به نام خداوند بخشنده و بخشایشگر

آناکسی تلازتکتازی

نام استاد: دکتر اسلامی

اعضای گروه: پایا شکیبی، غزال نظری

سکشن: ۱۰:۱۵-۱۲:۴۵

دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی

مقدمه

آتاکسی-تلانژکتازی (A-T) نوعی اختلال اتوزومی مغلوب، پیچیده و چند سیستمی است که با نقص عصبی پیشرفته، آتاکسی مخچه، نقص سیستم ایمنی متغیر با حساسیت به عفونتهای ریوی، حساسیت در بلوغ اندام، حساسیت در برابر اشعه ایکس و تلانژکتازی چشم و پوست و استعداد ابتلا به بیماری بدخیم ظاهر می‌شود. این بیماری از نظر ژنتیکی و بالینی ناهمگن است، همانطور

که با وجود ۴ گروه مکمل (A, C, D, E) نشان داده شده است.

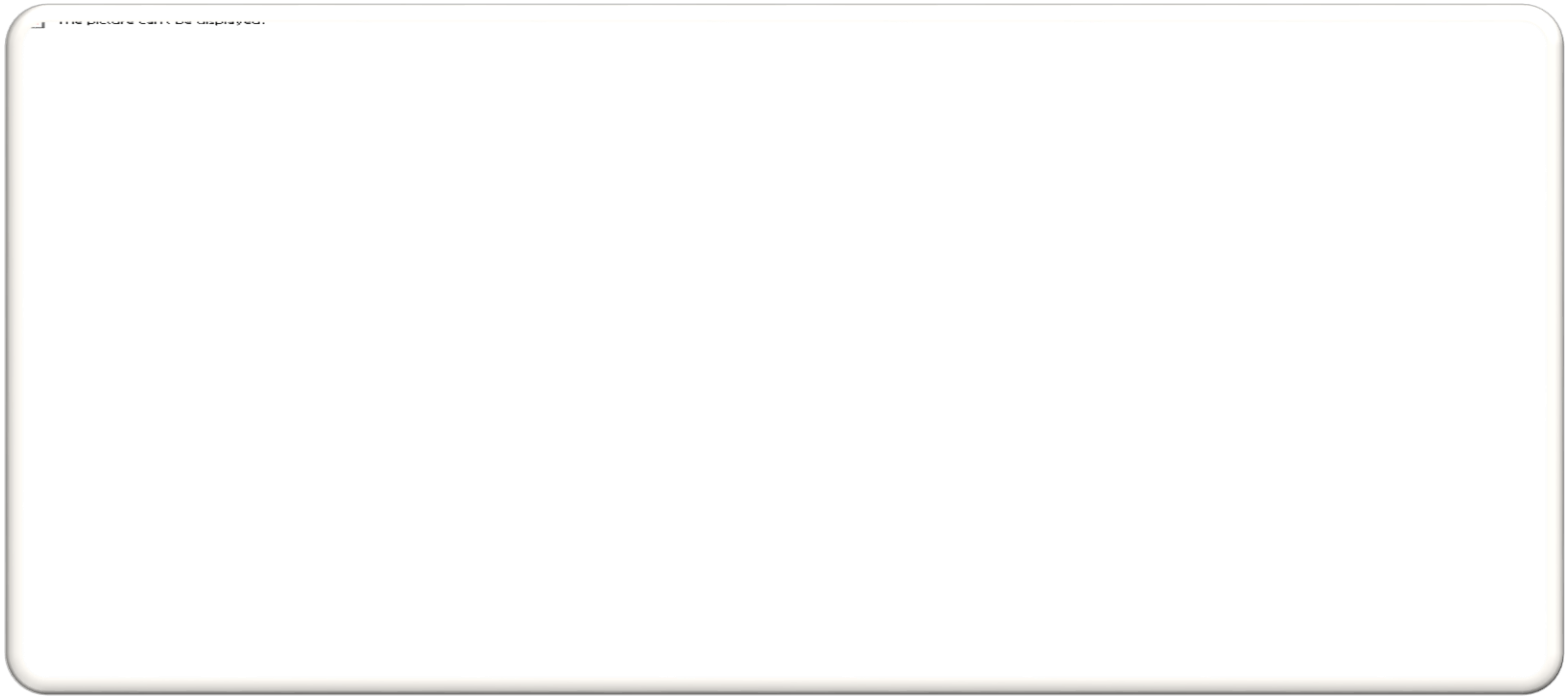
بیماری آتاکسی تلانژکتاری

در مبتلایان به آتاکسی-تلانژکتازی، آتاکسی پیش‌رونده معمولاً در دوران نوزادی ایجاد می‌شود و ممکن است در ابتدا با تاب خوردن غیرطبیعی سر و تنه مشخص شود. با پیشرفت بیماری، این شرایط منجر به عدم توانایی در راه رفتن (جابه‌جایی) در اواخر کودکی یا نوجوانی می‌شود. آتاکسی اغلب با مشکل در تکلم (دیس‌آرتریا)، آب ریزش و اختلال در هماهنگی برخی حرکات چشم، از جمله وقوع حرکات غیرارادی، سریع و موزون چشم (نوسانات) هنگام تلاش برای تمرکز بر روی اشیاء خاصی همراه است. همچنین، کودکان مبتلا ممکن است دچار حالت خمیده و غیرمعمول و حرکات نامنظم، سریع و تند شوند که ممکن است همراه با حرکات نسبتاً آهسته و خزنده (کورئوآنتتوز) رخ دهد. علاوه بر این، تلانژکتازی ممکن است در اواسط کودکی ایجاد شود که اغلب در مناطقی از پوست که بیشتر در معرض نور مستقیم آفتاب هستند، مانند پل بینی، گوش‌ها و نواحی خاصی از اندام‌ها و همچنین غشاهای مخاطی چشم ظاهر می‌شوند.

آتاکسی-تلانژکتازی به‌عنوان یک صفت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد. این اختلال در اثر جهش کروموزوم(q)(آتاکسی-تلانژکتازی جهش یافته) است که روی بازوی بلند ATM ژن معروف به تولید آنزیمی را که در تقسیم ATM نقشه برداری شده است. ژن (11q22-23) شماره ۱۱ سلولی در پی آسیب دی‌ان‌ای نقش دارد را رمزگذاری و کنترل می‌کند.

علائم بیماری

علائم اولیه آتاکسی-تلانژکتازی باعث کاهش هماهنگی عضلات می‌شود که معمولاً در کودک هنگام شروع به راه رفتن قابل رؤیت است. هماهنگی (به‌ویژه در ناحیه سر و گردن) دچار اختلال می‌شود و انقباض غیرارادی عضلات ممکن است رخ دهد. در بیشتر موارد، عملکرد ذهنی تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد و اکثر کودکان از هوش طبیعی یا حتی بیش از حد متوسط برخوردارند. تلانژکتازی (رگ‌های خونی گشاد شده قابل رؤیت) معمولاً بین ۳ تا ۶ سالگی در چشم شروع می‌شود (چشم‌ها خون‌آلود به‌نظر می‌رسند)، اگرچه ممکن است زودتر اتفاق بیفتد. این تغییر رنگ ممکن است به پلک‌ها، گوش‌ها، صورت، سقف دهان و احتمالاً سایر نواحی بدن گسترش یابد. پلک زدن و حرکات سریع چشم و چرخش سر ممکن است به‌تدریج ایجاد شود.



شکل ۱.

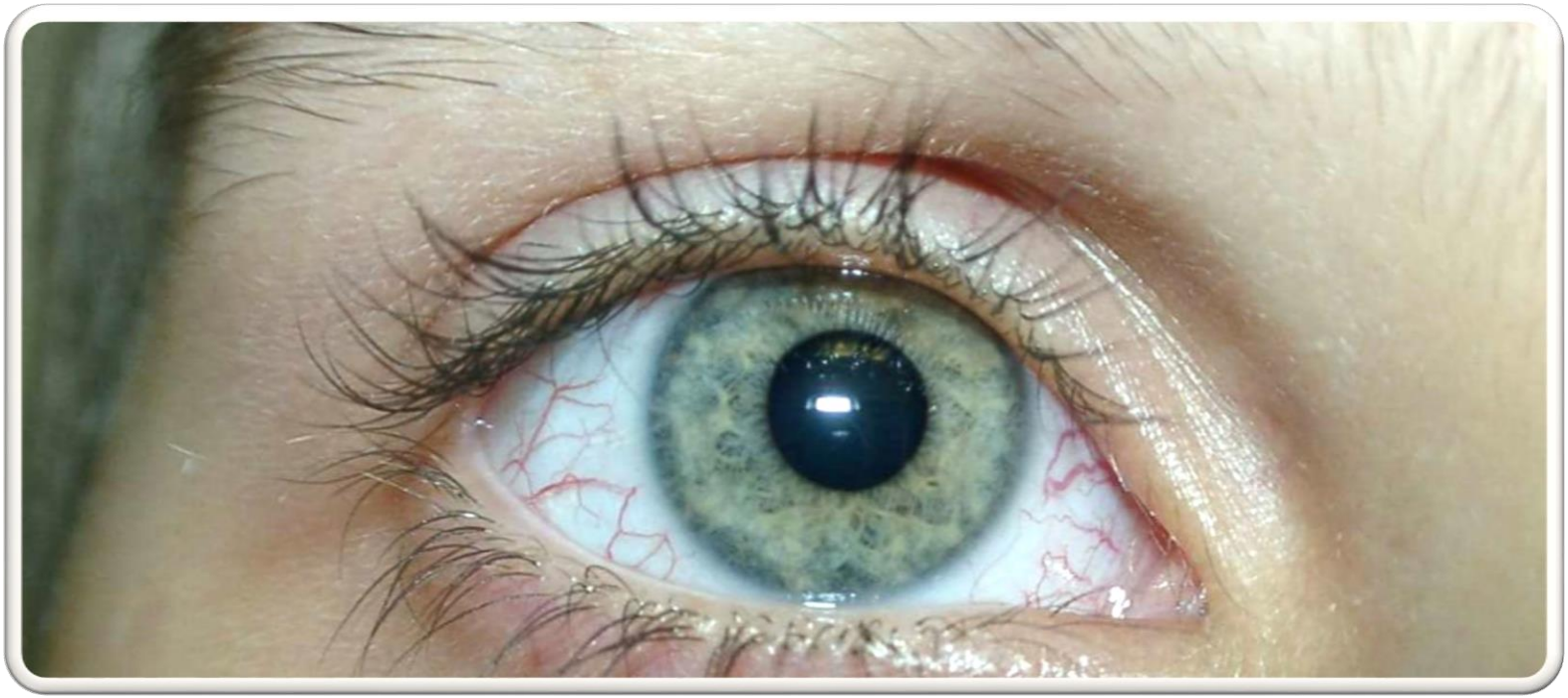
صورت پسری مبتلا به آتاکسی-تلانژکتازی. به‌نظر تلانژکتازی چشمی

خونریزی گاه‌به‌گاه بینی نیز ممکن است رخ دهد. آدنوئیدها، لوزه‌ها و غدد لنفاوی محیطی ممکن است به‌طور غیرطبیعی رشد کرده و یا قادر به رشد کردن نباشند. هماهنگی عضلات ممکن است به‌تدریج مختل شده و باعث ایجاد رفلاکس‌های ضعیف سرفه و مشکلات بلع، تنفس، آب‌ریزش و خفگی شود. تکلم نامرتب و حرکات متنوع مانند پیچ و تاب خوردن و تیک‌های عصبی نیز ممکن است رؤیت شوند. تاخیر در رشد می‌تواند با کمبود هورمون رشد ارتباط داشته باشد. پیری زودرس تقریباً در ۹۰٪ افراد مبتلا اتفاق می‌افتد و مشخصه آن موهایی خاکستری با پوستی خشک، نازک، پر چین و چروک و یا رنگ و رورفته در دوران بلوغ است. انواع دیگر مشکلات پوستی یا مویی نیز ممکن است در برخی موارد ایجاد شود. ناهنجاری‌های غدد تولیدکننده هورمون‌ها (غدد درون ریز) ممکن است با رشد جنسی ناقص در مردان و زنان همراه باشد.

به‌علت اختلال در پاسخ ایمنی، افراد مبتلا ممکن است مستعد ابتلا به عفونت‌های سینوسی و یا ریوی مزمن، موارد مکرر و ذات‌الریه و برونشیت مزمن باشند.

افراد مبتلا به این اختلال ممکن است تحت تاثیر شیوع بالای سرطان و لنفوم (سرطان لنف) قرار گیرند که معمولاً از اوایل بزرگسالی شروع می‌شود. تقریباً از هر ۳ فرد مبتلا، یک نفر دچار سرطان می‌شود؛ معمولاً برخی از سرطان‌های بدخیم، به‌ویژه سیستم لنفاوی یا خون. قرار گرفتن در معرض اشعه ایکس باعث ایجاد تومورهای احتمالی می‌شود، علاوه بر این، به‌نظر می‌رسد افرادی که حامل ژن آتاکسی-تلانژکتازی هستند نیز خطر بالایی در مواجهه با سرطان دارند. افراد نزدیک به مبتلایان آتاکسی-تلانژکتازی ممکن است در معرض خطر بیشتری به ابتلا به انواع خاصی از سرطان در مقایسه با افراد عادی باشند.

در برخی موارد ممکن است نوع خفیفی از دیابت وجود داشته باشد. دیابت شیرین بیماری است که در آن ترشح ناکافی هورمون انسولین مشاهده می‌شود. علائم اولیه ممکن است شامل افزایش غیرطبیعی تشنگی و دفع ادرار (پلی‌دیپسی و پلی‌اوری)، کاهش وزن، کم‌اشتهایی و خستگی باشد.



شکل۲ .

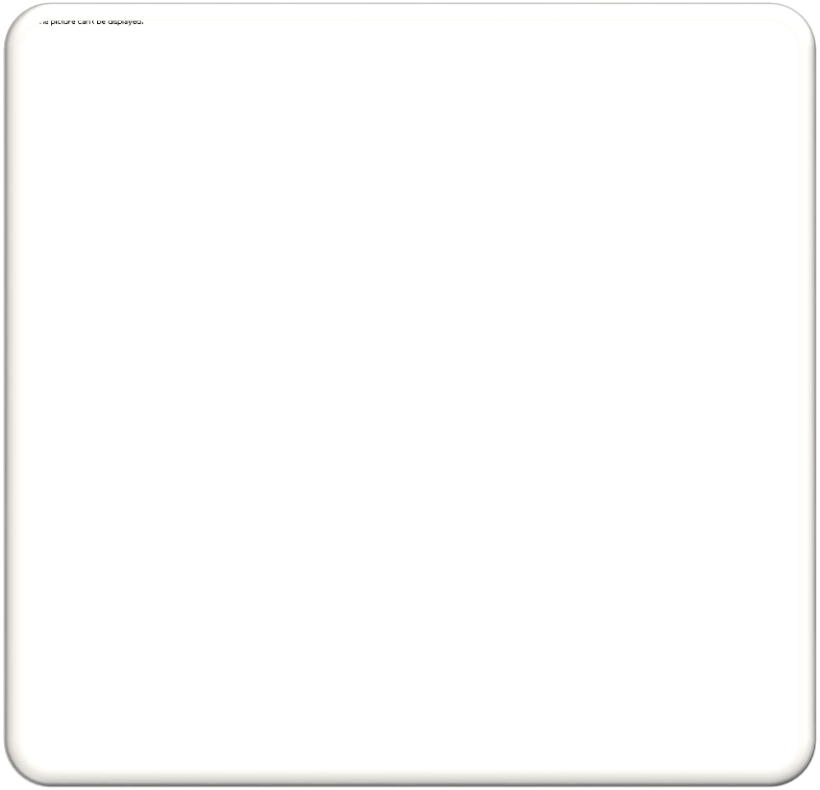
نمای نزدیک تلانژکتازی پیشرفته ملتحمه پیازی

عوامل

آتاکسی-تلانژکتازی یک صفت اتوزومی مغلوب است. بیماری‌های ژنتیکی توسط دو ژن تعیین می‌شوند: یکی از ژن‌ها از پدر و دیگری از مادر دریافت می‌شود. اختلالات ژنتیکی مغلوب هنگامی رخ می‌دهد که فردی ژن غیرطبیعی یکسان را برای همان صفت از هر یک از والدین به ارث ببرد. اگر فردی یک ژن طبیعی و یک ژن برای بیماری دریافت کند، فرد ناقل بیماری خواهد بود، اما معمولاً علائمی نشان نمی‌دهد. خطر ابتلا برای دو والد ناقل برای انتقال دو ژن معیوب و بنابراین داشتن فرزندی مبتلا، برای هر بارداری ۲۵٪ است. خطر داشتن فرزندی که همانند والدین ناقل باشد، با هر بارداری، ۵۰٪ است و احتمال اینکه کودک از هر دو والد ژن طبیعی دریافت کرده و از نظر ژنتیکی برای این ویژگی خاص طبیعی باشد، ۲۵٪ است.

ژن ایجادکننده بیماری آتاکسی-تلانژکتازی، معروف به ژن ATM، روی بازوی بلند (q) کروموزوم ۱۱ قرار دارد. کروموزوم‌ها در هسته همه سلول‌های بدن یافت می‌شوند. آنها خصوصیات ژنتیکی هر فرد را دارند. جفت‌های کروموزوم‌های انسانی از شماره ۱ تا ۲۲، با جفت نابرابر کروموزوم بیست و سوم Y و X برای مردان و جفت برابر کروموزوم X برای زنان، شماره‌گذاری می‌شوند. هر کروموزوم یک بازوی کوتاه دارد که با حرف p مشخص شده و یک بازوی بلند که با حرف q مشخص می‌شود. کروموزوم‌ها مجدد به باندهایی تقسیم می‌شوند که شماره گذاری می‌شوند.

محققان تشخیص داده‌اند که ژن ATMپروتئینی را رمزگذاری می‌کند که پس از آسیب دیدن دی‌ان‌ای در تنظیم سلول نقش دارد. (دی‌ان‌ای یا دئوکسی ریبو نوکلئیک اسید ناقل کد ژنتیکی است.) پروتئینی که به‌نام ATMشناخته می‌شود، یک آنزیم (پروتئین کیناز) است که معمولاً با تحریک تجمع یک پروتئین (p53) به آسیب دی‌ان‌ای پاسخ می‌دهد که از تقسیم سلول‌ها جلوگیری می‌کند (پروتئین مهارکننده تومور). با این حال، در افراد مبتلا به آتاکسی-تلانژکتازی، جهش ژن ATM، باعث عدم وجود یا نقص پروتئین ATM و تاخیر در تجمع پروتئین p53 می‌شود. در نتیجه، سلول‌هایی با دی‌ان‌ای آسیب دیده بدون ترمیم مناسب دی‌ان‌ای خود به تکثیر ادامه می‌دهند و باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان می‌شوند. تصور می‌شود تقریباً نیمی از سرطان‌های انسانی با ناهنجاری‌های موثر بر فعالیت پروتئین سرکوبگر تومور p53 مشخص شود. قرار گرفتن در معرض تشعشعات یونیزه کننده (مانند اشعه ایکس) به‌طور معمول فعالیت هدایت شده توسط p53 را در ATMافزایش می‌دهد. با این حال، در افراد مبتلا به آتاکسی-تلانژکتازی، کمبود فعالیت پروتئین ATMمنجر به حساسیت شدید به چنین اشعه‌هایی شود.



شکل ۳. **MRI**

قفسه سینه نشان دهنده ضایعه هایپراینتنس در میان‌سینه سمت راست مربوط به سرطان لنف است

درمان / مدیریت

مدیریت بیماران مبتلا به این بیماری به یک تیم چندرشته‌ای احتیاج دارد، زیرا این بیماری با طیف گسترده‌ای از علائم ظاهر می‌شود. روش درمانی خاصی برای این بیماری هنوز در دسترس نیست. بنابراین، پرداختن به علائم خاص مرتبط با بیماری و نظارت برای جلوگیری از عوارض احتمالی بسیار مهم است.

علائم عصبی

آتاکسی و سایر علائم عصبی می‌تواند زندگی روزمره بیماران را به‌شدت تحت تاثیر قرار دهد. فیزیوتراپی و ارزیابی منظم برای کمک‌های احتمالی که ممکن است الزامی باشند بسیار مهم است. یکی از اهداف اصلی این ارزیابی‌ها باید جلوگیری از عوارضی مانند زمین خوردن باشد. کودکان معمولاً به‌دلیل نقص حرکتی و شناختی به حمایت در مدرسه نیاز دارند.

سرطان و حساسیت پرتویی

نظارت مناسب بر سرطان پستان و تخمدان می‌تواند نجات دهنده باشد. نمی‌توان از تومورهای خونی جلوگیری کرد، اما نظارت منظم می‌تواند تشخیص زودرس را امکان‌پذیر سازد. درمان این تومورها با بهترین استاندارد مراقبت متفاوت نیست. به‌دلیل حساسیت پرتویی این بیماران باید مراقبت‌های ویژه‌ای انجام شود.

بیماری‌های دستگاه ایمنی

در صورت لزوم، درمان عفونت‌های مکرر و تجویز آنتی بیوتیک می‌تواند باعث افزایش طول عمر در بیماران مبتلا به آتاکسی-تلانژکتازی شود. ایمونوگلوبین وریدی نیز به‌عنوان گزینه‌ای مناسب برای این بیماران به‌حساب می‌آید. درحالیکه واکسیناسیون غیرفعال در بیماران مبتلا با عوارض همراه نیست، اما ممکن است واکسن‌های زنده منع مصرف شوند، به‌خصوص در حضور تعداد کم
سلول‌های T.

درمان‌های آینده

آنتی اکسیدان، ضدحس مورفولینو الیگونوکلئوتیدها (AMO) آنتی بیوتیک‌های آمینوگلیکوزید، که می‌توانند بر عملکرد پروتئین ATM تاثیر بگذارند و همچنین مولکول‌های مختلف کوچکی که ژن ATM را هدف قرار می‌دهند تا تومورزایی را برطرف کنند، آزمایش شده‌اند.اکثر این رویکردهای درمانی جدید هنوز تحت بررسی است. آزمایش‌های درمانی برای آزمایش اثربخشی درمان داروی دگزامتازون از طریق روش‌های نوین تحویل در سلول‌های اتولوگ قرمز خون بارگذاری شده با دگزامتازون بیماران ادامه دارد.

اپیدمیولوژی و پیش‌آگهی

میزان بروز آتاکسی-تلانژکتازی از ۱ مورد در هر ۴۰ هزار نفر تا ۱ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر متغیر است. در برخی از جوامع، این بیماری تا ۱ مورد در هر ۳۰۰ هزار نفر نادر است. در ایالت متحده حدود ۱٪ از افراد ناقل جهش در ژن ATM هستند. نر و ماده به‌طور مساوی تحت تاثیر آتاکسی-تلانژکتازی قرار می‌گیرند. آتاکسی-تلانژکتازی بعد از آتاکسی فریدریش دومین آتاکسی رایج اتوزومی مغلوب در کودکان است، اما شایع ترین آتاکسی ژنتیکی در شروع دهه اول است. اثر بنیانگذار قابل توجهی درمیان جمعیت‌های مختلف، به‌ویژه جامعه یهودیان شمال آفریقا گزارش شده است.

در این بیماران بقای کلی، بوسیله مراقبت و غربالگری دقیق، که امکان پیشگیری از عود عفونت و شناسایی زودرس تومورها را فراهم می‌سازد، بسیار تحت تاثیر قرار می‌گیرد. معمولاً بیماران مبتلا به فرم کلاسیک آتاکسی-تلانژکتازی می‌توانند به اوایل بزرگسالی برسند. اشکال ملایم تر و انواع آغاز شونده در بزرگسالی این بیماری به‌طور قابل توجهی طول عمر بیشتری دارند. متوسط سن بقا بین ۱۹-۲۵ سال با تنوع گسترده در دو گروه بزرگ گزارش شده است. اشکال غیر معمول بیماری معمولاً با فنوتیپ خفیف‌تر و امید به زندگی بسیار طولانی‌تر مشاهده می‌شود.

مشاهده رگ های خونی در چشم بیماران آتاکسی تلانژکتازی

عروق عنکبوتی در بیماران آتاکسی-تلانژکتازی

منابع

https://emedicine.medscape.com/article/1113394-overview
https://rarediseases.org/rare-diseases/ataxia-telangiectasia/
https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0543-7
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519542/