



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

قسم الطب الوراثي



متلازمة نونان

Noonan Syndrome

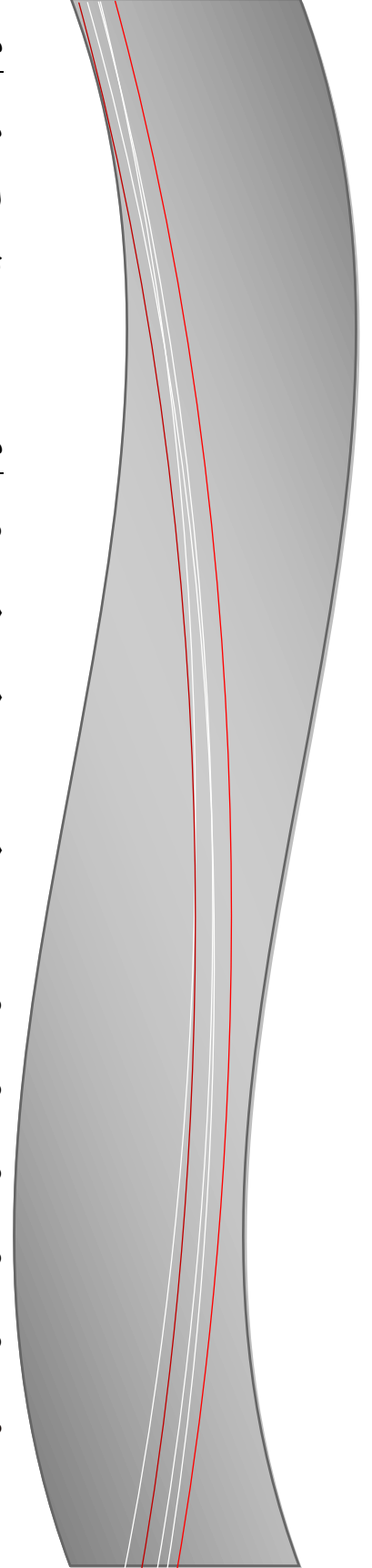
ما هي متلازمة نونان؟

متلازمة نونان هو مرض نادر يصيب أجزاء متعددة من الجسم. حيث أن من أبرز الأعراض التي تميز مريض متلازمة نونان هو ملامح الوجه المميزة, قصر القامة, تشوهات القلب, اضطرابات النزيف الدموي, والتشوهات المختلفة.

ماهي أعراض متلازمة نونان؟

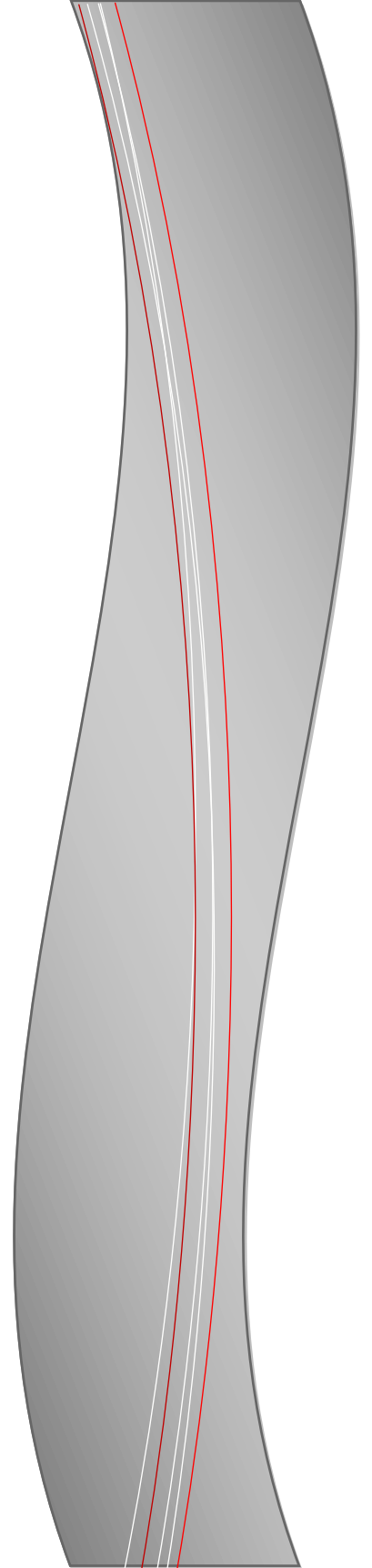


- ملامح مميزة للوجه:
- ◇ الشق العميق في منطقة ما بين الأنف والفم
- ◇ العينين المتباعدتين وتكون عادة باللون الأزرق الباهت أو الأخضر المزرق
- ◇ انخفاض موضع الأذنين بجانب الرأس والتفافهم إلى الخلف
- تقوس سقف الفم من الداخل
- اختلال اصطفاف الأسنان
- صغر حجم الذقن (الفك السفلي)
- قصر الرقبة ووجود طبقات من الجلد الزائد فيها
- انخفاض خط الشعر على خلف الرقبة
- معظم المرضى يعانون من قصر القامة (التقزم) الذي لا يظهر سوى بعد الولادة



بحكم انخفاض مستوى هرمون النمو الذي يؤدي إلى بطء النمو

- بروز عظام الصدر لدى البعض بينما يعاني البعض الآخر من عظام الصدر الغائرة
- تقوس العمود الفقري إلى الجانب لدى البعض.
- تشوهات واعتلالات في عضلة القلب حيث أن من أبرزها تضيق الصمام الرئوي
- تضخم عضلة القلب لدى البعض.
- مشاكل النزيف الدموي مثل ظهور الكدمات, نزيف الأنف, أو استمرار النزيف لفترات طويلة بعد إصابة ما أو إجراء عملية أو خلال الدورة الشهرية أو عند الولادة
- تأخر البلوغ واحتمالية عدم نزول الخصيتين والعقم لدى نسبة كبيرة من الذكور, بينما لا يؤثر المرض على البلوغ أو القدرة على الإنجاب لدى الإناث
- غالبا ما يكون المرضى سليمين ذهنيا إلا أن البعض يكونوا ذوي احتياجات تعليمية خاصة
- البعض يعاني من مشاكل في السمع والنظر
- بعض المواليد يعانون من انتفاخ اليدين والقدمين بسبب تجمع السوائل الذي يزول لاحقا, بينما قد يعاني البالغين من تجمع السوائل في الركبتين والساقين
- قد يعاني المواليد من صعوبة في التغذية وتناول الطعام حتى عمر السنة أو السنتين.



• كيف يتم تشخيص متلازمة نونان؟

يتم تشخيص المرض عن طريق العلامات السريرية للمريض وعن طريق الفحص الجيني لوجود أي تشوه في أحد الجينات المسؤولة عن المرض.

• كيف يتم معالجة الأطفال المصابين بمتلازمة نونان؟

ليس هناك علاج تام للشفاء من المرض, لكن تتم معالجة المصابين عن طريق التخفيف من أعراض المرض ومن أهم الخطوات:

- معالجة مشاكل وتشوهات القلب بالطرق المعروفة
- معالجة مشاكل النزيف للسيطرة عليه والحد من فقد الدم
- اعطاء المريض هرمون النمو بجرعات مناسبة لتعويض النقص والحرص على النمو السليم.

• ما هو الجين المرتبط بمتلازمة نونان؟

الجينات المسؤولة عن حدوث هذا المرض هي:

• *PTPN11*

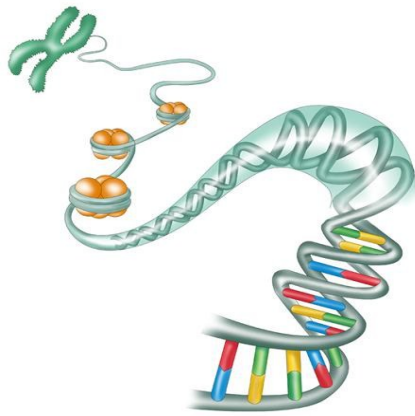
• *SOS1*

• *RAF1*

• *KRAS*

• *NRAS*

• *BRAF*



حيث أن هذه الجينات هي المنظمة لتكوين البروتينات الفعالة في انقسام الخلايا ونموها وسلامة تواصلها فيما بينها خلال فترة نمو وتكوين عدة أنسجة.

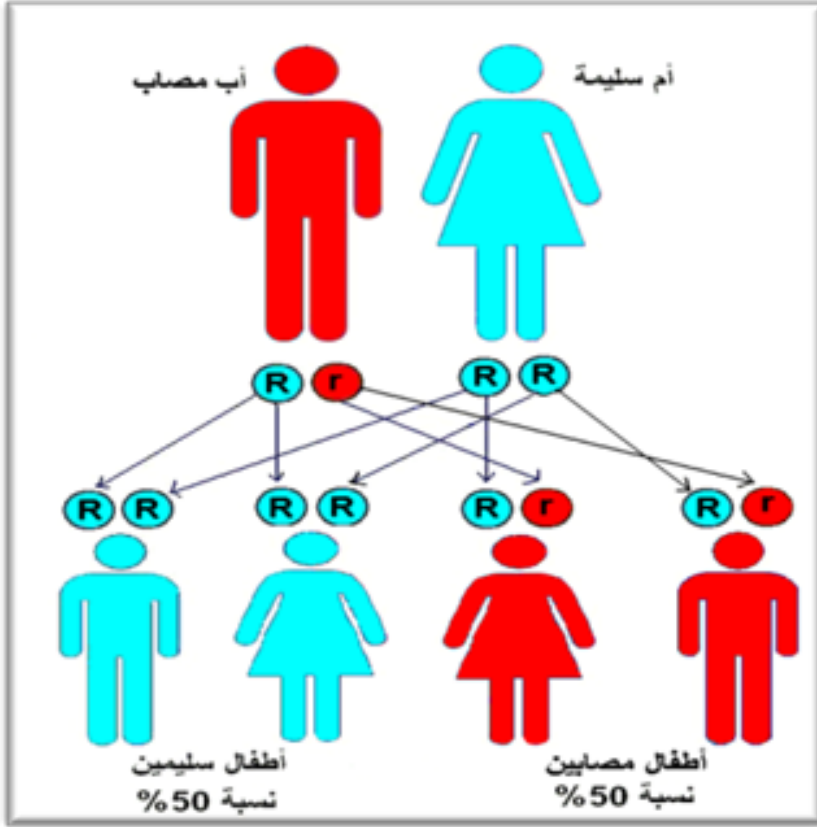
كيف يتم توارث متلازمة نونان؟

يتم توارث هذا المرض عبر الوراثة الجسديه السائده ويصيب الذكور والإناث على حد سواء. حيث أن نسخة واحدة من الجين المصاب تكفي للإصابة بالمرض.

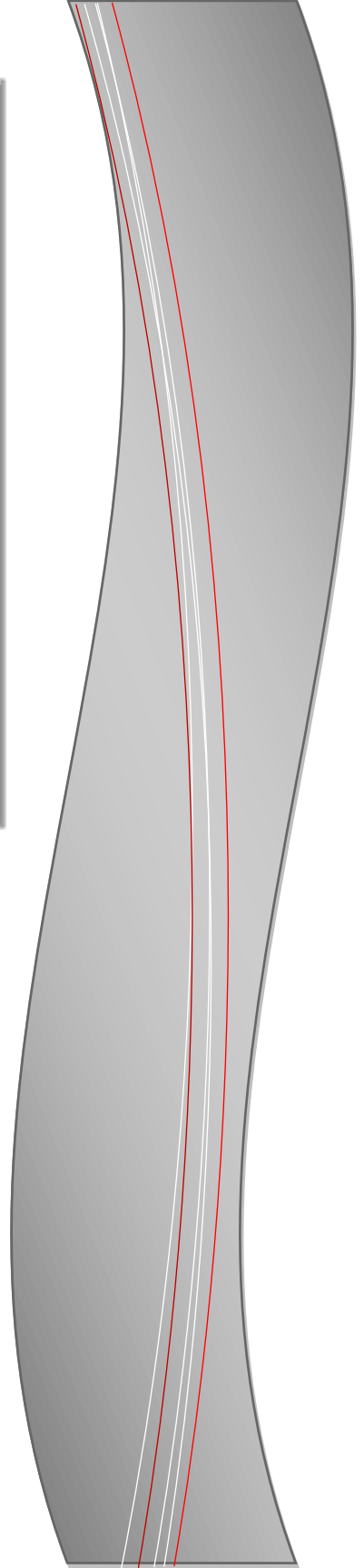
يملك كل شخص حوالي 25000 زوج من الجينات موزعة على 23 زوج من الكروموسومات (الصبغيات الوراثية). وكل زوج يتكون من نسخة من الأم وأخرى من الأب. هذه الجينات مسؤولة عن جميع وظائف الجسم الحيوية وتتحكم في كل صغير وكبير بإذن الله مثل لون العينين والشعر. ويعرف الخلل الممرض الموجود في الجينات بالطفرة الوراثية و التي تمنع الجين من أداء وظيفته الطبيعيه و بالتالي ظهور أعراض المرض.

وكما أسلفنا يوجد 25000 زوج من الجينات، فعندما يكون الخلل في أحد زوجي الجين لدى هؤلاء الأطفال تظهر أعراض المرض ويعتبر في هذه الحالة مصابا، حيث يمكن أن ينقل المرض لأطفاله بنسبة 50%. في 30-75% من الحالات يكون أحد الوالدين مصابا بالمرض. و في باقي الحالات يكون الوالدان سليمان و لا يحمل الطفرة المسببه للمرض حيث ينتج المرض عى طفره جديده تحدث في الطفل المصاب. احتمال تكرار المرض إذا نتج عن طفرة جديدة أقل من 1%.





شكل 1 : طريقة 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 الأنابيب 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 و يجرى عادة في الأسبوع من 15-20 من الحمل.



A ما هو فحص الكورينيوك فيلس المعروف بخزعة المشيمة

(Chorionic Villus Sampling- CVS)؟

هو فحص يتم من خلاله أخذ عينة صغيرة (10-20 ملجم) من نسيج من المشيمة (الكورينيوك فيلس) والمشاهدة 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.

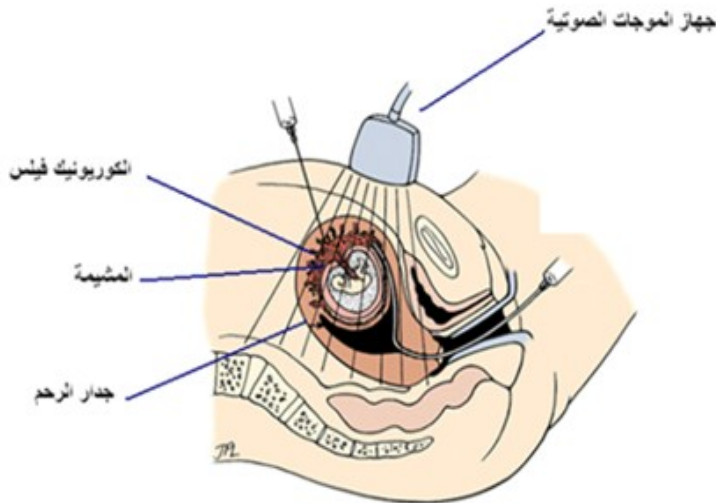
كيف يتم أخذ عينة فحص الكورينيوك فيلس؟

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 الكوربونيك 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 الكوربونيك 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 2-4 أسابيع.

ملاحظة :

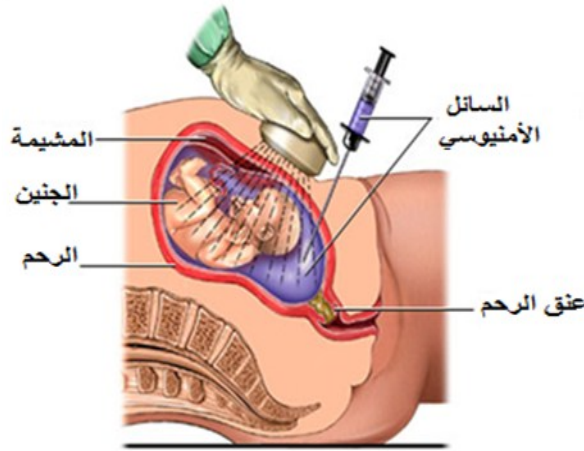
- * قد تتأخر وصول النتيجة إلى ما بعد 19 أسبوع (الحد الشرعي لإجراء الإجهاض في حالات معينة) خاصة إذا كان الفحص يجري في الخارج.
- * لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.

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 تقريبا 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

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 للعينة 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 وأحيانا 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 يجرى في الخارج.
- * لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.

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 .

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% .

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 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 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.

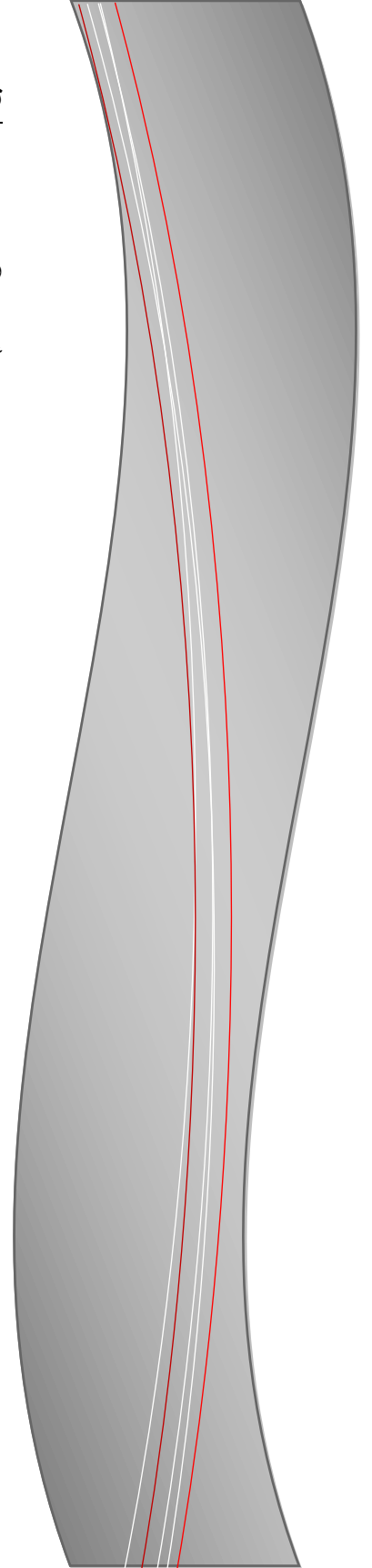


تم إعداد و مراجعة هذا الكتيب من قبل:

اميرة بالعبيد-مستشارة وراثية- قسم الطب الوراثي

رفعت رواشدة- مستشار وراثي - قسم الطب الوراثي

علياء قاري -مستشارة وراثية- قسم الطب الوراثي





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

قسم الطب الوراثي

مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

صندوق بريد: 3354

الرياض 11211