



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

مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

قسم الطب الوراثي



مرض نقص إنزيم إتش  
إم جي كو آيه لايز

HMG-COA LYASE DEFICIENCY

قسم الطب الوراثي

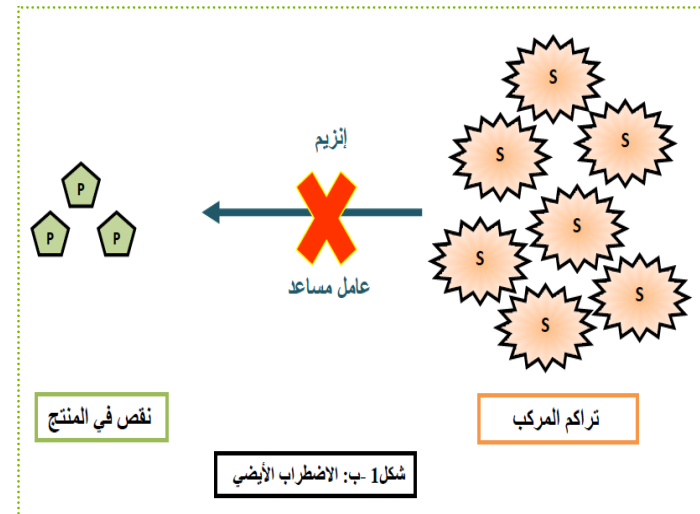
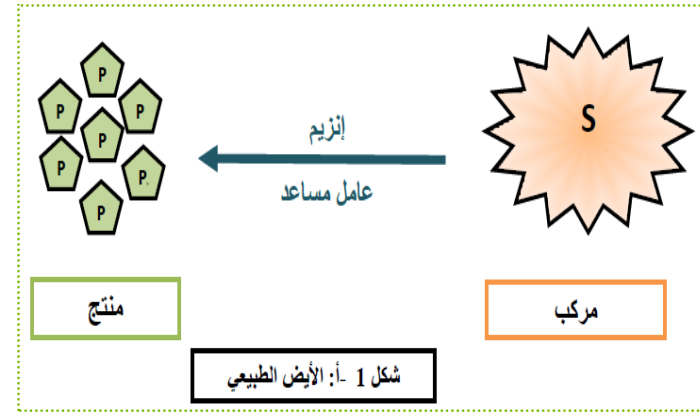
مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

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 الى 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. ويمكن إجراء الفحص باستخدام عينات دم لإخوة الشخص المصاب، وذلك لفحص الحمض النووي ودراسة الطفرة الجينية ومن ثم تقديم الإستشارة الوراثية اللازمة.

ما هو مرض نقص إنزيم إتش إم جي كو آيه لايبز؟

مرض نقص إنزيم إتش إم جي كو آيه لايبز هو مرض وراثي استقلابي. يكون لدى المصابين بهذا المرض مشاكل في معالجة وحدة تركيبية معينة في البروتين الذي يتناولونه.

ويتصدر البروتين قائمة الأطعمة التي تحتاج إلى إنزيمات لهضمها والاستفادة منها بشكل صحيح. تتكون البروتينات من وحدات تركيبية تعرف بالأحماض الأمينية. وفي حال انعدام إنزيم يعرف بـ "HMG CoA lyase" أو نقصه فإن المرضى لا يستطيعون معالجة حمض أميني يعرف بالليوسين "Leucine" وذلك يؤدي إلى تراكم مواد ضاره (احماض عضوية) في الجسم. كما أن المرضى لا يستطيعون أيضاً تكوين الأجسام الكيتونية و التي تعد مصدر طاقة للدماغ بعدم وجود الجلوكوز. فعند عدم تناولهم الطعام لمدة طويلة ينخفض سكر الدم لديهم ويسبب مشاكل صحية خطيرة .

ماهي أعراض مرض نقص إنزيم إتش إم جي كو آيه لايبز؟

يتمتع الأطفال المصابين بمرض نقص إنزيم إتش إم جي كو آيه لايبز بصحة جيدة عند الولادة وعادة لا تظهر أي أعراض خلال الثلاثة أيام الأولى من ولادته. غالباً ما تبدأ الأعراض الأولى للمرض في الظهور عند تناول الطفل حليب الأم أو الحليب المعب و عندما يصاب برشح أو التهاب في الأذن أو نزلة معوية وكذلك بعد فترات من الصيام وعدم تناول الأكل.



## بعض الأعراض التي قد تظهر على الطفل المصاب:

- ◆ ضعف القدرة على الرضاعة
- ◆ سرعة التنفس
- ◆ التقيؤ
- ◆ رخاوة في العضلات
- ◆ الخمول
- ◆ نوبات صرعية
- ◆ تضخم في الكبد
- ◆ تأخر في التعلم و تأخر عقلي
- ◆ ضمور في خلايا المخ

◆ انخفاض في الذكاء ومشاكل في التعلم ونقص في الانتباه والتركيز.

إذا لم يتم علاج الطفل المصاب قد تتطور حالته إلى غيبوبة وقد تؤدي إلى الوفاة في الحالات الشديدة.

يظهر فحص دم الطفل المصاب عند وجود الأعراض زياده في أحماض الدم لأن معظم المواد السمية المتراكمة أحماض. ويحدث أحياناً نقص في سكر الدم وقد يكون شديداً، كما قد يحدث أحياناً ارتفاع في مائه سمية أخرى خلال فترة المرض وهي الأمونيا.

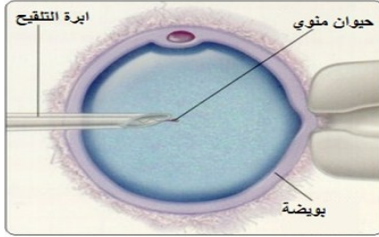
## كيف يتم تشخيص مرض نقص إنزيم إتش إم جي كو آيه لايزر؟

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 HMG CoA lyase 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. 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 للإنغراس .

## هل يمكن علاج طفلي المصاب عن طريق مطابقة الخلايا من خلال الجنين

### السليم الناتج عن عملية التلقيح الصناعي والفحص ما قبل الانغراس؟

نعم يمكن ذلك و لكن في حالات محددة، وقد استخدمت هذه العملية في علاج بعض الأطفال المصابين . كالأطفال المصابين بالأنيميا المنجلية على سبيل المثال.

## 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 تحميدها لإستخدامها فيما بعد إذا رغب الزوجان بذلك .

## كيف يتم معالجة الأطفال المصابين بمرض نقص إنزيم إتش إم جي كو

### آيه لايز ؟

العلاج المتوفر حالياً هو علاج يستمر 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 اللوسين الذي لا يستطيع الجسم هضمه مع احتوائها على الكمية اللازمة من البروتين والعناصر 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 الإستقلالية. وسيقوم أخصائي التغذية أو طبيب الأمراض الإستقلالية بإجراء التغييرات اللازمة في الحماية حسب صحة الطفل وعمره ونموه ومستوى الأحماض الأمينية في الدم.

### أما عن بعض العلاجات التي تستخدم في هذا المرض فهي:

- ◆ الكارنتين وهو عبارة عن فيتامين يساعد خلايا الجسم على التخلص من المواد الضارة التي تتراكم في الجسم.
- ◆ جلوكوز لمنع حدوث انخفاض في سكر الدم
- ◆ بيكربونات الصوديوم أو البولبيسترا لمقاومة الحموضة .
- ◆ أدوية أخرى حسب المشاكل المرضية لدى الطفل.
- ◆ ينصح باستشارة أخصائي التغذية أو طبيب الأمراض الاستقلالية قبل استخدام أي أدوية جديدة أو إجراء أي تغييرات في حمية الطفل. وتعتبر الحماية أمراً أساسياً لعلاج المرض، وينصح الوالدين والطفل المصاب باستيعاب جميع الجوانب المتعلقة بالحماية استيعاباً جيداً.

## ماهي المشاكل الصحية التي قد تواجه الطفل المصاب بمرض

### نقص إنزيم إتش إم جي كو آيه لايبز ؟

بمر المصابون بمرض نقص إنزيم إتش إم جي كو آيه لايبز 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 عدوى فيروسية 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 وسكر الجلوكوز. بالإضافة إلى ما تقدم فإن الأطفال المصابين بالمرض قد يعانون من المضاعفات التالية :

♦ الالتهابات المتكررة

♦ التهاب البنكرياس

♦ تضخم القلب

♦ فقدان السمع

♦ فقدان الرؤية

♦ تأخر النمو وقصور في الطول والوزن ومحيط الرأس مقارنة

بالأطفال الآخرين من نفس العمر في حال كان المرض شديداً

وفي حال تكرر نقص سكر الدم.

♦ قصور في عضلة القلب

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 بحاجة لتميرير (أنبوب أنفي معدي) أو إدخال أنبوب خاص إلى المعدة مباشرة للتأكد من أن الطفل يتلقى ما يكفي من الغذاء وللتقليل من حدوث النوبات 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

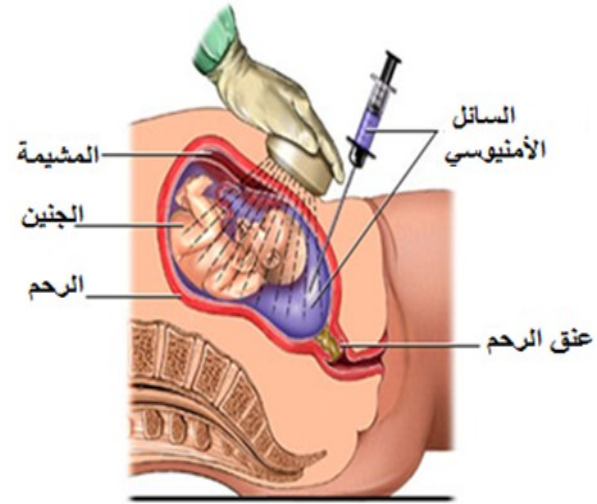
- \* قد تتأخر وصول النتيجة إلى ما بعد 19 أسبوع (الحد الشرعي لإجراء الإجهاض في حالات معينة) خاصة إذا كان الفحص يجرى في الخارج.
- \* لا يغطي الفحص جميع الأمراض الوراثية.

## 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

## كيف يتم توارث مرض نقص إنزيم إتش إم جي كو آيه لايز ؟

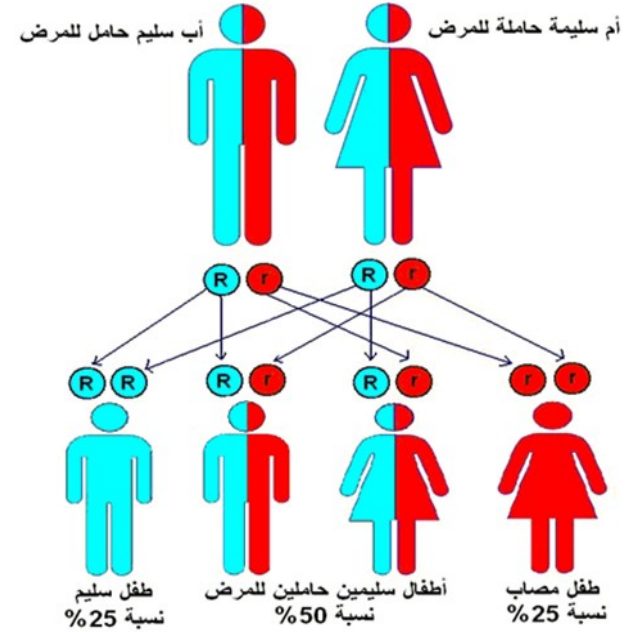
يتم توارث هذا المرض عبر الوراثة الجسدية المتنحية (يكون الوالدان حاملان للجين المصاب). ويصيب الذكور والإناث على حد سواء. يملك كل شخص حوالي 25000 زوج من الجينات موزعة على 23 زوج من الكروموسومات (الصبغيات الوراثية). وكل زوج يتكون من نسخة من الأم وأخرى من الأب. هذه الجينات مسؤولة عن جميع وظائف الجسم الحيوية 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 HMG CoA lyase. في هذا المرض لا يعمل الجين المسؤول عن إنتاج هذا الإنزيم بشكل سليم ويعرف الخلل المرض الموجود في الجينات بالطفرة الوراثية. ينتج هذا المرض من طفرات وراثية تصيب جين يدعى بـ *HMGCL*.

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  
الجين المصاب: r  
الجين السليم: R

### ما هي دواعي عمل فحص الكورونيك فيلِس؟

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 فيلِس؟

نعم توجد مخاطر متعلقة بالفحص منها : إحصائية 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.



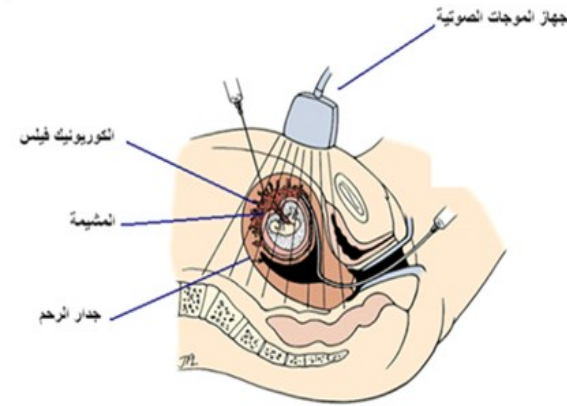
## **A--** ما هو فحص الكوريونيك فيلس المعروف بخزعة المشيمة (Chorionic Villus Sampling- CVS)؟

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 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.

