

حمزه سلمانی، دانشجوی دکترای تخصصی ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
 میلاد رحیم زادگان، دانشجوی دکترای تخصصی سم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
 زهرا شکوهی، دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی، دانشگاه تهران

سندرم تریچرکالینز

خصوصیات این کاستی را تکمیل و توصیف نمود، و یک مقاله مروری وسیع را همراه همکارش David Klein به چاپ رساند. سپس آن ها، ویژگی های چهره ای را مشخص کردند و توصیف -mandibulofacial dysostosis را برای این بیماری ابداع کردند(۲). امروزه، چندین عنوان مشخص برای این سندرم وجود دارد همانطور که در کشورهای امریکا و انگلیس به عنوان سندرم تریچرکالینز و در اروپا به عنوان سندرم -France schetti Klein و در بقیه جاها به عنوان -mandibu lofacial dysostosis شناخته می شود(۱).

رویان شناسی و ژنتیک

سندرم تریچرکالینز یک اختلال غالب اتوزومی به درجه بالایی از نفوذ ولی با بروز فنوتیپی متغیر است. ویژگی های بالینی نتیجه ی جهش فقدان عملکرد ژن

سندرم تریچرکالینز یک اختلال ژنتیکی است که نتیجه آن بدشکلی مادرزادی سرو صورت است. بیماران بیشتر دارای شکاف پلکی رو به پایین، کلوبوما پلک پایینی، نقص در تکوین گوش و هیپوپلازی گونه و فک پایین هستند. این بیماری اتوزوم غالب دارای درجات متغیری از بروز فنوتیپی و بیماران رابطه ای با تاخیر تکوینی یا بیماری نورولوژیکی ندارند. مراقبت از این بیماران نیازمند تیم مشتمل بر چند رشته تخصصی از دوران تولد تا بزرگسالی دارند. برنامه ریزی مناسب، مشاوره و تکنیک های جراحی برای بهتر کردن عواقب بیماری ضروری به نظر می رسد. در این مقاله، نویسنده ها مروری بر ویژگی ها، ژنتیک و درمان سندرم تریچرکالینز داشته اند. سندرم تریچرکالینز یک اختلال نادر ژنتیکی و شامل بدریختی صورت می باشد که ساختارهای اول و دوم قوس های حلقی را متاثر می سازد. این بیماران دارای هوش طبیعی هستند ولی اغلب مواجه با چالش های اجتماعی در سرتاسر زندگی به دلیل ظاهر فیزیکی شان هستند. در این مقاله ما ویژگی های کلینیکی،

ایتیولوژی، درک دانش روز و پروتوکل های درمانی برای این سندرم سری-گردنی پیچیده بحث می کنیم.

سندرم تریچرکالینز نخستین بار در سال ۱۸۸۹ به عنوان یک بد ریختی همراه با کلوبوما پلک های پایینی، از سوی George Andreas Berry توصیف شد(۱). در سال ۱۹۰۰، یک چشم پزشک به نام ادوارد تریچرکالینز دو بیمار را معرفی کرد با نتایج چشمی و اطراف چشم در یک جلسه در لندن و سرانجام نخستین گزارش موردی را چاپ کرد که بازگو کننده ی یافته های آن بود.



شکل ۱) در فرد مبتلا به سندرم تریچرکالینز با ویژگی های چهره ای مشخص

در دهه ۱۹۴۰، Adolphe Franceschetti از سوئیس

و دومین قوس های حلقی می باشد. برعکس دیگر سندرم های صورتی-گردنی و شکافی، سندرم تریچرکالینز یک بیماری دوطرفه است. با این حال، علیرغم توزیع دوطرفه، ساختار اسکلتی و بافت نرم به ندرت متقارن می باشند. این ساختارها باید به صورت اصولی ارزیابی و در هماهنگی با مشاورهای مناسب باشد(۵).



شکل ۲) خصوصیات یافت شده در مورد سندرم تریچر کالینز شامل شکاف پلکی شیب دار، کلوبوما پلک پایینی، هیپوپلازی میانه صورت و گونه، میکروتیا، میکرورتروگناتیا (microretrognathia) فک پایینی.

چشم و اطراف چشم

سندرم تریچرکالینز با یافته های چشم و اطراف چشم برجسته است (شکل ۲). به طور کلاسیک این بیماران دارای بدشکلی اسکلتی حدقه ها با هیپوپلازی گونه و بیضی شکل، نسبتا بینی نرمال و برجستگی های آرواره ای ممکن است منجر به ظاهر انوفتالمی (enophthalmic) شود. شکاف چشمی رو به پایین به عموما توصیف شده است. بافت های نرم احاطه کننده چشم معمولا هیپوپلاستیک و یا پوست نازک پلک پایینی، تضعیف یا عدم حضور ماهیچه های اوربیکولاریس اکولی و غدد میبومین و شکاف پلکی یا کلوبوما و هم چنین درموئید اطراف چشم. علاوه بر این، حاشیه پلک می تواند دارای شلی قابل توجه و فقدان مژه ها، مخصوصا در یک سوم میانی پلک پایینی که یک یافته تشخیصی بیماری است. انسداد مجرای اشکی و فقدان پونکتوم هم چنین گزارش شده است. خود چشم ها می تواند متاثر از فقدان بینایی (۳۳٪)، دوبینی (۳۷٪)، کاتاراکت مادرزادی، و حتی گهگاه میکروفتالمی یا آنوفتالمی باشد(۶). این معمولا نتیجه ی آمبلیوپی، زخم قرنیه، دوبینی و خطاهای انکساری قابل توجه. علیرغم این ناهنجاری ها، بینایی به طور کلی در سندرم تریچرکالینز نرمال می باشد زیرا شبکه از قوس های حلقی متاثر شده تکوین پیدا نمی کند و عمده بیماران حداقل دید نرمال یکی از چشم ها را حفظ می کنند.

گوش

گوش خارجی به طور قابل توجهی در بیماران دارای سندرم تریچر کالینز تغییر شکل داده است. بیماران معمولا با شدت های متفاوتی از تکوین ناقص گوش و گوش تکوین نیافته دوطرفه حاضر می شوند. هر باقیماده دهلیز

TCOF1 بر روی کروموزوم ۵ است. تا به حال چندین آگرون در این ژن تشخیص داده شده و الگوهای متفاوتی از پیرایش وجود دارد که موجب ایجاد چندین واریانت ژن موتانت می شود. تاکنون بیش از ۱۲۰ موتاسیون تشخیص داده شده با این وجود آنالیز ترکیبی واریانت ها و ویژگی های بالینی رابطه واضحی بین ژنوتیپ و فنوتیپ را نشان نمی دهد(۳). جهش های خود به خودی و هم چنین شکل ارثی آن می تواند اتفاق بیافتد. با این وجود متمایل به جنس خاصی نیست و جهش ها می تواند پیرایشی، بی معنی، و یا حذفی باشد. نتیجه همه این جهش ها، ورود یک کدون خاتمه زود هنگام می شود(۳). پروتئین TCOF1. Treacle نامیده می شود که در مسیر بیورنز ریبوزوم عملکرد دارد. Treacle بخشی از کمپلکس پیش پردازشگر rRNA و متیلاسیون است. درک شده است که جهش فقدان عملکرد منجر به عدم کفایت هاپلوئیدی می شود. پروتئین Treacle در تکوین صورت-گردن نقش دارد. در مطالعات موشی بیشترین بیان TCOF1 در اپیتلیوم مغزی پیش از امتزاج و در فرایند فرونتونازال (frontonasal) رویانی و قوس های آبششی. مطالعات بیشتر نشان داده که اگرچه جهش های TCOF1 مهاجرت سلول های ستیغ عصبی را متاثر نمی کنند، با این وجود در مطالعات موشی در کل کاهش در سلول های ستیغ عصبی وجود دارد(۴).

ویژگی های بالینی

خصوصیات بالینی سندرم تریچرکالینز به خوبی توصیف و متمایز شده است. عمده اثرات پاتولوژیکی ناشی از اولین

شنوایی معمولاً دارای جابه‌جا شدگی جنینی هستند. این همراه است با تنگ‌شدگی یا انسداد مجرای شنوایی خارجی. هم‌چنین پرده گوش معمولاً تغییر شکل پیدا کرده است. گوش میانی ممکن است بدشکل یا کلاً وجود نداشته باشد. مرفولوژی گوش میانی معمولاً نرمال است. با این وجود، از نقطه نظر عملکردی دارای فقدان شنوایی هدایتی هستند. این می‌تواند بیشترین فقدان شنوایی (ناشنوایی) هدایتی تا 60 dB باشد. با این حال این نقص می‌تواند متغیر باشد (۷).

غربالگری و تشخیص

سندرم تریچرکالینز می‌تواند توسط غربالگری اولتراسوند پیش از زایمان تشخیص داده شود. معمولاً به دست آوردن منظره مناسب از ساختارهای صورت تا بعد از هفته ۳۰ مشکل است. به علاوه، تصویربرداری دوبعدی سستی محدود است و ممکن است برای به دست آوردن پروفایل جنینی کافی نباشد. سونوگرافی سه بعدی قابلیت تشخیص دقیق شکاف پلکی روبه پایین، میکروگناتیا (micrognathia)، قرارگیری گوش پایین تر از جایگاه طبیعی تکوین ناقص گوش را دارد و هم‌چنین پلی‌هیدرامینوز مشاهده شده است. در هنگام مضمون شدن به این بیماری، برای تایید تشخیص سایر تست‌ها می‌تواند انجام شود. آمنیوسنتز ممکن است برای تشخیص جهش و جلوگیری کردن فاسیال دیسوستوزیس (facial dysostosis) دیگر از قبیل سندرم گلدن هار یا nager که می‌تواند تظاهرات مشابهی در اولتراسوند نشان دهند، انجام گیرد. خانواده‌های با ریسک بالا و یا بدون بافته‌های اولتراسوند باید به مشاوره ژنتیک ارجاع داده شوند (۸).

مدیریت نوزادان

گام نخست باید روی مدیریت جریان هوایی، تغذیه و رشد متمرکز شود. بیماران ممکن است نیازمند مانیتور ایست تنفسی ممتد و اشباع اکسیژن باشند. یک مطالعه رسمی خواب می‌تواند شدت و نوع ایست تنفسی را مستندسازی (اثبات) کند. هم‌چنین ارزیابی هدفمند جهت تعیین علت انسداد مسیر هوایی مورد نیاز می‌باشد در نتیجه چندین جایگاه از قبیل نازوفارنکس (chonal atresia)، اروفارنکس/هایپوفارنکس (glossoptosis/micrognathia)، لارینگوفارنکس (laryngomalacia) شامل شود. مداخله

درمانی براساس شدت و جایگاه می‌باشد. در موارد ملایم بودن فشار آناتومیکی قابل توجه، مدیریت محافظه کارانه (ترومپت نازوفارنکس یا ساکشن) و تثبیت موقعیت ممکن است کافی باشد. در صورتی که انسداد، شدت بیشتری داشته باشد یک چسبندگی زبان-لب زود هنگام یا پیشرفت آرواره ای ممکن است نیاز باشد. در بیشتر موارد شدید، لوله گذاری یا تراکتوستومی ممکن است ضروری باشد. ملاحظات ضروری دیگر شامل زخم قرنیه، تغذیه و رشد است. براساس میزان در معرض قرار گرفتن چشم، تارسورافی زود هنگام ممکن است جهت جلوگیری از زخم قرنیه، زخم، و نابینایی ضروری باشد. تغذیه تزریقی باید شروع شود در صورت امکان برای کمک به رشد و تکوین. والدین باید برای تکنیک‌های تغذیه و ممانعت از آسپیراسیون مشاوره داده شوند. در مورد شکاف کام واضح یا زیر مخاطی، فیدرهای خاص ممکن است نیاز باشد. زمانی که کودک ثابت است، تغذیه، تنفس بدون انسداد قابل توجه و حفاظت قرنیه مناسب، دیس مورفولوژی باقیمانده را می‌توان به استفاده از استیج و رویکرد هماهنگ به مورد توجه قرار داد. در اینجا ما در مورد ملاحظات جراحی به وسیله ساختار آناتومیکی جهت ترمیم بحث می‌کنیم.

خلاصه

سندرم تریچرکالینز یک نارسایی مادرزادی پیچیده با درجات متغیری از بد ریختی‌های صورتی-گردنی است. بیشتر بیماران دارای ساختار عصبی تاهنتجار نیستند. بنابراین درمان نوسازی (احیا) برای پیشرفت اجتماعی و روانشناسی آن‌ها مهم است. پیش‌بینی کردن مرحله درمان در طول دوره کودکی و آغاز درمان به هنگام (در زندگی اولیه نوزادی) دارای اهمیت است. ارزیابی مسیر هوایی در اولویت قرار دارد و به دنبال آن ترمیم اوروفارنکس بازسازی میانه صورت است.

منابع:

1. Scully C, Langdon J, Evans J. Marathon of eponyms: 20 Treacher Collins syndrome. *Oral Dis* 2011;17(6):619-620
2. Franceschetti A, Klein D. The mandibulofacial dysostosis; a new hereditary syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1949;27(2):143-224 Dixon MJ. Treacher Collins syndrome. *J Med Genet* 1995;32(10):806-808
3. Dixon MJ. Treacher Collins syndrome. *J Med Genet* 1995;32(10):806-808