الانقسام المنصف الثاني للأمهات، نظرًا لأن SES هو وكيل لتعرضات محددة، فقد قامت دراسة متابعة بفحص مهنة الأم كعامل خطر ووجدت أن بعض فئات تصنيف الوظائف كانت أكثر انتشارًا عند أمهات الرضع الذين يعانون من DS مقارنة بأمهات الأطفال الذين لا يعانون من خلل في الكروموسومات أو عيب خلقي كبير، وكانت مرتبطة بأنواع معينة من الأخطاء المنصفة.

كشف تحليل أولي أن هذه المهن تضمنت التعرض للمذيبات في بيئة العمل. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات من هذا النوع لفحص حالات التعرض المحددة للعوامل السامة في بيئات العمل والمنزل وعلاقتها مع عدم انفصال HSA 21 للأم والأب. يتم التأكيد على هذا من خلال اكتشاف أن التعرض للمواد الكيميائية المسببة لاضطرابات الغدد الصماء يؤثر على الانقسام المنصف ويزيد من انتشار اختلال الصيغة الصبغية. على سبيل المثال يؤثر التعرض للملوثات البيئية المنتشرة في كل مكان (BPA) bisphenol A والمواد الكيميائية الأخرى المسببة لاضطرابات الغدد الصماء على الجهاز التناسلي في كلا الجنسين (بما في ذلك المبيض والخصيتين والجهاز التناسلي).

4.1 الآلية والفيزيولوجيا المرضية

4.2 علم الوراثة في متلازمة داون

تثلث الصبغي 21 الجزئي أو الكامل (أي وجود جزء من HSA21 أو عدد زائد عنه بالكامل) هو السبب الجيني لـ DS. يوجد التثلث الصبغي 21 في 95% من الأفراد المصابين بالـ DS وينتج عن خطأ في الانقسام المنصف 1 للأمهات (~66%) أو الانقسام المنصف الثاني (~21%)، أو الانقسام الأبوي الأول (~3%) أو الانقسام المنصف الثاني (5%)، أو الانقسام الفتيلي بعد تكوين البيضة الملقحة (5%).

يمثل النقل عن التثلث الصبغي 21 في حوالي 5% من الأفراد المصابين، عادةً t (14؛ 21) أو t (21؛ 2). تحدث الفسيفساء للتثلث الصبغي 21 في حوالي 2% من الأفراد المصابين بالـ DS. يعد التثلث الصبغي الجزئي 21 نادرًا ويرتبط بمجموعة من الأعراض التي تختلف وفقًا لطول التثلث الجزئي لـ HSA21.

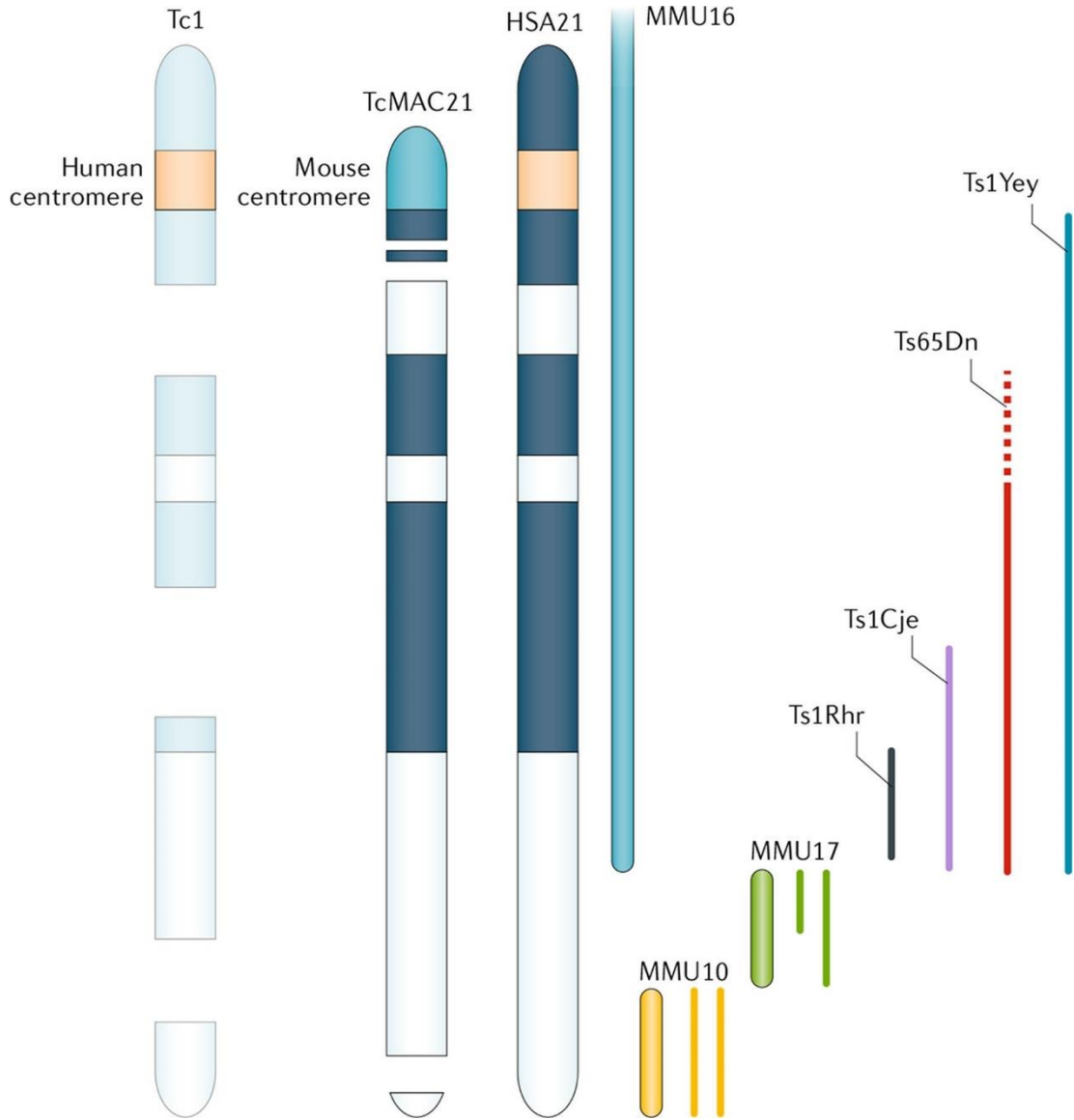
قام أول تسلسل منشور لـ HSA21 بشرح 225 جينًا على الكروموسوم q21، مع زيادة المعرفة بعناصر الجينات المشفرة وغير المشفرة والعناصر التنظيمية، زاد عدد الهياكل الجينية المعترف بها على HSA21 بشكل كبير. يشرح الإصدار الحالي من GENCODE / ENSEMBL (إصدار 32 GENCODE) 233 جينًا لترميز البروتين، و423 جينًا غير مشفر للبروتين (69 جينًا صغيرًا، و330 طويلًا و24 جينًا متنوعًا غير مشفر) و188 جينًا خادعًا. من الجدير بالملاحظة أن 48% من HSA21 لم يتم شرحه، حيث تحتوي الغالبية العظمى منها على عناصر متكررة (كما هو الحال بالنسبة لجميع الكروموسومات البشرية).

يعد فهم المسببات الوراثية لزيادة حساسية الأفراد المصابين بالـ DS تجاه المظاهر أو الحالات المتعددة المرتبطة بالنمط الظاهري لـ DS تحديًا هائلًا. يضاعف من صعوبة تحديد التأثيرات الجينية والآثار الأخرى للتثلث الصبغي 21، حيث تقتصر دراسات DS في البشر على تلك المفاهيم التي بقيت على قيد الحياة، بين حالات الحمل مع تشخيص مؤكد قبل الولادة لـ DS في 9-14 أسبوعًا، ~ 30-40 % إجهاض تلقائي لاحقًا.

في استقراء لجميع حالات الحمل، يُفقد حوالي 80% من حالات الحمل بالتثلث الصبغي 21 أثناء الحمل. وبالتالي، من الضروري الاعتراف بأنه عند دراسة أي حالة مرتبطة بـ DS، يتم النظر فقط في مجموعات المتغيرات الجينية التي تسمح للمفهوم بالبقاء حتى النهاية والنجاة وإظهار النمط الظاهري للاهتمام.

تم اقتراح فرضيتين رئيسيتين لشرح الاضطرابات البيولوجية التي تكمن وراء مظاهر النمط الظاهري لـ DS: أولاً تأثير تعبير جين HSA21 محدد، والذي يتضمن كلا من التأثيرات المباشرة لجينات HSA21 المفرطة التعبير والعواقب النهائية لهذا التعبير المفرط. والثاني هو عدم الاستقرار التطوري حيث يؤدي الاضطراب غير المحدد للتعبير الجيني من HSA21 الإضافي إلى تعطيل التوازن البيولوجي العام.

اقترحت تحليلات transcriptome أحادية الخلية في التثلث الصبغي 21 والتثلث الصبغي الآخر أن تأثير تعبير الجين للجينات ثلاثية الصيغ ذات التعبير المنخفض إلى المتوسط يرجع أساسًا إلى الجزء الأعلى من الخلايا الثلاثية الصبغي التي تعبر عن هذه الجينات. ينتج عن هذا متوسط التعبير المتوقع أكثر بـ 1.5 ضعفاً عن الجينات ثلاثية الجينات في الأنسجة المختلفة للأفراد المصابين بالتثلث الصبغي 21.



صورة: التركيب المحفوظ للكروموسوم البشري 21 مع كروموسومات الفئران ونماذج الفئران للتثلث الصبغي 21. تنتج متلازمة داون عن وجود كروموسوم هومو ساينيس 21 (HSA21). تم إنشاء أكثر من 20 نموذجًا للماوس من DS، والتي تم تصميمها لتوضيح الإفراط في التعبير عن جزء أو كامل HSA21.

4.3 زيادة التعبير الجيني

أبسط تأثير لتثلث الصبغي HSA21 هو التأثير المباشر لزيادة تعبير جين واحد HSA21. على سبيل المثال، يزيد تعبير APP (وهو جين HSA21 الذي يشفر بروتين طليعة الأميلويد APP) من القابلية للإصابة بمرض الزهايمر المبكر لدى الأفراد المصابين بالـ DS. على الرغم من أن APP هو جين "مستجيب" بوضوح، ما إذا كانت التأثيرات المباشرة والتالية للإفراط في التعبير عن APP تؤثر على شدة مرض الزهايمر، أو ما إذا كانت الجوانب الأخرى للتثلث الصبغي 21 لها دور أيضاً، فلا يزال يتعين تحديدها.

لتحديد العواقب المباشرة وغير المباشرة لزيادة تعبير الجين، وصفت العديد من الدراسات المظهر العام للتعبير عن جينات HSA21 وتأثير الإفراط في التعبير عن هذه الجينات على بقية الجينوم. النتائج المشتركة بين هذه الدراسات تظهر أنه أولاً يتم زيادة التعبير عن معظم جينات HSA21 وليس كلها. سيكون من المهم تحديد الآليات التي تكمن وراء مستويات التعبير المتضاربة هذه، والتي قد تشمل ردود فعل سلبية وتعويض التعبير والتعديلات اللاجينية، وثانياً في العديد من الأفراد المتأثرين، يتم أيضاً تغيير التعبير عن بعض الجينات غير HSA21، مما يشير إلى أن التثلث الصبغي 21 يؤدي إلى اضطراب شبكات النسخ والإشارات.

قارن التحليل التالي ملامح التعبير عن التثلث الصبغي 21 وعينات euploid من الأنسجة البشرية المختلفة (مثل الدماغ والغدة الصعترية) أو الخلايا (مثل خطوط الخلايا الليمفاوية الأرومية (LCLs) وخلايا الدم والأرومات الليفية والخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات (iPSCs)). وجد هذا التحليل أن نسبة التعبير عن تثلث الصبغي 21 كانت عادةً قريبة من 3:2 للجينات غير المنظمة وقريبة من 1:1 للجينات غير المتأثرة. تتوافق هذه البيانات مع الفرضية القائلة بأن زيادة تنظيم جينات المستجيب (أي تلك التي تعزز أو تثبط التعبير الجيني) على HSA 21 تؤدي إلى تغييرات مماثلة في التعبير عن الجينات المصاحبة.

مما يؤدي إلى نسبة متغيرة مماثلة من 3:2 أو 2:3 لهذه الجينات. على الرغم من وجود استثناءات لهذا النمط، مع نسب أكثر تطرفاً قد تنتج عن تفاعلات الجينات أو أنواع أخرى من تأثيرات السلسلة التي تضخم مستويات التعبير النهائي. على سبيل المثال، يتم تنظيم JAKMIP3 بدرجة عالية (نسبة 256.13: 1) في خريطة نسخة الغدة الصعترية، بينما يتم تنظيم BEX5 بدرجة عالية (نسبة 0.07: 1) في خريطة نسخ الدماغ. أخيراً وكما هو متوقع، تختلف أنماط التعبير لكل من جينات HSA21 والجينات غير HSA21 في خلايا التثلث الصبغي 21 اعتماداً على الأنسجة التي يتم فحصها. على سبيل المثال يتم تنظيم استجابة الإنتروفرون بشكل كبير في الخلايا الليفية للتثلث الصبغي 21 و LCLs، ويرجع ذلك إلى زيادة التعبير عن أربع جينات لمستقبلات إنتروفرون (IFNAR1 و IFNAR2 و INGR2 و IL10RB) الموجودة على HSA21.

5.1 التشخيص والفحص والوقاية

5.2 فحص ما قبل الولادة

في البلدان المتقدمة، يتم تقديم الفحص المخبري قبل الولادة لـ DS كجزء من الرعاية الروتينية السابقة للولادة. الفحص هو وسيلة لتحديد حالات الحمل المعرضة لخطر كبير، وبالتالي الحد من إجراءات التشخيص لتقليل مخاطر الإجهاض العلاجي المنشأ. منذ الثمانينيات من القرن الماضي، اشتمل نهج الفحص الأولي قبل الولادة على توليفة من قياس التحاليل الكيميائية الحيوية في مصل الأم، ومؤخراً حجم الشفافية القفوية للجنين (NT)؛ كيس من السائل خلف الرقبة) في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل.

في البداية تم قياس مستويات البروتين الجنيني ألفا في مصل الأم والسائل الذي يحيط بالجنين في الثلث الثاني من الحمل، وأشار المستوى ~ 70% من ذلك في الحمل الطبيعي إلى ارتفاع خطر الإصابة بمتلازمة داون DS. في الآونة الأخيرة، تم قياس تحليلات مصل الأم الإضافية بما في ذلك β -human chorionic gonadotropin، و oestriol غير المقترن، و Inhibin A، وبروتين البلازما المرتبط بالحمل A. تتغير مستويات كل هذه العلامات مع عمر الحمل، وبعضها أفضل في التمييز بين التثلث الصبغي 21 والأجنة euploid في الأشهر الثلاثة الأولى وآخرون في الفصل الثاني. وبالتالي فإن التأريخ الصحيح للحمل عن طريق الفحص بالموجات فوق الصوتية ضروري لتفسير دقيق لنتائج اختبار تحليل المصل.

بالنسبة لكل امرأة، يتم حساب خطر الإصابة بـ DS في الجنين باستخدام خوارزمية الكمبيوتر مع مدخلات قيم التحليل الخام، وعمر الحمل والمعلومات الديموغرافية، مثل عمر الأم، والخلفية الجغرافية العرقية، وحالة التدخين، وما إذا كانت مصابة بداء السكري أم لا.

تختلف القيم النهائية العددية للمخاطر المستخدمة في الممارسة السريرية في نقاطها المرجعية (أي خطر إصابة الجنين مقابل الرضيع الحي). تكون فرصة إنجاب طفل حي مصاب بالـ DS أقل من فرصة إنجاب جنين مصاب بالـ DS في الثلث الثاني من الحمل لأن بعض الأجنة ستُجهض تلقائياً في الثلث الثاني من الحمل. توصي الدلائل الإرشادية المهنية بأن يتم تقديم المشورة اللاحقة للاختبار والاختبار التشخيصي للنساء الحوامل اللواتي حصلن على نتائج فحص إيجابية، مثل بزل السائل الأمنيوسي أو أخذ عينة من الزغابات المشيمية متبوعاً بالتحليل الجيني.

في أواخر الثمانينيات وأوائل التسعينيات، تم دمج التصوير بالموجات فوق الصوتية قبل الولادة مع الرعاية الروتينية، وقد ثبت أن بعض التشوهات مرتبطة بـ DS. وتجدر الإشارة إلى أنه لا توجد نتائج تشريحية للجنين تُشخص لـ DS، وفي الواقع، يبدو أن العديد من حديثي الولادة الذين يعانون من DS لديهم مخططات صوتية طبيعية قبل الولادة.

إن ميزات التصوير بالموجات فوق الصوتية في الثلث الأول من الحمل والتي قد تشير إلى DS تشمل قياس NT المتزايد لعمر الحمل وأربعة علامات أخرى في الثلث الأول من الحمل: غياب عظم الأنف، وزيادة الزاوية الأمامية والفكين، وارتجاع الصمام ثلاثي الشرف، وغياب أو انخفاض التدفق في القناة الوريدية.

أصبح فحص الشذوذ في الثلث الثاني روتينياً في الأسبوع 18-20 من الحمل ويتضمن علامات قابلة للقياس الكمي، مثل ثخانة الجلد القفوي وقياسات طول الفخذ والعضد. تتضمن ما يسمى بعلامات الموجات فوق الصوتية الإضافية "الورم الرخو" الكيسي، واللسان البارز، وكيسات الضفيرة المشيمية، وتضخم البطين الخفيف، وعيوب القلب، والأمعاء المولدة للصدى، ورتق الاثني عشر، والانكماش الحراري، وسريراً الإصبع الخامس الثنائي، ومساحة واسعة بين إصبع القدم الكبير والثاني. باستخدام مزيج من القياس الكمي لتحليل مصل الأم في الثلث الأول أو الثاني من الحمل وقياس الشفافية القفوية، فإن القيم التنبؤية الإيجابية (PPV) لنتائج الفحص الإيجابية هي ~ 3-5%. نظراً لانخفاض معدل PPVs، كان هناك اهتمام طويل الأمد بتطبيق فحص ما قبل الولادة NIPS أكثر دقة لاختلال الصبغة الصبغية للجنين.

في عام 2011، أصبح تسلسل الحمض النووي الخالي من الخلايا في مصل الأم متاحًا سريريًا. باستخدام التسلسل المتوازي على نطاق واسع، يتم حساب أجزاء الحمض النووي، وتعيينها إلى مناطق معينة من الجينوم، ومقارنتها بقيمة مرجعية، إن العدد الزائد من الأجزاء التي يتم تعيينها لـ HSA21 يوحى (ولكن ليس تشخيصيًا) لـ DS.

في غضون وقت قصير جدًا، أصبح فحص ما قبل الولادة NIPS المثل الأكثر تطبيقًا سريريًا للطب الجيني، حيث تم إجراء ما يقرب من 10 ملايين اختبار حتى الآن. حاليًا، في الولايات المتحدة الأمريكية يتم تقديم NIPS كفحوص أولية للمرأة الحامل المعرضة لخطر كبير لولادة جنين مصاب بـ DS (عمر الأم < 35 عامًا، تاريخ عائلي إيجابي، تحليل مصل إيجابي و / أو قياسات NT، تشوهات الموجات فوق الصوتية).

في العديد من البلدان في أوروبا، بدأ تقديم NIPS كاختبار ثانوي بعد فحص أولي إيجابي. في الوقت الحالي، يتم تقديم NIPS كفحوص أولية لجميع النساء الحوامل فقط في بلجيكا وهولندا، بغض النظر عن المخاطر المسبقة.

تم إجراء فحص تحليلي للقيمة التنبؤية الإيجابية PPV بعد NIPS عند النساء الحوامل المعرضات لخطر مرتفع أو منخفض من إنجاب جنين مصاب بـ DS. بالنسبة لـ DS، كانت قيم PPVs 91% و 82% للنساء الحوامل المعرضات لمخاطر منخفضة وعالية. أظهرت الدراسات التي قارنت بشكل مباشر الأداء التنبئي لتحليل و / أو قياس NT مع أداء NIPS في نفس المرأة الحامل زيادة قدرها 10-20 ضعفًا في PPVs باستخدام التسلسل. الأهم من ذلك، أن NIPS لا تعتمد على عمر الحمل ويمكن إجراؤها في أي وقت بين 10 أسابيع من الحمل والولادة. نظرًا لأن أداء NIPS أفضل من معايير الرعاية الحالية، في بعض البلدان ذات الأنظمة الصحية المؤممة، هناك تحرك نحو توفير NIPS كفحص أولي لـ DS.

5.3 العمر المتوقع

ارتفعت أعمار الأشخاص المصابين بمتلازمة داون بصورة كبيرة. يمكن أن يتوقع الشخص المصاب بمتلازمة داون حاليًا أن يعيش لأكثر من ستين (60) عامًا، اعتمادًا على شدة المشكلات الصحية.

5.4 الوقاية

لا توجد طريقة للوقاية من الإصابة بمتلازمة داون. فإذا كانت الأم معرضة لإنجاب طفل مصاب بمتلازمة داون أو كان لديها بالفعل طفل مصاب بها، فقد تحتاج لاستشارة استشاري الأمراض الوراثية قبل الحمل. سيساعد استشاري الأمراض الوراثية على فهم احتمالات إنجاب طفل مصاب بمتلازمة داون. يمكن أيضًا للطبيب شرح فحوص ما قبل الولادة المتاحة والمساعدة في شرح مزايا هذه الفحوص وعيوبها.

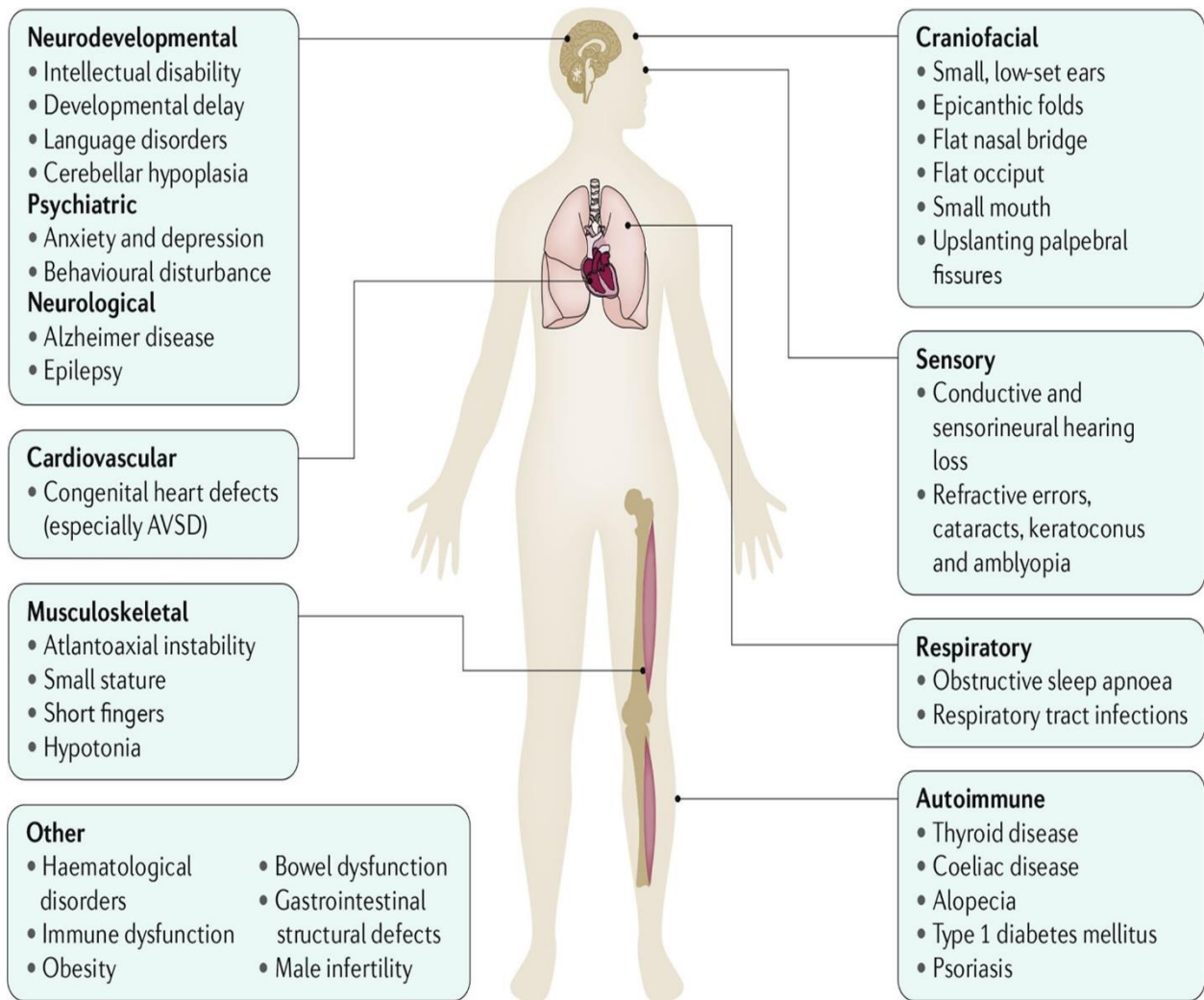


6.1 التدبير والإدارة

كل فرد مصاب بمتلازمة داون DS لديه مجموعة مميزة من النقاط والتحديات التي يمكن أن تتغير طوال حياته أو حياتها. سيحتاج بعض الأفراد إلى مستويات عالية من المداخلات الطبية منذ الولادة، بينما قد يعاني البعض الآخر من مضاعفات صحية قليلة. وبالمثل، سيحتاج بعض الأفراد إلى رعاية ودعم اجتماعيين طوال فترة البلوغ، بينما يعيش الآخرون بشكل مستقل.

العديد من المشاكل الصحية أكثر شيوعاً لدى الأفراد المصابين بـ DS أكثر من عامة السكان، بما في ذلك أمراض الشرايين التاجية، وانقطاع النفس الانسدادي النومي، وأمراض الغدة الدرقية، والخرف، والصرع، أمراض الجهاز الهضمي ومشاكل السمع والبصر والإعاقة الذهنية واضطرابات النمو والأمراض العقلية والضعف المناعي واضطرابات الدم والمشاكل العضلية الهيكلية.

يجب إجراء فحص لهذه المظاهر بانتظام وهناك إرشادات فحص جماعي للأطفال المصابين بـ DS (مثل إرشادات الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال) ولكن ليس للبالغين. غالباً ما تكون خدمات البالغين أكثر تخصصاً من تلك الموجهة للأطفال، وعادةً ما تحتاج الرعاية إلى إدارة عدد من الفرق الطبية المختلفة. لا يوجد إجماع حالياً حول من يجب أن يشرف على رعاية البالغين المصابين بالـ DS، ولكن غالباً ما يأخذ أطباء الرعاية الأولية هذا الدور من حين لآخر، وقد يظل أطباء الأطفال مشاركين في رعايتهم حتى سن البلوغ المبكر، وفي بعض البلدان مثل المملكة المتحدة، من المرجح أن يقوم الأطباء النفسيون بتقديم الدعم الطبي للمصابين بالإعاقة الذهنية في المجتمع. بسبب عدم وجود توافق في الآراء، قد يفقد البالغون المصابون بالـ DS الفحص المنتظم والعلاجات الاستباقية، مع حدوث التدخلات فقط عندما تكون الصعوبات ظاهرة سريرياً.



الشكل 3 أعراض ومظاهر متلازمة داون

6.2 إدارة الفترة المحيطة بالولادة

تحتاج النساء الحوامل اللاتي يحملن جنيناً مع تشخيص مؤكد لـ DS إلى مراقبة ودعم منتظمين طوال فترة ما قبل وبعد الولادة. تتعرض النساء الحوامل اللواتي يحملن جنيناً مصاباً بالـ DS لخطر متزايد للإجهاض، مع معدل تقديري للوفاة التلقائية للجنين بعد 12 أسبوعاً بنسبة 30٪، وهو ما يزداد مع تقدم عمر الأم.

تشير توصيات المراقبة إلى أنه يجب إجراء فحص مفصل بالموجات فوق الصوتية وتخطيط صدى القلب للجنين في الأسبوع 18-20 من الحمل، مع مزيد من الفحوصات بالموجات فوق الصوتية في 28-30، 34-36 و 38 أسبوعاً لتقييم الأدلة على انسداد الجهاز الهضمي العلوي، وضيق الصدر، وتروية الجنين، وتقييد النمو داخل الرحم.

إذا تم الكشف عن تشوهات، فمن المستحسن زيادة مراقبة الجنين. كما يجب إبلاغ فرق طب الأطفال المحلية إذا تم اكتشاف أي تشوهات حتى يمكن إشراكهم في التخطيط للرعاية والعلاج بعد الولادة (للحصول على إرشادات).

6.3 المضاعفات والأمراض المتعلقة بمتلازمة داون

- تشوهات القلب الخلقية:

تصيب أمراض الشرايين التاجية حوالي 50٪ من الأفراد المصابين بـ DS، والأكثر شيوعاً AVSD (42٪ من أمراض الشرايين التاجية لدى الأفراد المصابين بـ DS)، وعيوب الحاجز البطني (22٪) وعيوب الحاجز الأذيني (16٪)، على الرغم من أن تكرار النوع المحدد من أمراض الشرايين التاجية يعتمد فيما يتعلق بالعمر والعرق، فإن النقطة الأساسية هي أن أمراض الشرايين التاجية لها تأثير شديد على نوعية حياة الفرد.

أثناء الحمل، يوصى بإجراء فحص تخطيط صدى القلب للجنين. يجب إجراء فحص القلب بعد الولادة، ويجب إجراء فحص تخطيط صدى القلب خلال الشهر الأول بعد الولادة. الإدارة هي نفسها بالنسبة لعامة السكان، بما في ذلك التدخل الجراحي. معدل الوفيات بعد الجراحة عند الأطفال الذين يعانون من DS يساوي أو أقل من عامة السكان. يجب أن يخضع جميع الأفراد المصابين بالـ DS للفحص السنوي طوال الحياة بحثًا عن علامات مرض الصمام المكتسب وقصور القلب.

- انقطاع النفس الانسدادي النومي:

انقطاع النفس الانسدادي النومي شائع لدى الأفراد المصابين بالـ DS، مع انتشار يقدر بـ 54-90%. حيث يجب إجراء فحص للأعراض في كل فحص طبي، وتشمل هذه الأعراض الشخير بصوت عالٍ، والتنفس الثقيل، والليالي المضطربة والنعاس أثناء النهار، بالإضافة إلى الأعراض العصبية المعرفية، مثل التهيج، والاكتئاب، والبارانويا، والتدهور المعرفي، والمشاكل السلوكية.

يوصى بتخطيط النوم الليلي لجميع الأطفال المصابين بالـ DS قبل سن 4 سنوات، بغض النظر عن الأعراض. تم اقتراح طرق بديلة، مثل قياس الأكسجة في المنزل، لتمكين تحديد الأفراد المعرضين للخطر وتقليل عدد الأطفال الذين يحتاجون إلى دراسات تشخيصية كاملة. تشمل إدارة توقف التنفس أثناء النوم استخدام ضغط مجرى الهواء الإيجابي المستمر (CPAP)، وأجهزة تقدم الفك السفلي، وفقدان الوزن. يمكن النظر في التدخلات الجراحية، بما في ذلك استئصال اللوزتين واستئصال الغدد، على الرغم من أن توقف التنفس أثناء النوم قد يستمر بعد الجراحة.

- قصور الغدة الدرقية:

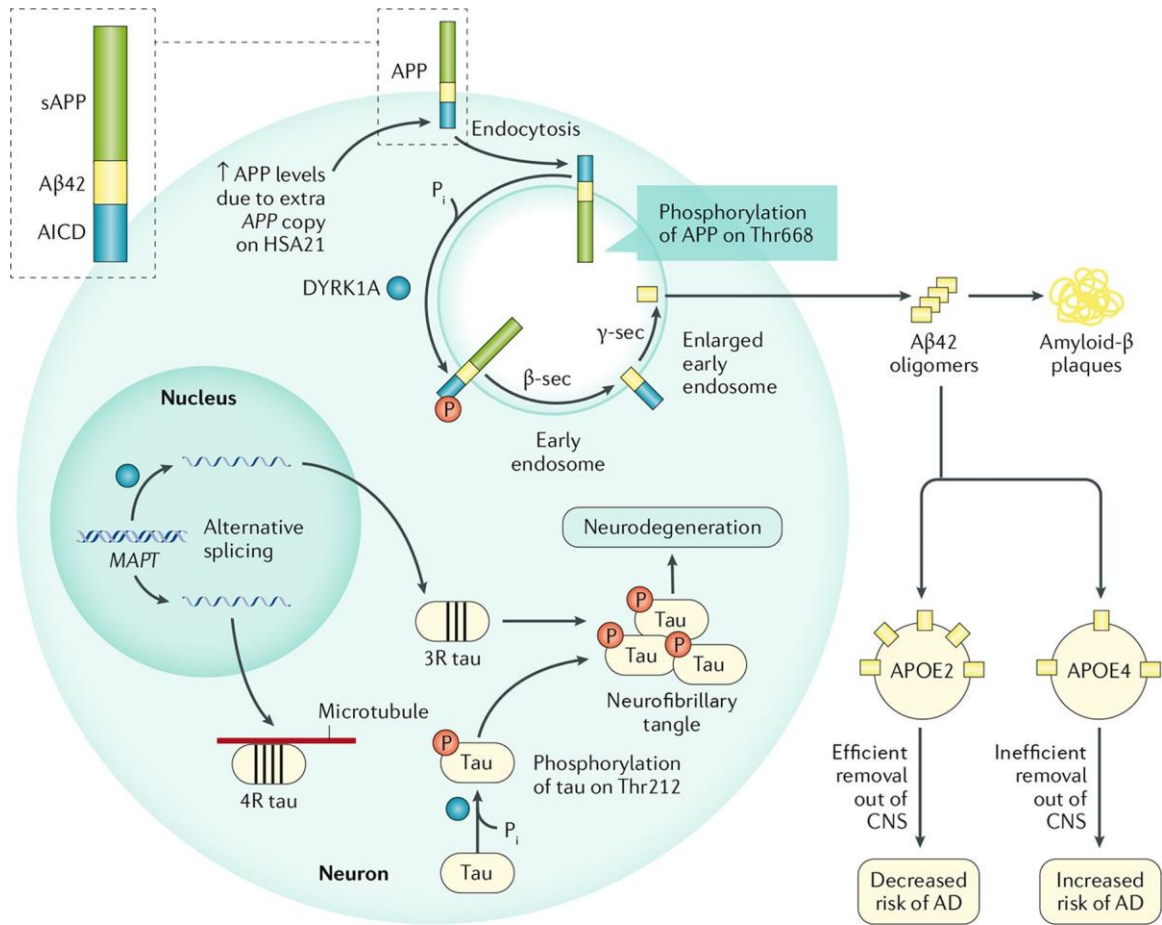
يوجد قصور الغدة الدرقية الخلقي في حوالي 1% من الأفراد المصابين بال DS، وتم الإبلاغ عن اختبارات وظائف الغدة الدرقية غير الطبيعية في أكثر من 50% من الأولاد المصابين ب DS. يستمر خطر الإصابة بأمراض الغدة الدرقية طوال الحياة، ويزداد خطر الإصابة بضعف الغدة الدرقية المرتبط بالمناعة الذاتية مع تقدم العمر. نظرًا لأن التشخيص السريري قد يكون صعبًا، فمن المهم إجراء فحص دم منتظم. كما يجب مراقبة مستويات هرمون الغدة الدرقية (TSH) وهرمون الغدة الدرقية (T4) بعد الولادة وفي عمر 6 أشهر و12 شهرًا. يجب بعد ذلك تكرار قياسات TSH سنويًا.

- مرض الزهايمر:

إن نسبة كبيرة من الأفراد المصابين بال DS يصابون بمرض الزهايمر المبكر، والذي يرتبط بالإفراط في إنتاج الـ APP، والخرف هو السبب القريب للوفاة في 70% من كبار السن المصابين بال DS. تظهر الأعراض السريرية بعد 40 سنة من العمر، و77% من الأفراد الذين يعانون من DS الذين تتراوح أعمارهم بين 60-69 سنة، وما يصل إلى 100% ممن تزيد أعمارهم عن 70 سنة، سيصابون بتدهور معرفي.

يجب فهم التدهور المعرفي في سياق النمط الظاهري المعرفي الحالي والمخاطر الفردية، بما في ذلك النمط الجيني APOE، حيث يبدو أن وجود أليل APOE*ε4 يزيد من خطر التدهور المعرفي المبكر بسبب الزهايمر والوفيات. يحدث نقص في الذاكرة والانتباه في وقت مبكر من متلازمة داون، كما هو الحال في الأفراد المصابين بمرض الزهايمر المتقطع، ولكن غالبًا ما يمر دون أن يلاحظه أحد حتى تظهر التغيرات السلوكية. قد يصاب بعض الأفراد المصابين بـ DS والخرف بنوبات صرع، ومع تقدم المرض، يُلاحظ بشكل شائع تطور الأعراض العصبية، مثل الرمع العضلي والنوبات.

يوصى بإجراء تقييم أساسي للأداء المعرفي والتكيفي في سن 30 عامًا في جميع الأفراد الذين يعانون من DS، للمساعدة في المراقبة والتشخيص في المستقبل. يجب أن تركز الإدارة على الكشف المبكر والتدابير الداعمة. كما يمكن الحصول على فائدة إيجابية من استخدام مثبطات أستيل كولين استيراز، على الرغم من أن بعض الأفراد قد يعانون من انخفاض معدل ضربات القلب وتأثيرات ضائرة أخرى. يجب أن يحصل الأفراد المصابون بـ DS والخرف على دعم كافٍ، حيث ستزداد احتياجاتهم مع تقدم المرض. كما يجب بذل الجهود لإبقاء الأفراد داخل منازلهم المألوفة، ويجب أن يعتمد النقل إلى مقدمي الخدمات الآخرين على الظروف والاحتياجات الفردية.



الشكل 4 | آليات مرض الزهايمر في متلازمة داون.

- الصرع:

يصيب الصرع 8% من الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي، مع ظهوره بعمرين مختلفين (ذروة واحدة قبل 3 سنوات من العمر والأخرى بعد 30 سنة). ارتبط ظهوره عند الرضع، وهو في أغلب الأحيان عبارة عن تشنجات الطفولية، بنوع حاد من الصرع يسمى متلازمة الغرب، والذي يتضمن الانحدار النفسي الحركي واضطراب النظم المترافع (نمط غير طبيعي من النشاط بين التشنجات) في تخطيط كهربية الدماغ، ويحدث في حوالي 6-32% من النوبات المبلغ عنها عند الرضع. يرتبط ظهور الصرع في وقت لاحق بتطور مرض الزهايمر. كما تعتمد إدارة الصرع على المسببات المرضية، ولكنها عادة ما تتضمن الأدوية المضادة للاختلاج، والتي تكون فعالة بشكل عام في تقليل نشاط النوبات.

- السمع والرؤية:

يعتبر ضعف السمع التوصيلي شائعاً لدى الأفراد المصابين بالـ DS، مع انتشار مرتفع لالتهاب الأذن الوسطى مع الانصباب. يجب إجراء اختبارات السمع الأساسية بعد الولادة باستخدام، على سبيل المثال الاستجابة الصوتية السمعية لجذع الدماغ، ثم كل 6 أشهر حتى سن المدرسة وعلى الأقل سنويًا بعد ذلك. يمكن أن يقلل التعرف والعلاج المبكر من خطر الإصابة بفقدان السمع في وقت لاحق. يصبح الفقد الحسي العصبي شائعاً بشكل متزايد في مرحلة البلوغ. كما نجح العلاج باستخدام السماعات وزراعة القوقعة. ويمكن أن يكون استخدام علاج النطق ووسائل الاتصال ولغة الإشارة، بما في ذلك برنامج اللغة Makaton مفيداً أيضاً.

نظرًا لوجود مخاطر متزايدة من الأخطاء الانكسارية وإعتماد عدسة العين (الخلقية والنمائية) والقرنية المخروطية والحول لدى الأفراد المصابين بـ DS، يجب إجراء فحص العيون عند الولادة وبشكل منتظم طوال الحياة، ويفضل كل عام إلى عامين. يجب إعطاء العلاج والمساعدات التصحيحية على الفور. كما يتم إجراء جراحة الساد بشكل روتيني، وعادة ما تكون بنتائج جيدة.

- عدم الاستقرار الأطلسي المحوري:

يتطور الخلع أطلنطي محوري (اختلال في الفقرات الرقبية الأولى والثانية) في حوالي 1-2% من الأطفال المصابين بالـ DS. في حالة وجود الحالة، يجب إخطار الوالدين بأن المشاركة في الألعاب الرياضية تزيد من خطر إصابة الحبل الشوكي عند الطفل. يجب تقييم الأعراض مثل آلام الرقبة والضعف والتشنج وصعوبة المشي وفرط المنعكسات باستخدام التصوير الشعاعي للعمود الفقري العنقي.

- الصحة النفسية:

زاد الأفراد المصابون بالـ DS من انتشار مشاكل الصحة السلوكية والعقلية مقارنة بعامّة السكان، ولا سيما اضطرابات الاكتئاب والقلق. تخضع نسبة صغيرة من المراهقين والشباب المصابين بالـ DS لانحدار حاد (يُعرف أيضًا باسم اضطراب متلازمة داون التفككي)، والذي ينطوي على فقدان المهارات والاستقلالية مقارنة بمستويات أدائهم السابقة. في الوقت الحالي، يعد سبب هذا الانخفاض غير معروف، على الرغم من أنه غالبًا ما يحدث بعد التعرض للضغوط العاطفية. حتى الآن لا يوجد علاج نهائي لهذا العرض.

يمكن أن يكون تشخيص مشاكل الصحة العقلية لدى الأفراد المصابين بالـ DS معقدًا بسبب وجود إعاقة ذهنية وصعوبات في التواصل وأعراض غير نمطية. لا ينبغي التقليل من تأثير الضغوطات النفسية، بما في ذلك التحولات في الإقامة أو المدرسة أو ترتيبات الرعاية، وحدث فاجعة ما، يجب أن يعتمد علاج المرض العقلي على إرشادات سريرية قياسية، ويظهر الأفراد المصابون بالـ DS استجابات إيجابية للتدخلات السلوكية والأدوية العقلية والعلاج النفسي.

- التطور العصبي:

متلازمة داون هي السبب الجيني الأكثر شيوعًا للإعاقة الذهنية، حيث تم تصنيف غالبية الأفراد المصابين بـ DS على أنهم يعانون من إعاقة خفيفة إلى متوسطة، يُظهر ملفهم الشخصي المعرفي نقاط القوة في التعلم المرئي، لكن نقاط الضعف في اللغة التعبيرية والذاكرة العامة اللفظية والذاكرة العرضية. ومع ذلك، هناك نطاق واسع في الوظيفة المعرفية، مع وجود اختلافات في معدل الذكاء واللغة والانتباه والذاكرة والقدرات الوظيفية. غالبًا ما يعاني الأفراد المصابون بمتلازمة داون من اضطراب طيف التوحد (~ 10-15 %) واضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط (ADHD؛ ~ 6 %) ويجب إجراء الفحوصات المناسبة لذلك.

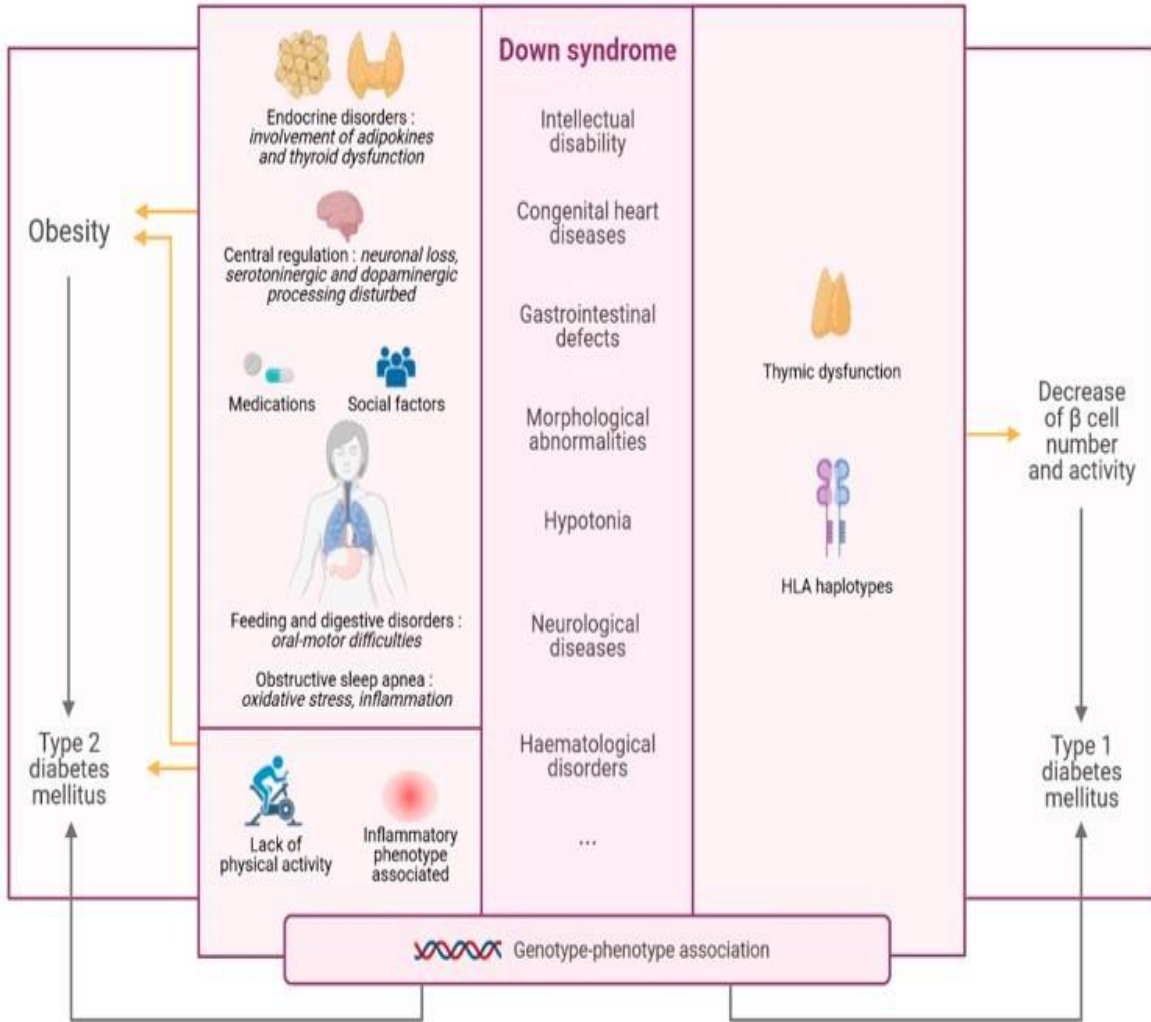
قد تختلف العروض التقديمية السريرية عن تلك الخاصة بعامّة السكان وقد تتطلب التقييمات بيانات من المتخصصين. يوصى بالعلاجات القياسية لاضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه، على الرغم من أنه يمكن أن يكون هناك استجابة أقل وضوحًا للأدوية المنشطة لدى الأفراد ذوي الإعاقة الذهنية مقارنة بمن لا يعانون من إعاقة ذهنية.

- DS والسمنة ومرض السكري

تعتبر السمنة أكثر انتشارًا في الأفراد المصابين بالـ DS أكثر من عموم السكان، هذا هو الحال أيضًا في الأفراد ذوي الإعاقات الذهنية غير المرتبطين بـ DS. من الصعب جدًا تحديد الأسباب الدقيقة التي تؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بالسمنة في DS. ومع ذلك، قد يكون ذلك جزئيًا بسبب انخفاض النشاط البدني والعادات الغذائية غير الصحية، بالإضافة إلى اضطرابات الغدد الصماء الموصوفة في مرضى DS.

على الرغم من ملاحظة انتشار مرض السكري بشكل أكبر في مجتمع DS، إلا أنه لا يوجد سوى عدد قليل من الدراسات التي تتناول العلاقة السببية بين مرض السكري وDS. من القضايا المهمة تحديد نوع مرض السكري لدى الأفراد المصابين بمرض السكري. تجادل بعض الدراسات لصالح T1DM، لكن البعض الآخر يدعم ارتباط DS مع T2DM / السمنة في سن مبكرة.

هذه الدراسات مجتمعة تثبت أن هناك صلة بين DS وأمراض التمثيل الغذائي، وخاصة السمنة ومرض السكري، فإن فهمنا لهذه العلاقة لا يزال محدودًا.



الشكل 5. يوضح الارتباط بين متلازمة داون وأمراض أخرى

- زيادة انتشار السمنة في DS

تستند معظم الدراسات حول هذه المسألة إلى مؤشر كتلة الجسم (BMI) الذي يشير إلى أن معدل زيادة الوزن والسمنة أعلى بمرتين إلى أربع مرات لدى البالغين والأطفال الذين يعانون من DS مقارنة بعامّة السكان. يعاني 33% إلى 71% من مرضى السمنة من السمنة. يبدو أن الجنس والعمر لهما تأثير في السمنة لدى الأفراد المصابين بالـ DS. يكون مؤشر كتلة الجسم أعلى عند الفتيات مقارنة بالأولاد في الأطفال الذين يعانون من متلازمة داون وأعلى في الشباب منه لدى البالغين.

يحدث التحول في منحنى مؤشر كتلة الجسم في سن 3 سنوات للفتيات و5 سنوات للفتيان، مع زيادة سريعة في مؤشر كتلة الجسم عند حوالي 14 سنة، تُظهر الإناث المصابات بـ DS مستويات أعلى من الدهون، ومستويات أقل من الكتلة الخالية من الدهون، تم تقييمها بواسطة قياس امتصاص الأشعة السينية ثنائي الطاقة (DEXA)، مقارنةً بالذكور مع DS.

إن نسبة الدهون في الجسم (PBF) التي تم قياسها بواسطة المقاومة الكهربائية الحيوية أعلى لدى الشباب الذين يعانون من DS. وفقاً لـ Osaili et al، يرتفع PBF في الأطفال والمرافقين من DS مقارنة بالذكور. عند البالغين، أظهرت دراسة عدم وجود فرق في نسبة السمنة بين الذكور والإناث الأفراد DS.

ومع ذلك في دراسة حديثة، لوحظ ارتفاع PBF في إناث الأطفال DS مقارنة بالذكور DS، ولكن لوحظ انتشار زيادة الوزن والسمنة، بناءً على مؤشر كتلة الجسم، لدى الذكور DS مما يشير إلى وجود تحيز محتمل في تحديد زيادة الوزن والسمنة في DS باستخدام مؤشر كتلة الجسم أو PBF كمنهجية.

- أجهزة المناعة وأمراض الدم:

إن الأفراد المصابون بالـ DS أكثر عرضة للإصابة بالعدوى، خاصة في الجهاز التنفسي. يجب التعرف على العدوى ومعالجتها على الفور 157. لا توجد موانع للتطعيمات، ويجب اتباع الجدول الزمني القياسي للطفولة. يُظهر الأفراد المصابون بالـ DS أيضًا استعدادًا للإصابة بأمراض المناعة الذاتية، وخاصة أمراض الاضطرابات الهضمية. يوصى باختبار مستويات الغلوبولين المناعي أ للأنسجة 2 transglutaminase إذا كانت أعراض الداء البطني موجودة، تم الإبلاغ أيضًا عن داء السكري من النوع الأول، والثعلبة البقعية، ومرض أديسون لدى الأفراد المصابين بالـ DS بمعدلات أعلى من عامة السكان.

يتعرض الأطفال المصابون بالـ DS لخطر متزايد بشكل ملحوظ للإصابة بسرطان الدم الحاد، مقارنة بالأطفال الذين ليس لديهم DS. يُلاحظ اضطراب التكاثر النخاعي العابر (TMD)، الذي يُشار إليه أيضًا باسم ابيضاض الدم العابر لدى مرضى داون، في 5-30% من الأفراد المصابين بـ DS قبل 3 أشهر من العمر، ويجب إجراء تعداد الدم والفيلم في غضون 3 أيام من الولادة لتمكين التعرف على هذا الاضطراب ومراقبته.

على الرغم من أن اضطرابات المفصل الفكي الصدغي عادة ما يشفى دون علاج في الأشهر القليلة الأولى من الحياة، إلا أنه يبدو أنها تزيد من خطر الإصابة بسرطان الدم بعمر 5 سنوات، وتشير التقديرات إلى أن 20-30% من الأفراد الذين يعانون من اضطرابات المفصل الفكي الصدغي سيصابون بسرطان الدم النخاعي.

6.4 جودة الحياة والاندماج مع المجتمع

البحث في نوعية حياة الأفراد الذين يعانون من DS محدود، على الرغم من أنه من المسلم به أن وصمة العار والمعايير الثقافية يمكن أن تكون حواجز أمام المشاركة النشطة للأفراد الذين يعانون من DS في المجتمع.

لكن إذا تم دعمهم بشكل كافٍ خلال حياتهم، يمكن للعديد من الأفراد الذين يعانون من DS أن يعيشوا بشكل مستقل إلى حد ما. تمت دراسة وجهات نظر أفراد الأسرة من الأفراد الذين يعانون من DS، ويمكن لمجموعات الدعم توفير بيانات قيمة، ويجب أن يكون الأفراد الذين لديهم مرضى داون في أسرهم على دراية بالمنظمات المحلية والوطنية.

يتم الآن تعليم الأطفال الذين يعانون من DS بشكل منتظم في المدارس العادية، وغالبًا مع دعم إضافي فردي أو احتياجات تعليمية خاصة محددة. يمكن لبعض الأطفال الذين لديهم DS أن يكتسبوا مزايا إضافية من حيث مهارات اللغة ومهارات القراءة والكتابة عند تعليمهم في فصول دراسية مدمجة بدلاً من فصول دراسية منفصلة إلى حد كبير، في حين أن البعض الآخر قد يحتاج إلى مدرسة متخصصة.

يتم توظيف العديد من مرضى داون وأصبحوا يبلغون مستويات عالية إلى حد ما من الرضا، وأصبح العديد منهم محترفين ناجحين، بما في ذلك الفنانين والمتحدثين والممثلين.

ومع ذلك هناك تفاوت بين عدد الأفراد الذين لديهم DS والذين يرغبون في العمل وأولئك الذين حصلوا على عمل. قد يحصل بعض المرضى على عمل تطوعي ويبدو أن هذا أكثر شيوعًا من عامة السكان البالغين. إن الافتراضات الثقافية والتخفيضات في الرعاية الاجتماعية والتعديلات غير الكافية في العمل يمكن أن تجعل من الصعب على الأفراد المصابين الحصول على عمل.

يمكن أن تتأثر جودة الحياة بالصحة البدنية، ويمكن لبرامج الفحص الاستباقي والتدخل المبكر أن تقلل من الأثر السلبي لدخول المستشفى لفترات طويلة واعتلال الصحة. يمكن أن يؤدي التعرف على مشاكل السمع والبصر وتصحيحها إلى تقليل التأثير السلبي على التواصل والتنمية. قد تساهم السمنة وتشوهات العمود الفقري العنقي والصعوبات العضلية في استبعاد الأفراد المصابين بالـ DS من النشاط البدني، في الولايات المتحدة يكون لدى الأطفال المصابين بالـ DS مستويات أقل من النشاط البدني مقارنة بأقرانهم. ومع ذلك، فإن الغالبية ستكون قادرة على المشاركة في برامج التمارين الرياضية إذا كانت متوفرة، والتي يمكن أن يكون لها تأثير إيجابي على الصحة والعافية.



صورة توضح اندماج مرضى متلازمة داون في المجتمع، حيث يقوم هذا المطعم بتوظيف عماله من المصابين بمتلازمة داون في خطوة إيجابية جيدة لدمجهم في حياة العامة.

بسبب التدهور المعرفي المبك، زادت احتياجات الدعم لدى العديد من البالغين المصابين بمرض DS مع تقدمهم في العمر. يعد الدعم الاستباقي الكافي، مع إعادة التقييم المنتظم للاحتياجات والخدمات المعدة لتوقع الإعاقات الوظيفية، أمرًا بالغ الأهمية لنوعية حياة مرضى داون.

7.1 العلاج قبل الولادة لتحسين الإدراك العصبي:

تم توفير اهتمام متزايد لاستخدام التشخيص قبل الولادة لـ DS كفرصة لتوفير العلاج قبل الولادة لتحسين الإدراك العصبي. يبدأ ضعف تكوين الخلايا العصبية لدى الأفراد المصابين بـ DS قبل الولادة وهو أحد العوامل العديدة التي تؤدي إلى تشوهات في نمو دماغ الجنين وشكله التي يمكن التعرف عليها في الثلث الثالث من الحمل بالموجات فوق الصوتية قبل الولادة وصور MR210. وبالتالي، يُفترض أن العلاج الذي بدأ في حياة الجنين أو حديثي الولادة المبكر سيكون له تأثير فعال أكثر.

حتى الآن، تم إجراء معظم التجارب التي تتطوي على علاج الجنين باستخدام نماذج الفئران مصابة بـ DS. تشمل العلاجات السابقة للولادة التي أدت إلى تحسن ما بعد الولادة في التعلم والسلوك العصبي في الفئران Ts65Dn الجرعات الفعالة في الأوعية (NAP) NAPVSIPQ و (SAL) SALLRSIPA، ومكملات الكولين الغذائية للأم، وتنشيط DYRK1A.

على سبيل المثال، أدى العلاج السابق للولادة باستخدام مثبط DYRK1A EGCG، التي تعبر كل من حواجز المشيمة والدم والدماغ في الفئران، إلى تحسين بعض جوانب العيوب المورفولوجية في الجمجمة عند الفئران Ts65Dn.

علاوة على ذلك، فإن الإعطاء الفموي لمثبط DYRK1A الجديد ALGERNON (جيل متغير من الخلايا العصبية) للحامل Ts1Cje من اليوم الجنيني 10 (E10) إلى E15 يحسن تكوين الخلايا العصبية وتكوين القشرة والأداء السلوكي لصغارهم، ربما عن طريق تعزيز تكاثر الخلايا الجذعية العصبية.

تم تحديد أهداف علاجية محتملة أخرى من دراسات نماذج الفئران. على سبيل المثال، يتم عكس خلل الميتوكوندريا في الخلايا الليفية من الأجنة البشرية مع DS عن طريق تنشيط مسار $PGC1\alpha$ باستخدام الميتفورمين. تنخفض مستويات mRNA والبروتين في $PGC1\alpha$ بشكل ملحوظ في الخلايا الليفية من الأجنة المصابة بـ DS، وزاد العلاج بالميتفورمين من استهلاك الأكسجين وتركيز ATP الخلوي، وتحسين نشاط الجهاز التنفسي، وزيادة إمكانات غشاء الميتوكوندريا وعكس تشوهات البنية التحتية للميتوكوندريا في هذه الخلايا.

يملك Metformin بالفعل موافقة تنظيمية من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج سكري الحمل لدى الأمهات، لذا فإن استخدامه في التجارب السريرية على النساء الحوامل اللواتي يحملن أجنة مصابة بـ DS قد يواجه عقبات تنظيمية أقل.

أظهرت الدراسات التي أجريت على نماذج الفئران الخاصة بـ DS أيضًا أن العلاج قبل الولادة باستخدام مثبط امتصاص السيروتونين الانتقائي فلوكستين يعيد تكوين الخلايا العصبية في الحصين والاتصال، وعدد الخلايا الحبيبية وأنماط التفرع، ووظائف الذاكرة المعتمدة على الحصين.

في تجربة سريرية لجرعات عالية من فلوكستين في النساء الحوامل (بدون اضطرابات نفسية) جارية في جامعة تكساس (الولايات المتحدة الأمريكية)، على الرغم من عدم وجود معلومات حول التجربة متاحة للجمهور. ومع

ذلك، فإن استخدام فلوكستين في الثلث الأول من الحمل قد يكون له آثار ضارة، مثل زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب الخلقية والتشوهات الأخرى.

يُظهر Apigenin وهو فلافون طبيعي موجود في الحمضيات والخضروات الورقية الخضراء، كعلاج واعد أيضاً في تقليل الإجهاد التأكسدي وتحسين القدرة التأكسدية الكلية في الخلايا البشرية من الأجنة المصابة بالثلث الصبغي 21، وكذلك تحسين بعض السلوكيات عند حديثي الولادة والبالغين Ts1Cje الفئران المعالجة قبل الولادة.

إن التعرف على إمكانيات تحسين نمو دماغ الجنين، واختبار عدد متزايد من المركبات للاستخدام النهائي في التجارب السريرية، يجعل هذا وقتاً مثيراً للغاية في أبحاث DS، على الرغم من أنه لا يمكن تقديم توصيات للمكملات بسبب قلة الأدلة المثبتة.

الجدول: يوضح مقارنة آثار العلاج في مرحلة ما قبل الولادة والبالغين في أوقات مختلفة الأطر الزمنية

8.1 نظرة عامة

على الرغم من أن حياة مرضى متلازمة داون قد تحسنت كثيراً من خلال تطور الرعاية الطبية وفوائد التغييرات المجتمعية، لا يوجد علاج لـ DS في الوقت الحالي يعتمد على الفهم الحالي للفيزيولوجيا المرضية الجزيئية لهذا المرض، لذلك وبهدف تصميم علاجات فعالة، هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتحسين فهم بيولوجيا كل عرض وخاصية للمتلازمة.

يعد فهم مساهمة التباين الجيني في الخصائص المظهرية المختلفة والمتغيرة وتظاهرات DS هدفًا مهمًا يمكن تحقيقه من خلال تسلسل الجينوم لآلاف الأفراد مع DS، وربط التباين الجيني بالتوصيف الظاهري المفصل لكل فرد. يعتمد هذا الجهد على الفرضية المعقولة القائلة بأن الاختلافات الجينية هي محددات رئيسية للاختلاف الظاهري الشامل.

يجب استخدام النماذج التجريبية، مثل الفئران والكائنات الحية الأخرى، لدراسة الدماغ والأعضاء الأخرى في مراحل التطور المختلفة. إن التقدم في تقنيات الخلية الواحدة التي تمكن من دراسة الجينوم، والنسخة، وتعديلات الهيستون، واتصالات الكروماتين ومستويات البروتين في الخلايا الفردية ستوفر بالتأكيد نظرة ثاقبة للآليات الخلوية لمسارات النمو المتغيرة في DS وتأثير تشكيل الكروماتين على خلل التنظيم من التعبير الجيني.

قد تؤدي الجهود التجريبية لتعديل التعبير غير المنظم للجينات على HSA والكروموسومات الأخرى إلى أساليب علاجية جديدة يجب استكشافها بشكل أكبر. على سبيل المثال قد ينفذ الكبح التجريبي لمناطق الكروموسومات الكبيرة عن طريق إدخال مستحيب تعطيل كروموسوم X XIST على نسخة واحدة من HSA21، أو كبح أحد الأليالات الثلاثة لـ HMG1 أو DYRK1A أو APP، إلى انقاز بعض الخصائص المظهرية لـ DS.

إن الظهور المبكر لمرض الزهايمر عند الأفراد المصابين بالـ DS مشابه وراثيًا لبعض أشكال مرض الزهايمر الصبغي الجسدي السائد، ومسار الأميلويد متورط بشدة في علم أمراض الزهايمر بسبب التضاعف الثلاثي لـ APP. لذلك، يجب تجربة الأدوية التي تستهدف الأميلويد على الأفراد المصابين بالـ DS، لأنهم معرضون لخطر كبير للإصابة بمرض الزهايمر المبكر، ويفضل قبل ظهور أي أعراض من أجل منع أو تأخير ظهور الزهايمر.

لقد ثبت أن التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني لرواسب الأميلويد أو تاو في الدماغ أو مقاييس نسب الببتيد A β في السائل النخاعي هي مؤشرات حيوية مجدية لتقسيم المرضى إلى طبقات، في حين أن مستويات البلازما لعلامات التتسك العصبي تبشر بالخير كواسمات حيوية بهدف توضيح الاستجابة للعلاج.

إن الدراسات الجماعية الطولية والقائمة على السكان والتي تتبع الأفراد المصابين بالـ DS ستكون مفيدة في زيادة فهم الحالات الطبية المتزامنة، والمواقف العائلية، والإنجاز التعليمي، والخبرات الفردية، والنجاحات المجتمعية الموجودة الآن للأفراد المصابين بالـ DS. توفر الأساليب التحليلية المتطورة بشكل متزايد جنبًا إلى جنب مع النماذج الجينية المحسنة الأمل في المزيد من ترجمة العلاجات الواعدة.

9.1 الخاتمة

متلازمة داون اضطراب وراثي يسببه الانقسام غير الطبيعي في الخلايا مما يؤدي إلى زيادة النسخ الكلي أو الجزئي في الكروموسوم 21. وتسبب هذه المادة الوراثية الزائدة تغيرات النمو والملامح الجسدية التي تتسم بها متلازمة داون.

تتفاوت متلازمة داون في حدتها بين المصابين بها، مما يتسبب في إعاقة ذهنية وتأخرًا في النمو مدى الحياة. كما تعد أشهر اضطراب الكروموسومات الوراثية وتسبب إعاقات التعلم لدى الأطفال. كما أنها كثيرًا ما تسبب حالات شذوذ طبية أخرى، ومنها اضطرابات القلب والجهاز الهضمي.

فهم متلازمة داون فهمًا جيدًا والتدخلات المبكرة يمكن أن يعمل على تحسين نوعية حياة الأطفال والبالغين المصابين بهذا الاضطراب بدرجة كبيرة وأن تساعد على عيش حياة حافلة بالإنجازات.

1. Down syndrome

- I. Down JLH Observations on an ethnic classification of idiots. Lond. Hosp. Rep3, 259–262 (1866).
- II. Hasle H, Clemmensen IH & Mikkelsen M Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. Lancet 355, 165–169 (2000). [PubMed: 10675114]
- III. LeJeune J, Gautier M & Turpin R Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children [French]. C. R. Hebd. Seances. Acad. Sci 248, 1721–1722 (1959). This study is the first description of the chromosomal abnormality in DS.
- IV. Davisson MT, Schmidt C & Akeson EC Segmental trisomy of murine chromosome 16: a new model system for studying Down syndrome. Prog. Clin. Biol. Res 360, 263–280 (1990). [PubMed: 2147289]
- V. Hattori M et al. The DNA sequence of human chromosome 21. Nature 405, 311–319 (2000). [PubMed: 10830953] A landmark paper on the sequencing of the long arm of HSA21.
- VI. Antonarakis SE Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. Nat. Rev. Genet 18, 147–163 (2017). [PubMed: 28029161]
- VII. Herault Y et al. Rodent models in Down syndrome research: impact and future opportunities. Dis. Model. Mech 10, 1165–1186 (2017). [PubMed: 28993310]
- VIII. Chen XQ & Mobley WC Exploring the pathogenesis of Alzheimer disease in basal forebrain cholinergic neurons: converging insights from alternative hypotheses. Front. Neurosci 13, 446 (2019). [PubMed: 31133787]
- IX. Reeves RH et al. Paving the way for therapy: the Second International Conference of the Trisomy 21 Research Society. Mol. Syndromol 9, 279–286 (2019). [PubMed: 30800043]
- X. de Graaf G, Buckley F & Skotko B People living with Down syndrome in the USA: births and population. Down Syndrome Education International <https://dsuri.net/us-population-factsheet> (2019).

2. Metabolic Diseases and Down Syndrome: How Are They Linked Together

- a. Lakovschek, I.C.; Streubel, B.; Ulm, B. Natural outcome of trisomy 13, trisomy 18, and triploidy after prenatal diagnosis. Am. J. Med. Genet. Part A 2011, 155, 2626–2633. [CrossRef]
- II. Epstein, C.J. Developmental genetics. Cell. Mol. Life Sci. 1986, 42, 1117–1128. [CrossRef] [PubMed]
- III. Al-Alaiyan, S.; Al-Omran, H.; Kattan, H.; Sakati, N.; Nyhan, W.L. Down Syndrome and Recurrent Abortions Resulting from
 - a. Robertsonian Translocation 21q21q. Ann. Saudi Med. 1995, 15, 391–392. [CrossRef]
- IV. Petersen, M.B.; Adelsberger, P.A.; Schinzel, A.A.; Hinkel, G.K.; Antonarakis, S.E. Down Syndrome Due to De Novo Robertsonian
 - a. Translocation t(14q;21q): DNA Polymorphism Analysis Suggests That the Origin of the Extra 21q Is Maternal. Am. J. Hum. Genet. 1991, 49, 536–529. [PubMed]
- V. Antonarakis, S.E.; Skotko, B.G.; Rafii, M.S.; Strydom, A.; Pape, S.E.; Bianchi, D.W.; Sherman, S.L.; Reeves, R.H. Down syndrome.

- a. Nat. Rev. Dis. Prim. 2020, 6, 1–20. [CrossRef]
- VI. Epstein, C.J. Down’s syndrome: Critical genes in a critical region. Nat. Cell Biol. 2006, 441, 582–583. [CrossRef]
- VII. Yahya-Graison, E.A.; Aubert, J.; Dauphinot, L.; Rivals, I.; Prieur, M.; Golfier, G.; Rossier, J.; Personnaz, L.; Créau, N.; Bléhaut, H.;
 - a. et al. Classification of Human Chromosome 21 Gene-Expression Variations in Down Syndrome: Impact on Disease Phenotypes.
 - b. Am. J. Hum. Genet. 2007, 81, 475–491. [CrossRef]
- VIII. Delabar, J.-M.; Theophile, D.; Rahmani, Z.; Chettouh, Z.; Blouin, J.-L.; Prieur, M.; Noel, B.; Sinet, P.-M. Molecular Mapping of
 - a. Twenty-Four Features of Down Syndrome on Chromosome 21. Eur. J. Hum. Genet. 1993, 1, 114–124. [CrossRef] [PubMed]
- IX. Olson, L.E.; Richtsmeier, J.T.; Leszl, J.; Reeves, R.H. A Chromosome 21 Critical Region Does Not Cause Specific Down Syndrome
 - a. Phenotypes. Science 2004, 306, 687–690. [CrossRef]
- X. Antonarakis, S.E.; Lyle, R.; Dermitzakis, E.T.; Reymond, A.; Deutsch, S. Chromosome 21 and Down syndrome: From genomics to
 - a. pathophysiology. Nat. Rev. Genet. 2004, 5, 725–738. [CrossRef] [PubMed]
- XI. Hervé, B.; Coussement, A.; Gilbert, T.; Dumont, F.; Jacques, S.; Cuisset, L.; Chicard, M.; Hizem, S.; Bourdoncle, P.; Letourneur, F.;
 - a. et al. Aneuploidy: The impact of chromosome imbalance on nuclear organization and overall genome expression. Clin. Genet.
 - b. 2016 .48–35 ,90 ,[CrossRef] [PubMed]
- XII. Wiseman, F.K.; Alford, K.A.; Tybulewicz, V.L.; Fisher, E.M. Down syndrome—Recent progress and future prospects. Hum. Mol.
 - a. Genet. 2009, 18, R75–R83. [CrossRef] [PubMed]
- XIII. Ofei, F. Obesity—A Preventable Disease. Ghana Med. J. 2005, 39, 98–101. [PubMed]

3. Noninvasive prenatal testing creates an opportunity for antenatal treatment of Down syndrome