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

قسم الطب الوراثي

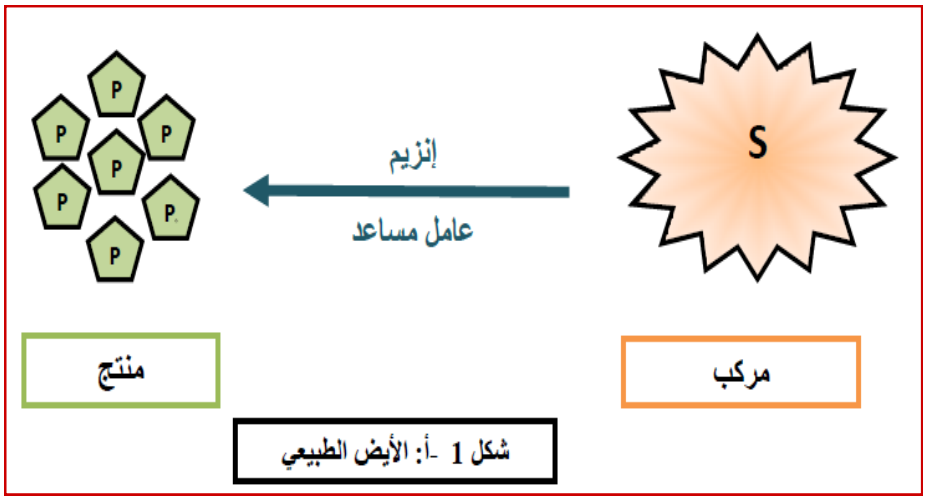
مرض الجلاكتوسيميا

GALACTOSEMIA

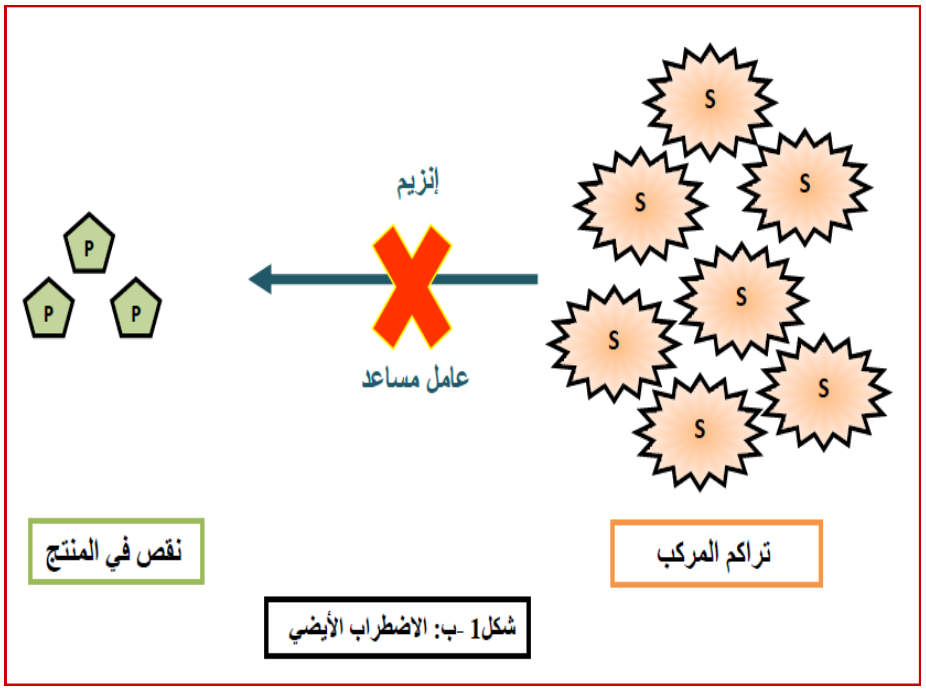
ما هو الإضطراب الاستقلابي (الأيضي) ؟

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 (الأيضية).



شكل 1 -أ: الأيض الطبيعي



شكل1 -ب: الاضطراب الأيضي

ما هو مرض الجلاكتوسيميا؟

هو مرض وراثي استقلابي يتسبب في تراكم نوع معين من أنواع السكريات وهو الجلاكتوز في الجسم. يوجد معظم الجلاكتوز في سكر الحليب والذي يعرف بـ "اللاكتوز". يفتقد الأطفال المصابون بالجلاكتوسيميا الإنزيم الذي يحول الجلاكتوز إلى جلوكوز لاستعماله لإنتاج الطاقة مما يؤدي إلى تراكم الجلاكتوز ومواد ضارة في الدم والجسم. هنالك ثلاث أنزيمات يتسبب انعدامها أو نقصها بمرض الجلاكتوسيميا. الأنزيم الأول يدعى بـ

"galactose-1-phosphate uridylyltransferase" حيث نقص هذا الأنزيم أو انعدامه يتسبب بالنوع الأكثر شيوعاً و شدة لمرض الجلاكتوسيميا و هو النوع الأول الكلاسيكي. أما الأنزيمان الآخران فهما galactokinase 1 و UDP-galactose-4-epimerase حيث نقص هذين الأنزيمين أو انعدامهما يتسبب بنوعي الجلاكتوسيميا الثاني و الثالث على الترتيب.

ماهي أعراض مرض الجلاكتوسيميا من النوع الأول؟

يتمتع الأطفال المصابين بمرض الجلاكتوسيميا بصحة جيدة عند الولادة. وغالباً ما تبدأ الأعراض الأولى للمرض في الظهور بعد إرضاع الطفل.

بعض الأعراض التي قد تظهر على الطفل المصاب:

* الإسهال
* القيء
* فقدان الوزن
*اليرقان (الاصفرار)

كيف يتم تشخيص مرض الجلاكتوسيميا ؟

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 للإنزيم في عينه تؤخذ من دم أو جلد المصاب ويتم تأكيد وجود المرض في حال وجود نقص شديد أو انعدام للإنزيم. كما يمكن عمل تحليل للحمض النووي لدراسة الطفرة الجينية. قد لا تتوفر هذه الفحوصات في جميع المراكز الطبية.

كيف يتم معالجة الأطفال المصابين بمرض الجلاكتوسيميا ؟

العلاج المتوفر حالياً هو علاج يستمر مدى الحياة ويشتمل على عنصرين رئيسيين وهي الحمية الغذائية الخاصة بالإضافة إلى المتابعة الطبية المستمرة.

يتبع الأطفال المصابون بهذا المرض حمية غذائية خاصة خالية من الجلاكتوز الذي لا يستطيع الجسم هضمه، مع احتوائها على الكمية اللازمة من العناصر الغذائية والطاقة اللازمة لنمو الطفل بشكل سليم.

*يحتاج الطفل إلى الحميه الغذائية بشكل مستمر ويجب أن لا تتجاوز الفترة بين كل رضعة (وجبة) وأخرى بضع ساعات لتجنب الأزمات الإستقلابية. وسيقوم أخصائي التغذية بإجراء التغييرات اللازمة في الحمية حسب صحة الطفل وعمره ونموه .

* ينصح باستشارة طبيب الأمراض الإستقلابية أو اخصائي التغذية قبل استخدام أي أدوية جديده أو إجراء أي تغييرات في حمية الطفل. وتعتبر الحمية أمراً أساسياً لعلاج المرض، وينصح الوالدين والطفل المصاب باستيعاب جميع الجوانب المتعلقة بالحمية استيعاباً جيداً.

ماهي المشاكل الصحية التي قد تواجه الطفل المصاب بهذا المرض ؟

يمر المصابون بمرض الجلاكتوسيميا بفترات طبيعية تليها نوبات من الإعياء على الرغم من تلقي العلاج المناسب وإتباع الحمية وتسمى هذه النوبات بالنوبات الإستقلابية وتحدث عندما يمرض الطفل برشح أو مرض فيروسي أو عندما يصاب بحرارة أو إمساك أو نزلة معوية وأعراض هذه النوبات هي نفسها التي ذكرناها سابقاً. وعند وجود هذه الأعراض يجب طلب الرعاية الطبية على الفور كما ينبغي إعطاء الطفل كمية كافية من السوائل. بالإضافة إلى ما تقدم فإن الأطفال المصابين بالمرض قد يعانون أيضاً من المضاعفات التالية:

* تلف المخ والعينين والكليتين والكبد
* صعوبات في التعلم والكلام
* فشل المبايض لدى الإناث
* تأخر عقلي

إذا كان لدى الطفل المصاب ضعف في الشهية أو عدم الرغبة في الأكل باستمرار بحيث لا يزيد وزنه أو إذا كان يصاب بنوبات استقلابية بشكل متكرر فقد يكون بحاجه لتمرير (أنبوب أنفي معدي) أو إدخال أنبوب خاص إلى المعدة مباشرة للتأكد من أن الطفل يتلقى ما يكفيه من الغذاء وللتقليل من حدوث النوبات الإستقلابية.

ومعظم الأطفال المصابين بهذا المرض ينامون نمواً طبيعياً إذا تلقوا العلاج المناسب، ولكن قد يعاني بعض الأطفال المصابين من درجات متفاوتة من إعاقات النمو. وقد يصاب هؤلاء الأطفال بضمور في خلايا الدماغ مما يسبب انخفاضاً في الذكاء ومشاكل في التعلم ونقص في الانتباه والتركيز وتأخر عقلي، ويحدث ذلك بشكل أكبر مع التشخيص المتأخر أو تكرر حدوث النوبات الإستقلابية. ويمكن حدوثه أحياناً مع التشخيص المبكر وتلقي العلاج الطبي المناسب لأسباب تتعلق بطبيعة المرض وشدته.

كيف يتم توارث مرض الجلاكتوسيميا ؟

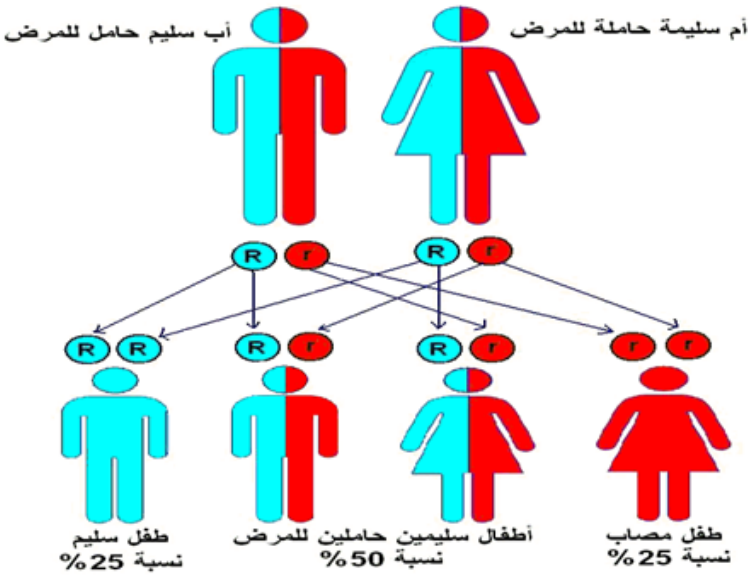
يتم توارث هذا المرض عبر الوراثة الجسدية المتنحية (يكون الوالدان حاملان للجين المصاب). ويصيب الذكور والإناث على حد سواء.

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. هناك جينات مسؤولة عن تكوين الإنزيمات التي تساعد على هضم الجلاكتوز في الجسم ومنها إنزيم galactose-1-phosphate uridylyltransferase.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 (ناقلاً) للمرض، حيث يمكن أن ينقل المرض لأطفاله أذا 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

ما هو الجين المرتبط بمرض الجلاكتوسيميا؟

ينتج هذا المرض عن طفرات وراثية تصيب أحد الجينات التالية *GALE, GALK1, GALT*.

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 سليما 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.

Aما هو فحص الكوريونيك فيلّس المعروف بخزعة المشيمة

(Chorionic Villus Sampling– CVS)؟

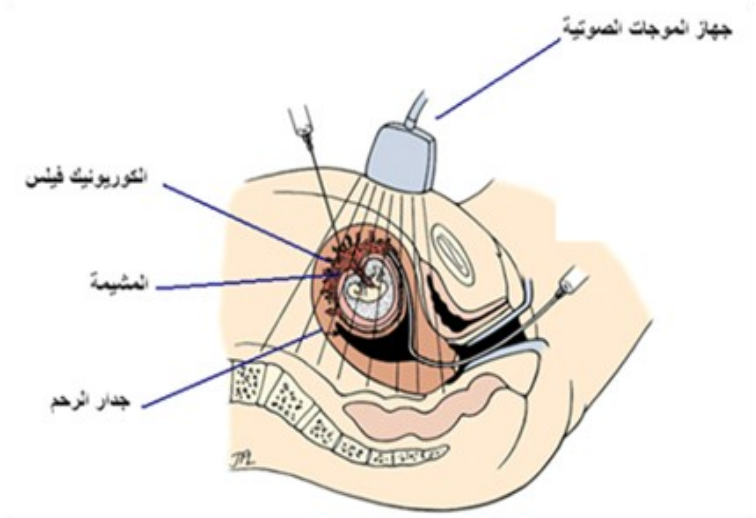
هو فحص يتم من خلاله أخذ عينة صغيرة (10–20 ملجم) من نسيج من المشيمة (الكوريونيك فيلّس) والمشابهة لخلايا الجنين عادة ما بين الأسبوع 10– 12 من الحمل وذلك بغرض فحصها لخلل محدد مسبقاً في جين معين أو لخلل في الكروموسومات لمعرفة إذا كان الجنين مصاباً أم لا.

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 الكرموسومات.
* 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 : إحتمالية 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 :

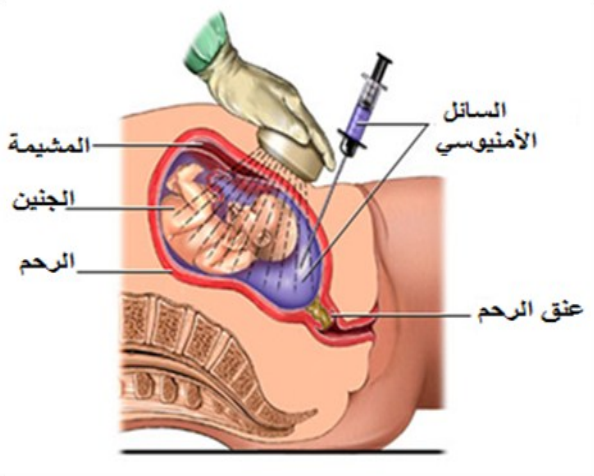
* قد تتأخر وصول النتيجة إلى ما بعد 19 أسبوع (الحد الشرعي لإجراء الإجهاض في حالات معينة) خاصة إذا كان الفحص يجرى في الخارج.
* لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.

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 ملليلتر 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

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 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 .

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 ب 1-3 %.
* نسبة الكشف عن الخلل الوراثي تقدر ب 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 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. 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

قسم الطب الوراثي

مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

صندوق بريد: 3354

الرياض 11211