



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 السترو لينيميا
النوع الأول

CITRULLINEMIA TYPE I

قسم الطب الوراثي

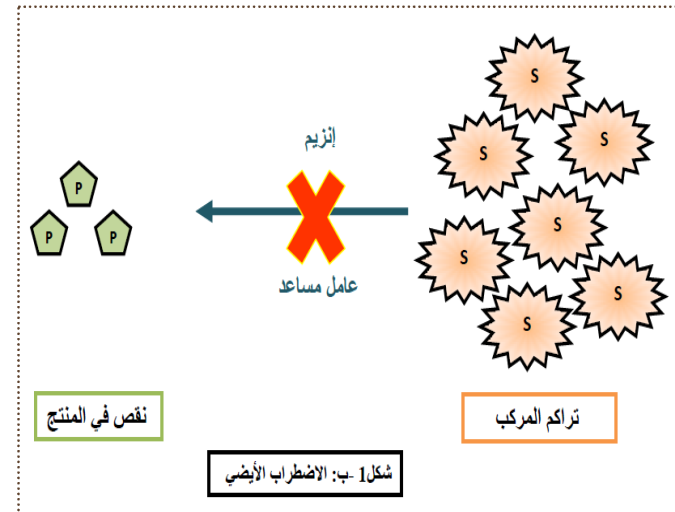
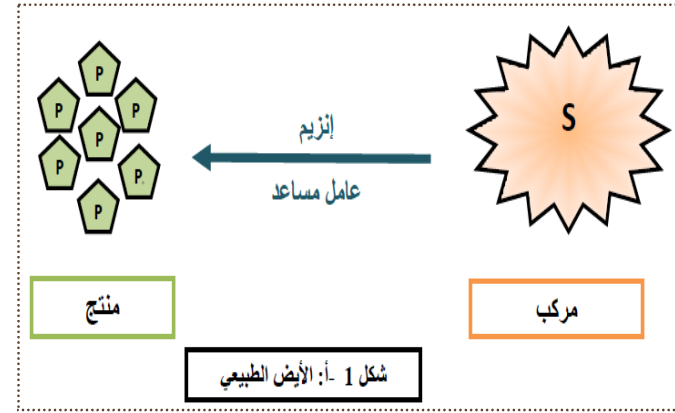
مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

صندوق بريد: 3354

الرياض 11211

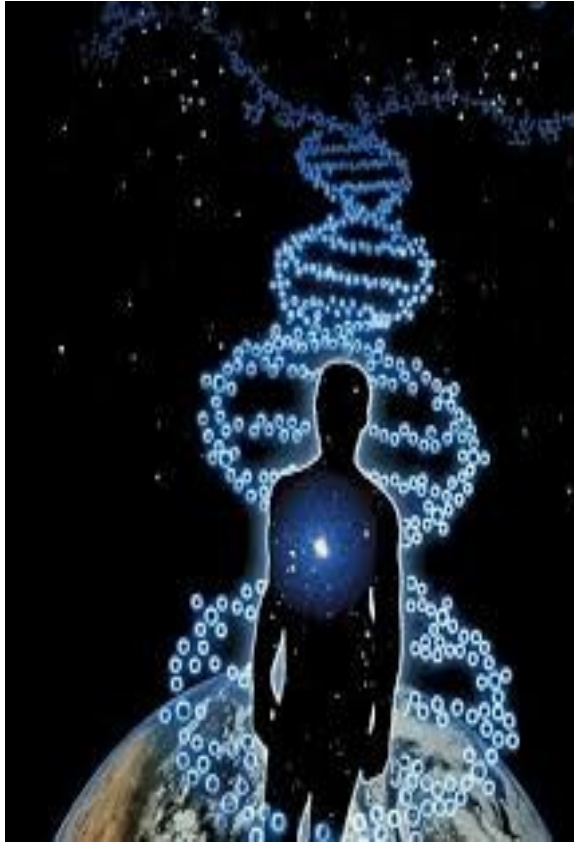
ما هو الإضطراب الاستقلابي (الأبيض)؟

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 إلى تراكم هذه المركبات و نقص في المواد الناتجة مما يتسبب في حدوث الأمراض الإستقلابية (الأبيضية).



تم إعداد و مراجعة هذا الكتيب من قبل:

اميرة بالعيد-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. ويمكن إجراء الفحص باستخدام عينات دم لإخوة الشخص المصاب، وذلك لفحص الحمض النووي ودراسة الطفرة الجينية ومن ثم تقديم الاستشارة الوراثية اللازمة.

ما هو مرض الستروليينيميا النوع الأول؟

يعد مرض الستروليينيميا أحد أمراض اضطراب دورة اليوريا التي تتم تفاعلاتها في الكبد. يحتاج جسم الإنسان إلى عدد من الإنزيمات لإنجاز معظم التفاعلات الكيميائية المسؤولة عن وظائف الجسم الحيوية. ومن بين هذه المهام هي المساعدة على هضم مختلف أنواع الأطعمة التي نتناولها وتحويلها إلى مواد يستفيد الجسم منها لإنتاج الطاقة و التخلص منها على شكل فضلات عند انقضاء الحاجة منها.

ويتصدر البروتين قائمة الأطعمة التي تحتاج إلى إنزيمات لهضمها والإستفاده منها بشكل صحيح. تتكون البروتينات من وحدات تركيبية تعرف بالأحماض الأمينية. وفي حال انعدام إنزيم يعرف بـ " Argininosuccinate synthase (ASS)" أو نقصه نتيجة طفرة وراثية في جين يدعى فإن المرضى لا يستطيعون التخلص من النيتروجين الزائد والناجم عن هضم البروتين وطرحه في البول في صورة يوريا , عوضاً عن ذلك يتجمع النيتروجين في مجرى الدم في صورة أمونيا. تراكم الأمونيا يسبب تلف في المخ وفي حالة عدم تلقي العلاج فقد تؤدي الأمونيا الحادة إلى الوفاة.

ماهي أعراض مرض الستروليينيميا؟

يتمتع الأطفال المصابين بمرض الستروليينيميا بصحة جيدة عند الولادة. غالباً ما تبدأ الأعراض الأولى للمرض في الظهور بعد أيام قليلة من الولادة في حالات نقص الإنزيم التام . أما في حالات نقص الإنزيم الجزئي قد تتأخر ظهور الأعراض لأشهر أو سنوات.



بعض الأعراض التي قد تظهر على الطفل المصاب:

- * ضعف القدرة على الرضاعة
- * سرعة التنفس
- * الخمول
- * نوبات صرعية
- * تضخم في الكبد
- * تأخر في التعلم و تأخر عقلي
- * استسقاء في المخ
- * تلف المخ

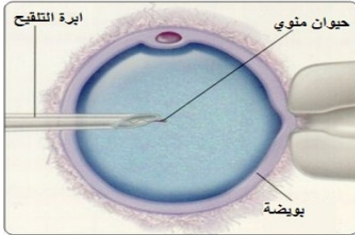
إذا لم يتم معالجتها قد تتطور الحالة إلى غيبوبة أو تلف في المخ وقد تؤدي إلى الوفاة في الحالات الشديدة.
يظهر فحص دم طفل المصاب عند وجود الأعراض ارتفاع في المادة السمية الأمونيا خلال فترة المرض.

كيف يتم تشخيص مرض الاسترولينيميا؟

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 " Argininosuccinate synthase (ASS) " في عينه تؤخذ من جلد المصاب ويتم تأكيد وجود المرض في حال وجود نقص شديد أو انعدام لنشاط الإنزيم. إضافة الى ماسبق يمكن عمل تحليل الطفرة الوراثية . قد لا تتوفر هذه الفحوصات في جميع المراكز الطبية.

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 للإغراس .

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 وحث 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 .

كيف يتم معالجة الأطفال المصابين بمرض السترو لينيميا؟

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

يتبع الأطفال المصابون بهذا المرض حمية غذائية خاصة خالية من البروتين الذي لا يستطيع الجسم هضمه لتجنب تراكم مادة الأمونيا والأحماض الأمينية في الدم، مع احتوائها على الكمية اللازمة من العناصر الغذائية والطاقة اللازمة لنمو الطفل بشكل سليم.

يحتاج الطفل إلى الحماية 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 ومستوى الأحماض الأمينية في الدم. ويمكن إجراء فحوصات دم منتظمة لقياس مستوى مادة الأمونيا.



أما العلاجات المستخدمة لهذا المرض فهي:

- ◆ مكملات الأرجنين عن طريق الفم لمساعدة الجسم على التخلص من مادة الأمونيا في الدم
- ◆ أدوية تساعد على منع ارتفاع مستوى الأمونيا عن طريق الفم أو أنبوب تغذية
- ◆ أدوية لإزالة الأمونيا عن طريق الوريد
- ◆ غسيل الكلى
- ◆ ينصح باستشارة طبيب الأمراض الإستقلابية أو أخصائي التغذية قبل استخدام أي أدوية جديدة أو إجراء أي تغييرات في حمية الطفل. وتعتبر الحمية أمراً أساسياً لعلاج المرض، وينصح الوالدين والطفل المصاب باستيعاب جميع الجوانب المتعلقة بالحمية استيعاباً جيداً.
- ◆ قد يستخدم زراعة الكبد لعلاج المرض أو تخفيف أعراضه. لمعرفة المزيد عن هذا الخيار ينصح باستشارة طبيب الأمراض الإستقلابية.

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.

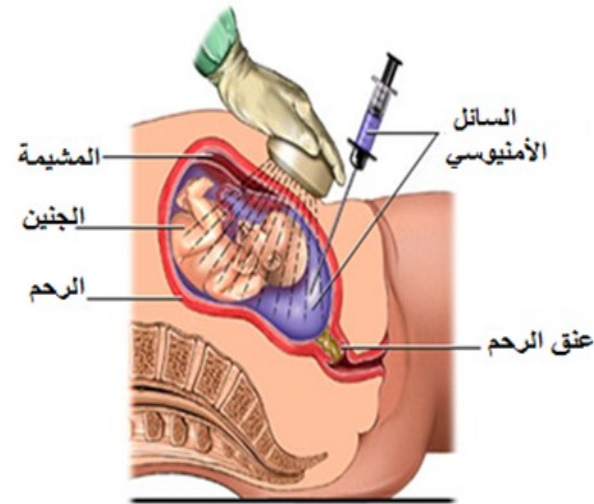


B- ما هو فحص عينة السائل الأمنيوسي (Amniocentesis)؟

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 هو الجين المرتبط بمرض الستروكلينيميا النوع الأول؟

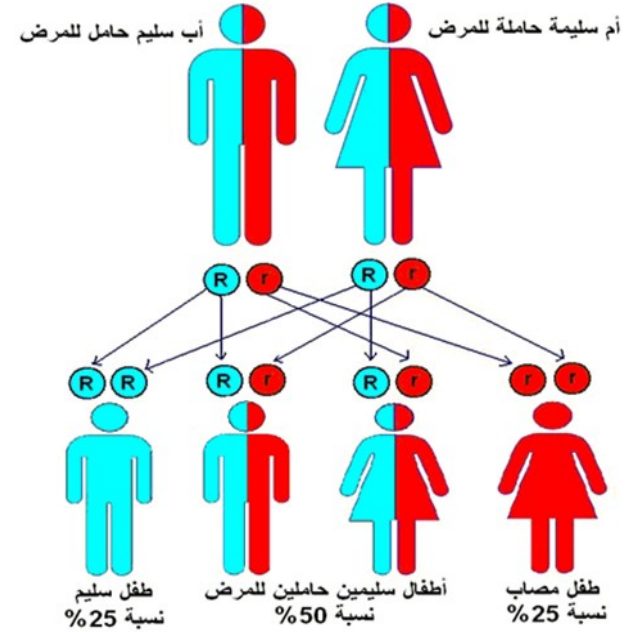
ينتج هذا المرض عن طفرات وراثية تصيب جين يدعى *ASS1*.

كيف يتم توارث مرض الستروكلينيميا النوع الأول؟

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 البروتينات في الجسم ومنها إنزيم Argininosuccinate synthase (ASS). 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 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 الجين المصاب)



شكل 2 : طريقة انتقال هذا المرض
R: الجين السليم r: الجين المصاب

ما هي دواعي عمل فحص الكورونيك 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 الكورونيك فيلّس؟

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.

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.



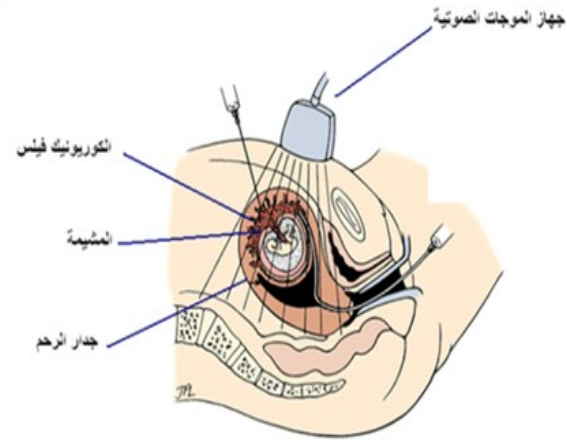
A-- ما هو فحص الكورينيوك فيلس المعروف بخزعة المشيمة (Chorionic Villus Sampling- CVS)؟

هو فحص يتم من خلاله أخذ عينة صغيرة (10-20 ملجم) من نسيج المشيمة (الكورينيوك فيلس) 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 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