



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 ارتفاع حمض
الأيزوفاليريك

ISOVALERIC ACIDEMIA

قسم الطب الوراثي

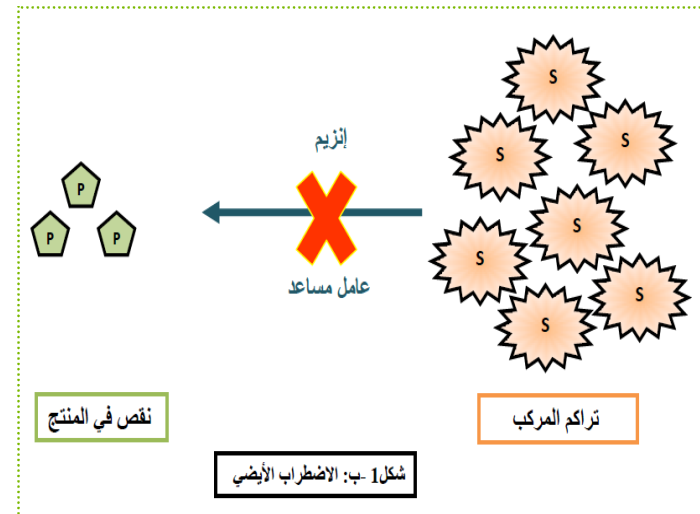
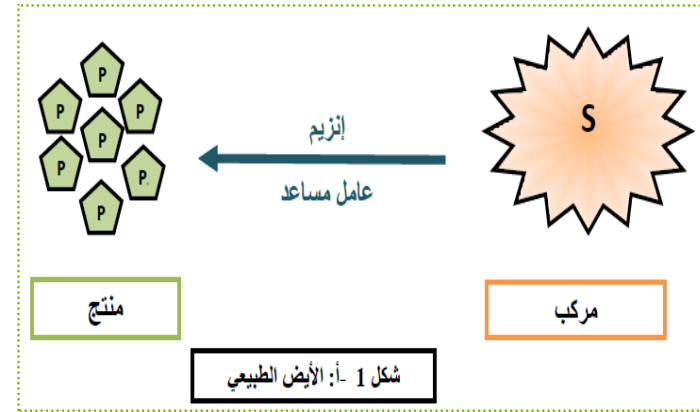
مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

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).



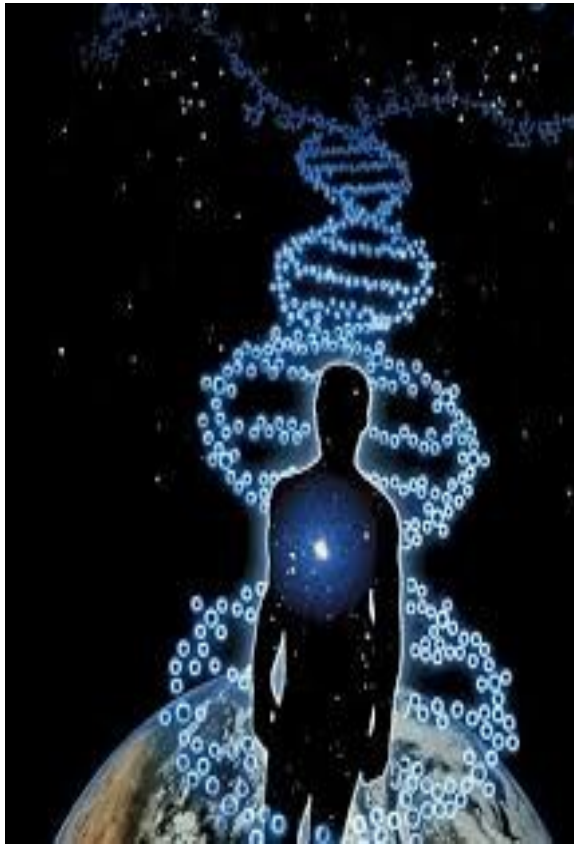
تم إعداد و مراجعة هذا الكتيب من قبل:

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 ارتفاع حمض الأيزوفاليريك (IVA)؟

IVA هو اختصار مرض ارتفاع حمض الأيزوفاليريك وهو مرض وراثي استقلابي. يكون لدى المصابين بهذا المرض مشاكل في هضم واستخدام حمض أميني يعرف بـ 'الليوسين' من الطعام الذي يتناولونه.

ما أسباب مرض ارتفاع حمض الأيزوفاليريك (IVA)؟

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 والاستفادة منها.

يحدث مرض ارتفاع حمض الأيزوفاليريك (IVA) عندما يكون إنزيم يعرف بـ "isovaleryl-CoA dehydrogenase"

مفقوداً أو لا يعمل بشكل سليم في معالجة واستخدام الحمض الأميني 'الليوسين' الناتج عن تناول الأطعمة البروتينية. عندما يتناول طفل مصاب بمرض ارتفاع حمض الأيزوفاليريك طعاماً يحتوي على البروتينات فإن الحمض الأميني الليوسين بالإضافة إلى أحماض عضوية أخرى الناتجة عن هضم البروتين تتراكم بشكل ضار في الدم مما يتسبب في حدوث مشاكل صحية للطفل.

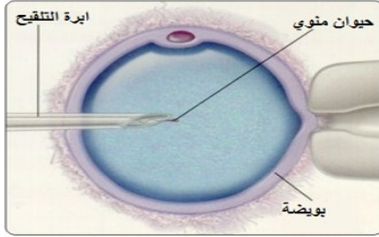
ما هي أنواع مرض ارتفاع حمض الأيزوفاليريك (IVA)؟

لدى كل طفل مصاب بمرض ارتفاع حمض الأيزوفاليريك (IVA) أعراض مختلفة بعض الشيء عن الأشخاص المصابين الآخرين. ويوجد نوعين رئيسيين للمرض، النوع الأول هو ظهور أعراض المرض بعد الولادة بفترة قصيرة. النوع الثاني يسمى "متقطع مزمن"، ويبدأ لاحقاً في فترة الطفولة.

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 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.

قد يواجه بعض الأشخاص المصابين بهذا المرض أعراضاً طفيفة وقد لا يواجهوا أية أعراض على الإطلاق، حيث لا يتم إكتشاف إصابتهم بالمرض إلا بعد تشخيص أخ أو أخت للمريض.

1- النوع الأول :

* يتمتع الأطفال بصحة جيدة عند الولادة ولكن تبدأ الأعراض الأولى في الظهور غالباً لدى الأطفال المصابين من اليوم الأول إلى إسبوعين من الولادة .

بعض الأعراض المصاحبة للأزمات الإستقلابية:

- * ضعف الشهية
- * نعاس مفرط أو فقدان الطاقة
- * قيء
- * رائحة شبيهه لرائحة " أقدام متعرقه " نتيجة تراكم مادة عضوية تسمى حمض الأيزوفاليريك

و قد تتبعها مضاعفات مرضية:

- * مستويات مرتفعة من الأمونيا في الدم
- * تأخر في النمو
- * نقص في الصفائح الدموية و كريات الدم البيضاء
- * تشنجات
- * غيبوبة
- * الوفاة أحياناً

غالباً ما تُثار نوبات الأزمات الإستقلابية عن طريق:

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

- النوع الثاني (المزمن/ المتقطع):

تظهر الأعراض غالباً خلال العام الأول، وقد لا يعاني بعض الأطفال المصابين

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 تحميدها لإستخدامها فيما بعد إذا رغب الزوجان بذلك .

من هذه الأعراض إلا لاحقاً في طفولتهم.

يمكن إثارة سلسلة من الأزمات الإستقلابية عند الإنقطاع لفترة طويلة عن الطعام أو عند حدوث عدوى مرضية مثل نزلات البرد أو عند تناول كمية كبيرة من البروتين في الطعام.

كيف يتم معالجة الأشخاص المصابين بمرض ارتفاع حمض الأيزوفاليريك (IVA) ؟

على الطبيب الأساسي لطفلك العمل مع إستشاري امراض إستقلابية وأخصائي تغذية خبيران بهذا المرض للعناية بطفلك. العلاج الفوري أمر لازم لمنع الأزمات الإستقلابية و الآثار الصحية المترتبة عليها. وعليك المباشرة في علاج طفلك فور معرفتك بأن طفلك مصاب بهذا المرض . وغالباً ما يستمر العلاج مدى الحياة.

1- نظام غذائي منخفض الليوسين، أطمعمة طبية وأنظمة غذائية لإنقاص الوزن: سيضع أخصائي التغذية خطة غذائية تحتوي على الكمية اللازمة من البروتين والعناصر الغذائية والطاقة اللازمة لإبقاء طفلك بصحة جيدة. و يحتاج طفلك بأن يلتزم بهذه الحمية الغذائية مدى الحياة.

2- الأدوية: بعض الأدوية تشمل الجلایسين، الكارتين للمساعدة في التخلص من حمض الأيزوفاليريك. بيكربونات و أدوية أخرى لخفض حموضة الدم.

كيف يتم تشخيص مرض ارتفاع حمض الأيزوفاليريك (IVA) ؟

يتم إجراء فحص لعينات دم أو بول للكشف عن زيادة المواد السمية المتراكمة. يمكن أيضاً إجراء قياس مستوى إنزيم في عينه تؤخذ من دم أو جلد المصاب ويتم تأكيد وجود المرض في حال وجود نقص شديد أو انعدام للإنزيم. بالإضافة إلى ذلك فإن فحص الجين المرتبط بالمرض للكشف عن الطفرات الوراثية المسببة يستخدم في التشخيص.

ما هو الجين المرتبط بمرض ارتفاع حمض الأيزوفاليريك (IVA) ؟

ينتج هذا المرض عن طفرات وراثية تصيب جين يدعى IVD

كيف يتم توارث مرض ارتفاع حمض الأيزوفاليريك (IVA)؟

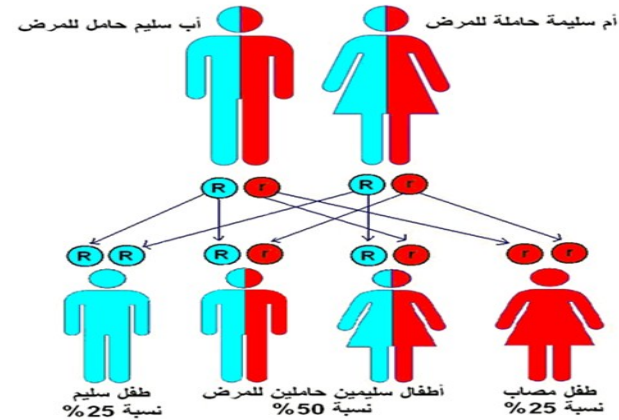
يتم توارث هذا المرض عبر الوراثة الجسدية المتنحية (يكون الوالدان حاملان للجين المصاب). ويصيب الذكور والإناث على حد سواء.

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 "Isovaleryl-CoA dehydrogenase" 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 (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 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

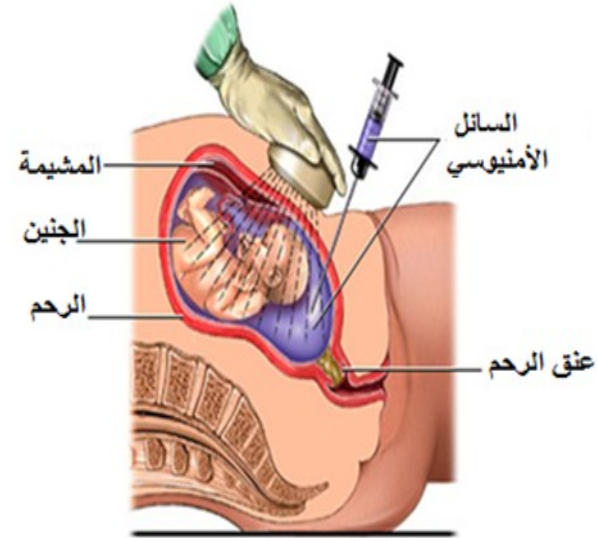
- * قد تتأخر وصول النتيجة إلى ما بعد 19 أسبوع (الحد الشرعي لإجراء الإجهاض في حالات معينة) خاصة إذا كان الفحص يجرى في الخارج.
- * لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.

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.



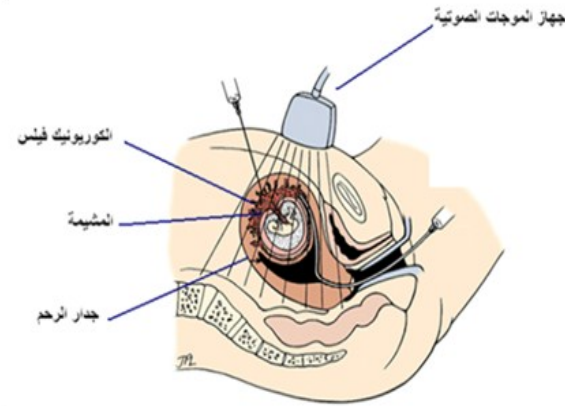
A-- ما هو فحص الكوريونيك فيلس المعروف بخزعة المشيمة (Chorionic Villus Sampling- CVS)؟

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