

سندرم داون

Down Syndrome

شاهین اسعدی (دانشجوی ژنتیک مولکولی)، مهسا جمالی (کارشناس ارشد ژنتیک)



کلیاتی از سندرم داون

سندرم داون که در گذشته مونگولیسزم نیز نامیده می‌شد، یک بیماری ژنتیکی است که به دلیل حضور تمام یا بخشی از یک کروموزوم اضافی در جفت کروموزوم شماره ۲۱ بوجود می‌آید که در اصطلاح علم ژنتیک تریزومی ۲۱ نامیده می‌شود. این بیماری دارای علائم مختلف از جمله ناهنجاری‌های عمده و یا خفیف در ساختار یا عملکرد ارگان‌ها می‌باشد. از جمله علائم عمده و زودرس که در تقریباً همه بیماران مشاهده می‌شود وجود مشکلات یادگیری و نیز محدودیت و تأخیر رشد و نمو می‌باشد. ناهنجاری‌های فک و صورت، ناهنجاری‌های قلبی عروقی و خطر ابتلای بیشتر به انواعی از بیماری‌ها نظیر آلزایمر، لوسمی و عفونت‌ها نیز از پیامدهای این بیماری می‌باشند. علائم ظاهری سندرم داون وجود یک خط عرضی در کف دست به‌جای دوتا، چین‌های کنار داخلی صورت، بینی کوچک و سربالا و گوش‌های کوچک‌تر و کمی پایین‌تر و ... می‌باشد.



شکل 1: نمای شماتیک از کودک مبتلا به سندرم داون

نام این سندرم از نام یک پزشک انگلیسی به نام جان لانگدان داون (John Langdon Down) گرفته شده است که برای اولین بار این سندرم را در سال ۱۸۶۶ توصیف نمود. افراد مبتلا به سندرم داون توان ذهنی پایین‌تر از حد میانگین دارند و به‌طور معمول دچار ناتوانی ذهنی خفیف تا متوسط هستند. تعداد کمی از مبتلایان به سندرم داون دچار ناتوانی شدید ذهنی هستند. متوسط میزان بروز این سندرم مابین ۱ در ۶۰۰ تا یک در ۱۰۰۰ مورد از تولد نوزادان زنده گزارش شده است که این میزان در مادران جوان کمتر و با افزایش سن مادر افزایش می‌یابد. با این وجود در حدود دوسوم مبتلایان به سندرم داون از مادران زیر ۳۵ سال متولد می‌شوند.

علت اصلی ایجادکننده سندرم داون، جدا نشدن کروموزوم‌های شماره ۲۱ مادری است که این خطر با افزایش سن مادران رابطه دارد، در کنار این، عدم جدایی میوزی پدري، موزایسم حاصل از عدم جدایی میوزی و یا جابجایی بین کروموزوم‌ها نیز می‌تواند باشد.

مبتلایان به بیماری ژنتیکی سندرم داون به‌طور متوسط، حدود ۳۲ تا ۳۵ سال عمر می‌کنند.

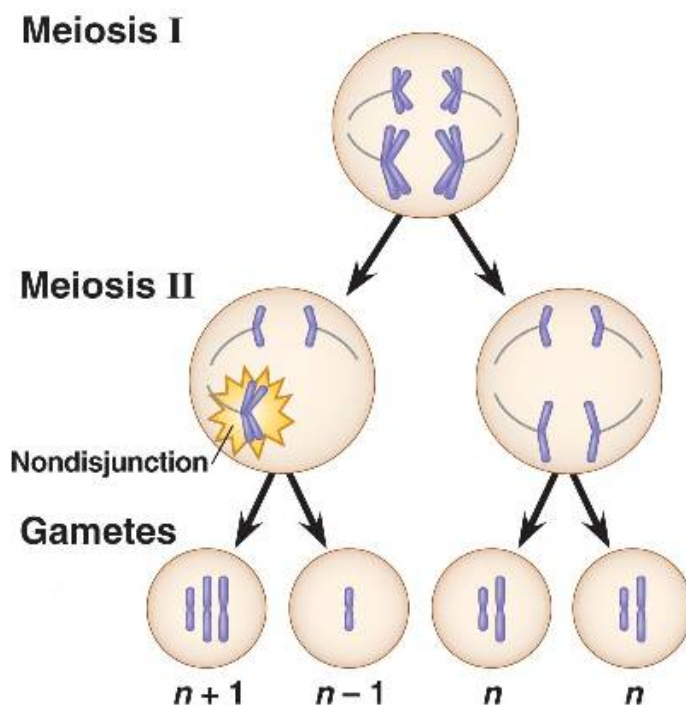


شکل 2: تصویر کودک مبتلا به سندرم داون

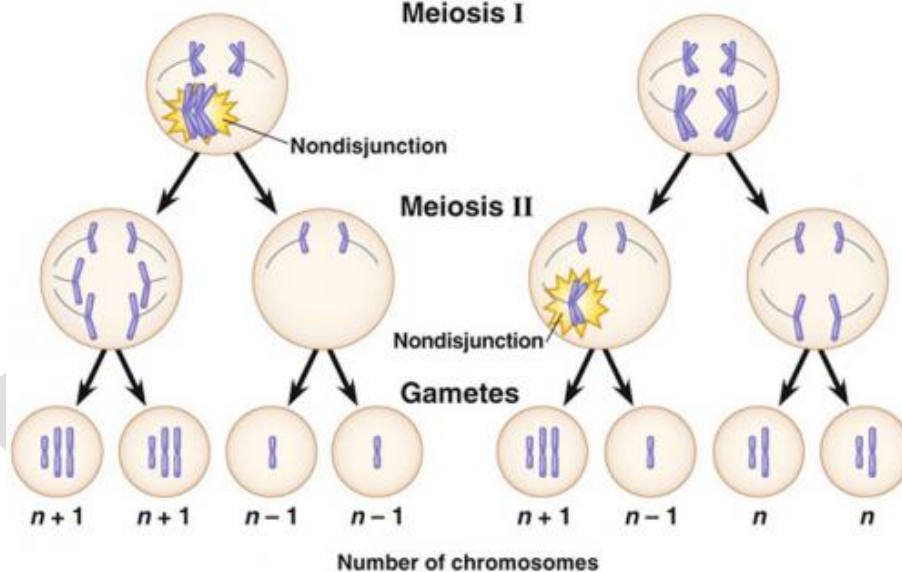
مکانیسم‌های ایجاد سندرم داون

(1) عدم تفرق صحیح کروموزومی هنگام تقسیم: ۹۵ درصد تمام مبتلایان به تریزومی ۲۱ را شامل می‌شود. در میوز I یا میوز II می‌تواند رخ دهد، بررسی‌ها نشان می‌دهد که خطای میوز معمولاً طی میوز مادر (اغلب ۹۵٪ از موارد) در آنافاز میوز I مادر است، اما در میوز پدری (اغلب ۵٪ از موارد) معمولاً خطا در میوز II پدر است؛ بنابراین سن بالای مادر بسیار مهم‌تر می‌باشد. اهمیت سن مادر در سندرم داون به دلیل فیزیولوژی اووگونی می‌باشد که مراحل اووژنز در آن بسیار طولانی‌تر از اسپرماتوژنز است، در واقع اووژنز از دوران جنینی شروع و تا زمان لقاح ادامه دارد.

Nondisjunction of sister chromatids in meiosis II



Number of chromosomes



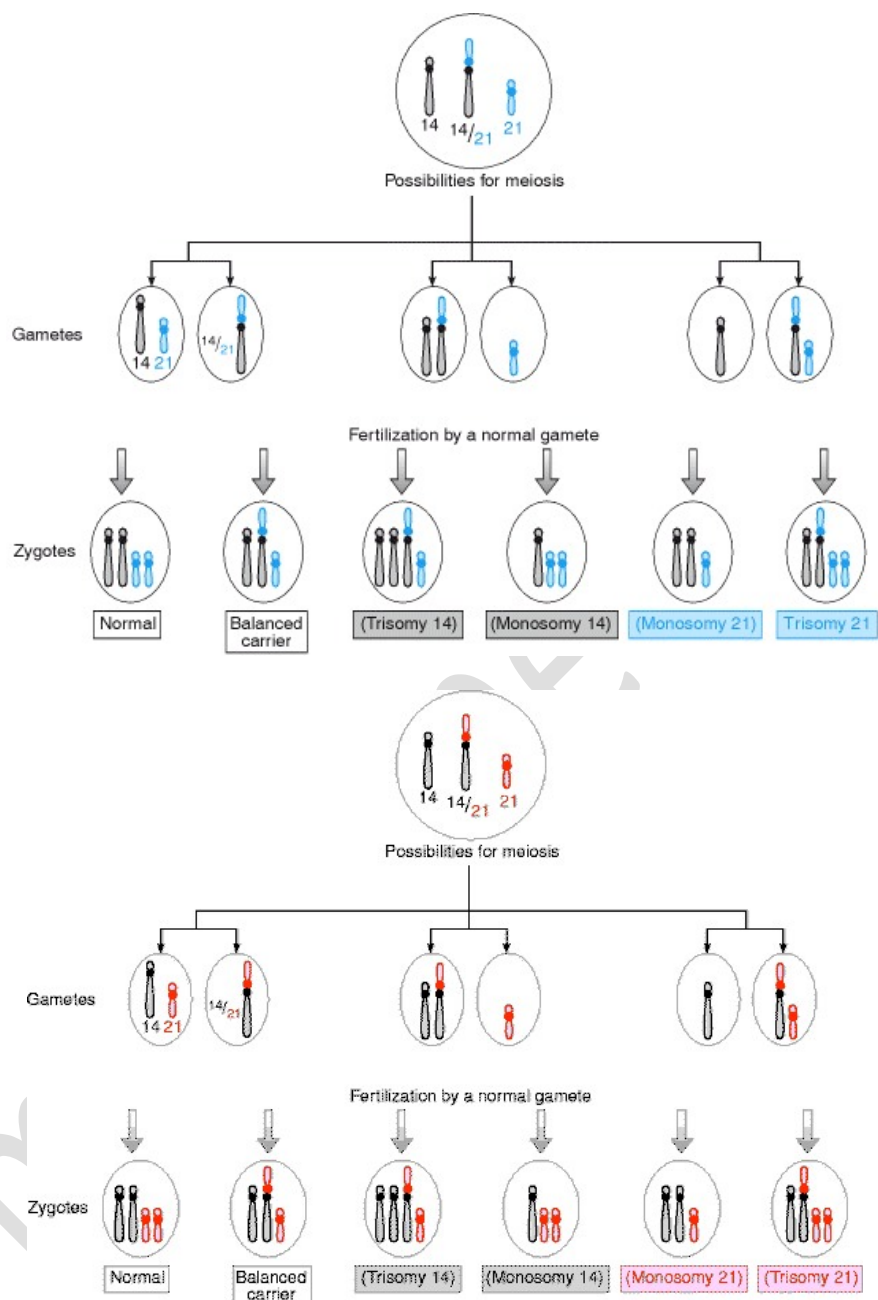
(a) Nondisjunction of homologous chromosomes in meiosis I

(b) Nondisjunction of sister chromatids in meiosis II

شکل 3: نمای شماتیک از عدم تفکیک کروموزوم در تقسیم جنسی میوز I و II

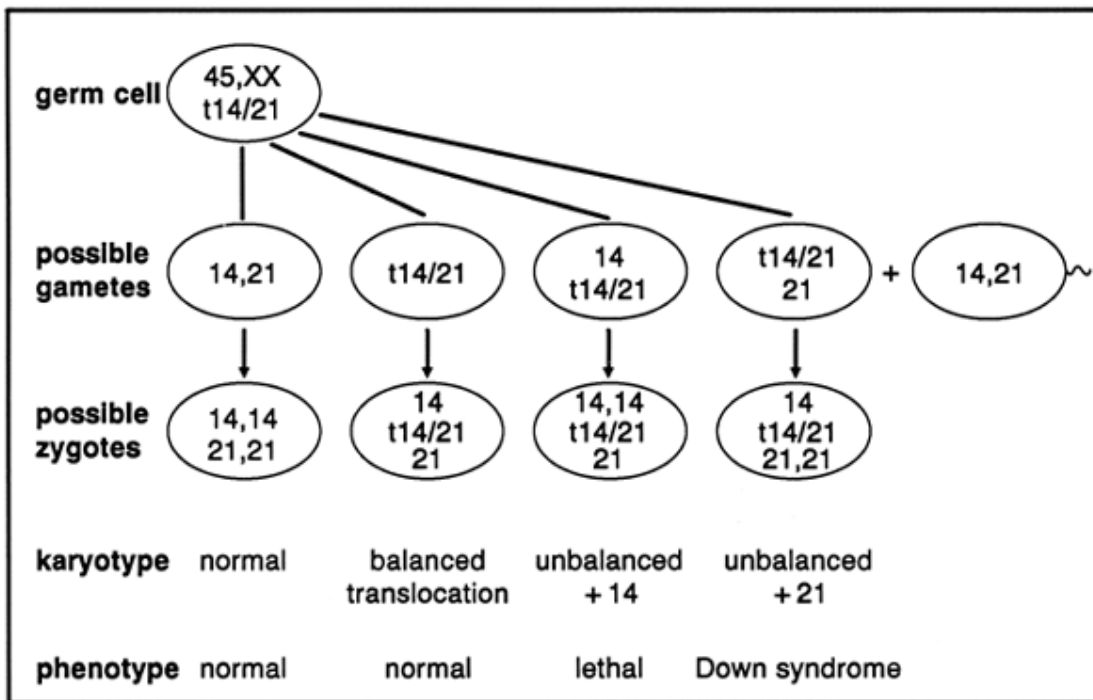
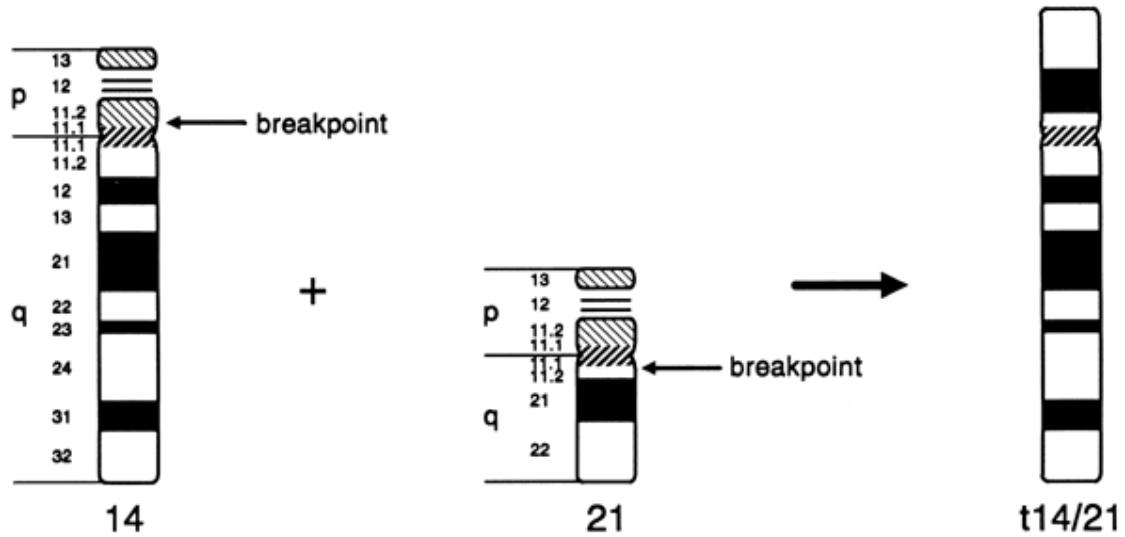
2) جابه‌جایی رابرتسونی (Robertsonian translocation): حدود ۴ درصد از مبتلایان را شامل می‌شود. در این مکانیسم دو کروموزوم آکروسنتریک میان‌پار بازوهای کوتاه را از دست می‌دهند و بازوهای بلندشان به هم متصل می‌شود. اغلب کروموزوم‌های درگیر، کروموزوم ۱۴ و ۲۱ می‌باشند. افرادی که در اثر جابه‌جایی رابرتسونی دچار

سندرم داون می‌شوند، پدر یا مادر آنان حامل‌های سالم (از نظر فنوتیپ) جابه‌جایی رابرتسونی هستند. تعداد کروموزوم فرد حامل ۴۵ عدد است و تنها مشکل او ایجاد گامت‌های دارای ناهنجاری می‌باشد.



شکل 4: نمای شماتیک از جابه‌جایی رابرتسونی

3) حالت 21q21q: حدوداً کمتر از ۱ درصد از مبتلایان را شامل می‌شود. برخی از متخصصین اعتقاد دارند این حالت یک نوع ایزوکروموزوم است؛ در این حالت بازوهای دو کروموزوم ۲۱ فرد حذف و بازوهای بلند به هم متصل می‌شوند. در واقع فرد تنها یک کروموزوم ۲۱ (21q21q) خواهد داشت و این فرد را حامل گویند و از لحاظ فنوتیپ سالم بوده و مشکل تنها در گامتوزن می‌باشد. فرزند فرد حامل یا مبتلا به سندرم داون خواهد بود یا در اثر مونوزومی ۲۱ سقط خواهد شد.



شکل 5: نمای شماتیک از حالت نادر 21q21q در سندرم داون

4) موزاییک: ژنتیک این افراد در برخی از بخش‌های بدنشان دارای سلول‌هایی با کاریوتیپ تریزومی ۲۱ خواهد بود و در برخی دیگر کاریوتایپ حتی نرمال دارند. موزائیسیم در تقسیم میتوز اتفاق می‌افتد و بسته به اینکه در چه مرحله‌ای از تشکیل جنین اتفاق افتد، فنوتیپ متفاوتی را نشان خواهد داد؛ یعنی هرچه تعداد سلول‌های تریزومی ۲۱ کمتر باشد (زمان بیشتری از تشکیل سلول‌های جنینی گذشته باشد) فنوتیپ خفیف‌تری را نشان می‌دهد.

Mosaic Down Syndrome



About 2% to 4% of Down syndrome cases are mosaic.

- Mosaic Down syndrome only affects some cells in the body and the rest of the cells are unaffected.
- Mosaic Down syndrome can sometimes go undetected, because the person doesn't have all the physical features.

شکل 6: تصویر کودک مبتلا به حالت موزائیک سندرم داون

پیشگیری از سندرم داون

در گذشته برای پیشگیری از سندرم داون توصیه می‌شد که همه مادران بالای ۳۵ سال توسط آزمایش سلول‌های مایع آمنیوتیک (آمنیوسنتز) یا نمونه‌گیری از پرزهای جفتی (CVS) تحت بررسی قرار گیرند، اما از آنجا که بیش از دوسوم نوزادان مبتلا به سندرم داون از مادران زیر ۳۵ سال متولد می‌شوند در حال حاضر شیوه‌های غربالگری سندرم داون به همه مادران باردار توصیه می‌شود. در این شیوه‌ها که معمولاً در سه ماهه اول بارداری یا سه ماهه دوم بارداری انجام می‌گیرند از روش‌های غیرتهاجمی همانند بررسی خون مادر یا سونوگرافی استفاده می‌شود.

آلفافیتوپروتئین (AFP)

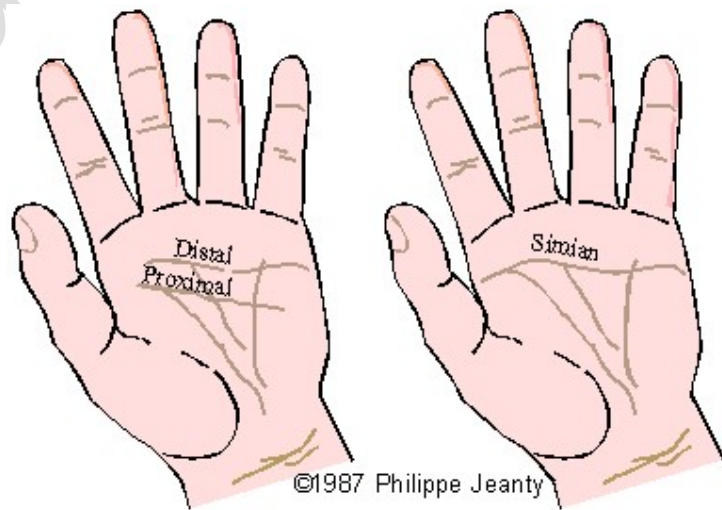
آلفا فیتوپروتئین به طور معمول در خون مردان سالم و زنان غیرباردار یافت نمی‌شود و با میزان آن بسیار اندک است. اندازه‌گیری سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین در مادران حامله بخشی از آزمایش‌های غربالگری است و از آن می‌توان جهت تشخیص برخی بیماری‌ها و ناهنجاری‌های جنین استفاده کرد، مانند نواقص کانال نخاعی، انانسفالی، سندرم داون و بیماری‌های نادر مانند سندرم‌های کروموزومی (تربیزومی) یا امفالوسل که یک نقص مادرزادی در دیواره شکمی است. در مسدود شدن کانال نخاعی (Spinabifida)، چنانچه میزان AFP خون زودتر از ۱۵ هفتگی مورد بررسی قرار بگیرد، قابل اطمینان نیست. با بررسی AFP موجود در خون به همراه نتایج دو تست دیگر بنام‌های «استریول» و HCG می‌توان سندرم داون (Down) را تشخیص داد. هنگامی که این سه تست با هم انجام شوند به آن تست تریپل می‌گویند. این تست جهت اسکرین (تشخیص) مشکلات جنینی، بسیار دقیق‌تر از تست مجزای AFP است. این تست بر روی سرم خون مادر انجام می‌شود.

اسکرین جنین یک زن باردار جهت تشخیص سندرم داون: سطح پایین AFP در ۶۰ درصد موارد می‌تواند نشانه سندرم داون باشد اما هنگامی که نتایج تست AFP همراه با نتایج دو تست استریول و HCG مورد بررسی قرار گیرد، احتمال تشخیص سندرم داون تا ۸۰ درصد افزایش می‌یابد.

در صورتی که داروهای ضدانعقاد مانند آسپرین یا وارفارین مصرف می‌کنید، قبل از انجام خونگیری به پزشک اطلاع دهید. ممکن است مقادیر نرمال AFP در آزمایشگاه‌های مختلف با هم تفاوت داشته باشند. این مقادیر نرمال بسته به سن جنین فرق می‌کند. شاید AFP بالا یا پایین به این معنی باشد که سن جنین اشتباه محاسبه شده است. به کمک سونوگرافی خیلی دقیق‌تر می‌توان سن جنین را محاسبه کرد. انجام آمنیوسنتز نیز به منظور اندازه‌گیری AFP مایع آمنیون توصیه می‌شود. در زنان باردار مقدار AFP در هفته چهاردهم به تدریج شروع به افزایش می‌کند. این حالت تا یکی دو ماه قبل از تولد ادامه یافته و سپس به تدریج کاهش می‌یابد. مقادیر AFP در زنان سیاه‌پوست معمولاً کمی بالاتر از زنان سفیدپوست است. برای تخمین صحیح سن جنین لازم است مقدار AFP را به‌دقت اندازه‌گیری کرد. اندازه نرمال مقدار AFP برای هر خانم بر اساس وزن، نژاد، وضعیت دیابت (یعنی اینکه آیا شخص نیاز به تزریق انسولین دارد) و سن جنین وی تنظیم شده است. اگر طی سونوگرافی تخمین سن جنین تغییر کند باید مقدار AFP را دوباره با آن تطبیق داد.

مقدار بالای AFP در یک زن باردار می‌تواند به این دلایل باشد: سن نامناسب بارداری، حاملگی چند قلوئی، جنین با نقص لوله عصبی، نقص دیواره شکمی (Omphalocele) و جنین مرده. برای اصلاح Omphalocele یا نقص دیواره شکمی، نوزاد باید پس از تولد مورد عمل جراحی قرار بگیرد.

مقدار کمتر از حد نرمال AFP در یک زن باردار می‌تواند به این دلایل باشد: سن نامناسب آبستنی، جنین مبتلا به سندرم داون



شکل 7: نمای شماتیک از کف دستان کودک مبتلا به سندرم داون که دارای یک خط متقاطع در کف دست هستند

عوامل تأثیرگذار بر روی تست آلفا فیتوپروتئین: سیگار کشیدن باعث افزایش مقدار AFP خون می‌شود، نگهداری بد و نامناسب خون در یخچال و آلوده بودن خون از دلایلی هستند که می‌توانند در نتایج تست اختلال ایجاد کنند. AFP یک تست اسکرینینگ است که احتمال وجود مشکلات را در جنین جستجو می‌کند. چنانچه نتایج AFP غیرطبیعی باشد باید تست‌های اضافه دیگری را نیز انجام داد. برای ارزیابی AFP غیرطبیعی از سونوگرافی استفاده می‌شود. سونوگرافی علاوه بر اینکه مواردی از قبیل چندقلوزایی و تخمین سن جنین را مشخص می‌کند، علت افزایش مقدار AFP خون را هم نشان می‌دهد. در صورتی که با سونوگرافی نتوان علت AFP غیرطبیعی را تشخیص داد باید آمنیوسنتز انجام شود. مقدار AFP موجود در مایع آمنیوتیک را می‌توان به کمک آمنیوسنتز اندازه‌گیری کرد.

غربالگری سه ماهه اول بارداری

شیوه انتخابی مؤسسه جهانی پزشکی جنین است و در بین هفته ۱۱ تا ۱۴ حاملگی به همه مادران باردار توصیه می‌شود. در این روش از مارکرهای سونوگرافی، بیوشیمی، مشاوره و نرم‌افزار استاندارد استفاده می‌شود. در صورت انجام در مراکز مورد تأیید مؤسسه جهانی پزشکی جنین، ۹۰ تا ۹۵ درصد دقت دارد.

غربالگری سه ماهه دوم بارداری

در صورت رعایت کلیه استانداردها تا بین ۷۵ تا ۸۵ درصد دقت دارد و در مادرانی که در سه ماهه اول موفق به انجام غربالگری سه ماهه اول نشده‌اند و یا در مواردی که امکان دسترسی به روش‌های پیشرفته سه ماهه اول وجود ندارد، توصیه می‌شود.

غربالگری تجمعی

از ترکیب ریسک محاسبه‌شده در سه ماهه اول و دوم بدست می‌آید و در صورت رعایت همه استانداردها تا ۹۵ درصد دقت دارد. در این روش ریسک محاسبه‌شده سه ماهه اول به اطلاع مادر رسانده نمی‌شود و به همین دلیل در مواردی که ریسک محاسبه‌شده سه ماهه اول پرخطر تعیین شده، عده‌ای خلاف موازین اخلاق پزشکی می‌دانند و آن را توصیه نمی‌کنند.

امید به زندگی

احتمال مرگ زودرس (مرگ در دوران کودکی) در میان مبتلایان به نشانگان داون بیشتر از متوسط افراد جامعه است. مهم‌ترین دلیل این مرگ‌ها، مشکلات قلبی و عفونی می‌باشد. بهره‌گیری از خدمات پزشکی به‌ویژه در رابطه با مشکلات قلبی و دستگاه گوارش، امید به زندگی در میان مبتلایان به این بیماری را افزایش می‌دهد. امید به زندگی افراد مبتلا در سال ۱۹۱۲، دوازده سال، در دهه هشتاد میلادی به ۲۵ سال و در دهه اول قرن بیست و یک در کشورهای صنعتی به پنجاه تا شصت سال رسیده است. در حال حاضر بین ۴ تا ۱۲ درصد مبتلایان در نخستین سال تولد جان خود را از دست می‌دهند. احتمال حیات طولانی‌مدت تا حدی به مشکلات قلبی وابسته است. از میان مبتلایان، کسانی که مشکلات قلبی مادرزادی دارند، ۶۰ درصد تا ۱۰ سال و ۵۰ درصد تا ۳۰ سال عمر می‌کنند، درحالی‌که ۸۵ درصد مبتلایان بدون مشکلات قلبی به ۱۰ سالگی و ۸۰ درصد به ۳۰ سالگی می‌رسند. ۱۰ درصد مبتلایان به نشانگان داون بیش از هفتاد سال عمر می‌کنند.

افرادی که مبتلا به سندرم داون هستند تقریباً همیشه با معلولیت‌های جسمی و فکری همراه هستند. توانایی‌های این افراد در سنین بزرگسالی، معمولاً شبیه به کودکان ۸ یا ۹ ساله است. همچنین مبتلایان سندرم داون سیستم ایمنی

ضعیفی دارند و با افزایش خطر ابتلا به انواع مشکلات سلامتی از جمله نقص مادرزادی قلب، صرع، سرطان خون، بیماری‌های تیروئید و اختلالات روانی مواجه هستند.

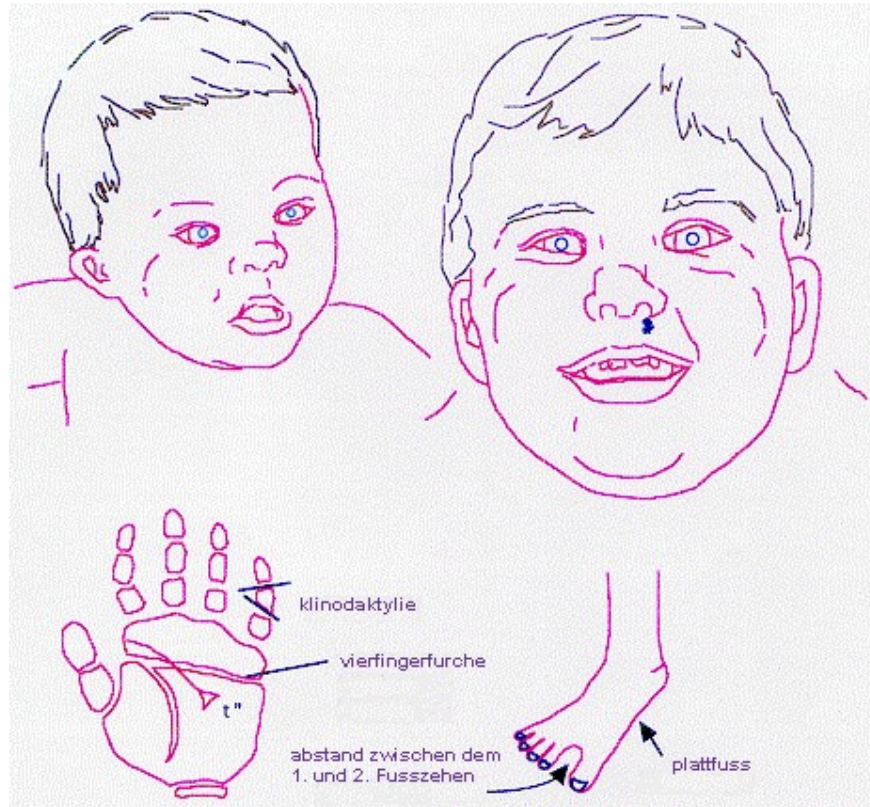
جدول شماره 1: مشخصات صفات مبتلایان سندرم داون با میزان شیوع این صفات برحسب درصد

مشخصات	درصد فراوانی	مشخصات	درصد فراوانی
اختلالات روانی	99%	دندان‌های غیرطبیعی	60%
تأخیر رشد	90%	چشم نقطه‌ای	60%
فتق ناف	90%	دست‌های کوتاه	60%
افزایش پوست پشت گردن	80%	گردن کوتاه	60%
عضله کم بدن	80%	وقفه تنفسی در خواب	60%
باریکی سقف دهان	76%	خمیدگی نوک انگشت پنجم	57%
سر پهن	75%	لکه‌های کوچک سفید در عنبیه چشم‌ها	56%
رباط انعطاف‌پذیر	75%	تک تقاطع چین کف دست	53%
زبان نسبتاً بزرگ	75%	زبان بیرون‌زده	47%
گوش‌های غیرطبیعی	70%	بیماری قلبی مادرزادی	40%
دماغ پهن	68%	لوچی چشم	30%
تفکیک انگشتان اول و دوم پا	68%	عدم نزول بیضه‌ها	20%

ویژگی‌های فیزیکی سندرم داون

چانه کوچک، چشمان نقطه‌ای، تنه ضعیف عضلانی، پل مسطح بینی و دماغ پهن، یک خط متقاطع در چین کف دست، دهان کوچک، زبان نسبتاً بزرگ و زبان از دهان بیرون‌زده از مشخصه‌های بارز مبتلایان سندرم داون است. آپنه انسدادی خواب یا تنگی تنفسی در خواب برای نیمی از مبتلایان سندرم داون مشترک است. دیگر ویژگی‌های مشترک عبارتند از: چهره دیسمورفیک مسطح و پهن، گردن کوتاه و پهن، انعطاف‌پذیری مفاصل بیش از حد، فضای اضافی بین انگشت شست پا با انگشت دوم پا، الگوهای غیرطبیعی در نوک انگشتان و انگشتان کوتاه. بی‌ثباتی مفصل atlantoaxial در سر، برای 20 درصد از مبتلایان سندرم داون اتفاق می‌افتد که ممکن است در 1-2 درصد از این افراد منجر به آسیب نخاعی گردد. دررفتگی مفصل ران، ممکن است بدون تروما در بیش از 1/3 افراد مبتلا به سندرم داون رخ دهد.

میزان سرعت رشد قد و قامت در مبتلایان سندرم داون آهسته بوده و مردان بزرگسال مبتلا به سندرم داون متوسط ارتفاع قامت تا 154 سانتی‌متر و زنان بزرگسال تا 142 سانتی‌متر خواهند داشت. افراد مبتلا به سندرم داون با افزایش میزان سن، با خطر افزایش چاقی مواجه خواهند بود.



شکل 8: نمای شماتیک از کودک مبتلا به سندرم داون

ویژگی‌های عصبی سندرم داون

اکثر مبتلایان سندرم داون دچار مشکلات فکری و عصبی از خفیف تا شدید هستند، بطوریکه این افراد با مشکلات فکری عصبی خفیف دارای میزان بهره هوشی $IQ=50-69$ ، مشکلات فکری عصبی متوسط دارای میزان بهره هوشی $IQ=35-50$ و مشکلات فکری عصبی شدید دارای میزان بهره هوشی $IQ=20-35$ می‌باشند. برخی از مبتلایان سندرم داون ممکن است پس از 30 سال از عمر خود، توانایی صحبت کردن را از دست بدهند. سندرم داون باعث حدود 1/3 از موارد ناتوانی فکری می‌شود. کودکان مبتلا به سندرم داون پس از 8 ماه شروع به خزیدن برای حرکت در روی زمین می‌کنند در حالی که کودکان نرمال و سالم معمولاً پس از 5 ماه از تولد، شروع به خزیدن می‌کنند و همچنین کودکان مبتلا به سندرم داون پس از 21 ماه از تولد به آهستگی و با سرعت خیلی کند، شروع به راه رفتن می‌کنند، این در حالی است که کودکان نرمال و سالم به‌طور معمول پس از 14 ماه از تولد، راه رفتن شروع و آموزش برای راه رفتن را تجربه می‌کنند. بیماری‌های روانی که حدود 30 درصد به اوتیسم اختصاص دارد، در کودکان مبتلا به سندرم داون 5 تا 10 درصد را به خود اختصاص می‌دهد؛ عبارتی از بین کودکان مبتلا به سندرم داون فقط 10-5% به اوتیسم مبتلا می‌شوند.



شکل 9: تصاویری از کودک مبتلا به سندرم داون، به نقاط فلش زده و فاصله انگشتان پا دقت کنید

افراد مبتلا به سندرم داون، طیف گسترده‌ای از احساسات را تجربه می‌کنند. در واقع مبتلایان سندرم داون همیشه سعی بر این دارند تا به دیگران ثابت کنند که آنها هیچ مشکلی ندارند و تمامی نیازهای روزمره خودشان را به‌تنهایی و صحت تمام می‌توانند انجام دهند. حتی اگر کسی به این افراد در مکان‌های عمومی نگاهی خاص داشته باشد به‌منظور اینکه این افراد خاص هستند، مبتلایان آن نگاه را به‌خوبی مبنی بر آشکار بودن بیماری خودشان بر آن شخص، حس می‌کنند. به همین دلیل اکثر مبتلایان این سندرم همیشه به هم‌چیز در اطراف خودشان توجه دارند تا ببینند آیا کسی متوجه خاص بودن آنها هست یا نه؟ حتی این بیماران وقتی سوار وسایل نقلیه عمومی مانند اتوبوس‌های درون شهری می‌شوند، با اینکه راننده یا کمک‌راننده از آنها هزینه‌ای برای حمل‌ونقل دریافت نمی‌کند، اما این افراد اصرار بر این دارند که حتماً بایستی هزینه حمل‌ونقل را مثل دیگران پرداخت کنند و این نشان‌دهنده وجود احساسات و شخصیت اجتماعی و اهمیت این شخصیت در وجود مبتلایان سندرم داون می‌باشد. با اینکه مبتلایان سندرم داون همیشه خوشحال و شادمان بنظر می‌رسند، اما افسردگی و اضطراب ممکن است اوایل دوران بلوغ در این افراد ایجاد شود. کودکان و بزرگسالان سندرم داون در معرض خطر حملات صرعی هستند که حدود 5-10% در کودکان و 50% در بزرگسالان رخ می‌دهد. این حملات صرعی شامل افزایش خطر ابتلا به نوع خاصی از تشنج به نام اسپاسم شیرخواران است. در حدود 15 درصد از مبتلایان سندرم داون که تا بالای 40 سال عمر می‌کنند، به بیماری آلزایمر دچار می‌شوند و مبتلایان سندرم داون که بالای 60 سال عمر کنند، در حدود 50-70% به بیماری آلزایمر دچار خواهند شد.

ویژگی‌های حواس در سندرم داون

اختلالات شنوایی و بینایی در بیش از نیمی از مبتلایان سندرم داون رخ می‌دهد. مشکلات بینایی در 38 تا 80 درصد از افراد مبتلا به سندرم داون رخ می‌دهد. حدود 20 تا 50 درصد از مبتلایان سندرم داون به استرابیسم (لوجی چشم) دچار می‌شوند که در این حالت، چشم‌ها به‌صورت هماهنگ با هم حرکت نمی‌کنند. آب مروارید (کدورت عدسی چشم) در 15 درصد از مبتلایان رخ می‌دهد و ممکن است در زمان تولد وجود داشته باشد. کراتوکونوس (نازکی مخروط قرنیه چشم) و گلوکوم (افزایش فشار چشم) نیز در مبتلایان سندرم داون شایع‌تر است و به علت عیوب انکساری در چشم ممکن است نیاز به عینک باشد. نقاط برآش‌فیلد (لکه‌های کوچک سفید و یا خاکستری مایل به قهوه‌ای در قسمت بیرونی عنبیه) در حال حاضر در 38 تا 85 درصد از چشمان مبتلایان سندرم داون وجود دارد.

مشکلات شنوایی در 50 تا 90 درصد از کودکان مبتلا به سندرم داون رخ می‌دهد. اوتیت میانی گوش همراه با افیوژن (عفونت گوش با عوامل میکروبی همراه با التهاب و تجمع چرک) در 50 تا 70 درصد و عفونت گوش مزمن در 40 تا 60 درصد از مبتلایان رخ می‌دهد. عفونت گوش اغلب در سال اول زندگی شروع می‌شود و تا حدودی به دلیل ضعف عملکرد شیپور استاش گوش رخ می‌دهد. از دست دادن حس شنوایی معمولاً در سنین کودکی رخ می‌دهد و حدود 10 تا 70 درصد از مبتلایان را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

بیماری‌های قلبی در سندرم داون

آمار بیماری‌های قلبی در نوزادان مبتلا به سندرم داون در حدود 40 درصد است. مشکلاتی مانند تترالوژی فالوت و مجرای شریانی، ممکن است در بیماری‌های مادرزادی قلبی دخالت داشته باشد. با این حال، افراد مبتلا به سندرم داون با خطر کمتری از سخت شدن یا گرفتگی رگ‌ها مواجه هستند.

سرطان در سندرم داون

سرطان خون، 10 تا 15 برابر بیشتر از دیگر کودکان در کودکان سندرم داون اتفاق می‌افتد. کودکان مبتلا به سندرم داون به لوسمی لنفوبلاستی حاد، 20 برابر بیشتر از دیگران مبتلا می‌شوند و لوسمی میلوئید حاد مگاکاریوبلاستیک در کودکان مبتلا، 500 برابر شایع‌تر است.

غده درون‌ریز در سندرم داون

مشکلات غده تیروئید در 20 تا 50 درصد از افراد مبتلا به سندرم داون رخ می‌دهد. دیابت نوع 1 نیز در افراد مبتلا به سندرم داون شایع است.

دستگاه گوارش در سندرم داون

یبوست در نیمی از افراد مبتلا به سندرم داون رخ می‌دهد و ممکن است باعث تغییر رفتار این افراد گردد. یک علت بالقوه برای یبوست افراد مبتلا به سندرم داون، بیماری هیرشپرونک است که در 2 تا 15 درصد از مبتلایان رخ می‌دهد. بیماری هیرشپرونک یک اختلال عصبی-عملکردی در ناحیه شکمی بوده که طی آن تمام و یا بخشی از روده بزرگ و یا قسمت‌های ابتدایی دستگاه گوارش فاقد اعصاب هستند و در نتیجه دچار اختلال عملکردی می‌شوند. به دلیل عدم وجود بافت عصبی کامل در انتهای روده، این قسمت تحرک کافی نداشته و در نتیجه مدفوع در پشت قسمتی که اعصاب کامل ندارد، تجمع پیدا می‌کند و این قسمت به‌طور مزمن گشاد و بزرگ می‌شود. دیگر مشکلات مکرر مادرزادی در سندرم داون شامل آترزی دوازدهه، تنگی پیلور، دیورتیکول مکل (یک اختلال مادرزادی است که در آن یک کیسه در نزدیکی انتهای تحتانی روده کوچک تشکیل می‌شود) و دیورتیکول مقعد (بیرون‌زدگی کوچک کیسه مانند در دیواره مقعد) می‌باشد. بیماری سلیاک (یک اختلال خودایمنی روده باریک با زمینه ژنتیکی (ارثی) است. در این بیماری گوارشی پرزهای روده باریک آسیب‌دیده هستند و در جذب مواد اختلال دارند. در صورتی که بیماران مبتلا به سلیاک پروتئینی از دسته گلوتن (gliadin) که در برخی از غلات مانند گندم، جو، چاودار و گاه جوی نوسر وجود دارد را مصرف کنند دچار علائم عدم تحمل می‌شوند} حدود 7 تا 20 درصد از مبتلایان سندرم داون را درگیر می‌کند. همچنین بیماری رفلکس معده نیز در مبتلایان سندرم داون شایع است.

دندان‌ها در سندرم داون

افراد مبتلا به سندرم داون بیشتر مستعد ابتلا به التهاب لثه هستند و همچنین در اوایل زندگی خود به بیماری شدید التهاب لثه نکروزان اولسراتیو (ضایعات زخم‌کننده لثه‌ها) مبتلا می‌شوند و از دست دادن دندان‌ها بخصوص دندان‌های جلو و فک پایین، در اوایل زندگی مبتلایان سندرم داون دیده می‌شود. تحقیقات نشان داده است که به دلیل ضعیف بودن سیستم ایمنی مبتلایان سندرم داون، این افراد بیشتر در معرض خطر افزایش عفونت مخمر دهان (کاندیدا آلبیکنس)

قرار دارند. بیشتر افراد مبتلا به سندرم داون بزاق قلیایی دارند که همین امر منجر به مقاومت دندان‌ها در برابر پوسیدگی می‌شود، این در حالی است که بزاق دهان این افراد به‌طور پیوسته کاهش می‌یابد. تظاهرات کمتر شایع در سندرم داون عبارتند از: شکاف کام و لب و تخریب کم مینای دندان (20%).

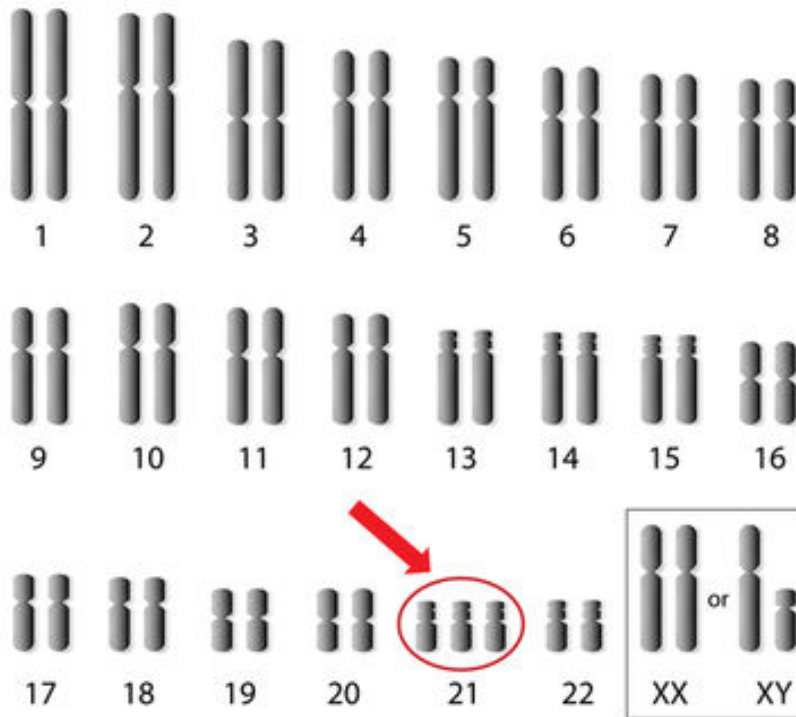
باروری در سندرم داون

مردان مبتلا به سندرم داون معمولاً نمی‌توانند صاحب فرزند شوند، در حالی که زنان مبتلا به سندرم داون بعضاً می‌توانند باردار شوند و صاحب فرزند باشند. باروری در زنان مبتلا به سندرم داون، حدود 30 تا 50 درصد تخمین زده می‌شود. همچنین زنان مبتلا به سندرم داون، پائین‌ترین تجربه می‌کنند. شایان ذکر است که بدون فن‌آوری تقویت‌کننده باروری، حدود نیمی از کودکانی که از والدین سندرم داون متولد شوند نیز مبتلا به این سندرم خواهند بود.

کاریوتیپ سندرم داون

سندرم داون که دارای سه کروموزوم غیرجنسی شماره 21 در سلول‌های فرد مبتلا است با کاریوتیپ $47XX+21$ برای زنان مبتلا و $47XY+21$ برای مردان مبتلا گزارش می‌گردد. حدود 88 درصد از موارد تریزومی 21 نتیجه عدم تفکیک کروموزوم شماره 21 مادری و حدود 8 درصد از موارد تریزومی 21 نتیجه عدم تفکیک کروموزوم شماره 21 پدری می‌باشد و 3 درصد از موارد تریزومی 21 هم در نتیجه خطا در فرایند ادغام تخمک و اسپرم است.

Down Syndrome - Trisomy 21

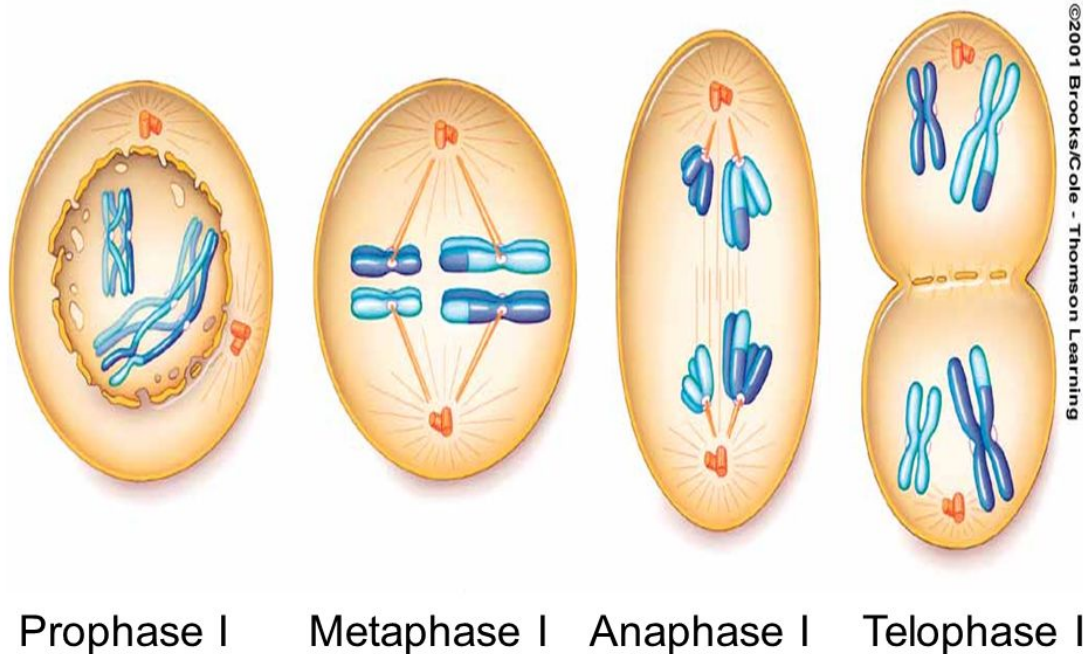


شکل 10: نمای شماتیک از کاریوتایپ کروموزومی سندرم داون

اپیژنتیک در سندرم داون

سندرم داون با افزایش خطر ابتلا به بسیاری از بیماری‌های مزمن که معمولاً در سنین میانسالی یا بالای میانسالی شروع می‌شود مانند آلزایمر، در ارتباط است. پیری زودرس که در تریزومی 21 وجود دارد، نشان‌دهنده افزایش پرشتاب سن فیزیولوژیک بافت‌ها می‌باشد، اما شواهد مولکولی برای این فرضیه نادر است. با توجه به نشانگر سن فیزیولوژیک بافت که به‌عنوان ساعت اپیژنتیک شناخته می‌شود، تریزومی 21 سن فیزیولوژیک خون و بافت مغز را به‌طور متوسط تا 6/6 سال افزایش می‌دهد.

Meiosis I - Stages



شکل 11: نمای شماتیک از الگوی صحیح تقسیم جنسی میوز I در هسته سلولی انسان

غربالگری در سندرم داون

غربالگری برای سندرم داون در همه زنان باردار بدون در نظر گرفتن میزان سن، الزامی است. بهترین زمان غربالگری برای سندرم داون، سه ماهه اول و دوم بارداری است. تکرار غربالگری به‌منظور تأیید جنین مبتلا به سندرم داون الزامی می‌باشد.

توصیف	مثبت کاذب	نرخ تشخیص	زمان انجام در بارداری	غربالگری
استفاده از اولتراسوند برای اندازه‌گیری زجاجی گردن جنین و تست بتا hCG و PAPP-A	5%	82-87%	هفته‌های 10-13	آزمون ترکیبی
آلفافیتوپروتئین سرم مادر، استریول غیرکونژوگه،	5%	81%	هفته‌های 15-20	چهارگانه

inhibin-A+hCG				
ترکیبی از غربالگری چهارگانه، PAPP-A+NT	5%	94.96%	هفته‌های 15-20	آزمون جامع
نمونه خون از رگ مادر گرفته شده و برای تجزیه و تحلیل DNA آزاد جنینی بررسی می‌شود	0.3%	96-100%	از هفته 10 به بعد	DNA آزاد سلولی جنین

جدول 2: غربالگری سندرم داون در سه ماهه اول و دوم بارداری با میزان نرخ تشخیص

غربالگری بهداشتی و بالینی سندرم داون

با اینکه سندرم داون امروز دستور سقط قانونی را از مقام دادگاه دریافت می‌کند، اما با این حال، گاهی بخاطر اشتباه در تشخیص سندرم داون و یا عدم در دسترس بودن لوازم تشخیص در مناطق محروم، کودکانی با سندرم داون نیز متولد می‌شوند. سازمان بهداشت جهانی برای این منظور، توصیه‌هایی را به‌صورت سیستماتیک ابلاغ نموده است، از جمله: در هنگام تولد نوزادان سندرم داون، برای همه این نوزادان بایستی نوار قلبی و سونوگرافی اندامی را انجام داد. ممکن است جراحی قلبی برای سه ماه اول زندگی این کودکان نیاز باشد. مشکلات دریچه قلب ممکن است در افراد جوان مبتلا به سندرم داون رخ دهد، بنابراین ارزیابی از طریق سونوگرافی برای نوجوانان و اوایل دوران بلوغ مبتلایان داون موردنیاز است. همچنین با توجه به خطر ابتلا به سرطان بیضه، ارزیابی بیضه‌ها از نظر کلینیکی و بالینی به‌طور سالانه بایستی برای مردان مبتلا به سندرم داون انجام گردد.

بزرگسالان	کودکان	آزمون
هر 3 سال تا 5 سال	6 ماه، 12 ماه در هر سال	شنوایی
	هر 6 ماه در سال	TSH و T4
هر 3 سال تا 5 سال	هر 6 ماه در سال	چشم‌ها
	2 سال به ازای هر 6 ماه	دندان‌ها
	بین 2 تا 3 سالگی یا قبل از آن، اگر علائمی از بیماری دیده شد	بیماری سللیک
	3 تا 4 سال یا قبل از آن، اگر علائم آپنه انسدادی خواب رخ داد	الگوی خواب
	بین 3 تا 5 سالگی	اشعه X گردن

جدول 3: غربالگری مبتلایان سندرم داون برحسب نوع آزمون و سن فیزیولوژیک آنان

پیش‌بینی رفتار اجتماعی در سندرم داون

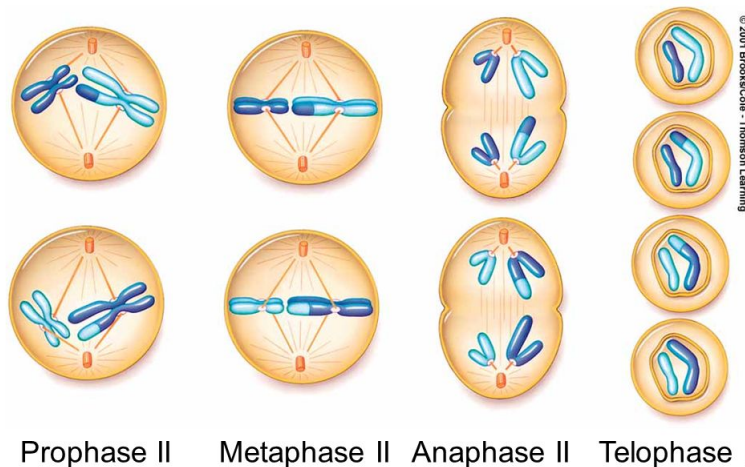
بین 5 تا 15 درصد از کودکان مبتلا به سندرم داون در اروپا به‌طور منظم در مدرسه حضور دارند. برخی از آنان از دبیرستان فارغ‌التحصیل می‌شوند، اما با این حال تعداد این افراد زیاد نیست. در ایالات متحده آمریکا حدود 40 درصد از کسانی که ناتوانی فکری دارند موفق شدند از دبیرستان فارغ‌التحصیل شوند. بسیاری از این افراد، یادگیری خواندن و نوشتن و حتی کار را می‌توانند به‌طور منظم انجام دهند. حدود 20 درصد از بزرگسالان مبتلا به سندرم داون در ایالات متحده آمریکا مشغول به کار برای کسب درآمد هستند، اما در اروپا حدود 1 درصد از بزرگسالان مبتلا به سندرم داون، به‌طور منظم مشغول انجام کار برای کسب درآمد می‌باشند. بسیاری از مبتلایان سندرم داون به‌طور نیمه مستقل می‌توانند زندگی کنند اما اغلب آنها نیازمند کمک مالی، حقوقی و پزشکی هستند. افراد مبتلا به سندرم داون در معرض خطر بالای مرگ زودرس نسبت به افراد نرمال هستند. این ریسک فاکتور مرگ، اغلب از مشکلات قلبی

عروقی و عفونت‌های میکروبی ناشی می‌شود. در حال حاضر با بهبود مراقبت‌های پزشکی، امید به زندگی برای مشکلات قلبی و گوارشی افزایش یافته است. این افزایش امید به زندگی افراد با مشکلات قلبی و گوارشی در سال 1912 حدود 12 سال از عمر آنها بوده که در سال 1980 به 25 سال ارتقاء یافته است و در سال 2000 به 50 تا 60 سال افزایش یافته است. در حال حاضر بین 4 تا 12 درصد از مرگ مبتلایان سندرم داون در سال اول زندگی آنها رخ می‌دهد. احتمال بقای طولانی مدت مبتلایان سندرم داون تا حدودی توسط مشکلات قلبی عروقی تعیین می‌شود. کسانی که مبتلا به سندرم داون بوده و همراه با مشکلات مادرزادی قلبی عروقی هستند، حدود 60% تا سن 10 سالگی و حدود 50% تا سن 30 سالگی زنده می‌مانند. همچنین کسانی که مبتلا به سندرم داون بدون مشکلات قلبی عروقی هستند، حدود 85% تا 10 سالگی و 80% تا 30 سالگی زنده می‌مانند. حدود 10% از مبتلایان سندرم داون تا 70 سالگی زنده می‌مانند.

اپیدمیولوژی یا هم‌گیرشناسی سندرم داون

از سال 2010 در سطح جهان، فراوانی سندرم داون حدود 1 در هر 1000 تولد زنده می‌باشد و تعداد مرگومیر مبتلایان سندرم داون حدود 17000 نفر در جهان می‌باشد. کودکان مبتلا به سندرم داون، بیشتر در کشورهای سقطنین مجاز نیست و کشورهایی که سن بارداری مادران بالای 30 سال است متولد می‌شوند. در ایالات متحده آمریکا، فرکانس سندرم داون حدود 1/4 در هر 1000 تولد زنده و در نروژ 1/1 در هر 1000 تولد زنده است. در سال 1950 در ایالات متحده آمریکا، فرکانس سندرم داون حدود 2 در هر 1000 تولد زنده بود که از آن زمان به بعد با توجه به غربالگری تولد و سقط جنین مبتلا به داون، فرکانس سندرم داون کاهش یافت. بیش از دو برابر حاملگی‌های سندرم داون به‌طور خودبه‌خود سقط می‌شوند و سقط خودبه‌خودی حدود 8 درصد از تمام اختلالات مادرزادی را شامل می‌شود.

Meiosis II - Stages



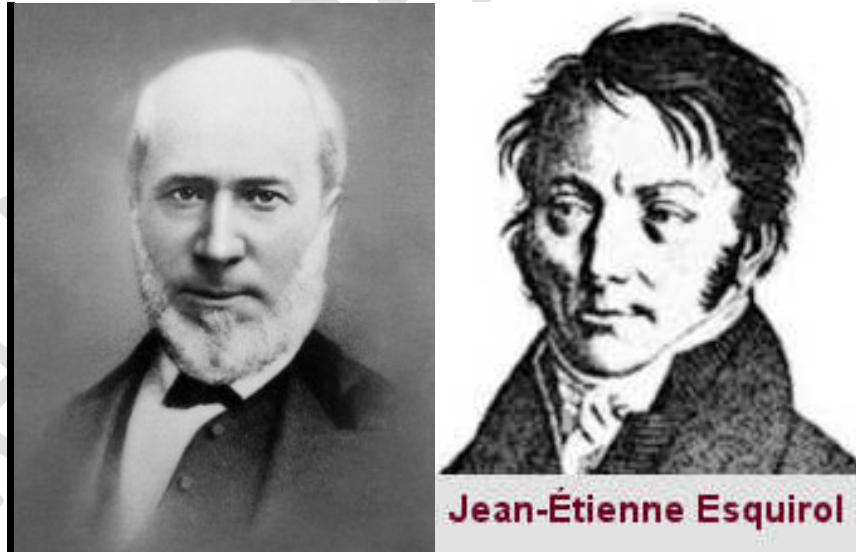
شکل 12: نمای شماتیک از تقسیم جنسی میوز II

سن مادر شانس داشتن یک بارداری منجر به سندرم داون را تحت تأثیر قرار می‌دهد. شانس مادر در سن 20 سالگی برای داشتن یک بارداری مبتلا به سندرم داون، 1 در 1441 است، در سن 30 سالگی این شانس، 1 در 959 است، در سن 40 سالگی شانس داشتن یک بارداری منجر به سندرم داون، 1 در 84 است و در سن 50 سالگی شانس داشتن یک بارداری منجر به سندرم داون، 1 در 44 است. اگرچه احتمال داشتن فرزند مبتلا به سندرم داون با افزایش سن مادر نیز بیشتر می‌شود، با این حال حدود 70 درصد از کودکان مبتلا به سندرم داون از زنان 35 سال و یا جوان‌تر متولد شده‌اند چرا که مرد و زن جوان اقدام به بارداری بیشتری نسبت به مردم مسن‌تر را از خود نشان می‌دهند. سن

بالای پدر نیز یک عامل خطر ساز برای داشتن فرزند مبتلا به سندرم داون محسوب می‌شود، بطوریکه سن بالای پدر همراه با زن بالای 35 سال می‌تواند ریسک خطر برای داشتن فرزند مبتلا به سندرم داون را افزایش دهد ولی در زنان جوان‌تر از 35 سال، سن بالای پدر عامل خطر برای داشتن فرزند مبتلا به سندرم داون محسوب نمی‌شود.

تاریخچه سندرم داون

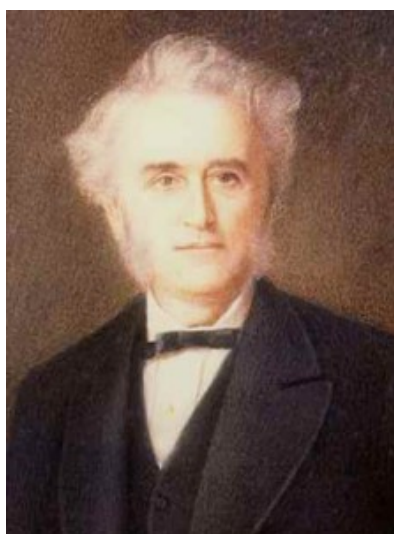
فئوتیپ تریزومی 21 با اختلالات ذهنی و فکری، اولین بار در سال 1838 توسط دکتر ژان اتین دومینیک اسکویروول فرانسوی با گزارش ناقصی صورت گرفت. پزشک انگلیسی به نام جان لانگن داون در سال 1862 اولین بار سندرم داون را به‌عنوان ناتوانی ذهنی توصیف کرد و در سال 1866، این اختلال را به‌عنوان یک نوع مجزا از ناتوانی ذهنی و فکری انسان به‌طور گسترده‌ای گزارش کرد و آن را به رسمیت شناخت. در سال 1944 یک پزشک فرانسوی به نام ادوارد سگونین این اختلال را به‌عنوان جدا از اختلال کرتینیسم توصیف کرد. بیماری کرتینیسم (Cretinism) نوعی بیماری است که به علت وجود هیپوتیروئیدی از زمان تولد روی می‌دهد. وجود هیپوتیروئیدی از زمان تولد اغلب ناشی از کمبود ید در دوران جنینی است که موجب عقب‌افتادگی ذهنی و جسمی نوزاد می‌گردد. در قرن 20، سندرم داون به شکل قابل تشخیصی از ناتوانی ذهنی تبدیل شد. در دوران باستان، بسیاری از نوزادان معلول یا کشته می‌شدند و یا در جنگل‌ها و کوه‌ها به حال خود رها می‌شدند. در قرن بیستم، تعداد زیادی از کودکان مبتلا به سندرم داون به دلیل عدم پیشرفت مناسب در عرصه پزشکی، در همان سال‌های اول زندگی خود و یا اوایل دوران بلوغ، جان خود را از دست دادند. با ظهور جنبش اصلاح نژادی (یورژنیک) در زمان پیشوایی آدلف هیتلر در آلمان نازی و بعد از آن در ایالات متحده آمریکا، برنامه عقیم‌سازی افراد مبتلا به سندرم داون و هرگونه اختلالات ناتوانی ذهنی آغاز شد.



شکل 13: دکتر ژان اتین دومینیک اسکویروول (تصویر سمت راست) و دکتر ادوارد سگونین (تصویر سمت چپ) از محققان فنوتیپ سندرم داون

با کشف روش کاریوتایپینگ در سال 1950، شناسایی اختلالات کروموزومی به‌صورت تعدادی و ساختمانی ممکن شد. در سال 1959، دکتر جروم لوژن اعلام کرد که سندرم داون ناشی از یک کروموزوم اضافی در هسته سلول‌های انسان است. با این حال، لوژن به این کشف تردید داشت و در سال 2014، شورای علمی فدراسیون ژنتیک انسانی فرانسه به اتفاق آراء جایزه بزرگ کشف مکانیسم عمل سندرم داون با تریزومی 21 را به دکتر مارت گوتیر اهداء کرد. این کشف در آزمایشگاه ریموند تورپین در هاپیتال تروسای پاریس فرانسه انجام شد. جروم لوژن و مارت گوتیر هر دو دانشجوی این مرکز آزمایشگاهی بودند.

روز جهانی سندرم داون در 21 مارس 2006 اعلام گردید و در سال 2011 توسط مجمع عمومی سازمان ملل متحد، روز جهانی سندرم داون به رسمیت شناخته شد؛ بنابراین روز 21 مارس هر سال به‌عنوان روز جهانی سندرم داون شناخته می‌شود.



John Langdon Haydon Langdon-Down
(1828 – 1896)

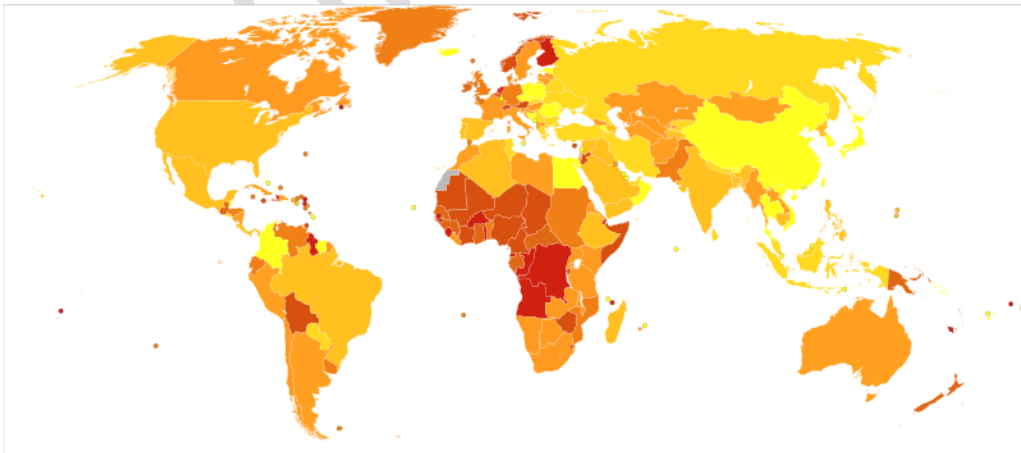
شکل 14: تصاویر دکتر جان لانگدن داون اولین کاشف سندرم داون به‌طور کامل‌تر از سایرین، در سال‌های 1862 و 1866



شکل 15: تصویر دکتر جروم لوژن فرانسوی کاشف تریزومی 21 در سندرم داون



شکل 16: تصویر خانم دکتر مارت گوتیر کاشف مکاتیسم عمل تریزومی 21 در سندرم داون



0-0
1-1
2-2

3-3
4-4
5-5
6-6
7-8
9-16

شکل 16: نمای شماتیک از میزان مرگومیر ناشی از سندرم داون برحسب میلیون نفر تا سال 2012 در جهان. اعداد ثبت شده برحسب تعداد میلیون نفر مرگومیر ناشی از سندرم داون در جهان تا سال 2012 می‌باشد

منابع:

اسعدی شاهین، جمالی مهسا، باقری رعنا، ساده‌دل سمانه، توحیدی‌راد مانوش، کتاب پاتولوژی در ژنتیک پزشکی (1) جلد اول (A-L)، صفحات 345-370، انتشارات کتب دانشگاهی عمیدی، بهار 1396

medlabnews.ir