

## <DYRK1A 関連症候群 (21q22.1 欠失症候群) >

### ○概要

#### 1. 概要

21q22.1 領域に位置する *DYRK1A* 遺伝子のハプロ不全によって引き起こされる常染色体顕性遺伝性疾患で、知的障がい、特徴的な顔貌、小頭症などを呈する。

#### 2. 原因

*DYRK1A* 遺伝子は、脳の発生や機能をはじめとする多くの生物学的プロセスを調節するタンパク質キナーゼをコードする。*DYRK1A* 遺伝子を含む 21q22.1 領域の微細欠失、または *DYRK1A* 遺伝子の機能喪失バリエーションにより本症候群を生じる。典型的には *de novo* (新生) 変化として生じる。遺伝型と表現型の相関性は明確ではない。

#### 3. 症状

中枢神経症状：中等度から重度の知的障がい、重篤な言語発達遅滞、てんかん、失調、脳の構造異常（脳幹低形成、脳室拡大、下垂体柄低形成、髄鞘低形成など）

頭蓋顔面の特徴：先天性または後天性小頭症、特有の顔貌（やや上眼瞼膨満を伴う深い眼球、上嘴唇の薄い唇紅、小顎症、大きく目立つ耳、疎な毛髪など）

成長・発達：子宮内胎児発育遅延、成長障害、低身長

行動：摂食障害、自閉スペクトラム症、不安や攻撃的な行動、手の常同運動

その他：目の異常（遠視、近視、斜視など）、便秘、胃食道逆流、骨格異常（手足や脊椎の軽微な異常）、易感染性、泌尿生殖器奇形（停留精巣、陰嚢低形成など）

#### 4. 治療法

特異的な治療法は無く、てんかんに対する抗発作薬、発達特性に応じた環境調整や療育、対症療法が中心。

#### 5. 予後

長期的な予後は不明である。

### ○要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

本邦での発症頻度は不明。

#### 2. 発病の機構

正確な発症機序は不明である。

#### 3. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない。）

#### 4. 長期の療養

必要（生涯にわたり、症例に応じたケアが必要である。）

#### 5. 診断基準

あり（研究班が作成した診断基準あり）

#### 6. 重症度分類

以下の 1) ~2) のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 薬剤抵抗性てんかんを有する場合。

2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上の場合。

### <診断基準>

Definite を対象とする。

*DYRK1A* 関連症候群（21q22.1 欠失症候群）の診断基準

#### A. 症状

##### 【大症状】

- I. 知的障がい、または、発達遅滞
  - II. 特徴的な顔貌（やや上眼瞼膨満を伴う深い眼球、上口唇の薄い唇紅、小顎症、大きく目立つ耳など）
  - III. 小頭症（先天性または後天性）
- \* I は必須項目。

##### 【小症状】（合併しうる症状）

- I. てんかん
- II. 低身長
- III. 摂食障害
- IV. 目の異常（遠視、近視、斜視など）
- V. 便秘
- VI. 自閉スペクトラム症
- VII. 軽微な骨格異常
- VIII. 泌尿生殖器奇形（停留精巣、陰嚢低形成など）

#### B. 検査所見

本症候群に特異的な検査所見はない。以下の所見を認める場合がある。

頭部 MRI：脳幹低形成、脳室拡大、下垂体柄低形成、髄鞘低形成など

#### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Angelman 症候群、Rett 症候群、Pitt-Hopkins 症候群、Mowat-Wilson 症候群、を含むその他の染色体微細異常症候群

#### D. 遺伝学的検査

何らかの遺伝学的検査により、*DYRK1A* 遺伝子の病的バリエーション、あるいは、*DYRK1A* 遺伝子を含む 21q22.1 領域の欠失を認める

### <診断のカテゴリー>

Definite：Aの大症状のIを満たし、Dの遺伝学的検査所見を満たしたもの。

### <重症度分類>

以下の1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) 薬剤抵抗性てんかんを有する場合。
- 2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。

### ●参考文献●

1. Ji J, Lee H, Argiropoulos B, Dorrani N, Mann J, Martinez-Agosto JA, Gomez-Ospina

N, Gallant N, Bernstein JA, Hudgins L, Slattery L, Isidor B, Le Caignec C, David A, Obersztyn E, Wiśniowiecka-Kowalnik B, Fox M, Deignan JL, Vilain E, Hendricks E, Horton Harr M, Noon SE, Jackson JR, Wilkens A, Mirzaa G, Salamon N, Abramson J, Zackai EH, Krantz I, Innes AM, Nelson SF, Grody WW, Quintero-Rivera F. DYRK1A haploinsufficiency causes a new recognizable syndrome with microcephaly, intellectual disability, speech impairment, and distinct facies. *Eur J Hum Genet.* 2015 Nov;23(11):1473–81. doi: 10.1038/ejhg.2015.71. Epub 2015 May 6. PMID: 25944381; PMCID: PMC4613469.

2. Bronicki LM, Redin C, Drunat S, Piton A, Lyons M, Passemard S, Baumann C, Faivre L, Thevenon J, Rivière JB, Isidor B, Gan G, Francannet C, Willems M, Gunel M, Jones JR, Gleeson JG, Mandel JL, Stevenson RE, Friez MJ, Aylsworth AS. Ten new cases further delineate the syndromic intellectual disability phenotype caused by mutations in DYRK1A. *Eur J Hum Genet.* 2015 Nov;23(11):1482–7. doi: 10.1038/ejhg.2015.29. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25920557; PMCID: PMC4613470.
3. Blackburn ATM, Bekheirnia N, Uma VC, Corkins ME, Xu Y, Rosenfeld JA, Bainbridge MN, Yang Y, Liu P, Madan-Khetarpal S, Delgado MR, Hudgins L, Krantz I, Rodriguez-Buritica D, Wheeler PG, Al-Gazali L, Mohamed Saeed Mohamed Al Shamsi A, Gomez-Ospina N, Chao HT, Mirzaa GM, Scheuerle AE, Kukulich MK, Scaglia F, Eng C, Willsey HR, Braun MC, Lamb DJ, Miller RK, Bekheirnia MR. DYRK1A-related intellectual disability: a syndrome associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Genet Med.* 2019 Dec;21(12):2755–2764. doi: 10.1038/s41436-019-0576-0. Epub 2019 Jul 2. Erratum in: *Genet Med.* 2020 Apr;22(4):821. doi: 10.1038/s41436-019-0732-6. PMID: 31263215; PMCID: PMC6895419.
4. van Bon BWM, Coe BP, de Vries BBA, et al. DYRK1A Syndrome. 2015 Dec 17 [Updated 2021 Mar 18]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333438/>