



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
الجلوتارك النوع الاول

GLUTARIC ACIDEMIA
TYPE I (GAI)

قسم الطب الوراثي

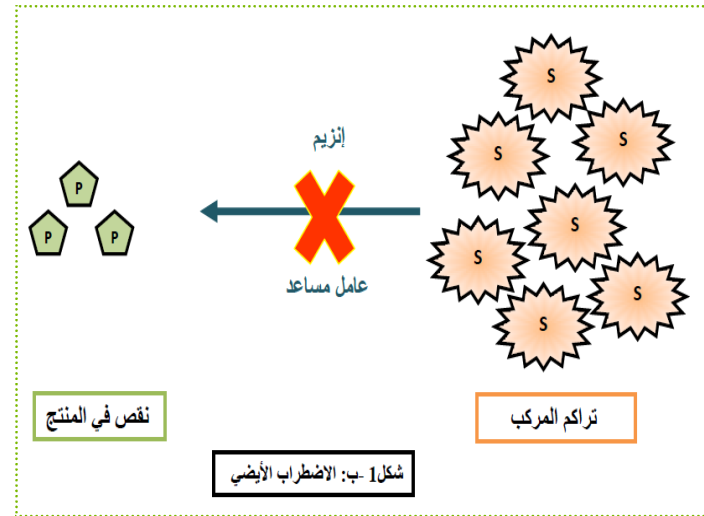
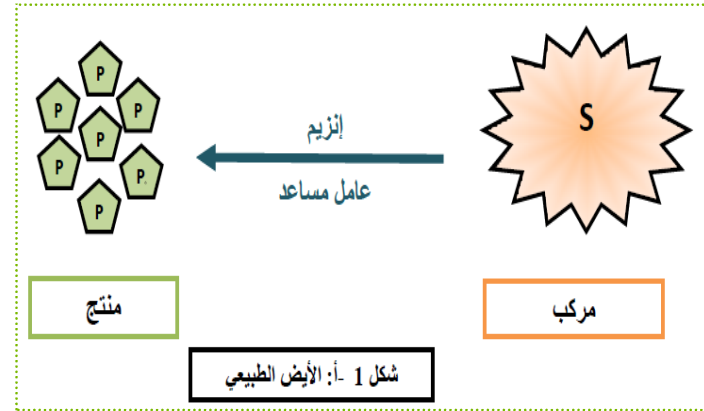
مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

صندوق بريد: 3354

الرياض 11211

ما هو الإضطراب الاستقلابي (الأبضي) ؟

هو خلل في عملية الاستقلاب ناتج عن نقص أحد الإنزيمات 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).



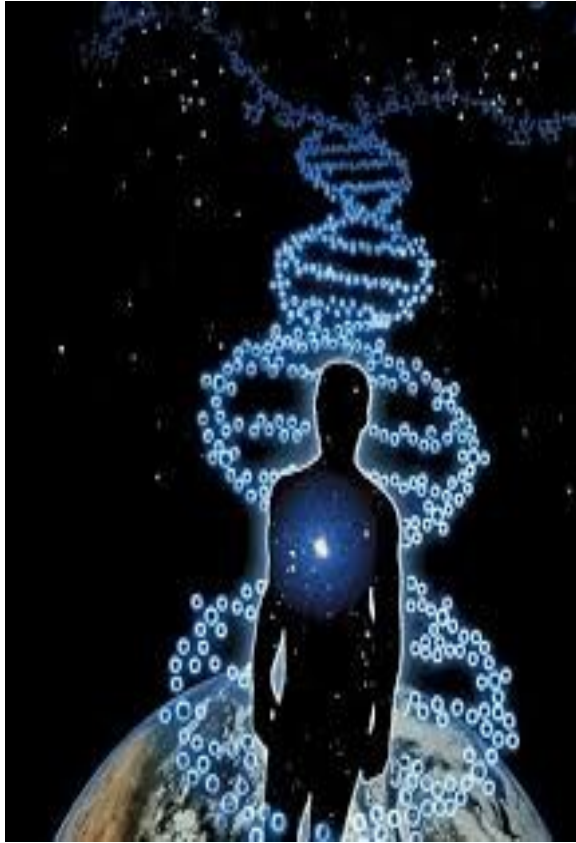
تم إعداد و مراجعة هذا الكتيب من قبل:

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 استشارة 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 الاستشارة الوراثية اللازمة.



ما هو مرض ارتفاع حمض الجلوتاتريك (GA-1)؟

GA-1 هو اختصار مرض ارتفاع حمض الجلوتاتريك، النوع الأول، وهو مرض وراثي استقلابي يؤدي الى عدم قدرة الجسم على معالجة بروتينات معينة.

يتصدر البروتين قائمة الأطعمة التي تحتاج إلى إنزيمات لمضمها والاستفادة منها بشكل صحيح. تتكون البروتينات من قوالب تعرف بالأحماض الأمينية، وفي حال انعدام إنزيم يعرف بـ " Glutaryl-CoA dehydrogenase " أو نقصه فإن المرضى لا يستطيعون معالجة أحماض أمينية معينة (اللايسين، هايدروكسي لايسين و التريتوفان) مما يؤدي الى تراكمها مع مواد أخرى في الجسم و التي تضر الدماغ و تتسبب في ظهور اعراض المرض.

ماهي أعراض مرض ارتفاع حمض الجلوتاتريك (GA-1)؟

يتمتع الأطفال المصابين بمرض ارتفاع حمض الجلوتاتريك (GA-1) بصحة جيدة عند الولادة، ولكن يكون حجم متوسط الرأس لديهم كبير مقارنة بالأطفال الآخرين في نفس العمر. وغالباً ما تبدأ الأعراض الأولى للمرض في الظهور من عمر شهرين إلى أربع سنوات. * يسبب مرض ارتفاع حمض الجلوتاتريك (GA-1) حدوث نوبات حادة من المرض تدعى بـ "الأزمات الإستقلابية" تحدث عندما يمرض الطفل برشح أو مرض فيروسي أو عندما يصاب بحمارة أو إمساك أو نزلة معوية أو عدم تناول الطعام لفترة طويلة.

بعض من الأعراض الأولية للأزمة الإستقلابية:

- * ضعف في الشهية
 - * نعاس مفرط أو نقص في الطاقة
 - * التهيج
 - * الترفرة
 - * غثيان
 - * قيء
 - * رخاوة العضلات وضعفها
- إذا لم يتم علاج الطفل المصاب قد تتطور الحالة إلى غيبوبة وقد تؤدي إلى الوفاة في الحالات الشديدة.

بالإضافة إلى حدوث الأزمات الإستقلابية فإن الأطفال المصابين بالمرض قد يعانون أيضاً من:

- * كبر حجم الرأس
- * ضعف في النمو
- * تضخم الكبد
- * ارتخاء العضلات
- * شلل تشنجي تدريجي
- * خلل التوتر العضلي
- * نوبات متكررة من الحمى
- * نزيف في الدماغ والعين
- * الصرع
- * مشاكل في التوازن

كيف يتم تشخيص مرض ارتفاع حمض الجلوتارك (GA-1)؟

بالإضافة إلى ما تقدم أعلاه فإن في حالة الإشتباه بإصابة الطفل بالمرض يتم إجراء فحص لعينات دم أو بول للكشف عن زيادة المواد السمية المتراكمة. يمكن أيضاً إجراء قياس مستوى إنزيم (Glutaryl-CoA dehydrogenase) في عينه تؤخذ من دم أو جلد المصاب ويتم تأكيد وجود المرض في حال وجود نقص شديد أو انعدام لإنزيم Glutaryl-CoA dehydrogenase. بالإضافة إلى ذلك فإن فحص الجين المرتبط بالمرض للكشف عن الطفرات الوراثية المسببة يستخدم في التشخيص. للمرض قد لا تتوفر هذه الفحوصات في جميع المراكز الطبية.

ما هو الجين المرتبط بمرض ارتفاع حمض الجلوتارك (GA-1)؟
ينتج هذا المرض عن طفرات وراثية تصيب جين يدعى *GCDH*.

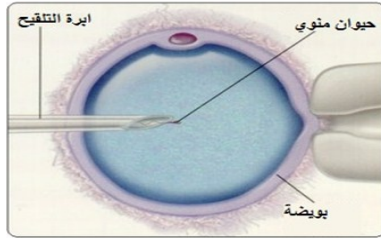
كيف يتم معالجة الأشخاص المصابين بمرض ارتفاع حمض الجلوتارك (GA-1)؟

العلاج المتوفر حالياً هو علاج يستمر مدى الحياة ويشتمل على ثلاثة عناصر رئيسية وهي الحماية الغذائية الخاصة وبعض الأدوية بالإضافة إلى المتابعة الطبية المستمرة.

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 ب 40-50%.
- * معدل الإنجاب يقدر ب 30%.
- * نسبة حدوث الاجهاض تقدر ب 20-25%.
- * نسبة حدوث حمل خارج الرحم يقدر ب 1-3%.
- * نسبة الكشف عن الخلل الوراثي تقدر ب 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 تحميدها لإستخدامها فيما بعد إذا رغب الزوجان بذلك .

يتبع الأطفال المصابون بهذا المرض حمية غذائية خاصة خالية من الأحماض الأمينية التي لا يستطيع الجسم معالجتها مع احتوائها على الكمية اللازمة من البروتين والعناصر 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 الحميه حسب صحة الطفل وعمره ونموه ومستوى الأحماض الأمينية في الدم.

أما عن بعض العلاجات التي تستخدم في هذا المرض فهي:

- * ريبوفلافين (فيتامين ب 2) : يساعد الجسم على القيام بعملية هضم البروتين وتقليل كمية حمض الجلوتارك التي يفرزها الجسم.
- * الكارنتين : وهو عبارة عن فيتامين يساعد خلايا الجسم على التخلص من المواد الضارة التي تتراكم في الجسم.
- * ينصح باستشارة طبيب الأمراض الإستقلابية و أخصائي التغذية قبل استخدام أي أدوية جديدة أو إجراء أي تغييرات في حمية الطفل. وتعتبر الحميه أمراً أساسياً لعلاج المرض، وينصح الوالدين والطفل المصاب باستيعاب جميع الجوانب المتعلقة بالحميه استيعاباً جيداً.

كيف يتم توارث مرض ارتفاع حمض الجلوتارك (GA-1)؟

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 (الصبغيات الوراثية). وكل زوج يتكون من نسخة من الأم وأخرى من الأب. هذه الجينات مسؤوله عن جميع وظائف الجسم الحيوية وتتحكم في كل صغير وكبير بإذن الله مثل لون العينين والشعر. هناك جينات مسؤوله عن تكوين الإنزيمات التي تساعد على هضم البروتينات في الجسم ومنها إنزيم glutaryl-CoA dehydrogenase. في هذا المرض لا يعمل الجين المسؤول عن إنتاج هذا الإنزيم بشكل سليم ويعرف الخلل الممرض الموجود في الجينات بالطفرة الوراثية.

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.

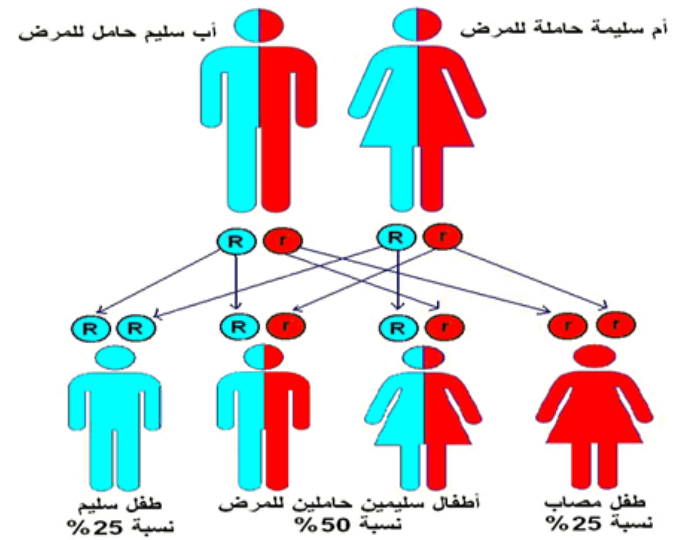
ملاحظة

- * 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.

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

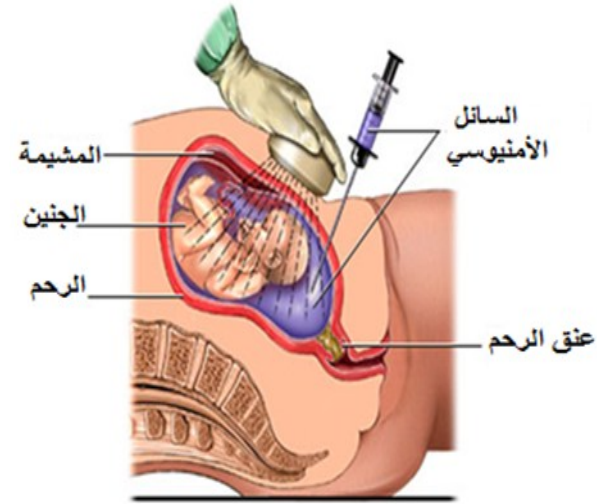
الجين المصاب r: الجين السليم R:

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.



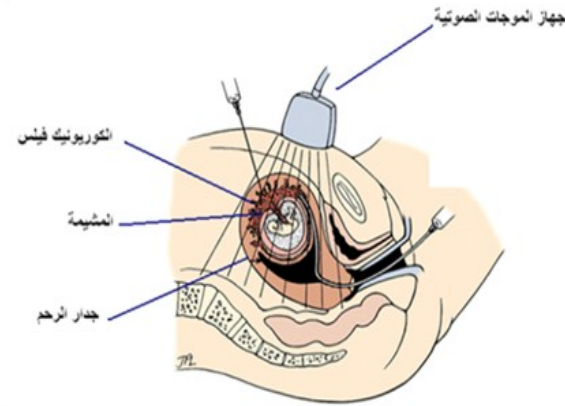
A-- ما هو فحص الكوريونيك فيلس المعروف بخزعة المشيمة (Chorionic Villus Sampling- CVS)؟

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 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.