



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 الهوموسستين

يوريا

HOMOCYSTINUREA

قسم الطب الوراثي

مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

صندوق بريد: 3354

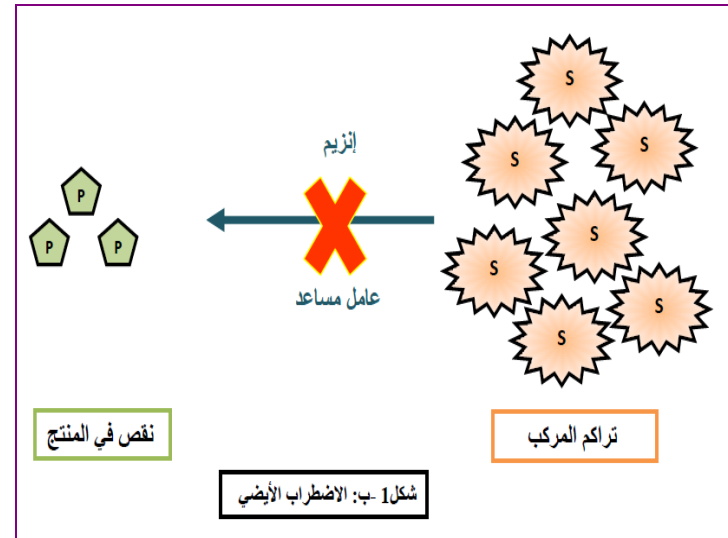
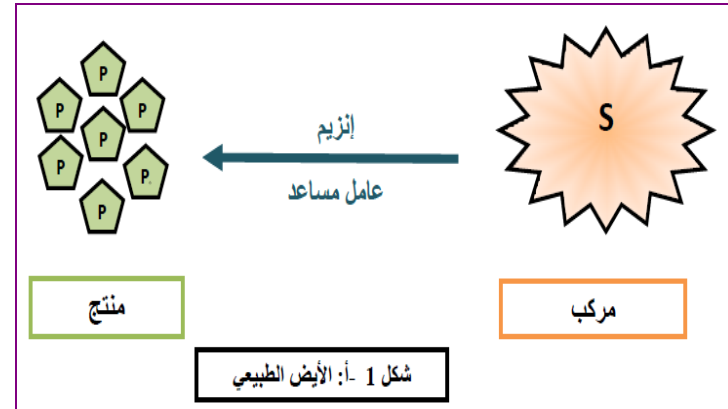
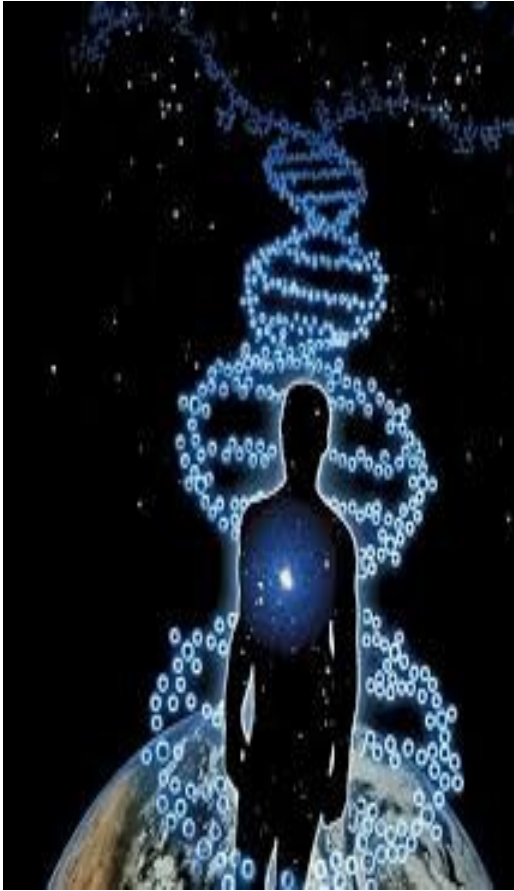
الرياض 11211

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 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 مهم 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 هوموسستين يوريا؟

مرض هوموسستين يوريا هو مرض وراثي استقلابي. يكون لدى المصابين بهذا المرض مشاكل في معالجة أو هضم حمض أميني يعرف بـ هوموسستين "homocysteine" من الطعام الذي يتناولونه.

ما أسباب مرض هوموسستين يوريا؟

حتى يتسنى للجسم استخدام البروتين الموجود في الأطعمة التي نأكلها، يقسمها إلى أجزاء صغيرة تدعى أحماض أمينية. تقوم إنزيمات خاصة بمعالجة الأحماض الأمينية حتى يستطيع الجسم استخدامها.

يحدث مرض هوموسستين يوريا عندما يكون إنزيم يعرف بـ "cystathionine beta (CBS) -synthase" مفقوداً أو لا يعمل بشكل سليم. وظيفة هذا الإنزيم هي معالجة الحمض الأميني هوموسستين و تحويله الى سيستاثيونين "cystathionine" الذي يستفيد منه الجسم. وعندما يكون إنزيم CBS لا يعمل بشكل سليم يتراكم الحمض الأميني هوموسستين و حمض أميني آخر يدعى الميثيونين methionine في الدم ويتسبب في أعراض المرض.

ما هو الجين المرتبط بمرض هوموسستين يوريا؟

ينتج هذا المرض عن طفرات وراثية تصيب جين يدعى CBS.

ماهي مضاعفات مرض هوموسستين يوريا؟

يتمتع الأطفال المصابين بمرض هوموسستين يوريا بصحة جيدة عند الولادة. ومع مرور الوقت، إذا لم يتم علاج الحالة، قد تؤدي إلى تأخر في النمو والتعلم. وقد تؤثر أيضاً على النظر والعظام والقلب والأوعية الدموية. يوجد نوعان من مرض هوموسستين يوريا. يمكن معالجة النوع الطفيف عن طريق مكملات فيتامين B6. أما النوع الآخر فلا يستجيب لفيتامين B6. تتفاوت أعراض كلا النوعين بشكل كبير من شخص لآخر.

1-النمو والتعلم والسلوك

غالباً ما يتم ملاحظة تأخر النمو والتعلم من عمر سنة إلى ثلاثة سنوات. تشمل الآثار الشائعة لدى الأطفال الذين لم يتم علاجهم التالي:

- * ضعف النمو و مشاكل في اكتساب الوزن.
- * تأخر في الزحف والمشي والكلام.
- * مشاكل سلوكية وعاطفية.
- * عجز عن التعلم وتأخر عقلي.

2- النظر

غالباً ما يتطور لدى الأطفال قصر نظر شديد بعد بلوغهم العام الأول. وإذا لم يتم علاجه، قد تتسع عدسة العين وتتحرك من مكانها، ويعرف هذا بـ 'إزاحة العدسة'، وغالباً ما يحدث بين عمر الثانية إلى الثامنة.

3-العظام والهيكل العظمي

يكون معظم البالغين والمراهقين طويلي ونحيفي القامة. وتكون الأذرع و السيقان و الأصابع طويلة جداً. وفي عمر المراهقة ، يكون لدى أغلبهم عظام هشّة، تعرف بـ 'نخر العظام' ويعتبر ضعف العضلات خاصة في الساقين مشكلة لدى بعض الأطفال. قد تتشابه هذه الأعراض مع مرض وراثي آخر يعرف بمتلازمة مارفان.

4- القلب والأوعية الدموية

إذا لم يتم علاج مرض هوموسستين يوريا فقد يحدث تخثر في الدم مما يؤدي إلى أمراض في القلب أو جلطة دماغية والتي تعد من الأسباب الرئيسية للموت المبكر للأشخاص المصابين بمرض هوموسستين يوريا والذين لم يخضعوا للعلاج .

5- أخرى

غالباً ما يكون لدى الأشخاص الذين لم يخضعوا للعلاج شعر وبشرة باهتة. ويعاني بعضهم من التهاب في البنكرياس يسبب ألم شديد.

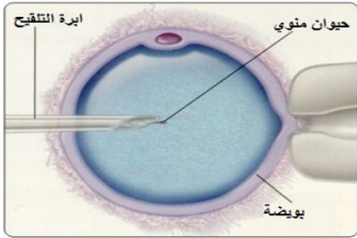
كيف يتم معالجة الأشخاص المصابين بمرض هوموسستين يوريا ؟

على الطبيب الأساسي لطفلك العمل مع إستشاري أمراض إستقلالية وأخصائي تغذية خبيران بمرض هوموسستين يوريا للعناية بطفلك. العلاج الفوري أمر لازم لمنع التأخر العقلي و المشاكل الصحية الخطيرة. يتوجب على معظم الأطفال الإلتزام بنظام غذائي خاص منخفض الميثيونين وشرب تركيبة طبية خاصة وتناول المكملات الغذائية كل يوم. وغالباً ما يكون العلاج مدى الحياة لمنع أو التحكم في الأعراض.

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

علاجات غالباً ما يتم نصحتها للرضع والأطفال المصابين بمرض هوموسستين يوريا:

1- نظام غذائي منخفض الميثيونين :

غالباً ما ينصح بخطة غذائية منخفضة الميثيونين. وهذا يعني بأنه لا يسمح لطفلك شرب حليب البقر والتركيبات العادية واللحم والسمك والجن والبيض. يحتوي الدقيق والفاصوليا المحففة والمكسرات وزبدة الفول السوداني على الميثيونين ويجب تجنبها أو الحد منها بشكل دقيق.

تحتوي العديد من الفواكه والخضروات على كميات قليلة من الميثيونين ويمكن تناول كميات معينة منها بحد. توجد أطعمة طبيعية مثل الدقيق القليل البروتين أو الميثيونين والحبز والباستا المصنعة خصيصاً للأشخاص المصابين بهذا المرض .

سيحدد طبيب الإستقلاب وأخصائي التغذية الخاص بطفلك ما إذا كان طفلك بحاجة إلى هذا النظام أو لا، تعتمد خطة التغذية الخاصة بطفلك على عدة أشياء وهي العمر والوزن والصحة العامة ونتائج فحوصات الدم. وسيقوم أخصائي التغذية الخاص بطفلك بعمل تعديلات صغيرة على نظام طفلك الغذائي مع مرور الوقت. وقد يتوجب غالباً اتباع هذا النظام الغذائي مدى الحياة.

2- أطعمه طبية وأنظمة غذائية :

بالإضافة إلى النظام الغذائي منخفض الميثيونين، يعطى بعض الأطفال أنظمة غذائية خاصة كبديل للحليب. هذه الأنظمة الغذائية تزود طفلك بالكمية المناسبة من المواد الغذائية والبروتين بالإضافة إلى المساعدة في الحفاظ على مستويات الهوموسستين والميثيونين في نطاق آمن. سيخبرك أخصائي التغذية عن النوع الأنسب من الأنظمة الغذائية لطفلك وعن كيفية استخدامه.

3- المكملات الغذائية مثل فيتامين B6

كيف يتم تشخيص مرض هوموسستين يوريا ؟

بالإضافة إلى ما تقدم أعلاه فإن في حالة الإشتباه بإصابة الطفل بالمرض يتم إجراء فحص لعينات دم أو بول للكشف عن زيادة المواد المتراكمة. يمكن أيضاً إجراء قياس مستوى إنزيم (CBS) في عينه تؤخذ من دم أو جلد المصاب ويتم تأكيد وجود المرض في حال وجود نقص شديد أو انعدام للإنزيم السابق الذكر. كما يمكن عمل تحليل للحمض النووي لدراسة الطفرة الجينية. قد لا تتوفر هذه الفحوصات في جميع المراكز الطبية.

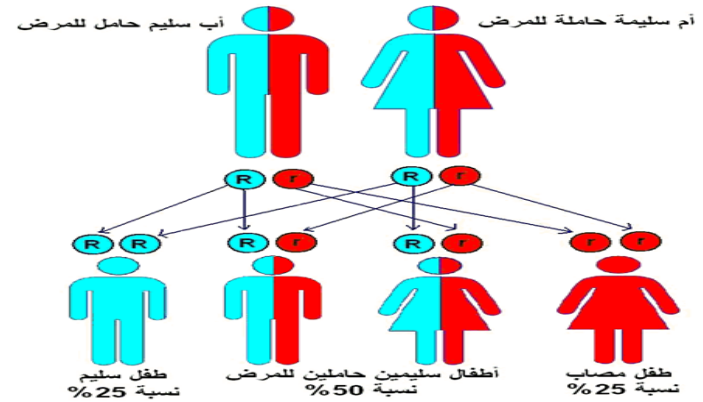
كيف يتم توارث مرض هوموسستين يوريا؟

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

يملك كل شخص حوالي 25000 زوج من الجينات موزعة على 23 زوج من الكروموسومات (الصبيغيات 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 Cystathionine beta-synthase (CBS) في هذا المرض لا تعمل الجينات المسؤولة عن إنتاج هذا الإنزيم بشكل سليم ويعرف الخلل 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 (ناقلاً) 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 للعين في حالة تقدم عمر الأم (35 فما فوق) أو الإشتباه باصابة الجنين بتشوهات وعيوب خلقية والتي يتم الكشف عنها بواسطة الأشعة 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

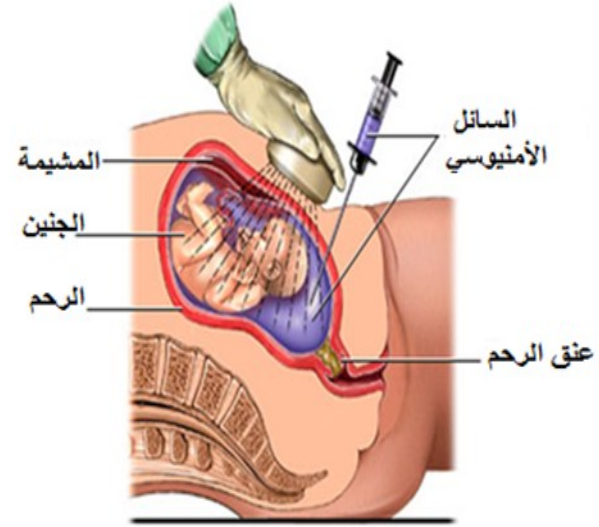
- * قد تتأخر وصول النتيجة إلى ما بعد 19 أسبوع (الحد الشرعي لإجراء الإجهاض في حالات معينة) خاصة إذا كان الفحص يجري في الخارج.

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 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.



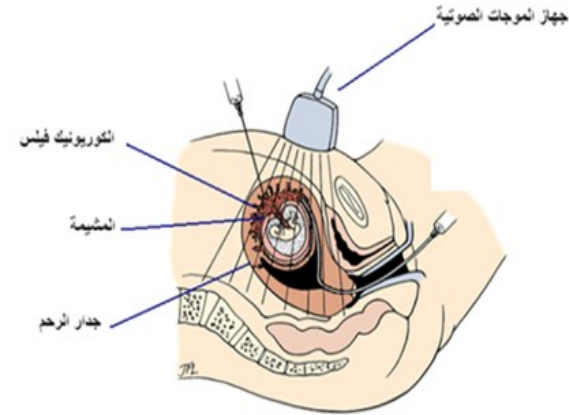
A- ما هو فحص الكوريونيك فيلّس المعروف بخزعة المشيمة (Chorionic Villus Sampling- CVS)؟

هو فحص يتم من خلاله أخذ عينة صغيرة (10-20 ملجم) من نسيج من 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 : 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.