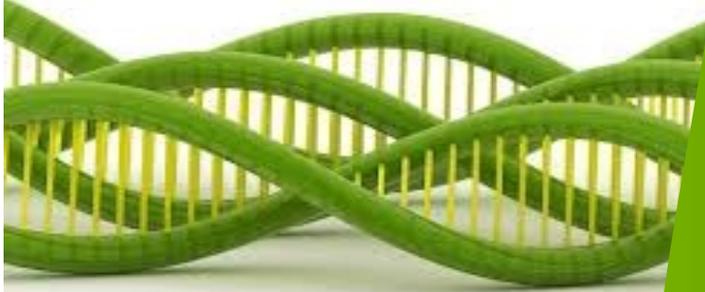




مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث  
King Faisal Specialist Hospital & Research Centre  
مؤسسة عامة Gen. Org.

مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

قسم الطب الوراثي



مرض نقص إنزيم بيتا كيتو  
ثيوليز

**BETA-KETOTHIOLASE DEFICIENCY (BKD)**

قسم الطب الوراثي

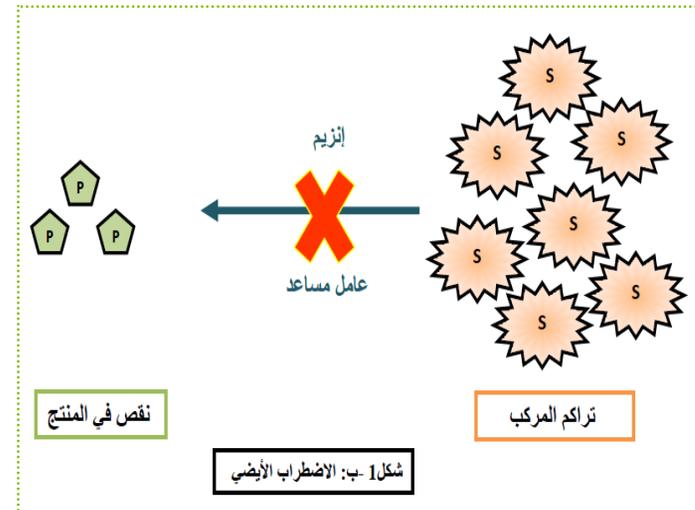
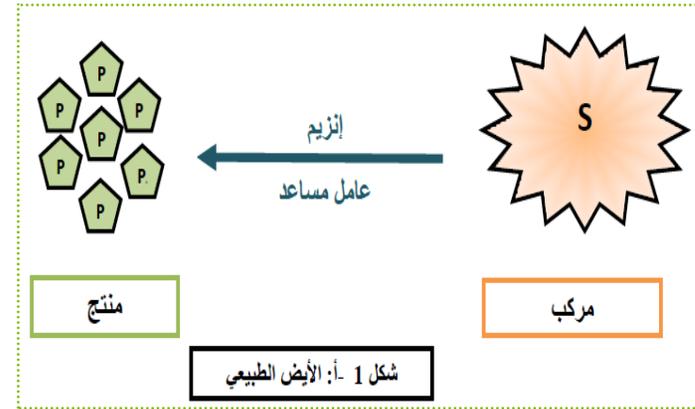
مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

صندوق بريد: 3354

الرياض 11211

ما هو الإضطراب الاستقلابي (الأبضي) ؟

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 إلى تراكم هذه المركبات و نقص في المواد الناتجة مما يتسبب في حدوث الأمراض الإستقلابية (الأبضية).



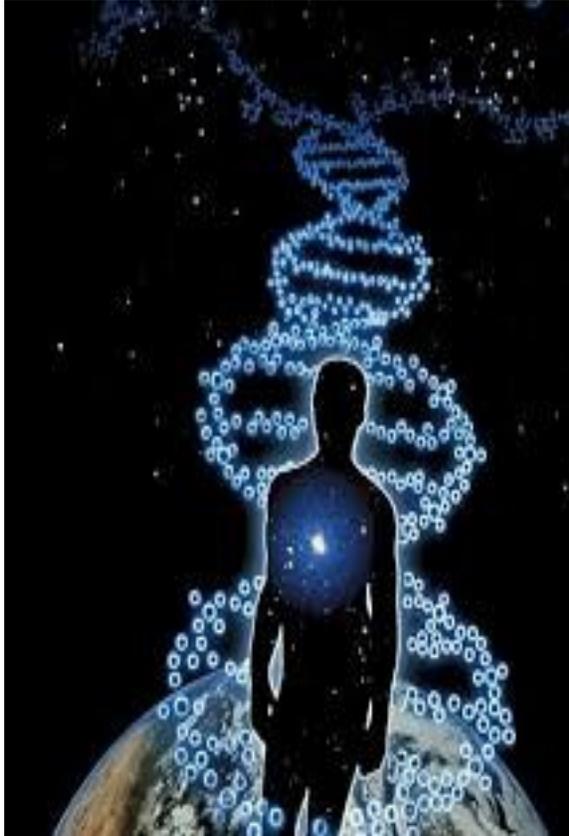
تم إعداد و مراجعة هذا الكتيب من قبل:

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. يمكن إجراء الفحص باستخدام عينات دم لإخوة الشخص المصاب، وذلك لفحص الحمض النووي ودراسة الطفرة الجينية ومن ثم تقديم الإستشارة الوراثية اللازمة.

ما هو مرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز؟

BKD هو اختصار مرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز، وهو مرض وراثي استقلابي. يكون لدى المصابين بهذا المرض مشاكل في هضم واستخدام حمض أميني يعرف بـ 'الأيزوليوسين' من الطعام الذي يتناولونه.

ما أسباب مرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز؟

حتى يتسنى للجسم استخدام البروتين الموجود في الأطعمة التي نأكلها ، يقوم بتحويلها إلى أجزاء صغيرة تدعى أحماض أمينية . تقوم إنزيمات خاصة بعمل تغييرات على الأحماض الأمينية حتى يستطيع الجسم استخدامها و الاستفادة منها.

يحدث مرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز عندما يكون إنزيم يعرف بـ "

Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase

(MAT) "مفقوداً أو لا يعمل بشكل سليم في معالجة و استخدام الحمض الأميني 'الأيزوليوسين' الناتج عن تناول الأطعمة البروتينية. عندما يتناول طفل مصاب بمرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز طعاماً يحتوي على البروتينات فإن الحمض الأميني الأيزوليوسين الناتج عن هضم البروتين يتراكم بشكل ضار في الدم مما يتسبب في حدوث مشاكل صحية للطفل.

ما هي مضاعفات مرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز؟

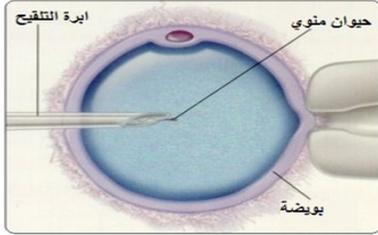
لدى كل طفل مصاب بمرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز أعراض مختلفة بعض الشيء عن الأشخاص المصابين الآخرين. غالباً ما تبدأ الأعراض الأولى للمرض في الظهور لدى أغلب الأطفال في عامهم الأول. بعض الأطفال المصابين قد تبدأ الأعراض الأولى لديهم قبل أو بعد هذا العمر والبعض الآخر قد لا يعاني من أي أعراض مطلقاً. حيث لا يتم اكتشاف إصابتهم بالمرض إلا بعد تشخيص أخ أو أخت للمريض.



### 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 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 للإناث لإرجاعها للرحم للإغراس .

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.

### بعض الأعراض المصاحبة للأزمات الإستقلابية :

- \* نغاس مفرط أو نقص في الطاقة
- \* القيء
- \* الإسهال
- \* الحمى
- \* ضعف الشهية
- \* وجود كيتونات في البول

### و قد تتبعها أعراض أخرى:

- \* ارتفاع مستوى حموضة الدم
- \* انخفاض سكر الدم
- \* غيبوبة قد تؤدي للموت أحياناً

### غالباً ما تُثار نوبات الأزمات الإستقلابية عن طريق:

- \* عدم تناول الطعام لفترة طويلة
- \* المرض أو العدوى
- \* تناول بروتين بكميات كبيرة

### أعراض أخرى طويلة المدى لمرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز قد تشمل:

- \* تأخر عقلي
- \* تضخم القلب مع نبض غير منتظم
- \* ضعف في النمو
- \* ارتخاء العضلات
- \* حركة غير منسقة
- \* نقص الصفائح الدموية
- \* نقص في مستوى كريات الدم البيضاء

## 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 والانتظار لمدة أسبوعين لمعرفة حدوث الحمل. في حال وجود أجنة سليمة متبقية يتم تجميدها لإستخدامها فيما بعد إذا رغب الزوجان بذلك .

## كيف يتم معالجة الأشخاص المصابين بمرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز؟

على الطبيب المعالج لطفلك العمل مع استشاري أمراض إستقلابية وأخصائي تغذية خبيران بمرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز للعناية بطفلك. العلاج الفوري أمر بالغ الأهمية لمنع الأزمات الإستقلابية و الآثار الصحية المترتبة عليها. وعليك المباشرة في علاج طفلك فور معرفتك بأن طفلك مصاب بمرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز. وقد يتم وصف علاج معين لبعض الأطفال وليس جميعهم. وغالباً ما يكون العلاج مدى الحياة.

### علاج المصابين بمرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز:

#### 1- الدواء

◆ كارنيتين : هذه مادة آمنة وطبيعية تساعد الجسم أيضاً على التخلص من المواد الضارة.

◆ بيكربونات الصوديوم أو البوليسترا : لتخفيض مستوى الحموضة في الدم  
◆ أدوية اخرى حسب المشاكل المرضية لدى الطفل

#### 2- تجنب البقاء لمدة طويلة دون تناول طعام:

على الرضع والأطفال الصغار المصابين بمرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز تناول الطعام بصورة متكررة لتجنب الأزمات الإستقلابية

#### 3- نظام غذائي منخفض البروتين

قد يستطيع بعض الأطفال تناول كميات طبيعية من البروتين، ولكن يتوجب على بعض الأطفال اتباع نظام غذائي منخفض البروتين.

#### 4- متابعة مستويات الكيتونات

إجراء فحوصات بول منتظمة لقياس مستوى الكيتونات تعتبر مهمة. الكيتونات هي مواد تتكون عندما تتكسر دهون الجسم متحوّلة إلى طاقة. وتتكون عند البقاء لمدة طويلة دون تناول طعام أو نتيجة لمرض أو خلال فترات تمرين شاقة. وجود الكيتونات في البول قد يشير إلى بداية الأزمات الإستقلابية.

### ما هو الجين المرتبط بمرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز ؟

ينتج هذا المرض عن طفرات وراثية تصيب جين يدعى *ACAT1*

## كيف يتم توارث مرض نقص إنزيم بيتا كيتو ثيوليز؟

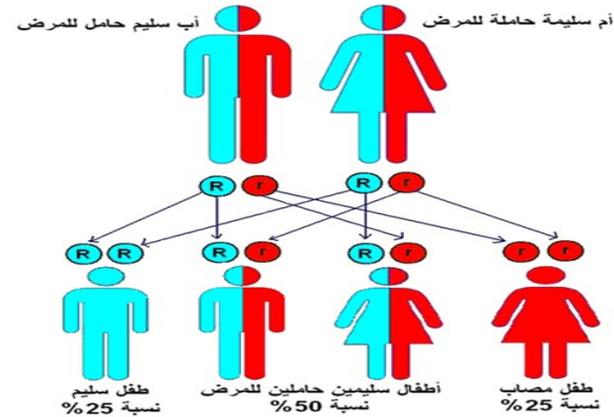
يتم توارث هذا المرض عبر الوراثة الجسدية المتنحية (يكون الوالدان حاملان للجين المصاب). ويصيب الذكور والإناث على حد سواء.

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 مسؤولة عن جميع وظائف الجسم الحيوية وتتحكم في كل صغير وكبير بإذن الله مثل لون العينين والشعر. بعض هذه الجينات مسؤولة عن تكوين الإنزيمات التي تساعد على هضم البروتينات في الجسم ومنها إنزيم Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (MAT) في هذا المرض لا يعمل الجين المسؤول عن هذا الإنزيم بشكل سليم ويعرف هذا الخلل المرض 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 هي:

- ♦ 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 الجين 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 للعينة في حالة تقدم عمر الأم (35 فما فوق) أو الإشتباه باصابة الجنين بتشوهات وعيوب خلقية في الاجنة 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 , في هذه الحالة عليها الإتصال بالطبيب المعالج.

## ماهي الفترة المتوقعة لإستلام النتيجة ؟

عادة ما بين 2-3 اسابيع.

## ملاحظة

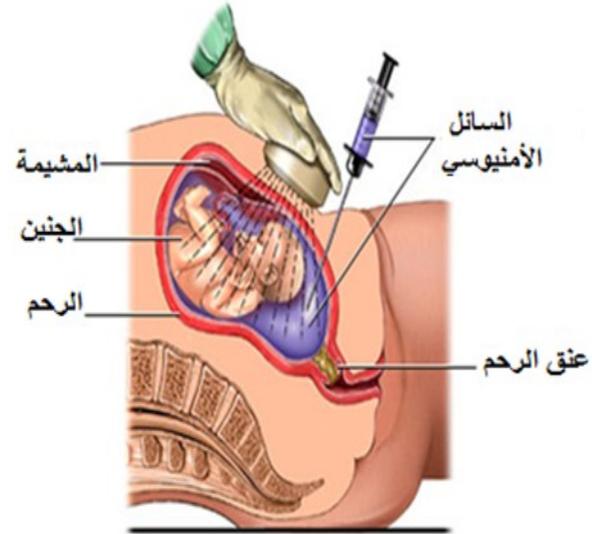
- \* قد تتأخر وصول النتيجة إلى ما بعد 19 أسبوع (الحد الشرعي لإجراء الإجهاض في حالات معينة) خاصة إذا كان الفحص يجرى في الخارج.
- \* لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.

## **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 4 : أخذ عينة من السائل الأمنيوسي

## **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.



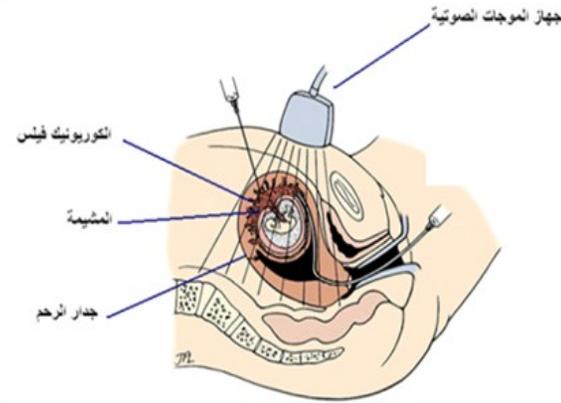
## A-- ما هو فحص الكوريونيك فيلس المعروف بخزعة المشيمة (Chorionic Villus Sampling- CVS)؟

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

## ما هي دواعي عمل فحص الكوريونيك فيلس؟

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 فيلس؟

نعم توجد مخاطر متعلقة بالفحص ذاته منها : احتمالية حدوث الإجهاض جراء أخذ العينة ويقدر بـ 1%. قد تشعر الأم بعدم الارتياح 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 يجرى في الخارج.
- \* لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.