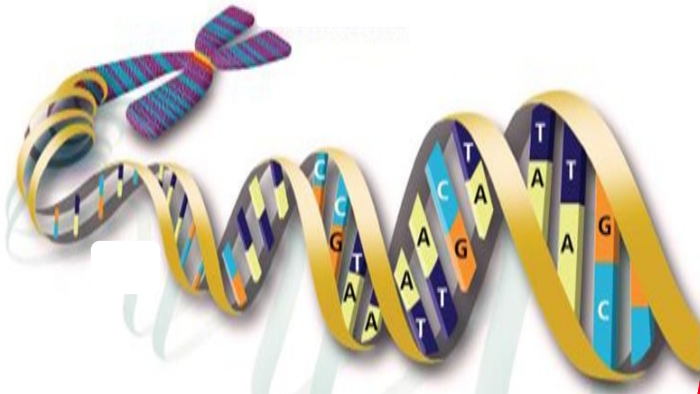




مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث
King Faisal Specialist Hospital & Research Centre
مؤسسة عامة - Gen. Org.

مستشفى الملك فيصل التخصصي و مركز الأبحاث

قسم الطب الوراثي



إنحلال الجلد
الفقاعي الحثلي

**DYSTROPHIC
EPIDERMOLYSIS
BULLOSA**

قسم الطب الوراثي

مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

صندوق بريد: 3354

الرياض 11211

ما هو مرض انحلال الجلد الفقاعي الحثلي؟

هو مرض وراثي نادر يتصف بظهور تقرحات أو فقاعات جلدية نتيجة الاحتكاك بسبب رقة أو هشاشة في الجلد. وفي هذا المرض تظهر الفقاعات في طبقة الأدمة و لذلك يعرف المرض بمرض الجلد الفقاعي الحثلي. يقسم مرض الجلد الفقاعي الحثلي إلى ثلاثة أنواع رئيسية حسب مستوى طبقة الجلد التي تظهر فيها الفقاعة و التي يمكن مشاهدتها تحت المجهر بعد أخذ عينه من الجلد.

ما هي أنواع مرض انحلال الجلد الفقاعي الحثلي ، وما أعراضها؟

النوع الأول: انحلال الجلد الفقاعي الحثلي المتثني هالويو سيمنز.

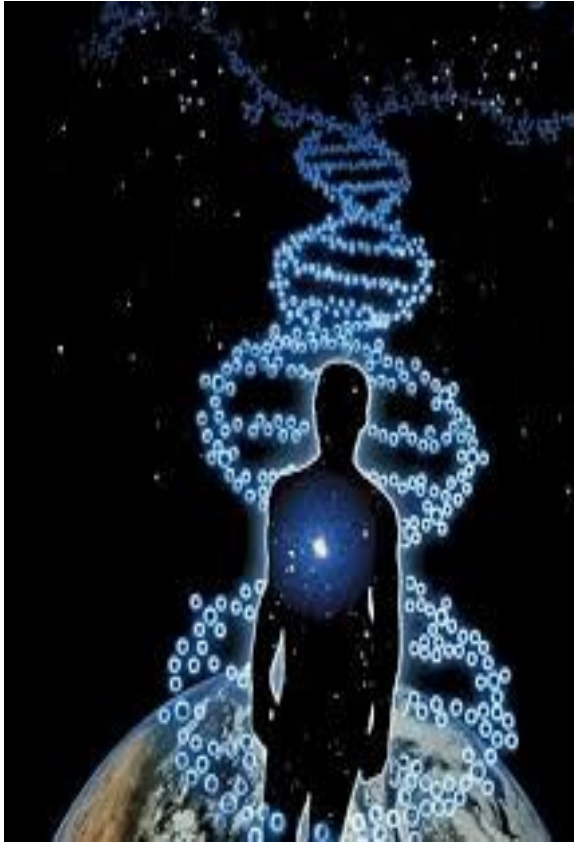
في هذا النوع تظهر الأعراض منذ الولادة، فتظهر تقرحات شديدة وتكون أجزاء من الجلد ناقصة. كما تظهر قروح و فقاعات في الجلد و الأغشية المخاطية كالضم فتؤثر على الجهاز الهضمي وتتحوّل تدريجياً لتليف و شد في الجلد. و قد تحد هذه التليفات من حركة المفاصل و قد تؤدي لالتصاقات بين الأصابع و تيبس في المفاصل و تشوه في اليدين و القدمين. و قد تظهر بثور و فقاعات صغيرة و خفيفة على اليدين والقدمين و حول المرفق و الركبة. وقد يعاني المرضى من ضيق في الفم والمريء، مما يؤدي لصعوبة في البلع وضعف في النمو بسبب نقص التغذية. كما يمكن حدوث التهابات متكررة في العينين قد تؤدي للعمى. وقد يكون المرضى عرضة للإصابة بمرض سرطان الجلد.

النوع الثاني: انحلال الجلد الفقاعي الحثلي المتثني غير هالويو سيمنز

في هذا النوع تظهر نفس أعراض النوع الأول ولكن التقرحات والفقاعات في هذا النوع تظهر بدرجة أقل شدة وخطورة من نوع الأول.

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
ناهيّة 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. 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.

النوع الثالث: إنحلال الجلد الفقاعي الحثلي السائد

في هذا النوع تظهر الفقاعات و البثور منذ الولادة في جميع أجزاء الجسم أو قد تظهر على الأيدي و الأقدام والمرافق والركب. وفي هذا النوع نادراً ما يجد تليف الجلد من حركة المفاصل فلا يتسبب في تشوه اليدين والقدمين . كما قد تكون الأظافر مشوهة و ضعيفة و قد تفقد مع الوقت.

كيف يتم تشخيص مرض إنحلال الجلد الفقاعي الحثلي؟

يتم تشخيصه عن طريق فحص عينة صغيرة من الجلد. و قد يجرى تحليل الحمض النووي لاكتشاف الطفرة الجينية المسببة للمرض.

كيف يتم معالجة الأطفال المصابين بمرض إنحلال الجلد الفقاعي الحثلي؟

في الوقت الحاضر لا يوجد علاج لهذا المرض، ولكن العناية بنظافة الجلد والفقاعات والرعاية الطبية الداعمة قد تساعد في تخفيف حدة المرض.



ما هو الجين المرتبط بمرض انحلال الجلد الفقاعي الحثلي ؟

ينتج هذا المرض عن طفرات وراثية تصيب جين يدعى *COL7A1*

كيف يتم توارث مرض انحلال الجلد الفقاعي الحثلي ؟

يتم توارث هذا المرض بنوعه الشديد عبر الوراثة المتنحية بينما يتم انتقال النوع الخفيف من المرض عبر الوراثة السائدة. وتصيب 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 الجلد. في هذا المرض لا يعمل الجين المسؤول عن إنتاج بروتين الكولاجين نوع 7 بشكل سليم ويعرف الخلل الممرض الموجود في الجينات بالطفرة الوراثية. الكولاجين هو بروتين مهم لتقوية الجلد و ثبات تركيبه.

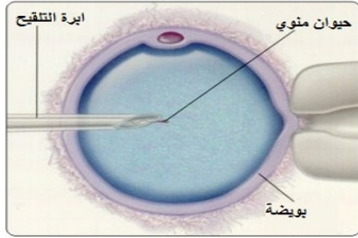
وكما أسلفنا يوجد 25000 زوج من الجينات، فعندما يكون الخلل في أحد زوجي الجين لدى هؤلاء الأطفال لا تظهر أي أعراض مرضية ويعتبر في هذه الحالة حاملاً (ناقلاً) للمرض، حيث يمكن أن ينقل المرض لأطفاله إذا تزوج من شخص حامل للمرض. أما إذا كان الخلل في كلا زوجي الجين فإن أعراض المرض تظهر ويصبح الشخص في هذه الحالة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



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 .

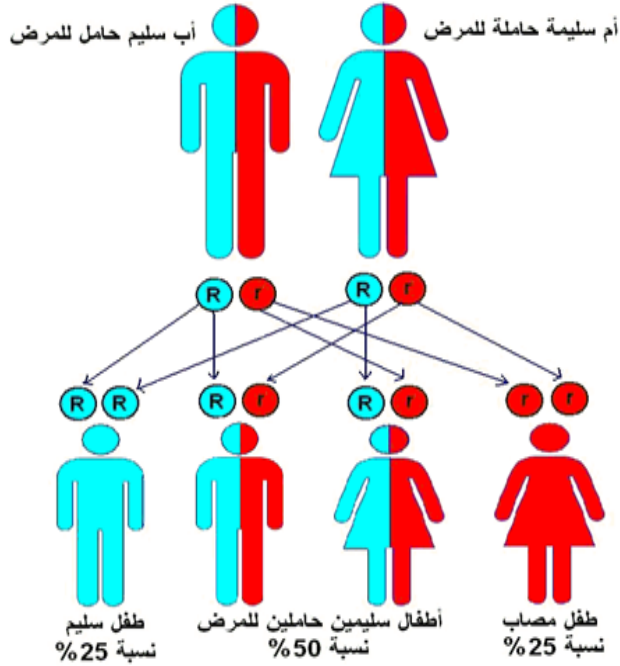
هل تحتاج الزوجة الى التنويم في المستشفى عند سحب البويضات ؟

لا يستدعي سحب البويضات التنويم في المستشفى وتستطيع الزوجة أن تغادر المستشفى في نفس اليوم.

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 1 : طريقة انتقال هذا المرض بنوعه الشديد

الجين المصاب r: الجين السليم R:

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 ؟

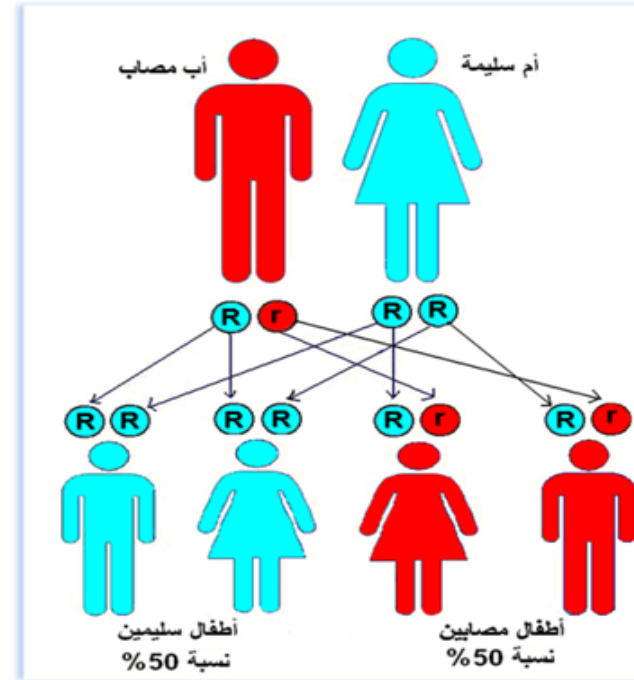
هو ولادة طفل سليم يخلو من مرض وراثي محدد في العائلة وذلك عن طريق استبعاد الأجنة المصابة . إضافة إلى ذلك تجنب خيار الإجهاض للعائلات التي لا ترغب في ذلك أو في حالة الأمراض غير الشديدة و التي لا يبيح الشرع فيها الإجهاض.

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 .

ففي حال انتقال المرض عبر الوراثة السائدة :

عندما يكون الخلل في أحد زوجي الجين (سواء من نصف الأم أو الأب) لدى هؤلاء الأطفال تظهر الإصابة عليهم وقد يكون الخلل مورّث عن طريق أب أو أم مصابة ويتم نقلها للأبناء بنسبة 50% . أما إذا كان الخلل غير مورّث فهو يحدث نتيجة طفرة حديثة . وفي هذه الحالة وعند فحص الأبوين للشخص المصاب نجد أنهما سليمان. في هذه الحالة نسبة التكرار تكون ضعيفة ولكنها تعد أكبر من إصابة أي شخص آخر في المجتمع.



شكل 2: طريقة انتقال هذا المرض بنوعه الخفيف

الجين المصاب r: الجين السليم R:

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

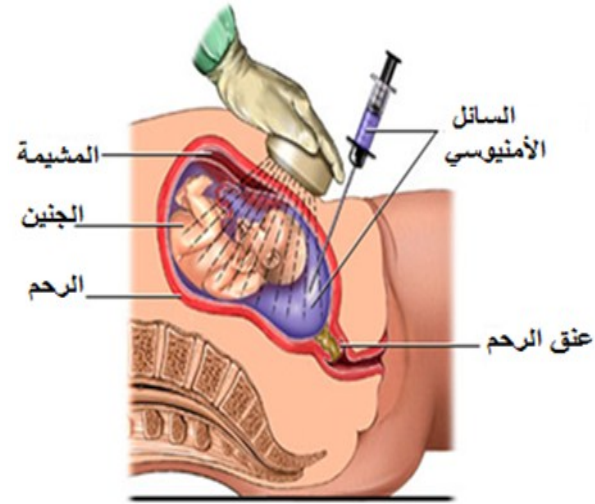
- * قد تتأخر وصول النتيجة إلى ما بعد 19 أسبوع (الحد الشرعي لإجراء الإجهاض في حالات معينة) خاصة إذا كان الفحص يجري في الخارج.
- * لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.

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؟

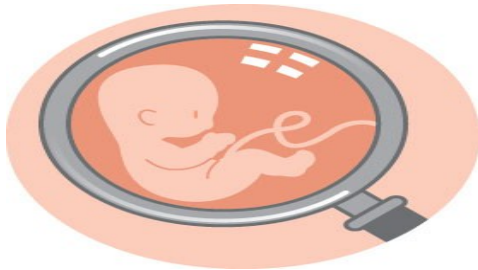
هنالك طريقتان لفحص الأجنة و معرفة ما إذا كانت سليمة أم مصابة و بالتالي مساعدة العائلات على الوقاية.

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 عبارة عن فحص الماء المحيط بالجنين في الأسبوع من 15-18 من الحمل.



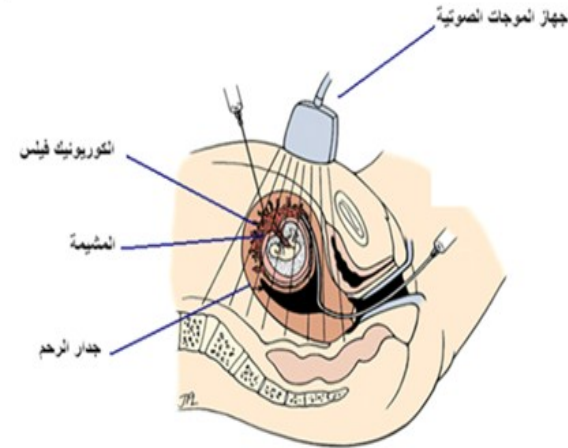
A- ما هو فحص الكورينيوك فيلس المعروف بخزعة المشيمة (Chorionic Villus Sampling- CVS)؟

هو فحص يتم من خلاله أخذ عينة صغيرة (10-20 ملجم) من نسيج المشيمة (الكورينيوك فيلس) والمشاهدة 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 الكورينيوك 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 الكورينيوك 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 الكورينيوك 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 يجري في الخارج.
- * لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.