Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół DYRK1A

Synonimy: Zespół niepełnosprawności intelektualnej zależny od DYRK1A (ang. DYRK1A Syndrome)

OMIM: 614104

ORPHA kod: 464306, 464311

ICD-10: Q87.8

Definicja choroby

Zespół DYRK1A jest rzadkim zaburzeniem neurodegeneracyjnym związanym z mutacją genu DYRK1A, znajdującego się w regionie 21q22.1~21q22.3, zwanym "regionem krytycznym zespołu Downa (DSCR)". Nazwa wynika z faktu, że gen DYRK1A jest również kluczowym genem odpowiadającym za objawy neurologiczne w trisomii chromosomu 21.

Zespół DYRK1A charakteryzuje się występowaniem opóźnienia psychoruchowego, niepełnosprawności intelektualnej w stopniu umiarkowanym lub głębokim, małogłowia, cechami dysmorficznymi oraz fenotypem behawioralnym, przypominającym zaburzenia ze spektrum autyzmu. Przyczyną jest haploinsuficjencja genu i w konsekwencji niewystarczająca ekspresja białka DYRK1A, kluczowego dla neurogenezy rozwijającego się organizmu.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

U podłoża zespołu DYRK1A leży heterozygotyczna mutacja genu DYRK1A (mutacja w jednym z dwóch kopii genu). Zidentyfikowano kilka mechanizmów, mogących doprowadzić do uszkodzenia genu: delecja (utrata) całego regionu krytycznego 21q22.2 na jednym z chromosomów 21, mikrodelecje czyli submikroskopowe ubytki genomu w opisywanym regionie lub mutacje punktowe w genie DYRK1A. Mutacje punktowe występują najczęściej (u

75% pacjentów) i polegają na zmianie (przypominającej literówkę) w zapisie kodu genetycznego i nieprawidłowej budowie powstającego białka DYRK1A. Mutacja ma charakter de novo, czyli powstaje spontanicznie i nie jest identyfikowana u rodziców chorego dziecka.

Białko DYRK1A jest kluczowe dla kształtowania i proliferacji neuronów w trakcie rozwoju mózgowia. Jego niewystarczająca ilość, spowodowana uszkodzeniem genu, jest bezpośrednią przyczyną objawów zespołu DYRK1A.

Epidemiologia

Częstość występowania jest trudna do określenia z uwagi na niewielką liczbę opisanych przypadków. Szacuje się, że w grupie pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną i/lub autyzmem wynosi 0,1%-0,5%

Opis kliniczny

Pierwsze niepokojące symptomy takie jak IUGR lub małogłowie mogą pojawiać się już prenatalnie podczas badania USG, jednak są zbyt niecharakterystyczne by podejrzewać konkretny zespół genetyczny. Rozpoznanie nie jest możliwe ani prenatalnie, ani zaraz po urodzeniu, o ile wcześniej zespół nie wystąpił w rodzinie.

W pierwszych latach życia obserwowane jest opóźnienie rozwoju psychoruchowego, a w późniejszym okresie u wszystkich chorych stwierdzana jest niepełnosprawność intelektualna w stopniu umiarkowanym lub znacznym. Zwykle pierwszą diagnozą stawianą u dzieci są zaburzenia ze spektrum autyzmu. Dzieci mają opóźniony rozwój motoryczny, ale większość z nich ostatecznie nauczy się chodzić. Zdolności motoryczne mogą być utrudnione przez hipertonię i występujące w późniejszym okresie życia przykurcze.
Powszechne są problemy z karmieniem noworodków (refluks, problemy ze ssaniem lub połykaniem), które mogą utrzymywać się w wieku dorosłym.

Większość dzieci ma nakładające się charakterystyczne cechy dysmorficzne, takie jak: małogłowie, wydatne uszy, głęboko osadzone oczy, krótki nos z szeroką nasadą nosa, cofnięta żuchwa a także niski wzrost i drobna budowa ciała.

W charakterystyce zespołu oprócz wymienionych objawów współistnieją nieprawidłowości okulistyczne, obejmujące zeza, astygmatyzm i hipermetropię. Bardziej zmienne anomalie obejmują wady serca, układu moczowo-płciowego oraz rzadziej stomatologiczne. W okresie

niemowlęcym mogą wystąpić drgawki gorączkowe, w dzieciństwie i dorosłości powszechne są napady padaczkowe.

Diagnostyka

Diagnostykę genetyczną w kierunku zespołu DYRK1A należy zawsze brać pod uwagę w przypadku współwystępowania niepełnosprawności intelektualnej, opóźnienia rozwoju, małogłowia, problemów z karmieniem i padaczki.

W toku diagnostyki pierwszym krokiem jest wykonanie kariotypu molekularnego – badania CGH do mikromacierzy (aCGH) w kierunku mikrorearanżacji chromosomów stanowiących w około 25% patomechanizm uszkodzenia genu DYKR1A. Kolejnym krokiem powinno być wykonanie badania zwanego sekwencjonowaniem nowej generacji (NGS). Może ono obejmować panel kilkudziesięciu genów powiązanych z niepełnosprawnością intelektualna i/lub z małogłowiem lub w trybie badania szerokoprzepustowego – sekwencjonowanie całego genomu kodującego (WES).

Rozpoznanie zespołu DYRK1A stawia się u probanta na podstawie heterozygotycznego wariantu patogennego w DYRK1A, zidentyfikowanego za pomocą jednej z wymienionych w rozdziale metod.

Leczenie

Obecnie brak jest leczenia przyczynowego. Dziecko powinno być pod wzmożoną opieką pediatryczną z każdorazową oceną parametrów antropometrycznych oraz postępów w rozwoju psychomotorycznym. Opieka specjalistyczna jest zalecana w przypadku stwierdzenia wad serca, układu moczowo-płciowego, narządu wzroku, problemów ortopedycznych, gastroenterologicznych i innych. Niezmiernie ważne jest leczenie dietetyczne i odpowiednie reagowanie w przypadku stwierdzenia niedoborów żywieniowych.

U dzieci kluczowe jest możliwie jak najwcześniejsze rozpoczęcie działań terapeutycznych. Postawienie rozpoznania w oparciu o opinię psychologa i psychiatry dziecięcego pozwala na włączenie dziecka do programu wczesnego wspomagania rozwoju (WWR), celem uzyskania szybszego dostępu do terapii zajęciowej, neurologopedycznej, rehabilitacyjnej, jak również usług w zakresie zdrowia psychicznego rozwoju (terapia powinna być dobrana do indywidualnych potrzeb dziecka).

W przypadku problemów medycznych jak zaburzenia snu, wada wzroku, niedożywienie, refluks żołądkowo-przełykowy czy padaczka, postępowanie jest rutynowe.

Szczepienia ochronne

Brak przeciwskazań do szczepień ochronnych.

Zalecenia szczególne

W zespole DYRK1A szczególnie częstym i uciążliwym problemem są problemy z karmieniem oraz w konsekwencji niedożywienie. Na każdej wizycie pediatrycznej powinna być oceniona motoryka jamy ustnej oraz występowanie problemów z połykaniem. U pacjentów, którzy radzą sobie z doustnym przyjmowaniem pokarmów zaleca się terapię żywieniową (zazwyczaj prowadzoną przez terapeutę zajęciowego lub logopedę) lub gastroenterologa w celu poprawy koordynacji lub zaburzeń sensorycznych związanych z karmieniem. Gdy zaburzenia w karmieniu są poważne i mimo wysiłków rodziców nie udaje się uzyskać przyrostu masy ciała i uniknąć niedoborów pokarmowych zaleca się rozważenie założenia czasowej sondy nosowo-żołądkowej lub przezskórnej endoskopowej gastrostomii (PEG).

Konieczność poradnictwa rodzinnego.

Rokowanie

Choroba nie wykazuje progresji. Brak jest długoterminowych badań dotyczących długości życia osób z zespołem DYRK1A. Większość pacjentów dożywa dorosłości i nie ma podstaw do podejrzewania skrócenia długości życia w tym zespole. Rokowanie jednak w dużej mierze zależy od współwystępowania wad narządów wewnętrznych – serca, układu moczowego i innych. Z uwagi na występowanie niepełnosprawności intelektualnej większość osób wymaga długotrwałego wsparcia opiekunów w wykonywaniu czynności dnia codziennego.

Organizacje pacjenckie

http://www.dyrk1a.org

Ważne strony internetowe

www.orpha.net

www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333438/

www.omim.org

Ośrodki eksperckie

Poradnie Genetyczne

Ośrodki eksperckie chorób rzadkich

Autor/autorzy opisu:

Agnieszka Pawelak Poradnia Genetyczna FUM, Robert Śmigiel, Uniwersytet Medyczny Wrocław, Uniwersyteckie Centrum Chorób Rzadkich we Wrocławiu,

Data opisu

06/06/2023

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.