

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

نام اعضا گروه: پریسا تسبیحی – مهسا حکم آبادی

نام استاد: سرکار خانم دکتر اسلامی

موضوع: بیماری NTD



طبقه بندی نقایص تولد

۱) ناهنجاری های منفرد

- بدشکلی
- ازهم گسیختگی
- بدریختی
- دیسپلازی

۲) ناهنجاری های چندگانه

- توالی
- سندروم
- همراهی



علل ایجاد ناهنجاری های مادرزادی

(۱) ژنتیکی

- کروموزومی
- تک ژنی
- چند عاملی

(۲) محیطی

- داروها و مواد شیمیایی
- عفونت ها
- بیماری های مادر
- عوامل فیزیکی
- ناشناخته



NTDs (NEURAL TUBE DEFECTS)

سیستم عصبی مرکزی (CNS) اولین سیستمی است که در دوران جنینی تکامل می یابد و نقایص لوله عصبی (NTDs) شایعترین نقص سیستم عصبی مرکزی هستند. این نقایص ناشی از اشکال در بسته شدن لوله عصبی بین هفته سوم و چهارم تکامل جنینی و از علل مرده زایی، مرگ و میر نوزادان و معلولیت‌های شدید مادام العمر هستند. نقص لوله عصبی پس از نقایص قلبی شایعترین ناهنجاری مادرزادی و انسیدانس آن ۲-۱/۴ در ۱۰۰۰ تولد زنده است. نقص مادر زادی لوله عصبی (NTDs) یکی از نقایص هنگام تولد می باشد که در این بیماری شکاف در ستون فقرات یا جمجمه از ابتدای تولد فرد همراه او باقی می ماند. این اختلال در ماه اول بارداری رخ می دهد؛ پیش از آنکه مادر متوجه بارداری خود شده باشد. هفته سوم بارداری بنام لایه زایی، سلولهای تخصصی در قسمت پشتی جنین شروع به تغییر شکل داده و لوله عصبی را تشکیل می دهند.

نقص لوله عصبی یکی از شایعترین بیماری مادرزادی می باشد که سالانه بیش از ۳۰۰۰۰۰ زایمان در سراسر جهان تأثیر می گذارد. تست های غربالگری سه ماهه دوم حساسیت بالایی (حدود ۸۰٪) برای تشخیص این اختلالات دارند.

انواع

دو نوع نقص لوله عصبی وجود دارد : که رایج ترین آنها نقص لوله عصبی باز و بسته می باشد .
نقص لوله عصبی باز زمانی اتفاق می افتند که مغز و / یا نخاع در هنگام تولد از طریق نقص در
جمجمه یا مهره ها (استخوان های پشتی) در معرض دید قرار بگیرند . نمونه هایی از نقص های
لوله عصبی باز شامل آنانسفالی ، اسکیزنسفالی ، هیدراننسفالی ، اینیسفالی ، آنسفالوسل ها و
مهره شکاف . انواع نادر نقص لوله عصبی ، نقص لوله عصبی بسته گفته می شوند . نقص لوله
عصبی بسته وقتی رخ می دهد که نقص ستون فقرات توسط پوست پوشانده شود . نمونه های رایج
نقص های لوله عصبی بسته شده عبارتند از : لیپومیلومنینوسل ، لیپومینوسل و محدودیت حرکتی
ستون فقرات .



آنانسفالی

(فقدان مغز) یک نقص لوله عصبی است که هنگام بسته شدن انتهای سر لوله عصبی رخ می دهد، معمولاً در روزهای ۲۳ و ۲۶ بارداری ، باعث تشکیل نشدن بخش عمده ای از مغز و جمجمه می باشد. نوزادانی که با این بیماری متولد شده اند ، بدون قسمت اصلی پیشانی - بزرگترین قسمت مغز - متولد می شوند و معمولاً کور ، ناشنوا و بیهوش هستند. نبود قسمت عملکردی مغز باعث می شود که کودک هرگز آگاهی پیدا نکند. در هنگام بروز این بیماری نوزادان یا مرده متولد شده اند یا معمولاً طی چند ساعت یا چند روز پس از تولد می میرند.



انسفالوسل

شامل بیرون زدن بخش عمده یا تمام مغز از جمجمه می باشد که توسط پوست یا غشای نازکی پوشیده می شود. این بیرون زدگی در غالب موارد در ناحیه پس سری رخ می دهد و پس از آن شیوع این اختلال در ناحیه پیشانی بیشتر است. ناحیه کام و داخل دهان از نواحی دیگری است که ممکن است بیرون زدگی در آن مشاهده شود. اختلالات همراه این ناهنجاری عبارتند از اختلالات ذهنی شدید، تاخیر تکامل، کوچک بودن مغز و انقباض عضلات. به ندرت ممکن است فرد مبتلا بدون مشکل باشد .

هیدرانسفالی

شرایطی است که در آن نیمکره مغزی از دست می رود و در عوض با کیسه های مایع مغزی نخاعی پر می شود. تصویر یک کودک مبتلا به هیدرانسفالی، عبور نور از جمجمه نشان می دهد که بخش جلویی مغز، وجود ندارد.



اینیستفالی

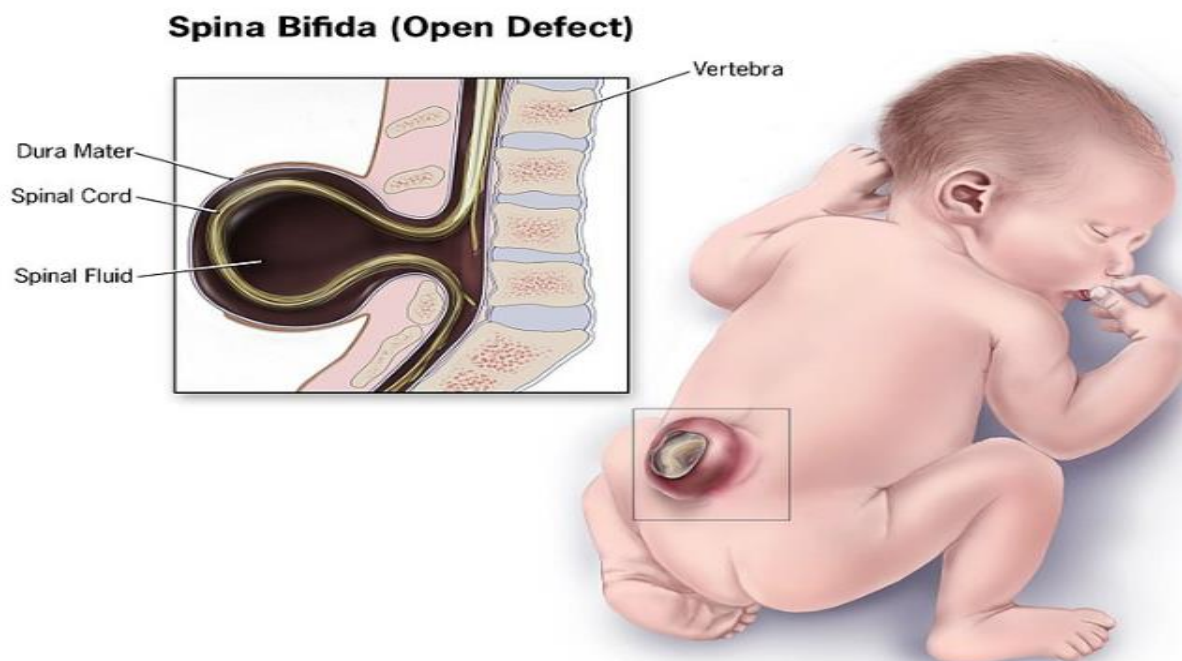
- اینیستفالی یک نقص نادر در لوله عصبی است که منجر به خم شدن شدید سر به ستون فقرات می شود. تشخیص این بیماری معمولاً توسط سونوگرافی قبل از تولد انجام می شود ، اما بدون شک بلافاصله پس از تولد ساخته می شود زیرا سر خم شده به سمت عقب و صورت به سمت بالا به نظر می رسد. در این حالت معمولاً گردن وجود ندارد . پوست صورت مستقیماً به سینه وصل می شود و پوست سر به قسمت فوقانی پشتی متصل می شود. شیرخوار معمولاً بیش از چند ساعت زنده نخواهد ماند.

مهره شکاف

شکاف مادرزاد مهره‌ها به صورت آشکار یا پنهان را می‌گویند. کمر باز یا بیرون زدگی نخاع دیگر نام‌ها برای این عارضه هستند. بیشتر به دو دسته، مهره شکاف کیسه ای و مهره شکاف پنهان تقسیم می‌شود.

مهره شکاف کیسه ای: مهره شکافی که در آن بیرون زدگی کیسه‌مانندی شکل می‌گیرد.

مهره شکاف پنهان: مهره شکافی که آسیب‌های آن درون ستون مهره‌ها باقی می‌ماند و از روی سطح خارجی بدن قابل تشخیص نیست.



علت اصلی ابتلا به NTDs ناشناخته است؛ اما عوامل زیر ریسک بروز این اختلال را افزایش می دهند:

• کمبود فولات و روی

• چاقی پیش از بارداری

• دیابت شیرین کنترل نشده

• مصرف داروهای ضد تشنج (بویژه والپروات سدیم) پیش از لقاح

• تب در اوایل بارداری

• سابقه تولد نوزاد با نقص لوله عصبی باز



کمبود اسید فولیک

کمبود اسید فولیک (ویتامین ب ۹) و ویتامین ب ۱۲ در دوران بارداری مشخص شده است که منجر به افزایش خطر ابتلا به نقص لوله عصبی می شود. اگرچه هر دو بخشی از یک مسیر یکسان هستند، اما کمبود اسید فولیک بسیار متداول است به همین دلیل باعث نگرانی بیشتری شده. اسید فولیک برای تولید و نگهداری سلول های جدید، برای سنتز DNA و سنتز RNA، برای حمل یک گروه کربن برای متیلاسیون و سنتز اسید نوکلئیک مورد نیاز است. این فرضیه که جنین اولیه انسان به دلیل اختلاف آنزیم های عملکردی در این مسیر در طی جنین زایی به همراه اختلاف تقاضای زیاد برای متیلاسیون های انتقال پیدا کرده پس از اسکلت در سلول های عصبی در هنگام بسته شدن لوله عصبی، ممکن است به ویژه به علت کمبود اسید فولیک آسیب پذیر باشد. عدم موفقیت متیلاسیون پس از انتقال از اسکلت سلولی، مورد نیاز برای تمایز در نقص لوله عصبی نقش دارد. ویتامین ب ۱۲ یک گیرنده مهم در بیوپات فولات است به طوری که مطالعات نشان داده است که کمبود کوبلامین به خطر ابتلا به نقص لوله عصبی نیز کمک می کند. شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می دهد مکمل مستقیم فولیک سطح سرمی خون، اسید فولیک قابل دسترسی را افزایش می دهد حتی اگر حداقل یک مطالعه نشان دهنده فعالیت کند و متغیر ردوکتاز دی هیدروفولات در کبد انسان باشد. یک رژیم غذایی سرشار از اسید فولیک طبیعی (۳۵۰ میکروگرم در روز) می تواند به میزان مصرف اسید فولیک کم (۲۵۰ میکروگرم در روز) در افراد به میزان زیادی در اسید فولیک پلاسما نشان دهد. با این حال، مقایسه نتایج عمومی جمعیت در بسیاری از کشورها با رویکردهای مختلف برای افزایش مصرف اسید فولیک، نشان داد که تنها تقویت غذاهای عمومی با اسید فولیک نقص لوله عصبی را کاهش می دهد. در حالی که نگرانی هایی در مورد مکمل اسید فولیک با افزایش خطر ابتلا به سرطان وجود دارد، بررسی سیستماتیک در سال ۲۰۱۲ نشان می دهد که هیچ مدرکی به جز سرطان پروستات وجود ندارد که نشان دهنده کاهش متوسط خطر است.

تعامل ژن و محیط

کمبود اسیدفولیک به خودی خود باعث ایجاد نقص لوله عصبی نمی‌شود. ارتباط بین کاهش نقص لوله عصبی و مکمل اسید فولیک دیده می‌شود که ناشی از تعامل ژن با محیط مانند آسیب پذیری ناشی از متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز است. مکمل اسید فولیک در دوران بارداری با عدم مواجهه با این جهش زیر کلینیکی در شرایط تشدید کننده ، شیوع نقص لوله عصبی را کاهش می‌دهد. علل احتمالی دیگر می‌تواند شامل اسید فولیک ضد متابولیسم (مانند متوترکسات) ، مایکوتوکسین ها در وعده غذایی ذرت آلوده ، آرسنیک ، گرمادگی در مراحل اولیه و اشعه دهی می‌باشد. همچنین چاقی مادر به عنوان یک عامل خطر برای نقص لوله عصبی شناخته شده است. مطالعات نشان داده است که هر دو عامل سیگار کشیدن مادران و قرار گرفتن مادر در معرض دود ، خطر بروز نقص لوله عصبی در فرزندان را افزایش می‌دهد. مکانیسمی که قرار گرفتن در معرض دود سیگار مادران باعث افزایش خطر نقص لوله عصبی در فرزندان می‌شود ، توسط چندین مطالعه پیشنهاد شده است که ارتباط بین مصرف سیگار و افزایش سطح هموسیستئین را نشان می‌دهد. دود سیگار در دوران بارداری ، از جمله قرار گرفتن در معرض دود دست دوم ، می‌تواند خطر نقص لوله عصبی را افزایش دهد. همه موارد فوق ممکن است با دخالت برخی از جنبه های متابولیسم اسید فولیک طبیعی و فرایندهای سلولی مرتبط با متیلاسیون مرتبط با اسید فولیک عمل کند زیرا چندین ژن از این نوع وجود دارد که با نقایص لوله عصبی همراه هستند.

مکمل اسید فولیک حدود ۷۰٪ از شیوع نقایص لوله عصبی را می‌کاهد و ۳۰٪ دیگر وابسته به اسید فولیک نمی‌باشد و علت دیگری به جز تغییر در الگوهای متیلاسیون ندارد. چندین ژن دیگر مربوط به نقص لوله عصبی وجود دارد که باعث نقص لوله عصبی حساس به اسید فولیک می‌شود. همچنین چندین سندرم مانند سندرم مک‌ل و سندرم تریپل‌نوید وجود دارد که غالباً با نقایص لوله عصبی همراه است که تصور می‌شود با متابولیسم اسید فولیک ارتباطی ندارد.



تشخیص

آزمایش‌ها مربوط به نقص لوله عصبی شامل بررسی سونوگرافی و اندازه‌گیری آلفا فیتوپروتئین سرم مادر است. سونوگرافی سه ماهه دوم به عنوان ابزار غربالگری اولیه برای نقص لوله عصبی، و اندازه‌گیری آلفا فیتوپروتئین سرم مادر به عنوان یک ابزار غربالگری ثانویه توصیه می‌شود. این امر به دلیل افزایش ایمنی، افزایش حساسیت و کاهش میزان مثبت کاذب سونوگرافی نسبت به آلفا فیتوپروتئین سرم مادر است. آزمایش‌ها مایع آمنیوتیک آلفا فیتوپروتئین (AFAFP) و مایع آمنیوتیک استیل کولین استراز (AFACHE) نیز برای تأیید اینکه غربالگری اولتراسوند نشان دهنده خطر مثبت است، استفاده می‌شود. اغلب، این نقایص از بدو تولد آشکار است، اما ممکن است نقص حادث در فرد چندین سال پس از زندگی او تشخیص داده نشود. افزایش آلفا فیتوپروتئین سرم مادر که در حاملگی در هفته ۱۶-۱۸ اندازه‌گیری می‌شود پیش‌بینی‌کننده خوبی از نقص لوله عصبی باز است، با این حال این تست دارای میزان مثبت کاذب بسیار بالایی است، (۲٪ از کلیه زنانی که در سالهای ۱۹۹۳ تا ۲۰۰۰ در انتاریو، کانادا بدون داشتن نقص لوله عصبی آشکار آزمایش شدند که دارای نتیجه مثبت بودن. اگرچه ۵٪ نتیجه متداول در سراسر جهان است) و تنها بخشی از نقایص لوله عصبی توسط این آزمایش تشخیص داده می‌شود (۷۳٪ در همان مطالعه انتاریو). غربالگری آلفا فیتوپروتئین سرم مادر همراه با سونوگرافی روتین بهترین میزان تشخیص را دارد اگرچه تشخیص توسط سونوگرافی به آموزش اپراتور و کیفیت تجهیزات بستگی دارد.

پیش‌گیری

در سال ۱۹۹۶ ، سازمان غذا و داروی ایالات متحده آیین نامه هایی را منتشر کرد که نیاز به افزودن اسید فولیک به نان های غنی شده ، غلات ، آرد و سایر محصولات غلات دارد. توجه به این نکته ضروری که در طول چهار هفته اول بارداری (هنگامی که بیشتر خانمها حتی متوجه نمی‌شوند که باردار هستند) ، مصرف کافی اسید فولیک برای عملکرد صحیح روند عصبی ضروری است. بنابراین ، به زنانی که می‌توانند باردار شوند ، توصیه می‌شود علاوه بر خوردن غذاهای سرشار از اسید فولیک ، غذاهای غنی شده با اسید فولیک بخورند و یا مکمل هایی مصرف کنند که خطرات ناشی از نقایص جدی هنگام تولد را کاهش دهد. در کانادا ، غنی سازی اجباری غذاهای منتخب با اسیدفولیک نشان داده شده است که ۴۶٪ از نقص لوله عصبی را کاهش می‌دهد. به زنانی که ممکن است باردار شوند توصیه می‌شود روزانه ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک اسید مصرف کنند. زنانی که قبلاً کودکی با نقص لوله عصبی به دنیا آورده‌اند ، طبق توصیه های پزشکی خود ، می‌توانند از مکمل حاوی ۴/۴ میلی گرم در ۵,۰ میلی گرم در روز استفاده کنند.

درمان

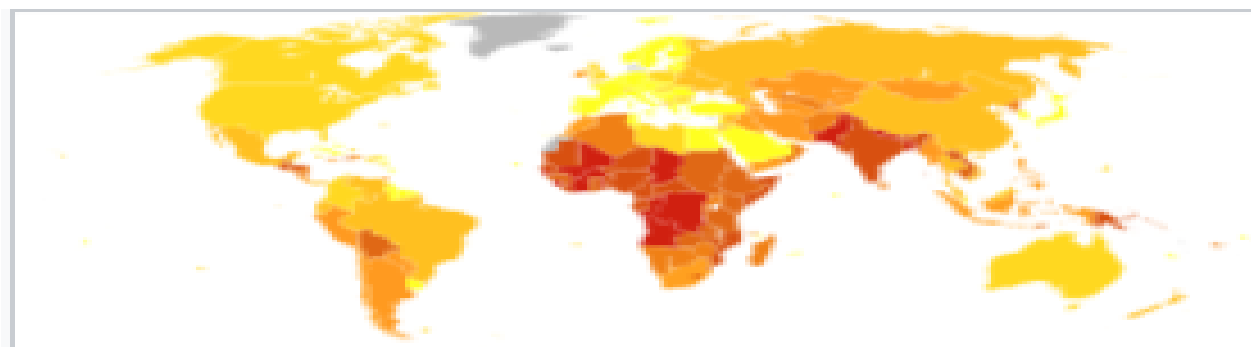
از سال ۲۰۰۸ ، درمان نقص لوله عصبی به شدت عارضه بستگی دارد. هیچ درمانی برای آنسفالوی وجود ندارد و نوزادان معمولاً بیشتر از چند ساعت زنده نمی‌مانند. مدیریت جراحی تهاجمی باعث افزایش بقا و عملکرد نوزادان مبتلا به مهره شکاف ، بیرون زدگی مهره شکاف ، میلوومنینوسل خفیف می‌شود. موفقیت عمل جراحی اغلب به میزان بافت مغزی درگیر در آنسفالوسل بستگی دارد. در نقص لوله عصبی خفیف گاهی ممکن است هیچ علایمی بروز ندهد و هیچ درمانی هم لازم نباشد. برای موارد شدیدتر درمان با جراحی لازم می‌باشد. مثلاً در هیدروسفالوی یا تجمع مایع در مغز (آب آوردن مغز) لوله را وارد مغز می‌کنند و مایع را خارج می‌سازند. با این وجود ممکن است کودک به طور دائمی معلول بماند. در این صورت برای کودک ورزش درمانی تجویز می‌شود و به او کمک خواهند کرد تا با وجود معلولیت، زندگی خود را ادامه دهد.



هدف از درمان نقص لوله عصبی ها این است که فرد بتواند به بالاترین سطح عملکرد و استقلال دست یابد. جراحی جنین در رحم قبل از حاملگی ۲۶ هفته با امیدواری انجام شده است که از نتیجه نهایی آن کاهش ناهنجاری های آرنولد-چیاری سود می برد . و در نتیجه نیاز به انسداد بطن چپ کاهش می یابد اما این روند برای مادر و نوزاد بسیار پرخطر است علاوه بر این ، این جراحی درمانی برای تمام مشکلات مرتبط با نقص لوله عصبی نیست. سایر زمینه های تحقیق شامل مهندسی بافت و سلول های بنیادی درمانی است اما این تحقیق در انسان مورد استفاده قرار نگرفته است.



نقص لوله عصبی منجر به ۷۱۰۰۰ مرگ در سطح جهان در سال ۲۰۱۰ شد. مشخص نیست که این شرایط در کشورهای کم درآمد چقدر مشترک است.



مرگ و میر ناشی از نقص لوله عصبی
در هر میلیون نفر در سال 2012

20-16		6-4		0-0	
28-21		10-7		1-1	
69-29		15-11		3-2	

با تشکر از توجه شما

