



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



مرض فوشير

GAUCHER DISEASE

قسم الطب الوراثي

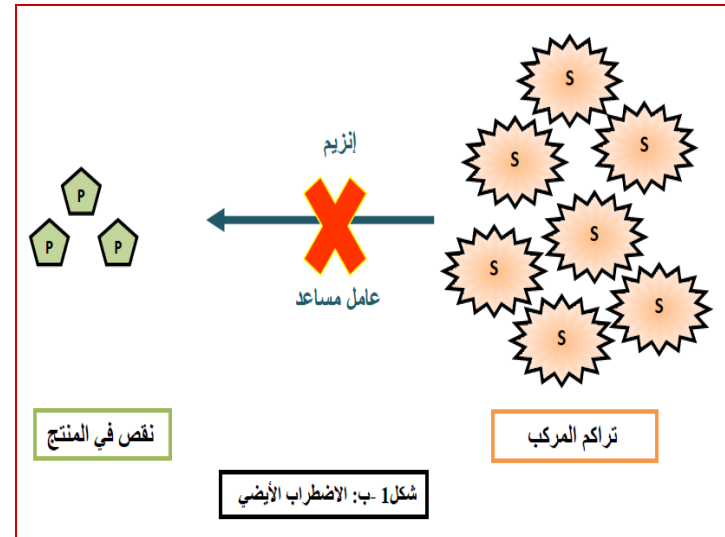
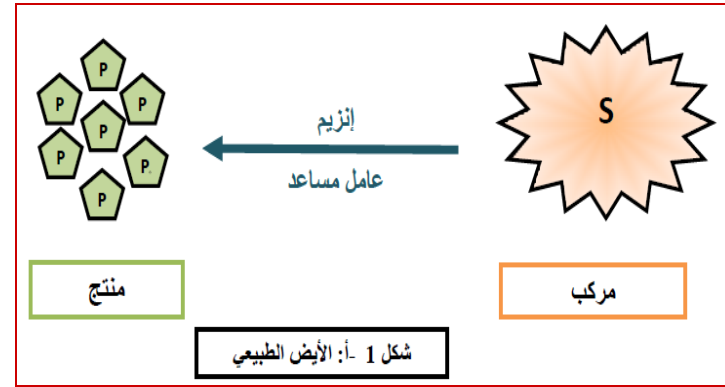
مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

صندوق بريد: 3354

الرياض 11211

ما هو الإضطراب الاستقلابي (الأبيض) ؟

هو خلل في عملية الاستقلاب ناتج عن نقص أحد الانزيمات التي يحتاجها الجسم لإتمام بعض التفاعلات الكيميائية لتحويل مركبات معينة إلى منتجات يستفيد منها الجسم. نقص هذا الإنزيم أو انعدامه يؤدي الى تراكم هذه المركبات و نقص في المواد الناتجة مما يتسبب في حدوث الأمراض الإستقلابية (الأبيضية).



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 هو مرض قوشير؟

هو مرض وراثي استقلابي ينتج عن نقص أو انعدام انزيم يعرف بـ "beta-glucocerebrosidase" يؤدي الى تراكم مواد دهنية خاصة تعرف بالجلوكوسيريبروسايد. المرضى المصابون لا يستطيعون التخلص من هذه الدهون وذلك يؤدي الى تراكمها لتصل الى مستويات سامة في عضيات متخصصة داخل الخلية تعرف بالليسوسومات (lysosomes) ما يؤدي الى تلف تدريجي في بعض الانسجة و الأعضاء و خصوصاً الدماغ و بالتالي ظهور أعراض المرض.

ماهي الأنواع المختلفة لمرض قوشير؟

- 1- النوع الاول :** غالباً ما تكون العظام متأثرة (آلام و كسور في العظام) بالإضافة الى تضخم في الكبد والطحال ومشاكل في الرتتين و أنيميا. ولا يكون هناك تأثير للجهاز العصبي المركزي. تظهر أعراض المرض مبكراً في الأطفال أو قد تظهر بشكل متأخر عند البالغين.
- 2- النوع الثاني :** عادة ما يكون الجهاز العصبي المركزي متأثراً حيث يكون هناك عجز في الإدراك إضافة إلى بعض المشاكل الاخرى مثل تضخم الكبد والطحال ومشاكل الرتتين وتغيرات في الجلد. يظهر هذا المرض عادةً في الأطفال قبل سن الثانية، حيث يتطور المرض سريعاً و عادةً ما يؤدي الى الوفاة في سن مبكرة (2-4 سنوات).
- 3- النوع الثالث :** يتميز بوجود خلل في الجهازين العصبي والعظمي اضافة الى مشاكل الرتتين وتضخم الكبد والطحال . يتميز هذا النوع ببطء تطور المرض حيث قد يعيش المريض حتى يصل العقد الثالث او الرابع من عمره.
- 4- النوع المميت والذي يظهر قبل الولادة :** يتميز بوجود خلل في الجهاز العصبي المركزي إضافة الى استسقاء الجنين.
- 5- النوع المرتبط بخلل في الأوعية الدموية والقلب :** ويتميز بوجود خلل في الجهاز العصبي والعظمي والقلب (تكلس في صمامة القلب و صمام الشريان الأورطي). إضافة إلى تضخم طفيف في الطحال ومشاكل في النظر.

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 استشارة 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 الاستشارة الوراثية اللازمة.



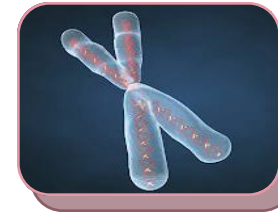
بعض الأعراض التي قد تظهر على الطفل المصاب:

إن العلامات والأعراض السريرية في مرض قوشير ناتجة عن تراكم خلايا قوشير في الجسم والتي أكثر ما تتواجد في الطحال والكبد ونخاع العظام ، ويمكن أن تتراكم هذه الخلايا أيضا في الجهاز اللمفاوي والرئتين والجلد والعين والكلى والقلب والجهاز العصبي وتسبب التالي:

- * تضخم الطحال
- * انتفاخ البطن .
- * فقر الدم
- * نقص في الأوكسجين المحمول إلى الجسم وهذا بدوره يؤدي إلى الوهن والتعب
- * نقص في الصفائح الدموية (thrombocytopenia) والتي من شأنها أن تزيد مدة النزف الناتج عن عدم القدرة على تكوين الجلطة الدموية
- * نقص في عدد الكريات البيضاء وهذا بدوره يؤدي إلى ضعف الجسم في مقاومة الأمراض الفيروسية والجرثومية
- * تضخم الكبد
- * تأخر نمو الأطفال وتأخر بلوغ الفتيات حتى سن العشرين .
- * فقدان الشهية.

كيف يتم تشخيص مرض قوشير ؟

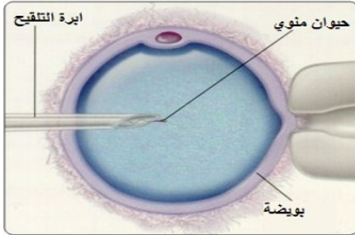
بالإضافة إلى ما تقدم أعلاه فإن في حالة الإشتباه بإصابة الطفل بالمرض يتم إجراء فحص لعينات دم أو بول للكشف عن زيادة المواد السمية المتراكمة. يمكن أيضاً إجراء قياس مستوى إنزيم "beta-glucocerebrosidase" في عينه تؤخذ من دم أو جلد المصاب ويتم تأكيد وجود المرض في حال وجود نقص شديد أو انعدام للإنزيم السابق ذكره. كما يمكن عمل تحليل للحمض النووي لدراسة الطفرة الجينية



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 ب 40-50% .
- * معدل الإنجاب يقدر ب 30% .
- * نسبة حدوث الاجهاض تقدر ب 20-25% .
- * نسبة حدوث حمل خارج الرحم يقدر ب 1-3% .
- * نسبة الكشف عن الخلل الوراثي تقدر ب 97% .



شكل 6: 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 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 5: 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 والإنتظار لمدة أسبوعين لمعرفة حدوث الحمل. في حال وجود أجنة سليمة متبقية يتم تجميدها لإستخدامها فيما بعد إذا رغب الزوجان بذلك .

كيف يتم معالجة الأطفال ومتابعة المصابين بمرض قوشير؟

العلاج المتوفر حالياً هو علاج يستمر مدى الحياة باستخدام بعض الأدوية الخاصة بالإضافة إلى المتابعة الطبية المستمرة

- * العلاج بتعويض الإنزيم (ERT)
- * العلاج بتقليل الركائز لتقليل تراكم الدهون الضارة (SRT)
- * إجراء فحوصات بول ودم منتظمة لقياس مستوى الإنزيم.
- * الفحص بالأشعة السينية أو التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) أو التصوير المقطعي بالكمبيوتر لإظهار تشوهات العظام وفحص الكبد والطحال.
- * فحص التخطيط الكهربائي لنشاط القلب (ECG) أو الإختبارات الأخرى للتأكد من سلامة الرئتان و القلب.
- * زراعة نخاع العظم قد يكون خيار ناجح في بعض الحالات.

ماهي المشاكل الصحية التي قد تواجه الطفل المصاب بمرض قوشير؟

يمر المصابون بمرض قوشير بفتريات طبيعية تليها نوبات من الإعياء على الرغم من تلقي العلاج المناسب. وعند وجود هذه الأعراض يجب طلب الرعاية الطبية على الفور. بالإضافة إلى ما تقدم فإن الأطفال المصابين بالمرض قد يعانون أيضاً من:

- * تشنجات خطيرة وفرط التوتر
- * التأخر العقلي
- * تشنجات العضلات
- * الخرف
- * مشاكل التنفس
- * ترقق العظام

ما هو الجين المرتبط بمرض قوشير؟

ينتج هذا المرض عن طفرات وراثية تصيب جين يدعى *GBA*

كيف يتم توارث مرض قوشير؟

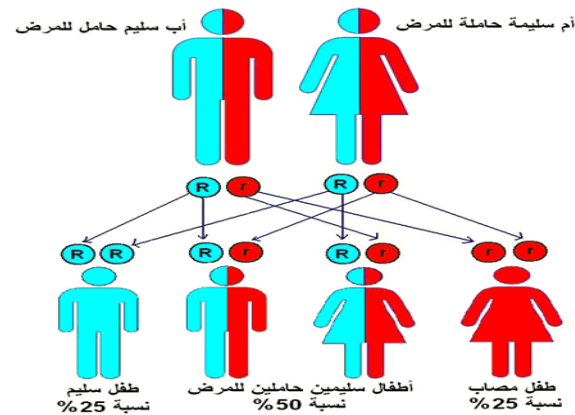
يتم توارث هذا المرض عبر الوراثة الجسدية المتنحية (يكون الوالدان حاملان للجين المصاب). ويصيب الذكور والإناث على حد سواء.

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 مسؤوله عن جميع وظائف الجسم الحيوية وتتحكم في كل صغير وكبير بإذن الله مثل لون العينين والشعر. هناك جين مسؤول عن تكوين الإنزيم الذي يساعد على هضم دهون الجلوكوسيريبروسايد في الجسم (إنزيم *glucocerebrosidase*). في هذا المرض لا يعمل الجين المسؤول عن إنتاج هذا الإنزيم بشكل سليم ويعرف الخلل الممرض الموجود في الجينات بالطفرة الوراثية.

وكما أسلفنا يوجد 25000 زوج من الجينات، فعندما يكون الخلل في أحد زوجي الجين لدى هؤلاء الأطفال لا تظهر أي أعراض مرضية ويعتبر في هذه الحالة حاملاً (ناقلًا) للمرض، حيث يمكن أن ينقل المرض لأطفاله إذا تزوج من شخص حامل للمرض. أما إذا كان الخلل في كلا زوجي الجين فإن أعراض المرض تظهر ويصبح الشخص في هذه الحالة مصاباً.

عندما يكون الوالدان حاملان للمرض تكون نسبة إصابة الجنين في كل حمل كالتالي :

- * احتمال 25% في كل حمل أن يكون الطفل مصاباً
- * احتمال 50% في كل حمل بأن يكون الطفل حاملاً أو ناقلاً للمرض مثل والديه
- * احتمال 25% في كل حمل أن يكون الطفل سليماً (لا يحمل المورث المصاب)



شكل 2 : طريقة انتقال هذا المرض
R: الجين السليم r: الجين المصاب

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

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

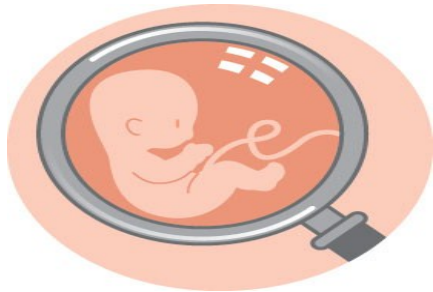
سليماً أم مصاباً بمرض وراثي معين. ويمكن إجراء الفحص عن طريق:

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 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.

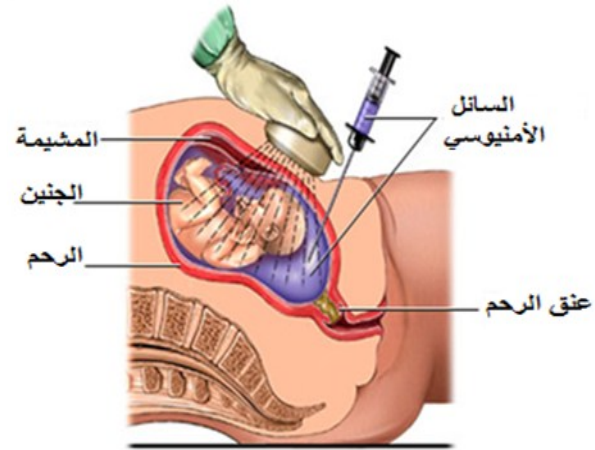
كيف يتم أخذ عينة السائل الأمنيوسي؟

يتم أخذ عينة من السائل الأمنيوسي تقدر بـ 20 مليلتر 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 4 : أخذ عينة من السائل الأمنيوسي

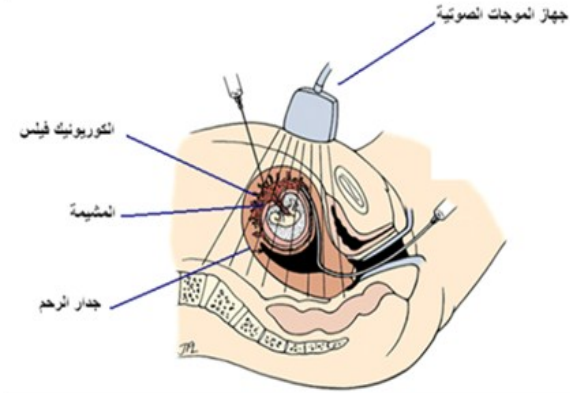
A- ما هو فحص الكوريونيك فيلّس المعروف بخزعة المشيمة (Chorionic Villus Sampling- CVS)؟

هو فحص يتم من خلاله أخذ عينة صغيرة (10-20 ملجم) من نسيج المشيمة (الكوريونيك 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 الكوريونيك 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 3: أخذ خزعة من المشيمة

ما هي دواعي عمل فحص الكوريونيك 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 الكوريونيك فيلّس؟

نعم توجد مخاطر متعلقة بالفحص منها : احتمالية حدوث الإجهاض جراء أخذ العينة ويقدر ب 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.