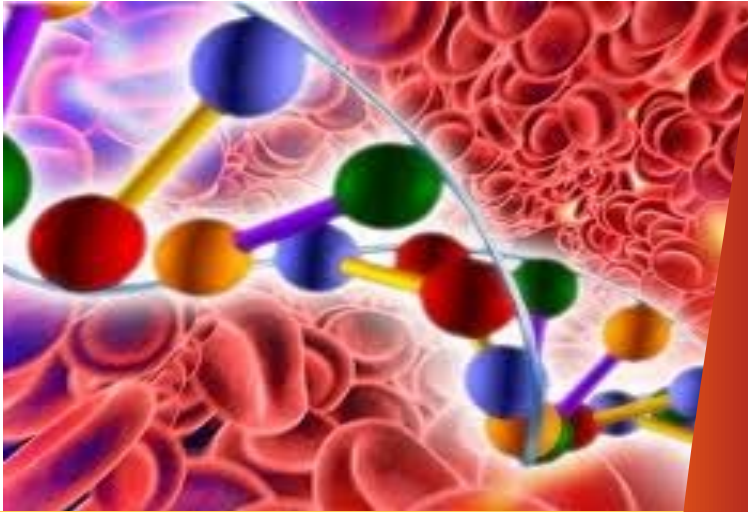




مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث
King Faisal Specialist Hospital & Research Centre
مؤسسة عامة - Gen. Org.

مستشفى الملك فيصل التخصصي و مركز الأبحاث

قسم الطب الوراثي



الهيموفيليا (الناعور)

HEMOPHILIA DISEASE

قسم الطب الوراثي

مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

صندوق بريد: 3354

الرياض 11211

ما هو مرض الهيموفيليا؟

الهيموفيليا هو أحد أمراض الدم الوراثية, ويؤدي إلى تأخر تخثر الدم حيث يواجه المريض نزيف متكرر بسبب تأخر أو عدم قدرة الدم على التخثر بالشكل السليم لوقف ذلك النزيف.

تعد الهيموفيليا مرضاً وراثياً يتسبب فيه خلل في الجينات المسؤولة عن تكوين عوامل تخثر الدم والتي تنظم عملية تخثره عند حدوث أي نزيف دموي في الجسم, لذا فإن حدوث خلل في هذه الجينات يؤدي إلى نقص أو فقدان أحد تلك العوامل مما يعيق حدوث التخثر أو يأخره محدثاً نزيف متكرر ومختلف الحدة.

ماهي أنواع الهيموفيليا وما الفرق بينهما؟

يتواجد المرض بنوعين وراثيين رئيسيين هما (هيموفيليا أ) و(هيموفيليا ب) وتشابه أعراض كلا النوعين إلا أن الفرق بينهما يكمن في اختلاف الجين المسبب للمرض وبالتالي اختلاف عامل التخثر المتضرر .

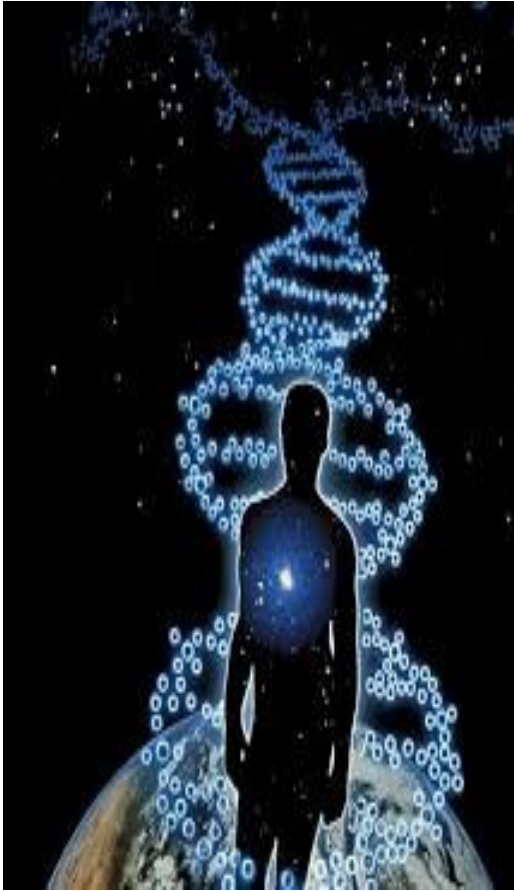
وهناك نوع ثالث يسمى بالهيموفيليا المكتسبة, حيث أنها لا يظهر نتيجة وجود خلل جيني بل يعد أحد الأمراض المناعية التي يقوم فيها الجسم بمهاجمة نفسه فيثبط أحد عوامل تخثر الدم مسببا هذا النوع من الهيموفيليا.

ماهي أعراض مرض الهيموفيليا بنوعيه؟

- * نزيف دموي متكرر لفترات طويلة بعد التعرض لأصابة أو بعد الخضوع لعملية جراحية, وفي الحالات المتقدمة يحدث النزيف بلا سبب.
- * وجود كدمات أو آثار نزيف تحت الجلد من أدنى إصابة وفي الحالات المتقدمة تظهر هذه الكدمات بلا سبب.

تم إعداد و مراجعة هذا الكتيب من قبل:

اميرة بالعبيد-مستشارة وراثية- قسم الطب الوراثي
رفعت رواشدة- مستشار وراثي- قسم الطب الوراثي
علياء قاري-مستشارة وراثية- قسم الطب الوراثي
ناهية عواضة- اختصاصية سريرية متقدمة - قسم الطب الوراثي



ما هي الخطوات التي ينبغي اتباعها عند ولادة طفل لزوجين معرضين

لإنجاب طفل مصاب بهذا المرض؟

أولاً، يجب على الوالدين إخطار الأطباء المتابعين للحمل بوجود هذا المرض في الأسرة حتى يتسنى لهم عمل الترتيبات اللازمة قبل ولادة الطفل. عندما تتم ولادة طفل معرض للإصابة بهذا المرض، ينبغي إجراء الفحوصات لتحديد ما إذا كان الطفل مصاباً و ذلك لاتخاذ الإجراءات الطبية اللازمة.

ماذا عن أفراد الأسرة الآخرين؟

توجد احتمالية لإصابة إخوة المصاب بهذا المرض أو لكونهم حاملين للمرض مثل والديهم. ويعتبر الكشف عن إصابة الأطفال الآخرين في العائلة بالمرض مهماً جداً لأن العلاج المبكر قد يمنع حدوث مشاكل صحية خطيرة. ويتوجب إستشارة طبيب الأمراض الوراثية أو أخصائي الإرشاد الوراثي في فحص الأطفال الآخرين في العائلة. ويمكن إجراء الفحص باستخدام عينات دم لإخوة الشخص المصاب، وذلك لفحص الحمض النووي ودراسة الطفرة الجينية ومن ثم تقديم الإستشارة الوراثية اللازمة.



* في الحالات خفيفة الخطورة لا يحدث النزيف بلا سبب ولا تظهر أعراض المرض إلا بعد سن البلوغ.

كيف يتم تشخيص مرض الهيموفيليا؟

يتم تشخيص المرض عن طريق التثبيت من نقص فعالية عملي التخثر 8 و9 لدى المريض وعن طريق الفحص الجيني لوجود أي خلل في الجينين المسؤولين عن المرض.

كيف يتم معالجة الأطفال المصابين بمرض مرض الهيموفيليا؟

ليس هناك علاج تام للشفاء من المرض, لكن تتم معالجة المصابين عن طريق:

- * تعويض نقص عامل التخثر 8 وذلك بإعطائه للمريض عن طريق الوريد خصوصاً عند حدوث نزيف مستمر.
- * أحياناً يتم إعطاء المريض (ديسموبريسين) للسيطرة على الحالات المتوسطة من الهيموفيليا.

*

ما هو معدل انتشار الهيموفيليا؟

تعد الهيموفيليا من الأمراض التي تصيب الذكور أكثر بكثير من النساء. وتعتبر هيموفيليا أ هي الأكثر انتشاراً حيث تصيب شخص واحد بين 4000 إلى 5000 شخص (ذكر) في العالم. بينما تصيب هيموفيليا ب ما يقارب شخص واحد بين 20000 شخص (ذكر) في العالم.

ماهي الجينات المرتبطة بالهيموفيليا؟

هناك جينان مسؤولان عن المرض:

الجين المسؤول عن أحداث (هيموفيليا أ) وهو المسمى بـ $F8$ حيث ينظم

إنتاج (عامل التخثر 8)

الجين المسؤول عن أحداث (هيموفيليا ب) وهو المسمى بـ $F9$ حيث ينظم

إنتاج (عامل التخثر 9)

كيف يتم توارث مرض الهيموفيليا؟؟

مرض نقص الهيموفيليا من الأمراض التي تصيب الذكور عموماً و بشكل استثنائي

الإناث. يورث هذا المرض من الأم الحاملة للجين المصاب (غير مصابة) الى

الأبناء الذكور المصابين. وهذا النوع من الوراثة يسمى بالوراثة المتنحية المرتبطة

بالجنس أو بالكروموسوم الصبغي إكس بسبب خلل في أحد الجينات الموجودة

على كروموسوم إكس (X -linked) تحتوي الخلايا الجسمية في الإنسان على

23 زوج من الكروموسومات (الصبغيات الوراثية) حيث يتوزع عليها ما يقارب

الـ 25,000 جين.

هذه الجينات مسؤلة عن جميع وظائف الجسم الحيوية وتتحكم في كل صغير

وكبير بإذن الله مثل لون العينين والشعر. بعض هذه الجينات تكون مسؤولة عن

تكوين عوامل التخثر في الدم. وفي حالة هذا المرض لا يعمل الجين المسؤول عن

هذه العوامل بشكل سليم ويعرف هذا الخلل الممرض الموجود في الجينات

بالطفرة الوراثية.

ما هو معدل نجاح العملية؟

يعتمد معدل النجاح على عوامل منها عمر الأم والحصول على عدد كافي من البويضات للتلقيح وكذلك الحصول على أجنة سليمة غير مصابة قابلة للإرجاع للرحم.

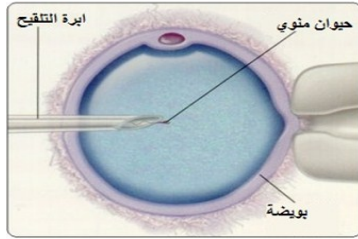
* فرصة حدوث الحمل تقدر بـ 40-50%.

* معدل الإنجاب يقدر بـ 30%.

* نسبة حدوث الاجهاض تقدر بـ 20-25%.

* نسبة حدوث حمل خارج الرحم يقدر بـ 1-3%.

* نسبة الكشف عن الخلل الوراثي تقدر بـ 97%.



شكل 5: عملية التلقيح المجهري

هل هناك احتمال لإنجاب طفل مصاب بنفس المرض الوراثي الذي تم الفحص له؟

نعم . 1-3% من الحالات قد يحدث لها تشخيص خاطئ ينتهي بولادة طفل

مصاب بنفس المرض الوراثي الموجود في العائلة.

هل اختيار جنس الجنين ممكناً؟

نعم ولكن لأسباب طبية . كأن يكون المرض الموجود في العائلة يصيب الذكور فقط،

فيتم فحص الخلايا وتحديد الجنس وعندها يتم اختيار الأجنة الإناث لإرجاعها للرحم

للإنغراس .

هل يمكن علاج طفلي المصاب عن طريق مطابقة الخلايا من خلال الجين

السليم الناتج عن عملية التلقيح الصناعي والفحص ما قبل الانغراس؟

نعم يمكن ذلك و لكن في حالات محددة، وقد استخدمت هذه العملية في علاج

بعض الأطفال المصابين . كالأطفال المصابين بمرض الهيموفيليا على سبيل المثال.

هل تحتاج الزوجة الى التنويم في المستشفى عند سحب البويضات؟

لا يستدعي سحب البويضات التنويم في المستشفى وتستطيع الزوجة أن تغادر

المستشفى في نفس اليوم.

ما هو التلقيح الصناعي والتشخيص الوراثي قبل الإنغراس (Preimplantation Genetic Diagnosis- PGD) ؟

التشخيص الوراثي قبل الإنغراس هو عبارة عن أخذ خلية واحدة أو خليتين من الجنين عادة في مرحلة الثمان خلايا و فحصها في اليوم الثالث من بعد تلقيح البويضة في المختبر بتقنيات متقدمة للتأكد من سلامتها من مرض وراثي محدد ومن ثم زراعتها في الرحم.



شكل 4: عملية سحب خلية من الجنين

ما هو الغرض من عمل التلقيح الصناعي والتشخيص الوراثي قبل الإنغراس ؟

هو ولادة طفل سليم يخلو من مرض وراثي محدد في العائلة وذلك عن طريق استبعاد الأجنة المصابة . إضافة إلى ذلك تجنب خيار الإجهاض للعائلات التي لا ترغب في ذلك أو في حالة الأمراض غير الشديدة و التي لا يبيح الشرع فيها الإجهاض.

ما هي خطوات إجراء التلقيح الصناعي والتشخيص الوراثي قبل الإنغراس ؟

تتلخص خطوات العمل بإيجاز في جمع البويضات من الزوجة بعد تنشيط و حث المبيض لإنتاج أكبر عدد ممكن من البويضات بإعطائها أنواع محددة من الهرمونات حسب إرشادات الطبيب المعالج. تؤخذ عينة من السائل المنوي من الزوج ثم تتم عملية التلقيح وذلك بحقن الحيوان المنوي مباشرة في البويضة. بعد ذلك يتم وضع البويضات الملقحة في حاضنات خاصة وتركها لمدة 3 أيام لحين انقسامها إلى 6 أو 8 خلايا ويتم حينها ثقب جدار البويضة الملقحة وسحب خلية واحدة أو خليتين. بعد ذلك تفحص الخلية إما بطريقة صبغ الكروموسومات أو فحص الطفرة الجينية المحددة مسبقاً . يتم إرجاع الأجنة السليمة لكي تنغرس في الرحم. يتم وصف برنامج مثبتات للحمل والانتظار لمدة أسبوعين لمعرفة حدوث الحمل. في حال وجود أجنة سليمة متبقية يتم تجميدها لإستخدامها فيما بعد إذا رغب الزوجان بذلك .

نصف الكروموسومات هذه (23 كروموسوم) تورث من الأم عن طريق البويضة و النصف الآخر يورث من الأب عن طريق الحيوان المنوي. الزوج الـ 23 من الكروموسومات يحدد جنس الإنسان و يكون على شكل X أو Y

إذا كان هذا الزوج على شكل نسختين من كروموسوم إكس XX يكون المولود أنثى و في حالة XY يكون المولود ذكراً. بما ان البويضة دائماً تحتوي على كروموسوم X فإن الذي يحدد الجنس بإذن الله هو الحيوان المنوي، بحيث يعطي ذكراً إذا كان يحمل كروموسوم Y و يعطي أنثى في حال كان يحمل كروموسوم X

وبما أن للإناث نسختين من كروموسوم إكس فإن وجود خللاً (طفرة وراثية) في أحد نسختي الجين المرتبط بهذا المرض لا يعني بالضرورة أصابتها به، حيث أن النسخة السليمة من الجين تقوم بالتعويض عن الجين المصاب. وفي هذه الحالة تكون الأنثى حاملة للمرض و غير مصابة به. الذكور لديهم نسخة واحدة فقط من كروموسوم إكس و بالتالي فإن وجود طفرة وراثية في هذا الجين المحمول على X يؤدي بالضرورة للإصابة بالمرض لعدم وجود نسخة أخرى (كما في الأنثى) للتعويض عن هذه النسخة المصابة.

تكرار حدوث الإصابة عند الابناء يعتمد على نتيجة تحليل الطفرة الوراثية للأم.

* إذا كانت الأم حاملة للطفرة الوراثية فإن احتمال إصابة الذكور بالمرض هي 50%، أما بالنسبة للإناث فهنالك احتمال 50% ان يكن حاملات للمرض .

ماهي دواعي عمل فحص السائل الأمنيوسي؟

هناك عدة أسباب تجعل من فحص السائل الأمنيوسي أمراً هاماً , منها على سبيل المثال :

- * تاريخ عائلي بمرض وراثي محدد بشرط أن تكون الطفرة الوراثية معروفة.
- * وجود طفل مصاب بخلل في الكروموسومات أو أن يكون أحد الزوجين حاملاً لخلل في الكروموسومات.
- * لعمل تحليل كروموسومي للعينه في حالة تقدم عمر الأم (35 فما فوق) أو الإشتباه باصابة الجنين بتشوهات وعيوب خلقية والتي يتم الكشف عنها بواسطة الاشعة الصوتية.
- * عدم وضوح التشخيص من خلال أخذ خزعة المشيمة.

هل توجد مشاكل مترتبة على عمل فحص السائل الأمنيوسي؟

نعم هناك إمكانية لحدوث الإجهاض جراء أخذ العينة وتقدر ب 0.5%. قد تشعر الأم بعدم الإرتياح وأحياناً قد تصاب بالنزيف أو خروج السائل الأمنيوسي أو الالتهاب , في هذه الحالة عليها الإتصال بالطبيب المعالج.

ماهي الفترة المتوقعة لإستلام النتيجة ؟

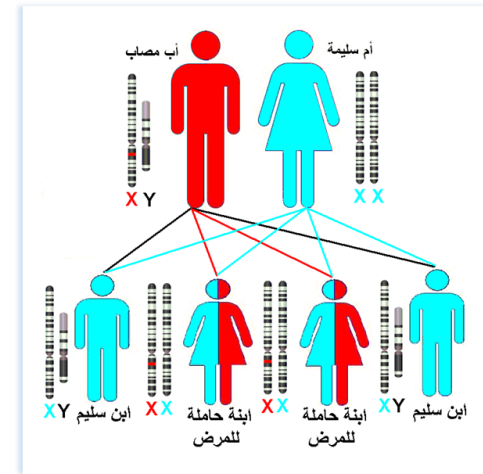
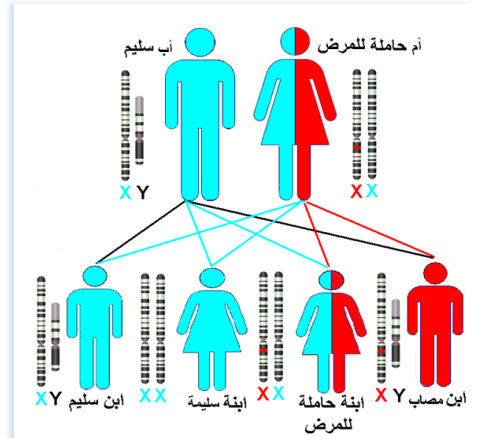
عادة ما بين 2-3 اسابيع.

ملاحظة

- * قد تتأخر وصول النتيجة إلى ما بعد 19 أسبوع (الحد الشرعي لإجراء الإجهاض في حالات معينة) خاصة إذا كان الفحص يجري في الخارج.
- * لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.

* الأبناء الذكور المصابين جميع بناتهم حاملات للمرض ولا ينتقل المرض من الذكور المصابين لأبنائهم الذكور مباشرة .

* إذا لم تكن الأم حاملة للطفرة الوراثية فتكرر الحالة ضعيل. ولكن نظراً لإحتمال وجود الطفرة الوراثية في الخلايا التناسلية فهناك إمكانية لتكرار الحالة ولكن تعد نسبتها قليلة.



شكل 2 : طرق انتقال هذا المرض

ما هي الخيارات الوقائية و طرق تشخيص الأجنة المتوفرة للعائلات التي تعاني من هذا المرض؟

هنالك طريقتان لفحص الأجنة و معرفة ما إذا كانت سليمة أم مصابة و بالتالي مساعدة العائلات على الوقاية.

1. الطريقة الاولى تتم قبل الحمل عن طريق اطفال الأنايب و الفحص التشخيصي قبل الغراس (Preimplantation Genetic Diagnosis)

2. و الطريقة الثانية تتم بعد الحمل و في فترات معينة عن طريق الفحص الوراثي التشخيصي أثناء الحمل (Prenatal Diagnosis). و ما يلي شرح لكل طريقة.

ما هو الفحص الوراثي التشخيصي أثناء الحمل (Prenatal Diagnosis)؟

يمكن استخدام الفحص الوراثي أثناء الحمل لتحديد ما إذا كان الجنين سليماً أم مصاباً بمرض وراثي معين. ويمكن إجراء الفحص عن طريق:

A- فحص خزعة من المشيمة (Chorionic Villus Sampling) في الفترة ما بين الأسبوع رقم 10 - 12 من الحمل.

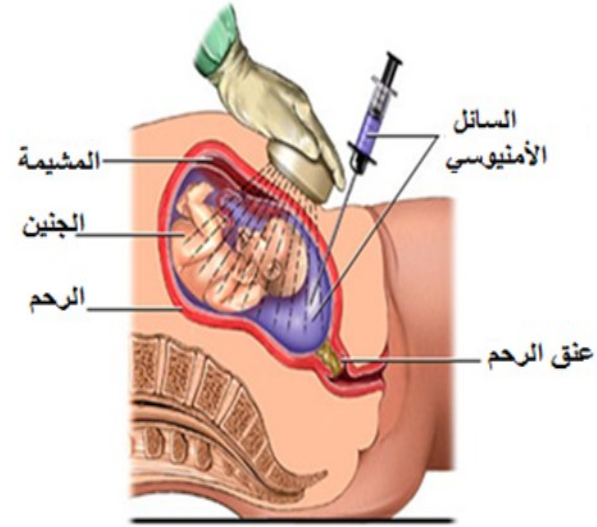
B- فحص السائل الأمنيوسي (Amniocentesis) و هو فحص الماء المحيط بالجنين في الأسبوع من 15-18 من الحمل

B- ما هو فحص عينة السائل الأمنيوسي (Amniocentesis)؟

هو فحص يتم من خلاله أخذ كمية من السائل الأمنيوسي المحيط بالجنين ما بين الأسبوع 15-18 من الحمل وذلك بغرض فحصها لخلل محدد في جين معين أو خلل في الكروموسومات لمعرفة إذا كان الجنين مصاباً أم لا.

كيف يتم أخذ عينة السائل الأمنيوسي؟

يتم أخذ عينة من السائل الأمنيوسي تقدر بـ 20 مليلتر تقريباً عن طريق غرز إبرة دقيقة عن طريق بطن الأم تحت متابعة الأشعة الصوتية حتى يتبين للطبيب وضع الجنين وتستمر إلى أن تصل إلى السائل الأمنيوسي كما هو موضح بالشكل ادناه.



شكل 3: أخذ عينة من السائل الأمنيوسي

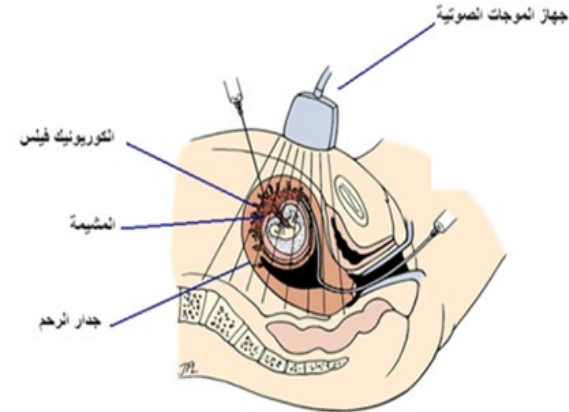
A- ما هو فحص الكوربيونيك فيلّس المعروف بخزعة المشيمة (Chorionic Villus Sampling- CVS)؟

هو فحص يتم من خلاله أخذ عينة صغيرة (10-20 ملجم) من نسيج من المشيمة (الكوربيونيك فيلّس) والمشيمة لخلايا الجنين عادة ما بين الأسبوع 10-12 من الحمل وذلك بغرض فحصها لخلل محدد مسبقاً في جين معين أو لخلل في الكروموسومات لمعرفة إذا كان الجنين مصاباً أم لا.

كيف يتم أخذ عينة فحص الكوربيونيك فيلّس؟

بشكل عام هناك طريقتان لأخذ العينة:

- * الأولى : عن طريق وخز إبرة عن طريق البطن إلى أن تصل للمشيمة ومن ثم يتم أخذ العينة
 - * الثانية : عن طريق وضع أنبوب مرن عبر المهبل إلى أن يصل إلى المشيمة و من ثم يتم أخذ العينة.
- في كلا الطريقتين يتم الفحص بوجود الأشعة الصوتية لتحديد مكان المشيمة.



شكل 2: أخذ خزعة من المشيمة

ما هي دواعي عمل فحص الكوربيونيك فيلّس؟

هناك عدة أسباب تجعل من فحص خزعة المشيمة أمراً هاماً . منها على

سبيل المثال :

- * تاريخ عائلي بمرض وراثي محدد بشرط أن تكون الطفرة الوراثية معروفة.
- * وجود طفل مصاب بخلل في الكروموسومات أو أن يكون أحد الزوجين حاملاً لخلل في الكروموسومات.
- * لعمل تحليل كروموسومي للعينة في حالة تقدم عمر الأم (35 فما فوق، حيث تزداد احتمالية إنجاب طفل مصاب بخلل كروموسومي مثل متلازمة داون) أو الإشتباه بإصابة الجنين بتشوهات وعيوب خلقية في الاجنة والتي يتم الكشف عنها بواسطة الاشعة الصوتية.

هل توجد مشاكل مترتبة على عمل فحص الكوربيونيك فيلّس؟

نعم توجد مخاطر متعلقة بالفحص منها : إحصائية حدوث الإجهاض جراء أخذ العينة ويقدر بـ 1%. قد تشعر الأم بعدم الإرتياح ولكن قد لا يستمر هذا الشعور لأكثر من يوم وعلى كل حال فيما لو كانت الأم قلقة فعليها في هذه الحالة الإتصال بالطبيب المعالج.

ما هي الفترة المتوقعة لاستلام النتيجة ؟

عادة ما بين 2-3 أسابيع.

ملاحظة :

- * قد تتأخر وصول النتيجة إلى ما بعد 19 أسبوع (الحد الشرعي لإجراء الإجهاض في حالات معينة) خاصة إذا كان الفحص يجري في الخارج.
- * لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.