

كيفية الوقاية من الأمراض الوراثية

الأستاذ المساعد الدكتور

محمد فاضل إبراهيم

أستاذ مساعد في طب الأطفال

فرع طب الأطفال - كلية الطب

جامعة بغداد

الأستاذ الدكتورة

شيماء جمال أحمد

أستاذ الهندسة الوراثية والتقنية الحيوية

رئيس شعبة البايولوجي الطبي

فرع التشريح - كلية الطب

جامعة بغداد

الطبعة الأولى

١٤٤٢هـ / ٢٠٢١م



للطباعة والنشر والتوزيع

١١ ش عبد الحى حجازى - امتداد عباس العقاد

تليفون: ٠١٠٠٠١٣٥٤٠٦

www.dar-elhekma.com

info@dar-elhekma.com

٢٠١٦ / ؟؟؟	رقم الإيداع
978 - 977 - 728 - ؟؟؟- ؟	I.S.B.N

الإهداء

* إلى.... محبي الاطلاع في هذا المجال

* إلى ... كل قارئ في الوطن العربي باللغة العربية

* إلى ... كل عائلة فيها أحد أفرادها مصاب بمرض نادر

يهدي المؤلفان ثمرة جهودهما المتواضعة

المؤلفان



المقدمة:

الوراثة هي المسؤولة عن نقل الصفات الوراثية من الإباء إلى الأبناء مثل الصفات العامة مثل لون الشعر والعين والبشرة..... وغيرها وكذلك كافة الأمراض الوراثية، كما إنها الرسالة التي وصلت إلينا من ابونا آدم لحد الآن عن طريق انتقال جزيئة الدنا بين الأجيال وكذلك حملت كل أسرار الكائنات الحية التي خلقها الله. أصبحت الوراثة اليوم توفر كل التقنيات الحيوية والعناصر الأساسية للبايولوجيين، الأطباء، الباحثين والمهتمين في تشخيص الأمراض وقد حاولت الوراثة تفسير آلية انتقال الصفات من جيل إلى الآخر. كما ساهمت أيضًا بتقديم التفسيرات العلمية لظهور الاختلافات والفروقات بين الأفراد في النوع الواحد.

إن فهم قوانين الوراثة قد تكون أحسن وسيلة لاكتشاف الأمراض الوراثية وتشخيصها لوقاية الأجيال القادمة، وكما إنها تمس حياة الفرد وصحته وهي التي تتحكم في توارث صفات من جيل إلى الآخر، سواء كانت هذه الصفات طبيعية أو مرضية.

ولأهمية الموضوع فكر المؤلفان بتقديم كتاب شامل عن الوراثة الطبية البشرية للقارئ العربي حتى تصل إليه المعلومات الأساسية لهذا المجال الواسع وكما يضم جميع المعلومات المتشعبة لتوضيح المعلومات الوراثية وطرق تشخيص وانتقال الأمراض الوراثية وكيفية وقاية الأجيال القادمة.

كما يسلط هذا الكتاب الضوء على أساس علم الوراثة ودوره في تشخيص للأمراض الوراثية ومحاولة علاجها وتجنب والوقاية من نقلها إلى الجيل القادم. وقد قسم هذا الكتاب إلى أربعة فصول شملت التالي: الفصل الأول احتوى على الدنا وتركيبه، الجينات، التعبير الجيني والجينات القافزة أما الفصل الثاني فقد احتوى على وراثة الأمراض، الصفات المنديلية، أنماط وراثة الأمراض والأمراض الوراثية، في حين احتوى الفصل الثالث على بعض الأمراض النادرة والصعوبات التي تواجه المصابين بالأمراض النادرة، أمثلة على العلاجات المتوفرة حالياً للأمراض النادرة وأمثلة على الأمراض الوراثية وأخيراً احتوى الفصل الرابع قد احتوى على الوقاية والعلاج من الأمراض الوراثية، أهم الفحوصات

التي تجرى لتشخيص الأمراض الوراثية، برامج الوقاية من الأمراض الوراثية، الإجراءات المتبعة للوقاية من الأمراض، الاستشارة الوراثية واستيضاحات وراثية وفحوصات قبل وأثناء الحمل.

نتمنى أن يكون هذا الكتاب قد ساهم في زيادة المعرفة مجال الوراثة والوقاية من الأمراض الوراثية، كما نرجو أن يساهم الكتاب في مواكبة التطورات العلمية الحديثة والسريعة ويشارك في سد الفراغ في هذا المجال والذي تعاني منه المكتبات العربية وخاصة للكاتب المتخصصة والحديثة.

والله الموفق

المؤلفان

الفصل الأول

١ - ١ الدنا (DNA)

٢ - ١ الجينات

٣ - ١ التعبير الجيني

٤ - ١ الجينات القافزة

الفصل الأول

١-١ الدنا (DNA):

لقد أصبح من البديهي عند الحديث عن الوراثة أو الجينات في الوقت الحاضر أن يتبادر إلى الذهن الدنا (الحامض النووي المنقوص الأكسجين DNA) والذي يعد المادة الحاملة للمعلومات الوراثية في كل الكائنات الحية باستثناء بعض الفيروسات التي تكون فيها جزيئات الرنا (RNA) هي المادة الحاملة لمعلوماتها الوراثية.

١-١-١ تركيب الدنا:

تتكون الدنا من سلسلة طويلة من وحدات بنائية تسمى النيوكليوتيدات والتي تشارك في العديد من العمليات البيولوجية، نقل الطاقة، وهي جزء من الإنزيمات المساعدة الأساسية، وتنظم العديد من وظائف الأيض.

وتتكون النيوكليوتيدات من ثلاثة أجزاء هي:

١ - مجموعات الفوسفات

٢ - السكر خماسي منقوص الأكسجين

٣ - القواعد النيتروجينية

إن تسلسل القواعد النيتروجينية في شريط الدنا هو الذي يحدد الطبيعة الوراثية المميزة لهذه الجزيئة. تعود القواعد النيتروجينية التي تدخل في تركيب الأحماض النووية إلى مجموعتين رئيسيتين هما:

١ - البيورينات (Purines) وتشمل الأدينين (Adenine- A) والكوانين (Guanine- G) والتي تكون من حلقتين.

٢ - البيريميدينات (Pyrimidines) وتشمل السيتوسين (Cytocin- C) والثايمين (Thymin- T) وكذلك اليوراسيل (Uracil- U) الذي يدخل في تركيب الحامض النووي الرنا بدلاً عن الثايمين، والتي تكون من حلقة واحدة.

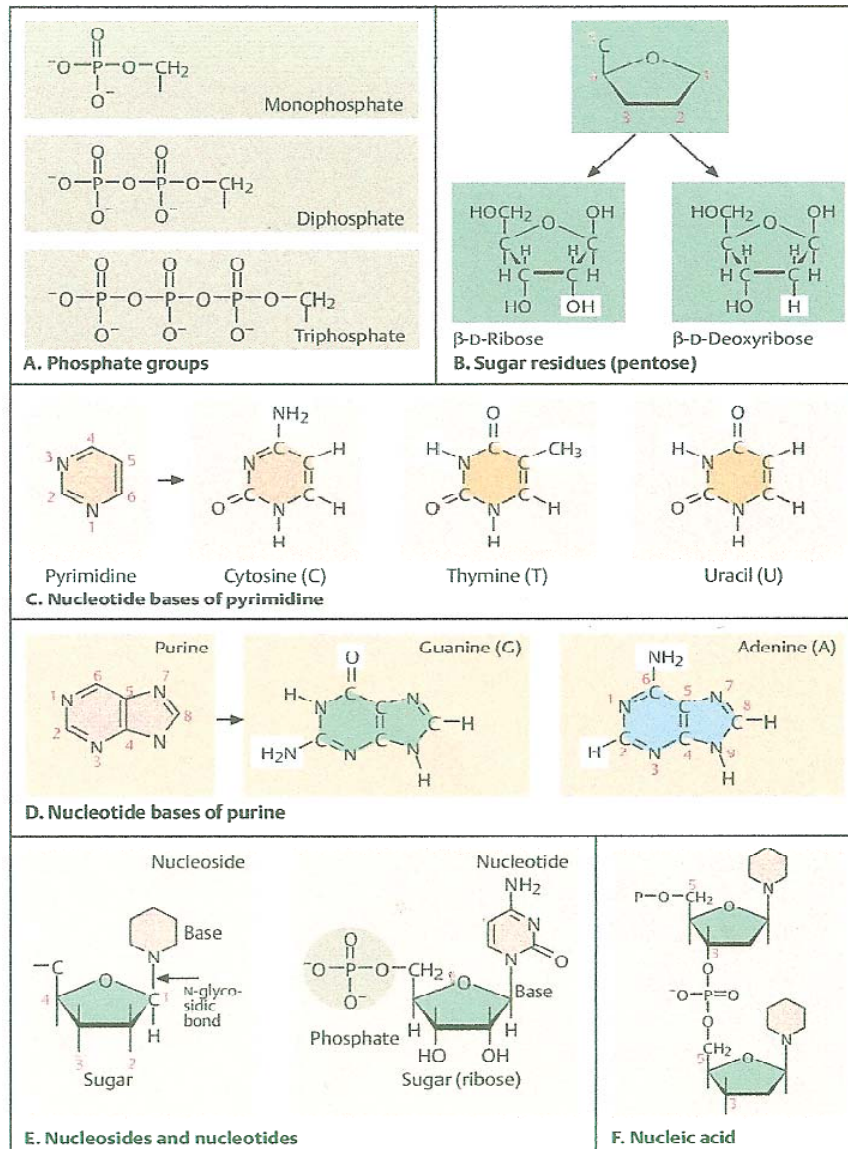
يوضح الشكل (١ - ١) الأنواع الخمسة من القواعد النيتروجينية مع أوزانها الجزيئية.

ترتبط البيورينات مع البيريميدينات مع السكر الخماسي عن طريق أواصر كلايكوسيدية تتكون بين ذرة الكربون رقم ١ للسكر الخماسي وذرة النيتروجين رقم ١ للبيريميدينات (او رقم ٩ للبيورينات) وتدعى الجزيئة الناتجة عن هذا الارتباط بالنيوكليوسيد (شكل ١ - ١).

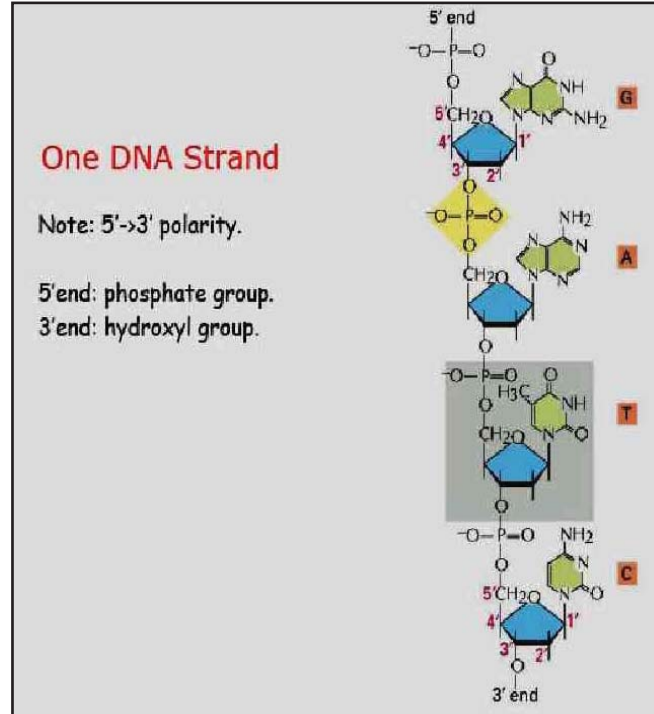
لكي يمكن للنيوكليوسيد أن يكون جزءاً من الدنا أو الرنا فعليه أن يرتبط أولاً مع مجموعة الفوسفات ليكون الوحدة البنائية للأحماض النووية وهي النيوكليوتيد (شكل ١ - ١).

ترتبط النيوكليوتيدات المكونة للحامض النووي عن طريق أواصر كيميائية تتكون بين مجموعة الفوسفات المرتبطة مع ذرة الكربون للسكر الخماسي لأحد النيوكليوتيدات وبين ذرة الكربون للسكر الخماسي التالي، وبهذا تتكون سلسلة من الأواصر القوية التي تدعى بالأواصر الفوسفاتية ثنائية الأيستر (phosphodiester bonds) تحمل النيوكليوتيدات مع بعضها على طول شريط الدنا أو الرنا (شكل ١ - ١).

يكون السكر الخماسي ومجموعة الفوسفات العمود الفقري لسلسلة نيوكليوتيدات الدنا، في حين تبرز القواعد النيتروجينية من هذا العمود الفقري، وبما إنها جزيئات مسطحة فإنها تكون مرتبة واحدة فوق الأخرى مثل مجموعة من القطع النقدية المرتبة فوق بعضها. إن طريقة ارتباط النيوكليوتيدات بوساطة الأواصر الفوسفاتية ثنائية الأيستر تعطي سلسلة الدنا صفة القطبية، حيث يحمل أحد طرفي السلسلة مجموعة فوسفات مرتبطة بذرة الكربون ٥ (P - ٥) للسكر الخماسي، في حين الطرف الآخر هيدروكسيل مرتبطة مع ذرة الكربون (شكل ١ - ٢).



شكل (١ - ١) تركيب الأحماض النووية



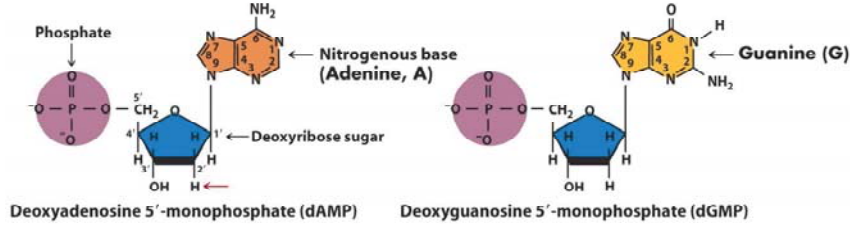
شكل (١ - ٢) طريقة ارتباط النيوكليوتيدات بواسطة الأواصر الفوسفاتية ثنائية الأيسر

لكي يمكن للنوكليوسيد أن يكون جزءاً من الدنا أو الرنا فعليه أن يرتبط أولاً مع مجموعة الفوسفات ليكون الوحدة البنائية للأحماض النووية وهي النيوكليوتيد (شكل ١ - ١). وتعتمد تسمية النيوكليوتيدات على نوع السكر الخماسي الموجود وعلى نوع القاعدة النيتروجينية وهذه التسميات موضحة بالجدول (١ - ١) وشكل (١ - ٣).

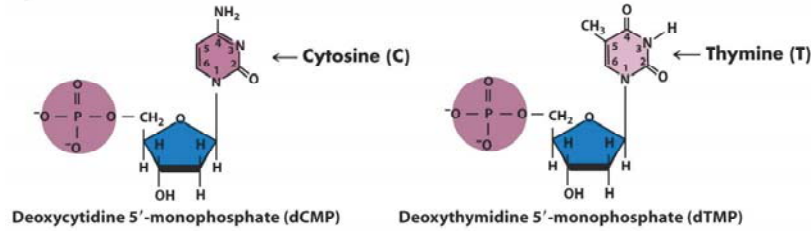
جدول ١ - ١ تسمية مركبات الحوامض النووية

نيوكليوسيد سكر + قاعدة	النيوكليوتيد سكر + قاعدة + فوسفات	القاعدة النيتروجينية	سكر
Adenosine	Adenosine 5'- monophosphate (AMP) (or adenylic acid)	A	سكر خماسي (ribose)
Guanosine	Guanosine 5'- monophosphate (GMP) (or guanylic acid)	G	سكر خماسي (ribose)
Cytidine	Cytidine 5'- monophosphate (CMP) (or cytidylic acid)	C	سكر خماسي (ribose)
Uridine	Uridine 5'- monophosphate (UMP) (or uridylic acid)	U	سكر خماسي (ribose)
Deoxyadenosine	Deoxyadenosine 5'- monophosphate (dAMP) (or deoxyadenylic acid)	A	سكر خماسي منقوص الأكسجين (deoxyribosed)
Deoxyguanosine	Deoxyguanosine 5'- monophosphate (dGMP) (or deoxyguanylic acid)	G	سكر خماسي منقوص الأكسجين (deoxyribosed)
Deoxycytidine	Deoxycytidine 5'- monophosphate (dCMP) (or deoxycytidylic acid)	C	سكر خماسي منقوص الأكسجين (deoxyribosed)
Deoxythymidine	Deoxythymidine 5'- monophosphate (dTMP) (or deoxythymidylic acid)	T	سكر خماسي منقوص الأكسجين (deoxyribosed)

Purine nucleotides



Pyrimidine nucleotides



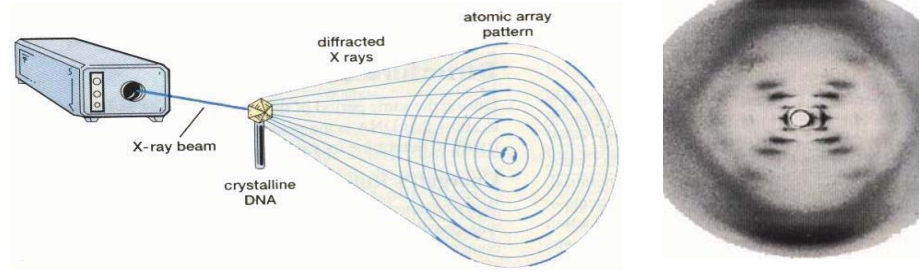
شكل (١ - ٣) ارتباط النيوكليوتيدات مع السكر الخماسي والقواعد النيتروجينية

١ - ٢ - ١ اكتشاف الدنا:

كان يعتقد في السابق إن البروتين هو المادة الناقلة للمعلومات الوراثية وليس الدنا، إلا أن المعلومات التي تراكمت لاحقا اثارت الشكوك حول هذا الاعتقاد. فقد لوحظ إن جزيئات الدنا تكون مستقرة وثابتة في خلايا الكائنات الحية على العكس من البروتينات التي تتغير دائما. كما لوحظ إن جميع خلايا الكائن الحي الواحد تحوي على أنواع وكميات مختلفة من البروتينات، مما أدى إلى اتجاه الانظار نحو الدنا باعتبارها مادة مرشحة لحمل المعلومات الوراثية. من التجارب العلمية الأولى التي أثبتت دور الدنا في خزن ونقل المعلومات هي تجربة كرفث Griffth في عام ١٩٢٨ التي اكتشف من خلالها عملية التحول الوراثي Transformation في البكتريا.

لقد جاء الدليل المباشر على تركيب الدنا من دراسات قامت بها روزالين فرانكلين Rosalin Franklin حيث استعملت تقنية حيود أشعة X (شكل ١ - ٤) في الحصول على صور لبلورات من الدنا عالي النقاوة، حيث تمر أشعة X خلال بلورات من جزيئات ذات

تركيب منتظم مما ينشأ عنه تشتت أشعة X فيظهر طراز من توزيع نقطي يعطي تحليلها معلومات عن شكل الجزيئة.



شكل (١ - ٤) شكل جزيئة الدنا باستعمال تقنية حيود أشعة X

١-٣ الحلزون المزدوج لدنا:

اوضح واطسن Watson وكريك Crick لأول مرة في عام ١٩٥٣ البنية الحلزونية المزدوجة للدنا، ويعد هذا الانجاز الرائع واحد من أهم الانجازات في تاريخ علوم الحياة حيث مهد الطريق لفهم وظائف الجين على المستوى الجزيئي. وكان استنتاجهما من خلال:

أ- حيود الأشعة السينية لجزيئة الدنا تتكون من:

- ١ - سلسلتين متكاملتين تلتفان حول بعضها ليكونا حلزونا مزدوجا باتجاه اليمين.
- ٢ - هذه السلاسل لهما قطبية متعاكسة (Antiparall).
- ٣ - قطر الحلزون المزدوج هو ما يقرب من ٢٠ - ٢٢ انكستروم (٢ نانوميتر) شكل (١ - ٥).
- ٤ - عرض اللفة الواحدة ٣٤ انكستروم.
- ٥ - المسافة بين النيوكليوتيدات المتجاورة هي ٤, ٣ انكستروم، يجب أن يكون هناك (١٠) النيوكليوتيدات في كل لفة.
- ٦ - أن التفاف السلسلتين يكون حول الحلزون يكون اخدودين، الأول اخدود الضيق (١٢ انكستروم) والثاني اخدود الواسع (٢٢ انكستروم).

٢ - كثافة الدنا توحى ان:

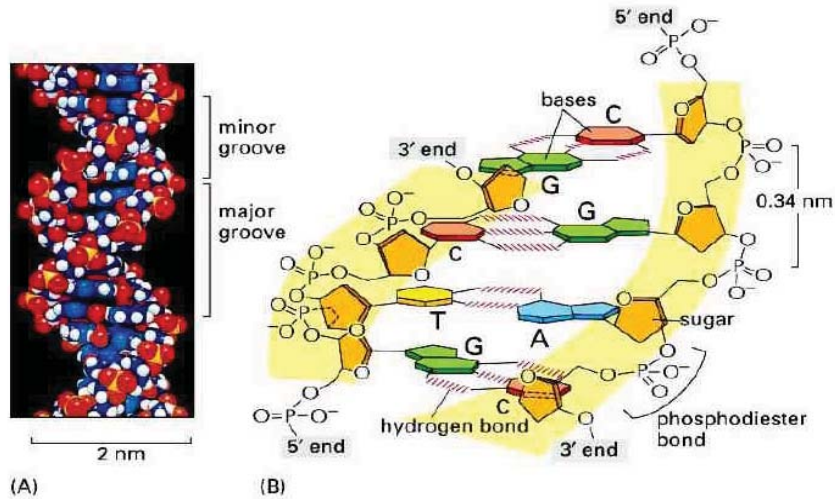
١ - قطر الحلزون ثابت ويمكن تفسير ترتيب القواعد في كل وجه سلسلة الداخل وبحيث البيورين هو دائما على الجانب الآخر من بيريميدين، مما يستبعد ارتباط البيورين- البيورين (تكون المسافة كبيرة مقارنة بعرض الحلزون) أو البيريميدين- بيريميدين (قليلة جدا).

٢ - تترتب القواعد في داخل الحلزون في أزواج مرتبة التي هي البيريميدين من سلسلة واحدة مع البيورين من السلسلة الأخرى، والعكس بالعكس.

٥ - خواص والصفات الكمية للقواعد:

١ - كل زوج قاعدي يرتبط عن طريق الأواصر الهيدروجينية، حيث يرتبط الأدينين مع الثايمين باصرتين هيدروجينيتين في حين يرتبط السايتوسين مع الكوانين بثلاث أواصر هيدروجينية.

إن نسبة القواعد G&C دائما متساوية مع نسبة A&T في أي شريط من الدنا، وأن نسبة G&C في كل الأنواع الحية تتراوح بين ٢٦٪ - ٧٤٪.



شكل (١ - ٥) الحلزون المزدوج للدنا

٣ - المعلومات الأساسية:

١ - إن قواعد الارتباط بين القواعد النيتروجينية في السلسلتين تكون بشكل إتمام (complementary) لذلك فإن تتابع القواعد في أحد السلسلتين هو الذي يحدد نمط التتابع في السلسلة الأخرى.

٢ - إن الشحنة السالبة العالية نتيجة تركيب العمدة الفقري للدنا (سكر- فوسفات) والمرتبطة عن طريق الأواصر ثنائية الاستر، وهذه المجموعات القطبية ممكن إن تتفاعل في الوسط المائي.

٣ - عندما يوضع الدنا في المختبر وفي المحلول تتعادل الشحنة السالبة من خلال الارتباط الايونات المعدنية وعادة الصوديوم Na والتي تزود الايونات الموجبة للوصول إلى حالة التعادل، وبالمقابل ترتبط الدنا مع البروتينات المشحونة بالشحنة الموجبة للوصول إلى حالة التعادل في الخلايا.

من خلال ملاحظات جاركف Chargaff وجماعته في عام ١٩٥٥ :

١ - إن محتوى الكائن الحي من القواعد النيتروجينية هو صفة مميزة له ومن ثم لنوعه أو لسلالته.

٢ - كل الخلايا أو الأنسجة في الكائن الحي تكون متماثلة في المكونات القواعد النيتروجينية، العمر وطور النمو في نفس المحيط (في حالة عدم حدوث طفرات وراثية).

٣ - تختلف الكائنات الحية باختلاف محتواها من القواعد النيتروجينية والتي يتم التعبير عنها بنسبة $(A+T)/(G+C)$.

٤ - توجد تشابه في محتوى القواعد النيتروجينية في الكائنات المتقاربة وراثيًا.

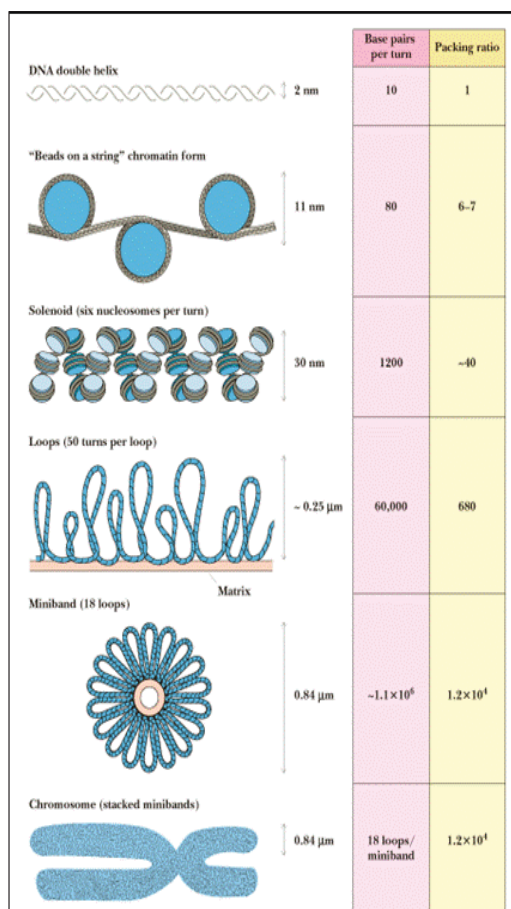
٥ - حسب قانون كاركف فإن $A+G=T+C$ أو $A+C=G+T$.

١-١-٤ الالتفاف الفائق للدنا:

يبلغ طول حلزون الدنا حوالي مترين في حالته الخطية، لذلك يتم التفاف الدنا بأسلوب الالتفاف الفائق ليتم تعبئته داخل الخلايا الصغيرة ويمر هذا الالتفاف بعدة مستويات هي:

في البداية تلتف الدنا حول لب بروتيني من الهستون (histone protein core) ليكون النيكلوسوم (nucleosome). وحوالي (١٤٠ - ١٥٠) من القواعد النيتروجينية حول كل واحد من لب البروتيني، ومن ثم تكون (٢٠ - ٦٠) قاعدة نيتروجينية كذراع في معقد النيكلوسوم.

وتلتف النيكلوسومات بشكل عامودي لتكون سلينويدس (solenoids) والتي تترتب في انشودة الكروماتين (chromatin loop) والتي تكون بتناس مع البروتين الملتف شكل (١ - ٦).



شكل (١ - ٦) الالتفاف الفائق لدنا

وتحتوي كل انشودة حوالي ١٠٠,٠٠٠ زوج قاعدي (١٠٠ كليو زوج قاعدي أو Kb) من الدنا.

وفي النهاية يكون التفاف الدنا في أعلى قيمة من التركيز حوالي ١ / ١٠٠٠٠٠.

١-١-٥ تضاعف الدنا:

قبل أن تبدأ الخلية في انقسامها تتضاعف كمية الدنا التي بها حتى تستقبل كل خلية جديدة نسخة طبق الأصل من المعلومات الوراثية الخاصة بالخلية الأم، وقد أشار واتسون وكريك إلى أن تركيب الشريط المزدوج ذي القواعد المتزاوجة لجزيئة الدنا يحوي على وسيلة يمكن بها مضاعفة المعلومات الوراثية بدقة. فحيث إن الشريطين يحتويان على قواعد متكاملة، فإن تتابع النيوكليوتيدات في كل شريط يوفر المعلومات اللازمة لإنتاج الشريط المقابل فمثلاً إذا كان تتابع القواعد النيتروجينية في جزء من الشريط (٣'-A-C-T-C-5' المقابل فمثلاً إذا كان تتابع القواعد النيتروجينية في جزء من الشريط (٥'-A-G-T-T-3'، فإذا تم فصل شريطي الدنا عن بعضهما البعض فإن أيًا منهما يمكن أن تعمل كقالب لإنتاج شريط يتكامل معه، أي لكل جزيئة جديدة من الدنا سلسلة قديمة (القالب) وسلسلة جديدة، وهو ما يعرف بالتضاعف شبه المحافظ وقام العديد من العلماء بإجراء تجارب للتأكد من ذلك.

فقد فرض كل من العالمان ماثيو ميسلسون Mathew Messelson وفرانكلين ستال Franklin Stahl.

أن هناك ثلاثة نظريات محتملة لتضاعف الدنا:

١- التضاعف المحافظ (Conservative model):

تعمل الدنا بعضهما مع بعض كقالب لبناء جزئ دنا جديدة مزدوجة الشريط حيث تستمر جزيئة الدنا الأصلية على حالها وتذهب إلى إحدى الخليتين الجديدتين بينما تذهب الجزيئة الجديدة للخلية الأخرى (شكل ١ - ٧).

٢- التضاعف شبه المحافظ (Semi conservative):

ينفصل شريطا الدنا بعضهما عن بعض بكسر الروابط الهيدروجينية التي تربط القواعد النيتروجينية المتزاوجة ويعمل كل شريط من الشريطين كقالب لبناء شريط جديد

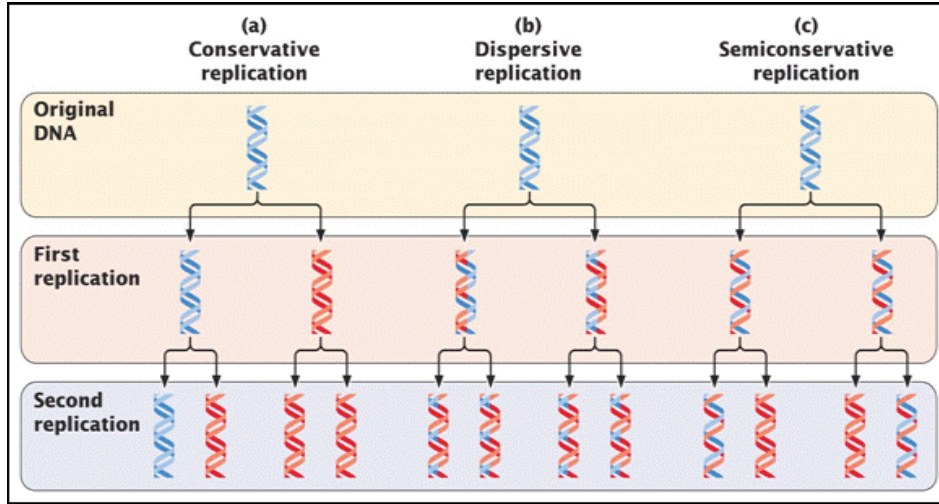
ثم يتم تكوين روابط بين القواعد المتزاوجة للربط بين شريطين أحدهما جديد والآخر قديم، وعند انقسام الخلية ترث كل خلية جديدة الدنا هجين أي يتكون من شريط قديم وآخر جديد.

٣ - التضاعف المتشتت (Dispersive model):

تقطع جزيئة الدنا ككل إلى قطع صغيرة يستعمل كل منها كقالب لبناء لوليين جديدين يرتبط بعضهما ببعض بطريقة ما.

وباستعمال سلسلة من التجارب على بكتيريا القولون (E.coli- Escherichia coli) تمكن ميسلون وستال من إثبات

أن النظريتين الأولى والثالثة لا يمكن حدوثهما، ووفرا دليلاً قوياً على صدق النظرية الثانية وهي التضاعف شبه المحافظ.



شكل (١ - ٧) نظريات لتضاعف الدنا

يتطلب نسخ وتضاعف الدنا تكامل نشاط عدد من الإنزيمات (حوالي ٣٠ إنزيم) والبروتينات في الخلية، ولكي يتم النسخ يتعين حدوث ما يلي:

١ - ينفك التفاف الحلزون المزدوج.

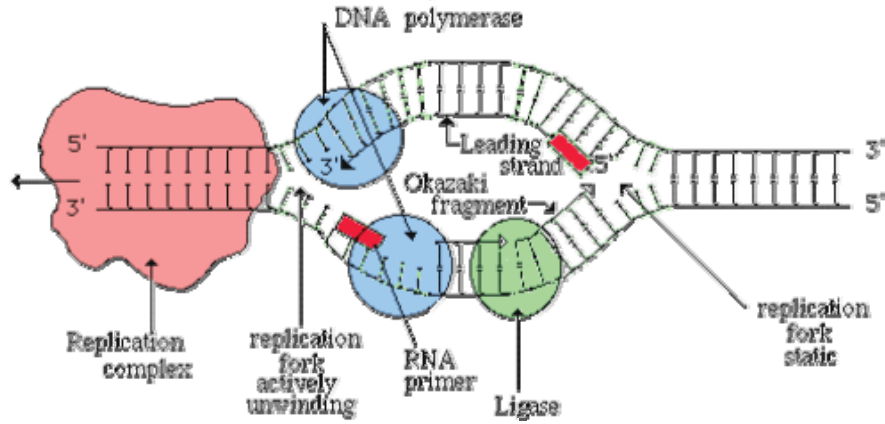
٢ - انفصل الشريطان بعضهما عن بعض بكسر الروابط الهيدروجينية الموجودة بين القواعد المتزاوجة في الشريطين.

٣ - يبتعد الشريطان بعضهما عن بعض لتعرض القواعد لتتمكن من تكوين روابط هيدروجينية مع نيوكليوتيدات جديدة.

ومن المعروف الآن أن إنزيمات الحلزون دنا (helicaes) تتحرك على امتداد الحلزون المزدوج فاصلة الشريطين عن بعضهما البعض، أما البناء الفعلي لأشرطة الدنا الجديدة فتقوم به إنزيمات البلمرة دنا (Polymerases) والتي تساعد على إضافة النيوكليوتيدات واحدة بعد الأخرى إلى النهاية ٣' لشريط الدنا الجديدة، ولكي يتم إضافة النيوكليوتيدة إلى الشريط الجديد لا بد أولاً أن تتزاوج القواعد النيتروجينية في النيوكليوتيدة مع القاعدة النيتروجينية الموجودة على شريط القالب.

تنظم الدنا في حقيقيات النواة في صورة كروموسومات حيث يحوي كل كروموسوم على جزيئة واحدة من الدنا تمتد من أحد طرفيه إلى الطرف الآخر، ويبدأ نسخ الدنا عند أي نقطة على امتداد الجزيئة، ومن المعروف أن إنزيم البلمرة يعمل في اتجاه واحد فقط من الطرف ٥' في اتجاه ٣' للشريط الجديد الذي يجري بناؤه، وحيث إن شريطي الحلزون الدنا المزدوج متوازيان عكسيًا، أي أن أحدهما يكون في اتجاه ٥' إلى ٣' بينما الشريط المتزاوج معه يتوجه في الاتجاه المعاكس أي في اتجاه ٣' إلى ٥'، وعلى ذلك فعندما يعمل إنزيم الحلزون على فصل شريطي جزيئة الدنا يتم ذلك في اتجاه النهاية ٣' لأحد الشريطين والنهاية ٥' للشريط الآخر. وبالنسبة للشريط ٣' - ٥' ليست هناك مشكلة حيث إن إنزيم البلمرة يتبع إنزيم الحلزون مباشرة مضيفاً نيوكليوتيدات جديدة إلى النهاية ٣' (ويسمى هذا الشريط بالقائد Leader strand). إلا أن ذلك لا يحدث بالنسبة للشريط الآخر المعاكس، وذلك لأن إنزيم البلمرة لا يعمل في اتجاه ٣' - ٥' ولذا فإن هذا الشريط يتم بناؤه على شكل قطع صغيرة تسمى قطع أوكازاكي (Okazaki fragments) في اتجاه ٥' - ٣' وهنا يأتي دور إنزيم بلمرة الرنا (RNA polymerase) لتكوين بادئ صغير من الرنا من خلال الاتمام لشريط الدنا

وعندها يبدأ التضاعف ومن ثم يتم رفع البادئ ثم ترتبط هذه القطع الصغيرة مع بعضها البعض بواسطة إنزيم الربط دنا (ligase)، عندها يكون تضاعف الشريط بشكل متقطع (ويسمى الشريط المنقاد lagging strand) شكل (١ - ٨).



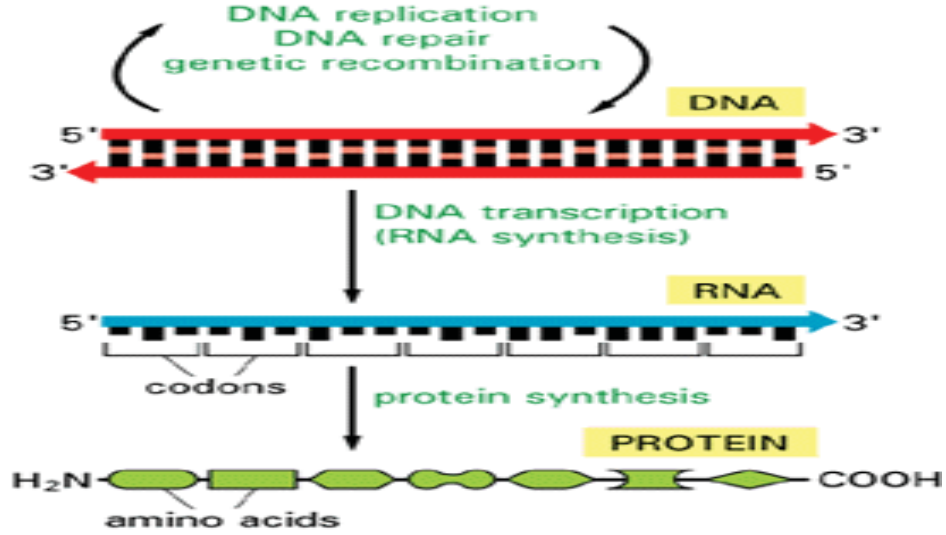
شكل (١ - ٨) قطع أوكازاكي

٢ - ١ الجينات:

الجينات (Genes): هي الوحدة الأساسية للمعلومات الوراثية في كل الكائنات الحية) وهي عبارة عن مجموعة من التتابعات) النيوكليوتيدية (التي تشفرو تعطي مجموعة من الأحماض الأمينية ومن ثم تعطي البروتينات المطلوبة (شكل ١ - ٩) وهذه التتابعات النيوكليوتيدية لها ترتيب معين، فإذا ما اختلف هذا الترتيب ينتج حامض أميني آخر، مما يؤدي إلى تغيير في الشكل أو الوظيفة المسؤول عنها هذا الجين، وربما يصاب الإنسان بتشوه خلقي أو مرض معين نتيجة الخلل في هذا الجين.

وهذه الجينات محمولة على عدد معين من الكروموسومات (Chromosomes) يبلغ عددها ستة وأربعين كروموسومًا (في الإنسان حيث يكون عددها مميز لكل نوع من الكائنات الحية) في كل خلية من خلايا الجسم، ماعدا الحيوان المنوي والبويضة، فيحمل

كل منهما ثلاثة وعشرين كروموسومًا حتى إذا ما التقيا فإنهما يكونان خلية كاملة (من الأب والأم) بها ستة وأربعين كروموسومًا.



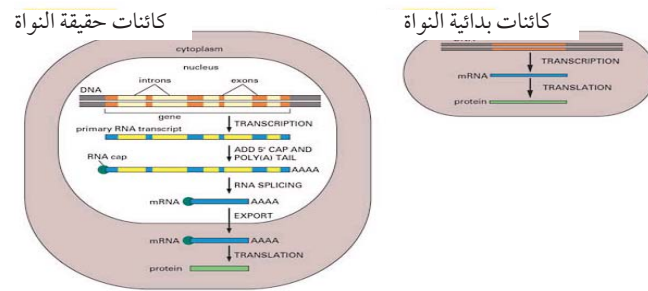
شكل (١ - ٩) من الجين إلى البروتين

١-٢-١ تركيب الجين:

مما لا شك فيه أن الجينات عبارة عن تتابعات معينة من النيوكليوتيدات الموجودة في جزيئة الدنا، وهي تمثل الوحدات الوراثية في الكائنات الحية. لقد ساعدت التطورات الحديثة في حقل علم الأحياء الجزيئي على فهم الكثير من خصائص الجينات وطرق عملها، مما أدى إلى تطور تقنيات جديدة ذات فوائد كبيرة في المجالات الأكاديمية والتطبيقية. وكلما زاد فهمنا للجينات وطبيعتها، إذ تفتحت أمامنا آفاق جديدة يمكن استغلالها بشكل أو آخر لمصلحة الإنسان. ولعل أفضل مثال على ذلك هو التطور الهائل في تقنيات الهندسة الوراثية واتساع مجال تطبيقاتها.

يختلف تركيب الجين في كائنات حقيقة النواة عنه في كائنات بدائية النواة (شكل ١ - ١٠) والذي يشمل الآتي:

- ١ - الباديء (Promoter)
- ٢ - المنهي (Terminator)
- ٣ - المحتوى الجيني
- ٤ - مواقع الشذيب (Splice Sites) وتوجد هذه المواقع فقط في الكائنات حقيقية النواة.



شكل (١ - ١٠) تركيب الجين في

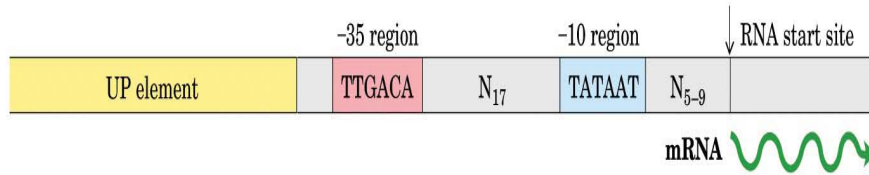
- كائنات حقيقية النواة.
- كائنات بدائية النواة.

١-٢-١ الباديء (Promoter):

وهو عبارة عن تتابع معين من النيوكليوتيدات يقع في أعلى مجرى الجين (إي في بداية الجين Up Stream) وهو أيضاً المكان الذي يتعرف عليه ويرتبط به إنزيم البوليميريز، يحدد الباديء التالي:

- ١ - أي من الشريطين الذي سيكون هو القالب.
- ٢ - نقطة بداية الاستنساخ.
- ٣ - الارتباط المباشر للإنزيم البوليميريز والذي يكون نوع واحد في الكائنات بدائية النواة في حين يكون ثلاثة أنواع في الكائنات حقيقية النواة.
- ٤ - تكرار الارتباط لأنزيمات البوليميريز.

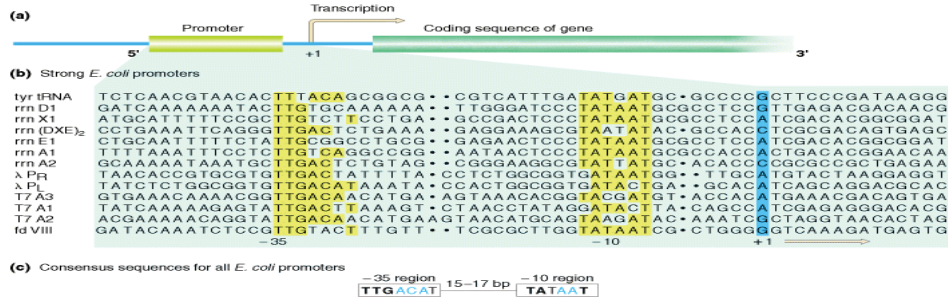
لقد بنت الدراسات على طبيعة وتتابع النيوكليوتيدات في البادئ للكائنات بدائية النواة ويكون تتابع النيوكليوتيدات هو النواة وخاصة في بكتريا اشريشيا القولون (E. coli) وجود ثلاث مناطق مهمة ومتميزة ويوضح الشكل (١ - ١١) هذه المناطق. إذ أعطى الرقم +١ للنيوكليوتيد الأول من الجين البنائي والذي يبدأ الاستنساخ، في حين أعطيت التتابعات الخاصة بالبادئ أرقاماً سالبة.



شكل (١ - ١١) بادئ الكائنات بدائية النواة في بكتريا اشريشيا القولون

ويلاحظ من الشكل إن المنطقة الأولى هي منطقة -٣٥ (region -٣٥) ويكون تتابع النيوكليوتيدات هو (TTGACA) إما المنطقة الثانية فهي منطقة صندوق بريبنو (Pribnow box) والتي سميت باسم العالم الذي لاحظها أول مرة وتكون في النيوكليوتيد -١٠ ويكون تتابع النيوكليوتيدات هو (TATAAT). وأما المنطقة الثالثة فهي المنطقة المحيطة بالنيوكليوتيد +١ والذي يبدأ عندها الاستنساخ.

لقد تاكدت أهمية هذه المنطقتين -٣٥ وصندوق بريبنو لوظيفة البادئ في بكتريا اشريشيا القولون من خلال ملاحظتين: جاءت الأولى نتيجة الدراسات العديدة التي أجريت لتحديد تتابع النيوكليوتيدات في خمسين بادئ في كائنات بدائية النواة كما هو موضح في شكل (١ - ١٢)، حيث لوحظ احتواء جميع هذه البوادئ على تتابعات متشابهة في هاتين المنطقتين. إما الملاحظة الثانية فهي إن الطفرات التي تحدث في هذه المنطقة تمنع أو تزيد من عملية الاستنساخ تنتج عادة عن استبدال أو حذف نيوكليوتيدات من أحد هاتين المنطقتين. اعتماداً على نتائج الدراسات المختلفة يمكن إن يكون الجزء الخلفي لجزيئة إنزيم البوليميراز الرنا يرتبط بالموقعين -٣٥ وصندوق بريبنو، في حين يمتد الجزء الأمامي للأنزيم ليعاود ما بين خيطي الحلزون قرب منطقة +١ ويبدأ عملية الاستنساخ.



شكل (١ - ١٢) تتابعات مختلفة في الكائنات بدائية النواة

أما فيما يخص بوائى الموجودة في الكائنات حقيقية النواة فقد اتضح إنها تختلف في طبيعتها عن البوائى الموجودة في الكائنات بدائية النواة. فبدلاً عن المنطقتين -٣٥ وصندوق بريينو، يوجد في بوائى حقيقية النواة تتابع غني بالقواعد A، T، ويطلق عليه اسم صندوق كولدبيرغ- هوجنيز أو صندوق تاتا (Goldberg- Hogness or TATA box). إذ يعتقد إن إنزيم البوليميريز الرنا في كائنات حقيقية النواة يتعرف على هذا التتابع لبدء الاستنساخ. وبهذا فهو يعتبر نظيراً للمنطقتين -٣٥ وصندوق بريينو الغنيتين بالقواعد A، T، في بوائى بدائية النواة.

وتمتاز بوائى حقيقية النواة بأنها:

١ - تتعرف على ثلاثة أنواع من إنزيم البوليميريز الرنا والتي لها دور في استنساخ الجينات، إذ إن:

أ - إنزيم البوليميريز الرنا الأول (RNA polymerase I) يستنسخ الرنا الرايوسومي (rRNA).

ب - إنزيم البوليميريز الرنا الثاني (RNA polymerase II) يستنسخ كل الجينات التي يكون نواتجها متعدد الببتيد.

ج - إنزيم البوليميريز الرنا الثالث (RNA polymerase III) يستنسخ جزيئات الرنا الصغيرة الموجودة في السايروبلازم مثل الرنا الناقل (tRNA).

٢ - إن تتابع من النيوكليوتيدات البوادي يكون كبير جدا.

٣ - إنزيم البوليمريز الرنا يتعرف على عدد كبير يفوق المئات من البوادي المختلفة.

٤ - من الصعب جدًا التكهن بتسلسل تتابع النيوكليوتيدات للبوادي.

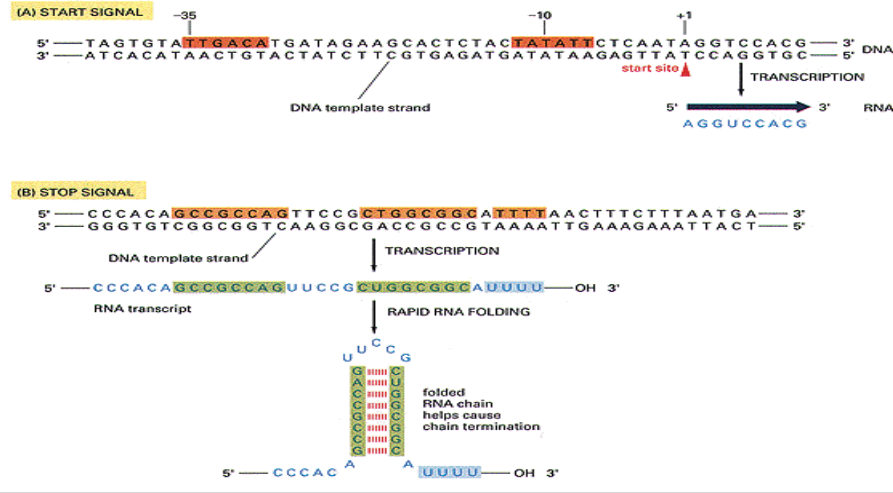
٥ - الطفرات في هذه المواقع تؤثر على عملية الاستنساخ.

٢-١-٢-١ المنهي (Terminator):

وهو عبارة عن تتابع معين من النيوكليوتيدات يقع في أسفل مجرى الجين (إي في نهاية الجين Down Stream) ويتم تصنيعها من قبل الرنا الرسولي (mRNA) على شكل انشودة (يطلق عليها lollipop) كما هو موضح في الشكل (١ - ١٣) وتمتاز بأنها:

١ - أنها تكون في جميع الكائنات الحية (البداية وحقائق النواة) من التركيب الثانوي.

٢ - إن وجودها يؤدي إلى إنهاء عملية الاستنساخ ويحرر إنزيم البوليمريز الرنا.



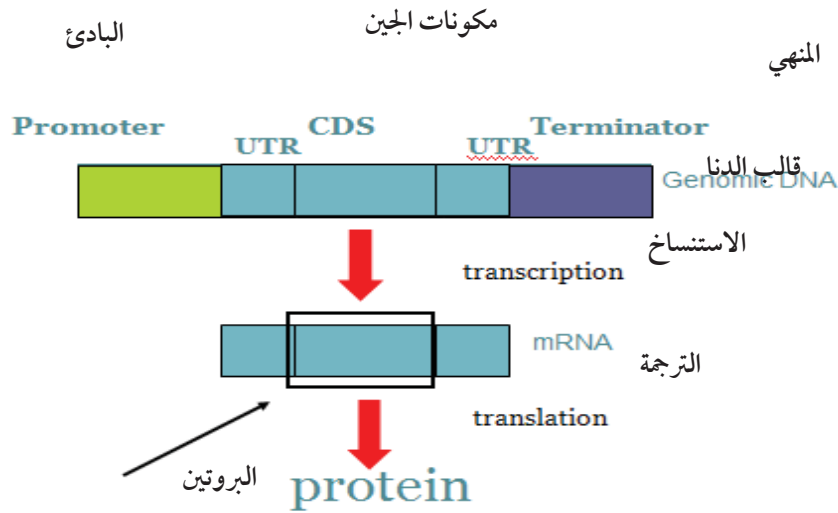
شكل (١ - ١٣) المنهي

ويمكن تقسيم الجينات إلى الأنواع التالية:

١ - الجينات البنائية (Structural Gene):

يعرف الجين البنائي على أنه تتابع من النيوكليوتيدات والذي يحدد تتابع الأحماض الأمينية في جزيئة البروتين. وترتبط بداية ونهاية كل جين بنائي بتتابعات من النيوكليوتيدات تسمى العناصر المسيطرة التي تشترك في تنظيم عملية الاستنساخ من خلال تفاعلها مع إنزيم بوليميريز الرنا والبروتينات المنظمة الأخرى. من أهم العوامل المسيطرة المرتبطة بالجينات البنائية هي البادئ والمنهي.

يقع البادئ في بداية الجين البنائي وهو الجزء الذي يرتبط به إنزيم بوليميريز الرنا لبدء عملية الاستنساخ. إما المنهي فهو التتابع الذي يرتبط بنهاية الجين البنائي ووظيفته إعطاء الإشارة لبوليميريز الرنا للانفصال عن قالب الدنا وإنهاء عملية الاستنساخ (شكل ١ - ١٤).



شكل (١ - ١٤) تركيب الجين

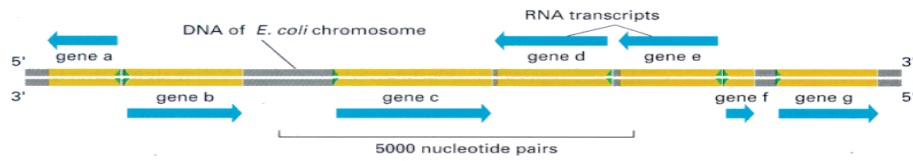
UTR: untranslated region المناطق غير المترجمة

CDS: coding sequences التتابعات المشفرة

٢ - الاوبرون (Operon):

تترتب معظم الجينات البنائية في إلكائنات بدائية النواة على شكل الاوبرون وخاصة في البكتريا والفيروسات إذ يشترك أكثر من جين بنائي واحد (لها علاقة ببعضها) ببادئ واحد ومنهي واحد وكما هو موضح في شكل (١ - ١٥)، ويطلق على مثل هذه الجينات البنائية اسم الاوبرون. إذ تستنسخ جميع الجينات البنائية في الاوبرون مرة واحدة وعلى شكل نسخة طويلة من الرنا الرسولي ويطلق عليها الرنا الرسولي متعدد المواضع (Polycistronic mRNA) والتي تترجم فيما بعد إلى البروتينات المختلفة التي تحدد الجينات البنائية المكونة للاوبرون.

تسيطر الجينات البنائية في البكتريا والفيروسات في الغالب على خطوات ايضية متتابعة لإظهار صفة معينة (أي إن كل جين يكون مسؤولاً عن خطوة معينة في إظهار تلك الصفة).



شكل (١ - ١٥) الاوبرون في بكتريا *E. coli*

٣ - الجينات في خلايا حقيقية النواة:

تترتب الجينات البنائية في حقيقية النواة بشكل يختلف عنه في بدائية النواة، إذ أظهرت البحوث والدراسات إن هنالك مقاطع مشفرة (coding regions) تتخللها مناطق غير مشفرة (لا تحوي على معلومات وراثية خاصة بالبروتين المنتج)، وتدعى هذه المقاطع الانترونات أو (التتابعات المعترضة) (Introns) وهو الاسم الأكثر شيوعاً، في حين يطلق على المناطق المشفرة للجين اسم الاوكسونات (أو التتابعات المشفرة) (Exons) وكما هو موضح في شكل (١ - ١٦).



شكل (١ - ١٦) تركيب الجين في حقيقية النواة

تختلف طريقة استنساخ هذه الجينات عن الجينات البنائية في بدائية النواة، حيث تستنسخ هذه الجينات في بادئ الامر بصورة كاملة (إي الاكسونات والانترونات) إلى جزيئة رنا رسولي أولية تسمى مولدة الرنا الرسول أو الرنا النووية المتشكلة (Heterogeneous nuclear RNA (hn RNA) وهو الاسم الأكثر شيوعا.

إن المناطق المستنسخة الخاصة بالانترون لا تحوي على معلومات وراثية خاصة بإنتاج البروتين فعندها تزال من جزيئة الرنا النووية المتشكلة عن طريق عمليات قطع متخصصة ودقيقة تضمن حذفها دون تأثير على الاوكسونات المستنسخة. وقد اوضحت الدراسات وجود تنابعات معينة على الحافات الفاصلة بين الانترونات والاكسونات تكون هدفا للإنزيمات المشتركة في عملية التقطيع مما يضمن حصول القطع في الموقع الصحيح. بعد التخلص من المناطق المستنسخة عن الانترونات تربط مستنسخات الأوكسونات مع بعضها لتكون جزيئة الرنا الرسولي التي تترجم فيما بعد لتكوين البروتين.

وقد تلعب الانترونات دور في جينات كائنات حقيقية النواة إذ يعتقد انها:

١ - من المحتمل إن الانترونات تسمح بحدوث التعابر (crossing-over) أثناء الانقسام الاختزالي (Meiosis Division).

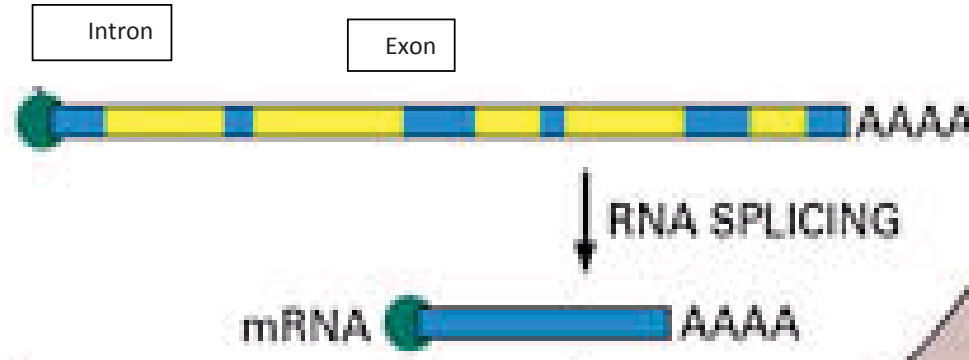
٢ - ومن المحتمل أيضًا إن الانترونات التي تنقسم في الجين في مناطق تسمح بحدوث ارتباطات مختلفة مما يؤدي إلى حدوث نواتج مختلفة في الخلايا المختلفة.

٣ - بالإضافة إلى ذلك، لقد وجد إن كل من الغدة الدرقية (thyroid gland) والغدة النخامية (pituitary gland) لهما نفس التسلسل لرنا الرسول الأولي المستنسخ ولكنها يعطيان نواتج مختلفة لهرمونات مختلفة، لذا يعتقد أن الانترونات لها دور في تحديد المنتج البروتيني.

٤ - وكما يعتقد إن الانترونات ضرورية لضبط وقت تضاعف الدنا واستنساخه.

١-٢-٤ مواقع الشذيب (Splice Sites):

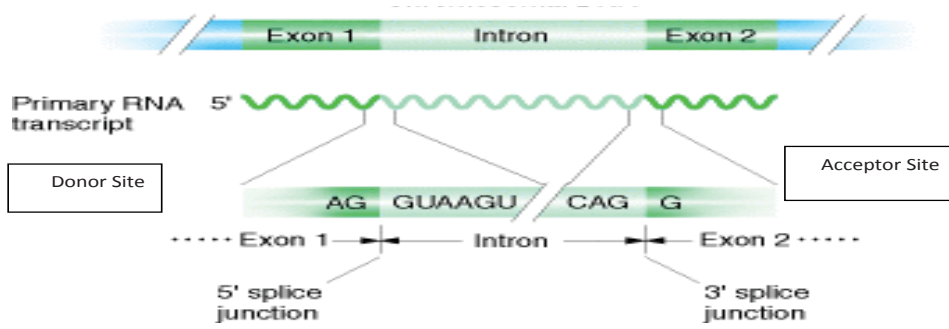
توجد هذه المواقع فقط في الكائنات حقيقية النواة، وتقوم بإزالة الأجزاء الداخلية لشريط الرنا المستنسخ حديثا وتحديث هذه العملية في نواة الخلية فعندها يطلق على شريط الرنا اسم مولدة الرنا الرسول أو الرنا النووي المتشكلة Heterogeneous nuclear RNA (hn RNA) وكما هو موضح بالشكل (١ - ١٧).



شكل (١-١٧) مولدة الرنا الرسول أو الرنا النووية المتشكلة ((hn RNA في نواة الخلية

لقد أظهرت الدراسات إن هذه المواقع تكون مشتركة بين الانترونات والاكسونات وأن هنالك اشارات مختلفة تكون في موقع على الشريط الواهب (والذي يكون ٣') ويطلق عليه اسم الموقع الواهب (Donor Site) وايضا هنالك موقع على الشريط المستقبل (الذي

يكون ٥' يطلق عليه اسم الموقع المستقبل (Acceptor Site) وهذه المواقع وظيفتها استلام الاشارات المختلفة، وكما هو موضح في الشكل (١ - ١٨).



شكل (١ - ١٨) المواقع الواهبة والمستقبلية للإشارات المختلفة

ولقد تم ملاحظة إن هنالك أنماط مختلفة من مواقع التشذيب تكون لها نفس الرنا النووية المتشكلة في التابع النيوكليوتيدي في حين إن نواتجها البروتينية تكون مختلفة، وكذلك في الأعضاء المختلفة في مراحل النمو المختلفة في نفس الخلية يكون لها نفس التابع النيوكليوتيدي لرنا النووية المتشكلة، فضلاً عن أنه من الصعب التكهن بتسلسل النيوكليوتيدات لهذه المواقع.

١-٢-٥ ترتيب الجينات في الكائنات حقيقية النواة:

من المعروف إن الدنا في الإنسان يحوي على 6×10^9 زوج قاعدي لكل خلية (أي ٦,٠٠٠,٠٠٠ kb pairs) مقارنة ببكتريا اشريشيا القولون (E. coli) التي تحوي ٤٧٠٠ kb، وبمعنى آخر إن دنا الإنسان هو أكبر ألف مرة من دنا بكتريا اشريشيا القولون (E. coli) ولو إن كل جينات الإنسان تم ترجمتها إلى بروتين فإنها سوف تعطي ما يقارب ٥ مليون نوع مختلف من البروتين ولكن يوجد في الطبيعة ٣ آلاف نوع فقط من البروتين في الإنسان والسؤال هنا ما دور بقية الجينات التي لا تعطي نواتج بروتينية؟

في الحقيقة إن أقل من ٥٪ من جينات الإنسان تشفر للبروتين، إما البقية فتكون لها وظائف أخرى تشمل الآتي:

١ - عوائل متعددة الجينات (Multigene Families):

إن بعض الجينات توجد بأكثر من نسخة حسب حاجة الخلية والتي تحتاجها بكميات كبيرة خلال مراحل النمو المختلفة، مثل الجينات الرايبوسومية (rRNA) إذ تكون هنالك أكثر من نسخة من نفس الجين تترتب بشكل عنقود يتكون من المئات أو الآلاف من نفس نسخ الجين المتماثلة.

والمثال الثاني هو جينات بروتين الهستون (histone genes) (وهو البروتين الذي يربط حلزون الدنا لعمل الكروماتين) وتوجد هذه بنسخ متعددة المرات.

٢ - الجينات الكاذبة (Pseudogenes):

وهي مجموعة من نسخ الجينات المتعددة المحورة في نقطة معينة لأداء وظيفة معينة في الخلية (بل في كل خلايا الجسم) خلال مرحلة معينة من مراحل النمو من ثم تنتفي الحاجة لها، والمثال على ذلك جينات الهيموكلوبولين حيث وجد إن في الإنسان توجد نسخ مختلفة للجزيئات الهيموكلوبولين التي يحتاجها خلال المرحلة الجنينية حين البلوغ، لكن تترتب بشكل عنقودي وتكون متماثلة في تنابع القواعد الأساسية. ويتم التعبير عنها حسب مرحلة النمو.

٣ - تنابعات الدنا المتكررة (Repetitive sequence):

بعض مناطق الدنا تحوي على تنابعات صغيرة من النيوكليوتيدات التي تعيد نفسها لآلاف المرات يطلق عليها المتسلسلات المتكررة (tandem repeats) والتي ليس وظيفية على الإطلاق مثل:

المثال الأول:

الدنا التابع (Satellite): مثل تنابع (ACAAACT) والذي يعيد نفسه أكثر من مرة لينتج (ACAAACTACAAACTACAAACTACAAACTACAA...). وهذه المناطق تكون أينما يتكون المريكز في الكروموسومات (...ACTACAAACT).

(Centromere)، لذلك تمتلك هذه التتابعات صفات ميكانيكية التي تسمح بالتعرف على نقاط الوصل وخيوط المغزل (Kinetochore and Mitotic Spindle) في الكروموسومات الخيطية.

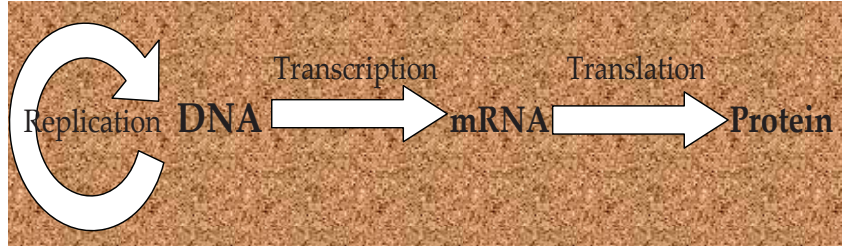
المثال الثاني:

الدنا الطرفي (Telomeric): مثل تتابع TTAGGG الذي يتكرر أكثر من ٢٥٠-١٥٠٠ مرة والتي توجد في نهاية الكروموسومات الخيطية (Telomeres) أينما يوجد إنزيم (RNA primase) (والذي هو ضروري في صناعة خيط الدنا الجديد) والذي يعمل على الخيط المنقاد ولا يعمل على الخيط القائد. الدنا الطرفي يعمل كغطاء في نهاية الكروموسومات وهو ضروري جداً في نهاية الكروموسومات المتضاعفة، حيث وجد إن في تضاعف للدنا تفقد النهاية الكروموسومية ١٠٠ نيوكليوتيدة لكل تضاعف وبدون وجود الدنا الطرفي تدريجياً سوف يصبح الدنا اقصر وتختفي بعد تقريباً ٦٠-١٠٠ دورة تضاعف ولكن بإضافة الدنا الطرفي سوف توفر الحماية المطلوبة للحفاظ على الجينات الكروموسومية.

لقد وجدت الدراسات إن الخلايا الجرثومية (Germs Cells) تتجاوز هذه المشكلة وذلك بامتلاكها إنزيم خاص وهو التلوميريز (Telomerase) والذي يصنع الدنا الطرفي قبل كل تضاعف وبالتالي يضمن توفره وكما وجد أنه وجود نفس هذا الإنزيم في الخلايا السرطانية.

١-٣ التعبير الجيني (Gene Expression):

لقد بينت الدراسات في مجال البيولوجي الجزيئي بصورة جلية طبيعة وصفات الجينات التي تشفر وتعطي نواتج بروتينية، والدور الذي يلعبه الدنا والذي يكمن في محورين أساسيين وكما هو موضح بالشكل (١ - ١٩)، إذ يستعمل الدنا كقالب لتضاعفه وديمومة بقاءه وكذلك يكون أيضاً كقالب للتكوين الرنا الرسولي من خلال الاستنساخ الدنا وترجمة هذه المعلومات لتكوين النواتج البروتينية.



تضاعف الدنا

شكل (١ - ١٩) دور الدنا في الطبيعة

تحتاج عملية التعبير الجيني متطلبات وهي:

١ - كافة أنواع الرنا ((Ribonucleic acid (RNA): والتي يطلق عليها أدوات الخط التجميعي في الخلايا، إن الرنا هو أحد الأحماض النووية وهو يتم استنساخه من الدنا ولكنه يختلف عنه في عدة أوجه هي:

أ - يكون الرنا بشكل خيط مفرد يستنسخ من الدنا وعندها يطلق عليه اسم الرنا الرسولي (Messenger RNA - mRNA) ولكن في نهاية الخيط يتكون التركيب الثانوي على شكل انشودة (تشبه ماسكة الشعر) أو التركيب الرباعي الذي أصله من الخيط المفرد.

ب - يحتوي الرنا على اليوراسيل (- Uracil - U) بدلاً عن الثايمين في لغة إتمام ارتباط النيوكليوتيدات والذي يرتبط مع الأدينين، وهذا لا يغير المعلومات الوراثية لأن اليوراسيل لا يزال يتبع قوانين الارتباط.

ج - أن الرنا يشبه الدنا في تركيب العمود الفقري من خلال التعاقب في ارتباط السكر ومجموعات الفوسفات، ولكن السكر في الرنا يكون من نوع الرايبوز (ribose) في حين أن السكر في الدنا يكون من النوع منقوص الأكسجين (deoxyribose).

د - أن الرنا يوجد في النواة والسيتوبلازم في حين أن الدنا يوجد في نواة الخلية.

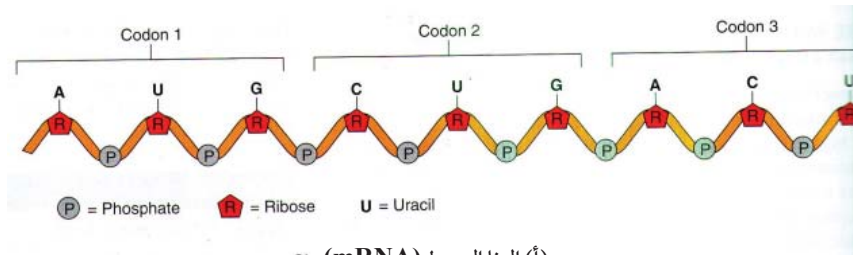
هـ - يكون الدنا نوع واحد أما الرنا فيكون ثلاث أنواع هي:

١ - الرنا الرسول (mRNA) (Messenger RNA): ويطلق عليه ناقل رسائل الدنا، ويتكون الرنا من الجينات المستنسخة من شريطنا القالب بطريقة إتمام ارتباط النيوكليوتيدات مع الدنا (شكل ١ - ٢٠ - أ) بشكل خيط مستقيم ذو نهاية معكوفة، وأن عملية استنساخ الرنا (Transcription) هي عملية مشابهة لعملية تضاعف الدنا من ناحية قواعد عملية إتمام ارتباط النيوكليوتيدات وتصنيع الخيط الجديد. بعد استنساخ الرنا من شريط الدنا تترتب النيوكليوتيدات بشكل ثلاثيات يطلق عليها الشفرة الوراثية (Codon) وتكون الشفرات متسلسلة وهي محورا للعملية القادمة وهي عملية الترجمة (Translation) إذ تشمل تحويل الرسائل الوراثية إلى بروتين.

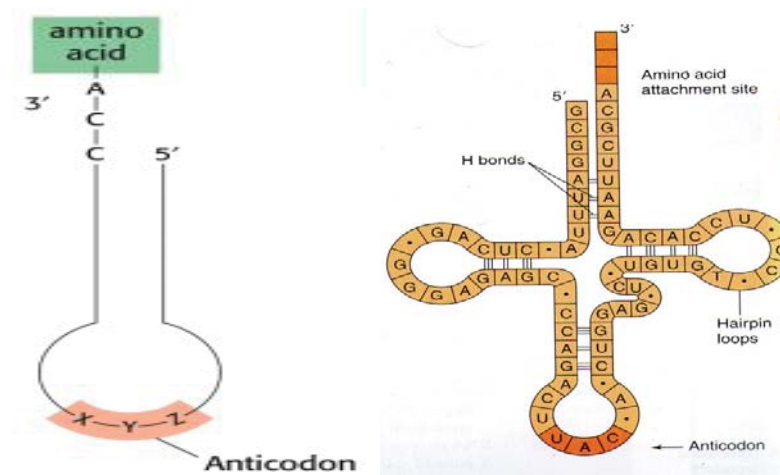
٢ - الرنا الناقل (tRNA) (Transfer RNA): ويطلق عليه أيضًا مفتاح عملية الترجمة، ويتكون أيضًا من استنساخ الدنا، لكن ترتبط الجزيئات الناتجة من استنساخ الدنا بأواصر هيدروجينية مكون تركيب ثانوي يشبه شكل ورقة نبات البرسيم (Clover leaf) (شكل ١ - ٢٠ - ب). أن هذه الجزيئة تكون كمحول (Adaptor) التي تحول الرسالة الوراثية من الرنا إلى البروتين. يوجد في نهاية هذه الجزيئة تركيب ثلاثي يطلق عليه ضد الشفرة الوراثية (Anti-codon) وهي عبارة عن ثلاثة من النيوكليوتيدات التي تكون متممة (ضد) النيوكليوتيدات الموجودة في الرنا الرسول لذلك يطلق عليها ضد الشفرة. أما في الجهة المقابلة فيوجد موقع المستقبل (acceptor position) للحامض الأميني وهو خاص حسب تسلسل ضد الشفرة. إذ يوجد ٢٠ حامض أميني في الخلية لكل واحد رنا ناقل له خاص به.

٣ - الرنا الرايبوسومي (rRNA) (Ribosomal RNA):

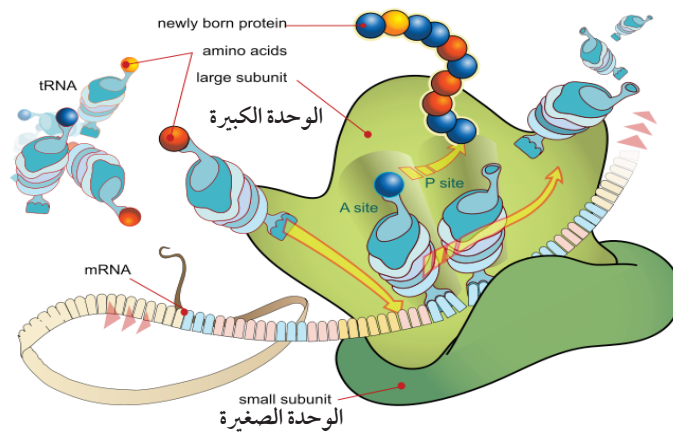
ويطلق عليه الجزيئة المتحركة في مصنع الترجمة، وتتكون من اتحاد وحدتين لتشارك في عملية تصنيع البروتين (شكل ١ - ٢٠ ج)، وتشارك الرايبوسومات إلى جانب من الرنا الرايبوسومي والرنا الناقل في تصنيع البروتين.



-- (أ) الرنا الرسولي (mRNA)



(ب) الرنا الناقل (tRNA)



(ج) الرنا الرايبوسومي (rRNA)

شكل (١ - ٢٠) أنواع الرنا

٢ - الشفرة الوراثية (Codons) والأحماض الأمينية:

يتكون البروتين من سلسلة أو أكثر من متعدد الببتيد، وهذا بدوره يتكون من تتابعات من الأحماض الأمينية التي يحددها تسلسل النيوكليوتيدات في الشريط القائد في الرنا، إذ يوجد في الجسم ٢٠ حمض أميني وتسلسلها بتتابعات مختلفة تعطي سلاسل ببتيدية مختلفة. تتكون الشفرة الوراثية من ثلاثيات من تتابعات النيوكليوتيدات وتموضعها بجدول لتشمل العشرين حمض الأميني (جدول ١ - ٢) وتمتاز بالصفات الآتية:

(جدول ١ - ٢) ترتيب الشفرة الوراثية

		الموقع الثاني				
		U	C	A	G	
U	UUU	Phenylalanine	UCU	UAU	UGU	Cysteine
	UUC		UCC	UAC	UGC	
	UUA	Leucine	UCA	UAA	UGA	STOP**
	UUG		UCG	UAG	UGG	Tryptophan
C	CUU	Leucine	CCU	CAU	CGU	
	CUC		CCC	CAC	CGC	Arginine
	CUA		CCA	CAA	CGA	
	CUG		CCG	CAG	CGG	
A	AUU	Isoleucine	ACU	AAU	AGU	Serine
	AUC		ACC	AAC	AGC	
	AUA	Methionine*	ACA	AAA	AGA	Arginine
	AUG		ACG	AAG	AGG	
G	GUU	Valine	GCU	GAU	GGU	
	GUC		GCC	GAC	GGC	Glycine
	GUA		GCA	GAA	GGA	
	GUG		GCG	GAG	GGG	

١ - تتكون الشفرة الوراثية من ثلاثة تتابعات من النيوكليوتيدات وبمعنى آخر إنها شفرة ثلاثية.

٢ - أغلب الأحماض الأمينية يشفر لها أكثر من شفرة وراثية ما عدا الميثيونين والتربتوفان.

٣ - في حالة الأحماض الأمينية التي لها أكثر من شفرة وراثية، تكون أول قاعدتين متبائلتين ولكن الاختلاف في القاعدة الثالثة فيكون أما السايتوسين أو اليوراسيل. ولكن الأدينين والكوانين يكونان متشابهين في التبادل بالموقع الثالث.

٤ - من الجدول يتضح جليا أن ترتيب الشفرة الوراثية واضح ومنظم وخاصة للأحماض الأمينية التي يشفر لها أكثر من شفرة وعادة تكون متجمعة في موقع واحد في الجدول ماعدا الأحماض الأمينية التي لها ستة شفرات وراثية مثل الأرجينين، السرين واللويسين التي تكون منتشرة في الجدول.

٥ - أن شفرة البداية هي (AUG) والتي تشفر إلى الميثيونين وهو أول حامض أميني في كل السلاسل الببتيدية.

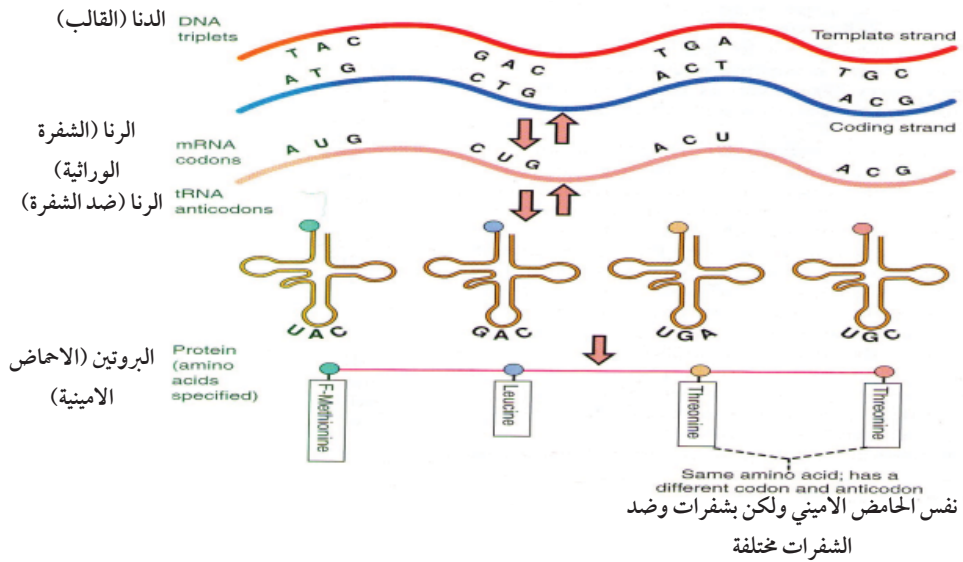
٦ - أن شفرات إنهاء تكوين السلاسل الببتيدية والتي يطلق عليها شفرات التوقف (Stop Codons) وهي (UAA، UAG and UGA) وليس لها رنا ناقل ولكن يكون بروتين خاص لانها عملية الاستنساخ، يطلق عليها أيضا الشفرات غير الحساسة (Non-sense Codons or miss-sense codon).

تعرف طفرة (UAG) باسم العنبر (Amber) وطفرة (UAA) باسم اوكسيد الحديد (Ochre) وطفرة (UGA) باسم اوبل (Opal) حسب العالم الذي اكتشفها. أن حدوث أي طفرة وراثية تؤدي إلى أي واحدة من شفرات التوقف في وسط الرسالة الوراثية سوف تؤدي إلى إنتاج متعدد الببتيد منقوص غير كامل بدون فعالية بايولوجية.

٧ - من الجدول السابق يظهر لنا العلاقة بين الشفرة الوراثية وعدد أنواع القواعد النروجينية (A، C، G، U) حيث إن الشفرة الوراثية هي ثلاثية وأنواع القواعد النروجينية أربعة، وأن هنالك ٢٠ حامض أميني يتم تمثيلها ب ٦١ شفرة وراثية والشفرة هي ثلاثية فتكون العلاقة ($4^3 = 4 \times 4 \times 4$) والتي تساوي ٦٤ فلو اعدت النظر للجدول مرة أخرى لوجدت أن الجدول مكون من ٦٤ حقلا توزعت على ٦١ لشفرات التي تعطي الأحماض الأمينية في حين أن ٣ تكون لشفرات التوقف.

١-٣-١ كيف يتم التعبير الجيني؟

تشير عملية التعبير الجيني إلى عملية تحويل المعلومات الوراثية المخزونة في الجين إلى بروتين فعال. وتتم هذه العملية من خلال مرحلتين أساسيتين هما الاستنساخ والترجمة، إذ يتم استنساخ الرسائل الوراثية الموجودة في الدنا إلى رنا رسولي ومن ثم تترجم إلى البروتين عن طريق الرايوسومات، وكما تشمل هذه العملية عددا من عمليات التحويل على البروتين الناتج عن الترجمة وذلك لإعطاء شكله النهائي الفعال، يوضح الشكل (١ - ٢١) الخطوط العريضة لعملية تعبير الجين.



شكل (١ - ٢١) الخطوط العريضة لعملية تعبير الجين

وتشمل هذه الخطوط العريضة الآتي:

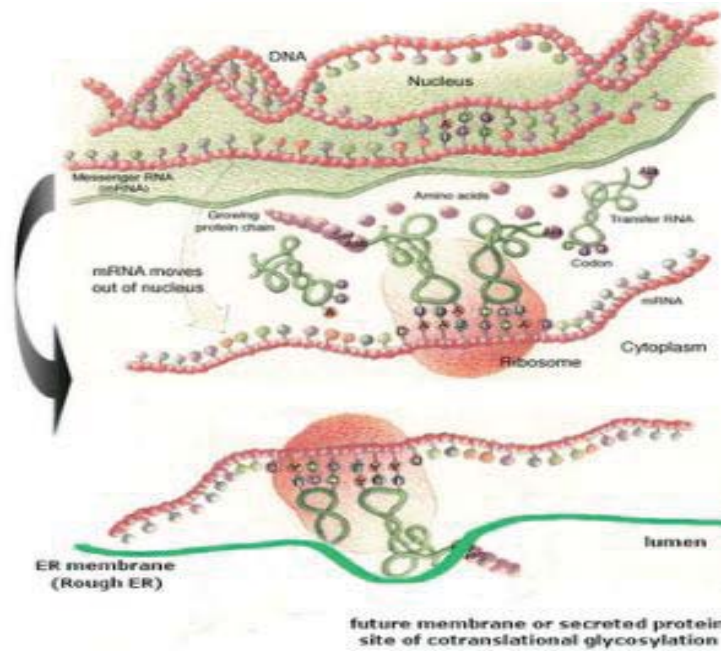
١ - عملية الترجمة (Transcription) :

وهي تكوين شريط مفرد من الرنا الرسولي من تتابعات الدنا القالب وتمتاز هذه العملية بالآتي:

أ - في القطعة التي يتم استنساخ من الدنا، يتم فك ارتباط شريطي حلزون الدنا لاستعماله كقالب لإنتاج شريط مفرد من الرنا الرسول يكون شريط الدنا هنا الشريط القائد (أو الحساس) والذي يكون باتجاه ٥' ← ٣' ويكون ترتيب النيوكليوتيدات في الرنا بشكل ثلاثيات يطلق عليها الشفرة الوراثية (وهنا يحل اليوراسيل محل الثايمين في الشريط المفرد من الرنا الرسول).

ب - في معظم الحالات أن شفرة البدء في الاستنساخ في الدنا تكون TAC والتي يتم استنساخها إلى AUC في شريط الرنا وهي بالتالي تكون شفرة البداية لتعطي حامض الميثيونين في الترجمة فيما بعد.

ج - أن عملية الترجمة تمر بعدة مراحل وتكون في النواة ويتم السيطرة عليها من خلال نظام معقد من الإنزيمات والدور الرئيسي يكون لإنزيم البوليميريز (RNA polymerase) (اذ يتعرف على البادئ في القطعة الجينية المراد استنساخها)، وكما هو موضح في شكل (١ - ٢٢).



شكل (١ - ٢٢) عملية الاستنساخ في النواة

٤ - لقد أظهرت الدراسات أن معدل استنساخ الدنا يكون ٤٠ نيوكليوتيدة في الثانية وأن الاستنساخ يكون حول حلزون الدنا الملتف.

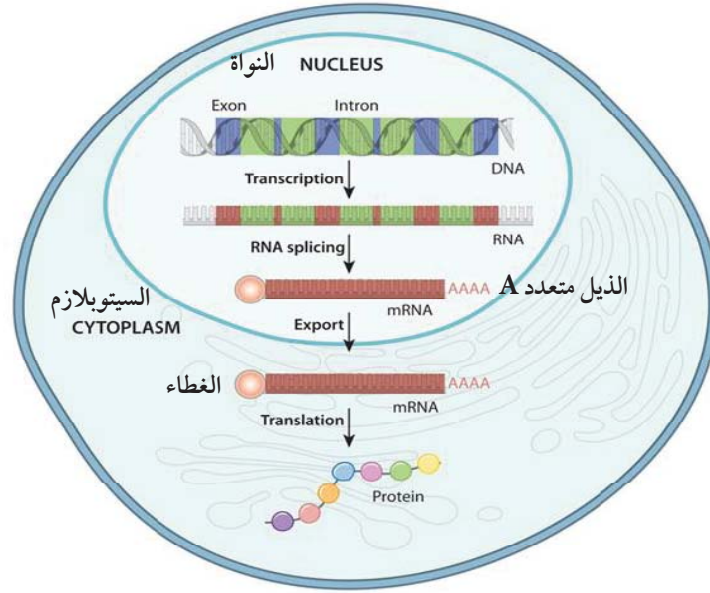
٥ - بعد أن يتم تصنيع شريط الرنا المفرد تغطى النهاية ٥' بغطاء (Capped) من الكوانيين المحور كيميائيا وذلك لمنع تحلل شريط الرنا خلال التصنيع وكذلك ليساعد في معرفة نقطة البداية لعملية الترجمة لشريط الرنا إلى بروتين.

٦ - تستمر علمية حتى تصل إلى مجموعة من قواعد الانهاء وبالقرب من هذه النقطة يتم إضافة سلسلة من الأدينين تصل من ١٠٠ الى ٢٠٠ في النهاية ٣' في نهاية شريط الرنا الرسولي الحديث التكوين (شكل ١ - ٢٣)، ويعرف هذا التركيب باسم ذيل متعدد الأدينين (Poly- A tail) والذي يعتقد أنه يجعل جزيئة الرنا الرسولي أكثر استقرارا ويمنع تحليلها حين وصولها إلى الساييتوبلازم.

٧ - في النهاية ينفصل شريط الرنا الرسولي عن شريط الدنا ويطلق عليه في هذه المرحلة مصطلح الرنا الرسولي البدائي (primary transcription) ويغادر الرنا الرسولي موقع الاستنساخ إلى الساييتوبلازم لبدء عملية الترجمة.

٢ - تشذيب الجين (Gene Splicing):

إن هذه العملية تحدث في الكائنات حقيقية النواة، حيث أظهرت الدراسات أن شريط الرنا هو اقصر من قطعة دنا القالب بسبب استنساخ الاكسونات واستبعاد الانترونات بعد الاستنساخ خلال رحلة شريط الرنا من النواة إلى الساييتوبلازم، وبعد ذلك أصبح من الواضح جليا أن الانترونات والاكسونات تكون موجودة في الرنا الرسولي البدائي الموجود في النواة وعند مغادرته إلى الساييتوبلازم تزال الانترونات وتدعى هذه العملية بتشذيب الرنا الرسولي (شكل ١ - ٢٣).



شكل ١ - ٢٣ تشذيب الجين

٣ - الترجمة (Translation) :

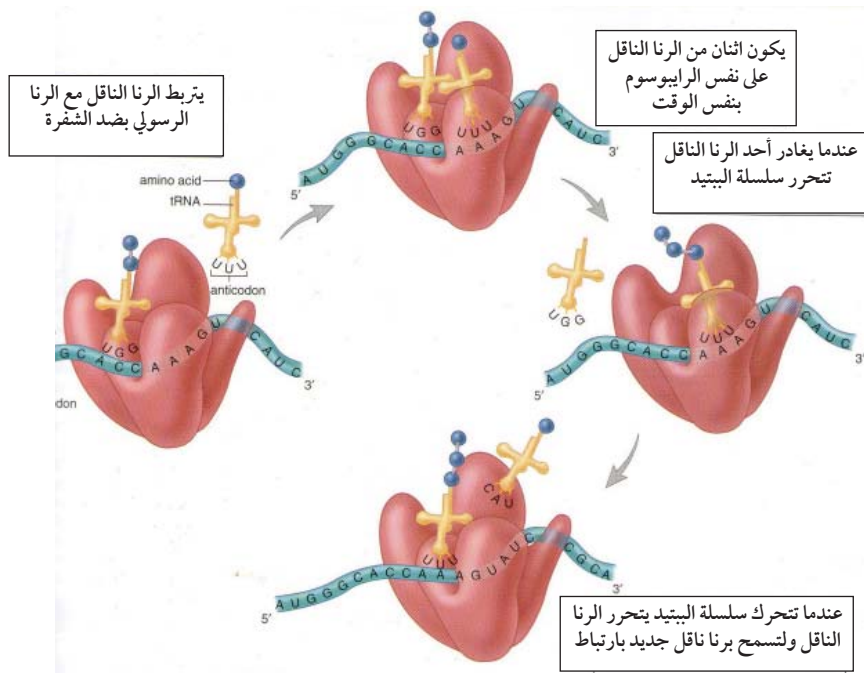
تحدث هذه العملية في سايتوبلازم الخلية، ومن خلالها يتم ترجمة شريط الرنا الرسولي إلى الأحماض الأمينية في متعدد الببتيد، وتكون الترجمة على ثلاثة مراحل هي:

١ - بداية الترجمة (Initiation of translation):

تبدأ الوحدة الصغيرة بالارتباط مع الرنا الرسولي عن طريق شفرة البداية (AUG) ومن ثم ترتبط الوحدة الكبيرة لتعلن بدء عملية الترجمة.

٢ - امتداد السلسلة (Chain elongation):

كل رايبوسوم يتكون من موقعين: الموقع الأول P (for polypeptide) والثاني A (for amino acid): في بداية امتداد السلسلة يبدأ الرنا الناقل بالارتباط بالموقع P ومن ثم تبدأ الأحماض الأمينية بالارتباط بالموقع A. شكل (١ - ٢٤).



شكل (١ - ٢٤) عملية الترجمة

عندها تنتقل سلسلة متعدد الببتيد وترتبط بالحامض الأميني الجديد عن طريق الاصرة الببتيدية وتكون للطاقة وإنزيم ببتيديل ترانسفيراز (peptidyl transferase) الذي يكون جزء من الوحدة الكبيرة للرايبوسوم.

وبعد ذلك تصبح جزيئة الرنا الناقل في موقع (P) مستعدة للمغادرة.

وبعد ذلك تحدث الترجمة على طول شريط الرنا الرسولي من خلال جلب الأحماض الأمينية عن طريق الرنا الناقل ومن خلال حركة السلسلة الببتيدية من الموقع (A) إلى الموقع (P). وعند ذلك يتحرك الرايبوسوم باتجاه الشفرة الوراثية الجديدة حال فراغ موقع (A)، وتستمر الترجمة لحين انتهاء شريط الرنا الرسولي.

٤ - إنهاء السلسلة (Chain termination):

إن عملية إنهاء تصنيع السلسلة الببتيدية تحدث عند وجود شفرة التوقف (Stop codon) والتي ليست لها أي حامض أميني، أن عملية قطع تكوين السلسلة الببتيدية

عند آخر حامض أميني يتم السيطرة عليها إنزيميا. كما أن الرنا الناقل والسلسلة الببتيدية يغادران الرايبوسوم ومن ثم تنفصل وحدتا الرايبوسوم عن بعضهما.

١-٣-٢ نقل الجين (Gene Transfer):

تحدث في الطبيعة عدد من العمليات لنقل الجين من خلية إلى أخرى، بعض من هذه العمليات مهمة جداً تظهر كيف تتغير المادة الوراثية في الطبيعة والأخرى تفسر اساس المقاومة للمضادات الحيوية، للمعادن الثقيلة وغيرها.

وتشمل هذه العمليات:

١ - التحويل الوراثي (Transformation).

٢ - الاقتران (Conjugation).

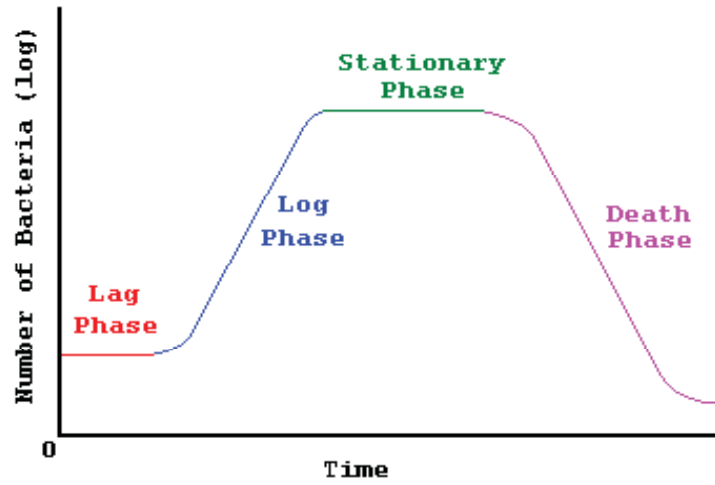
٣ - التوصيل (Transduction).

١-٣-٢-١ التحويل الوراثي (Transformation):

يحدث عند دخول قطعة دنا إلى الخلية المستقبلة عن طريق الغشاء الخلوي، أن ما يميز التحويل الوراثي الآتي:

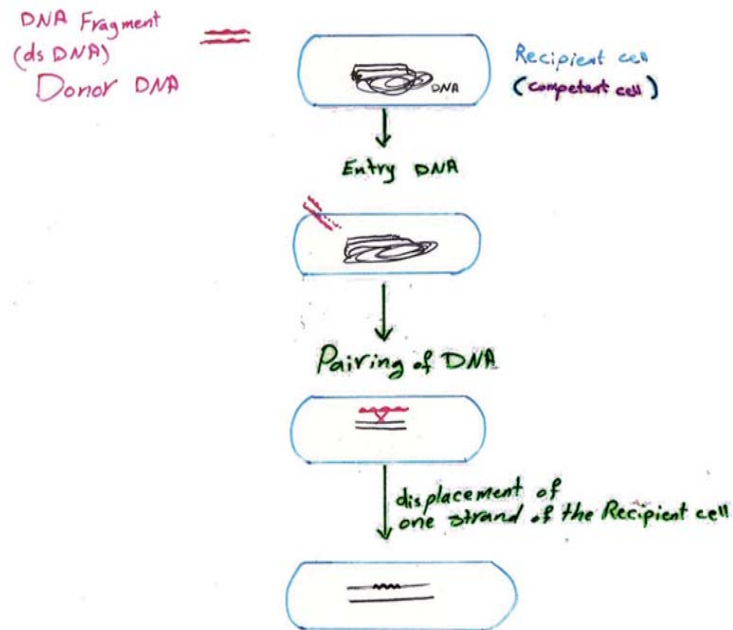
١ - أن الخلايا القادرة على أخذ الدنا تكون في الطور المتأخر من من طور النمو (Exponential phase) قبل وصولها طور الركود (Stationary phase) وعندها يطلق على الخلايا اسم الخلايا المؤهلة (Competent Cell) شكل (١ - ٢٥).

٢ - يتم دخول أحد شريطي قطعة الدنا إلى الخلية المؤهلة أما الثاني فيتحلل عند غشاء الخلية. أن الشريط الغازي يكون له موقع مماثل على الكروموسوم الخلوي ومن ثم يتم ارتباطهما وإحلال الشريط الجديد في الموقع المماثل.



شكل (١ - ٢٥) منحنى النمو للبكتريا

٣ - يمكن تلخيص عملية التحويل الوراثي بالشكل (١ - ٢٦).



"Mechanism of Transformation"

شكل (١ - ٢٦) التحويل الوراثي

٤ - أظهرت الدراسات والبحوث أن تحويل بكتريا (E.coli) خطوة اساسية ومهمة في العديد من تجارب الكلونة، فقد بذلت جهود كبيرة لايجاد الظروف المثلى التي تزيد من كفاءة تحويلها. لقد وجد أن تعريض الخلايا إلى صدمة حرارية يزيد من كفاءة تحويلها، فبعد إضافة الدنا وبوجود كلوريد الكالسيوم ومن ثم يحفظ الخليط بدرجة واطئة (صفر - ٥°) لفترة من الزمن ثم يعرض بعد ذلك إلى صدمة حرارية بنقله مباشرة إلى حمام مائي بدرجة (٤٢°).

١-٣-٢- الاقتران (Conjugation):

يحدث الاقتران في خلايا خاصة تكون في الأنواع المتقاربة وخاصة في الأحياء المجهرية، إذ تحوي هذه الخلايا على البلازميد (Plasmid). والبلازميد هو جزيئه دنا لها قابلية التضاعف بصورة تلقائية وغير معتمدة على الدنا الخلوي (شكل ١ - ٢٧) وان وجود البلازميد في الخلية البكتيرية يمكنها من أن تشفر للبروتينات خاصة وكذلك لجزيئات رنا عادة تحمل معلومات جينية خاصة لضرارة البكتريا (Virulence) ولأمراضيتها (Pathogenicity) أن جينات البلازميد تعطي للبكتريا صفات انتخابية خاصة تتميز بها دون غيرها مثل:

١ - استهلاك مصادر الكربون غير الطبيعية مثل التلوين.

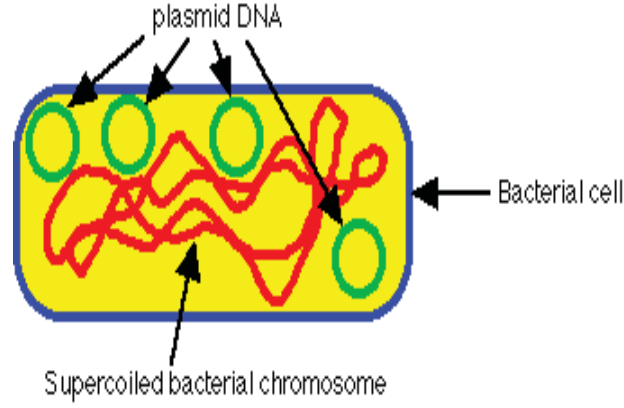
٢ - المقاومة لبعض المواد مثل المعادن الثقيلة والمضادات الحيوية.

٣ - إنتاج المضادات الحيوية.

٤ - إنتاج السموم والبروتينات.

إن ما يميز الاقتران:

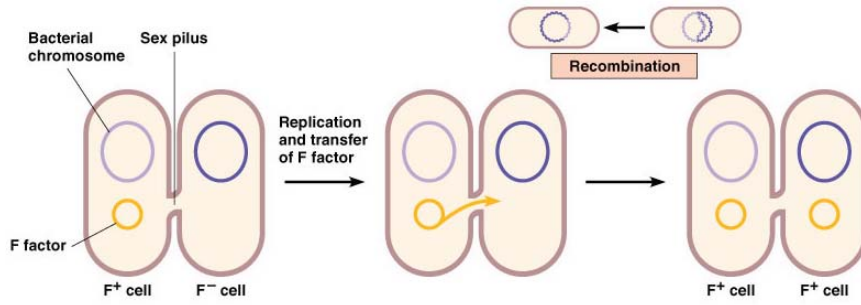
١ - يكون بين خليتين مختلفتين في نوع التزاوج تسمى الخلية الأولى بالخلية الواهبة أو الخلية الذكرية والتي يتم تحديدها عن طريق وجود بلازميد الخصوبة (Fertility plasmid or fertility factor- F) والذي يحمل المعلومات الخاصة لإنتاج هذب خاص يسمى الهذب الجنسي (Sex pili or F- pili) والذي ضروري للاتصاق الخليتين ويطلق على الخلية (F+) أما الخلية المستقبلية فتكون (F-) أي خالية من الهذب الجنسي.



شكل (١ - ٢٧) البلازميد

٢ - تلخص عملية الاقتران بالتالي: عندما يحدث الاتصال بين الخليتين ينمو الهذب الجنسي ومن ثم يتم استنساخه وتنقل نسخة واحدة من الخلية الواهبة (F+) (الخلية الذكرية) إلى الخلية المستقبلية (F-) (الخلية الانثوية) وكما هو موضح بالشكل (١ - ٢٨).

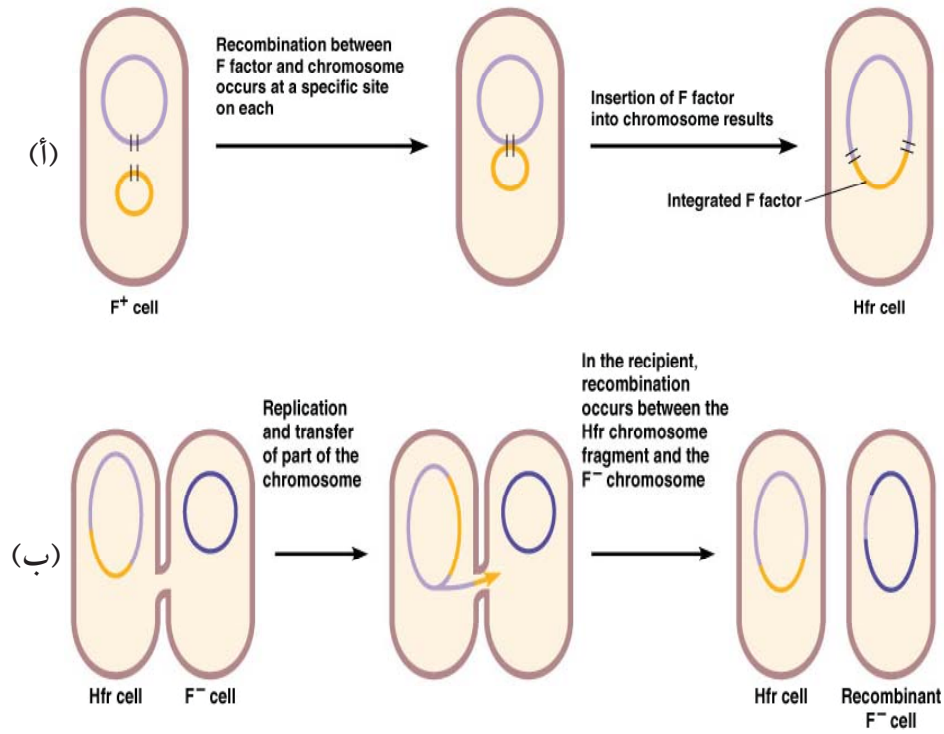
٣ - أن الاقتران في البكتريا هو أبسط أنواع التكاثر الجنسي والذي يتم فيه انتقال نسخة من المادة الوراثية للبلازميد الخلية الواهبة بموديل البكرة الدوارة للتضاعف (Rolling Circle mode of replication).



شكل (١ - ٢٨) الاقتران

٤ - هناك نوع خاص من الاقتران يطلق عليه التوصيل الجنسي (Sexduction)، والذي يكون فيه بلازميد الخصوبة ملتصقا بدنا الخلوي للبكتريا الواهبة ومن ثم ينطلق ساحباً معه

قطعة من الدنا الخلوي. أن هذا البلازميد يحوي على جينات إضافية وضرورية يتم نقلها بطريقة الاقتران، تتكسب البكتيريا المستلمة في هذه الحالة جينات جديدة تمنحها صفات جديدة. يطلق على البكتيريا الحاوية على يلازميد الخصوبة اسم السلالات عالية التردد للارتباط (High Frequency Recombination- Hfr strains) شكل (١ - ٢٩).



شكل (١ - ٢٩) سلالات Hfr في عملية الاقتران

٥ - أظهرت الدراسات والبحوث العلمية أن لعملية الاقتران أهمية طبية وخاصة لبلازميدات المقاومة (Plasmid- R) والتي تحمل جينات المقاومة للمضادات الحيوية والمواد الأخرى، فضلاً عن ذلك أن هذه البلازميدات تكون موجودة غي أغلب أنواع البكتيريا التي تحدث فيها عملية الاقتران والتي تنقل هذا البلازميد مما تمنح للبكتيريا المقترنة صفة المقاومة المتعددة للمضادات الحيوية مثل التتراساكلين، كلورفينول، ستربتوماسين، سلفوناميد والبنسلين.

٦ - وهناك أنواع أخرى من بلازميدات المقاومة والتي تحمل صفة المقاومة للمعادن الثقيلة مثل النيكل والزنك، وكذلك هناك أنواع أخرى تحمل صفة تصنيع عوامل الضراوة مثل السموم والإنزيمات، إذ إن السلالات البكتيرية الحاوية على هذه الأنواع من البلازميدات تكون أمراضيتها أكثر من تلك السلالات الفاقدة لها.

٧ - أن دراسات الاقتران كانت أفضل طريقة لدراسة الخريطة الجينية للكروموسوم البكتيري.

١-٣-٣ التوصيل (Transduction):

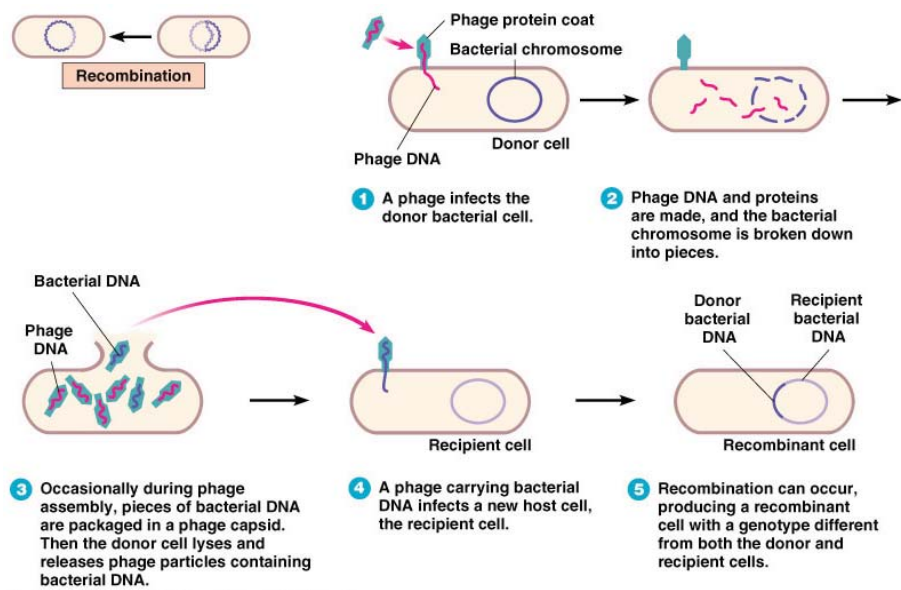
تشمل عملية التوصيل نقل العوامل الوراثية من خلية بكتيرية إلى أخرى بواسطة الراشح (Bacteriophage - او العاثي) خلال دورة إصابة الخلية البكتيرية بالراشح ومن ثم تضاعف قطعة دنا بكتيري في رأس الراشح، هناك نوعان من التوصيل هما:

١ - التوصيل العام (Generalized Transduction):

في هذا النوع تكون قطع الدنا البكتيرية عشوائية يتم التقاطها أثناء تجمع الراشح (شكل ١ - ٣٠)، في البداية تتم إصابة الخلية البكتيرية (A-cell) بالراشح ومن ثم يتم تصنيع الدنا الخاص بالراشح وكذلك البروتينات وبعدها يتم تحليل الخلية البكتيرية وتحرير الرواشح الناضجة والتي تبدأ بدورة إصابة جديدة لخلية بكتيرية (B-cell)، وعندها يتم حقن الدنا البكتيري للخلية (A) بدلاً عن دنا الفايروسي والذي سيتحد مع دنا الخلية البكتيرية (B) ولا تمر الخلية البكتيرية بمرحلة التحلل.

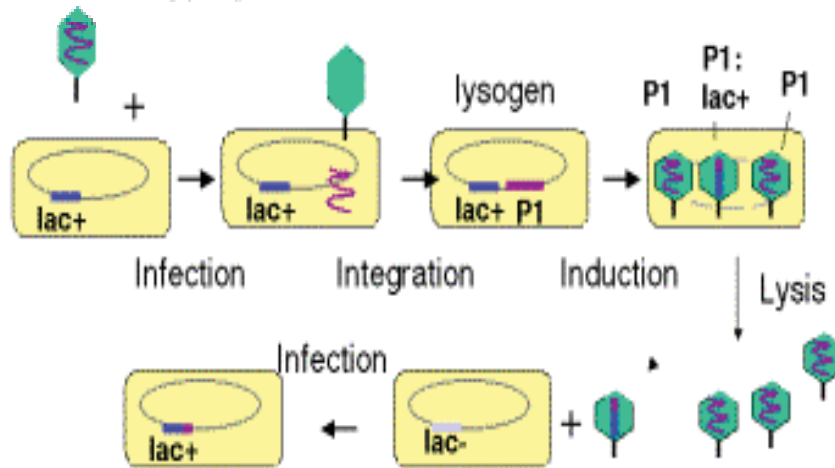
٢ - التوصيل المتخصص (Specialized Transduction):

يكون التوصيل متخصص جداً للخلية البكتيرية المضيف فعند إصابة الراشح للخلية المضيف يتم غرس الدنا الفيروسي في مناطق ثابتة ومحددة في الكروموسوم البكتيري، ويبقى خاملاً لحين تنشيطه وعندها ينفصل دنا الراشح عن الدنا البكتيري حاملاً معه قطعة صغيرة من الدنا البكتيري (شكل ١ - ٣١)، خلال دورة التحلل سوف يتم انتقال القطعة الهجينة (المكونة من دنا البكتيري والدنا الفيروسي) سوف تصيب خلية بكتيرية أخرى ناقلة لها الصفات الجديدة.



شكل (١ - ٣٠) عملية التوصيل

P1 transducing phage



Transduction: lac^+ gene from P1 lac^+ phage is inserted into lac^- bacterium by recombination. The resulting bacteria are lac^+ .

شكل (١ - ٣١) التوصيل المتخصص

أظهرت الدراسات العلمية أن التوصيل المتخصص له أهمية طبية وخاصة في السلالات المرضية والتي تزيد من أمراضيتها إنتاجها للسموم مقارنة بنظيراتها السلالات غير الممرضة، إذ وجد أن هذه السلالات قد أصيبت براشح مكنها من إنتاج هذه السموم.

١ - ٤ الجينات القافزة (Transposons):

وهي قطع كبيرة من الدنا تغادر موقعها وتعيد انغراسها في مواقع جديدة أما في الدنا الكروموسومي أو البلازميدي في الخلية نفسها أو خلية أخرى.

تتميز هذه العناصر بتغير موقعها في الدنا الكروموسومي من مكان لآخر لذلك يطلق عليها الجينات القافزة (Jumping Genes)، وأكدت الدراسات الحديثة أن هذه الجينات القافزة منتشرة في الخلايا البدائية وحقيقية النواة وحتى الفيروسات.

تشارك كل الجينات القافزة بصفات تمكنها من الانتقال من موقع لآخر على الجينوم أو من الجينوم إلى البلازميد أن وجد في البكتيريا. بعض الجينات القافزة تضاعف نفسها قبل أن تنتقل إلى الموقع الجديد تاركة خلفها نسخة منها.

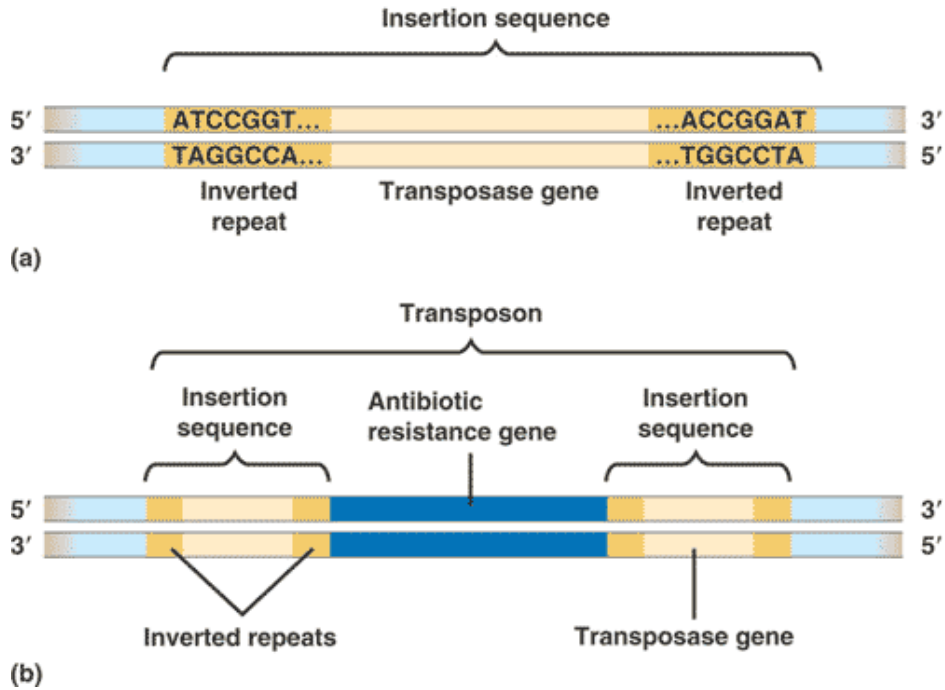
من الممكن التعرف على الجينات القافزة من خلال التتابعات الموجودة في نهاية الجين والتي تعرف بالتتابعات البالدرومية (Palindromic Sequences)، والتي قد تصل في بعض الأحيان إلى المئات من القواعد النروجينية في الطول. وأن ما يميز هذه التتابعات أنه يتم قراءتها من اليسار إلى اليمين في الخيط الأول هو نفس القراءة من اليمين إلى اليسار في الخيط الثاني (وكما هو موضح في الشكل ١ - ٣٢).

إن تغير الدنا نتيجة انغراس الجينات القافزة يعتمد على:

١ - مكان انغراس هذه الجينات في الكروموسوم الخلوي.

٢ - ما نوع الجينات التي يتم غرسها؟

٣ - نوع الخلايا التي تحدث فيها هذه العملية.



شكل (١ - ٣٢) الجينات القافزة

هنالك جوانب ايجابية وأخرى سلبية في انغراس الجينات القافزة، فمن الجوانب الايجابية التالي:

- ١ - أن إعادة الترتيب في الدنا الخلوي يوفر اتحادات جديدة مختلفة وهي ضرورية على مستوى عالي وخاصة في تكوين الأجسام المضادة والجزيئات المستقبلية في الخلايا.
- ٢ - أحداث التغيرات على الصفات مثل لون المستعمرات البكتيرية، الصبغات، الاهداب وصفات المستضدات.
- ٣ - الإحلال في مناطق المتضررة في الدنا الخلوي.
- ٤ - في البكتريا يمكن انتقال صفة المقاومة للمضادات الحيوية.

أما الجوانب السلبية فهي:

١ - أن إعادة الارتباط الذي يحدث في الدنا الخلوي يؤدي إلى حدوث الطفرات والتي من الممكن أن تكون على المستوى القاتل للخلية.

٢ - أثبتت الدراسات الحديثة أن الفيروسات من نوع (Retroviruses) مثل الإيدز تسلك هذا السلوك عند انغراسها في الجينوم مما يؤدي إلى فقدان الخلايا إلى وظائفها وصعوبة علاجها.

الفصل الثاني

الأساس الوراثي للأمراض

٢-١ وراثتة الأمراض

٢-٢-٢ الصفات المندلية

٢-٣ أنماط وراثتة الأمراض

٢-٤ الأمراض الوراثية

٢-١ وراثة الأمراض

الوراثة (Genetics) هو أحد فروع علوم الحياة وهو العلم الذي يدرس الجينات وما ينتج عنها من الصفات التي تنتقل من الآباء إلى الأبناء. كانت مبادئ توريث الصفات مستخدمة منذ تاريخ بعيد لتحسين المحصول الزراعي وتحسين النسل الحيواني عن طريق تزويج حيوانات من سلالة ذات صفات جيدة - كمثال عن ذلك الحصان العربي الأصيل حيث كان العرب يزاجون الحصان والفرس الأقوياء ليحصلوا على نسل قوي واستمروا بذلك عبر السنين.

ولكن علم الوراثة الحديث الذي حاول فهم آلية توريث الصفات ابتداءً بالعالم كريكور مندل (Gregor Mendel) في منتصف القرن التاسع عشر، حيث قام مندل بمراقبة الصفات الموروثة للكائنات الحية وكيفية انتقالها من الآباء إلى الأبناء، ولكنه لم يكتشف آلية هذا الانتقال التي تتم عن طريق وحدات مميزة في توريث الصفات لاحظ مندل أن الكائنات الحية ترث الصفات بطريقة مميزة (قابلة للعد) "وحدات الوراثة". هذا المصطلح والذي لا يزال مستخدماً حتى وقتنا الحاضر يُعد تعريفاً مبهماً نوعاً ما للجينات (genes). التعريف العملي الأكثر حداثة للجينات هي أنها الجزء (أو التسلسل) من الحامض النووي الذي يرمز لوظيفة خلوية معينة معروفة وهذا الجزء من الحامض النووي هو متغير أي أنه يمكن أن يكون صغيراً أو كبيراً، وقد يحتوي على القليل أو الكثير من الأقسام الفرعية.

كلمة (جين) "gene" تشير إلى الأجزاء من الحامض النووي المطلوبة من أجل عملية خلوية واحدة أو وظيفة واحدة، أكثر من كونها تشير إلى عنصر مادي واحد. المصطلح الذي يستخدم غالباً (ولكن ليس دائماً صحيحاً) هو "جين واحد، بروتين واحد" ويعني أن كل جين معين يرمز إلى نوع معين من البروتين في الخلية. تشبيه آخر هو أن الجينات هي مثل "الجمل" والنيوكليوتيدات مثل "الأحرف". يمكن وضع سلسلة من النيوكليوتيدات معاً دون أن تشكل جيناً (التتابعات المعترضة أو الانتروونات

في الحامض النووي)، تماماً كوضع مجموعة من الأحرف بشكل عشوائي دون أن تشكل جملة مفيدة، ومع ذلك فجميع الجمل يجب أن تحتوي على حروف، كما يجب أن تحتوي جميع الجينات على نيوكليوتيدات.

يتواجد الدنا بشكل طبيعي على هيئة سلسلة مزدوجة، كل نيكلوتيد من السلسلة الأولى يقابله ويتممه نيكلوتيد من السلسلة الثانية. فكل سلسلة مفردة تقوم بعمل قالب للسلسلة الأخرى، وهذه هي آلية استنساخ الدنا وانتقال الجينات.

ترجم الخلية ترتيب النيكلوتيدات في الجين إلى سلسلة من الأحماض الأمينية (amino acids) وهذه السلسلة تؤلف بروتين معين - ترتيب الأحماض الأمينية في البروتين تتوافق مع ترتيب النيكلوتيدات في الجين، والعلاقة بين ترتيب النيكلوتيدات وترتيب الأحماض الأمينية تدعى الشفرة الوراثية (genetic code) ..

الأحماض الأمينية التي تؤلف البروتين تحدد شكله الثلاثي الذي يحدد وظيفة البروتين ودوره، فتختلف بذلك البروتينات عن بعضها البعض لتلعب أدواراً مختلفة في الخلية، فالبروتينات تؤدي تقريباً كافة الوظائف داخل الخلية. فأي تغير واحد في جين معين يؤدي إلى تغير في الأحماض الأمينية لأحد البروتينات مما يغير شكله فتتغير وظيفته ودوره وقد يكون هذا التغير ممرض أو مميت للخلية وللكائن الحي بشكل عام - وعلى سبيل المثال مرض فقر الدم المنجلي (Sickle Cell Anemia) ناتج عن تغير لنيكلوتيد واحد مما يغير أحد الأحماض الأمينية مما يغير البروتين فيتغير دوره فتتشكل كرات دم بشكل المنجل تكون غير قادرة على نقل الأوكسجين بشكل طبيعي فيتنتج عنه مرض فقر الدم المنجلي.

وعلى الرغم من أن الوراثة تلعب دوراً في شكل وتصرفات الكائن الحي، لكن ما يمر به الكائن الحي من تجارب في حياته يلعب دوراً كبيراً في ذلك أفهنا لك الجينات مسؤولة عن تحديد طول الشخص ولكن التغذية والظروف التي مر بها هذا الشخص في طفولته تؤثر وتلعب دوراً كبيراً أيضاً.

بدأ علم الوراثة على يد العالم المشهور مندل بدراسة انتقال الصفات الوراثية من الآباء للأبناء ونسب توزعها بين أفراد الأجيال المختلفة. تعرف هذه الدراسات الآن بعلم الوراثة الكلاسيكي.

لكن التقنيات الحديثة سمحت لعلماء الوراثة حالياً باستقصاء آلية عمل الجينات ومعرفة التسلسل الدقيق للأحماض الأمينية ضمن دنا ورنّا المادة الوراثية ليقوموا بعد ذلك بربط هذا التسلسل بالجينات، وقد سمح هذا بإتمام واحد من أضخم مشاريع القرن العشرين : وهو مشروع الجينوم البشري.

المعلومات الوراثية بشكل عام تكون محمولة ضمن الكروموسومات (الصبغيات) الموجودة في نواة الخلايا وتحوي ضمنها الدنا الحامل الأساسي للجينات. تقوم الجينات بتشفير المعلومات الضرورية لتكوين سلاسل الأحماض الأمينية التي ستدخل في تركيب البروتينات الخلوية المختلفة، هذه البروتينات ستلعب بدورها دوراً كبيراً في تحديد المظهر الخارجي للكائن الحي.

يمكن تقسيم الأمراض في الإنسان إلى ثلاث مجاميع:

١ - أمراض يكون سببها الوراثة.

٢ - أمراض يكون سببها البيئة.

٣ - أمراض يكون سببها الوراثة والبيئة.

٢-٢ - الصفات المندلية:

يعد مندل (Gregor Johann Mendel) هو أول من وضع حجر الأساس لعلم الوراثة، وهو راهب درس علم النبات لمدة أكثر من ثمان سنوات.



Gregor Mendel

٢-٢-١ قوانين مندل:

في عام ١٨٦٠ وضع مندل ثلاثة قوانين هي:

١ - القانون الأول: قانون الانعزال (law of segregation):

تشير الملاحظات إلى أن كل فرد يمتلك اثنين من اليالآت (الجينات) بالنسبة لصفة معينة، وعند تكوين الامشاج (الكميتات gametes) ستكون هنالك نسخة واحدة فقط من هذه اليالآت. يمكن أن تحدث استثناءات نادرة لهذه القاعدة عندما تفشل اثنين من الجينات الاليلية في الفصل بسبب الخل الكروموسومي، في الانقسام الخيطي (Mitosis).

٢ - القانون الثاني: قانون الانعزال الحر (The law of independent

:assortment)

تنعزل أزواج الجينات المختلفة المسؤولة عن تكوين الصفات بشكل مستقل كل على حده عند تكوين الذرية. كما أن الجينات التي هي قريبة من بعضها البعض على نفس الكروموسوم تميل إلى أن تكون موروثة معاً، أي أنها هي مرتبطة.

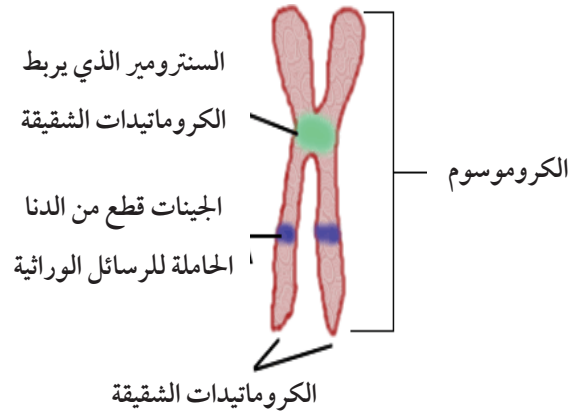
٣ - القانون الثالث: قانون السيادة التامة (Principle of Dominance):

بعض اليلات تكون سائدة (Dominant) فتظهر الصفة حتى لو كانت نسخة واحدة وبالتالي تكون غير متجانسة وراثيًا (Heterozygote)، في حين أن الصفات المتنحية (Recessive) يجب أن تكون متطابقة ومتجانسة وراثيًا (Homozygote) عند تكوين الجيل الأول.

من المعروف أن الإنسان يحوي على (٤٦) كروموسوم، وهذه الكروموسومات تترتب بشكل أزواج وتكون (٢٣) زوج و(٢٢) منها تكون جسمية (Somatic chromosome) وزوج واحد فقط يكون جنسي (Sex chromosome) والذي يكون إما (X) أو (Y) فعندما يكون الجنس ذكرا فتكون الكروموسومات (XY) في حين الأنثى تكون الكروموسومات (XX).

توجد الجينات محمولة على الكروموسومات التي توجد في نواة الخلية يشكل شبكة كروماتينية تترتب بشكل أزواج تورث من كلا الأبوين خلال تكوين البويضات المخصبة (Zygote) والتي تكون ثنائية المجموعة الكروموسومية (٢N) والناجمة عن اتحاد كل من البويضة (Egg) والحيمن (Sperm) والذان يكون كل منهما أحادي المجموعة الكروموسومية (١N).

أما الكروموسومات فهي تراكيب خيطية تحمل المادة الوراثية (الدنا) والتي تكون مرتبطة بالبروتينات، وأن الدنا يترتب بشكل نيوكليوتيدات، وكما يتم استنساخ الدنا إلى الرنا ومن ثم تكوين البروتين المعبر عن الرسالة الوراثية التي حملتها الجينات من الآباء إلى الأبناء (كما ذكر سابقا في الفصل الأول). إن كل كروموسوم يتكون من اثنين من الكروماتيدات الشقيقة (شكل ٢ - ١) والمرتبطة بمنطقة السنترومير (Centromere).



شكل (١ - ٢) الكروموسوم

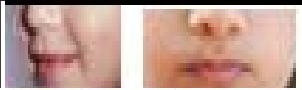
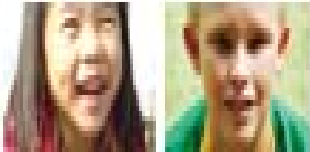
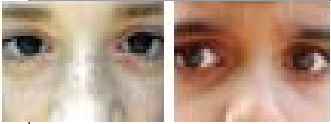
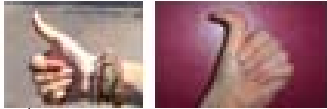
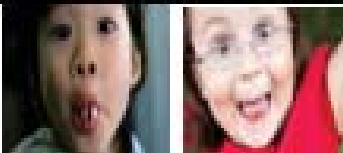
٢-٢-٢ الصفات المنديلية في الإنسان:

لا يعد الإنسان مادة جيدة لدراسة الصفات الوراثية وذلك للأسباب التالية:

- ١ - عمر الجيل طويل مقارنة بمدة الدراسة.
- ٢ - أن عدد الذرية يكون غير كافٍ لدراسة الصفة الوراثية.
- ٣ - أن تجارب التربية والتزاوج غير مقبولة اجتماعياً، ومن الصعب تحديد اختيار الشريك لكل فرد.

هنالك بعض الصفات في الإنسان تخضع لقوانين مندل والتي ستدرج في الجدول التالي:

إن الصفات التي تخضع لقوانين مندل في الوراثة يتم السيطرة عليها من خلال جين واحد من الجينات، وأي خلل ممكن أن يسبب الطفرة الوراثية والتي تسبب في أحداث المرض والذي يطلق عليه بالمرض الوراثي، عندها يخضع لقوانين مندل ويورث للجيل القادم مثل فقر الدم المنجلي، سرطان الجلد وداء التليف الكيسي.

الصفة	سائدة	متنحية	الصور
شحمة الأذن (earlobes)	سائبة	ملتصقة	
قمة الشعر (Hair)	شكل التفاحة	مسطحة	
الذقن (Chin)	الذقن المشقوق	الذقن بدون شق	
الرصعات (dimples)	موجودة	غير موجودة	
النمش	موجود	غير موجود	
استقامة الإبهام	عدم الاستقامة	استقامة الإبهام	
التفاف اللسان	اللسان المدور	اللسان المسطح	

٢ - ٣ أنماط وراثية الأمراض:

من المعروف أن أي خلل في الكروموسوم أثناء انقسام الخلية يؤدي إلى أحد من ثلاث مسارات هي:

١ - موت الخلايا.

٢ - تطور المرض الوراثي.

٣ - الانتحار أو موت الخلايا المبرمج (Apoptosis).

يتم تقسيم الأمراض الوراثية إلى فئات هي:

١ - الأمراض التي تنتج عن الخلل الكروموسومي.

٢ - الأمراض التي تنتج عن الخلل في جين واحد فقط.

٣ - الأمراض التي يكون سببها أكثر من عامل (وراثي وبيئي).

٤ - الأمراض الناتجة عن الخلل الوراثي في الخلية الجسمية.

٥ - الأمراض الناتجة عن الخلل في المايوتوكوندرية.

إن الأمراض التي تنتج عن الخلل في جين واحد فقط تخضع لقوانين مندل في الوراثة والتي تكون في الأنماط التالية:

٢ - ٣ - ١ الوراثة الجسمية المتنحية (Autosomal recessive):

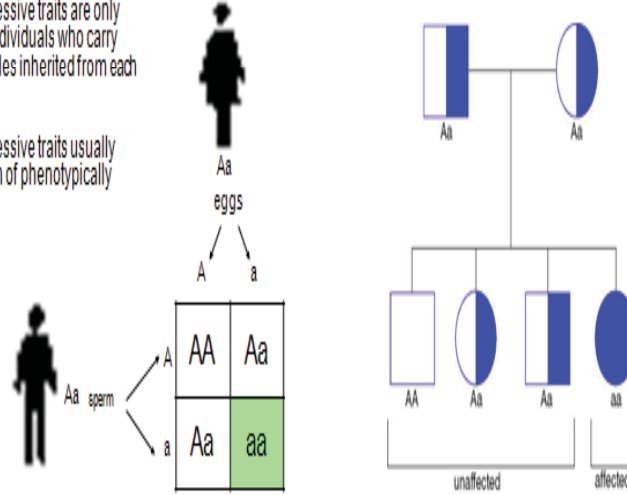
من المعروف أن الفرد يرث نصف المجموعة الكروموسومية من الأب والنصف الآخر يكون من الأم، في هذا النمط من وراثة الأمراض يظهر المرض عند توارث نسخة الجين الطافر من كل من الأب والأم (شكل ٢ - ٢). وأن هذه الجينات الطافرة توجد على الكروموسومات الجسمية وقد تكون هذه الأمراض مخفية لعدة أجيال إلى أن يتم التعبير المظهري لها، مثل مرض البهق (albinism)، والتليف الكيسي (cystic fibrosis)، ومرض تاي ساكس (Tay - Sachs disease).

نمط وراثة الأمراض المتنحية الجسمية

شجرة العائلة لانعزال الجينات في وراثة

الأمراض المتنحية الجسمية

- Autosomal recessive traits are only expressed in individuals who carry two mutant alleles inherited from each parent.
- Autosomal recessive traits usually arise in children of phenotypically normal parents



شكل (٢ - ٢) وراثة الأمراض المتنحية الجسمية

إن أهم ما يميز هذا النمط من وراثة الأمراض هو:

- ١ - عادة أبوين يكونان حاملان للمرض والمادة الوراثية تكون مختلفة (heterozygous).
- ٢ - الأفراد المصابين بالأمراض يولدون عادة من أبوين غير مصابين.
- ٣ - الأطفال المصابين تكون المادة الوراثية لهم متجانسة وراثيًا (homozygous).
- ٤ - في معظم وراثة الأمراض المتنحية الجسمية نسبة إصابة الذكور مماثلة لنسبة إصابة الإناث.
- ٥ - عادة الزوجين الحاملين لهذه الأمراض يكون حظ إصابة الذرية في كل حمل نسبة ١:٤.

٦ - يزداد حدوث هذا النمط من الوراثة في زواج الاقارب.

٧ - تظهر الصفات في الأفراد عندما يرثون كل نسخة من الجين الطافر من الآباء.

٨ - عادة الطفرات هنا تقلل أو تزيل وظيفة الجين (أو تسبب فقدان الوظيفة).

٩ - في معظم الحالات الطفرات تتلف أو تزيل فعالية الإنزيم.

والمثال على هذا النمط من الوراثة هو مرض التليف الكيسي (Cystic Fibrosis) وهو من الأمراض الوراثية المميتة التي تصيب الرئة (شكل ٢ - ٣) وسببه جين طافر متنحي، والذي يسبب تجمع المخاط في النسيج مما يعرض الرئة إلى الإصابة بمختلف الأمراض البكتيرية والفيروسية.



شكل (٢ - ٣) مرض التليف الكيسي

تكون احتمالية نسبة إصابة الأطفال ١ : ٤ لدى الآباء المحتملين والقلق ونحو لفرصه في إنجاب لأطفال المتضررين. إذ وجد أن ١ لكل ٤٠٠ من الأزواج من القوقاز مصابين بهذا المرض.

والمثال الثاني هو مرض البهق العيني الجلدي (oculocutaneous albinism) (شكل ٢ - ٤) وهو مرض وراثي سببه جين طافر متنحي في الجينات المشفرة للتايروسين مما يسبب فقدان صبغة الميلانين في الشعر والجلد وكذلك ضعف البصر وفقدان الرؤية المجسمة.

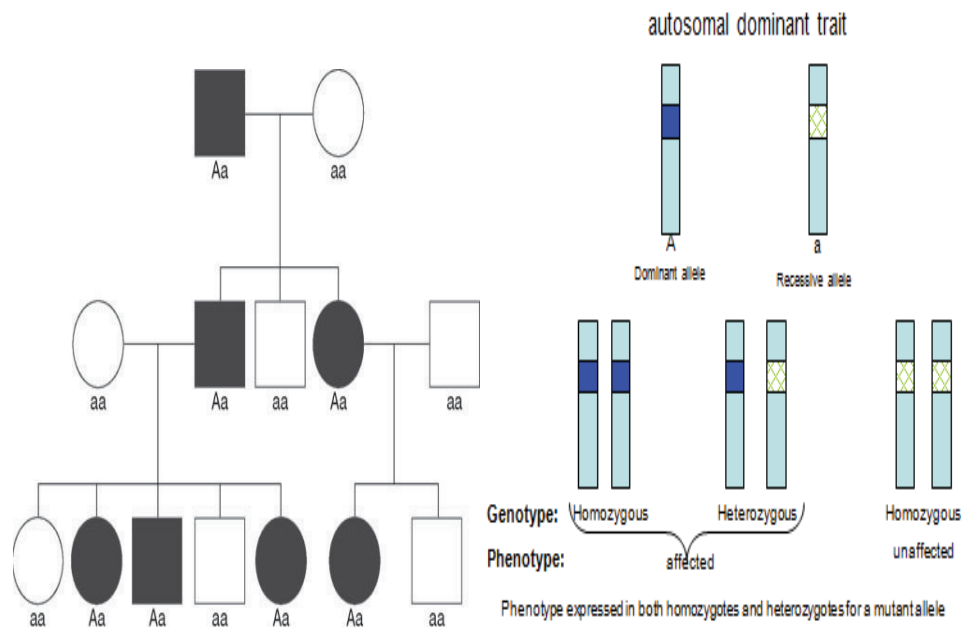


شكل (٢-٤) مرض المهق العيني الجلدي

٢ - ٣ - ٢ الوراثة الجسمية السائدة (Autosomal dominant):

إن أهم ما يميز هذا النمط من وراثة الأمراض التالي:

- ١ - أن الصفات التي تحدث فيها هذه الطفرات هي صفات جسمية محمولة على الكروموسومات الجسمية وليست جنسية ويطلق عليها مصطلح الوراثة السائدة بسبب أن نسخة واحدة فقط من الجين الطافر والتي تورث من أحد الأبوين هي كافية لإظهار المرض.
- ٢ - وهذا يعني أن أحد الأبوين يحمل نفس الصفة ما لم تحدث طفرة جديدة.
- ٣ - يتم التعبير عن المرض في الأفراد عندما تكون المادة الوراثية أما مختلفة وراثيًا أو متماثلة (شكل ٢ - ٥).
- ٤ - نسبة إصابة الذكور والإناث تكون متساوية.
- ٥ - ويمكن أن تكون هذه الوراثة محمولة على الكروموسومات الجسمية وكذلك الجنسية.
- ٦ - نسبة الإصابة تكون ٥٠٪ بالنسبة إلى الذرية أو نسبة ١:٢.
- ٧ - من الأمثلة على هذا النمط من الوراثة مرض هنتنغتون (Huntington's disease) (شكل ٢ - ٦) ومرض التقزم (Achondroplasia) (شكل ٢ - ٧).



شكل (٢ - ٥) نمط وراثة الأمراض السائدة



شكل (٢ - ٦) مرض هنتنغتون



شكل (٢ - ٧) مرض التقزم

أما بالنسبة لدرجات السيادة فتكون كالآتي:

١ - السيادة التامة (Complete dominance):

تحدث عندما يكون الطراز المظهري معبرا، عندها تكون المادة الوراثية أما متماثلة أو مختلفة وراثيًا.

٢ - السيادة غير تامة (Incomplete dominance):

تظهر الذرية بشكل هجين يختلف عن الأبوين.

٣ - السيادة المشتركة (Co-dominance):

يظهر الاليلين السائدين تعبيرهما بشكل مستقل ولهما طريقة معبرة ومميزة.

في السيادة المشتركة تكون المادة الوراثية مختلفة لذلك يكون التعبير في الطراز المظهري لكلا الأبوين، والمثال على ذلك فصائل الدم (شكل ٢ - ٨).

Genotype	Phenotype
(الطراز الوراثي)	(الطراز المظهري)
IAIA or IAi	Type A
IBIB or IBi	Type B
IAIB	Type AB
ii	Type O



شكل (٢ - ٨) أنواع فصائل الدم

إذ إن هنالك ثلاثة اليلآت تسيطر فصائل الدم وهي (A، B، O)، ويتم تحديد فصيلة الدم عن طريق نوع من المستضدات (Antigens) الموجودة على سطح كرية الدم الحمراء، والتي يتعرف عليها الجسم من خلال الجهاز المناعي الذي يكون الأجسام المضادة (Antibodies) لها وكما هو موضح في الشكل (٢ - ٩).

إن نمط وراثية فصائل الدم تكون على ثلاثة وهي:

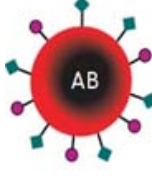
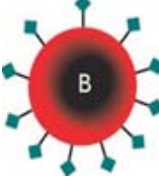
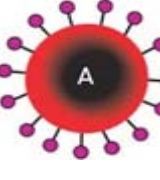
١ - السيادة التامة: وتشمل فصيلة الدم (A) و (B).

٢ - السيادة المشتركة: وتشمل فصيلة الدم (AB).

٣ - الصفة المتنحية: وتشمل فصيلة الدم (O).

ويمثل الطراز الوراثي الجيني بـ (IA، IB & i) وكما هو موضح بالشكل

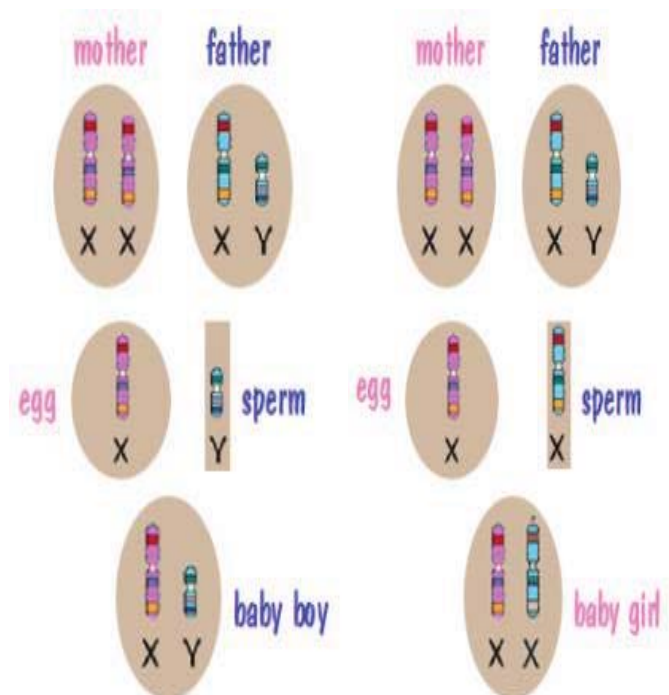
(٢ - ٨).

فصيلة الدم (O)	فصيلة الدم (AB)	فصيلة الدم (B)	فصيلة الدم (A)	
				أنواع كريات الدم الحمراء
لا توجد	A and B antigens	B antigen	A antigen	أنواع المستضدات (Antigens)
 Anti-A and Anti-B	لا توجد	 Anti-A	 Anti-B	الأجسام المضادة (Antibodies)

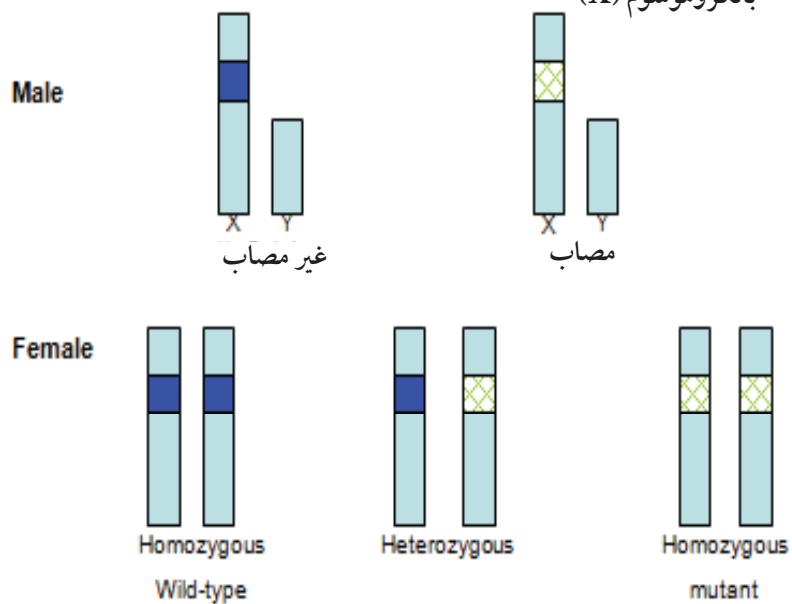
شكل (٢ - ٩) أشكال المستضدات الموجودة على سطح كرية الم الحمراء والأجسام المضادة لها

٢ - ٣ - ٣ الوراثة الجنسية: Sex Chromosome Inheritance

من المعروف أن الشخص يحصل على ميراثه الوراثي من ابويه مناصفة بينهما. أن كل خلية في جسم الأم تحمل كروموسومين من النوع (X)، وأن جسم الأم ينتج البيضة والتي تكون حاملة للكروموسوم من النوع (X) المفرد. وبالمقابل أن كل خلية في جسم الأب تحمل كروموسومين أحدهما من النوع (X) والآخر من النوع (Y)، وأن جسم الأب ينتج نوعين من الحيامن الحاملة للكروموسوم مفرد أما أن يكون من النوع (X) أو من النوع (Y) وأن الطفل يستقبل من الأم الكروموسوم من النوع (X) ومن الأب أما أن يكون الكروموسوم من النوع (X) او من النوع (Y)، وبالتالي يكون الطفل أما أنثى أو ذكر وكما هو موضح في الشكل (٢ - ١٠).



X-linked inheritance الوراثة المرتبطة بالكروموسوم (X)



شكل (٢ - ١٠) أنواع الكروموسومات

إن الوراثة المرتبطة بالجنس Sex- linked تكون أما على الكروموسوم من النوع (X) أو من النوع (Y).

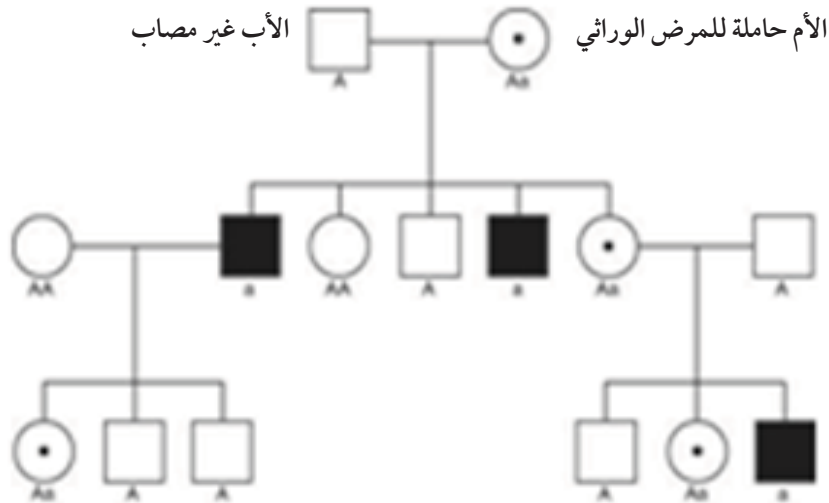
١ - الوراثة المرتبطة بالجنس على الكروموسوم من النوع (X) وتكون كما هو موضح في الشكل (١١ - ٢).

إن هذه الوراثة تكون على نمطين وهما:

أ- الوراثة المرتبطة بالكروموسوم (X) المتنحية X- Linked Recessive inheritance

يتميز هذا النمط من الوراثة بالتالي:

- ١ - الأمراض الوراثية من هذا النمط تصيب بشكل رئيسي الذكور.
 - ٢ - الذكور المصابة يكونون من أبوين غير مصابين.
 - ٣ - يمكن إصابة الإناث إذا كان الأب مصابا والأم حاملة للمرض.
- وكما هو موضح في الشجرة الوراثية لهذا النمط من الوراثة (شكل ١١ - ٢).



شكل (١١ - ٢) الشجرة الوراثية للوراثة المرتبطة بالكروموسوم (X) المتنحية

ب- الوراثة المرتبطة بالكروموسوم (X) السائدة (X- Linked Dominate inheritance)

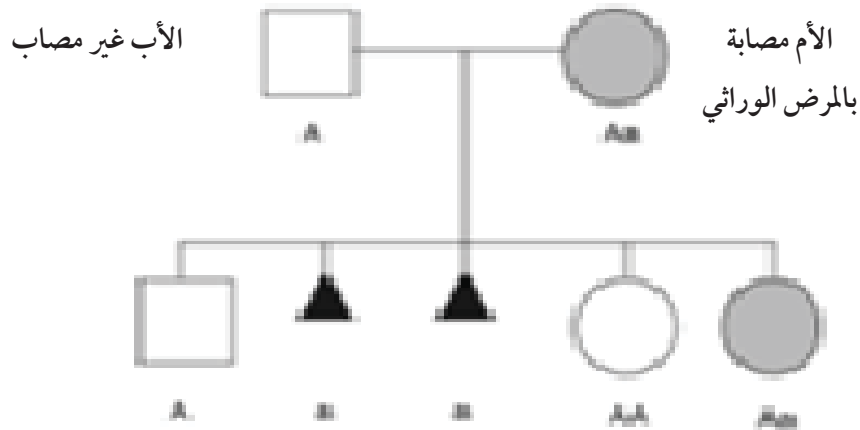
ويتمزها النمط بالآتي:

١ - تؤثر على كلا الجنسين.

٢ - تكون إصابة الإناث في أغلب الأحيان تظهر تباين مختلف.

٣ - نسبة الإصابة تكون (٥٠٪).

٤ - الذكور المصابة تكون نسبة إصابة الإناث من ذريتهم (١٠٠٪)، في حين تكون الذكور من ذريتهم غير مصابين. وكما هو موضح في الشجرة الوراثية لهذا النمط من الوراثة (شكل ٢ - ١٢).



شكل (٢ - ١٢) الشجرة الوراثية للوراثة المرتبطة بالكروموسوم (X) السائدة

٢ - الوراثة المرتبطة بالجنس على الكروموسوم من النوع (Y)Y- linked inheritance

ويتمز هذا النمط من هذه الوراثة بالآتي:

١ - تصيب الأمراض فقط الذكور.

٢ - الذكر المصاب يرث مرضه من أبوه المصاب.

٣ - تكون ذرية هذه الذكور المصابة ذكور مصابة بنفس المرض.

٢-٤ الأمراض الوراثية:

كما عرفنا سابقا الأمراض الوراثية قد تم تقسيمها إلى فئات هي:

- الأمراض التي تنتج عن الخلل الكروموسومي.

- الأمراض التي تنتج عن الخلل في جين واحد فقط.

- الأمراض التي يكون سببها أكثر من عامل (وراثي وبيئي).

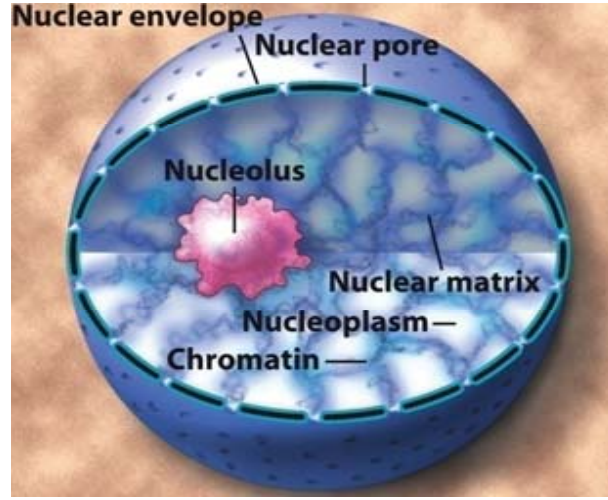
- الأمراض الناتجة عن الخلل الوراثي في الخلية الجسمية.

- الأمراض الناتجة عن الخلل في المايوتوكوندریا

سنتناول في هذا الفصل كل فئات هذه الأمراض الوراثية وهي:

٢-٤-١ الأمراض التي تنتج عن الخلل الكروموسومي:

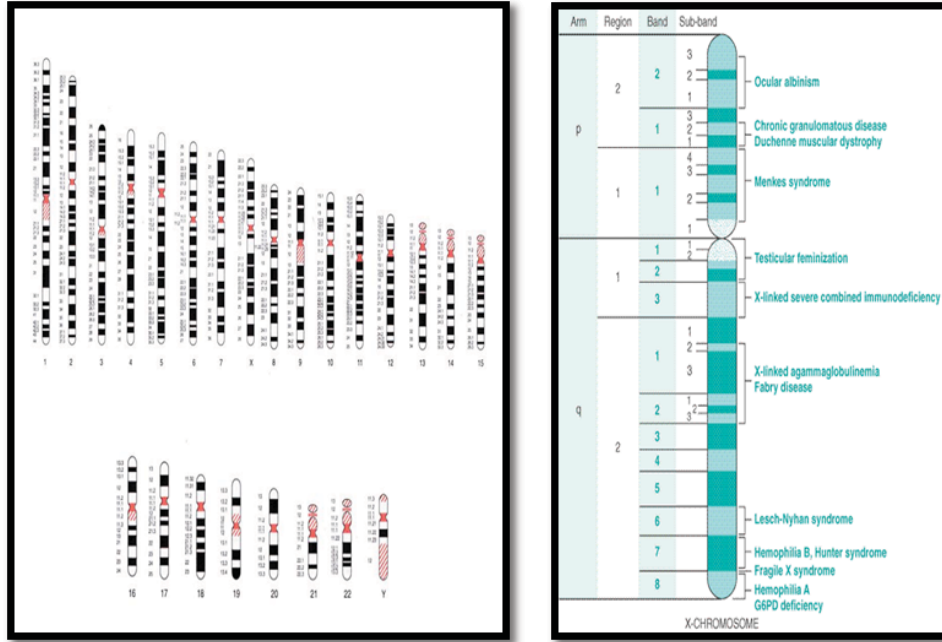
عرفنا مما سبق أن المادة الوراثية توجد في النواة (شكل ٢ - ١٣) وتكون بشكل شبكة من الخيوط الكروماتينية وعند التضاعف تترتب بشكل الكروموسومات، أن كل خلية في الإنسان تحوي على (٤٦) كروموسوم وتكون بشكل (٢٢) زوج من الكروموسومات الجسمية (autosomal chromosomes) وزوج واحد من الكروموسومات الجنسية (sex chromosomes) والتي تكون في حالة الأنثى زوج من الكروموسوم (XX)، أما في حالة الذكر فتكون الكروموسومات بشكل (XY).



شكل (٢ - ١٣) النواة ومكوناتها

إن ترتيب الأزواج الكروموسومية يعتمد على وجود المركز (centromere) (الشكل ٢ - ١)، حيث إن موقعه هو الذي يحدد طول الذراع في الكروموسوم، وكما أن الكروموسومات تظهر واضحة في دورة الخلية أثناء انقسام الخلايا في طور الاستوائي (Metaphase) عند تصيغها بصبغة الكمز (Giemsa stain)، هذا مما أدى إلى فحص الكروموسومات ودراسة التشوهات الكروموسومية من خلال فحص (Human karyotype) والذي سنعرض عليه في نهاية الفصل).

وبعد دراسة Human karyotype للكروموسومات الإنسان تم تقسيم الكروموسومات الجسمية وترقيمها لتحمل الأرقام (من ١ إلى ٢٢) ليكون الكروموسوم رقم واحد هو أطولها ورقم اثنان أقصر من الرقم واحد (اذ أن هنالك علاقة عكسية بين الأرقام والطول) ولا تخضع لهذه القاعدة الكروموسومات الجنسية (X، Y) وكما هو موضح بالشكل (٢ - ١٤).



شكل (٢ - ١٤) أشكال وارقام الكروموسومات

نلاحظ بعد فحص الكروموسومات المصبوغة وجود مناطق غامقة وأخرى فاتحة أن هذه المناطق الغامقة تسمى بـ (heterochromatin) والتي تكون فيها تراكيز عالية من الدنا والبروتينات المهستون والتي تدعى بالكروماتين، أما المناطق الفاتحة فتحتوي تركيزاً أقل من الكروماتين وتدعى بـ (euchromatin).

أما بالنسبة إلى السنتروميير فإنه يتكون من معقد من البروتين والدنا وهو ضروري وله دور في الانعزال الكامل للكروموسومات. أظهرت الدراسات أن الكروموسومات الفاقدة للسنتروميير يكون انعزالها عشوائي أثناء انقسام الخلية وتفقدتها الخلية خلال هذه العملية، وقد تم تقسيم الكروموسومات على أساس موقع السنتروميير إلى التالي:

١- الكروموسومات ذات السنتروميير الوسطي (Metacentric Chromosomes):

تكون لهذه الكروموسومات السنتروميير في منتصفها بحيث تكون أطوال الأذرع متساوية، في الإنسان تكون الكروموسومات من ١ إلى ٣ من هذا النوع (شكل ٢ - ١٥).



شكل (٢ - ١٥) أنواع الكروموسومات

٢ - الكروموسومات ذات السنترومير فوق المنتصف (Submetacentric Chromosome):

تكون لهذه الكروموسومات السنترومير فوق منتصفها بحيث تقسم الكروموسوم إلى ذراع قصير وآخر طويل، في الإنسان تكون الكروموسومات من ٤ إلى ١٢ من هذا النوع (شكل ٢ - ١٥).

٣ - الكروموسومات الرأسية (Acrocentric Chromosomes):

تكون لهذه الكروموسومات السنترومير في الطرف العلوي بحيث تقسم الكروموسوم إلى ذراع قصير جداً وآخر طويل جداً، في الإنسان تكون الكروموسومات (١٣، ١٥، ٢١ و ٢٢) من هذا النوع (شكل ٢ - ١٥).

٤ - الكروموسومات الطرفية (Telocentric Chromosomes):

تكون لهذه الكروموسومات السنترومير في النهاية العلوية من الكروموسوم، ولا توجد مثل هذه الكروموسومات في الإنسان ولكنها وجدت في أنواع أخرى من الكائنات الحية مثل الفئران (شكل ٢ - ١٥).

وقد تم تصنيف الكروموسومات في الإنسان حسب (International System for human Cytogenetic Nomenclature- ISCN) وكما هو موضح في الجدول التالي (جدول ٢ - ١):

جدول (٢ - ١) تصنيف الكروموسومات في الإنسان حسب (ISCN)

الاسم	المجموعة	ارقام الكروموسومات	
Large Metacentric	A	٣،٢،١	١ -
Large Submetacentric	B	٥،٤	٢ -
Medium Submetacentric	C	X،١٢،١١،١٠،٩،٨،٧،٦	٣ -
Large Acrocentric	D	١٥،١٤،١٣	٤ -
Small Submetacentric	E	١٨،١٧،١٦	٥ -
Small Metacentric	F	٢٠،١٩	٦ -
Small Acrocentric	G	Y،٢٢،٢١	٧ -

التغيرات في الكروموسومات (Chromosomal Alterations):

يمكن أن تكون أما تغيرات في العدد (Numeric) أو تغيرات في التركيب (Structural).

١ - التغيرات في العدد (Numeric):

وتشمل الآتي:

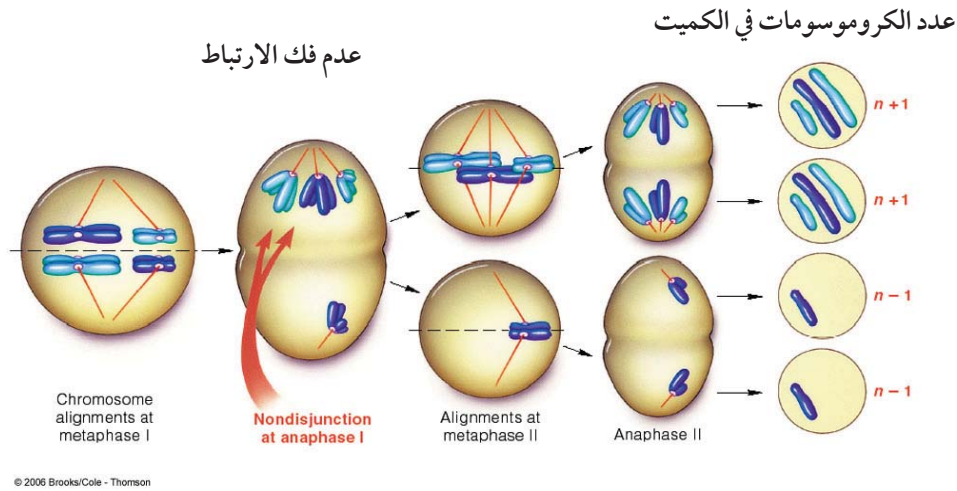
أ- الـ (Aneuploid) التغير في عدد الكروموسومات (إضافة أو نقصان):

ويحصل هذا عند انقسام الخلية الاختزالي (Meiosis) إذ لا ينفصل زوج الكروموسومات عن بعضهما البعض والذي يسمى بعدم فك الارتباط (Nondisjunction) (شكل ٢ - ١٦) بل يتجهها معا إلى خلية جنسية واحدة وتاركا الخلية الثانية خالية وبالتالي تتوقف الخلية الفارغة ولا تظهر فيها الصفات الجسدية، وهناك حالات عديدة وهي:

* وفي حالة الكروموسومات كبيرة الحجم يحدث الإجهاض التلقائي في مرحلة مبكرة من الحمل حيث يكون الجنين غير قابل للحياة بسبب الزيادة الكبيرة للمادة الوراثية في الجسم التي لا يستطيع الجسم تحملها.

* أما في حالة الكروموسومات الصغيرة، أي أن المادة الوراثية تكون قليلة فيمكن للمواليد أن تعيش لكن تظهر على الأفراد تشوهات خلقية وعقلية.

* وإذا حصل هذا الخلل أثناء الانقسام الاختزالي فإن النتيجة تكون حيواناً منوياً يحمل (٢٤) كروموسوم وآخر يحمل (٢٢) كروموسوم، فإذا لقح الحيوان المنوي الأول بويضة طبيعية (والتي تحوي ٢٣ كروموسوم) سيكون الناتج جنيناً يحوي على (٤٧) كروموسوم. أما إذا كان الحيوان المنوي الذي يلقيح البويضة الطبيعية يحمل (٢٢) كروموسوم عندها سيكون الناتج جنيناً يحوي على (٤٥) كروموسوم، وقد تحدث نفس العملية في حالة تلقيح حيوان منوي لبويضة تحمل زيادة أو نقصان في الكروموسومات.



شكل (٢ - ١٦) عدم فك الارتباط (Non disjunction)

* أما إذا حدث هذا الخلل أثناء الانقسام الغير مباشر، فإنه يسمى بعدم فك الارتباط بعد تكوين البويضة المخصبة (Post Zygote Non- disjunction) فتصبح خلايا الجنين خليطاً

أي تكون حاوية على نوعين من الخلايا المختلفة في العدد الكروموسومي وتعرف هذا الحالة بالحالة الفسيفسائية (Mosaic) ويحدث هذا الخلط في كروموسومات الفرد في بعض أنواع متلازمة تورنر المتعلقة بنقص أحد الكروموسومي (X)، أما في حالة طفل المصاب بالعتة المنغولي سيلاحظ وجود هذا الخلط، وقد لوحظ أن الأعراض المصاحبة لحالات الخلط تكون خفيفة وقل شدة من أعراض الإصابة بالحالة نفسها دون وجود الخلط.

ويشمل ال (Aneuploid) التغيرات في العدد بالنسبة لكل من الكروموسومات الجسمية والكروموسومات الجنسية وتكون على النحو التالي:

١ - أحادي الكروموسوم (نقص العدد في الكروموسومات) (Monosomy):

ويكون هذا النوع نتيجة عدم فك الارتباط في الانقسام الاختزالي في الخلايا الجنسية حيث يكون العدد الكلي للكروموسومات الجنين (٤٥) كروموسوم بدلاً عن (٤٦) كروموسوم. وقد يكون هذا النقص في الكروموسومات الجسمية والكروموسومات الجنسية، ولكن معظم هذه الأجنة قد تجهض تلقائياً نظراً لغياب جزء من المادة الوراثية لأن جميع الصفات المتنحية سوف تظهر نتيجة لغياب السيادة وذلك لنقص الكروموسوم الشقيق فيكون الجنين غير قابل على الحياة في معظم الحالات.

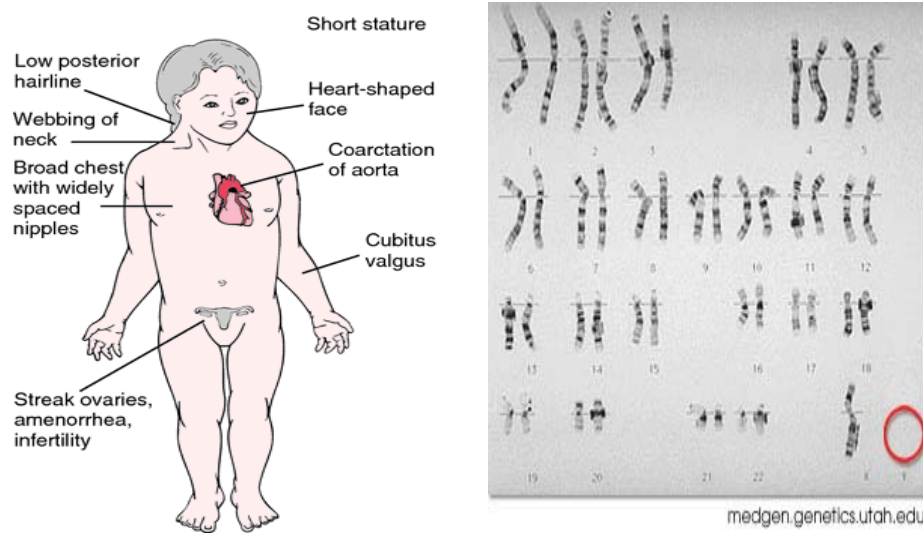
تختلف شدة التشوهات الوراثية وتأثيرها على الفرد بحسب الكروموسوم المفقود من حيث حجمه، أهميته ووظيفته. ولكن لحد الآن لا يوجد علاج لهذه التشوهات وذلك لإصابة كل خلية في الجسم. وفي الغالب يصاب الطفل بالتخلف العقلي وتعتبر هذه التشوهات ذات صفات خطيرة على الطفل إذا ما تمت ولادته. لذا ينصح الأطباء في الغرب بالإجهاض في بعض الحالات.

ومن الأمثلة لحالات أحادي الكروموسوم:

متلازمة تيرنر (Turners Syndrome- XO):

أكثر الأنواع شيوعاً هذه المتلازمة وهي النوع الوحيد الذي يمكن أن يعيش من حالات النقص في عدد الكروموسومات، إذ تحوي كل خلية من خلايا جسم المولود على

(٤٥) كروموسوم بدلاً عن (٤٦) كروموسوم وذلك لغياب كروموسوم (X) واحد. وتظهر هذه المتلازمة بمعدل (٢٥٠٠ / ١) إلى (٥٠٠٠ / ١) من الإناث المولودات، إلا أن الإجهاض التلقائي يحدث في أكثر من (٩٠٪) من الحالات. كما أن الإناث المصابات يكن عقيمات حيث تفقد فيهن المبايض، وتكون البنت المصابة قصيرة القامة مع رقبة مثنية وصدر ضيق كالدرع (شكل ٢ - ١٧)، وذات صفات جنسية ثانوية غير متكاملة، وفي الغالب لا يصاحب هذه المتلازمة تخلف عقلي وهنالك حالات يكون التغير الكروموسومي فيها خليطاً أو موزايكياً كما ذكرنا سابقاً.



شكل (٢ - ١٧) متلازمة تيرنر (Turners Syndrome- XO)

٢ - زيادة العدد الكروموسومي (ثلاثي الكروموسومات) (Trisomy):

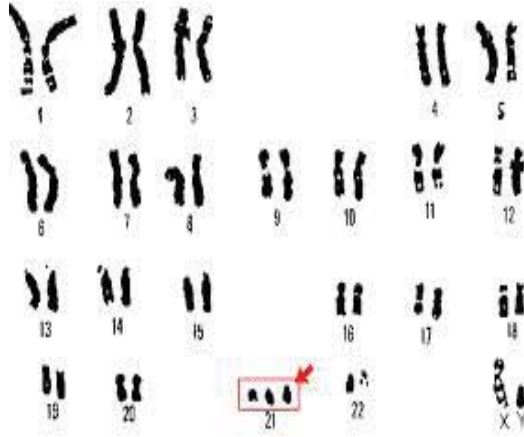
أن هذا النوع من التشوهات يعتبر من أهم أنواع التشوهات الكروموسومية، إذ إن الطفل يكون قابلاً للحياة ولكن قد يكون مصاباً بتشوه خلقي أو عقلي. ومن أهم الحالات الإصابة هي: ثلاثي الكروموسوم (٢١، ١٨، ١٣). والسبب في هذا النوع هو عدم فك الارتباط في الانقسام الاختزالي في الخلايا الجنسية (والذي سبق شرحه) وينتج عن ذلك جنين يحمل (٤٧) كروموسوم بدلاً عن (٤٦) كروموسوم.

وفيما يلي شرح مفصل لثلاثي الكروموسوم (١٣، ١٨، ٢١):

أ - العته المنغولي (متلازمة دارون) (Down Syndrom):

من أكثر الأنواع واشهرها والتي توضح العلاقة في زيادة عدد الكروموسومات وظهور الأعراض المرضية، ويعد أول مرض الأول من الأمراض التي اكتشفت نتيجة التغير الحاصل في عدد الكروموسومات في الإنسان.

ويظهر هذا المرض نتيجة تكرار الكروموسوم الجسمي رقم (٢١) فيصبح عدد الكروموسومات في الخلية (٤٧)، لذا يعرف بثلاثي الكروموسوم (٢١)، حيث إن جميع الكروموسومات تكون بحالة زوجية. وكما يمكن أن يظهر المرض أيضًا عند انتقال الذراع الطويلة للكروموسوم (٢١) إلى كروموسوم آخر من المجموعة نفسها مثل (٢٢، ٢١) أو الكروموسومات (١٣، ١٤، ١٥) والذي يسبب زيادة في المادة الكروموسومية في الجسم والذي سيكون له نفس التأثير وظهور الأعراض المرضية، وتكون نسبة حدوث المرض (١ حالة لكل ٧٠٠ مولود حي في جميع انحاء العالم، ويتميز المرضى بالليونة، قصر القامة، ثنية في العين وبروز اللسان من الفم (شكل ٢ - ١٨)، فضلاً عن اليد تكون صغيرة مع ظهور خط سيامي في راحة اليد وتكون قدراتهم العقلية منخفضة ولكن يمكن تدريبهم على بعض المهارات.



شكل (٢ - ١٨) العته المنغولي (متلازمة دارون)

ب - متلازمة ادوارد (Edwards Syndrome):

سمي هذا المرض نسبة إلى مكتشفه، وتبلغ نسبة الإصابة به (١/٣٠٠٠) من بين المواليد الأحياء، إلا إنها قد تمون أعلى من ذلك بكثير في الأجنة، ولكن حوالى (٩٥ ٪) من اجنة المصابة بها تجهض تلقائيا ويرجع السبب في هذه المتلازمة إلى عدم فك الارتباط في الانقسام الاختزالي (١ أو ٢) للكروموسوم (١٨) في الخلايا التناسلية لاحد الآباء، بحيث ينتج الكروموسوم الزائد، وقد يحدث ذلك في حالات نادرة، نتيجة الانتقال الكروموسومي في الآباء.

إن أعراض الإصابة هي انخفاض في الوزن عند الولادة، ظهور تشوهات متعددة على المولود المصاب، تشمل الشكل المميز للجمجمة، الذقن الصغير، مؤخرة الرأس البارزة، والأذن المنخفضة المستوى والمشوهة، كما يكون الفك الأسفل صغيرا (small receding lower jaw) وتكون الشفة العليا مشقوقة (harelip) وكذلك سقف الحلق (cleft palate). كما أن اليد تكون مضمومة مع تشابك اصبعي السبابة والاصبع الخامس، تكون الأقدام معوجة وعظمة القص قصيرة (شكل ٢ - ١٩)، تتميز أعضاء الجسم المختلفة، ولا سيما القلب والكليتين بنقص في التكوين وتشوهات خلقية، إذ يموت حوالى (٣٠ ٪) من المواليد خلال شهر الولادة، ولا يعيش أكثر من (١٠ ٪) إلى مابعد السنة الأولى من العمر، ويكون النمو الجسماني والعقلي بطيئا جدًا في معظم الأطفال المصابين. وهذه الحالة نادرة في الأطفال، كما أن خطورة الأعراض تؤدي إلى الوفاة مبكرا، فكما قلنا أن معظم حالات الوفاة تحدث خلال الثلاثة اشهر الأولى من الولادة، ولكن بعض المصابين قد يعيش للعمر خمس سنوات ويكون مصابا بالتخلف العقلي.

تظهر هذه الحالة بين الإناث بمعدل اكبر بكثير منها بين الذكور لسبب غير معروف، كما يبدو أن هنالك علاقة طردية بين معدل ظهور هذه الحالة وبين عمر الأم وتوجد في بعض الأحيان حالات موزايقية خليط لهذه المتلازمة، كما أن هنالك زيادة في احتمال التكرار في هذه العائلات حيث تكون امكانية ظهور هذه المتلازمة في نسل الآباء الذين انجبوا طفلا بهذه المتلازمة حوالى (١، ٢ ٪) عند التشخيص المبكر في السائل الأمينوسي أثناء الحمل.



شكل (٢ - ١٩) متلازمة إدوارد

ج - متلازمة باتو (Patau Syndrome):

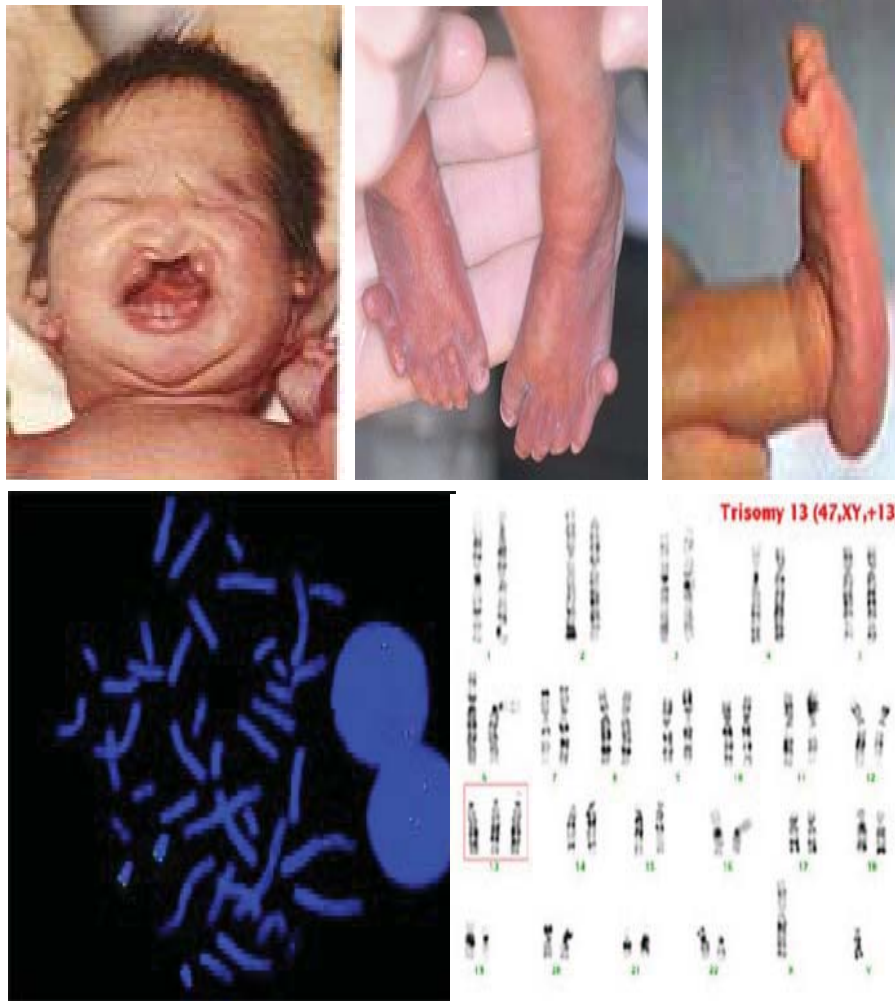
هذه المتلازمة من التشوهات النادرة وتصل نسبة حدوث الإصابة بين المواليد الأحياء (١/٥٠٠٠)، وترتفع نسبة الإصابة كلما تقدمت الأم في العمر عند الحمل، ويرجع السبب في هذا إلى عدم فك الارتباط في الانقسام الاختزالي (١ أو ٢) للكروموسوم (١٣) في الخلايا التناسلية لأحد الآباء، وبذا يحصل الطفل على كروموسوم (١٣) زائد، وغالبا ما تحصل هذه الحالة كظفرة ولكن في حوالي (٢٠ ٪) من الحالات ترجع الإصابة إلى أن أحد الآباء يحمل انتقالا كروموسوميا، كما أن حوالي (٥ ٪) من الحالات تكون في صورة موزايكية مخففة الأعراض، أما نسبة التكرار في هذه العائلات فقد يصل احتمال ظهور الإصابة في نسل الآباء المتجبة للأطفال المصابين بهذه المتلازمة، إلى أقل من (١ ٪)، إلا إذا كان هنالك انتقال كروموسومي متوازن في أحد الآباء حيث تزيد هذه النسبة زيادة كبيرة.

أما الأعراض فتشمل ما يلي:

تشوهات خلقية متعددة عند الولادة، منها: كبر حجم الدماغ الأمامي (holoprosencephaly) غير الطبيعي، ونقص في تكوين فروة الرأس، ووجود ثنيات

جلدية متعددة في منطقة الرقبة من الخلف ثم هنالك الانشقاق في الشفة وسقف الحلق (cleft lip and palate) بدرجة كبيرة مما يؤدي إلى تشوه شديد في الوجه (Dysmorphic Features) وتكون العيون صغيرة (Micropthalmia) ، إلى جانب تشوهات الأذن.

كما يلاحظ أن يد الطفل تكون مضمومة بشدة وزيادة عدد الاصابع على خمسة (Polydactyly) وتوجد تشوهات شديدة في الاكف والأقدام وتكون كعوب القدم بارزة (شكل ٢ - ٢٠) إلى جانب تشوهات في الأعضاء الداخلية كالقلب والكلى مع عدم نزول



شكل (٢ - ٢٠) متلازمة باتو

أو إخفاء الخصيتين (Undescended testes) في الذكور، ويصحب أمراض القلب الناشئة عن عيوب خلقية وفي الغلب يموت الطفل بعد ساعات أو أيام قليلة من الولادة، فقد وجد أن حوالي (٥٠٪) من الأطفال يموتون قبل شهر الولادة، كما أن حوالي (١٥٪) من المواليد يبقى بعد السنة الأولى من العمر، ومن الملاحظ هنا فإن الفحص الوراثي الكروموسومي يعد ضرورة لكل حالات ثلاثية الكروموسومات (٢١، ١٨، ١٣)، وحيث إن هذه الحالات مرتبطة طردياً بعمر الأم لذا ينصح الأطباء بإجراء الفحوص الوراثي أثناء الحمل (Prenatal Diagnosis) إذا كانت سن الحامل أكثر من ٣٥ سنة. وفي حالة ظهور هذا الخلل في أحد الأبناء سابقاً وعليه فانه في البلاد الغربية تعطي للأم حق الخيار في اسقاط جنينها.

٣ - الزيادة في عدد الكروموسومات الجنسية:

تحدث الزيادة في الكروموسومات الجنسية (X، Y) ويحدث نتيجة عدم فك الارتباط أثناء الانقسام الاختزالي (Meiotic Non-disjunction). ولكن في معظم هذه التشوهات الوراثية الناتجة من ثلث الكروموسومات الجنسية لا ينجم عنها تشوهات خلقية شديدة في الجنين ولا عند الولادة، وبعضها قد لا يكتشف من الأعراض الظاهرية إلا عند إجراء فحوص الوراثة أثناء الفحص عن سبب عدم الإنجاب (Infertility)، وتشمل الآتي:

أ- متلازمة كلنفلتر (XXY- 47 Kline Filter Syndrom):

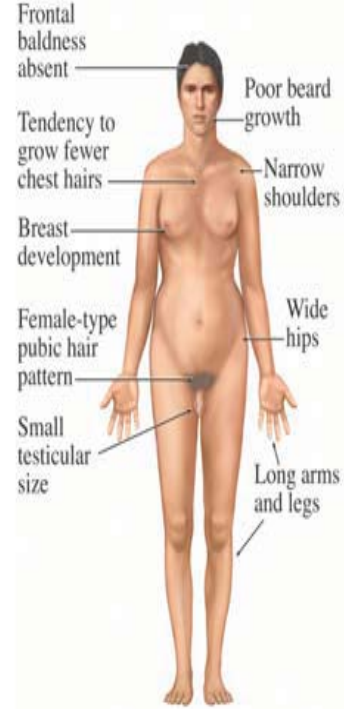
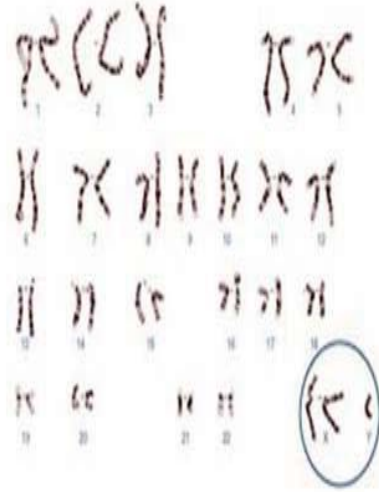
إن سبب هذه المتلازمة هو زيادة كروموسوم (X) في الذكور، ومعظم هذه الأمراض لا تشخص في الطفولة ولكن يمكن أعراض الإصابة في الفرد البالغ جنسياً أثناء إجراء فحوص العقم، لأن هذه المتلازمة تعد من أكثر أسباب ضمور الغدد التناسلية والعقم في الذكور وتكون الخصيتان صغيرتين جداً من حيث الحجم، كما تفشل في إفراز المعدل الطبيعي من هرمون الذكورة (Testosterone)، لذا يؤدي ذلك إلى ضعف ظهور الصفات الجنسية الثانوية، وتضخم الثدي (gynecomastia)، وتكون الأطراف طويلة منذ مراحل الطفولة المبكرة (شكل ٢ - ٢١)، ونسبة المناطق العلوية للمناطق السفلية للجسم منخفضة بشكل غير طبيعي وزيادة التعرض للسمنة ومسامية وتخلخل العظام، كما يكون الفرد معرض

للإصابة بمرض البول السكري، ويمكن باعطائه هرمون الذكورة (Testosterone)، أن يحدث تحسن في ظهور الصفات الجنسية الثانوية (Secondary Sexual Charecters)، ولكن دون حدوث أي تحسن في العقم، إذ لا يوجد له علاج إلا في الحالات الموزايقية (Mosaicism) التي قد يحدث فيها تكوين جزئي للحيوانات المنوية.

كما أن معدل الذكاء (IQ) قد يكون أقل من المعدل الطبيعي قليلاً، وفي حوالي (٦٠٪) من الحالات يكون مصدر الكروموسوم (X) الزائد هو الأم حيث يمكن أن ينتج الكروموسوم الزائد نتيجة عدم فك الارتباط في الانقسام الاختزالي الأول أو الثاني في الأم، ولكن قد يكون مصدره الأب في حوالي (٤٠٪) منها. في هذه الحالة لا يحدث ذلك إلا في الانقسام الاختزالي الأول، حيث ينتج حيوان منوي (XY) ويعتقد أن نسبة تكرار الإصابة في النسل من انجبوا فرداً بهذه المتلازمة تكون مثل النسبة العامة للمجتمع بدون زيادة.

التشخيص:

- تختلف الأعراض من حالة لأخرى، وقد لا تكون الحالة واضحة حتى البلوغ واكتشاف العقم ثم البحث عن المسبب.
- يعتمد التشخيص على الصورة الكروموسومية وليس الأعراض الظاهرة، حيث يكون هناك زيادة في عدد الكروموسومات الجنسية، حيث تكون ثلاثة بدلاً عن اثنين (XXY) - (٤٧).
- نقص في عدد الحيوانات المنوية (sperm count).
- يكون هناك تغيرات في الهرمونات الجنسية.
- نقص في نسبة هرمون الذكورة (-) التستسترون (serum testosterone).
- زيادة هرمون (serum luteinizing hormone).
- زيادة هرمون (serum follicle stimulating hormone).



شكل (٢ - ٢١) متلازمة كلنفلتر

العلاج:

- لا يوجد علاج شافي للحالة، فالعيب خلقي مؤثر في جميع الخلايا في الجسم.
- لا يوجد علاج للعقم في هذه الحالة.
- يمكن علاج الأعراض المرضية المصاحبة وخاصة أعراض تأخر العلامات الجنسية الثانوية
 - الشعر - الصوت، من خلال استعمال هرمون الذكورة (Testosterone therapy)، وعادة ما يتم البدء به في عمر ١٢ سنة.
- زيادة حجم الثديين يمكن علاجها من خلال الجراحة التجميلية.
- علاج الحالة النفسية للمريض.

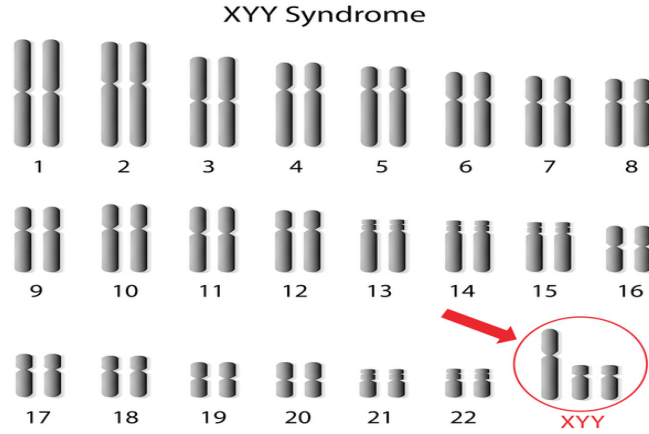
ب- متلازمة جاكوب (XYY- 47 Jacob Syndrome):

إن معدل حدوث الإصابة بهذا المرض تكون (١/١٠٠٠) من المواليد الذكور. وتنشأ هذه المتلازمة عند إنتاج حيوان منوي يحوي على (YY) (شكل ٢ - ٢٢) في الانقسام الاختزالي الثاني للأب. أو نتيجة عدم انفصال الكروموسوم (Y) بعد الإخصاب.

لا توجد أعراض محددة لهذه المتلازمة، إذ يكون الشخص طبيعيًا في شكله تمامًا ولكن قد يتميز بالطول الزائد، وتكون نسبة أجزاء الجسم طبيعية، إلا أن معدل الذكاء قد يكون منخفضًا بمعدل (١٠ - ١٥) درجة من الطبيعي، كما يمكن أن يتميز الفرد المصاب بسلوك عدواني (Aggressive Behavior)، وتعد هذه أول مرة يتم فيها الربط بين السلوك الاجتماعي والتركيب الوراثي وبالتحديد الكروموسومات في الإنسان، ولا يبدو أن هنالك علاقة بين عمر الآباء عند الحمل ومعدل الإصابة، كما لوحظ ارتفاع نسبة ظهور هذه المتلازمة بين الذكور في السجون الخاصة بالأفراد ذوي التخلف العقلي (٢٠/١٠٠٠)، وبين الرجال المتخلفين عقليا (٣/١٠٠).

47,XYY syndrome karyotype

×



(شكل ٢ - ٢٢) التحليل الوراثي لمتلازمة جاكوب

ج- متلازمة تعدد كروموسوم (XXXXX، 49XXXXX - XXXX، 48 - XXX(47-X):

يكون معدل حدوث هذه الحالة بنسبة (١/١٠٠٠٠)، وتزداد النسبة مع تقدم عمر الأم الحامل، تنشأ كروموسومات (X) الزائدة، نتيجة لعدم انفصال الاختزالي في الامهات في الدور الأول أو الثاني، بينما قد تنتج لعدم الانفصال في الدور الميوزي الثاني في الآباء الذكور، وقد وجدت هذه الحالة في حوالي (١٪) من جميع الإناث المتخلفات عقليا، كما تزداد حدة التخلف العقلي بزيادة جرعة كروموسوم (X) وتشكو الإناث البالغات من عدم انتظام دورة الطمث ولكن يكون حوالي ثلاثة ارباع الإناث المصابات خصبة، كما يكون نصف نسلهن عادة طبيعياً، ولا يزيد احتمال تكرار الإصابة على النسبة العامة للمجتمع.

ب- تعدد المجموعة الكروموسومية (Polyploid):

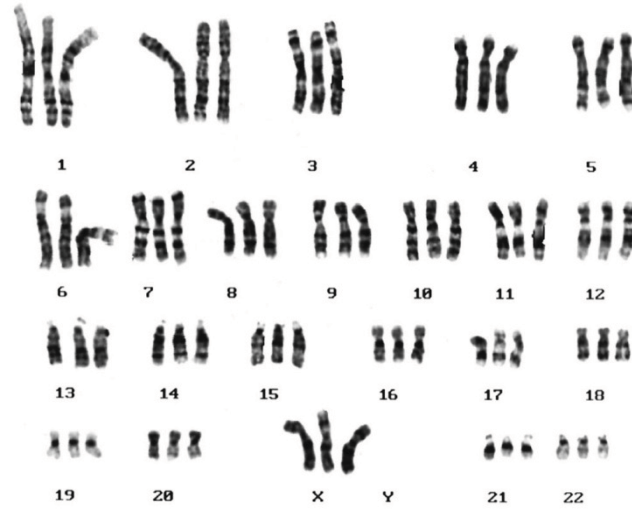
يحدث الخلل هنا في عدد الكروموسومات في المجموعة الكروموسومية فيتضاعف عدد كل الكروموسومات في المجموعة مقارنة بالعدد في المجموعة الطبيعية، والسبب في ذلك يرجع إلى خلل في الانقسام الاختزالي، أحداث تحصل أثناء عملية الإخصاب أو خطأ في الانقسام الخيطي. ويكون على نوعان أما متعدد ثلاثي المجموعة الكروموسومية او متعدد رباعي المجموعة الكروموسومية.

أ- متعدد ثلاثي المجموعة الكروموسومية (Triploidy):

ويحدث عندما تكون ثلاث مجاميع من الكروموسومات (أي أن عدد الكروموسومات = ٦٩ كما في الشكل ٢ - ٢٣)، تحدث ثلاثية المجموعة الكروموسومية في حوالي (٢٪) من جميع حالات الحمل، ولكن في الغالب يؤدي إلى الإجهاض التلقائي المبكر (Early Spontaneous Abortion) لجميع الحالات تقريبا، ونادراً ما يستكمل الحمل إلى الولادة بمولود حي، يتميز الأطفال المصابون والمولودون حديثا بانخفاض كبير في الوزن عند الولادة، وصغر الحجم الملحوظ وعدم التناسب بين حجم الجسم وحجم الرأس، وظهور تشوهات خلقية متعددة، وكبر حجم المشيمة.

تنشأ المجموعة الكروموسومية الزائدة، في معظم الأحيان من الأب، بحيث تظهر في حوالي (٦٦٪) من الحالات، نتيجة للإخصاب بحيوانين منويين أحاديي المجموعة

الكروموسومية. ويكون حوالي (٦٠ ٪) من المواليد ذكورًا، بتركيب (XXY) ومعظم الباقي إناثًا بتركيب (XXX).



شكل (٢ - ٢٣) التحليل الوراثي لمتعدد ثلاثي المجموعة الكروموسومية

ب- متعدد رباعي المجموعة الكروموسومية (Tetraploidy):

ويحدث عندما تكون اربع مجاميع من الكروموسومات (أي أن عدد الكروموسومات = ٩٢)، يحدث متعدد رباعي المجموعة الكروموسومية في حوالي (٥ ٪) من جميع حالات الحمل، ولكن في الغالب يؤدي إلى الإجهاض التلقائي المبكر لجميع الحالات تقريبًا، ونادرًا ما يستكمل الحمل إلى الولادة بمولود حي، وربما يكون السبب هو فشل في انقسام السايטوبلازم في الخلية (Cytokinesis) في الانقسام الخيطي الأول.

٢ - التغيرات في التركيب (Structural):

تحدث هذه التغيرات نتيجة حدوث تغيرات في الكروموسومات والذي ينتج عن كسر في الكروموسوم ومن ثم ما يتبعه من فقد لهذا الكسر أو إعادة ترتيب، مع عدم حدوث تغيير في عدد الكروموسومات، انما التغير يكون في شكل الكروموسوم وترتيبه.

وتشمل هذه التغيرات التالي:

١ - الانتقال (Translocation):

يحدث الانتقال عندما ينفصل جزء من الكروموسوم وينتقل إلى كروموسوم آخر ويرتبط معه وفي بعض الأحيان يحدث الانتقال المتبادل عندما يتم التبادل بين قطعتين تتبعان لزوجين من الكروموسومات المختلفة، وقد لا يؤدي هذا الانتقال إلى فقد في المادة الوراثية، إذ إن جميع المادة الوراثية تكون موجودة ولا يظهر على مثل هؤلاء الأشخاص أي خلل أو تشوه ظاهري. إلا أن ذريتهم قد تتعرض لظهور بعض التشوهات بسبب التوزيع غير العادل لأجزاء الكروموسومات المنتقلة أثناء الانقسام الاختزالي وتكوين الكميئات، بحيث ينتج كميت يحوي على للكروموسومات مضاعفة، ويسمى الأشخاص الذين يعانون من هذه الحالة بحاملي الانتقال الكروموسومي المتوازن (Balanced Chromosomal Translocation).

توجد ثلاث أنواع رئيسية، وهي:

١ - الانتقال المتبادل (Reciprocal Translocation).

٢ - الانتقال السنتروميري (Centric Fusion (Rebertsonian).

٣ - الانتقال غير المتبادل (البسيط) (Interstitial Simple).

وفيما يلي شرح لحالتين الأولى والثانية:

أولاً: في حالة الانتقال المتبادل (Reciprocal Translocation):

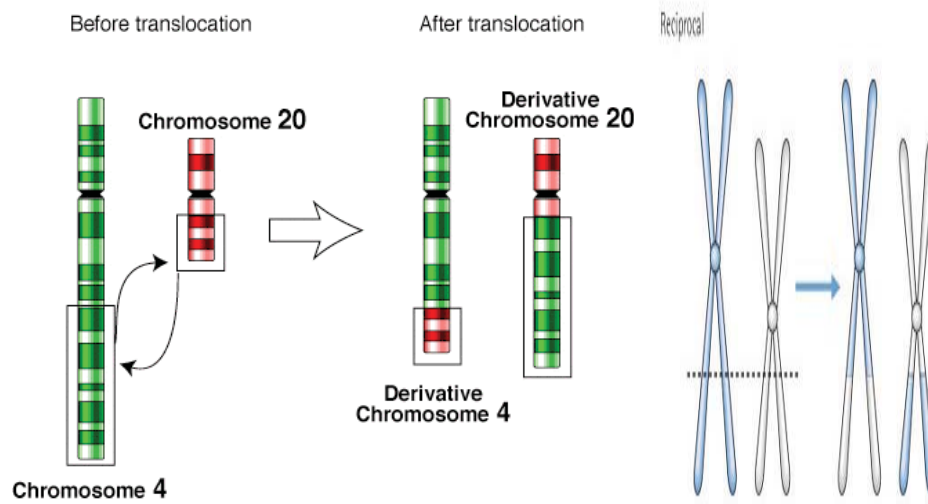
إن ما يحدث هنا هو تبادل قطع كروموسومية بين الكروموسومات الغير متناظرة، وتتطلب هذه العملية حدوث كسر في كل من الكروموسومين المشتركين في الانتقال، ومن ثم انتقال جزء من الذراع المكسور من الكروموسوم الأول والتحامه مع نهاية الكسر في الكروموسوم الثاني، وفي نفس الوقت يتم انتقالا لقطعة المكسورة من الكروموسوم الثاني والتحامها بنهاية الكروموسوم الأول (كما هو موضح بالشكل

٢ - ٢٤). يؤدي الانتقال بصفة عادية إلى تغيير في المجاميع المرتبطة وظهور مجاميع مرتبطة جديدة، نتيجة لإضافة تتابعات جينية والموجودة على القطعة المتقلة ولا يترتب على هذا الانتقال في الشخص أي زيادة أو نقصان في كمية الدنا، ويكون الشخص طبيعياً ولا تظهر عليه أي أعراض مرضية حيث يقال أنه يحمل انتقال متوازن (Carrier of Balanced Translocation). ويتم الكشف عن هذا الانتقال عن طريق اختبار (FISH) والذي يوضح انتقال القطع بين الكروموسومات المختلفة ويكون عدد الكروموسومات ثابت (٤٦ كروموسوم).

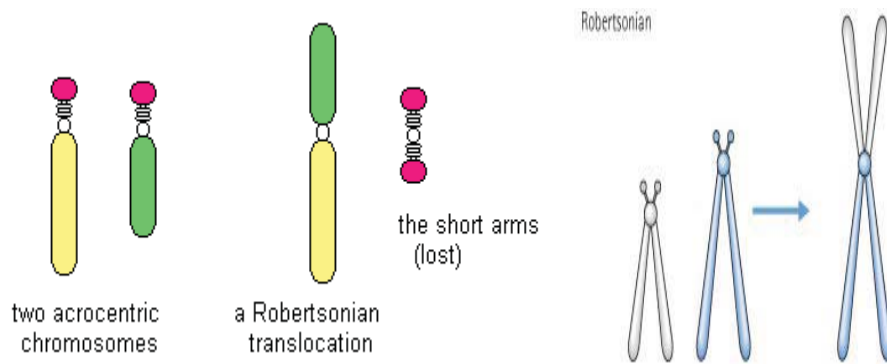
ثانياً: في حالة الانتقال السنترومي (Centric Fusion (Rebertsonian):

وهو نوع خاص من الانتقال يعرف بانتقال روبرتسوني (Rebertsonian Translocation)، سمي بهذا الاسم نسبة للعالم الذي إكتشفه (و.ر.ب. روبرتسون). ويحدث هذا النوع من الانتقال في الكروموسومات (١٣ و ١٤ و ١٥ و ٢١ و ٢٢).

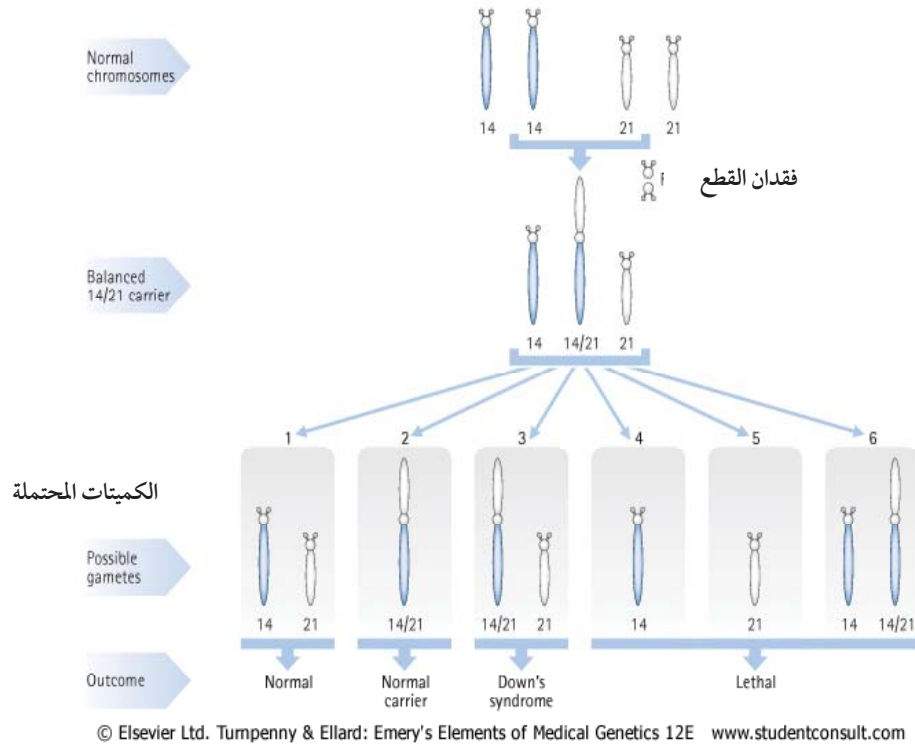
حيث ينتقل كروموسوم كامل إلى كروموسوم آخر وينتج عنه كروموسومين ملتصقان (شكل ٢ - ٢٥) لا ينفصلان خلال تكوين الكميّتين ويتسبب ذلك في مضاعفة الكروموسوم عند تكوين الكميّتين وقد ينجم عن ذلك ثلاثية تحوي على ثلاث نسخ من أحد الكروموسومين، أحدهما ملتصق بكروموسوم آخر. وفي الواقع هنالك حوالي (٣ إلى ٤٪) من حالات متلازمة داون تكون ناجمة عن حدوث هذه الانتقالات. والخطورة تكمن في أن الفرد ينتج ارتباطات غير متوازنة كروموسوميا نتيجة لاحتواء بعض الارتباطات على تكرار أو نقص مما يؤدي إلى ظهور أعراض مرضية وتشوهات خلقية في الذرية القادمة. حيث إن العملية الرئيسية لولادة الجنين الذي يكون مصاباً بمتلازمة داون هو أن يرث اثنين من الكروموسومات العادية رقم (٢١) واحد من كل من الوالدين فضلاً عن كروموسوم آخر منتقل كروموسوم رقم (٢١)، وكما أظهرت حالات سريرية أخرى توضح انتقال روبرتسون. وكما هو موضح في الشكل (٢ - ٢٦).



شكل (٢ - ٢٤) الانتقال المتبادل



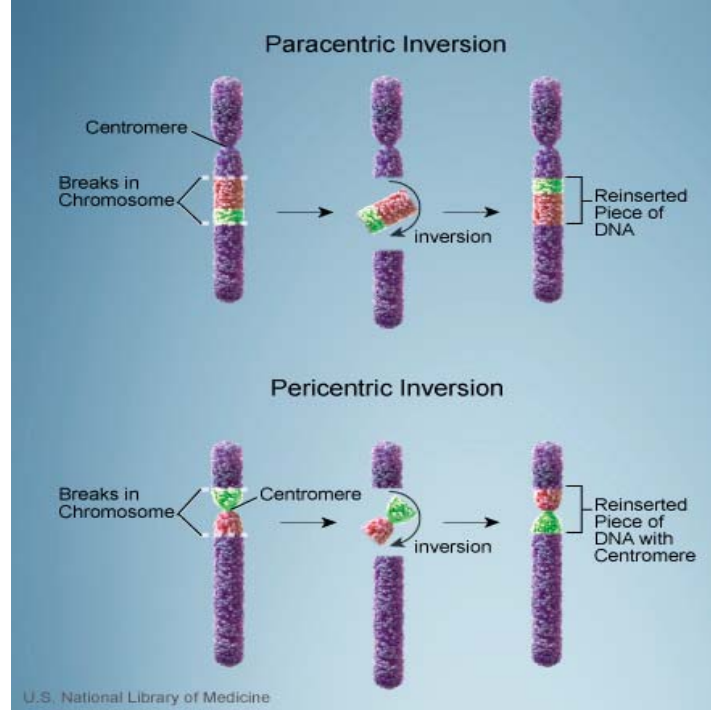
(شكل ٢ - ٢٥) الانتقال السنتروميري (Robertsonian Fusion) (Centric Fusion)



شكل (٢ - ٢٦) يوضح انتقال روبرتسون في متلازمة داون

٢ - الانقلاب (Inversion):

ويقصد بالانقلاب هو أن تدور قطعة كروموسومية في مكانها (١٨٠) درجة (شكل ٢ - ٢٧)، بحيث إن ترتيب الجينات الطولي يصبح معكوساً بالنسبة للترتيب الطولي الأصلي ويعاد إحلالها بنفس الكروموسوم بحيث ينعكس ترتيب الجينات. وقد تؤدي هذه الحالة إلى بعض التشوهات الوظيفية والمظهرية والعقلية والناجمة عن التغير الحاصل في عمل الجينات المتغير مواقعها، وتعد الانقلابات من أكثر التغيرات الكروموسومية حدوثاً في الكائنات الحية الراقية بصفة عامة، ولكن في كثير من الحالات لا ينجم عن هذا الخلل خطورة تذكر نظراً لعدم وجود زيادة أو نقصان في المادة الوراثية. ولكن (٥٠٪) من المصابين بهذا النوع من التشوه يصبحون عرضة لإنجاب أطفال مصابين بعاهات نتيجة للحذف أو المضاعفة في الكروموسومات عند تكوين الجنين وينصح المصابون بالانقلاب بإجراء فحوصات قبل الولادة لتأكد من سلامة الجنين.



شكل (٢ - ٢٧) الانقلاب وأنواعه

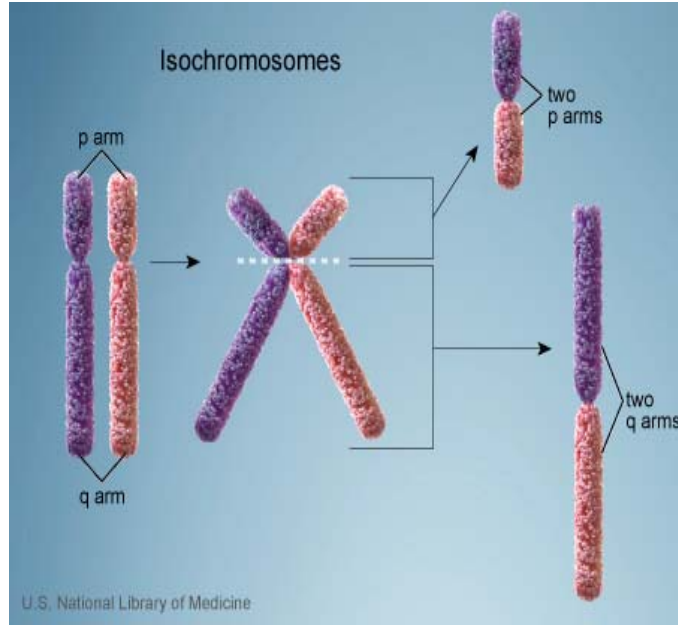
وتنقسم الانقلابات بحسب المنطقة المحصورة بين نقطتي الكسر إلى نوعين وهما:

أ- انقلاب طرفي السنترومير (**Paracentric Inversion**) وهنا تقتصر نقطتي الكسر على أحد الأذرع الكروموسومية فقط دون الأخرى، ويعني ذلك أن القطعة المكسورة لن تشمل السنترومير (كما هو موضح في الشكل أعلاه)، ويعد هذا النوع من أكثر الأنواع شيوعاً في الكائنات الراقية.

ب- الانقلاب الوسطي (**Pericentric Inversion**) والذي يشمل منطقة السنترومير، بحيث تكون إحدى نقطتي الكسر على إحدى الأذرع الكروموسومية، وتكون النقطة الأخرى على الذراع الآخر، وبذلك تكون منطقة السنترومير ضمن القطعة المقلوبة (كما هو موضح في الشكل أعلاه).

٣ - الكروموسومات المتماثلة (Isochromosomes):

في هذا التغيير ينقسم السنترومير افقيا بحيث ترتبط كل من الأذرع القصيرة مع بعضها ووالأذرع الطويلة مع بعضها وكما هو موضح في شكل (٢ - ٢٨).



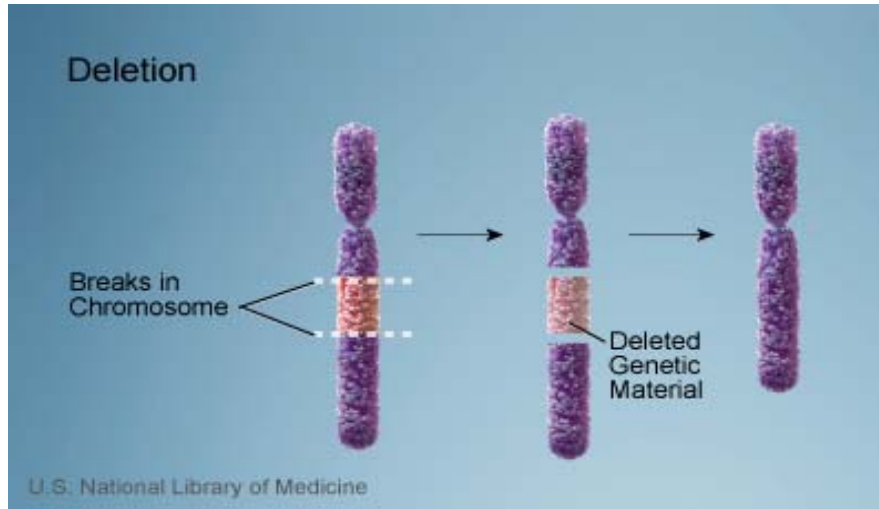
شكل (٢ - ٢٨) الكروموسومات المتماثلة

٤ - الحذف (Deletion):

في هذا التعبير يحدث فقد في المادة الكروموسومية والتي تؤدي إلى فقد عدد من الجينات وكما هو موضح في الشكل (٢ - ٢٩).

في الإنسان تكون حالات الحذف الكروموسومي متنوعة، وقد وجد أن كل حالة من هذه الحالات تكون مصاحبة بمجموعة من الأعراض. فإذا كان فقد أم حذف قطعة كروموسومية عن الكروموسوم، وكانت القطعة المنفصلة لا تحوي على السنترومير، فإن مصيرها سيكون التلاشي من الجينوم وذلك لعدم قدرتها على الحركة

المنتظمة أثناء الانقسام الخلوي، فضلاً عن فقدان القدرة على الارتباط بخيوط المغزل وبالتالي لا تتحرك مع باقي الكروموسومات إلى قطبي الخلية أثناء الدور الانفصالي (Anaphase) وتبقى مقيدة (Lagging) في المستوى الاستوائي في الخلية، وتفقد القدرة على الدخول إلى النواتين الجديدتين، وعادة فإنها تتلاشى تماماً بعد انقسام خلوي واحد أو انقسامين.



شكل (٢ - ٢٩) الحذف الكروموسومي

أما إذا كانت القطعة المفصولة حاوية على السنترومير، فيمكن اعتبارها كروموسوماً غير كامل، حيث سيوجه السنترومير حركتها أثناء الانقسام، وسيكون هذا الكروموسوم طبعاً ناقصاً للمعلومات الوراثية.

ولقد وجد أن اقصر نقص كروموسومي يمكن متابعته مجهرياً لا يقل طوله عن (4×10^3) من أزواج القواعد النروجينية، مما يعني أن المنطقة المفقودة قد تحوي على عدد كبير من الجينات وهذا ما يؤثر على حيوية الفرد وبقائه، وإذا كان الفرد قادراً على الحياة على الرغم من وجود هذا النقص فقد يعاني من تشوهات خلقية أو تخلف عقلي.

إن الحذف الكروموسومي يكون على أنواع وهي:

١ - الحذف الطرفي (Terminal Deletion):

يحدث هذا النوع من الحذف الكروموسومي كسر واحد من الأذرع الكروموسومية، ومن ثم فقد هذه القطعة، ويتم التئام النهاية الكروموسومية، لكن مثل هذا النوع من النقصان نادر الحدوث.

٢ - الحذف الوسطي (Interstitial Deletion):

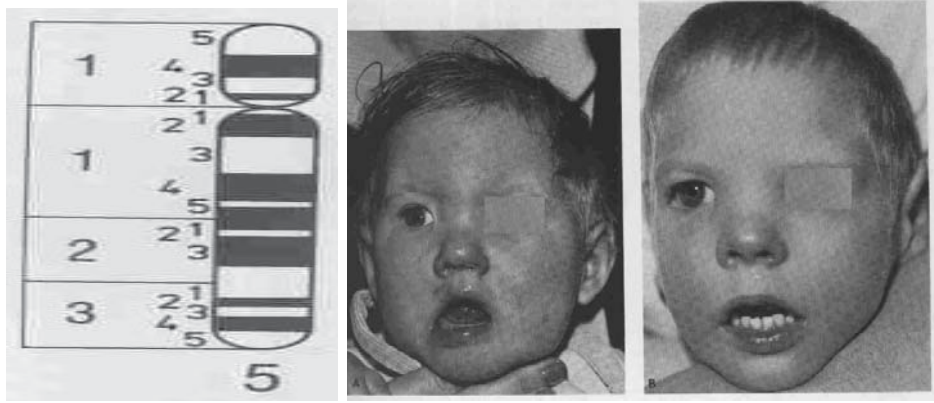
إن هذا النوع الأكثر شيوعاً، إذ ينشأ من حدوث كسرين في نقطتين داخليتين على إحدى الأذرع الكروموسومية، ومن ثم يتم حذف القطعة بين النقطتين، ثم تلتحم النهايات المكسورة، فمثلاً لوحظ أن نقص جزء من الذراع القصيرة لـ كروموسوم (X) يؤدي إلى ظهور مجموعة أعراض تيرنر (Turner Syndrome) السالفة الذكر مع أن الكروموسوم موجود، إلا أن فقد جزء من الذراع الطويلة لكروموسوم (X) يؤدي إلى ظهور مجموعة أعراض تشبه بعض الشئ مجموعة تيرنر ولكن تكون قامة الأفراد الحاملة لهذا النقص الكروموسومي الأخير طبيعية ولو أن العدد التناسلية تكون مختزلة (vestigial) وبالتالي يعانون من العقم. أما حدوث نقص في أجزاء من كروموسوم (Y) فلا يؤدي إلى أعراض مرضية ولعل ذلك يرجع إلى أن كروموسوم (Y) يكون خاملاً (inert) نسبياً من الناحية الوراثية.

وهناك أمثلة أخرى مهمة مثل حذف جزء من الذراع القصير للكروموسوم رقم (٤) لينتج متلازمة (Wolf Syndrome)، كما أن سرطان الدم المزمن (Chronic Myeloid Leukemia) يكون فيه الحذف في الكروموسوم رقم (٢٢). وفيما يلي بعض الحالات المرضية الناشئة عن الحذف الكروموسومي:

١ - متلازمة مواء القط (Cri du Chat Syndrome):

يعرف هذا المرض باسم مواء القط وذلك لأن صراخ الوليد يكون ضعيفاً وشبهها بمواء القط. وهي متلازمة مرضية ناتجة عن نقص الذراع القصير للكروموسوم

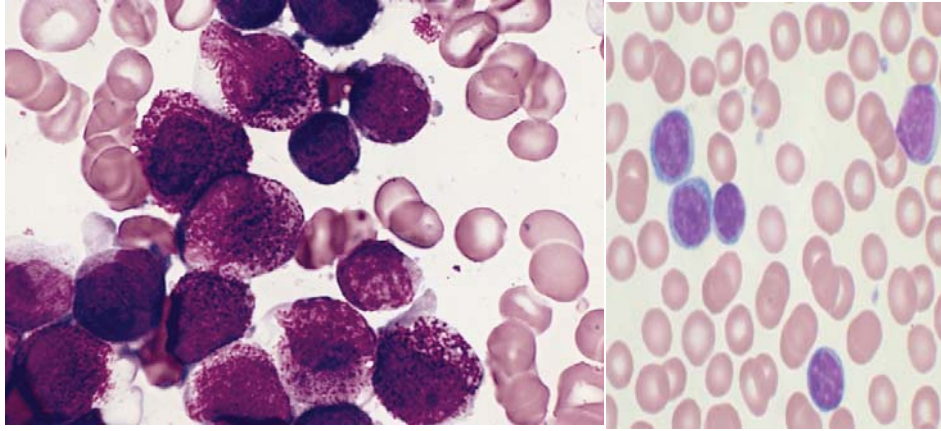
رقم (٥) (١٤ sp - ١٥)، أما الأعراض الأخرى فتشمل الرأس صغير الحجم، الوجه العريض، الأنف المفلطح، والعيون متباعدة المسافة (شكل ٢ - ٣٠)، مع تخلف شديد في النمو الجسماني، والعقلي (معدل الذكاء $IQ = 20 - 40$) كما يموت الأطفال المصابون بهذه المتلازمة عادة عند الولادة أو في مراحل الطفولة المبكرة.



شكل (٢ - ٣٠) متلازمة مواء القط (Cri du Chat Syndrome)

٢ - سرطان الدم المزمن (ابيضاض الدم النقوي المزمن) (Chronic Myelocytic Leukemia - CML):

هو مرض سرطاني يصيب الخلية الليمفية من نوع B. يصيب البالغين وخاصة الأفراد التي تتراوح أعمارهم ما بين (٦٠ - ٨٠) عاما خاصة في أوروبا وأميركا الشمالية، وينتشر بين الذكور بنسبة أعلى من الإناث (١:٢). يشكل ما نسبته (٢٥٪) من الإصابات بمختلف أمراض سرطان الدم. في أميركا الشمالية، معدل الإصابة السنوي للرجال (٣)، (٣٥ - ٦٩) لكل (١٠٠ ٠٠٠) شخص، أما بالنسبة للنساء هو (١)، (٦١ - ٩٢) لكل (١٠٠ ٠٠٠) شخص. يتصف المرض بالتراكم التصاعدي للخلايا الليمفية في نخاع العظم والعقد الليمفية، ومن ثم انتقال المرض تدريجيا إلى بقية الأعضاء المصنعة للدم (شكل ٢ - ٣١).



شكل (٢ - ٣١) مرض سرطان الدم المزمن

لأول مرة في هذا المرض تم إيجاد علاقة بين الشذوذ الكروموسومي والسرطان حيث أمكن الربط بين الإصابة بسرطان الدم المزمن، وبين نقص في الذراع الطويل للكروموسوم رقم (٢٢)(٢٢q)، وقد عرف هذا الكروموسوم الناقص في البداية بكروموسوم فيلادلفيا (Philadelphia (Ph-) Chromosome)، نسبة إلى مدينة فيلادلفيا، حيث تم اكتشافه فيها أول مرة من تحضيرات من نخاع العظم لمرضى سرطان الدم المزمن، ثم تبين أن كروموسوم فيلادلفيا نشأ من انتقال بين الذراع الطويل للكروموسوم رقم (٢٢) والذراع الطويل للكروموسوم للرقم (٩).

ويكون التأثير المرضي لحالات الفقد الدقيقة (Micro-deletion) متركزا في التخلف العلقى، وتشوهات خلقية متعددة، في بعض الأحيان، يمكن أن يؤدي حدوث النقص الكروموسومي إلى ظهور أكثر من ظفرة وراثية في المريض نفسه، نتيجة لقرب الجينات المسؤولة عن هذه الطفرات من مكان الحذف على الخريط الكروموسومية.

وأفضل مثال على ذلك هو الارتباط بين مرض ضمور العضلات للبالغين (Duchenne muscular dystrophy) وضمور غدة الأدرينال (Adrenal hypoplasia)، ونقص إنزيم كليسرول كينيز (Glycero Kinase)، نتيجة لفقد حوالي (٦٠٠٠ - ٨٠٠٠) كيلو زوج قاعدي في منطقة (Xp٢١٢) من الكروموسوم (X) وقد أمكن اكتشاف العديد من المرضى بهذا المرض.

كما أنه يحدث في الأطفال المشوهين خلقياً، أو ذوي الملامح الغربية، أو ذوي التخلف العقلي الذين لا يمكن التحقق من وجود شذوذ في الطرز الكروموسومية المجهرية لهم، ويمكن اللجوء إلى تقنية الطرز الكمية بواسطة (Flow Cytometry) لمتابعة التغير في مستوى دنا الكروموسومات بحيث يمكن التعرف على سبب هذه التشوهات من خلال الاختلاف في محتوى الدنا في كروموسوم معين عن المحتوى الطبيعي، واكتشاف حدوث فقد لقطعة كروموسومية صغيرة جداً من الكروموسومات.

٣ - متلازمة برادر- ويلي (Prader- Willi Syndrome):

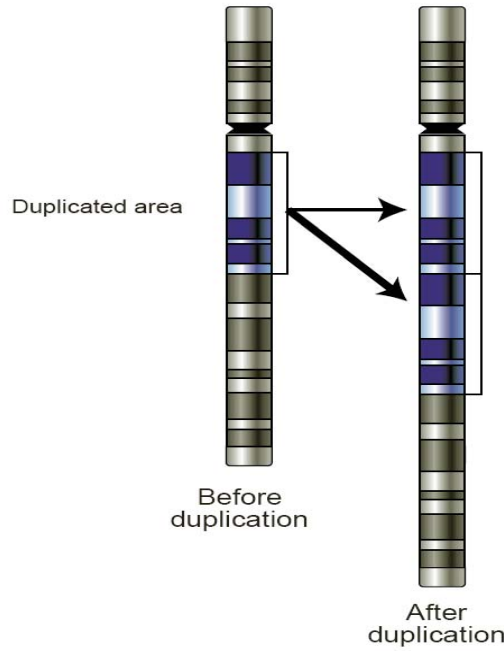
أن سبب حدوث هذه المتلازمة إلى أن حوالي (٥٠ ٪) من الأفراد المصابين هو حذف أو نقص في الكروموسوم رقم (١٥)(q١١ - q١٣). إذ تظهر الأعراض المرضية لهذه المتلازمة في الأطفال حديثي الولادة حيث يكون الطفل ضعيف البنية، ويعاني من صعوبة شديدة في البلع، يتميز الوجه بالتفلطح، وتكون الشفة العليا غير عادية، وتكون الجبهة بارزة، مع ضيق الصدغين، وتأخذ الجفون شكلاً لوزياً كما تكون الكف والقدم صغيرتين مع وجود ضمور في الأعضاء التناسلية. ومع تقدم عمر الطفل تتحسن البنية الجسدية، ويصاب الطفل بالنهم الشديد على الطعام، مما يؤدي إلى السمنة المفرطة (شكل ٢ - ٣٢)، في الغالب يكون الشخص مصاباً بتخلف عقلي، يصل معدل أو احتمال عودة ظهور هذه المتلازمة في الذرية إلى (١، ٦ ٪) ومن الممكن الآن إجراء التشخيص المبكر (Prenatal Diagnosis) للكشف عن هذه المتلازمة.



شكل (٢ - ٣٢) متلازمة برادر- ويلي (Prader- Willi Syndrome)

٥ - التضاعف أو التكرار (Duplication):

يحدث عندما توجد المادة الوراثية مرتين (شكل ٢ - ٣٣) سواء كانت مرتبطة بالكروموسوم نفسه أو موجودة بصورة حرة ويمكن متابعتها مجهريا في الجينوم العادي للشخص. وبمعنى آخر يمثل التكرار أو التضاعف إضافة أجزاء كروموسومية من نفس الكروموسوم وينتج عن ذلك مضاعفة بعض الجينات، ولكن في الغالب، لا يسبب هذا الخلل خطرا كبيرا وعادة يكون التشوه بسيطا إذا ما حدث.



شكل (٢ - ٣٣) التكرار أو التضاعف

ومن أمثلة حالات التكرار ما يلي:

متلازمة بيكوث- ويدرمان (Beckwith- Wiedermann):

وهي حالة مرضية ناجمة عن تكرار في منطقة صغيرة في الذراع القصيرة للكروموسوم رقم (١١) (١١ p١٥)، وأهم أعراضه ضخامة في اللسان (٩٠ ٪)، وجود ثنيات في شحمة

الأذن (شكل ٢ - ٣٤)، تشوه في المنطقة الأمامية لجدار البطن (٩٠٪)، زيادة غير طبيعية في الوزن عند الولادة، تضخم نصفي (Hemi hypertrophy) (١٥٪)، وقد يحدث نقص حاد في محتوى الجسم من السكر (Hypoglycemia) في المواليد الحديثة مما يؤدي إلى حدوث تخلف عقلي، إذا لم يتم العلاج بسرعة، وقد تظهر الإصابة بورم ويلمز (Wilms Tumer)، أو سرطان غدة قشرة الإدرينال في حوال (٧٥٪) من الحالات.



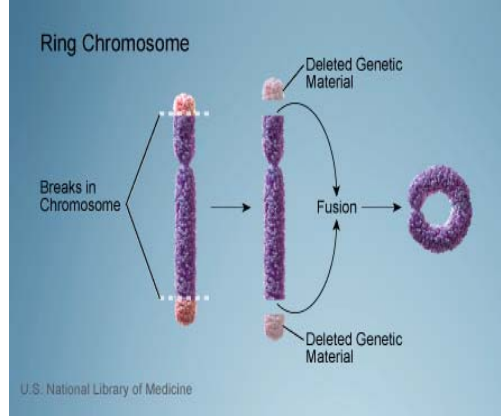
شكل (٢ - ٣٤) متلازمة بيكوث- ويدرمان (Beckwith- Wiedermann)

يفضل إجراء فحص بالموجات فوق الصوتية لمنطقة البطن (Abdominal Ultra Sound) في السنوات الثلاث الأولى من عمر الطفل لمتابعة الحالة، وتحدث هذه المتلازمة بمعدل (١/١٣٧٠٠) ولادة. وفي حالة الآباء ذوي الطرز الكروموسومية الطبيعية لا يوجد احتمال لعودة ظهور هذه المتلازمة في الاخوة، كما يمكن التأكد من عدم تكرار حدوث الحالة بإجراء فحص مبكر قبل الولادة بالموجات فوق الصوتية (Prenatal Abdominal Ultra Sound). ولكن قد تتكرر الحالة في العائلة إذا كان هنالك أفراد آخرون مصابين.

٦ - الكروموسوم الحلقي (Ring Chromosome):

ويحدث في حالة فقدان الكروموسوم لجزء من طرفيه ومن ثم اتصال الطرفين لتكوين حلقة تشبه الخاتم في شكلها (شكل ٢ - ٣٥)، وينتج عن هذه الحالة أيضاً

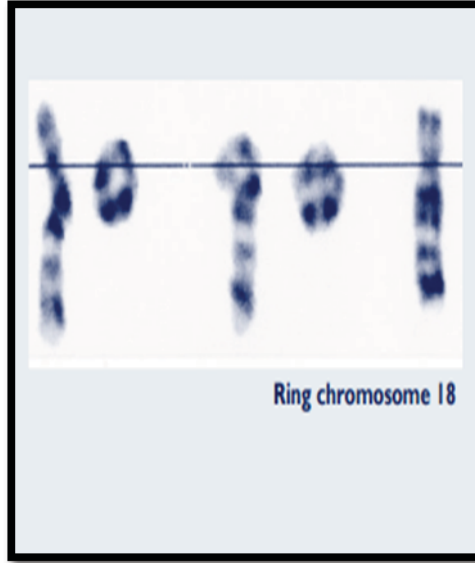
تشوهات خلقية بحسب الكروموسوم المتأثر. ولو أن الكروموسوم (X) هو أكثر الكروموسومات في تكوينه للكروموسوم الحلقي. ويعد الكروموسوم الحلقي هو البديل للحذف الكروموسومي.



شكل (٢ - ٣٥) الكروموسوم الحلقي

من أمثلة حالات الكروموسوم الحلقي خلل الكروموسوم الحلقي رقم (١٨) (شكل ٢ - ٣٦) ويمكن أن يكون الفقد في الذراع الطويل أو الذراع القصير للكروموسوم (١٨) (١٨q ١٨p or)، إذ تختلف درجة الاعاقة بين الأفراد ومعدل الذكاء يتراوح بين المعتدل إلى الاعاقة العقلية الشديدة.

هنالك حالة في بعض الناس المصابين بخلل الكروموسوم الحلقي رقم (١٨) تسمى هولوبروسينسيفالي (holoprosencephaly). وهو عيب خلقي في الدماغ، إذ يقسم إلى نصفين منفصلين خلال النمو الجنيني المبكر. ويشمل هذا المصطلح طائفة واسعة من الشدة، وفي الحالات الحرجة بعض الأطفال لا يعيشون في رحم الام، أو تتقدم موعد الولادة بوقت قصير من الولادة.



شكل (٢ - ٣٦) الكروموسوم الحلقي رقم (١٨)

يمكن تقسيم التغيرات التركيبية التي يؤدي حدوثها إلى تغيير التابع الخطي للجينات أيضًا إلى:

أ- تغيرات الخلل في كروموسوم مفرد (Single Chromosome Disorders) والذي يشمل (شكل ٢ - ٣٧):

١ - الحذف (Deletion).

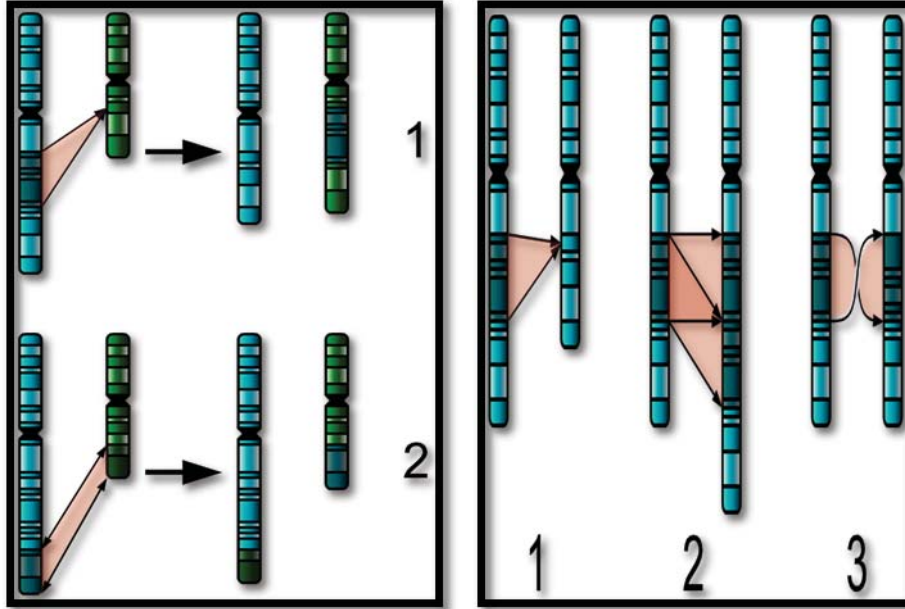
٢ - التضاعف (Duplication).

٣ - الانقلاب (Inversion).

ب- تغيرات الخلل في كروموسومين (Two Chromosome Disorders) والذي يطلق عليه بالانتقال والذي يشمل نوعين:

١ - الانغراس (Insertion).

٢ - الانتقال (Translocation).



(ب)

(أ)

شكل (٢ - ٣٧) التغيرات التركيبية للخلل الكروموسومي

(أ) تغيرات الخلل في كروموسوم مفرد (١ - الحذف - ٢ - التضاعف - ٣ - الانقلاب)

(ب) تغيرات الخلل في كروموسومين (١ - الانغراس - ٢ - الانتقال)

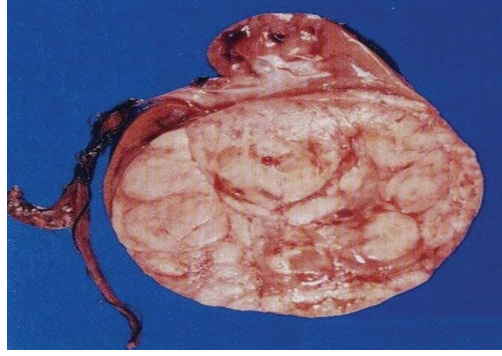
في الأنواع الثلاثة الأولى يكون التأثير على نفس الكروموسوم، ولكن في النوع الانتقالي فيشترك زوجان أو أكثر من الكروموسومات غير المتناظرة (Non homologous chromosomes) في عملية الانتقال ويتم الكشف عن ذلك من خلال دراسة الكروموسومات خلويًا في المختبرات، إذ إن حوال (٧، ٥ ٪) من جميع حالات الحمل في الإنسان يحدث فيها نوع أو أكثر من التغيرات الكروموسومية، إلا أن أغلب الأجنة الناتجة تكون غير قابلة للحياة ويحدث لمعظم هذه الحالات إجهاض تلقائي، أما نسبة حدوثها في المواليد فينخفض إلى حوالي (٦، ٠ ٪) فقط. ومن هنا نجد في مجمل هذه التغيرات الكروموسومية أن حالات الإجهاض المبكر التلقائي تحوي على نسبة شذوذ كروموسومي تصل إلى (٦٠ ٪) من إجمالي التغيرات الكروموسومية، في حين يمثل الإجهاض المتأخر (Late abortion) والمواليد الميتة حوالي (٥ ٪) من التغيرات الكروموسومية ونسبة قليلة من هذه الأجنة تكون قابلة للحياة.

العلاقة بين التغيرات الكروموسومية والسرطان:

يحدث السرطان عندما تفقد الخلايا قدرتها على السيطرة على الانقسام والنمو، إذ يزداد الانقسام بصورة غير طبيعية وتستمر هذه الخلايا بالانقسام غير المنتظم، ومن ثم الانتشار وغزو الأنسجة المجاورة لتكون كتلة سرطانية تنتشر إلى بقية خلايا الجسم وأنسجته، هذه الكتلة السرطانية المبدئية أو تعرف بالكلون (Clone)، أي أن التغير الأساسي يكون طفرة في جينات إحدى الخلايا وعادة يحدث هذا التغير في جسم الإنسان كل يوم، لكن مناعة الجسم ومقاومته تستطيع أن تقضي على هذه الخلية السرطانية وتدمرها. ولكن في حالة ضعف مقاومة الجسم لي سبب من الأسباب تكثر هذه الخلايا السرطانية مما يسبب انتشارها وغزوها للجسم كله، إذ يحدث الكثير من التغيرات الكروموسومية داخل هذه الخلايا السرطانية، مثل: زيادة أو فقد كروموسوم، أو حذف قطعة كروموسومية، أو تكرار أو انتقال.....الخ.

وقد تبين أن التغيرات الكروموسومية التي تحدث في الخلايا السرطانية تكون كثيرة ومتنوعة، وقد تختلف بين الخلايا السرطانية في نفس الفرد، أو بين أفراد مصابين

بنوع السرطان نفسه، وبعد تراكم التغيرات الكروموسومية في هذه الخلايا، ونتيجة للنمو غير المنتظم. لذا تعتبر دراسة التغيرات الكروموسومية في هذه الخلايا السرطنة صعبة للغاية نتيجة لتنوعها الكبير. فضلاً عن تكون هذه التغيرات تكون عشوائية، ولكن توجد عدد من التغيرات الكروموسومية الثابتة والمرتبطة ارتباطاً وثيقاً ببعض الأنواع المعينة للسرطان خصوصاً في حالة أمراض الدم مثل سرطان الدم (Leukemia)، فعلى سبيل المثال من المعروف أن سرطان الدم المزمن (Chronic Myelogenous Leukemia) مرتبط بكروموسوم فيلادلفيا (وهو مكون من اثنين من الكروموسومات والتي تكون الباقي من الكروموسوم رقم (٢٢) بعد انتقال الذراع الطويل للكروموسوم رقم (٢٢) إلى الذراع الطويل للكروموسوم رقم (٩)، أما سرطان الكلية والمسمى بورم ويلمز (Wilms Tumor) والذي ينتشر عادة بين الأطفال (شكل ٢ - ٣٨).



شكل (٢ - ٣٨) ورم ويلمز (Wilms Tumor)

وقد تمت دراسة العديد من مواقع الجينات المسرطنة (Oncogenes) وهي جينات مشغلة للتسرطن. كما تبين أن لمعظم (وان لم يكن لجميع) هذه التغيرات الكروموسومية نقطة كسر بالقرب من أحد هذه المواقع حيث إن التغير في الموقع يحفز الجين المسرطن الذي كان تحت السيطرة في السابق (أي في وضعه الطبيعي) ولكن هذه السيطرة والتحكم تفقد إذا انتقل الجين المسرطن إلى موقع آخر نتيجة للانكسار والانتقال والتغير الكروموسومي.

وحالياً قد أمكن التعرف إلى الكثير من المواقع لهذه الجينات المسرطنة على الكروموسومات في الجينوم في الإنسان، ويبدو إنها تلعب دوراً في تنظيم نمو الخلايا. إذ إن بعضها يتحكم في إنتاج بعض عوامل النمو (growth factors) في حين بعضها ينتج مستقبلات لبعض عوامل النمو (growth factors receptors) وبعضها ينتج مثبطات النمو، ولكن لم تعرف حتى الآن الوظيفة الطبيعية لمعظم هذه الجينات إلا أنه إذا حدث تغيير كروموسومي مثل الانكسار بالقرب من جين مسرطن فقد يؤثر ذلك على نشاط هذه الجين، وقد يؤدي ذلك إلى أن ينشط هذا الجين المسرطن إلى أن ينشط هذا الجين، معطياً ناتجاً غير طبيعي، بحيث يحفز التكاثر والانتشار غير المنظم للخلايا التي تحمله، ولكن وجد أنه لا يكفي أحداث طفرة واحدة في أحد المواقع المسرطنة لكي يؤدي إلى السرطان بل لا بد أن تحدث على الأقل طفرتان مختلفتان في موقعين مختلفين لهذه الجينات في الخلية نفسها، الطفرة الأولى تعطي استعداداً للخلية للتحويل إلى الخلية السرطانية، وإذا حدثت الطفرة الثانية المطلوبة فيتم تحول الأخيرة إلى خلية سرطانية، وقد وجدت علاقة بين مواقع الجينات المسرطنة ونقط الكسر في بعض التغيرات الكروموسومية في الإنسان تؤدي إلى حدوث أنواع معينة من الخلايا السرطانية، ومثال على ذلك:

١ - السرطان الليمفاوي (Lymphoblastic Leukemia) وسرطان المبيض (Ovarian Cancer) يكونان مصحوبين بوجود موقع لجين مسرطن قرب نهاية الذراع الطويلة لكروموسوم رقم (٦)، ويكون ذلك مرتبطاً بحدوث نقص ($q6-$) في هذه المنطقة بالإضافة إلى وجود كروموسوم زائد ($6+$) وحدوث انتقال بين كروموسومي رقم (٦، ١٤) $(t(6, 14))$.

٢ - وجد أن كروموسوم رقم (٨) يحوي الكثير من المواقع المسرطنة إذ إن سرطان الدم الحاد النخاعي وسرطان بيركت الليمفاوي (Burchet Lymphoma) وكذلك سرطان الدم الحاد اللاليمفاوي كلها تنتج عن تغيرات كروموسومية في كروموسوم رقم (٨) وقد أمكن تحديد موقعين للجينات المسرطنة. وكان ذلك مصحوباً بتغيرات كروموسومية نشأت عن نقط كسر في منطقة بالقرب من نهاية الذراع الطويل لكروموسوم

رقم (٨) وكانت التغيرات كروموسومية المصاحبة لهذه السرطانات، هي: انتقال متبادل بين كروموسومي (٨و١٤) (t(١٤، ٨)) فضلاً عن وجود الكروموسوم رقم (٨) في حالة ثلاثية.

٣ - سرطان الدم المزمن (Chronic Myelogenous Leukemia) ناتج من انتقال الذراع الطويل للكروموسوم رقم (٢٢) إلى الذراع الطويل للكروموسوم رقم (٩) (t(9q;21q0)) وكان موقع الجين المسرطن قرب نهاية الذراع الطويلة لكروموسوم ونقطة الكسر في المنطقة نفسها.

٤ - ورم ويلمز (Wilms Tumer) أحد أنواع سرطان الكلية، ينتج من تغيرات كروموسومية في الكروموسوم رقم (١١)، حيث يحدث نقص في الذراع القصير لمذا الكروموسوم، وحدوث تغير في موقع الجين المسرطن (H- ras) على هذا الذراع.

يتضح مما سبق أن هناك ارتباط وعلاقة بين مواقع التغير الكروموسومي وبين مواقع الجينات المسرطنة، بحيث تتحول من الصورة العادية المنظمة لتكاثر الخلايا العادية إلى جينات طافرة فائقة النشاط، بحيث تؤدي في النهاية إلى منشا الخلايا السرطانية.

٢-٤-٢ الأمراض التي تنتج عن الخلل في جين واحد:

تشكل التشوهات الخلقية الناجمة عن خلل في جين واحد (جينة واحدة) ما بين ال (١٠ - ١٥ ٪) من جميع التشوهات الخلقية، كما تشكل هذه الأمراض الوراثية عددا اكبر من الأمراض الوراثية التي لا تسبب تشوها في الخلقة كما أن (٣٠ ٪) من حالات دخول إلى المستشفيات و (٥٠ ٪) من جميع الوفيات من سن ال (١٥) عاما، وذلك في البلاد التي يكون فيها زواج الاقارب منتشر، أن هذه الأمراض تتبع قانون مندل في انتقالها.

إن هناك (١٢١٨) مرضا وراثيا يورث بصفة سائدة (Autosomal Dominant)، (٩٤٧) مرضا يورث بصفة متنحية (Autosomal Recessive) و (١٧١) مرضا تنتقل عبر كروموسوم (X). وقد زاد العدد الاجمالي إلى (٤٥٥٠) صفة وراثية مرضية تنتقل حسب قانون مندل في عام ١٩٨٨. ولا يزال هذا الرقم يرتفع ويوالي الصعود باكتشاف

المزيد من الأمراض الوراثية التي تورث بحسب قانون مندل والتي تنتقل عبر جين واحد. أما الأمراض التي تورث عبر العديد من الجينات مع تفاعل البيئة فتكاد تشمل معظم الأمراض التي عرفها الإنسان.

٢- ٤- ٣ الأمراض التي يكون سببها أكثر من عامل (وراثي وبيئي):

وهي التي تكون نتيجة لأكثر من عامل وراثي وبيئي، وتسمى باسم الأمراض الوراثية ذات الأسباب المتعددة (polygenic)، أي التي لا تورث طبقاً لطريقة (مندل) المعروفة، ويندرج تحت هذا النوع كثير من الأمراض التي لم يعرف السبب الرئيس لظهورها، أو الأمراض التي تتداخل فيها العوامل الجينية والعوامل البيئية مثل أمراض ثقبوب القلب الوراثية، داء السكري والسمنة.

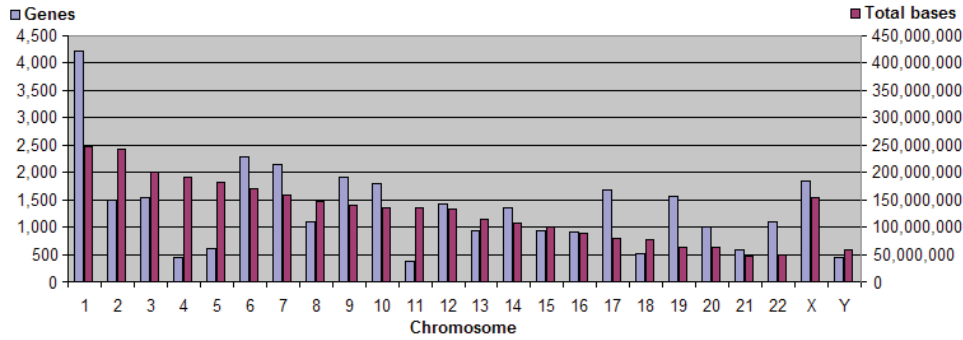
وفي بعض الأدبيات العلمية يطلق عليها الأمراض ذات الاستعداد الوراثي (Genetic Liability or genetic predisposition)، اذ لا يكون سببها خلل في موقع جيني واحد وإنما أسباب متعددة واحد منها هو الوراثي، فضلاً عن أن البيئة لها دور في حدوثها وبعض المصادر تطلق عليها الأمراض متعددة الأسباب (complex or multifactorial disorders). وتظهر في العوائل دون أن تأخذ نمط واضح في انتقالها ومن الصعب تحديد خطورتها في الأفراد، وكذلك من الصعب دراستها أو علاجها وذلك لتداخل العوامل المسببة لها.

٢- ٤- ٤ الأمراض الناتجة عن الخلل الوراثي في الخلية الجسمية:

توجد في كل خلية من خلايا الجسم المجموعة الكروموسومية الكاملة، ففي الإنسان ٢٣ زوجاً من الكروموسومات (منها ٢٢ زوجاً من الكروموسومات الجسمية وزوجاً واحداً من الكروموسومات الجنسية) وعلى ذلك فيوجد في كل خلية من جسم الإنسان ٤٦ من الكروموسومات. تصنف الكروموسومات إلى نوعين : كروموسومات جسمية وكروموسومات جنسية. وبعض الجينات Genes تنتمي إلى جنس الإنسان (ذكر أم أنثى) وهي تنتقل بالوراثة عن طريق الكروموسومات الجنسية. أما الكروموسومات

الجسمية (autosomess) فهي تحتوي على جميع الجينات الأخرى الخاصة بالتوريث (مثل الطول، ولون الشعر، ولون العيون، وغيرها من سمات الجسم). وجميع الكروموسومات لها نفس التصرف عند انقسام الخلية. وقد تم إيضاح ذلك مسبقا التغيرات الكروموسومية والتي يمكن أن تسبب الخلل الوراثي.

ويبين الجدول أدناه إحصائيات الكروموسومات، وهذه البيانات ترجع إلى بيانات معهد سانجر الخاصة بالجينات البشرية. ويعود عدد الجينات المذكور في الإحصاء إلى التقديرات الجينية. وقد قدرت أطوال الكروموسومات كذلك على أساس تقدير طول مناطق الكروماتين المتغاير التي لم يتم تعيين تسلسلها.



كروموسومات	جينات	مجموع القواعد (bases)	قواعد معينة التسلسل
1	4, 220	247, 199, 719	224, 999, 719
2	1, 491	242, 751, 149	237, 712, 649
3	1, 550	199, 446, 827	194, 704, 827
4	446	191, 263, 063	187, 297, 063
5	609	180,837, 866	177, 702, 766
6	2, 281	170,896, 993	167, 273, 993
7	2, 135	158, 821, 424	154, 952, 424
8	1, 106	146, 274, 826	142, 612, 826

قواعد معينة التسلسل	مجموع القواعد (bases)	جينات	كروموسومات
120,312, 298	140,442, 298	1, 920	9
131, 624, 737	135, 374, 737	1, 793	10
131, 130,853	134, 452, 384	379	11
130,303, 534	132, 289, 534	1, 430	12
95, 559, 980	114, 127, 980	924	13
88, 290,585	106, 360,585	1, 347	14
81, 341, 915	100,338, 915	921	15
78, 884, 754	88, 822, 254	909	16
77, 800,220	78, 654, 742	1, 672	17
74, 656, 155	76, 117, 153	519	18
55, 785, 651	63, 806, 651	1, 555	19
59, 505, 254	62, 435, 965	1, 008	20
34, 171, 998	46, 944, 323	578	21
34, 893, 953	49, 528, 953	1, 092	22
151, 058, 754	154, 913, 754	1, 846	X
25, 121, 652	57, 741, 652	454	Y
2, 857, 698, 560	3, 079, 843, 747	32, 185	المجموع

٢-٤-٥ الأمراض الناتجة عن الخلل في الميتوكوندريا:

تحتوي كل خلية على مئات من الميتوكوندريا التي بدورها تحتوي مادة وراثية خاصة بها تسمى (Mitochondrial genome- mtDNA) الذي يورث بكامله من الأم فقط (تتكون بويضة الأم من خلية ذات نواة، أما الحيوان المنوي فتتكون رأسه من نواة الخلية فقط، لذلك تأتي بويضة الأم بالميتوكوندريا الموجودة فيها).

الفصل الثالث

بعض الأمراض النادرة

٣ - ١ - الصعوبات التي تواجه المصابين بالأمراض النادرة

٣ - ٢ - أمثلة على العلاجات المتوفرة حالياً للأمراض النادرة

٣ - ٣ - أمثلة على الأمراض الوراثية

٣ - الأمراض النادرة

هي الأمراض والاضطرابات الصحية التي تصيب نسبة ضئيلة من السكان، وأغلبها تكون جينية المنشأ، أي أنها ناتجة عن خلل في المادة الوراثية، وتم تخصيص اليوم الأخير من فبراير/ شباط من كل عام ليكون يوماً عالمياً للأمراض النادرة، وذلك للعمل على زيادة الوعي العالمي بشأنها. وقد يتم اعتبار المرض نادراً في بقعة من العالم أو في مجموعة محددة من الناس ولكنه قد يكون شائعاً في مكان آخر.

يوجد في العالم حوالي ٧٠٠ مرض نادر لا يعاني منه أكثر من ٧٪ من سكان العالم.

وبدأ الاحتفال باليوم العالمي للأمراض النادرة عام ٢٠٠٨، وهو في الـ ٢٨ من فبراير/ شباط، أو في الـ ٢٩ من الشهر نفسه إذا كانت السنة كبيسة.

ويختلف تعريف الأمراض النادرة وفق الدولة:

* فمثلاً في الولايات المتحدة هو المرض الذي يصيب أقل من مائتي ألف من السكان (أو حوالي ١ من ١٥٠٠ شخص).

* أما الاتحاد الأوروبي فيعرفه بأنه الذي يصيب أقل من خمسة أشخاص من بين عشرة آلاف في منطقة معينة (أو حوالي ١ من ٢٠٠٠ شخص).

* أما في اليابان فإن التعريف القانوني للمرض النادر فهو الذي يصيب أقل من ٥٠٠,٠٠٠ مريض في اليابان (أو حوالي ١ من ٢,٥٠٠ شخص).

* والتعريف المستخدم في الأدب الطبي وفي الخطط الوطنية الصحية فهو الذي يصيب من ١,٠٠٠ / ١ إلى ٢٠٠,٠٠٠ / ١

قد تؤدي إلى المرض المزمن والإعاقة والموت المبكر، وفي كثير من الأحيان لا يتم تشخيصها بشكل سليم، كما قد تكون معقدة، وكثيراً ما لا يكون هناك علاج لها أو يكون العلاج غير فعال.

عادة ما تنجم عن اضطرابات في الجينات، إذ يقدر أن ٨٠٪ منها ينجم عن مشاكل في المادة الوراثية، أما البقية فتنتج عن عوامل أخرى مثل العدوى أو الحساسية أو العوامل البيئية.

يشكل الأطفال نسبة ٥٠٪ من المصابين بهذا المرض، كما أن ٣٠٪ من المصابين من المتوقع أن يتوفوا قبل أن يحتفلوا بعيد ميلادهم الخامس.

قد تكون البعض من هذه الأمراض مألوفة مثل التليف الكيسي (cystic fibrosis)، ومرض لو جيريج (Lou Gehrig's disease i.e Amyotrophic lateral sclerosis)، ومتلازمة توريت (Tourette's syndrome)، وغير مألوفة مثل مرض همبرغر (Hamburger disease i.e Hemolytic uremic syndrome)، متلازمة جوب (Job syndrome)، أو داء العمالقة (acromegaly, or «gigantism»). بعض الأمراض لديها مجموعات من المرضى أقل من مائة. إلا أنها مجتمعة تؤثر على الملايين من البشر، وهذا يجعل من هذه الأمراض وإيجاد العلاجات للمرضى المصابين مصدر قلق خطير على الصحة العامة.

ويعتبر مرض نقص ريبوز الفوسفات - ٥ (Ribose- 5 - phosphate isomerase deficiency) المرض الوراثي الأندر في الوقت الحاضر حيث هناك حالة واحدة مشخصة بهذا المرض.

وتشير تقديرات المنظمة الأوروبية للأمراض النادرة (EURORDIS) أن ما يصل إلى (٥٠٠٠) إلى (٧٠٠٠) من الأمراض النادرة موجود، ويصاب ٦٪ إلى ٨٪ من سكان الاتحاد الأوروبي بأحد هذه الأمراض.

فقط حوالي ٤٠٠ مرض نادر لها علاجات، وحوالي ٨٠٪ من المصابين لديهم عنصر وراثي وفقا لمعهد الجينوم.

٣-١ - الصعوبات التي تواجه المصابين بالأمراض النادرة:

* صعوبة التشخيص، إذ قد يزور المريض الكثير من الأطباء قبل التوصل للمرض الحقيقي، وهذا يعني أن التشخيص قد يتأخر في كثير من الأحيان.

* الحاجة إلى رعاية طبية متخصصة تختلف عن غيرها من الأمراض.

* العبء المادي على المريض وعائلته الناجم عن الحاجة إلى علاج خاص لهذا المرض، وهو ما يتطلب تقديم الدعم للمرضى سواء من الدولة أو المؤسسات الأهلية والوطنية.

* الحالة النفسية التي يعيشها المصاب وعائلته، وذلك بسبب الشعور بأنهم معزولون عن المجتمع بسبب طبيعة المرض أو ندرته، مما يتطلب تقديم الدعم النفسي والمجتمعي لهذه الفئة.

* في كثير من الأحيان لا يوجد علاج فعال للمرض، ما يؤدي إلى زيادة الألم والمعاناة التي يعيشها المصابون وذووهم.

٣-١- الوقاية، والتشخيص والعلاج:

بعض الأمراض النادرة من الممكن الآن الوقاية منها ولكن العديد منها. ويكون التشخيص سهلاً ومباشراً أحياناً ولكن غالباً ما تكون بطيئة بشكل محبط. توجد علاجات بعض الحالات ولكنها لازالت بعيدة المنال بالنسبة لمعظم الأمراض النادرة. في بعض الحالات تكون العلاجات المعدلة للمرض تسمح بحياة طبيعية تقريباً، ولكن في حالات أخرى نجد أن تأثيرها على معدلات الاعتلال والوفيات قد تكون متواضعة جداً.

وعادة ما يكون علاج الأعراض المرضية هو الهدف الأساسي في كثير من الحالات.

الوقاية

الوقاية من الأمراض النادرة قد يأخذ طرقاً مختلفة. بعض الاستراتيجيات الوقائية هي بسيطة نسبياً ولكنها ذات تأثير جذري، في حين أن البعض الآخر معقدة وتتطلب إجراءات كثيرة، وبعضها تثير أسئلة أخلاقية. ويمكن تقسيم الوقاية إلى أولية وثانوية في حين تكون الوقاية الثلاثية (والتي تنطوي على علاج المرض لتجنب المزيد من تدهور الحالة الصحية أو زيادة المعاناة أو لاستعادة الصحة أو الوظيفة العضوية وعلى هذا الأساس تعتبر هنا كعلاج). وقد وضعت أطراً أخرى للسياسات الوقاية والبحوث، ولا سيما بالنسبة للاضطرابات العقلية.

١ - الوقاية الأولية

نسعى بالوقاية الأولية للقضاء أو الحد من عوامل الخطر التي تسبب المرض. الوقاية هي الدعامة الأساسية لبرامج مكافحة العدوى في منظومات الصحة العامة. وتشمل تدابير الوقاية الأولية المشتركة:

١ - اللقاحات (التي عادة ما تستهدف الحالات الموجودة أو التي كانت شائعة نسبياً) وغسل اليدين وإجراءات الصرف الصحي الأساسية الأخرى التي تستعمل للسيطرة على كل الأمراض الشائعة والنادرة. هذه التدابير، ولاسيما اللقاحات، جعلت من بعض الأمراض والتي كانت شائعة في يوم ما، مثل جدري المائي والحصبة نادرة الحدوث.

٢ - تسعى البرامج العامة والخاصة الأخرى للحد من تعرض السكان للعوامل السامة مثل الزئبق والأسبستوس. وتشمل تدابير حظر أوقود صارمة على استعمال المواد السامة وتنظيف المواقع الملوثة وتشمل المباني التي يوجد فيها الاسبستوس والتخلي عن المواقع الصناعية أو العسكرية التي تلوث عدة مرات.

٣ - توجد أنواع مختلفة من الوقاية الأولية وتتمثل في تعزيز المكملات مثل حامض الفوليك للنساء في سن الإنجاب لمنع عيوب الأنبوب العصبي في أطفالهم. ولمنع تعرض الجنين للعوامل الضارة، فإن العديد من الأدوية تأتي مع تحذيرات بارزة تنصح بعدم استعمال هذا الدواء للنساء الحوامل. تمت الموافقة على الأدوية الأخرى مع اتخاذ احتياطات خاصة للحد من فرصة تعرض الجنين. على سبيل المثال، الثاليدومايد (وهو دواء معروف من أواخر خمسينيات القرن العشرين وقد تسبب في عيوب خلقية في الأطفال من الأمهات اللواتي استخدمنه كدواء لغثيان الصباح) ولكن الآن إدارة الأغذية والعقاقير الأمريكية أعتمدته لعلاج اثنين من الأمراض النادرة (الماليلوما المتعددة Multiple myeloma والجذام العقدي nodosum leprosum). ولكن إدارة الأغذية والعقاقير الأمريكية تتخذ إجراءات صارمة وشروط قاسية في تدأول العقار يقتصر على الأطباء والصيدالة المسجلين واستعماله من قبل المرضى الذين يوافقون على استعمال العقار للحد من خطر تعرض الجنين.

التدابير الوقائية لبعض الأمراض النادرة تنطوي في بعض الأحيان على قرارات شخصية جداً عن الزواج والإنجاب، وربما بعض التدابير تستوجب أسئلة أخلاقية.

ولبعض الأمراض الوراثية الخطيرة، مثل مرض تاي ساكس (Tay-Sachs disease)، الثلاسيميا (thalassemia)، والتليف الكيسي (cystic fibrosis)، ومتلازمة X الهش (fragile X syndrome)، وخلل الوظائف المستقلة العائلية (familial dysautonomia)، تم تطوير برامج الغرلة والمشورة (screening and counseling programs) لتحديد وتقديم المشورة للأفراد الذين يحملون جينات هذه الحالات المرضية.

٤ - المتقدمين للزواج والذين يعانون من مخاطر عالية (High-risk couples) من الممكن نصحتهم حول مجموعة من الخيارات، بما في ذلك تجنب الزواج من شخص آخر هو الناقل للمرض نفسه، استعمال وسائل منع الحمل لتجنب الحمل، الخضوع للتخصيب في المختبر (invitro fertilization) مع الفحص الجنيني (embryonic screening)، أو الحصول على فحص ما قبل الولادة (prenatal screening) مع احتمال إنهاء الحمل أو التخطيط لولادة طفل مصاب. وبعد أن أصبحت الاختبارات الجينية وبرامج المعلومات الإرشادية في تنظيم المجتمع متاحة، والتي أدت للتقليل من حدوث مرض تاي ساكس في الولايات المتحدة وكندا بنسبة ٩٠ في المئة ١٩٧٠ - ١٩٩٢ للسكان اليهود الأكثر عرضة للخطر. كما أن الاختبارات الجينية الفردية أو المجتمعية أدت إلى انخفاض كبير في خلل الوظائف المستقلة العائلية (familial dysautonomia) في الولايات المتحدة كي تصل إلى حالة واحدة في السنوات الأخيرة مقارنة مع ١٠ إلى ١٢ حالة في العديد من السنوات قبل أن يصبح الاختبار متاح في عام ٢٠٠١. ولكن هذه النتائج سببت بعض المخاوف من أن يكون هناك اهتمام أقل للبحوث المخصصة لعلاج ومساعدة الأشخاص الذين لديهم مرض نادر بالفعل.

٢ - الوقاية الثانوية:

تشمل استراتيجيات الوقاية الثانوية فحص أو اختبار لتحديد الحالات المصابة بحيث يمكن توفير علاجات فعالة للناس قبل ظهور الأعراض الموهنة أو المضاعفات. ويتم ذلك

ببرامج فحص حديثي الولادة، والتي تستعمل اختبارات الدم البيوكيميائية أو الوراثة، في عام ٢٠٠٥، أوصت الكلية الأميركية لعلم الوراثة الطبية (ACMG) الكشف عن ٢٩ مرض (موروثة غالباً) نادرة وخطيرة وهذه الحالات تقع في خمس فئات واسعة:

١ - اضطرابات استقلاب حامض العضوية (Organic acid metabolism disorder).

٢ - اضطرابات أكسدة الأحماض الدهنية (Fatty acid oxidation disorders).

٣ - اضطرابات استقلاب الحامض الأميني (Amino acid metabolism disorders).

٤ - اعتلال خضاب الدم (Hemoglobinopathies).

٥ - وغيرها من الاضطرابات.

إن إجراء فحص الغرلة لحديثي الولادة (Newborn screening) قد يؤدي أيضاً لاختبارات جينية والمشورة لأفراد الأسرة (Genetic testing and counseling of family members). وهكذا فإنه يوفر فرصة أخرى للوقاية عند الرصد أو العلاج المبكر الذي يمكن أن يكون فعالاً في تأخير أو الحد من الآثار المترتبة على حالة الطفل المصاباً وغيره من أفراد الأسرة.

أن فوائد الفحص المبكر تتمثل بالإضافة إلى السماح بالعلاج المبكر للمساعدة في منع وقوع الأضرار، تسهيل إجراء البحوث من خلال:

(١) الحصول على مجموعة جيدة من الأشخاص المشاركين بالبحوث الذين لم يصلوا إلى مراحل متقدمة من المرض أو مضاعفات خطيرة للمرض.

(٢) يجعل من الممكن تجزئة المشاركين المحتملين من خلال النمط الجيني (عندما تتوفر الاختبارات الجينية) لإنشاء مجموعات الدراسة أكثر تجانساً، والتي هي مهمة في ظروف معقدة لتمييز آثار العلاج من آثار العوامل الأخرى. ولكن استعمال البحوث للعينات المحفوظة من برامج فحص وغرلة حديثي الولادة ولدت الجدل حول ما إذا كانت هذه العينات ينبغي أن تستعمل في غياب إبلاغ إذن الوالدين.

التشخيص:

الكثير من المرضى، يأتي التشخيص بعد وقت طويل محبط من ظهور الأعراض. ويترب على عدد لا يحصى من التجارب والزيارات للمختصين ومراكز مختلفة مع اعتماد تشخيصات متعددة وقد ترفض من البداية أو في النهاية.

ووجدت دراسة أجريت على (٨٠١) مريضاً في أواخر ثمانينات قرن العشرين للجنة الوطنية للأمراض النادرة (National Commission on Orphan Diseases) أن في كل حالة من ثلاث حالات استغرق التشخيص ١ - ٥ سنوات، ووجدت أنه في كل حالة من ٧ حالات استغرق التشخيص ٦ سنوات أو أكثر.

أجري مسح أوروبي ركز على ثمانية من الأمراض النادرة من ضمنها التليف الكيسي (cystic fibrosis)، وضمور العضلات دوشين (Duchenne muscular dystrophy)، ومتلازمة مارفان (Marfan syndrome) وكان هناك ما يقرب من (٦٠٠٠) عينة وفي ٤٠٪ من أفراد العينة كان تشخيصهم خاطئاً، وذكر ٢٥٪ منهم إنهم انتظروا (٥ - ٣٠) سنة للتشخيص الصحيح.

إن التشخيص الدقيق وفي الوقت المناسب مهم بشكل خاص عند التشخيص المبكر ومن الممكن أن يؤثر تأثيراً كبيراً على مسار المرض.

أن تشخيص العديد من الأمراض النادرة واجه تحديات بسبب طرق اختبار غير دقيقة، مرهقة، أو باهظة الثمن والقيود المفروضة على الطبيب والمريض للوصول إلى المستجدات العلمية حول الأمراض النادرة (بما في ذلك معايير التشخيص) والموارد التشخيصية الأخرى.

أن التخصص السريري والتخصص الدقيق يسهم أيضاً في الوصول للتشخيص السريع والصحيح لأنهم سوف يركزون على عضو أو جهاز محدد في الجسم. على سبيل المثال، بسبب إصابة أعضاء متعددة عند مرضى داء التليف الكيسي يمكن تشخيصها من قبل أخصائيو أمراض الجهاز التنفسي، أمراض الباطنية، الحساسية، أطباء الأطفال أو الأطباء العامين.

أن الخطوة الأولى للتشخيص للمرضى أو أسرهم عند التماس المساعدة الطبية، لا تزال تعتمد على الممارسات السريرية الكلاسيكية الفحص البدني وأخذ تاريخ المريض، وإجراء فحوصات الدم والتحليل المختبرية الأخرى، وتطبيق المعرفة والمهارات السريرية. وتوجد معضلة بالنسبة للأطباء والمرضى هو أن العديد من الأمراض النادرة لديها أعراض عصبية، هضمية، أو غيرها من الأعراض التي تصاحب عدد من الأمراض الشائعة والنادرة، وبالاكتفاء على المرض والمريض، فقد تكون أو لا تكون النتائج المختبرية قاطعة بنتيجتها.

والأطباء عادة يفكرون بالحالات الشائعة التي تنسجم مع المعلومات المتاحة قبل النظر في الحالات النادرة. كما أن المريض يعاني أحياناً من أعراض غير تقليدية لمرض شائع، وقد يكون المريض يعاني من أعراض غير تقليدية لمرض نادر وهنا يصبح التشخيص شبه مستحيل.

وبالرغم من أن الاختبارات الجينية ذات أهمية حاسمة لتشخيص الكثير من الأمراض الوراثية النادرة، فإن طلب إجراء اختبار معيناً ومجموعة من الاختبارات يعتمد عادة على تقييم الطبيب والقدرة على التعرف على القرائن تشير إلى الظروف التي قد يكون لها ما يبررها من الاختبارات الجينية. ووفق الوحدة المركز الوطني الممولة من القطاع العامل معلومات التكنولوجيا الحيوية (unit of the publicly funded National Center for Biotechnology Information)، فإن ما يقرب من (١٥٠٠) اختبار متاحة لتقييم ما إذا كان الشخص يحمل طفرة جينية مرتبطة بأمراض محددة أو لا. وهذا الرقم على الرغم من نموه، فإنه لا يزال أقل بكثير من عدد من الأمراض النادرة التي يعتقد أن تكون وراثية. مثل مرض السيتوستيروليميا (Sitosterolemia) وهو من الأمراض الوراثية التي الاختبارات الجينية الخاصة به ليست متاحة تجارياً ومتلازمة (KBG) (وهي حالة نادرة تتميز بخلل البنية؛ وتشوه الوجه، من ضخامة الأسنان القواطع الوسطى العلوية، وتشوهات هيكلية (الضلعي الفقري بشكل رئيسي) وتأخر في التطور. ولحد الآن، تم الإبلاغ عن ٤٥ حالة فقط). وقد أعلنت المعاهد الوطنية للصحة مؤخراً إنشاء سجل من الاختبارات الجينية (Genetic tests)، وقاعدة بيانات أخرى، والتي يتم تشغيلها من قبل

المركز الوطني لمعلومات التكنولوجيا الحيوية (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/?db=GeneTests>)

قد يكون الأطباء والمرضى محبطين أن بعض الاختبارات الجينية المتاحة فقط من عدد قليل من المختبرات على أساس قرارات أصحاب براءات الاختراع وعلاوة على ذلك، قد تكون مكلفة للغاية والاختبارات قد لا تكون مشمولة بالتأمين الصحي. وقد تم تسويق بعض الاختبارات أو خدمات الاختبارات الجينية للمستهلكين ولكن ليس للأطباء، وهو تطوراً جديداً كبيراً.

ينصح بالاستشارة الوراثية للأفراد والعائلات بعد تشخيص اضطراب وراثي نادر لمساعدتهم على فهم أفضل للاضطراب، والنظر في خياراتهم، والتخطيط للمستقبل. قد يكون نصيح أفراد الأسرة حول خياراتهم لتجربتها.

العديد من المنظمات التي تسعى إلى تثقيف، مساعدة والدفاع عن المرضى الذين يعانون من أمراض نادرة تسعى إلى تثقيف الأطباء حول هذه الأمراض. وذلك لزيادة إمكانية الأطباء للتعرف على بعض أعراض أو مجموعة من الأعراض المرتبطة بالمرض النادر وأعتبر أن المرض بين الاحتمالات التشخيصية التي ينبغي تقييمها أكثر. على سبيل المثال، وضعت مؤسسة التليف الكيسي معايير للمساعدة في توحيد مناهج التشخيص.

العلاج

إن المناقشات الخاصة بعلاج الأمراض النادرة تميل إلى التركيز على رعاية مرض واحد (على سبيل المثال، مرض نيمان بك (Niemann- Pick disease) أو مجموعة من الأمراض ذات الصلة (على سبيل المثال، اضطرابات تخزين اللايسوسومية (Lysosomal storage disorders). دليل NORD للأمراض النادرة (٢٠٠٣) يتضمن لمحات عامة وجيزة من العلاج لعدة مئات من الحالات النادرة.

يوجد ١٦ كتاب رئيسي (Textbooks)، ومواقع على شبكة الإنترنت، وغيرها من المصادر تقدم المشورة بشأن العلاج لمجموعة واسعة من الأمراض، بما في ذلك بعض التي

هي نادرة؛ ومصادر أخرى تقدم المشورة لعلاج مجموعة واسعة من حالات التسمم، بما في ذلك بعض حالات التسمم النادرة. وقد تم اكتشاف العديد من الأمراض النادرة نسبياً في الآونة الأخيرة، لذلك عانى الباحثون من ضيق الوقت للعمل على تحديد أسباب وآليات المرض كأساس لتحقيق أهداف العلاج أو الاستراتيجيات الوقائية.

وقد ناقشت بعض النشرات علاج الأمراض الوراثية بدرجات متفاوتة من الاتساع. على سبيل المثال، ذكرت أحد النشرات عام ١٩٩٩ أن من بين (٣٧٢) من الأمراض الوراثية كان ٣٤٪ منها ليس له علاج فعال، و ٥٤٪ كانت العلاجات تحقق استجابات جزئية، و ١٢٪ فقط كانت العلاجات تحقق استجابات كاملة.

هذه الأرقام بلا شك قد تغيرت في العقد الماضي. على سبيل المثال، أحد المؤلفين لدراسة أجريت عام ١٩٩٩ قام باستعراض عام ٢٠٠٨ للعلاج على مدى فترة ٢٥ عاماً لـ ٦٥ حالة ومن ضمنها أمراض خلل الأيض الوراثي (Inborn errors of metabolism). وقد ذكر في هذا الاستعراض أن "عدد من الحالات التي لم تكن تستجيب للعلاج قد انخفض تدريجياً؛ من ٣١ في عام ١٩٨٣، إلى ٢٠ في عام ١٩٩٣، إلى ١٧ في عام ٢٠٠٨ (Campeau et al., 2008, p. 11). وأفاد أيضاً أن عدد من الحالات التي استجابت للعلاج بشكل كامل ارتفعت من ٨ في ١٩٨٣ و ١٩٩٣ - ٢٠ في عام ٢٠٠٨. وكتفسير لهذا التقدم، ذكر الباحثون أن التقدم في طرق العلاج والتقنيات المستحدثة مثل "جزيئات صغيرة جديدة (New small molecules)، العلاجات الجديدة لتعويض الإنزيم (New enzyme replacement therapies)، حالات أكثر يمكن علاجها من خلال زرع الخلايا والأعضاء (Organ and cell transplantation)، والنهج التجريبي الجديد (Experimental approaches).

كما لوحظ أن العلاجات قد تكون ناجحة في البداية ومن ثم تظهر في وقت لاحق انخفاض فاعليتها، وقد يعكس هذا النمط الاقارار بالطبيعة المراوغة للمرض، والآثار السلبية على المدى الطويل من العلاج، وأعراض المرض لم تكن معروفة إلى أن سمحت العلاجات بحياة أطول للمرضى.

ولأن الموافقة على الأدوية تمت على أساس البيانات السريرية قصيرة الأجل نسبياً والتي شملت مرضى غير دقيقين بوصف أعراضهم، لذلك فإن إدارة الأغذية والعقاقير غالباً ما تطالب منتجوا الأدوية بإجراء دراسات إضافية في أعقاب الموافقة على إنتاج الأدوية للتسويق. ربط استعراض عام ٢٠٠٤ حالة عدم رضا لعلاج الأمراض الوراثية لعدم وجود تحديد الجينات المسببة؛ عدم فهم كافٍ للفيزيولوجيا المرضية؛ وأضرار دائمية في مرحلة الجنين قبل التشخيص.

٣ - ٢ أمثلة على العلاجات المتوفرة حالياً للأمراض النادرة:

عند النظر لطريقة معالجة الأمراض النادرة هو النظر في مدى فعالية العلاجات أو التباين فيما هو متوقع من استعمال العلاجات المختلفة. فقد يكون العلاج:

- شفائي.
- تعديل المرض.
- تعديل الأعراض أو الوظيفة.

- العلاجات الشفائية:

العلاجات الشفائية بحد ذاتها للحالات نادرة هي نادرة. قد يكون العلاج الفوري ناجح تماماً لجميع أو معظم حالات التهابات معينة نادرة (على سبيل المثال، Tropheryma whipplei) أو بعض حالات التسمم نادرة (على سبيل المثال، من لدغ الثعابين أو السيانيد).

قد يمكن تصحيح (الشفاء أساساً) بعض العيوب التشريحية النادرة مع الجراحة، على سبيل المثال، تضيق في الشريان الأورطي. بعض الحالات التي يمكن علاجها على نحو فعال مع الجراحة، مثل تبديل الشرايين كبيرة أو رباعية فالو، لها سمات ما وراء الشذوذ التشريحية الجوهرية التي تتطلب عناية طبية مستمرة.

يعتبر زرع الأعضاء العلاجية لبضع الحالات النادرة، على سبيل المثال، زرع القلب لمتلازمة القلب الأيسر القليل التكوين (Hypoplastic left heart syndrome). ولمجموعات منتقاة من المرضى يكون، زرع نخاع العظم أو زرع الخلايا الجذعية من دم الحبل السري، إذا أجريت بنجاح، يعتبر علاج لفقر الدم دايموند بلاكفان (Diamond-Blackfan anemia)، متلازمة ويسكوت الدريخ (Wiskott- Aldrich syndrome)، والتبول الدموي الليلي الانتياي (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) وكذلك بعض أنواع السرطان.

على الرغم من أنها قد تعتبر شفاء، وتأتي هذه الإجراءات مع مخاطر صحية كبيرة على المدى القصير والبعيد من الإجراء بحد ذاته ويلزم من الرعاية المستمرة (على سبيل المثال، استعمال الأدوية المثبطة للمناعة). علاوة على ذلك، تكون الزراعة بعض الأحيان منقذة للحياة ولكن ليس شفائية. على سبيل المثال، يمكن زرع الخلايا الجذعية إنقاذ بعض الأطفال الذين يعانون من مرض كرابه الطفلي (Infantile Krabbe disease) من الموت، لكنهم سيظلون يعانون من عجز عصبي رئيسي (Major neurologic deficits).

- علاجات تعديل المرض:

وتستهدف العلاجات المعدلة للمرض الأسباب الكامنة وراء المرض من أجل منع تقدمه أو الحد من الضرر الذي يسببه. على سبيل المثال، في مرض الكالكتوسيميا (Galactosemia) وهو خلل أيضي قاتل في استقلاب سكر اللبن (Galactose metabolism)، ويتم تقييد منتجات الحليب فور التشخيص من خلال فحص غربلة حديثي الولادة سوف يمنع ظهور ملامح شديدة للمرض. بالرغم من أن الأطفال مع ذلك، قد يبقون يواجهون مشكلات عديدة مثل صعوبات النطق واللغة.

أن عملية زرع الكلى تكون منقذة للحياة ولكن ليست شفائية للأفراد الذين لديهم الداء السيستيني اعتلال الكلية (Nephropathic cystinosis)؛ كما أن سرعة البدء بالعلاج المعدل للمرض مع (Cysteamine) يمكن أن يؤخر بشكل كبير مضاعفات المرض.

بالنسبة للعديد من العلاجات المعدلة للمرض، يكون أثر العلاج قصيرًا ويجب تكراره بشكل دائم. وتشمل الأمثلة العلاجات البديلة للإنزيم لحالات مثل مرض كوشير (Gaucher disease)، الذي ينطوي على الاستعمال المستمر للإنزيم المنتج بيولوجيًا للعمل في مكان الإنزيم المفقود أو الناقص نتيجة لخلل جيني. اعتمادًا على الحالة، قد يكون مثل هذا العلاج الفعال لبعض مظاهر هذا المرض ولكن ليس غيرها (على سبيل المثال، الكبد والمتعلقة بالعظام: النوع الأول والثالث من المرض ولكن ليس المتعلقة بالدماغ من مرض كوشير: النوع الثاني).

في بعض الحالات، آلية عمل الدواء المعدلة للمرض قد لا يكون واضحًا. مثال هو (Riluzole)، الذي يرتبط مع أطالة حياة متواضعة لمرض التصلب الوحشي الضموري (Myotrophic lateral sclerosis).

مثال آخر هو هيدروكسي يوريا (Hydroxyurea) والذي هو العلاج الوحيد المعدل لمرض فقر الدم المنجلي (Sickle cell disease).

ويهدف تصميم الأدوية خصيصًا لتطوير عقاقير جديدة مبنية على المعرفة البيولوجية للمرض. هذه الاستراتيجية تقدم أملًا للعديد من الحالات النادرة التي ليس لها علاجات معدلة للمرض.

لذلك فإن العلاجات الحالية لهذه الحالات لا تزال تركز على علاج الأعراض ومنع حدوث المضاعفات.

- علاجات تعديل الأعراض أو الوظيفة:

أن علاجات تعديل الأعراض تعتبر حيوية للمريض في العديد من الحالات النادرة المزمنة، وخاصة عندما تكون العلاجات التخصصية ليست متاحة. وتكون الأعراض مؤلمة ومرهقة للعديد من الأمراض النادرة وكذلك الشائعة وتتضمن الألم، والغثيان، وضعف المثانة أو الأمعاء، والحكة، والدوخة، وتحديد الحركة، وصعوبة الكلام على سبيل المثال لا الحصر. تسعى أيضًا العلاجات لعلاج أو منع المرض أو غيرها من المضاعفات المرتبطة

بالعلاج، على سبيل المثال، الالتهابات (مثل التهاب القصبات أو الالتهاب الرئوي الناجم عن التليف الكيسي أو خلل الحركة الهدبية الابتدائية (Primary ciliary dyskinesia)، وفقر الدم (مثل مرض كريات الحمر الكروية الوراثية (Hereditary spherocytosis)، وتأخر النمو (مثل تلك المرتبطة بكساح (X- linked hypophosphatemic rickets).

لتهدة الأعراض والحفاظ على أو تحسين الأداء البدني والفكري والعاطفي، فقد قام الأطباء باستعمال مجموعة متنوعة واسعة من الأساليب العلاجية. وتشمل هذه الأدوية، مواد غذائية، والعمليات الجراحية، والعلاج النفسي، والعلاج الطبيعي والمهني، والأجهزة الطبية المعقدة (مثل أجهزة الاتصالات المتطورة)، وأجهزة أقل تعقيدا (مثل الدعائم).

وتؤكد المناقشة الواردة أعلاه الأبعاد المادية للعلاج. منح الرعاية تمتد إلى ما وراء المادية لتشمل الدعم النفسي والروحي، والعمل. هذه الأبعاد من الرعاية قد تكون كبيرة خاصة بالنسبة للأفراد والأسر التي تواجه مرض خطير. الاستشارة الوراثية تعتبر مهمة بالنسبة للأفراد والأسر التي تواجه تشخيص جديد لخلل وراثي. وكذلك لأن العديد من الاضطرابات النادرة تكون قاتلة. وبعد الوفاة، يمكن استمرار الدعم ومساعدة الأسر مساعدة الاسر على التعامل مع الحزن وغيرها من عواقب الخسارة.

٣ - ٣ أمثلة على الأمراض الوراثية:

٣ - ٣ - ١ أمراض تخزين الكلايكونين: (Glycogen Storage Diseases- GSD)

الكلايكونين هو الشكل التخزيني للكلوكوز (السكر) في الجسم وهو مادة معقدة مصنوعة من جزيئات الكلوكوز الفردية ترتبط معا في سلاسل طويلة مع العديد من الفروع مثل الشجرة (شكل ٣ - ٦).



شكل (٣ - ٦) سلاسل الكلايكونين

يتم تخزين الكلايكوجين أساساً في خلايا الكبد والعضلات، ولكن الكلى والأمعاء أيضاً تخزن كميات محدودة من الكلايكوجين.

هيكل الكلايكوجين:

الأيض هو العملية التي من خلالها يقوم الجسم بتكسير الطعام الذي نأكله ويحوّله إلى طاقة. ولمراجعة مختصرة لعملية الأيض: يعتبر الكلوكوز (وهو نموذج بسيط من السكر)، هو المصدر الرئيسي للطاقة في أجسامنا. وبعد أن نأكل، يكون لدينا الكثير من الكلوكوز في الدم، فتقوم أجسامنا بتخزين الكلوكوز الزائد على شكل الكلايكوجين، وعندما تحتاج أجسامنا المزيد من الطاقة، تقوم بعض الإنزيمات بتحويل الكلايكوجين إلى جلوكوز وسحبها من الكبد والعضلات (مثل بعض الناس الذين يودعون أموالهم الفائضة في المصرف ويقومون بسحبها عند حاجتهم لها).

مرض تخزين الكلايكوجين (GSD):

تكمّن المشكلة في جميع أمراض تخزين الكلايكوجين هو استعمال وتخزين الكلايكوجين. أحياناً ما يشار إليها باسم GSDs أيضاً glycogenoses لأنها هي ناتجة عن صعوبة في استقلاب الكلايكوجين.

كل أمراض تخزين الكلايكوجين تعتبر اضطرابات أيضية موروثة واضطراب التمثيل الغذائي هو المرض الذي يعطل الأيض. ولذلك، فإن الشخص الذي لديه اضطراب التمثيل الغذائي لديه صعوبة في تحطيم بعض الأطعمة وخلق الطاقة. هو في أغلب الأحيان ناتج من غياب أو نقص في إنزيم (أو البروتين). إنزيم يمكن أن تعمل لمساعدة الجسم على تكسير الطعام إلى طاقة. هناك العديد من الإنزيمات في الجسم وبعضها يتصرف وكأنه آلة على خط تجميع. وعندما لا يعمل أحد الإنزيمات يعمل بشكل صحيح، فإن عملية تحطيم أغذية معينة يمكن أن يتباطأ أكثر وأكثر أو يتوقف تماماً. والشخص الذي يعاني من مرض تخزين الكلايكوجين (GSD) لديه غياب أو نقص في أحد الإنزيمات المسؤولة عن صنع أو تحطيم الكلايكوجين في الجسم. وهذا ما يسمى بنقص الإنزيم. يسبب نقص الإنزيم إما

تركيزاً تغير طبيعية من الأنسجة الكلايكونجين (كثيراً أو قليلاً جداً) أو الكلايكونجين شكلت بشكل غير صحيح أو بشكل غير طبيعي (شكل خاطئ). اعتماداً على نوع GSD المصاب به، قد يكون نقصان إنزيم مهم في جميع أجزاء الجسم، أو فقط في بعض أجزاء الجسم، مثل الكبد أو العضلات. وعادة يتم وصف أشكال GSD من قبل جزء من الجسم الذي لديه مشكلة بسبب نقص الإنزيم. الفئات في معظم الأحيان هي: الكبد فقط، والعضلات فقط، أو كل من الكبد والعضلات. الأنظمة الأخرى التي يمكن أن تشارك وتشمل خلايا الدم (خلايا الدم الحمراء، خلايا الدم البيضاء، والصفائح الدموية)، والقلب، والكلى وغيره.

جميع أنواع GSD تؤدي إلى: أما عدم قدرة الجسم على تكوين ما يكفي من الكلوكوز، أو لا تكون قادرة على استعمال الكلوكوز كشكل من أشكال الطاقة. تحديد ما هو نوع GSD الذي يعاني الشخص منه (التشخيص) يعتمد على الأعراض الشخصية. وعادة ما يقوم به الطبيب بإجراء الفحص السريري وفحص الدم والإدرار. وفي بعض الأحيان تكون هناك حاجة لحزعة العضلات و/ أو الكبد لقياس كمية إنزيم معين في ذلك الجزء من الجسم.

هناك حوالي أحد عشر نوع معروف من GSD والتي تصنف من خلال عدد، اسم إنزيم المعيب، أو عن طريق يقاسم الطبيب الذي وصف الحالة لأول مرة. على سبيل المثال، مرض تخزين الكلايكونجين النوع الأول أ، والناجم عن خلل في إنزيم الكلوكوز ٦ الفوسفاتيز، وكان في الأصل المعروف باسم "مرض فونجيرك" (إدغار فونجيرك، الطبيب الذي اكتشف ذلك) ولكن يشار إليه أيضاً باسم مرض تخزين الكلايكونجين "الكلوكوز-٦ - الفوسفاتيز".

GSDs هي اضطرابات وراثية. هذا يعني أنها ناتجة عن تغيير في جزء من المعلومات الوراثية للفرد. يتم تخزين المعلومات الجينية لدينا على الجينات. الجينات بمثابة دليلاً لتعليمات لأجسادنا. وهي تخبر أجسامنا كيف تنمو وكيف تعمل. كما تقوم بتحديد الخصائص الفيزيائية، مثل لون الشعر ولون العين. لدينا حوالي ٣٠,٠٠٠ جين في كل خلية من خلايا جسمنا. نحصل على مجموعتين من كل جين، مجموعة واحدة من والدتنا ومجموعة واحدة من والدنا. هذا هو السبب في أننا وبدو أن والدنا (الآباء والأمهات) ليس لديهم أي سيطرة على الجينات التي يمرروها للابناء، بل يحدث كل ذلك بمحض الصدفة.

إذا كان هناك تغيير في المعلومات الوراثية الموجودة على واحد من هذه الجينات، فإن أجسامنا تكون غير قادرة على قراءة التعليمات الخاصة به. لذلك، قد تؤدي إلى تغيير في طريقة عمل أجسامنا. وهذا مماثل إلى وجود صفحة مفقودة من دليل إرشادي لوضع الأجهزة معا. دون تلك الصفحة، سنكون غير قادرين على تجميع الجهاز بشكل صحيح وانها لن تكون قادرة على العمل. تقريبا جميع أشكال GSD تحدث عندما يرث الطفل تعليمات وراثية غير صحيحة من كل من والدته ووالده (تورث كصفة متنحية). ولكن بعض أنواع GSD تنتج عن التغيير الجيني يتم تمريرها من الأم إلى الابن (تورث كصفة محمولة على الكروموسوم X).

٣- ٢- ٣ النوع الأول مرض تخزين الكلايكونجين:

(مرض فونجيرك (داء تخزين الكلايكونجين النوع الأول) داء تخزين الكلايكونجين الكبدي الكلوي)

يشكل داء تخزين الكلايكونجين النوع الأول حوالي (٢٥٪) من جميع حالات GSD التي يتم تشخيصها في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا وتبلغ نسبة الإصابة بنحو (١) في (١٠٠,٠٠٠) ولادة حية.

في النوع الأول من مرض تخزين الكلايكونجين (GSD- I)، تشمل الأعراض الأولى الأكثر شيوعا تضخم الكبد وانخفاض نسبة السكر في الدم (hypoglycemia). عادة بعد أن نأكل، يتم تخزين الكلوكونزائد على شكل كلايكونجين غالبًا في الكبد ليتم استعمالها لاحقًا عندما نمتنع عن الطعام (عدم الاكل لمدة ٣ - ٤ ساعات) للحفاظ على مستويات السكر العادية في أجسامنا. في (GSD- I) تتركز مشكلة التمثيل الغذائي في الكبد لأن الإنزيم اللازم لإطلاق سراح الكلوكونز من الكلايكونجين المفقود.

ويقسم المرض إلى نوعان:

- النوع الأول يسمى (type Ia) وهو ناتج من نقص في أنزيم ((الكلوكوز-6- الفوسفاتيز)) (G6 Phosphatase) إنزيم في الكبد والكلى والأعضاء الأخرى من الجسم.

- النوع الثاني يسمى (type Ib) وهو ناتج عن نقص في أنزيم (كلوكوز ٦ فوسفات ترانسلوكتاز فوسفات)، أو نقل (G6PT) الإنزيم الناقل، التي تساعد في نقل إنزيم G-٦-Pase من نقطة واحدة إلى أخرى. هذان الإنزيمان يعملان مع المساعدة الجسم على تكسير شكل السكر المخزون (الكلايكوجين) إلى جزيئتي كلوكوز (السكر) للاستعمال عندما نتوقف عن الطعام. عندما يكون الشخص لا يملك ما يكفي من أي من هذان الإنزيمان، فمن المتوقع أن تظهر العلامات والأعراض في وقت مبكر من الحياة.

الأفراد الذين يعانون من النوع الأول من مرض تخزين الكلايكوجين غير قادرين على إطلاق سراح الكلوكوز من الكلايكوجين في الكبد بشكل رئيسي. أنهم لا يستطيعون الحفاظ على نسبة مستويات الكلوكوز في الدم (السكر) وخلال ساعات قليلة من تناول الطعام فإن نسبة السكر في الدم ستخفض وهذا غالباً ما يؤدي إلى الجوع المزمن، التعب والتهيج. هذه الأعراض تلاحظ خاصة عند الرضع. غالباً ما تظهر أعراض نقص السكر في الدم عندما يطول الوقت بين الوجبات الزيادات والرضيع ينام خلال الليل. في الرضع والأطفال والبالغين، قد تظهر الأعراض أيضاً عندما يمنع مرض ما روتين التغذية العادية وتوقيتاتها. إذا كانت نسبة السكر في الدم منخفضة جداً، قد يعاني بعض الأفراد من اختلاجات. وبما أن الأشخاص الذين يعانون من النوع الأول GSD قادرين على تخزين الكلوكوز ككلايكوجين ولكن ليسوا بقادرين على الإفراج عنه عادة، مع مرور الوقت فإن مخازن الكلايكوجين تتراكم في الكبد مما يسبب تضخم الكبد. هذا يشبه إلى حد كبير أن تكون قادراً على جلب البقالة من محل البقالة ووضعها في خزانات المطبخ الخاص بك، ولكن عدم القدرة على الحصول على الطعام من خزانات المطبخ الخاص بك عند الحاجة. لذلك فإن مستويات الهرمونات، وحمض اللبنيك، والدهون الثلاثية، الدهون، وحمض البوليك وغيرها من النواتج العرضية من زيادة الأيض في الدم حيث يحاول الجسم رفع نسبة السكر في الدم. كما أن الدهون ستخزن في الكبد مع الكلايكوجين، الأمر الذي يؤدي إلى تضخم الكبد. ولكن الكبد يستمر بأداء وظائفه الكثيرة عادة، وليس هناك عادة أي دليل على حصول فشل الكبد. كما وتتضخم الكلى أيضاً بسبب زيادة تخزين الكلايكوجين.

أن استمرار انخفاض السكر في الدم يمكن أن يؤدي في النهاية إلى تأخر النمو والتطور، فضلاً عن مستويات غير طبيعية من بعض نواتج الأيض في الدم والإدرار. كما توجد حالات ارتفاع ضغط الدم في عدد من الأفراد وعندما يحدث هذا فيجب العمل على البحث عن العلاج المناسب.

بالإضافة إلى المشاكل المذكورة أعلاه، يمكن للأفراد مع مرض تخزين الكلايكون نوع الأول - ب. تتطور العدوى البكتيرية والفطرية المتكررة، وذلك بسبب عمل غير طبيعي للخلايا الدم البيضاء تسمى neurophils. هذه هي خلايا مقاتلة من الجسم.

وبالتالي، يمكن للناس مع GSD الأول - ب لديهم مستويات منخفضة من هذه الخلايا. وكثير منا لنا سمع GSD الأول - ب يمكنهم استعمال دواء يسمى G-CSF لزيادة عدد هذه الخلايا في الجسم. كما أن الأشخاص الذين يعانون من مرض تخزين الكلايكون نوع الأول - ب أيضاً من الممكن أن يصابوا بالتهاب البنكرياس المزمن، ومرض التهاب الأمعاء المزمن، ومرض كرون.

أن تشخيص النوع الأول GSD يشمل دائماً فحوصات الدم مثل سكر الدم والكوليسترول والدهون الثلاثية، وحمض اليوريك، وقياسات النمو، والموجات فوق الصوتية أو فحوصات شعاعية أخرى لقياس حجم الكبد والكلية. من خلال ملاحظة التغيرات في الجينات المرتبطة GSD - I، فإن فحوصات (DNA) الوراثية يمكن استعمالها لتشخيص معظم الأفراد مع GSD نوع ألف وباء. في بعض الأحيان سوف تكون هناك حاجة تحليل خزعة الكبد لفحص مستويات إنزيم شخص يشتبه في النوع الأول مرض تخزين الكلايكون، وخاصة في الحالات عندما يكون اختبار الحمض النووي هو سلبي والاشتباه السريري لـ GSD - I مرتفع.

وتهدف علاجات مرض تخزين الكلايكون من النوع الأول في تصحيح التغيرات الأيضية في الجسم، وتعزيز النمو والتطور. وتتكون العلاجات الحالية بتوفير وجبات تغذية صغيرة متكررة خلال اليوم. وهناك شبه اتفاق على تقليل تناول الفركتوز والجلالكتوز، ولكن هذا التقييد يترجم إلى (لا) ل: - فاكهة، عصير، سكر المائدة، كعكة، فطيرة، وهلام،

والعسل، والحلوى. وكميات محدودة من منتجات الألبان بما في ذلك الحليب واللبن والجبن.

غالبية المراكز الطبية توصي باستعمال نشا الذرة غير مطبوخة، ويخلط في الماء، أو حليب الصويا (بدون سكروز وسكر الفواكه واللاكتوز). لا ينبغي خلط نشا الذرة في المشروبات التي تحتوي على كميات عالية من حمض الاسكوربيك أو الليمون وكذلك تجنب تسخين هل أن هذا قد يغير هيكله يجعله أقل فعالية. يتم هضم نشا الذرة ببطء حتى أنه يوفر مستوى ثابت من الكلوكوز بين الوجبات. في بعض الحالات، يتطلب وضع أنبوب التغذية خلال الليل لتوفير تقديم الكلوكوز بشكل مستمر. ويستند معدل تغذية الأنبوب على تسليم الكلوكوز في الكبد وعمر ووزن الطفل. ولوجود عوائق كثيرة للنظام الغذائي الخاص بمرضى GSD-I، فمن الضروري تكملة النظام الغذائي مع الفيتامينات. قد تكون هناك حاجة أيضاً لمكملات الكالسيوم. ولأن النظام الغذائي لمرض تخزين الكلايكوجين النوع I معقد، لذا فإن فريق العلاج المثالي يجب أن يشمل اختصاصي تغذية وطبيب ذو خبرة بالرعاية الطويلة الأمد المتعلقة GSD-I.

المرضى الذين يعانون مرض تخزين الكلايكوجين-النوع الأول من قد تتطور لديهم أورام حميدة في الكبد (Hepatic adenoma). وعادة ما يتم الانتباه لها في وقت قريب من سن البلوغ، وعادة لا تسبب لأعراض معينة ويتم تشخيصها من قبل دراسات التصوير الروتينية للكبد. وفي حالات نادرة يمكن أن تتطور إلى سرطان الكبد.

أصابة الكلى هو تعقيد آخر في مرضى GSD-I، ومعظم المرضى الذين يزيد عمرهم على ٢٠ سنة يكون لديهم تبول زلالي (بروتينات تفرز في البول). العديد لديهم ارتفاع ضغط الدم، وحصى الكلى، وقد تحدث إصابة الكلى أشد مع كميات كبيرة من البروتين في البول، وارتفاع ضغط الدم، وانخفاض قدرة الكلى على تصفية الفضلات بسبب الأضرار التي لحقت بوحدة تصفية الكلى (الكبيبات). في بعض المرضى مع تقدم المرض الكلوي، ويمكن أن يحدث الفشل الكلوي الذي يمكن أن يتطلب غسيل الكلى وزرع الكلى في نهاية المطاف.

ويمكن أن تشمل المضاعفات الأخرى ارتفاع ضغط الدم الرئوي، دلائل شعاعية (الأشعة السينية) على هشاشة (ضعف العظام) والكسور.

في الماضي، لم يكن الكثير من المرضى الذين يعانون من مرض تخزين الكلايكونج من النوع الأول البقاء على قيد الحياة بعد مرحلة الرضاعة والطفولة. اليوم، الحفاظ على مستويات طبيعية أو مقاربة له النسبة السكر في الدم العادي / الكلوكونج مع العلاج الفعال يحسن الأيض ويعكس بطئ النمو الشديد المميز للمرضى المحرومين من العلاج. فإنه لا يزال من غير الواضح ما إذا كان العلاج الغذائي يمكن أن يمنع المضاعفات على المدى الطويل. ومع ذلك، مع التشخيص المبكر، والنظام الغذائي المناسب، وسيطرة أفضل للتمثيل الغذائي، فإن العديد من الأفراد مع GSD- I يبلي بلاء حسناً جداً والكثير من البالغين يعيشون حياة أطول وأكثر صحة.

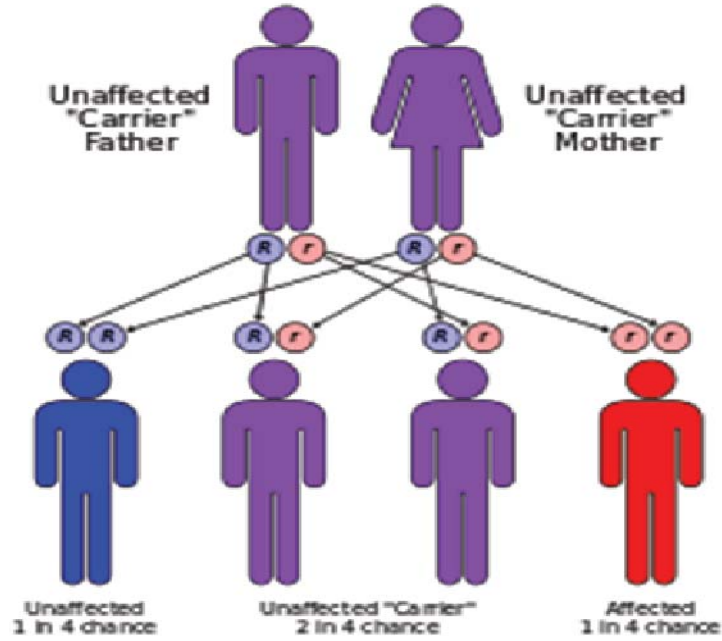
٣-٣-٣ مرض بومبي (Pompe Disease):

ما هو مرض بومبي؟

أو مرض تخزين الكلايكونج النوع الثاني II (أو نقص حامض المالتيز) هو اضطراب التمثيل الغذائي وتكون وراثته عن طريق صفة متنحية مما يتسبب بتدمير خلايا العضلات والأعصاب في جميع أنحاء الجسم. وهو ناتج عن تراكم الكلايكونج في اللايسوسوم بسبب نقص إنزيم حامض الفا-كلوكوسيديزاليسوسومية.

إن تراكم الكلايكونج يتسبب ضعف العضلات التدريجي (اعتلال عضلي) في جميع أنحاء الجسم ويؤثر على أنسجة الجسم المختلفة، وخاصة في القلب والعضلات والهيكلي العظمي والكبد والجهاز العصبي.

يصيب مرض بومبي حوالي (١) من كل (٤٠,٠٠٠) شخص في الولايات المتحدة. ولكن النسبة تختلف بين المجموعات العرقية المختلفة. ويكون انتقال المرض من خلال انتقال الصفة المتنحية وهذا يعني أن الوالدين يكونان حاملين للصفة المرضية غير مريضين ولكنك لطفل من أطفالهم تكون لديه فرصة (١ من ٤) لوراثة هذا الاضطراب (شكل ٣-١).



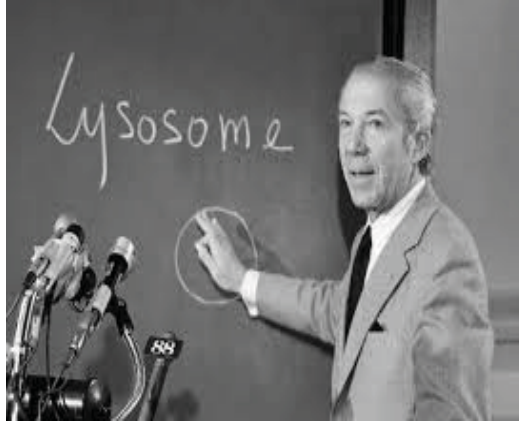
شكل (٣ - ١) مخطط يمثل وراثة مرض بومبي

نبذة تاريخية:

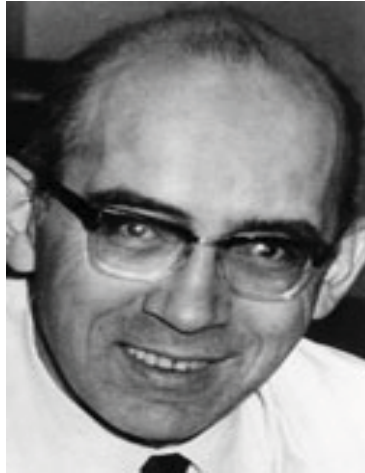
وهو مرض تخزين الكلايكونين الوحيد الناتج من خلل في التمثيل الغذائي للايسوسوم، وأول مرض تخزين كلايكونين يتم تشخيصه في عام ١٩٣٢ من قبل طبيب علم الأمراض الهولندي جونز كازيانوس بومبي (J.C. Pompe).



ولكن أساس لهذا المرض ظل لغزا محيرا حتى اكتشاف كريستي نديدوفز Christian Duve's (de) للجسيمات الحالة (lysosomes) في عام ١٩٥٥ وعلى ضوء هذا الاكتشاف فاز بجائزة نوبل في عام ١٩٧٤.



وفي عام ١٩٦٥ توصل هنريجي هيرز (Henri G. Hers) أن نقص إنزيم اللايسوسومية (الفا كلوكوسيديز) المسؤول عن تكسير الكلايكوجين يمكن أن يفسر أعراض مرض بومبي. أدى هذا الاكتشاف إلى تأسيس مفهوم أمراض التخزين اللايسوسومية.



هنريجي هيرز

تجلت صعوبة استعمال العلاج الإنزيم بسبب امتصاصه من قبل الكبد وليس خلايا العضلات التي تحتاج إلى ذلك.

في وقت مبكر من تسعينات القرن العشرين قام اثنان من العلماء الهولنديين وهما أرنولد ريوسر (Arnold) Reuser وآنس فاندير بلويك (Ans van der Ploeg) وكانا طالبا دكتوراه باستعمال الفا-جلوكوسيديز يحتوي على بقايا (phosphorylated mannose) مستخلصة من خصية الابقار وإظهار زيادة في نشاط الإنزيم في عضلات الفأر العادي بعد علاجه بها.

في وقت لاحق في عام ١٩٩٨، قام الدكتور يوانتسونغتشن وزملاؤه في جامعة ديوك باستعمال الإنزيم المنتج في خلايا مبيض الهامستر الصيني وألبرهنة لأول مرة أن الإنزيم يمكن أن يزيل الكلايكونجين ويحسن وظيفة العضلات في طائر السمان المصاب بمرض بومبي.

وتبع ذلك إنتاج الفا-جلوكوزيد في الهامستر الصيني المبيض (CHO) الخلايا وفي حليب الأرانب المعدلة وراثيًا. وهذا العمل بلغ ذروته في نهاية المطاف في بداية التجار بالسريية مع أو لتجربة سريية تلقى ٤ أطفال إنزيم من حليب الأرانب في مستشفى ايراسموس MC صوفيا للأطفال والرضع.

أنواع المرض:

يقسم المرض إلى نوعان رئيسيان، والتي تختلف في شدتها والسن التي تظهر فيه. وهذه الأنواع هي: النوع الطفولي الحدوث والنوع المتأخر الحدوث.

١ - النوع الطفولي الحدوث

ويقسم إلى نوعان:

أ- النوع الطفولي الحدوث الكلاسيكي:

تظهر أعراض المرض في غضون بضعة أشهر من الولادة. الأطفال الذين يعانون من هذا الاضطراب عادة ما يصابون بوهن العضلات (hypotonia)، ضعف العضلات

(myopathy)، تضخم الكبد، وعيوب القلب. قد يعاني الرضع المصابين أيضًا من عدم اكتساب الوزن والنمو بالمعدل المتوقع (فشل النمو) ويعانون من مشاكل في التنفس. وإذا لم يعالج المرض بالوقت المناسب يؤدي إلى الموت من عجز القلب في السنة الأولى من العمر.

ب- النوع الطفولي الحدوث غير الكلاسيكي:

تظهر أعراض المرض عادة قبل السنة الأولى من العمر. ويتميز بتأخر المهارات الحركية (مثل التدحرج والجلوس) وضعف العضلات التدريجي. القلب قد يكون كبيرًا بشكل غير طبيعي (تضخم القلب)، ولكن الأفراد المتضررين عادة لا يصابون بعجز القلب. يعاني المريض من انخفاض تدريجي في قوة العضلات بدءًا من الساقين وانتقاله إلى العضلات الصغيرة في الجذع والذراعين، مثل الحجاب الحاجز والعضلات الأخرى المطلوبة للتنفس. فشل الجهاز التنفسي هي السبب الأكثر شيوعًا للوفاة. ومعظم الأطفال المصابين لا يعيشون لأكثر من مرحلة الطفولة المبكرة.

٢ - النوع المتأخر الحدوث:

هذا النموذج يختلف عن النوع الطفولي أساسًا في النقص النسبي في الإصابة القلبية. ولكنه أكثر مكرًا كما وأن تقدمه أبطأ.

العلامات والأعراض

النوع الطفولي الحدوث

ويمتلك المصابون بالمرض أقل من (١٪) من نسبة النشاط الطبيعي لأنزيم حامض الفا- جلو كوسيديز.

عادة ما يثير الانتباه الطبي في غضون الأشهر القليلة الأولى من الحياة. وأبرز ملامح المرض هي تضخم القلب (٩٢ ٪)، ورخاوة العضلات (٨٨ ٪)، اعتلال عضلة القلب (٨٨ ٪)، الضائقة التنفسية (٧٨ ٪)، وضعف العضلات (٦٣ ٪)، صعوبة التغذية (٥٧ ٪) وفشل النمو (٥٠ ٪).

وتتألف الأعراض السريرية الرئيسية من رخاوة الطفل، تأخر التطور العضلي وصعوبات التغذية. تضخم الكبد المعتدل. وتشمل ملامح الوجه ضخامة اللسان، الفم والعيون مفتوحة بشكل اكبر من اللازم، واندفاع منخري الأنف للداخل والخارج (بسبب الضائقة التنفسية)، وضعف عضلات الوجه. زيادة معدل التنفس، واستعمال العضلات المساعدة للتنفس، والتهابات الصدر المتكررة، وانخفاض دخول الهواء في المنطقة السفلى اليسرى (بسبب تضخم القلب)، عدم انتظام ضربات القلب وعلامات فشل القلب.

متوسط العمر عند الوفاة في الحالات غير المعالجة هو ٧ - ٨ أشهر، وعادة ما يرجع إلى فشل القلب والتنفس.

النوع المتأخر الحدوث:

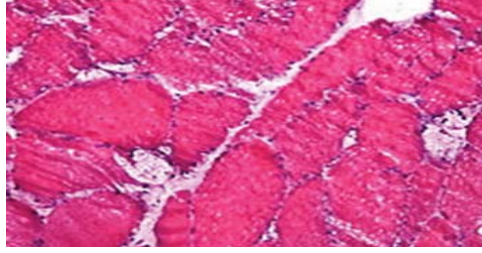
ويمتلك المصابون بهذا المرض أقل من (٤٠ ٪) من نسبة النشاط الطبيعي لأنزيم حامض الفا- جلو كوسيديز.

هذا النموذج يختلف عن النوع الطفولي في النقص النسبي في الإصابة القلبية. وظهور أعراض المرض يكون متأخر أو تقدمه أبطأ. قد تحدث الإصابة القلبية ولكنها أخف مما يحصل في النوع الطفولي. وإصابة الهيكل العظمي أكثر وضوحاً مع ميل للأطراف السفلية.

ضعف القدرة على السعال، والتهابات الصدر المتكررة، ونقص التوتر، وضعف العضلات التدريجي، تأخر معالم الحركية، صعوبة في البلع أو المضغ وانخفاض الطاقة الحيوية. تطور ونهاية المرض يعتمد على العمر الذي بدأت به الأعراض وكلما كانت متأخرة كانت النتيجة أفضل.

التشخيص:

تظهر خزعة العضلات فجوات كبيرة في حالة مرض بومبي (شكل ٣ - ٢) وتشمل الفحوصات الأولية المعتادة أشعة الصدر السينية، تخطيط القلب وفحص الايكو للقلب. والنتائج المتوقعة هي وجود تضخم القلب مع مشاكل توصيل غير محددة.



شكل (٣ - ٢) خزعة العضلات تظهر فجوات كبيرة في حالة مرض بومبي

وتشمل التحليلات البيوكيميائية مصل الكرياتين كايينيز (ويرتفع تقريباً ١٠ أضعاف) مع ارتفاعات أقل من مصل ألدوليز، اسبارتيز ترانس أمينيز، الانيترانسأمينيز ولاكتيت ديهيدروجينيز.

يتم التشخيص عن طريق تقدير نشاط حامض ألفا جلو كوسيديز في أي من: خزعة الجلد (الخلايا الليفية)، خزعة العضلات (خلايا العضلات) أو في خلايا الدم البيضاء.

وينجم هذا المرض عن طريق طفرة في جين (حامض الفاجلو كوزيد: المعروف أيضاً باسم حامض مالتيز) على الذراع الطويلة من كروموسوم ١٧ في (٢, ١٧q٢٥ - ٣, q٢٥).

ويبدو أن معظم الحالات أن ذلك يعود إلى ثلاثة الطفرات. ويعتبر تبدل (T → G) الطفرة الأكثر شيوعاً بين البالغين الذين يعانون من هذا الاضطراب. هذه الطفرة تعيق موقع ربط الرنا (RNA splicing).

العلاج:

تكون معالجة مضاعفات القلب والجهاز التنفسي معالجة للأعراض فقط. وقد يكون العلاج الطبيعي والمهني مفيداً لبعض المرضى. كما أن التعديلات في النظام الغذائي قد تحقق تحسناً مؤقتاً لكنها لن تغير من مسار المرض. ويمكن للاستشارة الوراثية أن تقدم معلومات للعوائل بشأن المخاطر في حالات الحمل المستقبلية.

ويتم حالياً استعمال علاج المايوزايم (Myozyme) حيث يعتبر العلاج رقم واحد لمرضى بومبي. وقد تم تقييم سلامة وفعالية (Myozyme) في العديد من التجارب السريرية وقد تم التأكد من أن العلاج يطيل بوضوح البقاء على قيد الحياة خالية من التنفس الصناعي والبقاء على قيد الحياة بشكل عام. التشخيص المبكر والعلاج المبكر يؤدي إلى نتائج أفضل بكثير. ولكن العلاج لا يخلو من الآثار الجانبية التي تشمل الحمى، الأحمار والطفح الجلدي، وزيادة معدل ضربات القلب وحتى الصدمة. ولكن يمكن معالجة هذه المضاعفات والسيطرة عليها.

كما أن هناك عقار آخر مشابه واسمه (Lumizyme)، ويعتبر نسخة مماثلة من (Myozyme) ويتم استعماله للنوع المتأخر الحدوث من مرض بومبي.

مسار وتقدم المرض

إن تشخيص حالة الأفراد الذين يعانون من مرض بومبي يختلف وفق البداية وشدة الأعراض. من دون علاج فإن المرض فتاك خاصة عند الرضع والأطفال الصغار.

أن استعمال العلاج (Myozyme) يطيل العمر بوضوح مع حياة خالية من التنفس الصناعي والبقاء على قيد الحياة عموماً في المرضى الذين يعانون من النوع الطفولي لمرض بومبي مقارنة بالأشخاص غير المعالجين.

وعلاوة على ذلك فإن بدء علاج التعويضي الإنزيمي (ERT) قبل الشهر السادس من العمر، والتي يمكن أن يتيسر من خلال التشخيص المبكر عن طريق فحص حديثي الولادة قد حسن بشكل كبير نتيجة المرض؛ والعديد من هؤلاء الأطفال قد وصلوا إلى مراحل التطور الحركي الطبيعي.

وثمة عامل آخر يؤثر على الاستجابة للعلاج هو تكون أجسام مضادة ضد العلاج الإنزيمي، وتكون شديدة خاصة عند الرضع الذين لديهم فقدان كامل لحامض الفاكس-كلوكوسيديز. ولكن استعمال العلاج المضاد للأجسام المضادة قد حسن من نتائج العلاج.

٣-٣-٤ مرض تخزين الكلايوجين النوع الثالث (GSDIII):

ويسمى أيضًا باسم (مرض كوري Cori disease)، نسبة إلى العالم كارل كوري و زوجته جرتي كوري الحاصلين على جائزة نوبل في الطب عام ١٩٤٧. ويسمى أيضًا مرض فوربس نسبةً للفيزيائي الأمريكي جيلبرت بيرنت فوربس (١٩١٥ - ٢٠٠٣) الذي وصف أعراض المرض.. وهو اضطراب وراثي يتم توارثه كصفة متنحية (autosomal recessive) ناتج عن تراكم سكر معقد يسمى الكلايوجين في خلايا الجسم. الكلايوجين المتراكم غير طبيعي من الناحية الهيكلية ويضعف وظيفة بعض الأعضاء والأنسجة، وخاصة الكبد والعضلات.



هناك أربعة أنواع فرعية من GSD- III:

- GSD- IIIa: هو النوع الأكثر شيوعًا، ويؤثر على ٨٥ ٪، ويؤثر على الكبد والعضلات.

- GSD - IIIb: يؤثر على حوالي ١٥ ٪ من الأفراد ويؤثر فقط على الكبد. يمكن للاختبار الجزيئي AGL عرض الطفرات الخاصة بـ GSD- IIIb.

- GSD - IIIc: نادرة للغاية ويعتقد أنها ناجمة عن فقدان الموقع النشط لنشاط الكلوكوسيداز في إنزيم الكلايوجين الغير متفرع ويؤثر على الكبد والعضلات.

- GSD - IIId: نادرة للغاية ويُعتقد أنها ناجمة عن فقدان الموقع النشط لنشاط ترانسفيراز الخاص في إنزيم الكلايوجين الغير متفرع ويؤثر فقط على الكبد.

بداية من مرحلة الطفولة، قد يعاني الأفراد المصابون بأي نوع من أنواع GSDIII من انخفاض في نسبة السكر في الدم (نقص السكر في الدم)، وكميات زائدة من الدهون في الدم (فرط شحميات الدم)، وارتفاع مستويات إنزيمات الكبد في الدم. وعندما يكبرون، عادة ما يصاب الأطفال الذين يعانون من هذه الحالة بتضخم الكبد ولكن عادة ما يعود حجم الكبد إلى طبيعته خلال فترة المراهقة، لكن بعض الأفراد المصابين يصابون بمرض كبدي مزمن (تليف الكبد) وفشل الكبد في وقت لاحق من الحياة. غالبًا ما يعانون الأشخاص الذين يعانون من GSDIII من نمو بطيء بسبب مشكلاتهم الكبدية، مما قد يؤدي إلى قصر القامة. في نسبة صغيرة من الأشخاص المصابين بـGSDIII، قد تتكون أورام غير سرطانية (حميدة) تسمى الأورام الغدية في الكبد (adenomas).

الأفراد الذين يعانون من GSDIIIa قد يصابون بضعف العضلات (اعتلال عضلي) في وقت لاحق من الحياة. يمكن أن تؤثر هذه المشاكل العضلية على عضلة القلب (القلب) والعضلات التي تستخدم للحركة (العضلات الهيكلية). تختلف مشاركة العضلات بشكل كبير بين الأفراد المصابين. العلامات والأعراض الأولى عادة ما تكون ضعيفة العضلات (hypotonia) واعتلال عضلي خفيف في مرحلة الطفولة المبكرة. قد يصبح الاعتلال العضلي شديدًا في وقت مبكر إلى منتصف مرحلة البلوغ. يعاني بعض الأشخاص المصابين بـGSDIIIa من ضعف في عضلة القلب (اعتلال عضلة القلب)، ولكن عادة ما لا يصاب الأفراد المصابون بقصور القلب.

التشخيص:

- لتشخيص لمرض تخزين الكلايكونجين من النوع الثالث، يتم إجراء الاختبارات التالية:
- خزعة (عضلة أو كبد)
 - تحليل الدم العام CBC.
 - الموجات فوق الصوتية.
 - تحليل طفرة الدنا يساعد على التحقق من النوع الفرعي (GSD III).

العلاج:

يشمل علاج مرض تخزين الكلايكونجين من النوع الثالث اتباع نظام غذائي غني بالبروتين، من أجل تسهيل عملية إنتاج الكلوكون. بالإضافة إلى ذلك قد يحتاج المريض إعطاء الكلوكون عن طريق الوريد (إذا كان الطريق الفموي غير ملائم) أخصائي تغذية

- فيتامين د (لمرض هشاشة العظام / مضاعفات ثانوية).

- زرع الكبد (في حال حدوث مضاعفات).

٣ - ٣ - ٥ - اضطرابات تخزين الدهون (أو الدهان Lipidosis):

هي مجموعة من الأمراض المتنوعة المرتبطة بعلم الأمراض الجزيئي. في كل اضطراب، هو وراثية نقص هيدرولازاليزوزومية، الأمر الذي يؤدي إلى تراكم الليزوزومية من الركيزة الشحمية السفينغولية الخاصة الإنزيم والتي تؤدي إلى تراكم ضار من الدهون في بعض خلايا وأنسجة الجسم. الأشخاص الذين يعانون من هذه الاضطرابات إما لا ينتجون ما يكفي من أحد الأنزيمات اللازمة لاستقلاب الدهون وتقليلها أو أنها تنتج إنزيمات لا تعمل بشكل صحيح. مع مرور الوقت، يمكن أن يسبب هذا التخزين الزائد للدهون تلفاً خلوياً ونسيجياً دائماً، خاصة في الدماغ والجهاز العصبي المحيطي والكبد والطحال ونخاع العظم.

التصنيف:

يمكن تقسيم هذه الأمراض إلى مجموعتين رئيسيتين:

١ - شحومات سفينغولية (Sphingolipidosis)

وتشمل مجموعة من الأمراض الأيضية المتعلقة بالتمثيل الغذائي للشحومات سفينغولية Sphingolipid. وتتكون هذه المجموعة من مرض نيمان بك Niemann-Pick، ومرض فابري، ومرض كرابه، ومرض كوشير، ومرض تايساكس، وحثل المادة البيضاء المتلاطمة (Metachromatic leukodystrophy)، ونقص السلفازات المتعددة ومرض

فاربر. ويتم توريثها كصفة متنحية (autosomal recessive)، ولكن مرض فابري يتم توريثه كصفة جنسية متنحية (X-linked recessive) ولذلك فهو يصيب الذكور عادة. وهذه الأمراض بمجملها تصيب ما يقارب ١ في ١٠٠٠٠. وأغلب هذه الأنواع مميتة بشكل عام من سن ١ إلى ٥ سنوات في الأنواع الطفولية، ولكن التقدم قد يكون معتدلاً عند ظهور الأعراض عند البالغين.

٢ - أنواع أخرى:

وتشمل اضطرابات تخزين الدهون الأخرى التي لا يتم تصنيفها بشكل عام على أنها شحومات سفينغولية (Sphingolipidosis) وهي فوكوسيدوسس (fucosidosis) ومرض شندلرو وولمان.

٣-٣-٦ مرض تاي ساكس Tay-Sachs Disease:

مرض تاي ساكس هو اضطراب نادر ومميت ويصيب واحد فقط من بين كل ١١٢٠٠٠ ولادة حية. وينتقل من الإباء إلى الأبناء كصفة متنحية (Autosomal recessive) أي أن الأب والأم حاملين للصفة المرضية ولكنهم لا يعانون من أعراض مرضية (إذا كان كلا الوالدين حاملين للمرض، فهنا كفرصة بنسبة ٢٥٪ أن أي طفل لديهم سيصاب بالمرض). ويتم تشخيصه عادة عند الأطفال في عمر ٦ أشهر تقريباً. ويحدث المرض بسبب عيوب في جين يسمى HEXA تاي ساكس (معظم الناس لديهم نسختان سليمتان من هذا الجين HEXA، والذي يعطي تعليمات لجسمك لصنع إنزيم يسمى Hex-A ويقوم هذا الإنزيم بمنع تراكم مادة دهنية تُسمى كانكليوسايد (GM2 ganglioside) في الدماغ والنخاع الشوكي. وبسبب غياب الإنزيم الذي يساعد على تفكيك المواد الدهنية مما يؤدي إلى تفاقمها لتصل إلى مستويات سامة في دماغ الطفل وتؤثر على وظيفة الخلايا العصبية. مما يؤدي إلى أن يفقد الطفل التحكم في العضلات مع تطور المرض. يؤدي هذا في النهاية إلى الإصابة بالعمى والشلل والموت.

وتكون فرصة وراثية المرض أعلى في مجموعات معينة بسبب ارتفاع معدل الناقلات. ويصيب حوالي ١ من كل ٢٧ يهودياً في الولايات المتحدة حامل للمرض. كما أن نسبة

الكنديين الفرنسيين غير اليهود الذين يعيشون بالقرب من نهر سانت لورانس في كندا أو في مجتمع الكيجون في لويزيانا لديهم نسبة أعلى من حالات تاي ساكس.



الأعراض:

الطفل المولود مع مرض تاي ساكس ينمو بشكل طبيعي حتى عمر ٣ إلى ٦ أشهر وفي هذا الوقت تقريباً، قد يلاحظ الآباء أن نمو طفلهم يبدأ في التباطؤ وتضعف العضلات. تدريجياً، يسبب المرض المزيد من الأعراض عند الأطفال، بما في ذلك:

(فقدان المهارات الحركية مثل الانقلاب والجلوس والزحف، رد فعل قوي للغاية على الضوء العالية، مشكلة في التركيز على الأشياء أو متابعتها بأعينهم، بقع الكرز الأحمر، والتي يمكن تحديدها من خلال فحص العين في العيون).

في سن الثانية، يبدأ معظم الأطفال المصابين بتاي ساكس يعانون من مشاكل أكثر حدة. يمكن أن تشمل:

(مشاكل البلع والتنفس تزداد سوءاً، نوبات الصرع المتكررة، تدهور الوظائف العقلية والسمعية والبصرية، والشلل).

في سن الثالثة من العمر، هنا كالتقليل من التغيرات المرئية في الأطفال المصابين بالمرض، لكن الجهاز العصبي يواصل تدهوره، وغالباً ما يؤدي إلى الوفاة بحلول سن الخامسة.

وهنا كنوع نادر من المرض تكون بدايته متأخرة قد يكون من الصعب تشخيصه ويبدأ في وقت المراهقة إلى مرحلة البلوغ وينجم عن طفرات لجين HEXA.

وتتضمن الأعراض المبكرة غالبًا التشوش والالتباس ومشاكل في التوازن وضعف عضلات الساقين. قد يعاني الأشخاص المصابون به أيضًا من مشكلات في الصحة العقلية ومع هذا الشكل من المرض، يختلف العمر المتوقع وشدة الأعراض من حالة إلى أخرى. ولكن بداية ظهور أعراض المرض لا تقصر دائمًا العمر الافتراضي.

التشخيص:

ويتم من خلال أخذ التاريخ المرضي للمصاب والسؤال عن الأعراض التي يعانيها الطفل وأيا اضطرابات وراثية بالعائلة ويتطلب إجراء فحص تشخيصي للدم للتحقق من مستويات أحد الإنزيمات التي تسمى هيكسوسأمينيديز في دم الطفل. تكون المستويات منخفضة أو غير موجودة في داء تاي ساكس.

يتم إجراء فحص عين الطف للبحث عن البقعة الحمراء (Cherry red spot) الموجودة في الجزء الخلفي من عين الطفل، وهي إحدى علامات الإصابة بالمرض.

العلاج:

لا يوجد علاج لمرض تاي ساكس، لكن بعض العلاجات يمكنها المساعدة في تلطيف الأعراض. وتشمل العلاجات الداعمة ما يلي:

الأدوية المضادة لنوبات الصرع، العناية بالجهاز التنفسي لأن الأطفال المصابون بمرض تاي ساكس معرضون بشكل كبير لخطر إصابتهم بالالتهابات الرئوية، أنبوب الإطعام. بسبب صعوبات البلع عند بعض المرضى، أو مشكلات في التنفس من خلال استنشاق الطعام أو السوائل إلى الرئتين في أثناء تناول الطعام وقد يتم استخدام جهاز إطعام مساعد مثل أنبوب فغر المعدة، والذي يتم إدخاله إلى أنف طفلك ويمر بمعدته، العلاج الطبيعي. للمساعدة في الحفاظ على مرونة المفاصل والاحتفاظ بإمكانية الحركة بأكبر قدر ممكن.

العلاجات المستقبلية المحتملة

قد تؤدي أبحاث العلاج الجيني أو العلاج البديل بالإنزيمات في نهاية المطاف للتعافي أو إلى علاج لبيطى تقدم مرض تاي ساكس.

٣ - ٣ - ٧ - متلازمة ألأجيل (Alagille Syndrome):

هو اضطراب وراثي نادر، يؤدي إلى خلل في كل من القلب والكبد وأجهزة أخرى في الجسم. أول من وصف هذه الحالة هو الدكتور دانيال الـأجيل (Alagille) عام ١٩٦٩، لذلك سميت هذه الحالة باسمه.



وفي عام ١٩٧٣ قام وستونوميلر بالكتابة عن مجموعة من حالات اليرقان في المواليد مع وجود ضيق الشريان الرئوي، وفي عام ١٩٧٥ قام الدكتور الـأجيل بنشر بحثه عن الصورة الكاملة لهذه المتلازمة. ويقدر انتشار متلازمة الـأجيل هو (١) في كل (١٠٠,٠٠٠) ولادة حية.

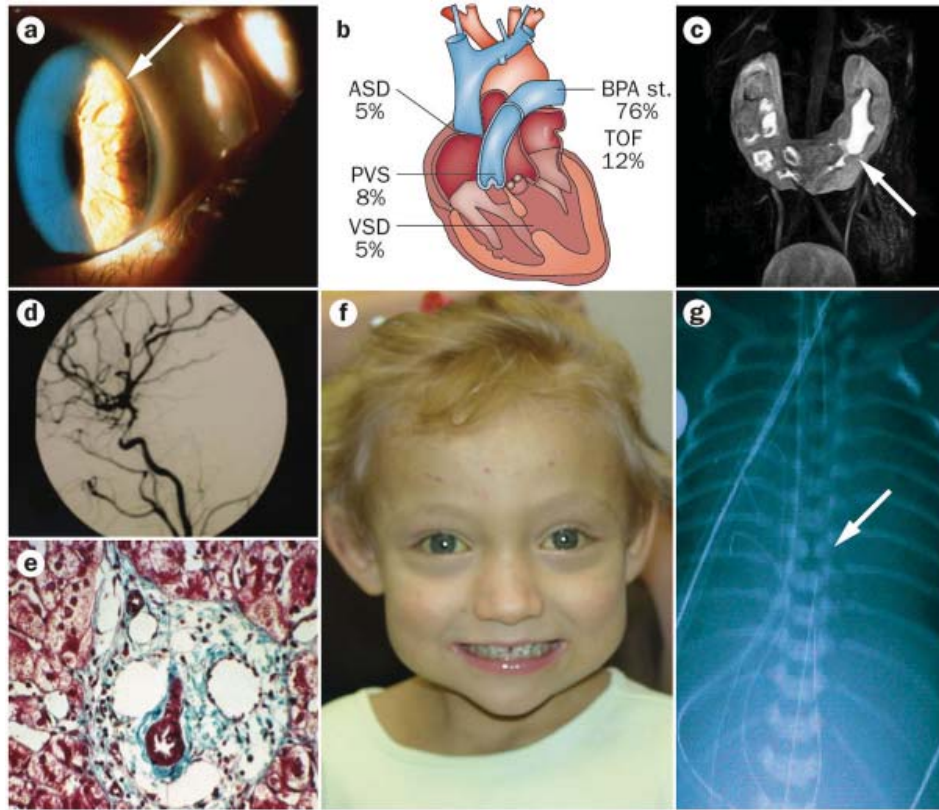
الأعراض:

١ - الرئيسية:

يتم التشخيص في حالة توفر (٣) صفات من (٥):

- ١ - خصائص الوجه (الجبين واسع، وعيون متباعدة غائرة على نطاق واسع) (شكل ٣ - ٣)، والأنف طويل مستقيم؛ والفك السفلي غير متكامل التكوين).

- ٢ - قد يكون هناك أيضًا تشوهات في العين (قوس القرنية الخلفي).
- ٣ - تشوهات القلب والأوعية الدموية (تضيق الشريان الرئوي، وأحيانًا رباعية فالو).
- ٤ - وعيوب الفقرات وفشل القوس الأمامي الفقري بالاندماج (فقرات فراشية الشكل).
- ٥ - إصابة الكبد وتتمثل بـ (اليرقان ولون البراز فاتح مثل الصلصال - لعدم وجود الإفرازات الصفراوية في البراز، يكون لون البول أصفر غامق، تضخم حجم الكبد والطحال).



شكل (٣ - ٣) أعراض متلازمة الآجيل

(لوحة د مستنسخة بإذن من مطبعة جامعة كامبريدج © BM كاماث وآخرون. في أمراض الكبد عند الأطفال. EDN ٣) محرران RJ، FJ Suchy، سو كول (WF Balistreri) (2007) 326 - 345 ، الاختصارات: ASD، عيب الحاجز الأذيني.. BPA الحاديو، فرع الشريان الرئوي تضيق. PVS، الرئوي تضيق صمام. TOF، رباعية فالوت. VSD، عيب الحاجز البطيني.

٢- الأخرى:

١ - تراكم الكولسترول مما يؤدي لارتفاع ضغط الدم.

٢ - اعتلال الكلية (tubulo- interstitial).

٣ - تأخر النمو وخلل الحيوانات المنوية قد يعكس نقص التغذية. الحياة لفترة طويلة هو جيد، ولكن من المحتمل أن تكون هنا كحكة، وعقد دهنية في الجلد مع ارتفاع ملحوظ في مستويات الكولسترول في الدم، ومضاعفات عصبية من نقص فيتامين E إذا لم يعالج المرضى.

٤ - تخلف عقلي بدرجات متفاوتة.

٥ - صغر حجم الخصية عند الذكر نتيجة ضعف الهرمونات الجنسية.

٦ - مشاكل في العيون في ٧٥٪ من الحالات.

٧ - الإصابة بمرض السكري تنتج لفشل البنكرياس.

٨ - جلطات دماغية.

الأسباب:

ينتقل المرض كصفة سائدة (Autosomal dominant)، والسبب الرئيسي للإصابة بهذه المتلازمة، هو تحول في الجين ((J AG)) يسبب متلازمة الاجيل.... حيث إن هذا الجين مسؤول عن إبلاغ الإشارات بين الخلايا المتجاورة خلال التطور الجنيني. تعطيل هذه

الإشارات عن طريق خلل في الجين ((JAG1)) سوف يؤدي إلى أخطاء في التطور وخاصة في القلب والاقنية الصفراوية والعمود الفقري ومعالم الوجه. أيضًا في هذه المتلازمة تحدث زيادة في إنتاج الصفراء في الكبد، ويسبب ذلك ندبا في الكبد، وبالتالي خلل في قيامه بعمله في إزالة الفضلات من مجرى الدم.

التشخيص:

١ - فحص العين بواسطة (Slit- lamp examination) يظهر قوس القرنية الخلفي (السهم) (شكل ٣ - ٤).

٢ - رسم تخطيطي لتشوهات القلب الكلاسيكية في متلازمة الاجيل ونسبها.

٣ - فحص الرنين المغناطيسي يظهر التحام قطبي الكلى على شكل حدود حصان (السهم) في المريض مع متلازمة الاجيل.

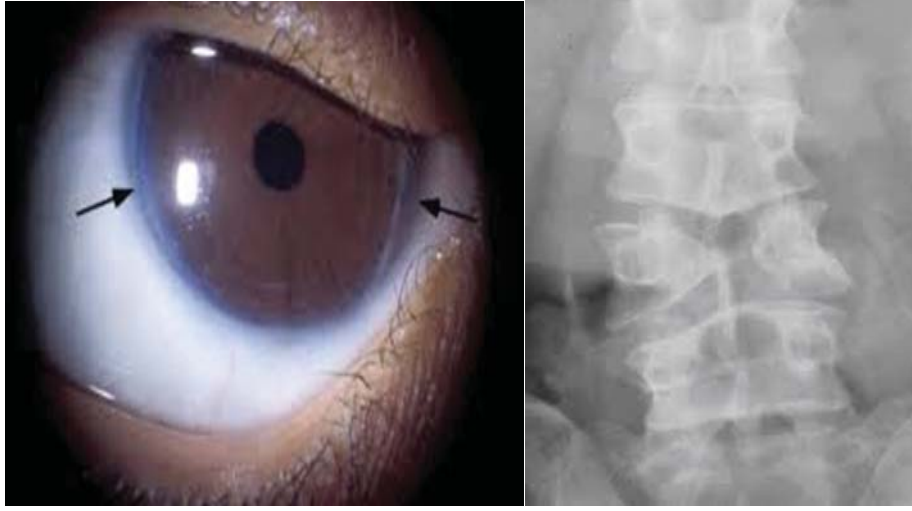
٤ - تلوين شرايين الدماغ للمريض مع متلازمة الاجيلو مرض مويا مويا (متلازمة مويا مويا هو مرض تتعرض فيه شرايين معينة في الدماغ إلى تضيق ويتم حظر تدفق الدم عن طريق انقباض، وأيضا من خلال جلطات الدم.

ومما يؤدي إلى دوران راد في تطور حول الأوعية التي سدت للتعويض عن انسدادها، ولكن الاوعية الرديفة صغيرة، ضعيفة، ومعرضة للنزيف، ولتتمدد والتخثر. وتظهر هذه الاوعية الرديفة من خلال فحص الأشعة الملون على شكل (سحابة من الدخان) (مويا مويا) (باللغة اليابانية).

٥ - إجراء فحص ملون خاص للقنوات الصفراوية يظهر ندرة القنوات الصفراوية.

٦ - سحنة مميزة في المريض مع متلازمة الاجيل: جبهته واسعة، وذقن مدبب والعينين غائرة. نلاحظ أيضًا اليرقان على العينين وتقشر الجبين.

٧ - صورة شعاعية للعمود الفقري تبين فقرة فراشة (السهم).



شكل (٣ - ٤) تشخيص متلازمة الأجيل

العلاج:

لا يوجد علاج معروف لمتلازمة الاجيل. وتهدف معظم العلاجات المتوفرة في تحسين أداء القلب والحد من آثار ضعف وظائف الكبد. ومن أساليب معالجة الأعراض هي:

١ - الأدوية: تستعمل العديد من الأدوية لتحسين تدفق الصفراء وتقليل الحكة مثل: ursodiol يوروسوديل، هيدروكسيكسازين، الكولسترأمين، ريفامبيسين، والفينوباربیتال، وجميعها تستعمل بدرجات متفاوتة.

وكثير من مرضى متلازمة الاجيل يعطون جرعة عالية من الفيتامينات A, D, E, K).

٢ - الجراحة: تتدخل الجراحة لتصحيح التشوهات القلبية، أو عند القيام بعملية القسطرة لتوسيع الشرايين المتضيق نتيجة المتلازمة لتخفيض الضغط على صمامات الصخ القلبية. وذلك قد يحتاج المريض إلى زرع الكبد، يمكن أن يكون حلا بديلا عن المعالجة بالأدوية في الحالات الخطيرة من المتلازمة.

٣-٣-٨ مرض كوشير (Gaucher disease):

سمي المرض بكوشير نسبة إلى الطبيب الفرنسي فيليب شارلزارنست كوشير

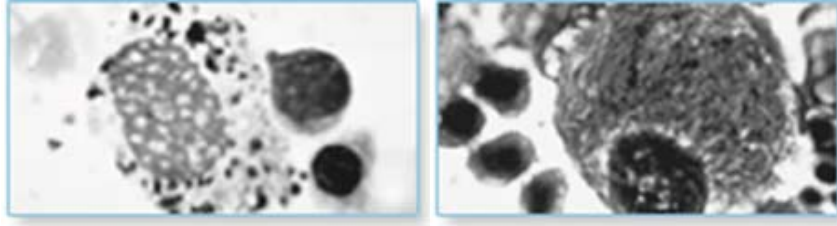


الذي وصف المرض لأول مرة عام ١٨٨٢، عند مريض يعاني من تضخم في حجم الكبد والطحال. وفي عام ١٩٢٤ استطاع طبيب الماني عزل مواد شحمية من طحال المرضى المصابين بهذا المرض. وبعد عشر سنوات استطاع طبيب فرنسي التعرف على هذه المواد الشحمية على إنها (كلوكوسيريبروسايد glucocerebroside) والتي وجدت في جدار الكريات الحمراء والبيضاء.

كوشير هو مرض جيني وراثي مزمن ومستفحل مع الوقت. ويُعد من أكثر الحالات المرضية شيوعاً في عائلة من الأمراض تُعرف باسم أمراض تخزين الدهون (Lipid storage disease).

ينتشر هذا المرض في كافة أرجاء العالم وتبلغ نسبة الإصابة به (١ في كل ٤٠,٠٠٠ إلى ٦٠,٠٠٠) شخص، وهكذا يكون عدد المصابين به حوالي عشرة الاف مريض في كل انحاء العالم. ويزداد معدل الإصابة بين اليهود الأشكيناز (المنحدرين من أوروبا الشرقية): حيث قد يصل إلى إصابة واحدة بين كل ٤٥٠ شخص. وقد أدت هذه النسبة العالية للإصابة بالمرض بين هذه الجماعة إلى انتشار الاعتقاد الخاطئ بأن مرض كوشير هو "مرض جيني يهودي"، إلا أن هذا المرض في واقع الأمر قد يصيب أفراداً من أي خلفية عرقية أو عنصرية.

ويعتبر مرض كوشير أكثر مرض في مجموعة الأمراض التي تدعى الأمراض الناتجة عن سوء التخزين في الأجسام الحالة بالخلية (Lysosomal storage disease). يفتقر الأشخاص المصابون بمرض كوشير إلى مستويات كافية من إنزيم معين (Glucocerebrosidase) يساعد هذا الإنزيم الجسم على تفتيت الكلو كوسيريبروسيد، وهي مادة دهنية تُخزن داخل الجسم الحال (اللايسوسوم) ومع النشاط غير الكافي للإنزيم، يتراكم الجلو كوسيريبروسيد داخل الجسم الحال ويسبب تضخم الخلية. يُطلق على الخلايا التي يتراكم داخلها الكثير من الجلو كوسيريبروسيد اسم خلايا كوشير، وتظهر بشكل مميز عند فحصها تحت المجهر. وينتج عن نقص هذا الإنزيم تراكم مادة دهنية أو شحمية داخل الجسم (شكل ٣ - ٥). وقد يؤدي تراكم الدهون في الأعضاء والعظام إلى ظهور أعراض متوسطة إلى حادة في أي مرحلة من مراحل العمر، من الطفولة وحتى البلوغ.



(شكل ٣ - ٥) خلية نخاع عظمي مصابة بمرض كوشير خلية نخاع عظمي سليمة

العلامات والأعراض:

هنا ثلاثة أنواع فرعية حددتها غياب أو وجود وتطور مظاهر عصبية:

- ١ - نوع ١ أو الخاص بالكبار، النوع غير العصبي
- ٢ - نوع ٢ أو الخاص بالأطفال أو الحاد، النوع العصبي
- ٣ - نوع ٣ أو الخاص بالأحداث أو شكل نوربوتنال نوع العصبي

جميعها تنتقل وراثيًا كصفة متنحية. ويشكل النوع الأول ٩٩٪ من الحالات، وأكثر حالاته في اليهود الاشكناز، ونسبة الإصابة لديهم ١/١٠٠٠. تظهر علامات وأعراض مرض كوشير نتيجة التراكم التدريجي لخلايا كوشير في الجسم. عادةً ما تتراكم خلايا

كوشير في الطحال والكبد والنخاع العظمي ولكنها قد تتجمع أيضًا في أنسجة أخرى، منها الجهاز الليمفاوي والرئتين والجلد والعينين والكلى والقلب، وقد تتجمع في الجهاز العصبي في حالات نادرة. من الممكن أن تظهر الأعراض في أي عمر، إلا أنها غالبًا ما تُلاحظ لأول مرة في مرحلة الطفولة أو المراهقة وتشمل:

١ - آلام العظام والكسور وانكسارها لأقل الأسباب.

٢ - ضعف وظائف الإدراك.

٣ - زيادة القابلية للنزف والتعرض للكدمات.

٤ - تضخمها لبطن بسبب زيادة حجم الطحال والكبد.

٥ - الإعياء الشديد.

٦ - مشاكل صمام القلب.

٧ - أمراض الرئة.

٨ - نوبات صرع.

٩ - تورم شديد (وذمة) عند الولادة.

١٠ - فقر الدم.

قد تتفاوت نوع الأعراض وشدها بشكل كبير من شخص إلى آخر. فبعض الأشخاص لا يعانون من أي أعراض حتى يتقدموا في العمر، بينما قد تظهر لدى آخرين حالات مهددة للحياة أثناء مرحلة الطفولة. مرض كوشير هو مرض مستفحل مع الوقت، وعادةً ما تسوء الحالة بمرور الوقت إذا ما تُرك دون علاج.

قد تشمل علامات مرض كوشير نتائج غير طبيعية لاختبارات الدم مثل انخفاض عدد خلايا الدم الحمراء و/أو الصفائح الدموية بشكل كبير، أو ظهور اضطرابات مرضية في صور الأشعة السينية مثل تشوه العظام.

طرق تشخيص الإصابة بداء كوشير

بما أن بعض العلامات والأعراض التي تُنسب إلى داء كوشير مشابهة لتلك المنسوبة إلى اعتلالات مرضية أكثر شيوعاً، فقد تمر شهور أو سنوات قبل حصول مرضى داء كوشير على تشخيص دقيق. وعلى سبيل المثال، قد يُعزى الألم في المفاصل إلى داء التهاب المفاصل، كما أن آلام العظام في الجزء الأعلى من الساقين قد يُعتبر من «آلام النمو». وقد يُعتبر التعداد المنخفض لكريات الدم الحمر أو الصفائح الدموية اعتلالاً من اعتلالات الدم في البداية أو يقود إلى القيام بإجراءات لتشخيص الإصابة باللويميا أو بورم لمفاوي. ونظراً إلى أن العلامات والأعراض الأولية قد تبدو غير مؤذية، فقد يمر وقت طويل من دون أن يشك المرضى أو الأطباء بوجود مرض ينزع إلى التفاقم.

يمكن إعطاء تشخيص دقيق ومؤكد للإصابة بداء جوشر بواسطة فحص دم بسيط يقيس مستوى نشاط إنزيم الكلو كوسيرير وسايد. حيث يتم إرسالها إلى مركز طبي متخصص لتحليلها. ويُظهر التحليل لدى الأشخاص الأصحاء كريات بيض ذات نشاط إنزيمي طبيعي، إلا أن مستويات هذا النشاط تكون أكثر انخفاضاً لدى المصابين بداء جوشر.

هناك من جهة أخرى فمن الممكن أن يقوم الطبيب بأخذ عينة من الجلد، ذلك أنه يمكن استعمال بعض الخلايا الجلدية المسماة بالأرومات الليفية (Fibroblast) لقياس مستوى نشاط الكلو كوسيرير وسيديز.

غالباً ما يتم أخذ خزعة من مخ العظام عندما يشك الطبيب بالإصابة بسرطان من سرطانات الدم كاللويميا. ويمكن استعمال هذه العينة للبحث عن خلايا كوشير، فيتم فحص الخلايا تحت المجهر. ولكن يبقى أن أدق اختبار يمكن إجراؤه لكشف الإصابة بداء كوشير هو ببساطة فحص الدم (أو المقايسة الإنزيمية) الذي يقيس مستوى النشاط الإنزيمي.

العلاج:

لأولئك الذين يعانون من النوع الأول ومعظم النوع الثالث، يتم علاجهم من خلال العلاج التعويضي الإنزيمي عن طريق glucocerebrosidase المؤتلف

الوريدي (intravenous recombinant glucocerebrosidase) والذي يمكن أن يقلل من حجم الكبد والطحال، والحد من تشوهات الهيكل العظمي، وعكس المظاهر الأخرى. وهو علاج مكلف وينبغي أن يستمر مدى الحياة.

هناك ثلاثة أنواع من glucocerebrosidases المؤتلف

١ - Imiglucerase (سمح باستعماله في عام ١٩٩٥)

٢ - Velaglucerase (سمح باستعماله في عام ٢٠١٠)

٣ - Taliglucerase ألفا (Elelyso) (سمح باستعماله في عام ٢٠١٢)

كما أن يوجد عقار أسمه (Miglustat) هو جزئي صغير يستعمل فمويًا وتمت الموافقة عليه لأول مرة لمرض كوشير في أوروبا في عام ٢٠٠٢. وهو يعمل عن طريق منع تشكيل غلوكوسيريبروسايد، المادة التي تتراكم وتسبب ضرر في مرض كوشير. وتسمى هذه الطريقة العلاج بالحد من الركيزة (substrate reduction therapy).

٣ - ٣ - ٩ الهيموفيليا (نزف الدم الوراثي Hemophilia):

هو اضطراب نادر في الدم والذي لا يتخثر لأنه يفتقر إلى ما يكفي من بروتينات تخثر الدم (عوامل التخثر). فالشخص المصاب بالهيموفيليا قد ينزف لفترة أطول بعد إصابته من الشخص السليم.

الجروح الصغيرة عادة لا تمثل مشكلة كبيرة. ولكن المشكلة مع النزف العميق داخل الجسم، وخاصة في الركبتين والكاحلين والمرفقين (شكل ٣ - ٧). أن نزيف داخلي يمكن أن يلحق الضرر بالأعضاء والأنسجة، ويمكن أن يكون مهددًا للحياة.

والمصاب بالهيموفيليا لا ينزف أكثر غزارة من أي شخص آخر، ولكن يمكن أن ينزف لفترة أطول بكثير. وربما إصابة طفيفة يمكن أن تؤدي إلى فقدان الدم لأيام وأسابيع، وحتى الشفاء قد لا يحصل تمامًا. في أماكن مثل المخ أو المفاصل، وهي يمكن أن تكون قاتلة أو تسبب إعاقة دائمة.

الهيموفيليا هو اضطراب جيني وراثي. ليس هناك علاج شافي حتى الان. ولكن مع العلاج المناسب والرعاية الذاتية، فإن معظم الناس المصابين بالهيموفيليا يمكنهم الحفاظ على نمط حياة نشيطة منتجة.

الأشخاص الذين ولدوا مع الهيموفيليا لديهم القليل أو لا يوجد عامل التخثر (عامل التخثر هو البروتين اللازم لتخثر الدم الطبيعي). وهناك عدة أنواع من عوامل التخثر. هذه البروتينات تعمل مع الصفائح الدموية للمساعدة على تجلط الدم.

عندما تصاب الأوعية الدموية، فإن عوامل التخثر تساعد الصفائح الدموية على الالتصاق معا من أجل غلق الجروح ووقف النزيف.



شكل (٣ - ٧) النزف العميق داخل الجسم وخاصة في الركبتين والكاحلين والمرفقين للمصابين بالهيموفيليا

الأنواع:

• الهيموفيليا A: هو اضطراب وراثي مرتبط بالصفة المتنحية (X - linked recessive) التي تنطوي على عدم وجود عامل التخثر الثامن فعال وتمثل (٨٠ ٪) من حالات الهيموفيليا.

• الهيموفيليا B: هو اضطراب وراثي مرتبط بالصفة المتنحية (X - linked recessive) التي تنطوي على عدم وجود عامل التخثر التاسع فعال. ويضم ما يقرب من (٢٠ ٪) من حالات الهيموفيليا، وهذا النوع الهيموفيليا من يصيب الذكور فقط.

• الهيموفيليا C: هو اضطراب وراثي وينتقل عادة كصفة متنحية (autosomal recessive) التي تنطوي على عدم وجود عامل التخثر الحادي عشر فعال. الهيموفيليا C لا ينتقل كصفة متنحية تماماً لأن الأفراد الحاملين للصفة يظهرن زيادة لقابلية النزف أيضاً.

العلامات والأعراض:

الأعراض المميزة تختلف بشدته من مريض إلى آخر والنزف قد يكون خارجياً أو داخلياً. في كل من الهيموفيليا A و B، هناك نزف تلقائي ولكن فحوصات زمن النزف (bleeding time)، زمن البروثرومبين (prothrombin time)، وزمن الثرومبين (thrombin time) طبيعي، ولكن زمن تجلط الدم الجزئي (Partial thromboplastin time) يكون مطولاً. والنزف الداخلي يكون شائعاً في الهيموفيليا الشديدة (severe) وبعض الأفراد مع الهيموفيليا المعتدلة (moderate).

النوع الأكثر شيوعاً من النزف الداخلي هو نزف داخل المفاصل حيث يدخل الدم إلى داخل المفصل وهذا هو الأكثر شيوعاً مع المصاب بالهيموفيليا الشديدة (ويمكن أن يحدث ذاتياً من دون إصابة واضحة). وإذا لم يعالج بسرعة، يمكن أن تؤدي إلى تلف المفاصل الدائم وتشوّه. وبالرغم من أن النزف في الأنسجة الرخوة مثل العضلات والأنسجة تحت الجلد يكون عادة أقل حدة ولكن يمكن أن يؤدي إلى تلف الأنسجة ويتطلب المسارعة بالعلاج. الأطفال الذين يعانون من هيموفيليا خفيفة (mild) إلى معتدلة (moderate) قد لا يكون هناك أي علامات أو أعراض عند الولادة لا سيما إذا لم يجرى لهم الحتان. وأول الأعراض غالباً ما تكون الكدمات (bruises) والأورام الدموية (haematomas) من الصدمات والسقوط المتكرر أثناء تعلم المشي. وكذلك تورم وازرقاقاً لمفاصل والأنسجة الرخوة العضلات أيضاً بسبب النزف الحاصل.

الأطفال الذين يعانون من الهيموفيليا البسيطة قد لا يعانون من أعراض ظاهرة لسنوات عديدة. في كثير من الأحيان قد تكون أول علامة عند المصابين بالهيموفيليا الخفيفة جداً هو نزف شديد من إجراء قلع الأسنان، وقوع حادث، أو إجراء عملية جراحية. الإناث الحاملات للمرض عادة ما يكون لديها ما يكفي من عوامل التخثر منتقلة عن طريق الجنين

الطبيعي لمنع حدوث مشاكل النزيف الخطيرة، على الرغم من أن بعضهم قد تظهر كمصاب بالهيموفيليا الخفيفة.

المضاعفات:

- المضاعفات الخطيرة هي الأكثر شيوعا في المصابين بنزف الهيموفيليا الشديدة والمعتدلة. والمضاعفات قد تكون مباشرة من المرض أو من معالجته.
- نزيف داخلي عميق، على سبيل المثال نزيف العضلات العميقة، مما يؤدي إلى تورم، وخدر أو ألم من أحد الأطراف.
- تلف المفصل والنتاج من النزف داخل المفصل قد يكون مع ألم شديد، التشوه، وحتى تدمير المفصل والتهاب المفاصل المنهك.
- العدوى التي تنتقل عن طريق نقل الدم من عمليات نقل الدم التي تعطى كعلاج.
- ردود الفعل السلبية للعلاج بعامل التخثر، بما في ذلك تطوير مثبطات المناعة مما يجعل استبدال العامل أقل فعالية.
- نزيف داخل الجمجمة هو حالة طبية طارئة خطيرة الناجمة عن تراكم الضغط داخل الجمجمة.
- ويمكن أن يسبب الارتباك، والغثيان، وفقدان الوعي، وتلف في الدماغ، والموت.
- يتميز اعتلال المفاصل الناتج من الهيموفيليا (Haemophilic arthropathy) بالزليل التكاثري المزمن (chronic proliferative synovitis) وتدمير الغضروف. فإذا لم يتم التخلص من الدم المتجمع داخل المفصل في وقت مبكر، فإنه قد يؤدي إلى حلقة مفرغة من تدمي المفصل - الزليل - تدمي المفصل (hemarthrosis- synovitis- hemarthrosis) وبالإضافة إلى ذلك، ترسب الحديد في الغشاء الزليلي (synovium) قد يحرض استجابة التهابية تؤدي إلى تدمير الغضاريف والعظام.

متوسط العمر المتوقع:

- العمر المتوقع يختلف مع شدة المرض وتلقي العلاج المناسب. فالأشخاص الذين يعانون من الهيموفيليا الشديدة الذين لا يتلقون العلاجات الحديثة الكافية فإن أعمارهم تقصر كثيرا ولا تصل إلى مرحلة البلوغ. قبل ستينات القرن الماضي وقبل أن تصبح المعالجة الفعالة متاحة كان متوسط العمر المتوقع ١١ عاما فقط. وعند ثمانينات القرن الماضي أصبح معدل العمر الافتراضي للمصاب بالنزف الدموي الذي يتلقى العلاج المناسب ٥٠ - ٦٠ سنة. أما اليوم ومع العلاج المناسب فإن الذكور المصابين بالهيموفيليا عادة ما يعيشون حياة مقاربة للطبيعية مع متوسط عمر أقل ب(١٠) اعوام من الذكور غير المصابين. منذ ثمانينات القرن العشرين فإن السبب الرئيسي للوفاة عند الأشخاص الذين يعانون من الهيموفيليا الشديدة تحولت من النزيف إلى الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية المكتسبة / الإيدز من خلال العلاج مع منتجات الدم الملوثة.

والسبب الرئيسي الثاني للوفاة بسبب مضاعفات الهيموفيليا الشديدة هو النزف داخل الجمجمة التي تشكل اليوم ثلث حالات الوفاة من مرضى الهيموفيليا الشديدة. وهناك اثنين من الأسباب الرئيسية الأخرى للوفاة هي التهابات الكبد مما تسبب بتشمع الكبد وإعاقة مرور الهواء للرئتين أو تدفق الدم بسبب النزيف داخل الأنسجة الرخوة.

كيف يتم تشخيص الهيموفيليا؟

تصنف الهيموفيليا A و B إلى ثلاثة أنواع خفيفة، معتدلة أو شديدة، وهذا يتوقف على كمية عامل التخثر الثامن أو التاسع في الدم.

الهيموفيليا الخفيفة (٥ - ٤٠ ٪) من عامل التخثر الطبيعي الهيموفيليا المعتدلة (١ - ٥ ٪) من عامل التخثر الطبيعي الهيموفيليا الشديدة (أقل من ١ ٪) من عامل التخثر الطبيعي.

شدة الأعراض يمكن أن تتداخل بين الفئات. على سبيل المثال، بعض الناس الذين لديهم الهيموفيليا الخفيفة قد يواجهون مشاكل نزفية متكررة أو شديدة مثل بعض الناس الذين لديهم الهيموفيليا المعتدلة.

الهيمنوفيليا الشديدة يمكن أن تسبب مشاكل نزفية خطيرة في الأطفال الرضع. وهكذا، يتم تشخيص الأطفال الذين لديهم الهيمنوفيليا الشديدة عادة خلال السنة الأولى من الحياة. اما الأشخاص الذين لديهم أشكال أخف من الهيمنوفيليا قد لا يتم تشخيص حتى البلوغ.

مشاكل النزيف من الهيمنوفيليا A و B الهيمنوفيليا هي نفسها. فقط اختبارات الدم الخاصة يمكن أن تبين أي نوع من الهيمنوفيليا لدى المصاب. ومعرفة أي نوع مهمة لأن العلاجات مختلفة.

النساء الحوامل اللاتي حاملات لمرض الهيمنوفيليا يمكن أن يتم تشخيص إصابة الأجنة لديهن في وقت مبكر من ١٢ أسبوعا من الحمل

يمكن للنساء حاملات لمرض الهيمنوفيليا أيضاً أن يحصلن على "تشخيص سابق للانغراس" preimplantation diagnosis لأنجاب أطفال ليس لديهم مرض الهيمنوفيليا.

وهذه العملية تتم باستخلاص البويضات من النساء وتخصيبها بواسطة الحيوانات المنوية في المختبر. ثم يتم اختبار الأجنة للهيمنوفيليا. وزرع الأجنة السليمة غير المصابة بالمرض في الرحم.

الوقاية من المرض:

يمكن أن يعيش المريض حياة عادية وينمو بصورة اعتيادية ويصل إلى العمر الذي يعيشه الإنسان الطبيعي ولكن هناك بعض الإجراءات الوقائية مثل:

- ١ - الكشف المبكر عند توقع الحالات.
- ٢ - تجنب الرياضات العنيفة.
- ٣ - اعطاء العامل المفقود قبل العمليات وخلع الأسنان.
- ٤ - عدم اعطاء حقن التلقيح عن طريق الحقن العضلي.
- ٥ - عدم تناول الاسبرين لانه يسبب سيولة الدم ويقاوم التخثر.

العلاج:

العامل الثامن المركز المنتج تجارياً مثل "Advate"، وهو عامل المؤتلف الثامن، ويأتي على شكل مسحوق أبيض في قارورة والتي يجب أن تكون مختلطة مع الماء المعقم قبل الحقن في الوريد.

على الرغم من أنه لا يوجد علاج للهِموفيليا، فإنه يمكن السيطرة عليها مع ضخ منتظم لعامل التخثر الناقص، أي العامل الثامن في الهِموفيليا A أو العامل التاسع في الهِموفيليا B. والعامل المستبدل أما أن يكون معزولاً عن المصل البشري، أو المؤتلف (recombinant)، أو مزيج من الاثنين. بعض مرضى الهِموفيليا يكونون أجسام مضادة (مثبطات) ضد عوامل التخثر المعطاة لهم، وبالتالي فإن كمية العامل لابد من زيادتها أو يجب أن تعطى المنتجات البديلة غير البشرية.

إذا أصبح المريض مقاوم لعامل التخثر نتيجة لتعميم المثبطات (circulating inhibitors)، وهذا يمكن التغلب عليه جزئياً مع العامل السابع المؤتلف البشري (NovoSeven).

في أوائل عام ٢٠٠٨، أجازت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) مستحضر (Xyntha) من شركة (ويث) وهو عامل مضاد للهِموفيليا (factoranti haemophilic) وتمت هندسته وراثياً من جينات خلايا مبيض الهامستر الصيني.

في الدول الغربية، فإن المعايير العامة للرعاية تقع في واحدة من فئتين: الوقاية أو بناء على الحاجة.

* فالوقاية تنطوي على ضخ عامل التخثر من خلال جدول منتظم من أجل الحفاظ على مستويات عالية لقابلية التخثر بما فيه الكفاية لمنع نوبات النزيف التلقائية.

* بناء على الحاجة تتضمن البدء بالعلاج عند حصول النزيف.

خطوات العلاج تعتمد على مكان النزف وكمية ومدة النزف وشدة الحالة (درجة النقص في عامل التخثر).

أولاً: معالجة النزف:

بالنسبة لنزيف الفم تستعمل أدوية الامكار أو سايكلوكابرون، هذه المعالجة تتبع بطعام لين ومثلجات. إذا كان النزف بسبب جرح، نزف داخلي، أو نزف المفصل فالخطوة الأولى هي وقف النزيف بتطبيق العلاج الأولي المعياري، مثل تطبيق الرباط، الضغط، واكياس الثلج، وبعدها يجب وقف النزف بالسرعة الممكنة عن طريق زرق العامل التخثر وتثبيت المنطقة المصابة.

النوع الأكثر شيوعاً ويتطلب علاجاً فورياً للغاية هو نزف المفصل، حيث يمكن أن يظهر كنزيف تلقائي، أو نتيجة جرح أو رض على المفصل فإذا لم يعالج المفصل يمكن أن يؤدي إلى تدمير تدريجي للمفصل.

وفي حالات النزف البولي فتستعمل اقراص (PREDILONE) لمدة أسبوع، أما في حالة إجراء عملية جراحية فتستعمل (ANTIHEMOPHILIC PLASMA) وريدياً لمدة أسبوعان وحقنة (EPSICAPRON) الوريدية وتعطى قبل الجراحة ب ٢٤ ساعة وتستمر بعد الجراحة لمدة ٤ أيام متتالية.

ثانياً: تفعيل مركز العناية الشاملة:

بما أن مرض الهيموفيليا يؤثر على نواحي عديدة من حياة المريض وعائلته، فقد تطورت معالجة مرض الهيموفيليا إلى تقديم العناية الشاملة فبدلاً من معالجة حالات النزيف الفردية فقط، يركز الأطباء والمرضى أيضاً على الصورة الكاملة للمرض في حياة المريض.

ثالثاً: استعمال عامل التجلط الغير مشتق من الدم أو البلازما:

العامل البديل هو مركز من عامل مستخلص من البلازما، هذه المركبات مجمدة مجففة وتحتوي على كمية كبيرة من عامل التخثر. والمركبات الجديدة الغت خطر التلوث الفيروسي. وتصنع عن طريق تقنية الأبحاث الجينية، فبإمكان هذا العمل رفع مستوى مادة التخثر في دم المريض فوراً وتستمر على هذا النحو من ٨ - ١٢ ساعة بعد أخذ حقنة العامل.

ملاحظة: ينصح الأطباء بإعطاء الطفل المصاب بالهيموفيليا لقاح الكبد الفيروسي نوع (B) نظرًا لتعرض المريض لعمليات نقل دم وحقن وريدية كثيرة طوال حياته.

٣ - ٣ - ١٠ مرض نقص الفيبرينوجين (نقص عامل التثثر Fibrinogen Deficiency-I):

وهو اضطراب نادر ومقهور والذي يوجد فيه نقص العامل الأول للتثثر (أو الفيبرينوجين Fibrinogen) وهو نوع من بروتينات الدم والذي يلعب دورًا هامًا في تجلط الدم. وينتمي هذا البروتين إلى عائلة بروتينات بلازما الدم الدائبة ووزنه الجزيئي = ٣٣٠,٠٠٠ دالتون ويحوله الثرومبين النشط (بفعل تفاعلات إنزيمية وبوجود أيونات الكالسيوم) إلى خيوط أو ألياف الفيبرين غير الدائبة وهذه الأخيرة تعمل شبكة تمنع مرور خلايا الدم الحمر وبالتالي يتم إيقاف انسياب الدم، وبغياب الفيبرينوجين لا تتم عملية تثثر الدم خارج الجسم (تثثر الجروح).

ويكون على ثلاثة أنواع هي:

١ - عدم وجود الفيبرينوجين (Afibrinogenemia):

في هذا النوع يكون هنالك غياب كامل للفيبرينوجين (أن مستوى الفيبرينوجين يكون أقل من ٠,٢ غرام/ اللتر من البلازما) ويكون بنسبة ٥ أشخاص من أصل ١٠ مليون نسمة وكما يكون النزيف الأكثر خطورة، إذا يكون كلا الوالدين حاملًا للمرض.

أما الأعراض فتكون نزيف في الحبل السري، الجهاز الهضمي، بين الجمجمة ونزيف مفصلي (في ٢٠٪ من الحالات).

٢ - أقل من المستوى الاعتيادي (Hypofibrinogenemia):

في هذا النوع يكون الفيبرينوجين (أقل من مستوى الفيبرينوجين الطبيعي بين ٠,٢ - ٠,٨ غرام/ اللتر من البلازما) وفي هذه الحالة تكون مشاكل النزيف خفيفة أو معتدلة وقد تكون شديدة لكنها أقل حدة من النوع الأول.

٣ - الخلل (Dysfibrinogenemia):

يكون في هذا النوع مستوى الفبرينوجين طبيعي (بين ٢ - ٤ غرام/ اللتر) ولكن لا يعمل بشكل صحيح، إذ يكون بنسبة ١ شخص في ١ مليون.

إن المصابين بهذا النوع من المرض نادرًا ما يصابون بمشاكل النزيف ولكنهم عندهم عكس هذه الحالة أي تحدث لديهم الجلطة (تخثر الدم في مجرى الدم).

العلاج:

يسمى العلاج هنا بالعلاج التعويضي إذ يكون الهدف منه هو زيادة الفبرينوجين إلى ١ غرام/ اللتر عندما يكون النزيف قاصر، و٢ غرام/ اللتر لوقف نزيف خطير أو أثناء العملية الجراحية ويعطى العامل بواسطة الوريد في الحالات الآتية:

- للأم أثناء الولادة أو بعد الولادة

- في وقت العملية الجراحية

- بعد الصدمة

- قبل جراحة الأسنان

إذ يتم الحصول على الفبرينوجين من البلازما البشرية والذي يحوي على الفبرينوجين فقط. ويمكن استعمال مضادات التخثر للحد من خطر الإصابة بالجلطة للمرضى المصابين بهذا النوع.

٣ - ٣ - ١١ مرض نيمان بك (Neimann- Pick):

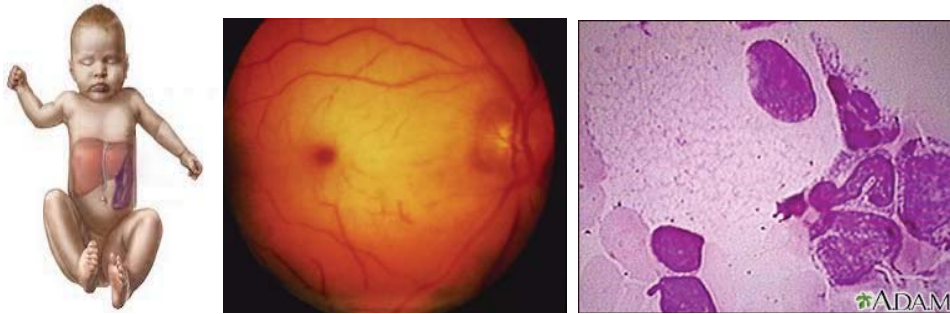
هو مجموعة من الأمراض الأيضية التي تنتقل عند بعض الأسر (وراثيًا) حيث تتراكم مركبات دهنية (sphingomyelin) في لايسوسومات خلايا الطحال والكبد والدماغ والرتتان ونخاع العظم. وتتميز بمجموعة واسعة من الأعراض التي تختلف في شدتها. وهذا المرض يؤدي إلى خلل أبيض في السفينغوليبيد (sphingolipids)، وهي دهون

موجودة في أغشية الخلايا، لذلك هو نوع من شحومات سفينغولي (sphingolipidosis)، وهي ضمن الاسرة الاكبر في أمراض تخزين الدهون (Lipid storage disease).

ينقسم مرض Niemann–Pick إلى أربعة أنواع رئيسية: النوع A، النوع B، النوع C₁ والنوع C₂. يتم تصنيف هذه الأنواع على أساس السبب الجيني وعلامات وأعراض الحالة.

كل نوع يصيب أجهزة جسم مختلفة. وقد يصيب أو لا يصيب الجهاز العصبي او التنفسي. وكل نوع من المرض يمكن أن يسبب أعراض مختلفة، وربما تحدث في اعمار مختلفة.

النوع A والنوع B ينتج بسبب نقص الإنزيم المسمى (Sphingomyelinase)، أما النوع C في نتج بسبب عجز أو خلل في الناقل أو الحامل المخصص لهذا الإنزيم. وظيفة هذا الإنزيم وبمساعدة الناقل المخصص له، هو تكسير بعض المركبات الدهنية المخصصة (تدعى Sphingomyelin)، والتي توجد في كل خلايا الجسم، وبخاصة الكبد والمخ. عدم وجود هذا الإنزيم، أو عجز وظيفته يؤدي إلى تكديس المركبات الدهنية (sphingomyeline) بداخل الخلايا بشكله ائى لو أمتلاءها بهذه المركبات تدريجياً وتغدو كالبالونات المنتفخة (شكل ٣ - ٨)، وذلك عند النظر اليها تحت المجهر الطبي، وبالتالي النتيجة الحتمية لهذه الخلايا المنتفخة هو العجز في أداء وظائفها المعتادة أو الموت التدريجي.



شكل (٣ - ٨) مرض نيمان- بيك

(خلايا الجسم المملوءة بالمركبات الدهنية في الأشخاص المصابين بمرض نيمان- بيك)

١ - مرض نيمان بك النوع A:

عادة ما يصيب الرضع بتضخم الكبد والطحال في عمر ٣ أشهر ويفشلون في اكتساب الوزن والنمو بالمعدل المتوقع. يتطور الأطفال المصابون بشكل طبيعي حتى عمر سنة تقريباً عندما يواجهون فقداً تدريجياً في القدرات العقلية والحركة (الانحدار النفسي الحركي). كما يصاب الأطفال المصابون بنوع Niemann- Pick بأضرار الرئة على نطاق واسع (أمراض الرئة الخلالية) التي يمكن أن تسبب عدوى متكررة بالرئة وتؤدي في النهاية إلى فشل تنفسي. جميع الأطفال المصابين يعانون من خلل في العين يسمى بقعة الكرز الحمراء (cherry- red spot)، والتي يمكن تحديدها مع فحص العين. الأطفال الذين يعانون من نوع مرض Niemann- Pick لا يعيشون لما بعد مرحلة الطفولة المبكرة.

٢ - مرض نيمان بك النوع B:

عادة ما يظهر مرض Niemann- Pick من النوع B في منتصف الطفولة. تتشابه علامات وأعراض هذا النوع مع النمط A، ولكن ليس بنفس الدرجة. غالباً ما يعاني الأشخاص المصابون بمرض نيمان بك من النوع B من تضخم الكبد والطحال، والالتهابات المتكررة في الرئة، وانخفاض عدد الصفائح الدموية (نقص الصفيحات الدموية). لديهم أيضاً قصر القامة وبطء تمعدن العظام (slowed mineralization) مما يؤدي إلى تأخر العمر العظمي. حوالي ثلث الأفراد المتضررين يعانون من خلل في منطقة عين الكرز الحمراء (cherry- red spot) أو ضعف في الجهاز العصبي. الأشخاص المصابون بمرض Niemann- Pick من النوع B عادة ما يعيشون إلى مرحلة البلوغ.

٣ - مرض نيمان بك النوع C1 و C2:

وتتشابه علامات وأعراض أنواع مرض Niemann- Pick بين C1 و C2؛ هذه الأنواع تختلف فقط في المسبب الوراثي. عادة ما تتضح مع المرضي مرض نيمان بك النوع C1 و C2 في مرحلة الطفولة، على الرغم من أن العلامات والأعراض يمكن أن تتطور في أي وقت. وعادةً ما يصاب الأشخاص الذين يعانون من هذه الأنواع بصعوبة في تنسيق

الحركات (ترنح)، وعدم القدرة على تحريك العينين عمودياً، وخلل التوتر العضلي، وأمراض الكبد الحادة، وأمراض الرئة الخلالية. يعاني الأفراد المصابون بهذا المرض من مشاكل في الكلام والبلع تتفاقم مع مرور الوقت، مما يؤدي في النهاية إلى التداخل مع التغذية. غالباً ما يعاني الأفراد المتأثرون من التدهور التدريجي في الوظيفة الفكرية ويعاني ما يقارب الثلث منهم من اختلاجات عصبية (seizures). وعادة يعيش هؤلاء الأشخاص الذين يعانون من هذه الأنواع حتى سن البلوغ.

ويُقدر أن مرض نيمان بك من النوع A و B يُصيبان ١ من بين ٢٥٠,٠٠٠ فرد. يحدث مرض نيمان بك من النوع A بشكل أكثر تكراراً بين الأفراد اليهود الشرقيين الاشكينازي (Ashkenazi) (شرق ووسط أوروبا) مما هو الحال في عموم السكان، معدل الإصابة بين السكان الاشكيناز هو واحد تقريباً من بين كل ٤٠,٠٠٠ شخص.

ويقدر أن مرض نيمان بك من النوع C1 و C2 مجتمعين من الممكن أن يؤثر على ١ من ١٥٠,٠٠٠ فرد. ومع ذلك، نوع C1 هو النوع الأكثر شيوعاً، وهو يمثل ٩٥ بالمائة من الحالات. يحدث المرض بشكل أكثر تكراراً عند الأشخاص المنحدرين من أصل أكادي-فرنسي في نوا سكويتيا في كندا. حيث تم تحديد عدد سكان الأكاديين الفرنسيين المتأثرين سابقاً بأنهم يعانون من مرض نيمان بك من النوع D، ولكن تبين أن هؤلاء الأفراد لديهم طفرات في الجين المرتبط بمرض نيمان بك من النوع C1.

يحصل مرض نيمان بك من النوع A و B بسبب طفرات في جين SMPD1. يقدم هذا الجين تعليمات لإنتاج إنزيم يدعى سفينغومايلينيز الحمضي (acid sphingomyelinase). تم العثور على هذا الإنزيم في الجسيمات الليزوزية، وهي عبارة عن حجلات داخل الخلايا تتحلل وتعيد تدوير أنواع مختلفة من الجزيئات. ويكون إنزيم سفينغومايلينيز الحمضي هو المسؤول عن تحويل الدهون التي تسمى sphingomyelin إلى نوع آخر من الدهون يسمى سيراميد. تؤدي الطفرات في SMPD1 إلى نقص في سفينغومايلينيز الحمضي، مما يؤدي إلى انخفاض تكسير السفينغوميلين، مما يؤدي إلى تراكم هذه الدهون في الخلايا. هذا التراكم الدهني يسبب خلل في الخلايا والموت في النهاية.

وتؤدي الطفرات في جين NPC1 أو NPC2 إلى مرض نيمان بك نوع C. وتشارك البروتينات الناتجة من هذه الجينات في حركة الدهون داخل الخلايا. تؤدي الطفرات في هذه الجينات إلى نقص في البروتين الوظيفي، والذي يمنع حركة الكوليسترول والدهون الأخرى، مما يؤدي إلى تراكمها في الخلايا. لأن هذه الدهون ليست في موقعها الصحيح في الخلايا، فإن العديد من وظائف الخلايا الطبيعية التي تتطلب الدهون (مثل تكوين الغشاء الخلوي) تعاني من ضعف ويؤدي تراكم الشحوم وخلل خلوي في نهاية المطاف إلى موت الخلايا، مما يتسبب في تلف الأنسجة والأعضاء في أنواع مرض نيمان بك نوع C1 وC2.

ويتم توريث هذا المرض كصفة متنحية، مما يعني أن كلا النسختين من الجين في كل خلية لديها طفرات. يحمل والدا الفرد المصاب بمرض متنقل كصفة متنحية نسخة واحدة من الجين المتحور، لكنهم عادة لا تظهر عليهم علامات وأعراض الحالة.

التشخيص:

ويمكن أن يتم عن طريق فحص الدم أو نخاع العظم لتشخيص أنواع A وB. ويمكن تشخيص المرض من خلاله، ولكن لا يظهر إذا كان حامل للمرض. ويمكن القيام باختبارات الحمض النووي (DNA tests) لتشخيص الحاملين للمرض من أنواع A وB.

وعادة ما يتم أخذ خزعة من الجلد لتشخيص نوع C.

ويمكن أن تشمل فحوصات أخرى:

* نخاع العظم.

* خزعة الكبد (عادة لا حاجة).

* فحص العين من خلال ال (Slit-lamp eye exam).

* قياس كمية Sphingomyelinase.

العلاج:

مرض نيمان بك النوع A:

لا يوجد علاج معروف للنوع أ في هذا الوقت. العلاجات الساندة تكون مفيدة لجميع أنواع المرض.

مرض نيمان بك النوع B:

هناك العديد من خيارات العلاج، بما في ذلك زرع نخاع العظم، وعلاج تعويض الإنزيم، والعلاج الجيني. والبحوث مازالت مستمرة لتحديد مدى فعالية هذه العلاجات.

مرض نيمان بك النوع C:

العلاج الطبيعي يساعد مع الحركة. ويستخدم دواء يسمى miglustat حالياً لعلاج النوع C هو علاج مثبط للإنزيم ويعمل عن طريق منع الجسم من إنتاج مواد دهنية بحيث يتراكم القليل منها في جسمك. في هذه الحالة، فإن المادة الدهنية هي الكوليسترول.

من المتوقع أن الأطفال الذين يعانون من النوع A يعيشون حتى سن الرابعة. ومع ذلك، فإن غالبية الأطفال من هذا النوع يموتون في سن الطفولة.

أما النوع B فيمكن أن يبقوا على قيد الحياة إلى مرحلة الطفولة المتأخرة أو مرحلة البلوغ المبكرة، لكنهم غالباً ما يعانون من مشاكل صحية مثل فشل الجهاز التنفسي أو مضاعفات مرتبطة بتضخم الكبد والطحال.

يتميز النوع C أنه دائماً مميت. ومع ذلك، يعتمد متوسط العمر المتوقع على متى تبدأ الأعراض. إذا ظهرت الأعراض في مرحلة الطفولة، فمن غير المرجح أن يتجاوز عمر الطفل ٥ سنوات. إذا ظهرت الأعراض بعد ٥ سنوات من العمر، فمن المرجح أن يعيش الطفل حتى عمر ٢٠ سنة تقريباً.

المضاعفات المحتملة:

* العمى.

* تلف الدماغ مع الإعاقة الفكرية وتأخر تطور المهارات البدنية.

* الصمم.

* الموت.

٣ - ٣ - ١٢ داء عديد السكاريد المخاطي (Mucopolysaccharidoses):

هو مجموعة من الاضطرابات الأيضية الناتجة عن غياب أو خلل في الإنزيمات اللايسوسومية اللازمة لتحطيم جزيئات تسمى الكليكوزأمينوكليكان - سلاسل طويلة من السكر والكربوهيدرات في كل واحدة من خلايا التي تساعد على بناء العظام والغضاريف والأوتار والقرنيات والجلد والنسيج الضام. تم العثور على الكليكوزأمينوكليكان (الذي كان يسمى سابقا عديدات السكاريد المخاطية mucopolysaccharides) أيضًا في السائل الذي يزيث المفاصل.

الأشخاص الذين يعانون من مرض داء عديد السكاريد المخاطي إما لا ينتجون ما يكفي من واحدة من (١١) من الإنزيمات اللازمة لكسر هذه السلاسل السكرية إلى جزيئات أبسط، أو أنها تنتج الإنزيمات التي لا تعمل بشكل صحيح. مع مرور الوقت، هذه الكليكوزأمينوكليكان تتجمع في الخلايا والدم والأنسجة الضامة. والنتيجة هي دائمة، تلف الخلايا التدريجي الذي يؤثر على المظهر، والقدرات البدنية، ووظائف الأعضاء والأجهزة، وفي معظم الحالات التطور العقلي.

وهذا المرض هو جزء من عائلة مرض تخزين اللايسوسومية (lysosomal storage disease)، وهي مجموعة من أكثر من (٤٠) من الاضطرابات الوراثية التي تنتج عندما عضوية محددة في خلايا أجسامنا (الجسيم الحال: the lysosome) لا تعمل بشكل صحيح. يشار إلى (الجسيم الحال) عادة باسم مركز إعادة التدوير في الخلية ليقوم بمعالجة المواد غير

المرغوب فيها في الخلية إلى مواد يمكن الاستفادة منها. الجسيمات الحالة تقوم بتكسير هذه المواد غير المرغوب فيها عن طريق الإنزيمات والبروتينات عالية التخصص الضرورية من أجل البقاء. وتظهر اضطرابات الليسوسومية مثل داء عديد السكاريد المخاطي عند وجود إنزيم معين بمقدار قليل أو مفقود تماما.

الأعراض السريرية:

داء عديد السكاريد المخاطي بأنواعه المختلفة تشترك في العديد من المظاهر السريرية ولكنها درجات متفاوتة من الشدة. هذه الميزات قد لا تكون واضحة عند الولادة ولكنها تتفاقم كون تخزين الكليكوأمينوكليكان يؤثر على العظام والهيكل العظمي، الأنسجة الضامة، والأعضاء. قد تشمل المضاعفات العصبية تلف الخلايا العصبية (التي ترسل الضامة، وتستقبل إشارات في جميع أنحاء الجسم)، فضلاً عن الألم وضعف الوظيفة الحركية. هذا ناتج عن ضغط الأعصاب أو الجذور العصبية في الحبل الشوكي أو في الجهاز العصبي المحيطي، وجزء من الجهاز العصبي الذي يربط الدماغ والحبل الشوكي إلى الأعضاء الحسية مثل العيون وغيرها من الأجهزة والعضلات والأنسجة في جميع أنحاء الجسم.

واعتماداً على النوع الفرعي لداء عديد السكاريد المخاطي، قد يكون الأفراد المتضررين لا يعانون من مشاكل عقلية أو يعانون من مشاكل في وظائف الإدراك، قد يواجه وتأخر في النمو، أو قد يعانون من مشاكل سلوكية حادة. العديد من الأفراد يشكون من فقدان السمع، إما موصل، أو من النوع العصبي الحسي، أو كليهما. واستسقاء الدماغ -حيث تتوقف عملية إعادة امتصاص السائل النخاعي وتسبب زيادة الضغط داخل. تغيم قرنية العين والماء الأزرق والتنكس في شبكية العين قد تؤثر أيضاً على رؤية المريض.

تشمل الأعراض الجسدية عموماً مظاهر خشنة خصوصاً في الوجه (بما في ذلك تسطح قاعدة الأنف، الشفاه سمكية، وتضخم الفم واللسان)، قصر القامة مع جذع قصير على نحو غير متناسب (التقزم)، وخلل التنسج (العظام غير طبيعية حجم أو / أو شكلاً) وتشوهات هيكلية متعددة، تشن الجلد، وتضخم الأعضاء مثل الكبد أو الطحال، الفتق، ونمو الشعر المفرط. كف صغيرة وقد تكون معوجة، وغالبا ما تشبه المخلب، تصلب المفاصل المتفاقم،

ومتلازمة النفق الرسغي. التهابات الجهاز التنفسي المتكررة شائعة، وكذلك مرض انسداد مجرى الهواء وتوقف التنفس أثناء النوم. العديد من الأفراد المتضررين لديهم أيضًا أمراض القلب، وتشمل على صمامات القلب متضخمة أو معتلة.

داء عديد السكاريد المخاطي (Mucopolysaccharidoses) النوع الأول MPS I:

يقسم MPS I إلى ثلاثة أنواع فرعية على أساس شدة الأعراض. جميع الأنواع الثلاثة تنتج عن غياب أو عدم كفاية مستويات، الإنزيم ألفا-L-الإيدورونيداز. الأطفال الذين يولدون لوالدين مصابين بمرض MPS I يكونون حاملين للجين المختل.

١ - MPS IH (وتسمى أيضًا متلازمة هيرلر أو نقص α -L-الإيدورونيداز):

هو أشد أنواع MPS I. ويتميز بتأخر التطور واضح في نهاية السنة الأولى، والمرضى عادة ما يتوقف التطور لديهم ما بين الستين والاربع سنوات. ويعقب ذلك تدهور الحالة العقلية التدريجي وفقدان المهارات البدنية. قد تكون قدراتهم اللغوية محدودة بسبب فقدان السمع وتضخم اللسان. في وقت ما، فإن طبقات القرنية الواضحة تصبح معتمة وشبكية العين قد تبدأ في التدهور. ومتلازمة النفق الرسغي (أو ضغط مماثل من الأعصاب في أماكن أخرى من الجسم)، وتقييد حركة المفاصل تكون شائعة.

قد يكون الأطفال المصابين عند الولادة كبير الحجم، ويظهرون بملامح عادية ولكن قد يكون لديهم فتق في الأربية (في الفخذ) أو السرة (حيث يمر الحبل السري من خلال البطن). قد تكون زيادة الطول لديهم أسرع من المعتاد ولكن يبدأ في التباطؤ قبل نهاية السنة الأولى، وغالبا ما ينتهي عند سن الثالثة. العديد من الأطفال لديهم جذع جسم قصير والطول الأقصى الذي يبلغوه لا يتجاوز ٤ أقدام. ملامح الوجه مميزة (بها في ذلك الوجه المسطح، جسر الأنف المنخفض، والجبهة البارزة) (شكل ٣ - ٩) تصبح أكثر وضوحا في السنة الثانية.

بعمر الستين فإن الأضلاع تتوسع تصبح مجدافية الشكل. وغالبا ما يتضخم الكبد والطحال والقلب. قد يواجه الأطفال مشاكل تنفسية تتمثل بالتنفس الصاخب والتهابات

الجهاز التنفسي العلوي والتهابات الأذن المتكررة. بالإضافة إلى أن التغذية تكون صعبة عند بعض الأطفال، مع العديد من مشاكل الأمعاء الدورية.

يموت الأطفال الذين يعانون من متلازمة هيرلر غالبًا قبل سن العاشرة نتيجة أمراض الشعب الهوائية الانسدادية والتهابات الجهاز التنفسي، والمضاعفات القلبية.



شكل (٣ - ٩) داء عديد السكاريد المخاطي

٢ - MPSIS متلازمة شيه (Scheie syndrome):

هو أبسط أشكال MPS I. الأعراض تبدأ في الظهور بوجه عام بعد سن الخامسة، والتشخيص عادة يتم بعد سن العاشرة. الأطفال الذين يعانون من متلازمة شيه يكون ذكائهم عادي وقد يعانون صعوبات خفيفة في التعلم. البعض قد يعانون من مشاكل نفسية. ولكن الماء الأزرق، وتنكس الشبكية، وتعتم القرنية قد تضعف الرؤية إلى حد كبير.

وتشمل المشاكل الأخرى متلازمة النفق الرسغي أو غيرها من ضغط الأعصاب، وتصلب المفاصل، تشوه اليدين والقدمين، والرقبة قصيرة، وأمراض الصمام الأبهري. وقد يعاني بعض الأفراد المصابين من أمراض الشعب الهوائية الانسدادية وتوقف التنفس أثناء النوم. الأشخاص الذين يعانون من متلازمة شيه يمكن أن يعيشوا حتى سن البلوغ.

٣ - MPS I HS ومتلازمة هيرلر - شيه:

هو أقل حدة من متلازمة هيرلر وحدها. تبدأ الأعراض عادة بين سن الثالثة والثامنة. الأطفال قد يعانون من التخلف العقلي المتوسط الشدة وصعوبات التعلم. وقد يعاني المصابين من مشاكل تشمل قصر القامة، وصغر ملحوظ في الفكين، تصلب المفاصل المتفاقم، والحبل الشوكي المضغوط، وعتمة القرنيات، وفقدان السمع، وأمراض القلب، وملامح الوجه الخشنة (شكل ٣ - ١٠)، وفقد السرة. مشاكل في الجهاز التنفسي، توقف التنفس أثناء النوم، وأمراض القلب قد تتطور في مرحلة المراهقة. بعض الأشخاص ذوي MPS I HS يحتاجون الضغط الهوائي الإيجابي المستمر أثناء النوم لتخفيف التنفس. متوسط العمر المتوقع هو عادة في أواخر سنوات المراهقة أو في أوائل العشرينات.



شكل (٣ - ١٠) متلازمة هيرلر - شيه

داء عديد السكاريد المخاطي (Mucopolysaccharidoses) النوع الثاني MPS II:

MPS II متلازمة هنتر، أو نقص سلفاتيزايدورينيت، والناجمة عن عدم وجود إنزيم سلفاتيزايدورينيت. ويوجد نوعان من متلازمة هنتر وبما أنه ينتقل وراثيًا عن طريق الصفة المتنحية المرتبطة بـ X هو الوحيد من أدواء عديد السكاريد المخاطي الذي الأم وحدها يمكن تمرير الجينات المعيبة إلى الابن. ويقدر معدل حدوث متلازمة هنتر أن تكون (١ في ١٠٠,٠٠٠ إلى ١٥٠,٠٠٠) المواليد الذكور شكل (٣ - ١٠).



شكل (٣ - ١٠) متلازمة هنتر

داء عديد السكاريد المخاطي (Mucopolysaccharidoses) النوع الثالث

:MPSIII

MPS III أو متلازمة سان فيليبو (شكل ٣ - ١١)، يتميز بأعراض عصبية حادة. وتشمل هذه الخرف التدريجي، والسلوك العدواني، وفرط النشاط، نوبات صرع، وبعض الصمم وفقدان الرؤية، وعدم القدرة على النوم لأكثر من بضع ساعات في المرة الواحدة. هذا الاضطراب يميل إلى أن يكون ثلاث مراحل رئيسية. خلال المرحلة الأولى، في وقت مبكر تنمية المهارات العقلية والحركية قد يتأخر بعض الشيء. تظهر على الأطفال المتضررين انخفاض ملحوظ في التعلم ما بين السنة الثانية والسادسة من العمر، في نهاية المطاف تحصل خسارة المهارات اللغوية وخسارة بعض أو كل حاسة السمع. وقد يعجز بعض الأطفال عن الكلام منذ البداية.

في المرحلة الثانية من المتلازمة يظهر السلوك العدواني، وفرط النشاط، والخرف الشديد، والنوم غير المنتظم قد يجعل من الصعب التعامل مع الأطفال المصابين، وخاصة أولئك الذين لم تتأثر قوتهم البدنية. في المرحلة الأخيرة من المتلازمة، ويصبح وقوف الأطفال على أقدامهم غير مستقر بشكل متزايد، ومعظمهم يكون غير قادر على المشي قبل سن العاشرة.

يتشخن الجلد لديهم وتحصل تغيرات خفيفة في ملامح الوجه والعظام، ولكن التغيرات الهيكلية تصبح ملحوظة مع التقدم في السن. النمو في الطول يتوقف عادة قبل سن العاشرة. وهناك مشاكل أخرى قد تشمل تضيق المجاري التنفسية في الحلق وتضخم اللوزتين، مما يجعل من الصعب تناول الطعام أو البلع. كما أن التهابات الجهاز التنفسي المتكررة تكون شائعة.

هناك أربعة أنواع مختلفة من متلازمة سان فيليبو، جميعها ناجمة عن تغيير إنزيم مختلف لازم لكسر سلسلة هيباران كبريتات السكر (heparan sulfate sugar chain).

الفروقات السريرية طفيفة بين هذه الأنواع الأربعة ولكن الأعراض تظهر أشد ويبدو أن التقدم بسرعة أكثر في الأطفال الذين يعانون من نوع A. متوسط مدة متلازمة سأنفيليبو هي ٨ إلى ١٠ سنوات بعد ظهور الأعراض. معظم الأشخاص الذين يعانون من MPS III يعيش حتى سنوات المراهقة، وبعضهم يعيش لفترة أطول.

أن سان فيليبو نوع A هو أشد أنواع MPS III بسبب فقدان نقص الإنزيم (heparan N- sulfatase). ويكون أقصر معدل بقاء على قيد الحياة من بين أولئك الذين لديهم اضطرابات MPS III.

ويتسبب سان فيليبو نوع B بواسطة نقص أو فقدان إنزيم (alpha- N- acetylglucosaminidase) في حين أن سان فيليبو نوع C من الإنزيم المفقود أو تغير (acetyl- CoAlpha- glucosaminide acetyltransferase).

ويتسبب سان فيليبو نوع D بواسطة إنزيم مفقود أو نقص (N- acetylglucosamine 6- sulfatase).

الإصابة بمتلازمة سان فيليبو (جميع الأنواع الأربعة مجتمعة) هو (واحد من كل ٧٠,٠٠٠ حالة ولادة).



شكل (٣ - ١١) متلازمة سان فيليبو

داء عديد السكاريد المخاطي (Mucopolysaccharidoses) النوع الرابع IVMPS:

MPS IV متلازمة موركيو (شكل ٣ - ١٢)، ويوجد نوعين فرعيين (نوع A ونوع B) تنتج عن فقدان أو نقص الإنزيمات (Type B) or galactosidase or beta- galactose (Type A - ٦) (sulfate (sulfatase) اللازمة لكسر (keratan sulfate sugar chain). تكون المظاهر السريرية متشابهة في كلا النوعين لكن يبدو أكثر اعتدالا في موركيو نوع B. بداية الأعراض تظهر بين السنة الأولى والثالثة. والمضاعفات العصبية تشمل ضغط العصب الشوكي وجذر الأعصاب الناتجة عن التغيرات الهيكلية الشديدة والمتفاقمة، ولا سيما في الأضلاع والصدر. فقدان السمع وعمة القرنيات. لا يتأثر الذكاء عادة ما لم يتطور استسقاء الرأس ولم يعالج.

تباطؤ النمو البدني عموما حول سن ١٨ شهرا، ويتوقف تماما في سن الثامنة. تشوهات الهيكل العظمي تشمل الصدر على شكل جرس، وتسطح أو انحناء العمود الفقري، وتقصير العظام الطويلة، والنمو الشاذ من الوركين والركبتين والكاحلين، والمعصمين. صعوبة التنفس، تصلب المفاصل، وأمراض القلب هي أيضا شائعة. الأطفال الذين يعانون من شكل أكثر شدة من متلازمة موركيو قد لا يعيش إلى ما بعد العشرينات أو الثلاثينات من العمر. ويقدر أن يحدث المرض في (١ في ٧٠٠,٠٠٠) ولادة.



(شكل ٣ - ١٢) متلازمة موركيو

داء عديد السكاريد المخاطي (Mucopolysaccharidoses) النوع السادس (VI-MPS):

الأطفال الذين يعانون من VI-MPS، متلازمة مارتو- لامي (شكل ٣ - ١٣)، بالرغم من أن التطور الفكري لديهم يكون ضمن الحدود العادية ولكنهم يشتركون في العديد من الأعراض الجسدية الموجودة في متلازمة هيرلر. الناجمة عن نقص إنزيم (N-acetylgalactosamine 4 - sulfatase)، متلازمة مارتو- لامي لديها طيف متغير من أعراض حادة. وتشمل المضاعفات العصبية تعتم القرنيات، والصمم، سماكة الجافية (الغشاء الذي يحيط ويحمي الدماغ والحبل الشوكي)، والألم الناجم عن الأعصاب أو جذور الأعصاب المضغوطة. النمو يكون طبيعيًا في البداية ولكن يتوقف فجأة في حوالي السنة الثامنة. وبعمر العاشرة يكون للأطفال جذع قصير، يجلس القرفصاء، وتقييد حركة المفاصل. في الحالات الأكثر شدة يكون للأطفال بطن بارزة والعمود الفقري متقوس للامام. التغييرات الهيكلية (خاصة في منطقة الحوض) هي متفاقمة وتحدد الحركة والعديد من الأطفال يعانون أيضًا من الفتق السري أو المغبني. وتقريبًا جميع الأطفال لديهم شكل من أشكال أمراض القلب وعادة ما تنطوي على خلل الصمام. تم اختبار على العلاج ببدائل الإنزيم على المرضى الذين يعانون من MPS السادس وكان ناجحًا

في أنه تحسن النمو وحركة المفاصل. وبعد ذلك قامت تجربة لمعرفة ما إذا كان حقن الإنزيم المفقود في الوركين من شأنه أن يساعد بتحسين الحركة وتخفيف الألم.

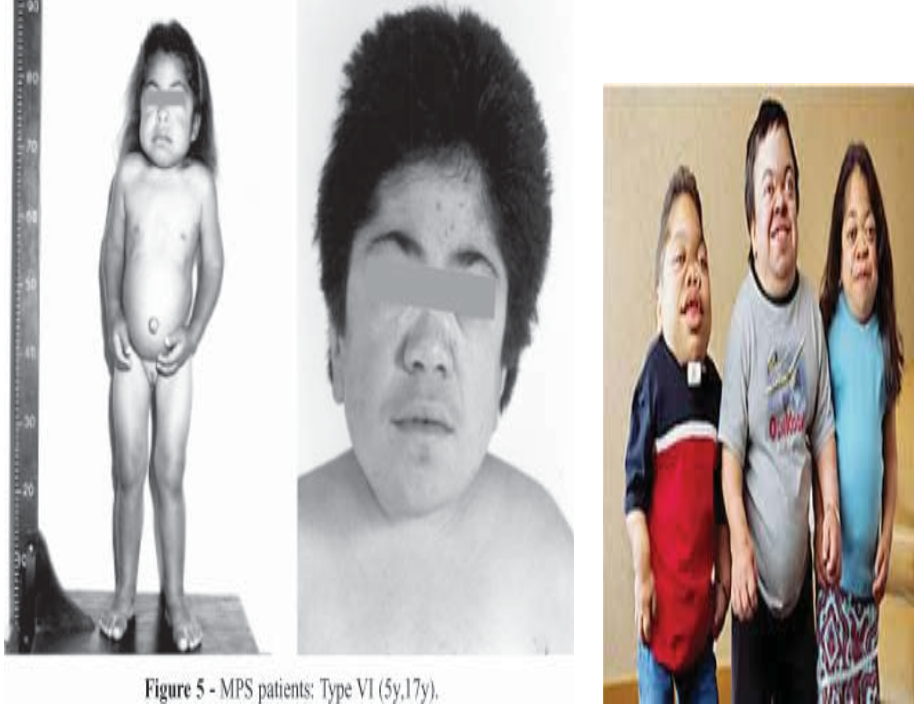


Figure 5 - MPS patients: Type VI (5y,17y).

(شكل ٣ - ١٣) متلازمة مارتو - لامي

داء عديد السكاريد المخاطي **Mucopolysaccharidoses** النوع السابع **MPS VII**:

MPS VII متلازمة سلاي (شكل ٣ - ١٤)، واحدة من أقل الأشكال الشائعة للأدواء عديد السكاريد المخاطي، وتحدث في أقل من واحد في ٢٥٠,٠٠٠ ولادة. ويتسبب هذا الاضطراب عن نقص إنزيم بيتا غلوكورونيداز. في أندر شكله، تسبب متلازمة سلاي ولادة أطفال لتكون مع موه الجنين (hydropsfetalis)، حيث يتم الاحتفاظ بكميات هائلة من السوائل في الجسم. البقاء على قيد الحياة عادة بضعة أشهر أو أقل. ولكن معظم الأطفال الذين يعانون من متلازمة سلاي أقل شدة. ويمكن أن تشمل أعراض عصبية خفيفة إلى معتدلة من التخلف العقلي قبل سن الثالثة، استسقاء الرأس، انحباس العصب، تغييم القرنية، وبعض فقدان الرؤية المحيطية ليلاً ونهاراً. وتشمل الأعراض الأخرى قصر

القامة، وبعض تشوهات الهيكل العظمي، وتصلب المفاصل وتقييد الحركة، وفتق السرة و/ أو الفتق المغبني. بعض المرضى قد تتكرر لديهم نوبات الالتهاب الرئوي خلال السنوات الأولى من الحياة. معظم الأطفال الذين يعانون من متلازمة سلاي يعيشون حتى سنوات النضج في سن المراهقة أو الشباب.



(شكل ٣ - ١٤) متلازمة سلاي

داء عديد السكاريد المخاطي Mucopolysaccharidoses النوع التاسع MPS-IX:

وينتج من نقص إنزيم هياالورونيداز. وتشمل الأعراض تكون عقد في الأنسجة الرخوة الموجودة حول المفاصل، مع نوبات من تورم مؤلم لهذه العقد والألم ينتهي ذاتيًا خلال ٣ أيام. وأظهر التصوير الشعاعي للحوض عقد الأنسجة الرخوة المتعددة وبعض تآكل العظام. وتشمل السمات الأخرى تغيرات الوجه خفيفة، قصر القامة كما في اضطرابات MPS الأخرى، وحركة المفاصل والذكاء طبيعيان.

التشخيص:

للتشخيص في كثير من الأحيان يمكن أن تكون من خلال الفحص السريري واختبارات البول (وتفرز عديدات السكاريد المخاطية الزائدة في البول). وتستخدم مقاييسات الإنزيم أيضًا لتوفير التشخيص النهائي واحدة من أدواء عديد السكاريد المخاطي. التشخيص قبل الولادة باستعمال بزل السلى (amniocentesis) وأخذ عينات زغابة المشيمي (chorionic villus sampling) ويمكن التحقق من ما إذا كان الجنين إما يحمل نسخة من الجينات المعيبة أو يتأثر مع هذا الاضطراب. الاستشارة الوراثية يمكن أن تساعد

الآباء والأمهات الذين لديهم تاريخ عائلي من أدواء عديد السكاريد المخاطي تحديد ما إذا كانت تحمل الجين المتحور الذي يتسبب في الاضطرابات.

العلاج:

حاليا لا يوجد علاج لهذه الاضطرابات. يتم توجيه الرعاية الطبية في علاج الحالات النظامية وتحسين نوعية الشخص في الحياة. العلاج الطبيعي وممارسة يومية قد يؤثر المشاكل المشتركة وتحسين القدرة على التحرك.

سوف تغييرات على النظام الغذائي لا تمنع تطور المرض، ولكن الحد من الحليب والسكر ومنتجات الألبان قد تساعد بعض الأفراد التي تعاني من المخاط الزائد.

عملية جراحية لإزالة اللوزتين واللحمية قد يحسن التنفس بين الأفراد المتضررين الذين يعانون من اضطرابات الشعب الهوائية وتوقف التنفس أثناء النوم. يمكن أن الدراسات النوم تقييم الوضع مجرى الهواء واحتمال الحاجة للأوكسجين ليلاً. بعض المرضى قد تتطلب الإدراج الجراحية لأنبوب (endotracheal) للمساعدة في التنفس. الجراحة أيضاً من الفتق صحيحة، تساعد استنزاف السائل النخاعي المفرط من المخ، والأعصاب حرة وجذور الأعصاب ضغطها تشوهات الهيكل العظمي وغيرها. زرع القرنية قد تحسن الرؤية بشكل كبير بين المرضى الذين يعانون من تغييم القرنية. العلاج ببدائل الإنزيم (ERT) حالياً في الاستعمال أو يجري اختبارها. وقد أثبت العلاج ببدائل الإنزيم مفيدة في الحد من أعراض غير العصبية والألم. حالياً تنتج (BioMarin) الدوائية العلاجات البديلة للإنزيم MPS النوع الأول والسادس. في يوليو ٢٠٠٦، وافق الأغذية والأدوية الأمريكية نسخة تركيبيية من I2S التي تنتجها شاير للصناعات الدوائية المجموعة، وتسمى Elaprase، كعلاج للنوع MPS-II (متلازمة هنتر).

علماً أن زرع نخاع العظم (BMT) وزرع دم الحبل السري (UCBT) قد نجحاً محدوداً في معالجة أدواء عديد السكاريد المخاطي. حيث أدى إلى تحسن في الخصائص الفيزيائية غير طبيعية، باستثناء تلك التي تؤثر على الهيكل العظمي والعيون، ولكن قد

تختلف النتائج العصبية. BMT وUCBT هي إجراءات ذات مخاطر عالية، وعادة لا يتم اجرائها إلا بعد حصول أفراد الأسرة على تقييم ومشورة واسعة النطاق.

٣ - ٣ - ١٣ مرض فابري Fabry Disease:

سمي هذا المرض نسبة إلى اسم مكتشفه، طبيب الأمراض الجلدية الألماني يوهانس فابري (١ يونيو ١٨٦٠ - ٢٩ يونيو ١٩٣٠).



وهي حالة خلل أيضي وراثي في استقلاب الكلايكوسفينكوليبيد (Glycosphingolipid)، وتتميز بتورمات جلدية (Angiokeratomas)، نقص التعرق، عتامة القرنية والبلورية، وآلام الجسم والأطراف، وأمراض الأوعية الدموية في الكلى، القلب، و/ أو الدماغ. هذا المرض ينتقل وراثيًا من خلال الصفة المتنحية المرتبطة بالكروموسوم (X). وتقدر نسبة الإصابة بالمرض بنحو (١ / ٥٠,٠٠٠) من الذكور.

ينتج المرض من قلة نشاط أنزيم الفا كالاكتوسيداز (أ) (α -galactosidaseA)، وهو إنزيم اللايسوسومية المشفرة بواسطة الجينات الموجودة على الذراع الطويلة للكروموسوم (Xq22).

وهذا الخلل الأنزيمي يؤدي إلى تراكم الشحومات السفنغولية السكرية المحايدة (Neutral glycosphingolipids) وبشكل مخصوص الكلوبوترايو أسيل سيراميد

(Globotriaosylceramide) ولا سيما في البلازما والجسيمات الحالة من بطانة الأوعية الدموية وخلايا العضلات الملساء.

إن ترسب الشحومات السفنغولية السكرية (Glycosphingolipids) التدريجي في الأوعية الدموية عند الذكور المتضررين يؤدي إلى نقص التروية والاحتشاء، مما يؤدي إلى بروز مظاهر المرض الرئيسية.

الذكور المتضررين الذين لديهم فصيلة الدم (B) أو (AB) يكون المرض لديهم أكثر شدة لأن مكونات فصيلة الدم (B) تتراكم أيضاً، حيث تحلل بشكل طبيعي من قبل أنزيم ألفا-غالكتوسيداز (α-galactosidase A).

الأعراض السريرية:

١ - الألم: هو العرض الأكثر تأثيراً في مرحلة الطفولة والمراهقة. ونوبات ألم فابري تستمر من دقائق إلى عدة أيام، تتكون من ألم مزعج حارق في اليدين والقدمين والأطراف القريبة وعادة ما ترتبط مع ممارسة الرياضة، والتعب، أو الحمى، أو مزيج من هذه العوامل. تصبح هذه (Acroparesthesias) أقل شدة وتواتر في العقد الثالث والرابع من الحياة، على الرغم من إنها عند بعض الرجال قد تصبح أكثر تواتراً وشدة. وتكون نوبات آلام البطن أو الخاصرة قد تشبه التهاب الزائدة الدودية أو المغص الكلوي ومن المرجح أن تراكم الدهون في الأوعية الدموية صغيرة في الجهاز الهضمي يتسبب بأعاقة تدفق الدم ويسبب الألم.

٢ - الأعراض الجلدية: **Angiokeratomas**، والتي تحدث عادة في مرحلة الطفولة وربما ترشد الطبيب إلى التشخيص المبكر. وتزداد في الحجم والعدد مع التقدم في السن ويتراوح حجمها بين أن تكون بالكاد مرئية إلى عدة ملليمترات في القطر وهي أكثر كثافة بين السرة والركبتين، ولكن قد تحدث في أي مكان، بما في ذلك الغشاء المخاطي للفم، الوركين والفخذين والأرداف والسرة وأسفل البطن (شكل ٣ - ١٥) وكيس الصفن، وحشفة القضيب هي الأماكن الأكثر شيوعاً، وهناك ميل نحو التماثل. وعادة ماتنخفض أو تغيب القدرة على التعرق.



(شكل ٣ - ١٥) الأعراض الجلدية لمرض فابري

٣ - عتامة القرنية: وهي من الأعراض المميزة التي تشاهد في الذكور المصابين وكذلك في حوالي (٧٠٪) من الحاملين للصفة ولا يعانون من الأعراض.

احتقان الأوعية الدموية للتحمة وشبكية العين من الأعراض الشائعة وتنجم عن تأثير الأوعية الدموية في الجسم ككل.

٤ - الكلى: فرط افراز البروتين مع الإدرار، والتدهور التدريجي في وظائف الكلى وعجز الكلى يحدث بين العقد الثاني إلى الرابع من العمر.

٥ - القلب والأوعية الدموية: ارتفاع ضغط الدم، تضخم البطين الأيسر، وألم في الصدر ذبحي، نقص تروية عضلة القلب أو احتشاء، وفشل القلب. قصور الصمام الأكليلي هو الأكثر شيوعاً. نتائج تخطيط القلب الكهربائي وتخطيط صدى القلب عادة تكون غير طبيعية.

٦ - الأعراض الدماغية: تنجم عن إصابة الأوعية الدموية الصغيرة بآثار متعددة.

٧ - أعراض أخرى:

- التعب، والاعتلال العصبي (وخصوصاً ألم حارق في الأطراف)، زيادة خطر الإصابة بالسكتة الدماغية، وطنين الأذنين، والدوار، والغثيان، وعدم القدرة على اكتساب

الوزن، وخلل في التوازن الكيميائي. التهاب القصبات الهوائية المزمن وضيق التنفس، وذمة
لمفية في الساقين دون نقص بروتينات الدم، ونوبات إسهال عرضية، وهشاشة العظام،
وتأخر في النمو، وتأخر البلوغ. غالبًا ما يكون سبب الوفاة هو العجز الكلوي أو أمراض
الأوعية الدموية في القلب أو الدماغ.

التشخيص:

تقليدياً فإن الذكور يتم تشخيصهم من خلال وجود تاريخ مرضي لآلام الأطراف،
ونقص التعرق، وجود الإصابات الجلدية المميزة، وملاحظة عتامة القرنية. ولسوء الحظ
غالبًا ما يشخص المرض على أنه حمى روماتيزمية، أو أحمرار الأطراف المؤلم، أو العصاب.
يتم تأكيد التشخيص المرضي من خلال الانخفاض الملحوظ بمستوى نشاط الألفا
كالأكتوسيديز (أ) في البلازما، أو الكريات البيض المعزولة، أو الخلايا الليفية المستزرعة.
في الإناث الحاملات للصفة المرضية فلهن عتامة القرنية، والإصابات الجلدية محدودة،
ووجود نشاط متوسط لأنزيم غالاكتوسيديز (أ) في البلازما أو الخلايا. ولكن في حالات
نادرة تكون عند بعض الإناث أعراض شديدة مشابهة لأعراض الذكور. كشف قبل
الولادة للذكور المتضررين يمكن تحقيقه من خلال نقص نشاط الألفا كالأكتوسيديز (أ)
أو فحص الطفرة الجينية المحددة للأسرة في الزغابات المشيمية التي تم الحصول عليها في
الثلث الأول من الحمل أو في خلايا الامنيوسايت المستزرعة (Cultured amniocytes)
التي تم الحصول عليها من بزل السلى (Amniocentesis) في الثلث الثاني من الحمل.

العلاج:

• تمت الموافقة على أول علاج إنزيم تعويضي (ERT) لمرض فابري من قبل
إدارة الأغذية والعقاقير الأمريكية يوم ٢٠٠٣ هو الفابرازيم (Fabrazyme) (بيتا
أغالسيديز، أو ألفا كالأكتوسيديز) وهو علاج آمن وفعال لمرض فابري. والعلاج
الإنزيمي هو جيد التقبل وتنتج في إزالة كمية كبيرة جدًا من الكلوبوتراي أوسيلسيراميد
(Globotriaosylceramide) من خلايا بطانة الأوعية الدموية في الكلى والقلب والجلد،
وكذلك خلايا الكبيبة (Glomerulus).

• آلام المرتبطة بمرض فابري يمكن تخفيفها جزئياً من خلال العلاج الإنزيمي التعويضي (ERT)، ولكن يمكن أن يشمل علاج الألم أيضاً باستعمال المسكنات، مضادات الاختلاج، والعقاقير المضادة للالتهابات (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs) على الرغم من أن هذه الأخيرة من الأفضل تجنبها في أمراض الكلى.

• كما أصبحت عمليات زرع الكلى وغسيل الكلى على المدى الطويل إجراءات لإنقاذ حياة المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي.

٣ - ٣ - ١٤ الداء السيستيني (Cystinosis):

وهو أحد أمراض تخزين اللايسوسومية ويتميز بتراكم غير طبيعي للحامض الأميني (السيستين). وهو اضطراب وراثي ناتج عن الوراثة للصفة المتنحية (Autosomal recessive). الداء السيستيني هو السبب الأكثر شيوعاً لمتلازمة فانكوني في الفئة العمرية للأطفال. وتحدث متلازمة فانكوني عندما يعانون من ضعف وظيفة الخلايا في الأنابيب الكلوية، مما يؤدي إلى كميات غير طبيعية من الكربوهيدرات والأحماض الأمينية في البول، التبول المفرط، ومستويات منخفضة من الفوسفات والبوتاسيوم في الدم.

كان الداء السيستيني أول مرض وراثي يتم توثيقه كأحد أعضاء مجموعة الاضطرابات اللايسوسومية. وهو اضطراب وراثي جسمي نادر ناتج عن تراكم السيستين الحر في الجسيمات الحالة (Lysosomes)، مما يؤدي في النهاية إلى تشكيل الكريستال داخل الخلايا في جميع أنحاء الجسم وخاصة الكليتين والعينين. يحصل داء السيستيني بسبب طفرات في الجين (CTNS) هو المسؤول عن ترميز السيستينوسين (Cystinosis) (وهو ناقل خاص في غشاء الجسيمات الحالة للسيستين). ولكون السيستين غير قابل للذوبان للغاية مما يؤدي إلى تراكمه في الجسيمات الحالة. وعندما يزداد تركيزه في الجسيمات الحالة الموجودة في الأنسجة تشكيل الرواسب البلورية في جميع الأعضاء والأنسجة.

ومع ذلك، لا علاقة لتطور المرض إلى وجود البلورات في الأنسجة المستهدفة على الرغم من أن تلف الأنسجة قد يعتمد على تراكم السيستين، ولكن آليات تلف الأنسجة ليست مفهومة تماماً. أن زيادة السيستين داخل الخلايا يربك بشدة الأكسدة الأيضية

داخل الخلايا ووضعية الجلوتاثيون، مما يؤدي إلتغيرات في طاقة أبيض الميتوكوندريا (Mitochondrial energy metabolism)، إلتتهام الذاتي (Autophagy)، وموت الخلايا المبرمج (Apoptosis).

وهذا المرض يصيب تقريباً حالة واحدة لكل (١٠٠,٠٠٠ - ٢٠٠,٠٠٠) مولود جديد. ويوجد ما يقارب (٢٠٠٠) حالة مرضية مشخصة.

الأعراض:

هناك ثلاثة أنواع متميزة من الداء السيستيني ولكل منها أعراض مختلفة قليلاً:

١ - الداء السيستيني المصاحب لاعتلال الكلية (Nephropathic cystinosis):

الرضع المصابين بالداء السيستيني المصاحب لاعتلال الكلية يعانون في البداية من ضعف النمو وخاصة مشاكل في الكلى (التي تسمى أحياناً متلازمة فانكوني الكلى). ومشاكل في الكلى يؤدي إلى فقدان المعادن الهامة والأملاح والسوائل، والمواد المغذية الأخرى. وفقدان المغذيات لا يضعف النمو فقط، ولكن قد يؤدي إلى عظام مقوسة هشة (كساحقلة الفوسفات Hypophosphatemic ricket)، وخاصة في الساقين. أن الاختلالات الغذائية في الجسم تؤدي لزيادة التبول والعطش والجفاف، وزيادة حامضية الدم بشكل غير طبيعي.

وعند عمر الستين، قد تكون بلورات السيستين أيضاً موجودة في القرنية. تراكم هذه البلورات في العين يسبب حساسية متزايدة للضوء. وفي حالة عدم استعمال العلاج فإن الأطفال سيصابون بالفشل الكلوي الكامل عند سن العاشرة ومن الممكن أن يعانون من تدهور العضلات، والعمى، وصعوبة البلع، ضعف التعرق، وضعف تصبغ الشعر الجلد، ومرض السكري، ومشاكل الجهاز العصبي والغدة الدرقية.

٢ - داء السيستيني المتوسط (Intermediate cystinosis):

وتكون أعراضه مشابهة لأعراض الداء السيستيني المصاحب لاعتلال الكلية، ولكنها تحدث في سن متأخرة. تبدأ أعراض داء السيستيني المتوسط على الأفراد عادة بين السنة الثانية عشرة والخامسة عشرة.

وتكون اضطرابات عمل الكلى ووجود بلورات السيستين في القرنية هي الملامح الأولية الرئيسية لهذا الاضطراب. وإذا ترك بدون علاج فسوف يحدث الفشل الكلوي التام، ولكنه لا يحصل عادة قبل أو آخر سنوات المراهقة إلى منتصف العشرينات.

٢ - داء السيستيني غير المصاحب لاعتلال الكلية أو السيستيني العين (Non - nephropathic or occular):

المصابون بهذا المرض لا يعانون من ضعف النمو أو خلل في عمل الكلى. ولكن المشكلة الوحيدة التي يعانونها هي رهاب الضوء (Photophobia) بسبب ترسب بلورات السيستين في القرنية.

التشخيص:

المرضى الذين لديهم عادة شعراشقروعيون زرقاء، على الرغم من أن المرض يحدث أيضاً بين الأفراد ذوي الشعر الداكن والعيون البنية.

- مستويات العناصر والأملاح في الدم: للكشف عن وجود الحامضية وشدة نقص البوتاسيوم، نقص الصوديوم، نقص الفوسفات، وانخفاض تركيز اليكربونات
- غازات الدم: للكشف عن حامضية الدم ودرجة التعويض التنفسي
- اختبار البول: وتشمل النتائج الأوزمولية المنخفضة، زيادة افراز السكر والبروتين والحامض الأميني مع الإدرار.
- مستويات الأملاح في الإدرار: للكشف عن فقدان البيكربونات والفوسفات
- مستويات السيستين في الكريات البيض (Polymorphonuclear leukocytes) أو الخلايا الليفية المستزرعة (Cultured fibroblasts) (بالنسبة للأجنة: الزغابات المشيمية (Chorionic villi) أو خلايا السائل الذي يحيط بالجنين (Cultured amniotic fluid cells): يؤكد تشخيص الداء السيستيني.

وتشمل الدراسات الأخرى المستعملة في تقييم المرضى المشتبه بإصابتهم بداء السيستيني ما يلي:

- فحص العينين: ووجود بلورات لقرنية والملتحمة (يعتبر إثبات تشخيصي).
- فحص العينين Funduscopy: احتمال وجود اعتلال الشبكية الطرفية التيهي أكثر شدة على الجانب الصدغي من الجانب الأنفي.
- خزعة الكلى مع دراسة نسيجية: التغيرات تختلف مع مرحلة المرض.
- الموجات فوق الصوتية للكلى: في المرضى الذين يعانون من ارتفاع إفراز الكالسيوم في الإدرار للتأكد من وجود تكلس كلوي.
- أشعة الكلى والحالب والمثانة: لتقييم وجود تكلسات المسالك البولية في المرضى الذين يعانون من فرط كالسيوم البول أو كطريقة تشخيصية لآلام البطن الشديدة.
- فحص المفراس المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي: لتقييم المرضى البالغين مع الداء السيستيني الكلوي مع أعراض الجهاز العصبي المركزي.

العلاج:

يتم التعامل مع الداء السيستيني عادة من خلال دواء يسمى (Cysteamine) واسمه التجاري (Cystagon)، ويمكنه أن يقلل من محتوى السيستين داخل الخلايا مع الحفاظ على وظائف الكلى وتحسين النمو. كما أن استعمال قطرة العين المحتوية على Cysteamine (0.44 % solution) ophthalmic تقوم بإزالة بلورات السيستين من القرنية التي يمكن أن تسبب رهاب الضوء إذا تركت بدون علاج. وغالبا ما يعطى مرضى الداء السيستيني سترات الصوديوم لعلاج حامضية الدم، وكذلك البوتاسيوم والفوسفور. ومن الممكن اللجوء إلى زرع الكلى في حالة الفشل الكلوي.

الاندوميثاسين قد يجد من فقدان السوائل في المرضى الذين يعانون من الداء السيستيني الكلوي من خلال خفض معدل ترشيح الكبيبي (Glomerular filtration)

rate وتحفيز القناة الجامعة لتأثيرات الهرمون المضاد لإدرار البول. ولكن من الضروري رصد وظائف الكلى بشكل دقيق لأن معدل الترشيح الكبيبي يمكن أن يزداد سوءاً وقابلية التقرح من الاندوميثاسين هي العائق الرئيسي لها لعلاج الداء السيستيني.

العلاج بهرمون النمو البشري المؤتلف (Recombinant human growth hormone) يحسن من سرعة النمو عند الأطفال الصغار مع الداء السيستيني الكلوي قبل عملية زرع الكلية ولكن تأثيره أقل عند المرحلة العمرية الأكبر (المراهقين).

كما يتم استعمال هرمون الغدة الدرقية في المرضى الذين شخصوا بقصور الغدة الدرقية.

٣ - ٣ - ١٥ مرض قزامة لارون (Laron dwarfism):

وتسمى أيضاً متلازمة لارون (Laron Syndrome) وهي مرض نادر سببه خلل جيني على شكل طفرات متنحية، مثل طفرات في جينات مستقبلات هرمون النمو (Growth hormone receptor). ونقص عامل النمو شبيه الأنسولين (IGF- I). وللوراثة دور في نقل المرض بسبب عجز الجسم عن الاستجابة لهرمون النمو المفرز من الغدة النخامية وتظهر علاماته الأولية على شكل فشل نمو الطفل بعد الولادة. يعود تسميتها بمتلازمة لارون إلى طبيب أمراض الغدد الصماء الإسرائيلي زلي لارون عا محيـث وصف المرض لدى أطفال لديهم قصر شديد في القامة مع ارتفاع في مستوى هرمون النمو، ولهذا أطلق اسم الطبيب على ذلك المرض ١٩٦٦.

يتميز المصابون بهذا المرض بقصر شديد في القامة مع ملامح طفولية للوجه حتى بعد سن البلوغ مع صغر في الكفين والقدمين (شكل ٣ - ١٦). ويكون معدل هرمون النمو أعلى من الطبيعي، لذلك لا يفيدهم أخذ جرعات إضافية من هذا الهرمون ولكن يستجيب بعضهم للعامل شبيه الأنسولين المحفز للنمو.



شكل ٣ - ١٦ متلازمة لارون (Laron Syndrome)

الأعراض:

- قصر القامة .
- تأخر نمو العظام .
- تأخر البلوغ .
- صغر الرأس .
- بروز في الجبهة .
- صغر حجم الأعضاء التناسلية والخصيتين .
- قصر في الأطراف .
- هشاشة العظام .
- سمّنة .

العلاج:

ويكون في طريقتين:

- العلاج الدوائي: يكون بإعطاء عامل شبيه الأنسولين المحفز للنمو مباشرة.
- ويعطى هذا العامل على شكل حقن تحت الجلد مرة أو مرتين في اليوم إلى سن البلوغ.

ولكن يجب أن يعطى العامل قبل أن يصل الطفل لسن البلوغ (أي قبل أن ينغلق العظم ويتوقف الطول).

- العلاج الجراحي: بعد قيام الطبيب الروسي جرافيل ليزاروف عام ١٩٥١م بابتكار عملية تطويل الأطراف، أصبح بالإمكان زيادة المسافة بين طرفي العظم بعد عمل كسر للعظم تحت التخدير. والفائدة من الجهاز زيادة المسافة بين قطعتي العظم المكسورة ليسمح في تكوين عظم جديد بينهما. قد تكون عملية ليزاروف لتطويل الأطراف معقدة إلى حد ما.

٣ - ٣ - ١٦ متلازمة برادر- ويلي (Prader- Willi syndrome):

عرفت هذه المتلازمة عندما قام أخصائيو الغدد برادر - لاهارت - ويلي بنشر تقرير عام ١٩٥٦ في المؤتمر الدولي الثامن لطب الأطفال في كوبنهاجن، عن حالات فيها صفات متعددة مثل: إعاقة عقلية، الرخاوة، مشاكل في التغذية، السممنة، عدم اكتمال الاجهزة الجنسية، القصر، تأخر النمو، وغيرها (شكل ٣ - ١٧)، وفي الستينات من القرن الماضي تمت دراسات أخرى وتمت إضافة العديد من الأعراض، كما تمت إضافة الأعراض السلوكية في السبعينات، وقد أثبتت الدراسات أنه مع التحكم في النظام الغذائي فإن هذه الحالات يمكن أن تعيش لمدة أطول، وقد تم تتبع العديد من الحالات الذين بلغوا العشرينيات من العمر.



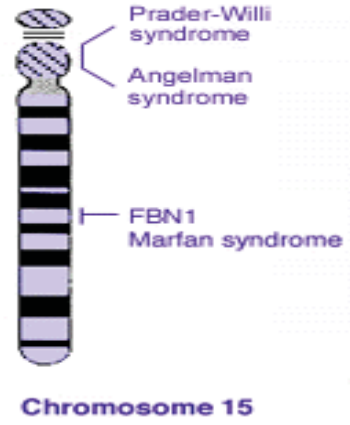
شكل ٣ - ١٧ متلازمة برادر- ويلي (Prader- Willi syndrome)

الانتشار:

- تعد متلازمة برادر - ويللي من الاضطرابات الجينية النادرة إذ يقدر حدوثها حالة لكل ١٢,٠٠٠ - ١٥,٠٠٠ ولادة.
- تتساوى نسبة الإصابة بين كل من الذكور والإناث.
- كل الأعراق.
- أغلب الحالات غير وراثية، ولكنها تحدث كطفرة جينية لأسباب غير معروفة.
- في نسبة قليلة لا تتجاوز ٢٪ وجد لها أسباب وراثية وترتفع نسبة تكرار الحالة لدى العائلة.
- احتمالية التكرار ضعيفة ماعدا الحالات النادرة وهي imprinting mutations, (translocations, or inversions)

الأسباب:

- تنتج متلازمة برادر- ويللي في معظم حالاتها من غياب أو حذف لجين من الذراع الطويل لكروموسوم ١٥ القادم من الأب ويرمز لها ١١q١٥ - ١٣q (شكل ٣ - ١٨)، وفي بعض الأحيان تنتج من حصول الطفل المصاب على نسختين من الكروموسوم ١٥ (من الأم والأب)، وهنا لا بد من توضيح الأمر:
- السبب في النقص في طرف الكروموسوم رقم ١٥ غير معروف.
- وجد أن النقص يكون في الكروموسوم المنتقل من الأب بدون أسباب وراثية في ٧٠٪ من الحالات.
- في ٢٥٪ من الحالات وجد أن هناك الزوج من الكروموسوم رقم ١٥ من الأم بدون وجود كروموسوم الأب.
- في ٢ - ٥٪ من الحالات وجد أن النسخة رقم ١٥ من الأب في الكروموسوم لا تعمل.

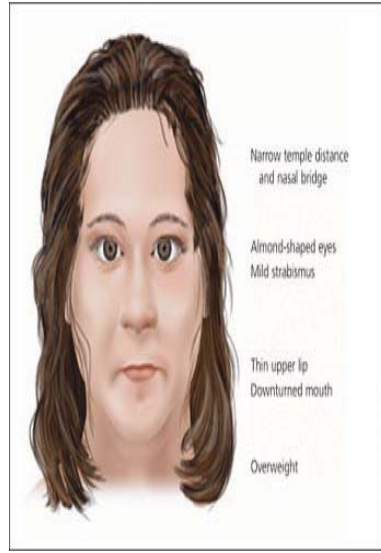


شكل ٣ - ١٨ كروموسوم ١٥ في المصابين بمتلازمة برادر-ويلي

الأعراض:

- نقص الحركة وهو جنين.
- ضعف العضلات منذ الطفولة ويزيد مع العمر.
- صعوبة في الرضاعة.
- خمول في مرحلة الطفولة مع بكاء ضعيف.
- تأخر عام في النمو الحركي والفكري.
- ملامح جسمية مميزة.
- نقص وعدم زيادة في الوزن في مرحلة الطفولة.
- شراهة في الأكل، بدانة بمرور الوقت، زيادة أو سرعة في الوزن مع سمنة المفرطة في غياب التدخل العلاجي.
- مشكلات في الأكل، مثل الارتباط الزائد بطعام معين والأكل الزائد.
- تخلف عقلي بسيط أو صعوبات تعلم.
- القصور الجنسي والأعضاء التناسلية

- مشاكل سلوكية
- الوفاة المبكرة بسبب زيادة الوزن في حين تكون الأعراض الجسمية (شكل ٣ - ١٩).
- ملامح جسمية مميزة.
- رأس صغير.
- استطالة الجمجمة مع وجه ضيق وعينين ضيقتين وبيضاويتين.
- انخفاض الفم.
- شعر أشقر وعيون زرقاء مهما كانت الجنسية في ٥٠٪ من الحالات.
- قصر القامة، قصر الأيدي والأقدام.



شكل ٣ - ١٩ الأعراض الجسمية لمتلازمة برادر- ويلي

ومن العلامات المميزة لمتلازمة برادر- ويليونة العضلات (شكل ٣ - ٢٠)، ويبدأ من الولادة ويتحسن تدريجياً مع التقدم في العمر، ومن علاماته في مرحلة الطفولة ضعف التغذية وعدم المقدرة على المص، ضعف البكاء، ضعف الحركة وتأخر التطور الحركي، كما يلاحظ عجز في التنسيق الحركي، كسل العين - الحول.



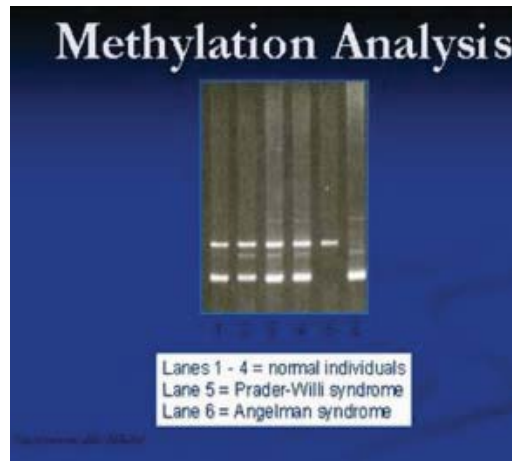
شكل ٣ - ٢٠ ليونة العظام في متلازمة برادر- ولي

التشخيص:

- الأعراض المرضية:

وهناك قواعد معينة للتشخيص من حيث عدد العلامات الرئيسة والعلامات غير الرئيسة في كل مرحلة عمرية، وأخصائي الأمراض الوراثية لديهم هذه القواعد والجداول التابعة لها وتشمل:

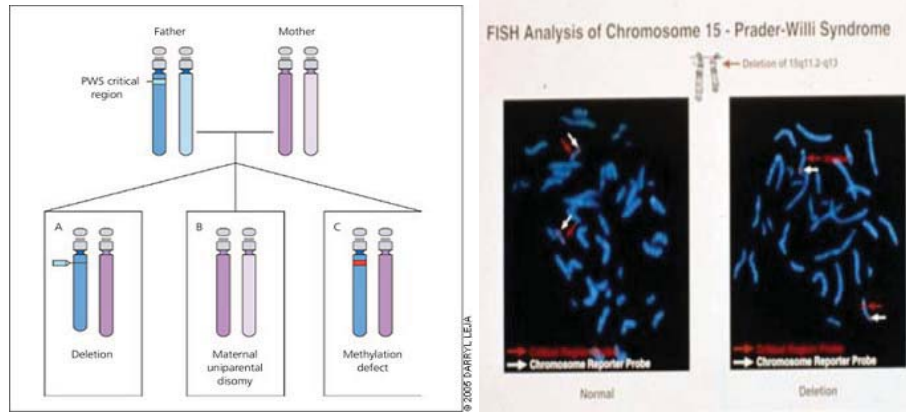
١ - تحليل إضافة مجموعة الميثيل للدنا (شكل ٣ - ٢١) (DNA methylation analysis confirms diagnosis)



شكل (٣ - ٢١) تحليل إضافة مجموعة الميثيل للدنا

٢ - تقنيات الدنا والتهجين (FISH and DNA techniques):

يمكن التشخيص بواسطة استعمال تقنيات الدنا والتهجين في الحالات الوراثية الخاصة وتقدير عامل الخطورة (شكل ٣ - ٢٢).



شكل (٣ - ٢٢) التشخيص بواسطة استعمال تقنيات الدنا والتهجين

- هل يساعد التشخيص المبكر الأطفال المصابين بمتلازمة برادر- ويلي؟

في البداية لا بد من التذكير أن الحالة نتيجة عيوب في الكروموسومات وتلك لا يمكن علاجها أو تغييرها، ولكن التشخيص المبكر يعطي الوالدين الفرصة للتعرف على الحالة والتدرب على مواجهة التحديات المستقبلية، كما أن البحث عن طرق الدعم والمساعدة، فمثلاً معرفة وجود التأخر في النمو الحركي والفكري سيساعدهم في عدم البحث عن المسببات لهذا التأخر، ومعرفة الطرق للتعامل مع هذا التأخر، كما يمكن التعرف على العائلات ممن لديهم مثل هذه الحالة لمعرفة العقبات التي واجهتهم وطرق التعامل معها ومن أهمها طرق التعامل مع الشراهة في الأكل.

- ما هو مستقبل الأطفال المصابين بمتلازمة برادر- ويلي؟

مع وجود الكثير من المشاكل الجسمية والسلوكية لدى المصابين بمتلازمة برادر ويلي، ولكن بمساعدة العائلة والمدرسة والمجتمع يمكن لهم الحياة في المجتمع والعمل

بصورة أشبه بالطبيعية، ولكن ذلك يحتاج إلى الكثير من الجهد والوقت والتعاون بين جميع المؤسسات ذات العلاقة.

في الماضي الأطفال المصابين بمتلازمة برادر - ويلي كانوا يتوفون في مرحلة مبكرة، وخاصة في مرحلة المراهقة نتيجة السمنة المفرطة، ولكن مع التحكم في السمنة والتغذية من خلال العلاج النفسي - الغذائي - الدوائي، أمكن لهؤلاء الأطفال من العيش لعمر أطول، والدراسات والأبحاث مستمرة للبحث عن طرق جديدة لمساعدتهم.

٣ - ٣ - ١٧ متلازمة بكويث ويدمان (Beckwith- Wiedemann syndrome):

هي أحد الحالات الخلقية «منذ الولادة»، والتي تتميز بوجود تضخم وزيادة في حجم الجسم واللسان والإحشاء الداخلية، مصحوبة بهبوط مستوى السكر بالدم، وقد قام الدكتور الألماني هانز رودلف ويدمان Hans- Rudolf Wiedemann بنشر بحث عام ١٩٦٤م عن مجموعة من الحالات تتميز بوجود فتق في السرة مع بروز بعض الإحشاء مصحوبة بكبر حجم اللسان، وفي عام ١٩٦٩م قام الدكتور الأمريكي بروس بيكويث J. Bruce Beckwith بنشر بحث عن مجموعة حالات أخرى، ومن ثم عرفت تلك الحالات بأسمهما. تحدث حالة واحدة لكل ١٥,٠٠٠ مولود، الذكور والإناث بنفس النسبة.



شكل (٣ - ٢٣) متلازمة بكويث ويدمان

الأسباب:

الأسباب غير معروفة وفي الغالب تحدث نتيجة طفرة جينية في جين عامل شبيه الانسولين (IGF-2 [insulinlike growth factor-2]) الموجود على الكروموسوم رقم ١١ اذ لم يحدد بشكل واضح نوع الانتقال الوراثي للحالة، ولكنها في الغالب عن طريق الوراثة السائد (autosomal dominance).

الأعراض:

العلامات العامة تختلف حدتها من شخص لآخر، ومنها:

- الولادة المبكرة (قبل الأوان).
- تضخم وزيادة في حجم الجسم منذ الولادة (الوزن، الطول، محيط الرأس).
- تضخم وزيادة في حجم اللسان، مما يؤثر على التنفس والرضاعة.
- تضخم وزيادة في حجم الأحشاء الداخلية وخاصة الكبد والكلية.
- هبوط مستوى السكر بالدم يبدأ بعد الولادة مباشرة.
- فتق في السرة، مع بروز بعض الإحشاء.
- بروز الفك السفلي.
- جحوظ العينين.
- وحة جلدية حمراء في الوجه (Nevus Flammas) (شكل ٣ - ٢٤).



(شكل ٣ - ٢٤) أعراض متلازمة بكويث ويدمان

التشخيص:

يتم التشخيص عن طريق:

- العلامات المرضية.
- استبعاد الحالات المرضية المشابهة.
- إذ هناك العديد من المتلازمات التي تشترك معها في بعض الصفات، ومنها:
- متلازمة مارفان Marfan's Syndrome .
- متلازمة سوتو Soto's Syndrome.
- متلازمة سمبسون قولابي ييهمل Simpson- Golabi- Behmel syndrome.
- متلازمة ويفر Weaver syndrome .
- متلازمة كيبل ترينوفي ويبر Klippel- Trenaunay- Weber Syndrome
- الأسباب الأخرى المؤدية لإنخفاض مستوى السكر في الدم لدى المواليد.

العلاج:

- لا يوجد علاج شافي لهذه الحالة.
- المحافظة على مستوى السكر في الدم من خلال الرضعات المتقاربة، أو عن طريق التغذية المستمرة من خلال الأنبوبة التغذوية المعدية.
- الفحص الدوري لأكتشاف وجود الأورام السرطانية في المراحل الأولية من خلال الأشعة الصوتية للبطن، مستوى مادة ألبومين وبروتين في الدم.
- إجراء جراحة للفتق السري.
- إجراء جراحة لتصغير حجم اللسان.

توقعات المستقبل:

- التوقعات بشكل عام جيدة.
- القدرات الفكرية طبيعية (مع التحكم الجيد لمستوى السكر في الدم).
- تضخم الجسم والإحشاء تقل تدريجياً مع التقدم في العمر.
- تنخفض احتمالات الإصابة بالأورام مع تقدم العمر.

٣ - ٣ - ١٨ الثلاسيميا

- فقر دم حوض البحر الأبيض المتوسط (Thalassemia):

الثلاسيميا هي كلمة يونانية وتعني حوض البحر الأبيض المتوسط وبسبب انتشار هذا المرض بشكل أكثر في هذه المنطقة يسمى مرض الثلاسيميا أيضاً بفقر دم حوض البحر الأبيض المتوسط وهو من أحد أمراض الدم الوراثية الأكثر انتشاراً أو لقد تم تشخيصه على يد الطبيب كولي عام ١٩٢٥.

وهو مرض وراثي يؤثر على تصنيع السلاسل البروتينية في خضاب الدم "الهيموكلوبين" وفي هذه الحالة يتم تصنيع سلاسل غير متكاملة في خلايا الدم الحمراء، فتكون مادة الهيموكلوبين في كريات الدم الحمراء غير قادرة على القيام بوظيفتها (وهي نقل الأوكسجين إلى أعضاء الجسم المختلفة).

ويؤدي هذا الخلل أيضاً إلى نقص في نضوج خلايا الدم الحمراء والذي يؤدي إلى تحلل وتكسر الخلايا المبكر بعد فترة قصيرة من إنتاجها في نخاع العظم (في الوضع الطبيعي تعيش خلايا الدم الحمراء لمدة ١٢٠ يوماً) الأمر الذي يؤدي إلى فقر الدم المزمن والذي يصيب الأطفال في مراحل عمرهم المبكرة؛ ولذلك يحتاج المريض إلى نقل الدم الدوري كل ٣ - ٤ أسابيع ويعتمد ذلك على عمر المريض ودرجة نقص الهيموكلوبين في الدم.

وينتشر هذا المرض كما ذكرنا سابقا في العديد من مناطق العالم ولكن يلاحظ زيادة نسبة الإصابة في مرض الببتا ثلاثسيما في المناطق التالية:

- دول حوض البحر الأبيض المتوسط مثل إيطاليا، تركيا، اليونان ومالطا.
- منطقة الشرق الأوسط ومنها إيران، العراق، سوريا، الأردن وفلسطين.
- دول شمال أفريقيا وتضم مصر، تونس، الجزائر، المغرب وبعض الدول الإفريقية.
- منطقة الخليج العربي بشكل عام.
- جنوب شرق آسيا وشبه القارة الهندية.

أنواع مرض الثلاثسيما:

ويقسم مرض الثلاثسيما إلى نوعين حسب موقع الخلل، إن كان في الجين المسؤول عن تصنيع السلسلة البروتينية ألفا أو بيتا في خضاب الدم «الهيموكلوبين». وهما:

- ألفا ثلاثسيما.

- بيتا ثلاثسيما.

ولكي نفهم أسباب الخلل في مرض الثلاثسيما لابد من ناخذ فكرة عن تكوين كريات الدم الحمراء وخاصة عن الجينات المسؤولة عن تكوين سلاسل الهيموكلوبين البروتينية. تتكون خلايا الدم الحمراء في نخاع العظم ومهمتها الرئيسية نقل الأوكسجين إلى أعضاء الجسم المختلفة. ونقل الأوكسجين يتم عن طريق ربطه مع الهيموكلوبين. ويتكون الهيموكلوبين من الأجزاء التالية:

- الحديد.

- أربع قطع من البروتين المسمى بالكلوبين اثنتان من هذا الكلوبين من نوع ألفا واثنتان من نوع بيتا.

إذ إن قطعة الهيم وقطع الكلويين يتم تصنيعهم في داخل الجسم عن طريق عدة جينات (جينات) متخصصة بذلك.

وقطع الكلويين من نوع ألفا يتم تصنيعها من أربع جينات، اثنتان موجودة على كروموسوم ١٦ الذي يرثه الفرد من الأب والاثنتين الآخرين على النسخة الثانية من كروموسوم ١٦ والذي يرثه من الأم.

أما قطع الكلويين من نوع بيتا يتم تصنيعها من جينين اثنين واحد موجود على الكروموسوم (١١) الذي يرثه الإنسان من الأب والأخرى على النسخة الثانية من كروموسوم (١١) الذي يرثه من الأم.

ويصاب الإنسان بمرض ألفا ثلاسيميا إذا حدث الخلل أو طفرة (العطب) في أحد جينات الألفا كلويين، وإذا أصاب الخلل جين من جينات البيتا كلويين يصاب الإنسان بمرض البيتا ثلاسيميا وعلى حسب عدد الجينات المصابة بالخلل تلاحظ أنواع مختلفة في كل من الألفا والبيتا ثلاسيميا.

الألفا ثلاسيميا:

كما ذكرنا في أعلاه توجد أربع جينات من الألفا كلويين ولذلك تظهر أعراض المرض على حسب عدد الجينات المعطوبة:

١ - الألفا ثلاسيميا الساكنته Silent Thalassemia - جين واحد معطوب.

٢ - حامل للصفة الألفا ثلاسيميا Alpha Thalassemia Trait - عطب في جينين.

٣ - مرض الهيموكلويين اتش (Hemoglobin H) - ثلاث جينات معطوبة.

٤ - إستسقاء الجنين الشديد hydrops fetalis - الأربع جينات معطوبة.

البيتا ثلاسيميا:

وتكون على ثلاثة أنواع وهي:

١ - الثلاثسيميا الصغرى (حامل لصفة البيتة ثلاثسيميا):

والتي تسمى أيضًا ثلاثسيميا تريث وهنا يحمل الشخص المصاب جين البيتة كلوبين سليم وآخر معطوب وفي هذه الحالة لا تظهر اية أعراض للمرض عند حامل هذه الصفة ولكن التغيرات في الدم قابلة الحصول.

٢ - الثلاثسيميا المتوسطة:

في هذه الحالة يكون عند الشخص المصاب خللا في كلا من الجينين للبيتة كلوبين والنقص الذي ينتج عن ذلك يكون متوسط الشدة لمستوى الهيموكلوبين في الدم.

٣ - الثلاثسيميا الكبرى:

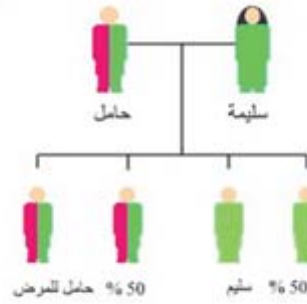
وهي أكثر أنواع الثلاثسيميا بيتة شدة وتأثيرا على المريض وفي هذه الحالة يتواجد عند الشخص المصاب خلل في كلا من الجينين للبيتة كلوبين والنقص الذي ينتج عن ذلك يكون أكثر شدة ويؤدي إلى نقص شديد في مستوى الهيموكلوبين في الدم بحيث يحتاج المريض إلى نقل الدم الدوري كل ٣ - ٤ أسابيع للمحافظة على نسبة عالية من الهيموكلوبين في الدم.

الثلاثسيميا والوراثة:

ينتقل مرض الثلاثسيميا من الوالدين إلى أبنائهم عن طريق الوراثة المتنحية ونوضح لكم جميع الاحتمالات الممكنة:

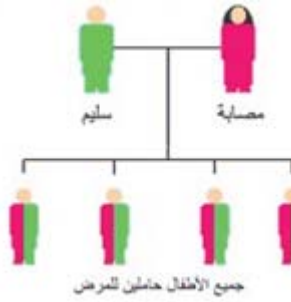
١ - الوالد حامل للمرض والوالدة سليمة:

في حالة زواج شخصين أحدهم يحمل للثلاثسيميا والآخر سليم فإن في كل مرة تحمل فيها الزوجة تكون احتمالية أن يكون الأطفال سالمين ٥٠ ٪ وأن يكون الأطفال حاملون للمرض أيضًا ٥٠ ٪ .



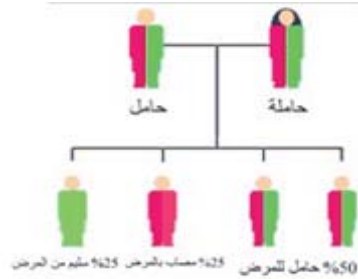
٢ - الوالد سليم والوالدة مصابة بالثلاسيميا:

في حالة زواج شخصين أحدهم مصاب بالثلاسيميا والآخر سليم فإن كل أطفال هذه العائلة تكون حاملة للمرض.



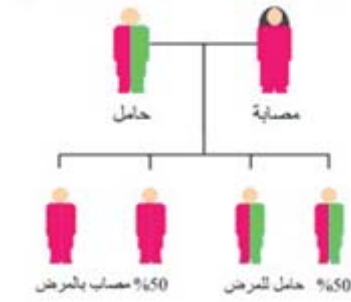
٣ - الوالد والوالدة حاملين لمرض الثلاسيميا:

في حالة زواج شخصين كلا منهم حامل لمرض الثلاسيميا فإن أمام هذه العائلة أربع احتمالات في كل مرة تحمل فيها الزوجة. نسبة أن يكون الطفل سليم ٢٥ ٪، ونسبة أن يكون الطفل مصاباً أيضاً ٢٥ ٪، ونسبة الأطفال الحاملين للمرض تكون ٥٠ ٪.



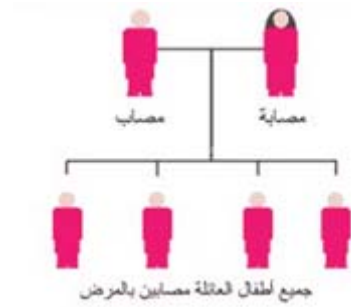
٤ - الوالد حامل للمرض والوالدة مصابة بالثلاسيميا:

في حالة زواج شخصين أحدهم يحمل للثلاسيميا والآخر مصاب فإن في كل مرة تحمل فيها الزوجة تكون احتمالية أن يكون الأطفال مصابين ٥٠ ٪ وأن يكون الأطفال حاملون للمرض أيضاً ٥٠ ٪.



٥ - الوالد والوالدة مصابين بمرض الثلاسيميا:

في حالة زواج شخصين كلا منهم مصاب بمرض الثلاسيميا فإن جميع أطفال هذه العائلة وللأسف الشديد يكونون أيضاً مصابين بالمرض.



الأعراض:

تظهر أعراض هذا المرض خلال السنوات الأولى من العمر وذلك نتيجة لتكسر كريات الدم الحمراء المبكر تظهر أعراض فقر الدم الشديدة على النحو التالي:

شحوب لون البشرة، مع إصفرار أحياناً وهي من الأعراض الأولية التي يلاحظها أهالي الطفل المصاب، فقدان الشهية للطعام، التأخر في النمو، تكرار الإصابة بالالتهابات. وفي حالة عدم التشخيص السليم للمرض أو عدم متابعة العلاج وإستمرار فقر الدم، تظهر أعراض أخرى مثل:

بسبب فقر الدم وعدم إمكانية نخاع العظم من تعويض هذا النقص تبدأ وتقوم الأعضاء الأخرى مثل الطحال والكبد بمحاولة تصنيع خلايا الدم الحمراء ويؤدي ذلك إلى تضخم هذه الأعضاء.

ومحاولة نخاع العظم لإنتاج الخلايا الحمراء تؤدي إلى تضخم العظم الأسفنجي الذي يتم فيه تكوين الخلايا وهذا يحصل في حالة تضخم العظام نفسها مما يؤدي إلى تغير في شكل العظام، وخصوصاً عظام الوجه والوجنتين، وتصبح ملامح الوجه مميزة لهذا المرض.

ولمحاولة تعويض نقص الهيموكلوبين وذلك بزيادة سرعة ضخ القلب للدم تزداد سرعة ضربات القلب ولذلك قد تحدث مضاعفات قلبية مع مرور الوقت.. ترسب الحديد بسبب نقل الدم المتكرر والذي قد يسبب في مضاعفات أعضاء مختلفة من الجسم مثل تشحم الكبد، اسوداد لون الجلد، خلل هرموني أن لم يعطى المريض حقنة الدسفيرال والتي تؤدي إلى التخلص من الحديد عن طريق البول. في الحالات البسيطة (لدى حاملي المرض)، فقد يحدث فقر دم بسيط بدرجة لا يكون المرض فيها بادياً للعيان. ويعيش صاحبه بشكل طبيعي جداً ولا يحتاج إلى أي علاج. وقد لا تكتشف هذه الحالات إلا بالصدفة.

الوقاية خير من العلاج:

للوفاية من أمراض الدم الوراثية بشكل عام ومن مرض الثلاسيميا بشكل خاص وما يترتب عليه من المشاكل والمضاعفات الجسدية والصحية والنفسية للمريض ولذويه ننصح جميع الأخوات والأخوان المقبلين على الزواج القيام بإجراء الفحص الطبي قبل الزواج. فبفضل التقدم العلمي والطبي يمكن حالياً فحص كل من يرغب في معرفة إذا كان الشخص يحمل الجينات المسببة لبعض الأمراض الوراثية أم لا.

حقائق مهمة في علاج مرضى الثلاسيميا:

العناية والرعاية السليمة تحت الإشراف المستمر في مراكز متخصصة، كما أن المتابعة والالتزام بتناول الأدوية التي تعطى تحت الإشراف الطبي المتواصل. فضلاً عن المساعدة النفسية لحاملين هذا المرض حتى ينظرو لأنفسهم كأشخاص وليس كمرضى وتشجيعهم على أن يكونوا أعضاء فعالين في المجتمع وتعويدهم على الصبر وقوة الاحتمال، ليستطيعوا على التغلب ومواجهة التحديات التي قد تواجههم في هذه الحياة وذلك عن طريق المراكز المتخصصة التي تكون مؤهلة من الناحية الطبية والإنسانية.

وفي حالة عدم التشخيص السليم للمرض أو عدم متابعة العلاج وإستمرار فقر الدم، تظهر أعراض أخرى مثل: بسبب فقر الدم وعدم إمكانية نخاع العظم من تعويض هذا النقص تبدأ وتقوم الأعضاء الأخرى مثل الطحال والكبد بمحاولة تصنيع خلايا الدم الحمراء ويؤدي ذلك إلى تضخم هذه الأعضاء.

طرق العلاج:

١ - نقل الدم:

بسبب تكسر الخلايا الحمراء وفقر الدم الناتج عن ذلك يحتاج المريض لنقل الدم بشكل دوري كل ٣ - ٤ أسابيع. ونقل الدم الدوري يؤدي إلى المحافظة على المستوى الطبيعي للهيموكلوبين لكي يصل الأوكسجين إلى أجزاء الجسم بشكل أفضل مما يؤدي إلى المحافظة على النمو الطبيعي للطفل، ومنع التغيرات التي تحدث في عظام الجسم، كما يؤدي نقل الدم الدوري بمنع الأعراض الأخرى مثل حماية القلب من مضاعفات فقر الدم ومنع تضخم الكبد والطحال. ويحتاج المريض إلى كريات الدم الحمراء فقط لذا يجب أن يرشح الدم المنقول من الكريات البيضاء والصفائح الدموية.

٢ - العلاج بالديسفيرال عن طريق الحقنة:

الديسفيرال عبارة عن مادة ترتبط مع الحديد في الجسم وتخرج مرتبطة بالحديد خارج الجسم عن طريق البول، ومن هنا تأتي أهمية الديسفيرال الذي يحقن عن طريق

الجلد لفته ٨ - ١٠ ساعات يوميا أو عن طريق الوريد، والعضل. يؤدي ترسب الحديد التدريجي في جسم المريض إلى تعطيل وظائف الخلايا ومن ثم موتها وفقدان وظائفها، كما يؤدي إلى الكثير من اختلال الوظائف الهرمونية والقلبية والكبدية والجلدية. لذلك يجب التخلص من الحديد الزائد عن طريق استخدام الديسفيرال المنتظم.

٣ - العلاج بالديسفيرال عن طريق الفم:

يتوفر الآن دواء الديسفيرال الطارد للحديد من الجسم ويأخذ عن طريق الفم بدل من الحقن تحت الجلدية. والأبحاث المتتالية أثبتت فعالية هذا الدواء مقارنة بالديسفيرال الذي يؤخذ عن طريق الحقن.

٤ - زراعة نخاع العظم والخلايا الجذعية:

في السنوات الأخيرة بدأت زراعة نخاع العظام والخلايا الجذعية التي يحصل عليها من شقيق أو متبرع في حالة التطابق النسيجي تأخذ مكاناً مهماً في معالجة بعض أمراض الدم الوراثية مثل البيتا ثلاسيميا والأنيميا المنجلية.

في عام ١٩٨١ أجريت وبنجاح أول عملية زراعة نخاع العظم لمريض بالثلاسيميا وكان يبلغ من العمر ١٦ شهراً. وفي خلال السنوات التالية وإعتماداً على الدراسات المستمرة في مجال زراعة نخاع العظم والخلايا الجذعية أصبحت زراعة نخاع العظم حالياً من أحد العلاجات المختارة والمتفق عليها علمياً في جميع مراكز زراعة نخاع العظم العالمية. وتعتمد هذه العملية على وجود متبرع يفضل أن يكون من أشقاء أو شقيقات المريض وفي حالة المتبرع الغريب يجب التأكد من وجود التطابق النسيجي والخلوي (١٠٠٪) بين المتبرع والمريض.

معلومات وحقائق عن زراعة نخاع العظم لمرضى البيتا ثلاسيميا:

١ - نسبة نجاح زراعة نخاع العظم في حالة البيتا ثلاسيميا أفضل لدى المرضى الأقل من ٣ سنوات من العمر والذين نقل إليهم القليل من الدم ولم يتعرضوا بعد للمضاعفات الهامة.

ظاهرة أو عملية رد الفعل (داء مهاجمة الطعم المزروع للجسم) أقل شيوعاً لدى الأطفال عما هو عليه الحال عند البالغين.

٢ - تحسين طرق تحضير المريض قبل الزراعة أدت لخفض حاد في مضاعفات زراعة نخاع العظم.

٣ - على الأطباء المسؤولين عن معالجة مرضى البيتا ثلاثيميا إخبار ذويهم وبشكل واضح تماماً عن إمكانيات العلاج والتطورات المتوقعة وما هو المعروف حول زراعة نخاع العظم والخلايا الجذعية.

٤ - بالنسبة لنتائج زراعة نخاع العظم لدى المرضى الأكبر من ٣ سنوات فإنها تعتمد على:

- عدد مرات نقل الدم ونسبة الحديد في الجسم.

- مدى تأثر أعضاء الجسم وخاصة الكبد بسبب زيادة الحديد.

- انتظام العلاج بالديسفيرال وتقبله.

- نسبة التطابق النسيجي بين المتبرع والمريض.

٥ - وبالنسبة للمتبرع فهو لا يعاني من أي مخاطر صحية وجسمه قادر على تعويض كميته نخاع العظام أو الخلايا الجذعية التي تبرع بها في وقت قصير ولا يحتاج للبقاء في المستشفى أكثر من يوم واحد فقط.

٣ - ٣ - ١٩ متلازمة ويليامز (William's Syndrome):

تم اكتشاف هذه الحالات الطبيب الايرلندي ويليامز عام ١٩٦١، حيث لاحظ التشابه بين أربعة أطفال ليس بينهم قرابة، حيث ملامح الوجه مميزة، مع وجود عوق فكري، ارتفاع نسبة الكالسيوم في الدم، تضيق في مجرى الشريان الأهر للقلب - الأورطي.

تكون نسبة حدوث الحالة كالآتي:

- حالة واحدة لكل ٢٠٠٠٠ ولادة.

- يصيب الذكور والإناث.

- جميع مناطق ودول العالم بنفس النسبة تقريباً.
- ليس هناك زيادة في تكرار الحالة مع وجود طفل مصاب لدى العائلة.
- المصاب لديه احتمالية ٥٠٪ لينقل الجين لأبناءه وبناته.

الأسباب:

- في بعض الحالات فردية السبب غير معروف، لكنه غير وراثي.
- حالات قليلة تكون وراثية والسبب طفرة جينية تسبب نقص أو حذف جزء من الكرموسوم - السابع q١١، وهناك أكثر من ١٥ جين في هذا الجزء من الكروموسوم الذي يكون مسؤول عن تكوين مادة elastin، لذلك يلاحظ ارتخاء العضلات، الفتق، ارتخاء الشريان الأبهر وهذا الجزء الجيني يدعى ليم LIM- kinase I، والذي ينشط في الدماغ، وهذا يشير إلى إمكانية تأثيره في نمو الدماغ وقيامه بوظائفه. وتنتقل الطفرة من الوالدين إلى الطفل.

الأعراض المرضية:

العلامات الرئيسية العامة لمتلازمة ويليامز هي:

- نقص الوزن عند الولادة، قلة النمو بعد الولادة
- ملامح الوجه مميزة (شكل ٣ - ٢٥).
- التخلف الفكري البسيط إلى المتوسط.
- صعوبة النطق والكلام.
- زيادة نسبة الكالسيوم في الدم.
- مشاكل القلب والجهاز الدوري.
- مشاكل التغذية.

- المغص المتكرر في المواليد.
- مشاكل الأسنان: قد تغيب بعض الأسنان بشكل كامل، الأسنان ناقصة التصنع.
- عيوب الكلى: تشوهات كلوية مثل تكلس الكلية، عدم تناظر في حجم الكليتين، كلية وحيدة ومتوضعة في الحوض، رتج مثاني وتضييق في الاحليل، جذر مثاني حالي.
- الفتاق: فتق السرة وفتق اربي.
- فرط حساسية للصوت.
- مشاكل الجهاز الحركي - العظام والعضلات.
- التكيف الاجتماعي والمشاكل النفسية.
- ضعف النمو والتطور الحركي والفكري، صعوبات التعلم، ضعف التركيز.
- سجلت حالات قليلة من الوفيات اثر التخدير العام.
- زيادة التكلس في العظام، العمود الفقري، قاعدة الدماغ.



شكل (٣ - ٢٥) متلازمة ويليامز (William's Syndrome)

ملامح الوجه مميزة:

يمكن القول أن أغلب الأطفال المصابين يتشابهون في ملامح الوجه المميزة، ولكن في الكثير من الحالات لا يمكن تمييزها ومعرفتها، وتحتاج إلى متخصص، فالأطفال عادة ما يشبهون والديهم في الكثير من السمات، وعادة ما تزداد هذه العلامات مع التقدم في العمر، ومن هذه العلامات (شكل ٣ - ٢٦):

- صغر حجم الرأس عند الولادة microcephaly.
- الشكل المميز للوجه elfin.
- الأنف صغير، انخفاض قاعدة الأنف.
- الشق الطولي أعلى الشفة العلوية يكون طويلا long philtrum.
- الفم المفتوح والشفاه الغليظة.
- الذقن صغير.
- تورم حول العينين، طية جانب العين من جهة الأنف.
- العينين زرقاء أو خضراء.
- عدم التحكم في عضلات الوجه والفم.



شكل (٣ - ٢٦) ملامح الوجه المميزة لمتلازمة ويليامز (William's Syndrome)

مشاكل القلب والجهاز الدوري:

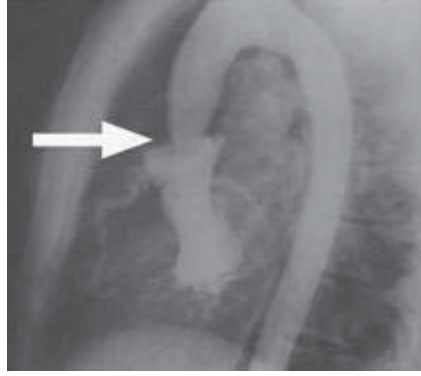
التشوهات القلبية موجودة غالبًا لدى المصابين بمتلازمة ويليامز (شكل ٣ - ٢٧)، وأهمها:

- عيوب في صمامات القلب (ضيق المنطقة التي فوق الصمام الأورطي - الأهر) .supravalvular aortic stenosis

- تضيق الشريان الرئوي pulmonary arteries .

- عيوب خلقية في الفتحات ما بين الاذيتين وما بين البطينين.

- بشكل أقل قد يكون هناك تضيق في الشريان الكلوي وارتفاع في التوتر الشرياني.



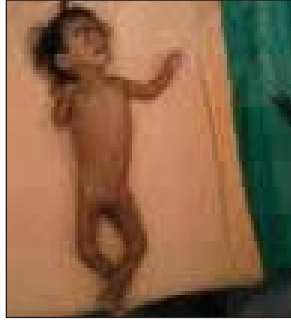
شكل (٣ - ٢٧) مشاكل القلب والجهاز الدوري لدى المصابين بمتلازمة ويليامز

زيادة نسبة الكالسيوم في الدم:

لوحظ أن نسبة من الأطفال المصابين بمتلازمة ويليامز لديهم ارتفاع في نسبة الكالسيوم في الدم، ولكن نسبة حدوثه غير معروفة، كما أن الأسباب لحدوث هذه الزيادة غير معروفة، تلاحظ هذه الزيادة بعد السنة الثانية من العمر، هذه الزيادة في نسبة الكالسيوم في الدم ممكن أن تؤدي إلى المغص المتكرر وآلام البطن، وقد يحتاج الطفل إلى العلاج الغذائي والدوائي، وفي أغلب الحالات يختفي هذا الارتفاع من تلقاء نفسه، ولكن يجب متابعة الحالة.

نقص النمو والتغذية:

يلاحظ أن الكثير من المواليد يكونوا ناقصي النمو عند الولادة مقارنة بأخواتهم (شكل ٣ - ٢٨)، كما يلاحظ نقص الزيادة في الوزن في السنوات الأولى من العمر، مما قد يستدعي البحث عن أسباب نقص الوزن والنمو، كما يلاحظ ضعف وصعوبة التغذية قد تعزى لضعف العضلات، ولكن عادة ما تتحسن مع مرور السنوات.



شكل (٣ - ٢٨) نقص النمو والتغذية في الأطفال المصابين بمتلازمة ويليامز

الجهاز الحركي:

- حركة المفاصل غير كاملة.
- نقص في تصنيع الأظافر.
- تشوهات العمود الفقري وأهمها الحذب والجنف .
- المنعكسات الوترية زائدة النشاط.
- شلل الحنجرة.
- نقص تصنيع الرحي والتحام عظم الكعبرة مع عظم الزند.

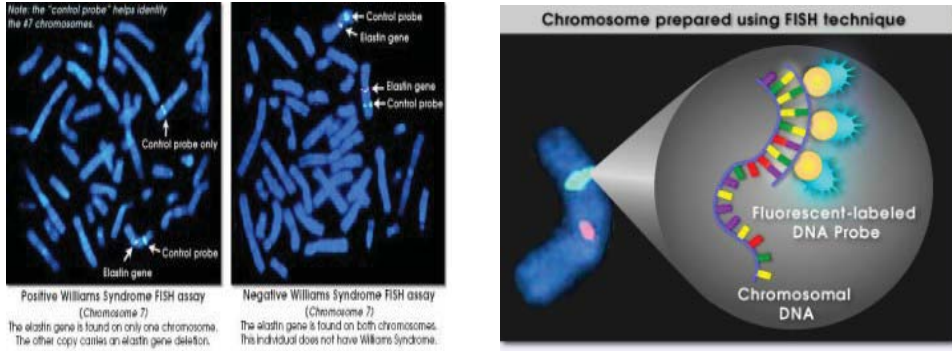
التطور الفكري - الاجتماعي - الحركي:

أغلب الأطفال المصابين بمتلازمة ويليامز لديهم درجة من درجات التخلف الفكري والحركي، وأن كان هناك تشابه بينهم فهناك اختلاف كذلك، ومن أهم العلامات لديهم:

- مستوى الذكاء متوسط.
- مشاكل التحصيل الدراسي.
- تتركز صعوبات التعلم لديهم في مجال القراءة والكتابة والحساب.
- ضعف التركيز.
- ضعف خفيف في التكيف الاجتماعي.
- الوظيفة الإدراكية والحركية متأثرة أكثر من الكلام والذاكرة واللغة.
- تأخر المشي، الكلام، التدريب على الحمام.
- مسالمين، شخصيتهم ودودة ومهذبة، حسن المخالطة، وكثرة الحديث.
- ومتميزين وبشكل واضح بعض المجالات، في التحدث، التعرف على الوجوه.
- وفرة من المفردات اللغوية - قد تضلل المعلمين فتجعلهم يعتقدون أن لدى هؤلاء الأطفال مهارات فكرية.
- موهبة موسيقية فذة، فيصغون إلى الموسيقى ويغنون ويعزفون على الآلات بشكل مدهش.

التشخيص:

- علامات الحالة قد لا تكون واضحة، وقد تمر سنوات عديدة قبل القيام بتشخيصها.
- لا يعتمد في التشخيص على العلامات الظاهرة بل يحتاج إلى اختبارات خاصة.
- يتم التشخيص من قبل طبيب الأطفال وطبيب الأمراض الوراثية.
- يتم التشخيص عن طريق فحص الكروموسومات، وفحص التهجين الفلوري الموضعي (Fluorescent in situ hybridization (FISH، ويكون هذا الفحص إيجابي (غير طبيعي) في حوالي ٩٥ ٪ من الأطفال المصابين بمتلازمة وليامز (شكل ٣ - ٢٩).



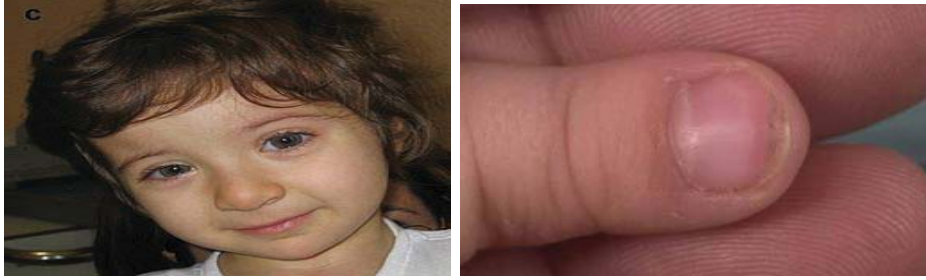
شكل (٣ - ٢٩) التشخيص عن طريق فحص الكروموسومات
وفحص التهجين للأطفال المصابين بمتلازمة ويليامز

العلاج:

- حتى الآن لا يوجد علاج لتعديل النقص في الكروموسوم.
- المتابعة الطبية للأعراض المصاحبة مثل أمراض القلب والكلى وغيرها.
- قياس ضغط الدم بشكل دوري.
- قياس مستوى الكالسيوم بشكل دوري.
- يجب التركيز على صقل مهارات الطفل التعليمية وتدريبه وتعليمه.

٣ - ٣ - ٢٠ متلازمة روبينشتاين - تايبى (Rubinstein- Taybi Syndrome):

وتسمى أيضاً بمتلازمة الإبهام الكبير وقد تم التعرف على هذه المتلازمة عندما قام الطبيبان جاك روبينشتاين وهوشانغ تايبى Dr. Jack Rubinstein and Dr. Hooshang Taybi بنشر دراستهم عام ١٩٦٣، حيث وجدوا تشابه في الصفات الجسمية وتأخر في التطور لدى عدد من الأطفال غير الأقرباء، هناك قصر القامة، تأخر النمو الفكري والحركي، سمات الوجه (شكل ٣ - ٣٠)، كبر حجم الأصبع الكبير والسبابة في اليدين والقدمين، تأخر فكري، ومن ثم توالى بعد ذلك تسجيل تلك الحالات من كل أنحاء العالم وقد ظهرت عند أحد الجنود الإسبارطيين يدعى الثوملي بنهاية القرن الماضي.



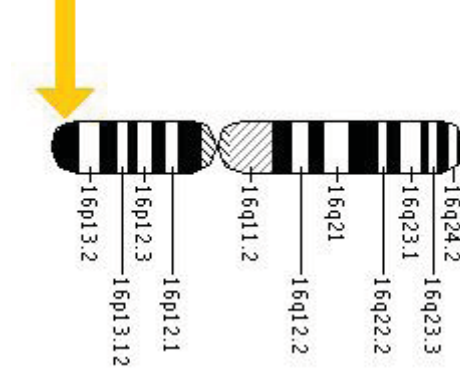
شكل (٣ - ٣٠) طفلة مصابة بمتلازمة روينشتاين - تايبي

الأسباب المباشرة لمتلازمة روينشتاين - تايبي، ما تزال مجهولة، ولكن الأبحاث الجارية على هذا المرض أثبتت وجود بعض الأسباب الجينية لحدوثه ومنها:

١. نقص في الذراع القصير للكروموسوم رقم ١٦ (16p13.3).

٢. طفرة في المورث - الجين CREBB.

٣. احتمالية حدوث الحالة لأولاد المصاب / المصابة ٥٠٪ - الوراثة السائدة.



الأعراض:

- نقص في معدل الذكاء ٣٠ - ٧٩ .

- تأخر النمو الحركي والعظمي .

- قصر القامة، بروز الأنف .

- صغر حجم الفم وارتفاع سقفه (شكل ٣ - ٣١).
- كبر حجم الأصبع الكبير في الأطراف الأربعة مع انحناء إلى الجهة الداخلية.
- كبر حجم أصابع اليدين والقدمين والأظافر تكون مسطحة وعريضة.
- صغر حجم الرأس مع وجود شعر كثيف.
- عدم انتظام الأسنان.
- انحناء جانبي للعمود الفقري مع تشوه الفقرات.
- ظهور بروز في الجبهة.
- جمحوظ العينان إلى الخارج وإلى الأسفل.
- إلى جانب وجود زوائد في زاوية العين الداخلية وارتقاء الجفن العلوى.
- اتساع في ثقب قاع الجمجمة.
- نقص القدرة على التركيز.
- تأخر النمو الحركي.
- نوبات صرع عند ٢٥٪ من الحالات.
- تأخر النطق والتخاطب، ونسبة عالية تستخدم لغة الإشارة.
- الحول.
- الماء الأزرق وقد يؤدي للعمى.
- نقص السمع في ٢٥٪ من الحالات.
- التهاب الجهاز التنفسي العلوي والتهابات الأذن.

- عيوب خلقية في القلب والكلى، في ٣٥ - ٤٠٪ من الحالات.



شكل (٣ - ٣١) أعراض متلازمة روبينشتاين - تايب

التشخيص:

عادة ما يتم التشخيص في نهاية السنة الثانية من العمر أو بعد ذلك ويشمل:

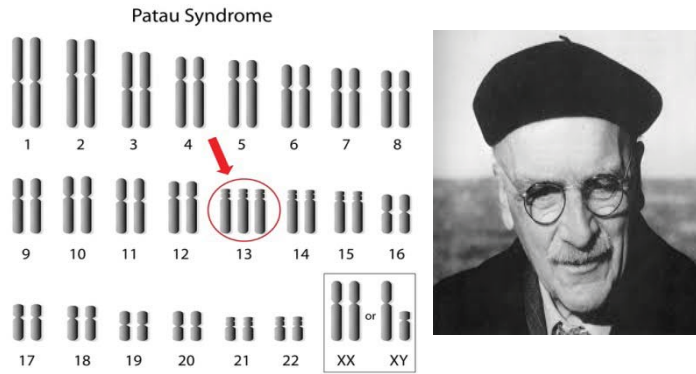
- العلامات الجسمية.
- فحص الكرموسومات، التهجين الفلوري الموضعي FISH يظهر العيوب في الكرموسوم رقم ١٦.
- طفرة في المورث CREBB.
- تخطيط المخ EEG غير طبيعي في أغلب الحالات.
- الأشعة المقطعية للرأس تظهر اتساع في ثقب قاع الجمجمة agenesis of corpus callosum، large foramen magnum.

العلاج:

- لا يوجد علاج لهذه الحالات، فعيوب الكروموسومات لم يكتشف علاج لها.
- الرعاية الصحية.
- الخدمات التأهيلية.
- علاج الصرع.
- علاج النطق والتخاطب.

٣ - ٣ - ٢١ متلازمة باتو: Patau Syndrome

حالة متلازمة باتو قديمة من حيث التشخيص السريري، ولكن لم يتم التعرف على المسبب وهو وجود الكرسوم الزائد في رقم ١٣ سوى عام ١٩٦٠، وسميت بهذا الاسم نسبة لطبيب الأمراض الوراثية كلاوس باتو توفي سنة ١٩٧٥ مع أن الحالة تم وصفها سريريًا من قبل الدكتور الدنماركي ثوماس بارثولين سنة ١٦٥٦.



وتعتبر من أقل حالات ثلاثي الكروموسوم حدوثاً وذلك لارتفاع نسبة الإجهاض لهذه الحالة، كما أن نسبة الوفيات المبكرة عالية جداً، ويعتبر التخلف العقلي الشديد سمة ثابتة لتلك الحالات وأهم ما يميزها الآتي:

- نسبة حدوثها ١ من كل ٢١٧٠٠ - ١٠٠٠٠ مولود حي.

- تحدث لكلا الجنسين.
- نسبة حدوثها عالية جداً، ولكن أغلبها تنتهي بحدوث الإجهاض.
- ثلاثي الكروموسوم رقم ١٣ (أي لديه ثلاث نسخ من كروموسوم ١٣).
- يؤثر تقدم عمر الأم في حدوث الحالة.
- نادراً ما يعيش الطفل أكثر من ستة أشهر من العمر ويعيش ٥ - ١٠٪ فقط لما بعد السنة الأولى من العمر.

الأعراض:

١ - الرأس والرقبة:

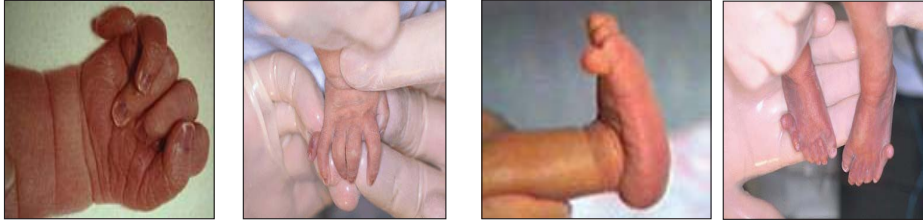
- شفة مشقوقة مع حنك مشقوق.
- صوان الأذن منخفض وأذان مشوهة وتقريباً جميع المصابين يعانون من الصمم (شكل ٣ - ٣٢).
- صغر الفك السفلي.
- صغر حجم الرأس، مع عيوب في فروة الرأس.
- صغر حجم العين مع احتمالية تشوهات أخرى.
- تخلف عقلي شديد.

٢ - اليدين والقدمين:

- أصابع الأقدام والأيدي الإضافية.
- القدم المهزة rocker-bottom feet .

٣ - أجهزة الجسم الأخرى:

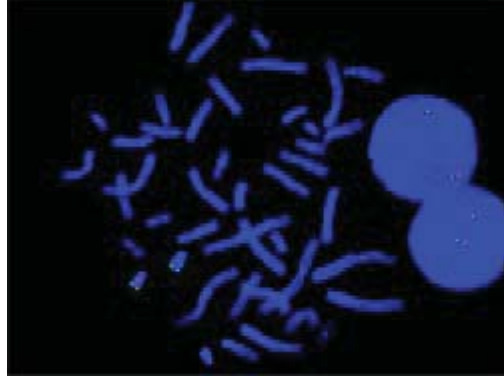
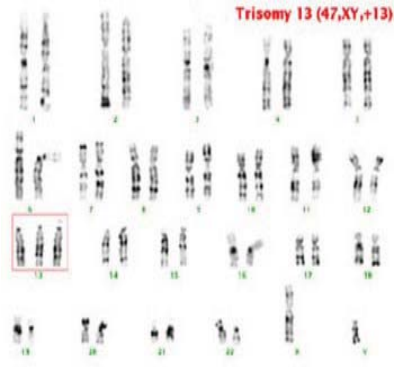
- عيوب خلقية في الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي.
- عيوب خلقية في القلب.
- الفتق.
- عادة يحدث الموت في الطفولة المبكرة ونادرًا ما يعيشون لما بعد العاشرة من العمر.



شكل (٣ - ٣٢) متلازمة باتو

التشخيص:

- عن طريق اختبار الكروموسومات بعد الولادة مباشرة.
- زيادة في عدد الكروموسومات رقم ١٣ (نتيجة للانقسام غير المتوازن أثناء تكوين الامشاج الانثوية - maternal nondisjunction during meiosis).
- يمكن الكشف أثناء الحمل من خلال أخذ عينة من ماء الرحم.



شكل (٣ - ٣٣) تشخيص متلازمة باتو

الحالات المشابهة - التشخيص الفارق:

- متلازمة ادوارد - ثلاثي الكروموسوم رقم ١٨ Edwards syndrome.
- الزيادة الجزئية في الكروموسوم رقم ١٣ 13q Partial duplication of 13q.

العلاج:

- لا يوجد علاج للحالة - لوجود العيوب في الكروموسومات.
- التشوهات الجسمية يمكن أن تعالج بالجراحة.
- العلاج الطبيعي، والعلاج الوظيفي، علاج النطق.



٣ - ٣ - ٢١ متلازمة مارفان (Marfan's Syndrome):

مرض وراثي ينتقل من جيل لآخر عن طريق ما يسمى بالوراثة السائدة (autosomal dominant trait)، أول من قام بوصفه ونشره الدكتور مارفان Dr. Antoine Marfan عام ١٨٩٦م.

وهي حالة تحدث نتيجة خلل في تركيب النسيج الضام (Connective Tissue) والذي يدخل في تركيب العديد من أعضاء الجسم، مما يؤدي إلى ظهور العديد من العيوب في العظام، الجهاز الدوري، العين، وغيرها، كما يؤدي إلى صعوبة في التعلم.

نسبة الانتشار والأسباب:

- حالة نادرة تصيب فرد لكل ١٠,٠٠٠ .
- يصيب الذكور والإناث بنفس النسبة.
- تحدث الأعراض نتيجة لخلل في جين - يسمى بجين الفبريلين رقم واحد (Fibrillin 1) الموجود على الذراع الطويلة لكروموسوم 15q21.1.chromosome.
- تدخل هذه المادة في تركيب النسيج الضام، ومن ثم في تركيب العديد من أعضاء الجسم كالأوعية الدموية، صمامات القلب، العظام، الجلد، والعين.
- مرض وراثي ينتقل من جيل لآخر عن طريق الوراثة السائدة autosomal dominant trait.
- إذا كان أحد الوالدين مصاب - هناك احتمالية أنتقال الحالة لأطفاله ٥٠٪.
- إذا كان أحد الوالدين مصاب، ولديهم طفل مصاب، فإن احتمالية تكرار الحالة ٥٠٪ من المواليد.
- في حوالي ٢٥٪ من الحالات يحدث لدى عائلة ليس فيها مصاب وهو ما يسمى بالطفرة الوراثة Mutation.

الأعراض:

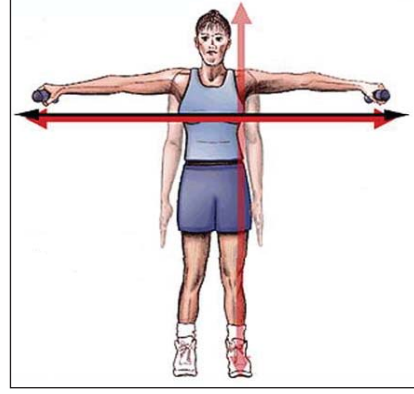
تختلف الأعراض المرضية بين شخص وآخر، كما تختلف بين أفراد العائلة الواحدة المصابين بالحالة، فقد نجد لدى البعض عرض أو اثنين، وقد تكون شديدة لدى الآخرين، ومن أهم الأعراض:

- طول القامة والأطراف (شكل ٣ - ٣٤).
- الشكل المميز للرأس والوجه.
- التغيرات في العمود الفقري والصدر.
- مشاكل العين.
- مشاكل في الجهاز الدوري والقلب.
- كثرة حدوث الفتوق الاربية والفخذية.
- خلوع المفصل المتكرر.
- تخلف عقلي بسيط في بعض الحالات.
- صعوبة بالتعلم في بعض الحالات غير المصابة بتخلف عقلي

١ - الشكل العام والأطراف:

- طول القامة نتيجة لطول عظام الأطراف - أطول من المعدل الطبيعي نسبة لعمرهم ولباقي أفراد أسرهم..
- الأطراف العليا والسفلى نحيفة وطويلة .
- يكون قياس باعه - البعد بين الذراعين - أكبر من طول الجسم.
- يزيد قياس القدم إلى العانة عن البعد بين العانة وقمة الرأس.
- طول ملحوظ في أصابع اليدين والقدمين .
- تكون الأصابع طويلة دقيقة مفرطة البسط - عنكبوية الأصابع (Arachnodactyly).
- علامة المعصم .

- تكون عضلات الهيكل ضعيفة النمو وناقصة التوتر.
- يؤدي ضعف الأربطة إلى الحركة المضاعفة للمفصل أو رخاوته



شكل (٣-٣٤) متلازمة مارافان (Marfan's Syndrome)

٢ - الرأس والوجه:

- يبدو رأس طويل مع صغر حجم الوجه.

- بروز عظام جبهة الرأس.

- ارتفاع في سقف الحلق .

- تكون الأسنان متزاحمة ومتراكبة .

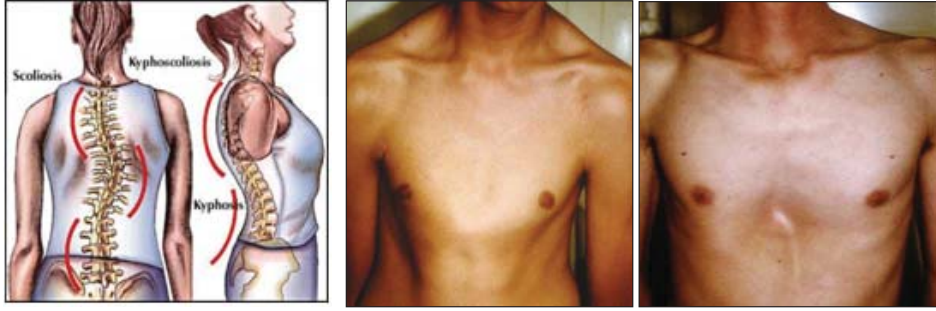
- يكون الحنك مرتفعًا ومتقوسًا

٣ - العمود الفقري والصدر:

- الصدر الغاطس: عظمة القص - الصدر - غائر - صدر مقعر بشكل واضح، يجعل الصدر يأخذ شكل صدر الحمامة.

الصدر الناطح: عظمة القص - الصدر - بارزة إلى الأمام بشكل واضح - قمعي.

- الظهر والعمود الفقري قد يزيد تقوسه - الحذب الجنفي (شكل ٣ - ٣٥).

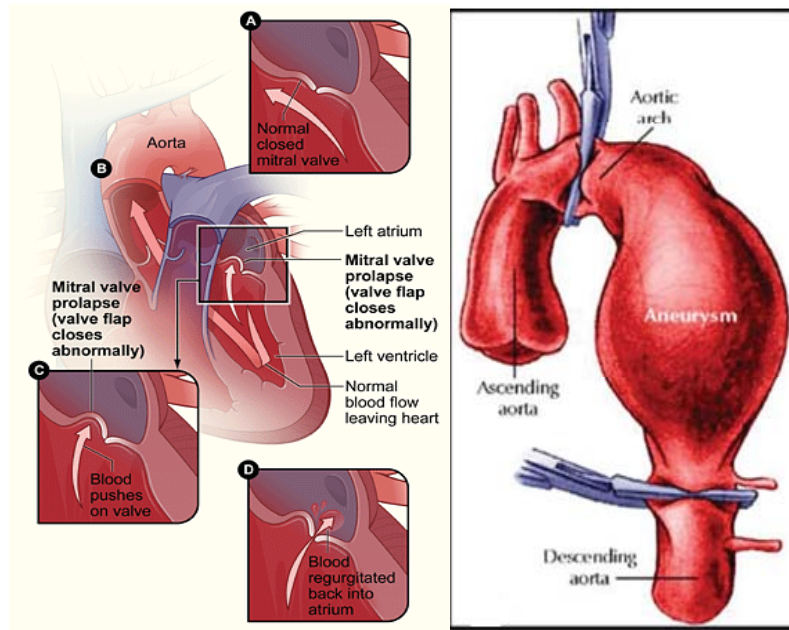


شكل (٣ - ٣٥) العمود الفقري والصدر في متلازمة مارافان

٤ - الجهاز الدوري - مشاكل القلب والشريان الأبهر:

المشاكل القلبية وأصابات الشريان الأبهر - الأورطى - تؤثر في ٨٠-٩٠٪ من المصابين بمتلازمة مارافان، وهي السبب الرئيسي في أغلب حالات الوفاة، ومن أهم المشاكل:

- ارتخاء الصمام الميترالي.
- ترجيع الصمام الميترالي .
- توسع جذر الأبهر (الأورطي).
- ترجيع الصمام الأبهر
- توسع وتورم دموي في جذر الأبهر (Aneurysm) (شكل ٣ - ٣٦).



شكل (٣ - ٣٦) مشاكل القلب والشريان الأبهر في متلازمة مارافان

٥ - الرئتين:

تكون الألياف الضامة جدران الأكياس الهوائية في الرئة، ووجود الضعف فيها يجعلها غير قابلة للتمدد والانقباض، مما قد يؤدي إلى التمدد الزائد أو تكرار الانفجار، وهذا بدوره يؤدي إلى وجود هواء خارج الأكياس الرئوية (pneumothorax).

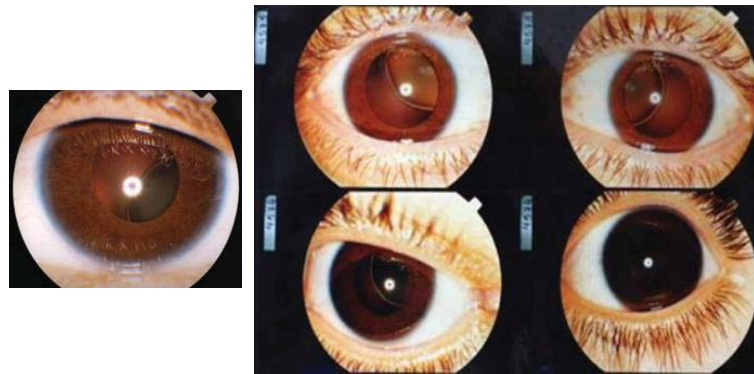
٦ - العلامات السلوكية والعقلية:

- تخلف عقلي بسيط.
- صعوبة بالتعليم في بعض الحالات غير المصابة بتخلف عقلي.
- المشاكل السلوكية والنفسية والاجتماعية المصاحبة.

٧ - مشاكل العين:

تظهر مشاكل العين في نصف المصابين تقريبًا، فقد يؤدي ضعف الأنسجة الداعمة لعدسة العين إلى خلعها الجزئي، وغالبًا للاتجاه نحو الأعلى ونحو الأمام، وهناك مشاكل في العين والنظر منها (شكل ٣ - ٣٧):

- تسطح القرنية.
- قصر النظر.
- ازرقاق في بياض العين.
- عيوب العدسات.
- انفصال الشبكية.
- الماء الأبيض - الساد - الماء الأزرق - الجلوكوما.



شكل (٣ - ٣٧) مشاكل العين في متلازمة مارافان

التشخيص:

- ليس كل فرد طويل أو أطرافه طويلة مصاب بهذه المتلازمة، بل قد يكون الطول طبيعيًا متوارثًا في العائلة.

- ليس هناك تحليل في المختبر للتشخيص

- لدى فإن الطبيب المتخصص يمكنه الوصول للتشخيص من خلال ما أتفق عليه المتخصصون من قواعد للتشخيص المسماة Ghent criteria، وذلك بعد القيام بما يلي:

١ - تاريخ العائلة الطبي.

٢ - هل يوجد في العائلة أفراد طوال القامة.

٣ - هل يوجد في العائلة مصابون بالأمراض القلبية.

٤ - الفحص الطبي السريري.

٥ - الكشف بالأشعة الصوتية.

التشخيص الفارق والحالات المشابهة:

ليس كل حالات طول القامة هي حالات متلازمة مارفان، فهناك الحالات العائلية الطبيعية، كما أن هناك حالات أخرى منها:

- متلازمة أهلر - دانلوس Ehlers- Danlos Syndrome .

- متلازمة الكروموسوم الجنسي الهش Fragile X Syndrome .

- متلازمة كلاينفلتر Klinefelter Syndrome .

- مرض الضخامة Gigantism and Acromegaly .

- ارتفاع هرمون الغدة النخامية Hyperpituitarism .

- ارتفاع هرمون الغدة الدرقية Hyperthyroidism.

العلاج والعناية العامة:

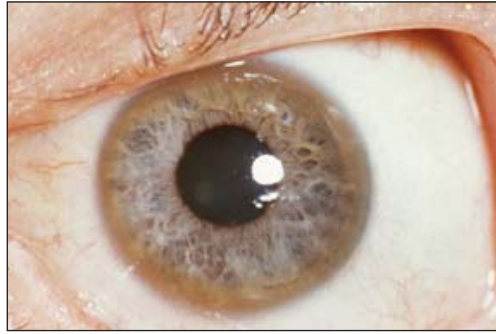
- عناية صحية مستمرة .
- المتابعة الدورية مع طبيب مختص في أمراض القلب، وقد يحتاج الأمر إلى إجراء الأشعة الصوتية للقلب كل ستة أشهر.
- عناية تعليمية خاصة للمتخلفين عقليا ومن لديهم صعوبات تعلم .
- عناية خاصة بالعين ومشاكل رؤية.
- الجراحة: قد تحتاج بعض الحالات إلى التدخل الجراحي المبكر مثل حالات توسع الشريان الأبهر وغيره.
- تجنب الأنشطة الرياضية التي يصاحبها احتكاك وتصادم، مما يمكن أن تؤديه من مشاكل قلبية أو أضرار بالعين.
- أن متلازمة مارفان مستمرة طوال العمر، تختلف الأعراض لكل مرحلة عمرية، كما تختلف من شخص لآخر حسب درجة تأثيراتها، ومع المتابعة المستمرة، والتدخل العلاجي والجراحي فإن النتائج جيدة.

٣ - ٣ - ٢٢ مرض ويلسون Wilson Disease:

هو خلل وراثي سببه تجمع النحاس في أنسجة أعضاء معينة من الجسم، مثل الكبد، الكليتين، الدماغ وقرنية العين، محدثا أضرارا خطيرة. ينجم المرض عن خلل في كرموسوم رقم (١٣)، في الجين -B7-ATP) المشفر لإنتاج إنزيم ثلاثي فوسفات الأدينوسين (Adenosine triphosphatase - ATPase) الذي يعمل في الجسم كحامل للنحاس.

الخلل في هذا الإنزيم يؤثر أيضًا على عملية إفراز النحاس من الكبد إلى المرارة، مما يؤدي إلى تراكم النحاس في نسيج الكبد. وعندما تصبح رواسب النحاس في الكبد ثقيلة

جدا، يطرح النحاس إلى الدورة الدموية بكميات كبيرة نسبياً، لكن هنا تظهر أيضاً أهمية النقص في بروتين سيرولوبلازمين (Ceruloplasmin)، وهو البروتين حامل النحاس في الدم، والذي يكون تركيزه لدى المصابين بمرض ويلسون منخفضاً جداً بشكل عام. ونظراً لعدم قدرة الجسم على الاحتفاظ بالنحاس، بسبب نقص بروتين السيرولوبلازمين، يتم التخلص من النحاس بكميات كبيرة يتم إفرازها عن طريق البول، وأحياناً بكميات تعادل بضعة أضعاف المستوى الطبيعي للنحاس في البول. ولكن، بالإضافة إلى إفراز النحاس في البول بكميات مضاعفة، وهو ما يمثل مقياساً مخبرياً موثقاً على مرض ويلسون، تزداد أيضاً كمية النحاس التي يتم امتصاصها وتراكمها في الدماغ. كما أن ترسباً مميزاً لهذا المعدن، في قرنية العين، من شأنه أن يشكل، عادة، المؤشر التشخيصي الأكثر أهمية على وجود مرض ويلسون، من خلال ظهور حلقات بألوان اللون البني - الأصفر حول قرنية العين تسمى حلقات كايزر فلايشر (Kayser - fleisher rings) (شكل ٣ - ٣٨) ومن الجدير بالذكر أن الأطفال الذين يتم تشخيص إصابتهم بمرض ويلسون مع تطور مرض كبدي مزمن، لا تظهر لديهم بالضرورة هذه الحلقات في القرنية.



شكل (٣ - ٣٨) حلقات كايزر فليشر (Kayser - fleisher rings) في مرضى ويلسون

الأعراض:

تختلف أعراض الإصابة بمرض ويلسون تبعاً للمنطقة المتأثرة:

١ - أعراض إصابة الكبد تكون على النحو الآتي:

- تضخم الكبد وإمتهائه بالأنسجة الدهنية.

- حدوث إختلال إنزيمات وظائف الكبد .

- حدوث التهاب الكبد الوبائي .

- تجمع السوائل في الغشاء البطني الخارجي .

- اليرقان .

- حدوث فشل كبدي

٢ - الأعراض التي تنشأ من إصابة الخلايا الدماغية:

- صداع مزمن .

- دوار .

- أرق شديد.

- تشنجات عصبية عضلية .

- حركات غير إرادية في العضلات.

٣ - الأعراض الأخرى التي قد تظهر على المريض:

- اختلال وظائف الكلى .

- تضخم عضلة القلب.

- حدوث أمراض الدم .

- شلل بصلي كاذب (Pseudobulbar Palsy).

- حدوث اختلالات في الرؤية ووضوحها.

- حدوث أمراض الغدة الدرقية.

التشخيص:

يتم تشخيص مرض ويلسون بأحد الفحوصات:

- الفحص السريري.

- فحص بصري .

- فحص عصبي وقياس رد فعل الجسم للمؤثرات الخارجية.

- فحص تركيز نسبة النحاس في الدم .

- فحص نسبة تركيز النحاس في البول عن طريق جمع البول على مدار ٢٤ ساعة.

- فحص جيني للكشف عن حدوث اختلالات جينية وحدوث طفرات.

علاج مرض ويلسون:

- يعد علاج مرض ويلسون علاج وقائي .

- يتم الانتباه لطبيعة أكل المريض وأخذ أقل كمية ممكنة من عنصر النحاس .

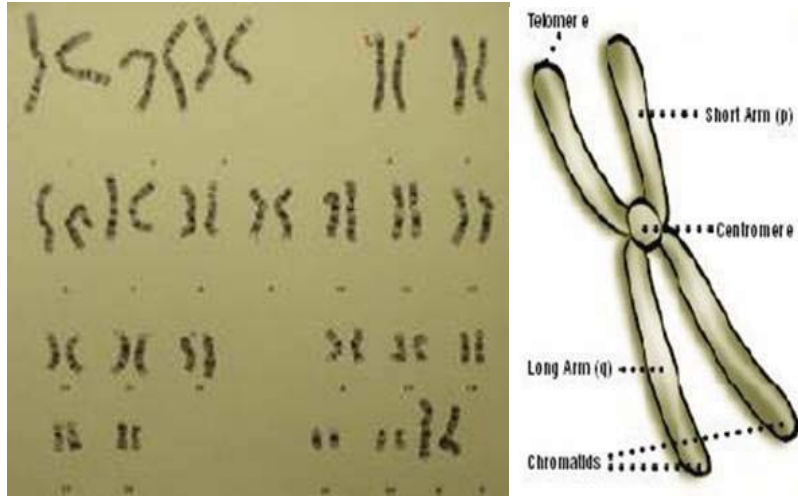
- إعطاء أدوية تقوم على الارتباط بعنصر النحاس .

٣-٣-٢٣ متلازمة وولف - هيرشرون (Wolf- Hirschorn syndrome) متلازمة

الكروموسوم الرابع الناقص (Chromosome 4p syndrome):

عام ١٩٦١ قام الدكتور كيرت هيرشهورن (Kurt Hirschhorn) وهيربيرت كوبر (Herbert Cooper) بنشر دراستهم، حيث وصفوا حالة طفل لديه فشل في الالتحام في منطقة منتصف الجسم مع وجود عيب في تركيب كروموسوم الخلية المتمثل

في نقص (deletion) الذراع القصير للكروموسوم رقم (4)، وفي عام ١٩٦٥ نشر بحث هيرشنيون - وولف Wolf- Hirschhorn الذي سلط الضوء على هذه المتلازمة للعاملين في القطاع الطبي، ومن ثم تمت تسمية الحالة بإسميهما. تحدث هذه الحالة نتيجة لوجود فشل في إلتحام أجزاء الجسم المركزية (الخط الوسطي الطولي للجسم)، وتتميز هذه الحالة بصغر حجم الرأس، التخلف الفكري، الصرع، العلامات المميزة للوجه، كما علامات أخرى متنوعة (شكل ٣ - ٣٩).



شكل (٣ - ٣٩) متلازمة وولف - هيرشنيون

نسبة الانتشار والأسباب:

إن نسبة حدوثها في أمريكا هو حالة لكل ٥٠,٠٠٠ ولادة .

- تصيب كل الأجناس وكل البلدان.

- تصيب الإناث ضعف الذكور.

- عادة ما يتم الشك فيها عند الولادة لوجود الأعراض الظاهرة.

- نسبة عالية يحدث لها إجهاض.

- نسبة الوفيات ٣٤٪ في الستين الأوليتين.
- أسباب الوفاة: العيوب القلبية، الصرع، الالتهابات، الإصابات الرئوية.
- في عدم وجود عيوب خلقية كبيرة، فليس هناك ما يؤدي للوفاة، ويستطيع المولود العيش حياة طويلة.

أما الأسباب فهي:

- تحدث نتيجة لنقص - أو حذف deletion للذراع القصير من الكروموسوم في ٤.
- الجزء المؤثر الرئيسي هو نقص الجزء ٣, ١٦p للكروموسوم ٤.
- السبب في ٨٧٪ من الحالات هو نقص - ذكوري الأصل.
- السبب في ١٣٪ من الحالات - من النوع المتحول الأصيل a reciprocal translocation.
- ليس هناك تأثير لعمر الوالدين على حدوث هذه المتلازمة.
- العدد الكلي للكروموسومات طبيعي، فليس هناك نقص في العدد الكلي.

الأعراض:

١ - الأعراض خلال الحمل:

- ضعف نمو الجنين
- ضعف حركة الجنين
- صغر حجم المشيمة

٢ - الأعراض المرضية:

- ضعف عام للنمو.
- قصر القامة.

- صغر حجم الرأس.

- صعوبات في التغذية والتنفس

٣ - العلامات الجسمية:

- الأصابع طويلة ونحيفة، زيادة عدد الخطوط في الأصابع، وجود أصبع زائد - خاصة الإبهام.

- وجود الخط المنفرد في الكف ٢٥٪.

- تباعد حلمتي الصدر.

- عيوب خلقية في عظام القفص الصدري وعظام العمود الفقري.

- ضعف نمو العظام.

٤ - الرأس:

- الرأس: صغر حجم الرأس، كبر حجم الجبهة (شكل ٣ - ٤٠)، الوجه المميز (Greek warrior helmet).

- عيوب في فروة الرأس.

- الأنف المفلطح.

العينين: جحوض العينين، صغر حجم العين، وجود ثنيات لحمية في العينين، ميلان العينين إلى الأسفل، الحول، نقص في القرنية coloboma، الماء الأبيض - الساد.

- صغر حجم الشفة العليا.

- الشفة الارنية وشق الحنك.

- صغر حجم الفك السفلي.

- الأذن كبيرة، مشوهة، وهابطة عن مكانها.
- نقص السمع العصبي.
- العيوب القلبية: فتحة بين البطينين، فتحة بين الأذنين، عيوب مركبة في القلب
- عيوب خلقية في الرئتين.
- عيوب خلقية في الجهاز الهضمي .
- عيوب خلقية في الجهاز البولي والتناسلي.



شكل (٣ - ٤٠) أعراض متلازمة وولف - هيرشيرون

٥ - الجهاز العصبي والحركي:

- عيوب خلقية في الدماغ.
- الاستسقاء الدماغي.
- تخلف فكري شديد.
- الصرع والتشنج.

- أرتخاء عام للعضلات.
- ٦ - العلامات التطورية والنفسية:
 - ضعف التطور الحركي والفكري.
 - صعوبة الحركة، الحركات غير المتوازنة ataxic gait.
 - الصرع ٥٠٪.
 - تأخر النطق - عدم الكلام.
 - النغمة أو الأصوات غير ذات معنى.
 - نقص في التواصل، ويكون التواصل عن طريق الحركات والتعبيرات.
 - الحركات غير الطبيعية لليدين مثل وضع اليدين أمام الوجه، تحريك اليدين بحركة الغسيل، الضرب على الصدر، تحريك الرأس المستمر.
 - يستطيع تناول الأكل بنفسه.
 - يحتاج المساعدة في ارتداء ملابسه.
- ٧ - حالات مشابهة:

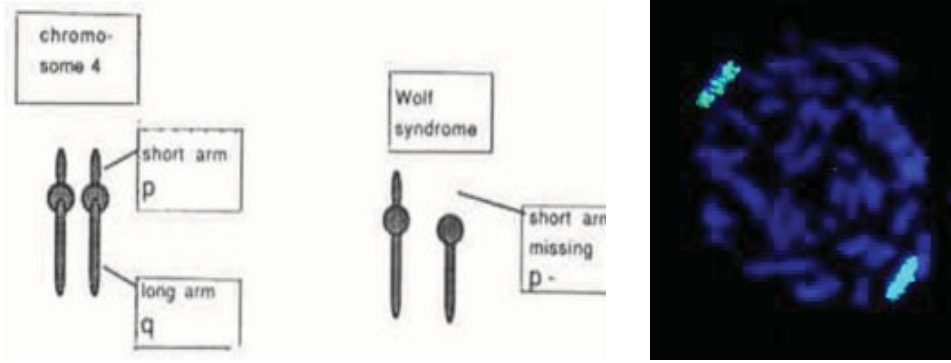
الصفات الظاهرة للحالة قد تتشابه مع حالات أخرى، لدى فإن التشخيص يعتمد على التحليل الكروموسومي، وهذه الحالات المشابهة هي:

 - متلازمة باتو Patau Syndrome - تثلث الكروموسوم رقم ١٣.
 - متلازمة ادوارد Edwards syndrome - تثلث الكروموسوم رقم ١٨.
 - متلازمة مواء القطط Cri- du- chat Syndrome.
 - متلازمة سميث - ليميلي - أوبيتز Smith- Lemli- Opitz Syndrome.

التشخيص:

يعتمد التشخيص على اكتشاف الخلل في الكروموسوم وليس الأعراض الظاهرة، ويعتمد التشخيص على مجموعة من الاختبارات منها:

- الصورة الكروموسومية العادية غالبًا ما تكون طبيعية، ولا يتم اكتشاف الحالة من خلالها Conventional cytogenetic studies - وهي الطريقة المثلى لاكتشاف
- النقص الحاصل في ذراع الكروموسوم 4p High- resolution cytogenetic studies
- حيث يمكن اكتشاف النقص في أجزاء الكروموسوم 4p16.3 Fluorescence in situ hybridization - FISH (شكل ٣ - ٤١).



شكل (٣ - ٤١) اختبارات FISH لتلازمة وولف - هيرشيرون

اختبارات أخرى:

هناك العديد من الاختبارات والتحليلات يمكن إجرائها ليس بغرض تشخيص الحالة ولكن تشخيص الأعراض المصاحبة، مثل:

- اختبارات المناعة.
- أشعة صوتية للقلب Echo- Cardiography.
- أشعة صوتية للجهاز الهضمي والبولي Ultrasound.

- أشعة مقطعية، الرنين المغناطيسي للدماغ CT- scan، MRI.

- تخطيط الدماغ EEG في حالات الصرع.

- أشعة ملونة للجهاز الهضمي - مثل الأشعة الخاصة بالبلع.

- قياس السمع والبصر.

العلاج:

لا يوجد علاج لهذه الحالة، فالمشكلة عيب خلقي في الكروموسوم يؤثر على جميع خلايا الجسم، وتلك لا يمكن علاجها أو تغييرها، ولكن يمكن علاج الأعراض المصاحبة للحالة من خلال الفريق الطبي، مثل:

- علاج الصرع بالأدوية.

- العيوب الخلقية في القلب.

- العيوب الخلقية للعين.

- النطق والتخاطب والسمع.

- العلاج الطبيعي والعلاج الوظيفي.

الاستشارة الوراثية:

- نسبة تكرار الحالة ضعيف جدًا.

- تزيد نسبة تكرار الحالة إذا كان أحد الوالدين يحمل خللا جينيا - وراثيًا - مثل

النوع المتحول المتوازن translocation carrier.

س/ هل يمكن التشخيص خلال الحمل وقبل الولادة؟

نعم، يمكن التشخيص خلال الحمل وقبل الولادة، ولكن يجب الشك في وجود الحالة من خلال حمل سابق مثلاً، مع العلم أن نسبة التكرار ضعيفة، ومن طرق التشخيص قبل الولادة:

الأشعة الصوتية للجنين **Ultrasound**: قد يظهر الأعراض المرضية الظاهرية للحالة، مثل ضعف النمو للجنين، صغر حجم الرأس، شق الحنك، فتق الحجاب الحاجز، ولكن تلك العلامات غير تشخيصية وتحتاج للتحليل الكرموسومي الخاص.

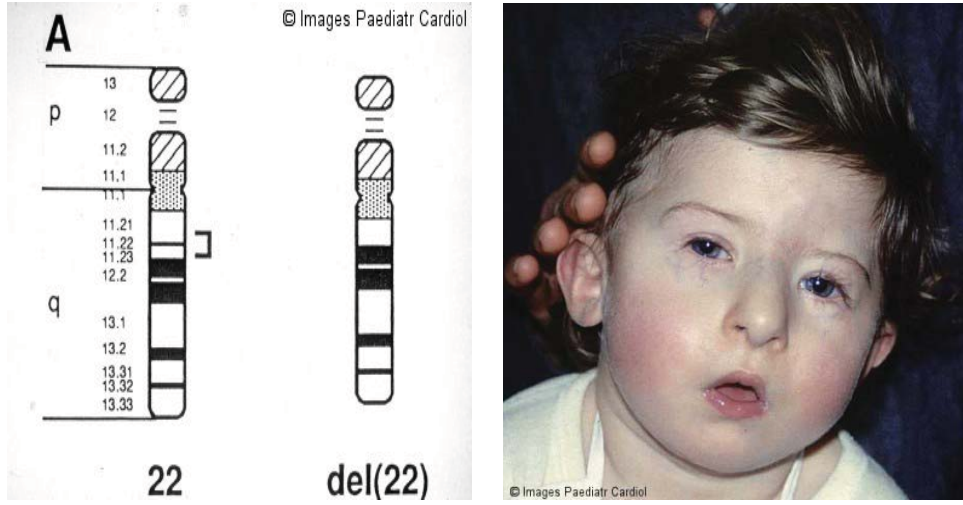
- تحليل السائل الأمنيوسي - ماء الجنين - **Amniocentesis**: خلال الأسبوع ١٤ - ١٦ من الحمل.

- تحليل عينة المشيمة **Chorionic villus sampling**: خلال الأسبوع ١٠ - ١٣ من الحمل.

- تحليل عينة من دم الجنين **Percutaneous umbilical blood sampling**.

٣-٣-٢٤ متلازمة دي جورج (DiGeorge Syndrome):

قام الدكتور انجيلو دي جورج (Angelo DiGeorge) في عام ١٩٦٠ بوصف مجموعة من الحالات تتشابه وتتزامن فيها بعض الأعراض المرضية، ولذلك سميت هذه المتلازمة باسمه، وفي عام ١٩٨٢م أثبت العالم كيلي (Kelly) وزملاؤه العلاقة القوية بين التشوهات في الكرموسوم ٢٢ ومتلازمة دي جورج (شكل ٣ - ٤٢)، وتعتبر هذه المتلازمة من عيوب تطور الخيشوم الثالث والخيشوم الرابع، كما تسمى **velocardiofacial syndrome**، وحديثاً تم إضافة حالات لهذه الحالة مثل **CHARGE، Opitz- GBBB** syndrome



شكل (٣ - ٤٢) متلازمة دي جورج

وتشمل متلازمة دي جورج المشاكل الآتية:

- ضمور الغدد جار الدرقية Para Thyroid Gland.
- ضمور الغدة الزعترية - الغدة التيموسية Thymus Gland.
- عيوب خلقية في القلب.
- وجود الشفة الأرنبية Cleft Lip وتشوهات كلوية ورثوية.
- الصعوبات النفسية والاجتماعية.

نسبة الانتشار:

- يعتقد أن نسبة انتشار الحالة تصل لكل ثلاثة آلاف ولادة، ولكن الأعراض لا تكون واضحة في الكثير من الحالات:
- يصيب الذكور والإناث بنفس النسبة.

- يولد طفل مصاب بهذا المرض لكل ٦٨ طفل مصاب بعيوب خلقية في القلب.

- يولد طفل مصاب بهذا المرض لكل ٢٠ طفل لديه شق في سقف الحلق.

الأسباب:

في عام ١٩٨٢م أثبت العالم كيلى وزملاؤه العلاقة القوية بين التشوهات في الكروموسوم ٢٢ ومتلازمة دي جورج باستعمال تقنية تهجين الفلوريسنت Fluorescent In Situ Hybridization (شكل ٣ - ٤٣) إن الحالة ناتجة عن نقص جزئي في الذراع القصيرة لكروموسوم (٢٢ q11) بنسبة ٩٥ ٪ من الحالات أو نقص في الذراع الطويلة لكروموسوم ١٠ في ٥ ٪ من الحالات.



شكل (٣ - ٤٣) اختبار الـ FISH لمتلازمة دي جورج

السبب الحقيقي وراء هذا النقص غير معروفة، ولكنه معروف أنه حدث عند انقسام الخلية عند انقسام البويضة أو الحيوان المنوي (أي قبل تلقيح). (إن معظم حالات متلازمة دي جورج ناتجة عن نقص "طفرة" في كروموسوم ٢٢، وهذا يعني أن الطفل فقط هو الذي لديه نقص بينما كروموسومات الأبوين سليمة.

في حوالي ١٠ ٪ من الحالات يكون هذا النقص موجود في جميع خلايا الأب أو الأم مع عدم ظهور أعراض واضحة في بعض الأحيان. وإذا كان الحال كذلك فإن هناك احتمال إصابة طفل آخر بمتلازمة دي جورج، وهذا ما يعرف بالوراثة السائدة، لذلك يتم إجراء تحليل الكروموسومات للوالدين.

يمكن حدوث الحالة نتيجة التعرض لبعض المواد أثناء فترة الحمل كالكحول ومشتقات فيتامين (أ) والحمل السكري.

الأعراض:

هناك تفاوت واختلاف كبير بين المصابين بمرض دي جورج من ناحية شدة الإصابة من طفل لآخر، كما الآثار المترتبة عليها أو التي تنتج في المستقبل، وعلى العموم يمكن وجود الأعراض التالية بدرجات متفاوتة:

١ - الشكل العام:

الشكل العام غير تشخيصي، ولا يتواجد في جميع الحالات، ومنها:

- صغر حجم الرأس، بروز الجبهة hypertelorism.

- صغر حجم الحنك micrognathia.

- صغر حجم الفم fish-mouth.

- ميلان العيون للداخل والأسفل antimongoloid slant.

- عيوب في صيوان الأذن وصغره.

- شق الحنك والشفة الأرنبية (شكل ٣ - ٤٤).



شكل (٣ - ٤٤) أعراض متلازمة دي جورج

٢ - ضمور الغدد جار الدرقية Para Thyroid Gland:

نقص هرمون الغدة الجنب درقية Parathyroid hormone الذي يسبب نقص مستوى الكالسيوم بالدم وارتفاع الفسفور، ويؤدي لحالات التشنج.

٣ - ضمور الغدة الزعترية - الغدة التيموسية Thymus Gland: ينتج عن هذا نقص في جهاز المناعة الخلوية.

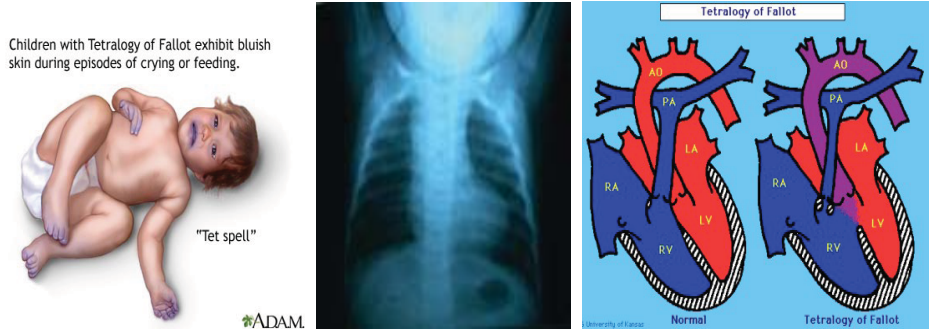
وهو أحد أسباب الوفاة الفجائية عند نقل الدم في بداية عملية القلب الجراحية في حالة إغفال هذا النقص المناعي.

الطفل معرض للإصابة بالالتهابات بشكل أكثر من أقرانه الأسوياء، ويبدو كثير الزكام والرشح والتهابات الإذنين والنزلات المعوية والإسهال.

قد يتعرضون لموت مفاجئ عند الإصابة بالتهابات شديدة .

٤ - عيوب خلقية في القلب: عيوب خلقية في القلب، ضيق أو ضمور أو انقطاع في الشريان الأورطي، الجذع الشرياني أو أي نوع من العيوب القلبية (شكل ٣ - ٤٥)، وقد تكون هي السبب في البحث عن الحالة وتشخيصها.

- رباعية فالوت (Tetralogy of Fallot) ١٧٪.
- فتحة بين البطينين (ventricular septal defect) ١٤٪.
- انقطاع في الشريان الأورطي (interrupted aortic arch) ١٤٪.
- ضمور الشريان الرئوي (pulmonary atresia) ١٠٪.



شكل (٣ - ٤٥) عيوب خلقية في القلب لمتلازمة دي جورج

٥ - مشاكل أخرى:

- التأخر في نمو الطفل المصاب.
- تشوهات كلوية.
- تشوهات رئوية.
- صعوبات التعلم.
- الصعوبات النفسية.

التشخيص:

يبدأ الطبيب بالشك من إصابة الطفل بمتلازمة دي جورج عندما يكون هناك مجموعة الأعراض المذكورة سابقاً، خاصة العيوب الخلقية في القلب - انقطاع في الشريان

الأورطي، وجود شق في سقف الحلق، نقص مستوى الكالسيوم بالدم، وغيرها، حيث يقوم بإجراء العديد من الاختبارات والفحوص ومنها:

- الحالة المرضية للعائلة لمعرفة وجود حالات مشابهة.

- الحالة المرضية للحمل.

- قياس مستوى هرمون الغدة جار الدرقية parathyroid hormone.

- قياس مستوى الكالسيوم والفسفور والإنزيم القلوي الفسفيتائي Alkaline Phosphatase Enzymes.

- أشعة سينية للصدر - توضح غياب الغدة الزعترية .

- نسبة كريات الدم البيضاء اللمفاوية.

اختبارات لقياس جهاز المناعة (مجموع الكريات الدم البيضاء اللمفاوية من نوع بي و تي) $CD3+/CD4+$.

- قياس الأجسام المضادة عند الضرورة .

- أشعة صوتية للقلب (echocardiography).

- تخطيط القلب .

- فحص الكروموسومات .

فحص الكروموسومات باستخدام تقنية تهجين الفلوريسنت Fluorescent In Situ Hybridization

المضاعفات المرضية والعلاج:

لا يوجد علاج لحالات متلازمة دي جورج، لأن المشكلة خلقية وموجودة في جميع خلايا الجسم، ولكن هناك طرق وعلاج لبعض المشاكل المرضية المصاحبة، يمكن من

خلال التعرف عليها في وقت مبكر السيطرة عليها وتقليل مخاطرها على الطفل، والطبيب المعالج هو من يقدر تلك الحالات وكيفية التعامل معها، ومنها:

١ - مشاكل القلب:

أغلب الأطفال المصابين يكون لديهم مشاكل في تكوين القلب، تتراوح خطورتها من مشاكل بسيطة إلى مشاكل تؤدي للوفاة، لذلك فقد يستدعي الأمر تدخل جراحي بشكل مبكر بعد الولادة مباشرة لتصحيح العيوب القلبية، وذلك حسب نوع المشكلة.

٢ - فقدان المناعة:

لم تنجح حتى الآن حالات زراعة الغدة الزعترية أو خلايا العظام للمصابين بهذه الحالة، لذى فإنه في حال وجود نقص للمناعة، فإن الطبيب المعالج يقوم بمحاولات لتخفيف من تبعاتها، ومنها:

- إذا كان الطفل يحتاج لجراحة القلب وفي حاجة إلى نقل دم، يجب أن يعالج الدم بالإشعاع قبل أن يعطى للطفل.

- يجب أن يخضع هؤلاء الأطفال إلى إعادة تقييم مناعتهم قبل إعطائهم اللقاح الثلاثي البكتيري MMR، واللقاح ضد الجديري المائي (العنقز).

٣ - الكالسيوم المنخفض:

في حال وجود انخفاض مستوى الكالسيوم في الدم، يقوم الطبيب المعالج بإضافة الكالسيوم للغذاء، كما يقوم بإضافة فيتامين دال - ون ألفا One Alpha الذي يعمل على تصحيح مستوى الكالسيوم ويقلل الفوسفات.

٤ - الترجيع والقيء والصعوبة في الأكل:

الأطفال المصابون بالشفة الأرنبية وشق الحنك، كما صغر حجم الحنك، يلاحظ لديهم صعوبة في المص والمضغ والبلع، كما زيادة نسبة حدوث الترجيع والقيء من الأنف،

مما يؤثر على صحتهم ونموهم، مما يستدعي تدخل أخصائي البلع والتغذية، واحتمالية استعمال التغذية عن طريق الأنبوب لمدة من الزمن.

٥ - النطق والتخاطب:

الأطفال المصابون بالشفة الأرنبية وشق الحنك يكون لديهم مشاكل في النطق والتخاطب، مما يستدعي التدخل الجراحي، كما أخصائي النطق.

٦ - مشكلة السمع:

التهابات الأذن الوسطى مشكلة شائعة، وذلك يجب متابعة الحالة لتفادي فقدان السمع.

٧ - مشاكل التواصل:

هذه المشكلة يمكن أن يكون سببها مشكلات تتعلق بالسمع والتخاطب، أو ربما تكون لها علاقة باستيعاب اللغة.

٨ - مشاكل الكلى:

يلاحظ زيادة العيوب الخلقية في الجهاز البولي، كما زيادة حدوث التهابات المسالك البولية، وتلك تحتاج لمتابعة وتدخل طبي.

٩ - المشاكل النفسية:

يلاحظ في الغالب أن للأطفال تقدير ذاتي منخفض وفاقدي الثقة، كما يلاحظ أنهم يكونوا بشكل أفضل عندما يكونوا مع شخص أكبر منهم ومألوف لديهم ويثقون فيه على خلاف ما يكونوا عليه عندما يكونوا مع أقرانهم.

يجب ملاحظة أن هؤلاء الأطفال في الغالب يعانون من "قلة التركيز والانتباه"، وفي هذه الحالة يجب عدم إعطاءهم أدوية مثل ريتالين Ritalin ذلك بأن هذا الدواء قد يحدث آثارًا عكسية.

في الغالب يعاني المرضى من مشكلات صحية ذهنية مثل الكآبة ذات القطبين أو الكآبة الموهوسة، يجب استشارة أخصائي في حالة الشك بحدوث مثل هذه المشاكل.

١٠ - التأخر في التعليم:

معظم الأطفال المصابون لديهم مشكلات تعليمية دنيا أو طفيفة، يحتاجون إلى بعض المساعدة داخل فصول الدراسة، كما يحتاجون على اهتمام على المدى البعيد للتأثير الإيجابي على حاجاته الصحية.

ان درجة المرض والأعراض تختلف من طفل لآخر، وقد تصل نسبة حدوث الوفاة خلال السنة الأولى إلى ٨٠ ٪، وخاصة مع وجود العيوب القلبية اللقاح ومتلازمة دي جورج:

الهدف من اللقاح هو تعزيز جهاز المناعة، ففي حالة وجود البكتريا أو الفيروس يمكن لجهاز المناعة التفاعل بسرعة وفعالية، ومن خلال إعطاء اللقاح يمكن بناء المناعة لدى الأطفال الطبيعيين، وتنقسم اللقاحات إلى قسمين:

أولاً: اللقاحات غير النشطة:

وهي التي يتم إعدادها من جزيئات من البكتريا، الفيروس الميت، مثل السعال الديكي والالتهاب السحائي.

ثانياً: اللقاحات الحية المضعفة:

وهي التي تحتوي على الجرثومة التي لا تسبب المرض في الأشخاص ذوي الجهاز المناعي الجيد، مثل السل، الحصبة.

الأطفال المصابون بمتلازمة دي جورج، ومع ضمور الغدة الزعترية المسؤولة عن المناعة، لذلك يجب الانتباه إلى اللقاحات (وتعطى عن طريق متخصص)، وتتركز في ما يلي:

- الثلاثي الفيروسي DPT يعطى بأمان.

- هيموفلس أنفلونزا Hib يعطى بأمان.

- تطعيم السل BCG، الثلاثي البكتيري MMR، الجدري المائي Varicella يعطى بعد قياس مستويات الأجسام المضادة، وعدد خلايا تي T-cells.

- تطعيم شلل الأطفال الفموي Oral polio، يتم استبداله بشلل الأطفال العضلي intramuscular polio- Sabin.

الجدري المائي ومتلازمة دي جورج:

أن الإصابة بهذا المرض تحتاج إلى ذكر خاص لدى المصابين بمتلازمة دي جورج، والمصابين بنقص المناعة، فإذا كانت الحالة بسيطة في الأطفال العاديين، فقد تكون قاتلة لمن لديهم نقص مناعة، لدى ننصح بالابتعاد عن الأطفال المصابين، كما سرعة زيارة الطبيب لإعطاء جرعة من مصل أجسام مضادة للجدري المائي أفضل.

المضاد الحيوي ومتلازمة دي جورج:

ربما تستدعي الحاجة إلى أخذ مضادات حيوية بصورة منتظمة لمنع الإصابات حتى يعمل جهاز المناعة، ويوصي بعض الأطباء بأخذ المرضى مضاد حيوي باستمرار (سبترين أو باكتريم) ريثما يتم التعرف على نتائج الفحوصات، ففي حالة أن تكون لدى الطفل مناعة منخفضة يجب أن يعطى مضادات حيوية لإصابات البكتيريا حتى لا تسوء حالته.

الأطفال والأسنان ومتلازمة دي جورج:

عندما يفقد الأطفال أسنانهم أو أن يقابلوا طبيب أسنان، يعطى المريض في هذه الحالة مضاداً حيويًا لمنع الإصابة. ويكون هذا في غاية الأهمية في حالة وجود مشاكل في القلب تؤدي إلى زيادة المخاطرة لدى الطفل لإمكانية تعرضه بالتهاب بطانة القلب.

٣ - ٣ - ٢٥ متلازمة أم بي اس ٦ (مارتوس- لامي) MPS VI (Marotteaux-
Lamydisease):

يحدث نتيجة خلل في الجين المسؤول عن إنتاج إنزيم سلفاتاز- بي (اسيتيل كالاكتوز أمين - ٤ - الايدورونيك) N- Acetyl Galactosamine- 4 - Sulfatase B بسبب طفرة في الجين (ARASB) في الكروموسوم ٥ (13 - q11) والتي تؤدي إلى اختلالات عصبية تشمل:

* ألم ناجم عن صدمة أو ضغط الأعصاب والجذور العصبية.

* سماكة الغشاء الذي يحيط ويحمي الدماغ والحبل الشوكي.

* الصمم وتعتيم القرنية.

* توقف النمو عند الوصول لسن الثامنة.

* محدودية حركة المفاصل.

* الجذع القصير وجلوس القرفصاء.

* تقوس العمود الفقري.

* بروز البطن والإصابة بالفتق السري.

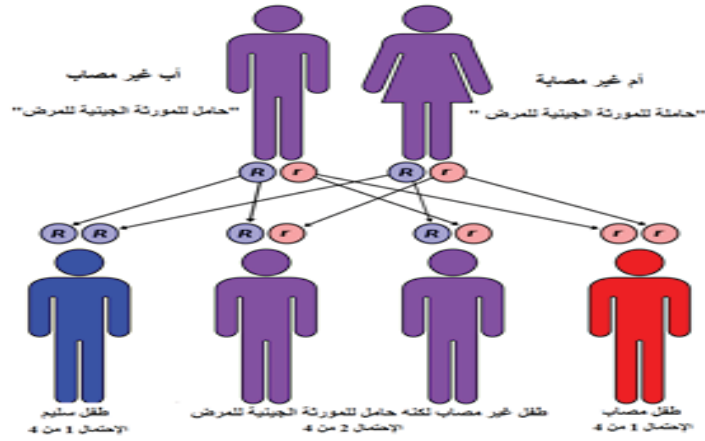
* أمراض القلب.



تم تعيين اسم المرض علمياً من قبل الطبيب الفرنسيين بيير مارتو، ومعلمه موريس إميل جوزيف لامي (١٨٩٥ - ١٩٧٥).

أن احتمالية ظهور المرض عند تزواج أم سليمة (حاملة للطفرة الجينية) مع أب سليم (حامل للطفرة الجينية) تكون كالآتي (شكل ٣ - ٤٦):

طفل سليم تماماً وراثياً وجسيمياً تكون بنسبة (١:٤)، في حين سيكون طفل غير مصاب لكنه حامل للطفرة الجينية بنسبة (٢:٤) وأما نسبة الطفل المصاب (يحمل الصفة المتنحية وراثياً) ستكون (١:٤). إذ كلما كان الزواج بعيد جينياً كلما كانت الفرص الصحية أكثر مثالية، وكما ينصح بمراجعة السجل المرضي للعائلة لكلا الزوجين، والإستعانة بمختصين في الأمراض المتنقلة وراثياً.



شكل (٣ - ٤٦) احتمالية ظهور المرض بمتلازمة أم بي اس ٦ (مارتوس - لامي)

التشخيص:

ويتم من خلال الآتي:

١ - التحاليل وقياس فحص الإنزيم.

٢ - الأشعة للعظام والصدر إذ نشاهد تضخم القلب.

٣ - أما بالنسبة إلى الايكو فان القلب يكون طبيعيًا.

٤ - أما بالنسبة لأشعة الدماغ تكون طبيعية وأن الأعراض مشابهة لمرض هرلر في البداية.

العلاج:

أن العلاج يتم عن طريق تعويض الإنزيم الذي فيه الخلل ومن خلال اعطاء الإنزيم كما أن العلاج يحتاج الفريق عمل متنوع للعناية بالجهاز التنفسي، القلب، ضغط الحبل الشوكي، متلازمة النفق الرسغي، استسقاء الرأس، العناية بالأسنان ومشاكل الأذن المتكررة. ويجب أن يكون هنالك تقييم أولي من خلال مسح الهيكل العظمي مع الصور الشعاعية، حجم الكبد والطحال، محيط الرأس، ضغط الدم وقياس مستوى الإنزيم وتحليل الإدرار كل ستة اشهر، وكما ويجب تقييم خاص للذكاء في السنة الأولى من العمر.

٣ - ٣ - ٢٦ متلازمة آدمز أوليفر Adams- Oliver syndrome:

أول من وصف الحالة هو طبيب أمراض القلب الامركي فوريسست هود آدمز سنة ١٩٤٣ بالاشتراك مع أختصاصي الأمراض الوراثية السريري كلارنس بول أوليفر لعائلة مصاب ٨ من أفرادها بالمتلازمة.



وهي متلازمة نادرة (تصيب الإناث والذكور بشكل متساوي وهناك مايقارب الـ ١٢٥ حالة مسجلة حول العالم) وتظهر ملامحها عند الولادة من خلال خلل في نمو الجلد بالإضافة إلى تشوهات في الأطراف ويعاني معظم الأشخاص الذين يعانون من متلازمة آدمز أوليفر من خلل التنسج الجلدي، وهي حالة تتميز بوجود مناطق موضعية من الجلد المفقود تحدث عادة في الجزء العلوي من الرأس (قمة الجمجمة).

في بعض الحالات، تكون العظام تحت الجلد متخلفة أيضًا. الأفراد الذين يعانون من هذه الحالة عادة ما يكون لديهم تندب وغياب نمو الشعر في المنطقة المصابة.

تشوهات اليدين والقدمين شائعة أيضًا لدى الأشخاص المصابين بمتلازمة آدمز أوليفر. وغالبًا ما تشمل هذه الأصابع والأصابع ويمكن أن تشمل الأظافر أو الأصابع غير الطبيعية أو أصابع القدم التي تندمج معًا، والأصابع أو الأصابع القصيرة أو المفقودة بشكل غير طبيعي. في بعض الحالات، تكون العظام الأخرى في اليدين أو القدمين أو الأطراف السفلية مشوهة أو مفقودة.

يعاني بعض الأطفال المصابين من حالة تسمى توسع الشعيرات الدموية المرمري الجلدي الخلقي (cutis marmorata telangiectatica congenita). هذا الاضطراب في الأوعية الدموية يتسبب في وجود نمط شبيه بالاحمر أو الأرجواني على الجلد. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للأشخاص الذين يعانون من متلازمة آدمز أوليفر أن يصابوا بارتفاع ضغط الدم في الأوعية الدموية بين القلب والرئتين (ارتفاع ضغط الدم الرئوي)، والتي يمكن أن تهدد الحياة. يمكن أن تحدث مشاكل أخرى في الأوعية الدموية ويعاني ٢٠٪ من الحالات من عيوب في القلب، مثل:

- عيب الحاجز البطيني.
- عيب الحاجز الأذيني.
- رباعية فالوت.
- بطين أيمن ذو مخرجين.

في بعض الحالات، يعاني الأشخاص الذين يعانون من متلازمة آدمز أوليفر من مشاكل عصبية، مثل التأخر في النمو أو صعوبات التعلم أو التشوهات في بنية الدماغ.

الانتقال الوراثي:

من المتوقع أن المرض ينتقل كصفة جسمية سائدة (Autosomal dominant) نظرًا لتقارير العائلات التي لديها العديد من أفراد الأسرة المصابين في أكثر من جيل واحد. ويمكن

أن تختلف شدة الحالة بين أفراد الأسرة، مما يوحي بالتعبيرية المتغيرة وتقليل تغلغل الأليل المسبب للمرض كما أن بعض حالات يبدو أنها تنتقل كصفة جسمية متنحية (Autosomal recessive)، وتكون ملاحظتها أكثر شدة إلى حد ما.

لقد تم تحديد ستة جينات مسؤولة عن هذه المتلازمة: ARHGAP31, DOCK6, RBPJ, EOGT, NOTCH1, DLL4 من البروتينات التنظيمية التي تتحكم في أفراد عائلة Rho من GTPases وتنظم نشاط Rac1 و Cdc42 بشكل خاص. الطفرات المهيمنة جسمية في ARHGAP31 (بروتين تنشط GTPase) والطفرات جسمية متنحية في DOCK6 (عامل تبادل النوكليوتيدات الجوانين) تسبب تراكم GTPase غير نشط ويؤدي إلى عيوب الهيكل الخلوي.

يشارك كل من RBPJ و EOGT و NOTCH1 و DLL4 في مسار إشارات الشق. تم العثور على الطفرات في EOGT في المرض المتوارث كصفة جسمية متنحية (Autosomal recessive). الجينات الثلاثة الأخرى مسؤولة عن حالات الوراثة التي تنتقل كصفة جسمية سائدة (Autosomal dominant).

التشخيص:

يكون تشخيص المتلازمة هو تشخيص سريري يعتمد على الميزات المحددة كميزات رئيسية و ثانوية.

الميزات الرئيسية: عيوب الأطراف، خلل التنسج الخلقي، وجود سوابق عائلية للإصابة بالمتلازمة.

الميزات الثانوية: توسع الشعيرات الدموية المرمري، عيوب القلب الخلقية تاريخ عائلي من شذوذ الأوعية الدموية

في حالة الجمع بين ميزتين رئيسيتين فأنها تكون كافية لتشخيص المتلازمة، في حين أن الجمع بين ميزة رئيسية واحدة وميزة ثانوية من شأنه أن يوحي بوجود المتلازمة.

ويمكن إجراء الاختبارات الجينية لاختبار وجود طفرة في أحد الجينات المعروفة، ولكن هذه الاختبارات لا تمثل سوى ٥٠ ٪ من المرضى الذين يعانون من المتلازمة. وبالتالي، قد لا يتحقق التشخيص النهائي في جميع الحالات.



العلاج:

لا يوجد علاج محدد للحالة وتهدف المعالجة إلى المعالجات التقويمية لعيوب فروة الرأس و/ أو عظام الجمجمة الشديدة، كما قد يكون من الضروري معالجات القلب الدوائية و/ أو الجراحية حسب الحالة. ومن المتوقع أن معظم الأطفال المصابين بمتلازمة آدمز - أوليفر يكون عمرهم طبيعياً. ومع ذلك، فإن الأفراد الذين يعانون من عيوب شديدة في فروة الرأس أو الجمجمة قد يعانون من مضاعفات مثل النزيف والتهاب السحايا، مما يؤدي إلى إعاقة طويلة المدى.

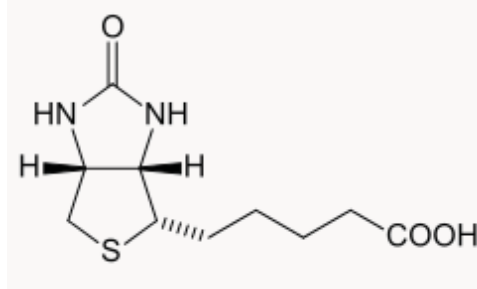
المضاعفات:

- ١ - نزيف من الرأس أو عدوى تؤدي إلى التهاب السحايا.
- ٢ - الإعاقة بسبب عيوب الأطراف.
- ٣ - العيوب الخلقية في القلب قد تؤدي إلى قصور القلب وعجزه إذا لم يتم علاجها.

٣ - ٣ - ٢٧ مرض نقص البايوتينيز (Biotinidase deficiency):

وهو مرض وراثي نادر، يصيب المواليد الجدد، حيث يصاب به مولود واحد فقط من أصل كل ستين ألف مولود. ويمكن الكشف عن هذا المرض من خلال إجراء اختبار دموي بعد الولادة مباشرة. وإذا كان لدى المريض نقص البايوتينيداز وتمت معالجته قبل ظهور الأعراض.

إن الإصابة بهذا المرض يجعل جسم المريض غير قادر على التعامل مع فيتامين البيوتين بشكل طبيعي. والبيوتين (شكل ٣ - ٤٧) هو إنزيم يساعد الجسم على التخلص من الدهون والكربوهيدرات والبروتين، وإعادة تدوير فيتامين B أو ما يسمى أحيانا بفيتامين H، وأن إعادة تدوير البيوتين يتم من خلال الإنزيمات المسماة بالكاربوكسيليز الموجودة في الجسم والتي بدورها تستعمل البيوتين كعنصر مساعد. وهذه الإنزيمات مهمة في عملية معالجة الدهون والكربوهيدرات والبروتينات.



شكل (٣ - ٤٧) البيوتين

الأعراض:

تظهر الأعراض ما بين الشهرين الثالث والسادس من العمر عادة، ولكن يمكن أن تظهر باكرا بعمراً أسبوع واحد، أو يتأخر ظهورها حتى يصبح عمر الطفل سنة واحدة.

١ - تختلف الأعراض وخاصة إذا كانت مبكرة لنقص البيوتينيداز فهي تشمل :

_ نوبات الصرع.

_ ضعف المقاومة العضلية.

_ مشاكل تنفسية.

_ تساقط الشعر (شكل ٣ - ٤٨).

_ أحمرار العينين.

_ العمى.

٢ - أما عن الأعراض التي تحدث خلال تطور المرض أو تأخر كشفه وعلاجه فهي:

- ضعف في التناسق بين العضلات.

- ضرر للدماغ والجلد والأذن الداخلية والعيون والجهاز المناعي.



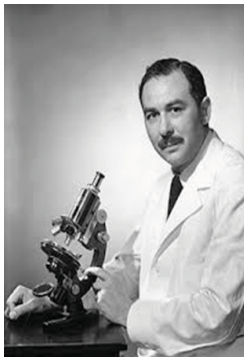
شكل (٣ - ٤٨) مرض نقص البيوتين

الأسباب:

إن السبب المباشر هو ضعف أو عيب في نشاط إنزيم البوتينيداز، أي عندما يكون نشاط إنزيم البوتينيداز غير كاف، تصبح حاجة الجسم إلى البيوتين الحر أكثر من المقدار الذي يحصل عليه من خلال الوجبات العادية. وحينما لا يتوفر ذلك، تحدث الأعراض والمشاكل الصحية المرتبطة. حيث يحتاج الجسم إلى البيوتين للتخلص من الدهون والكربوهيدرات والبروتين. لكن البيوتين الذي نحصل عليه عبر الطعام يكون مرتبطا بالبروتين بحيث لا يستطيع الجسم أن يستعمله. وعندما يكون نشاط البوتينيداز غير كاف، فإن البيوتين لا يتحرر من البروتين المرتبط به، وهذا ما يؤدي إلى ظهور منتجات ثانوية ضارة، تتراكم في الجسم. وينتقل المرض إلى المواليد بالوراثة، أي أنه ينتقل من الآباء إلى الأبناء عن طريق الوراثة.

العلاج:

في البداية يتم تشخيص المرض عن طريق اختبارات التحري عند المواليد الجدد، فيتم وخز كعب قدم الطفل لأخذ عينة من الدم. وهذا ما يجري قبل مغادرة مستشفى التوليد، ثم يرسل إلى المختبر للدراسة. والعلاج يكون بدعم المريض بالبيوتين. لأنه لا يمكن أن يعتمد مرضى نقص البوتينيداز على البيوتين الذي يأتيهم بشكل طبيعي عبر الطعام؛ فهم في حاجة دائمة إلى تناول مستحضرات البيوتين الحر. وتتراوح الجرعة التي ينصح بها من البيوتين الحر بين خمسة إلى عشرين ميلليغرام في اليوم، تؤخذ عن طريق الفم، وهي توفر للجسم ما يحتاج إليه من البيوتين الحر. وهذا المقدار من الجرعة هو أعلى من الحصة الغذائية المطلوبة بعشر مرات أو بعشرين مرة.



٣ - ٣ - ٢٨ مرض فاربر Farber Disease:

وهو اضطراب وراثي أيضا نادر وينتقل كصفة متنحية ناجم عن نقص حامض سيراميديز اللايسوسومي والذي يقوم بتحطيم المواد الدهنية في خلايا الجسم. وكان أول من وصفه هو سيدني فاربر (٣٠ سبتمبر ١٩٠٣ - ٣٠ مارس ١٩٧٣) وهو طبيب أمراض أطفال أمريكي سنة ١٩٥٧.

ويحصل المرض نتيجة نقص حامض سيراميديز اللايسوسومي هو إنزيم يتم تشفيره في البشر بواسطة جين (ASAH1) ويكون مسؤولاً عن تحطيم المواد الدهنية ولكن في مرض فاربر يكون الجين المسؤول متحورًا مما يؤدي إلى التراكم التدريجي للمواد الدهنية (السيراميد) في معظم الأنسجة في الجسم.

يصنف مرض فاربر كواحد من أكثر من ٥٠ من اضطرابات التخزين اللايسوسومية المميزة.

الأعراض:

يبدأ ظهور المرض عادةً في سن مبكرة ولكنه قد يحدث لاحقاً في الحياة. الأطفال الذين لديهم الشكل الكلاسيكي لمرض فاربر يصابون بالأعراض خلال الأسابيع القليلة الأولى من الحياة. يتميز بثلاث صفات: تشوه مفصل مؤلم، عقيدات تحت الجلد، وبحة في الصوت.

العقيدات تحت الجلد تظهر بشكل خاص بالقرب من المفاصل وعلى مناطق الضغط ونادراً ما تصيب هذه العقيدات مواقع أخرى بما في ذلك الملتحمة والأنف والأذنين وتجويف الفم وقد يتأثر الكبد والقلب والكلية أيضاً. وفي فحص العين يتم وصف بقع الكرز الأحمر البقي في معظم الحالات المبلغ عنها. ويعاني معظم الأطفال من مشاكل في التغذية والجهاز التنفسي. يتأثر الجهاز العصبي المركزي بشكل متفاوت، مما يؤدي إلى اختلال تدريجي حاد في النمو الحركي النفسي وتدهور عصبي مع الصرع. وعادة ما يموت الأطفال الذين يعانون من إصابة عصبية كبيرة في مرحلة الطفولة المبكرة، في حين يعاني المرضى الذين لا يعانون من أو مع أصابات عصبية خفيفة فقط من تشوه مفصل وانقباضات، عقيدات تحت الجلد، ورم حبيبي التهابي، مفصلي، صوت أجش، وأخيراً قصور تنفسي ناتج عن تكوين الورم الحبيبي في الجهاز التنفسي المسالك والتهاب الرئة الخلالي الذي يؤدي إلى الوفاة في العقد الثالث أو الرابع من العمر.

الأطفال الذين يعانون من الشكل الأكثر شيوعاً "الكلاسيكي" لمرض فاربر يصابون بأعراض تتراوح أعمارهم بين ٣ - ٦ أشهر ويموتون في عمر عامين تقريباً. لا

يحتوي الشكل الوسيط / المعتدل على إصابة عصبية ويعيش المرضى المصابون عادةً من عمر ٥ إلى ٧ سنوات. ومع ذلك، يعيش بعض مرضى فاربر المعتدلين إلى سن المراهقة أو إلى مرحلة البلوغ المبكر.



أنواع المرض

النوع الأول: هو الشكل الكلاسيكي للمرض مع العقيدات تحت الجلد المبكرة، إصابة المفاصل وبحة في الصوت ومن الممكن أن تكون هناك إصابة عصبية متفاقمة وأمراض الرئة في العديد من الحالات.

النوع الثاني والثالث: لا تظهر سوى أعراض بسيطة أو معدومة من أعراض الجهاز العصبي المركزي. ولكن مع ذلك تبقى لديهم أعراض مرضية شديدة نتيجة لالتهاب حبيبي يؤدي إلى عقيدات تحت الجلد، آلام المفاصل وتقفعها، بحة في الصوت، الفشل في النمو والإصابات التنفسية.

النوع الرابع: يعانون من تدهور عصبي شديد وتضخم الكبد الطحال الكبير عند الأطفال حديثي الولادة ويُظهر الفحص النسيجي تسلاً حبيبيًا كبيرًا عن طريق تراكم الخلايا البلعمية في الكبد والطحال والأنسجة اللمفاوية والغدة الصعترية والرئتين.

النوع الخامس: الملامح الرئيسية للمرض هو خلل وظائف الجهاز العصبي المركزي المتفاقمة والتي تبدأ من سنة إلى سنتين ونصف من العمر وتظهر كشلل رباعي، وفقدان الكلام، ونوبات الصرع العضلي والتخلف العقلي.

النوع السادس: عبارة عن مزيج من مرض فاربر النوع الأول ومرض ساند هوف و ينتج من خلل إنزيم هيكسوسأمينيداز A و B نوع.

النوع السابع: ويكون هنا نقص مشترك لأنزيم الجلو كوسيريبروسيداز والجالاكتوسيريبروسيداز وسيراميداز بسبب طفرة في البروسابوسين، وهو بروتين السلائف لاثنين من بروتينات منشطات السفينجوليبيد.

التشخيص:

يعتمد التشخيص السريري على ثلاث صفات نموذجية وهي العقيدات تحت الجلد وأصابة المفصل والحنجرة للتأكد من المرض يبدأ ظهور المرض عادةً في سن مبكرة ولكنه قد يحدث لاحقاً في الحياة.

الأطفال الذين لديهم الشكل الكلاسيكي لمرض فاربر يصابون بالأعراض خلال الأسابيع القليلة الأولى من الحياة. قد تتضمن هذه الأعراض ضعفاً معتدلاً في القدرة الذهنية ومشاكل في البلع. قد يتأثر الكبد والقلب والكلية أيضاً. قد تشمل الأعراض الأخرى القيء، التهاب المفاصل، تورم الغدد الليمفاوية، تورم المفاصل، تقلصات المفاصل (تقصير مزمن في العضلات أو الأوتار حول المفاصل)، بحة في الصوت وتكتلات دهنية حول المفاصل.

وعندما تكون الميزات النموذجية مفقودة، يتم تأكيد التشخيص من خلال تحديد نشاط أنزيم حامض السيراميداز، الذي هو أقل من ٦ في المئة من النسبة المتوقعة، ويقاس في الخلايا الليفية الجلد، خلايا الدم البيضاء أو خلايا السائل الأمنيوسي.

هناك طريقة تشخيصية أخرى تتمثل في إظهار ميزات نسيجية نموذجية على الخزعة، حيث يظهر الورم الحبيبي مع الضامة التي تحتوي على شوائب السيتوبلازم الدهنية في العقيدات تحت الجلد أو الأنسجة الأخرى. تحديد تراكم سيراميد في الأنسجة بواسطة اللون أو الطيف الكتلي هو أيضاً اختبار تشخيصي ثابت.

العلاج:

لا يوجد علاج محدد لمرض فاربر.

٣ - ٣ - ٢٩ متلازمة جولدنهار Goldenhar Syndrome:

هي متلازمة القحف الوجهية، مما يعني أنها تسبب بعض التشوهات في تكوين الوجه والرأس. يُعتبر مرضًا نادرًا وخلقياً، وهذا يعني أنه موجود عند الولادة. وتصيب المتلازمة واحد فقط من بين كل ٣٥٠٠ إلى ٢٥٠٠٠ طفل عند الولادة. الفقري. وتسمى المتلازمة أيضاً خلل التنسج العيني الأذني.



أول من قام بتشخيص الحالة هو موريس جولدنهار سنة ١٩٥٢ (١٥ يناير ١٩٢٤ - ١١ سبتمبر ٢٠٠١) وهو أخصائي طب العيون والممارس العام البلجيكي المولد الأمريكي الجنسية.

في الأشخاص الذين يعانون من متلازمة غولدنهار، تظهر التشوهات في الغالب في مناطق الأذنين والعينين والعمود الفقري. يمكن أن تؤثر هذه الحالة أيضاً على بنية الوجه وبعض الأعضاء الداخلية. شدة الإصابة والأعراض تختلف من فرد إلى آخر.

الأعراض:

يولد الأطفال المصابون بمتلازمة جولدنهار بأذان متكونة جزئياً أو غائبة تماماً، ونمو حميد للعين، وتشوهات في العمود الفقري مثل الجنف. قد تؤثر متلازمة غولدنهار أيضاً على بنية الوجه وغيرها من أعضاء الجسم مثل القلب والكلى والرئتين والجهاز العصبي. وفي معظم الحالات، يؤثر التشوه على جانب واحد من الجسم فقط (أي ميكروسوميا نصفي)، مما يعني أن الفك وعظام الخد على جانب واحد من الوجه متخلفة. هذا التخلف، جنباً إلى جنب مع الحالات الشاذة للعين والأذن، يؤدي إلى ميزات وجه مميزة للأطفال المصابين بمتلازمة جولدنهار.

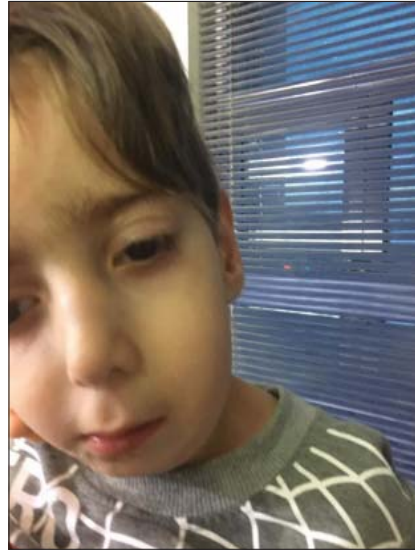
وتكون تشوهات العمود الفقري والقفص الصدري شائعة أيضًا في متلازمة غولدنهار. في بعض الحالات، لا تتشكل الفقرات الموجودة في العمود الفقري أو الأضلاع بشكل كامل أو تكون مفقودة أو تكون مندمجة بشكل غير طبيعي. حوالي نصف الأشخاص الذين يعانون من متلازمة غولدن سيجون لديهم شكل من أشكال الجنف الخلقي. الشذوذ في العمود الفقري يؤدي إلى نمو غير كامل والاضطرابات الرئوية.

ولذلك فإن الأعراض قد تشمل واحدة أو أكثر من هذه الميزات:

- تشوهات العمود الفقري، مما يؤدي إلى الجنف، الحجاب أو كليهما.
- هيكل الاضلاع غير الطبيعي بما في ذلك الأضلاع المفقودة أو المندمجة، مما يؤدي إلى ضعف النمو والقصور الصدري وتناقص وظائف الرئة، تقلص وظائف الرئة بسبب منحنيات العمود الفقري وأنماط النمو غير الطبيعية التي يمكن أن تؤدي إلى متلازمة القصور الصدري
- مجموعة من التشوهات القحفية بما في ذلك ميكروسوميا نصفي، حيث تكون الأنسجة على أحد وجهي الوجه أو كليهما متخلفة بشكل خاص في المنطقة التي تؤثر على مناطق الأذن والفم والفك.
- شق الشفة أو الحنك المشقوق الفم يكون أوسع من الطبيعي؛ وأحد الجانبين قد يكون أعلى من الآخر.
- أذن جزئية أو غائبة تمامًا (microtia) - فقدان السمع، عادة في أذن واحدة؛ يمكن أن يكون الصمم الجزئي أو الكامل على الجانب المصاب.
- عيوب القلب.
- مشاكل الجهاز التنفسي .
- مشاكل الكلى والقضايا البولي التناسلي.
- عيوب الجهاز العصبي المركزي.

الأسباب:

لا يوجد سبب معروف للمتلازمة في هذا الوقت. وتحدث معظم حالات متلازمة غولدنهار في الأسر التي ليس لها تاريخ مرضي. ولكن من النادر أن تكون المتلازمة موروثية كصفة سائدة. هذا يعني أنه إذا كان أحد الوالدين مصابًا بمتلازمة غولدنهار، فإن لدى كل طفل من أطفاله فرصة بنسبة ٥٠٪ في وراثة هذا الاضطراب. ومع ذلك، بالنسبة لمعظم الأفراد الذين يعانون من متلازمة غولدنهار، فإن فرصة إنجاب طفل مصاب بالاضطراب منخفضة للغاية.



التشخيص:

يعتمد التشخيص على السمات السريرية. وتتضمن الميزات العامة عدم تناسق الوجه من جانب واحد. تشوهات العين، الحول، الميزات الأنفية الأنفية الحلقية، علامات الجلد المسببة للأمراض، الصمم، ماكروسوميا. تشوهات الهيكل العظمي وتشمل التشوهات الفك السفلي، الجنف. تشوهات الأعضاء الأخرى تشمل عيوب القلب والتشوهات الكلوية.

العلاج:

يقتصر العلاج عادة على التدخل الجراحي الذي قد يكون ضروريًا لمساعدة الطفل على النمو، على سبيل المثال الهاء الفك / ترقيع العظام، وإفراغ العين الجلدي، وإصلاح الحنك الشفة / الشفة، وإصلاح تشوهات القلب أو جراحة العمود الفقري. سيحتاج بعض المرضى الذين يعانون من متلازمة جولدنهار إلى المساعدة أثناء نموهم عن طريق السمع أو النظارات.

تم استخدام عملية تطعيم الخلايا الجذعية (تطعيم أنسجة الرحم) بنجاح في «إعادة برمجة» جراثيم العين، مما يوقف بشكل فعال إعادة نمو جراثيم العين. هذه الأنسجة التي تنمو على العين هي خلايا «مبرمجة بشكل خاطئ» (في بعض الأحيان خلايا الأسنان أو الأظافر بدلاً من خلايا العين).

وتختلف التوقعات بالنسبة للأطفال المصابين، لكنها إيجابية بشكل عام. ومن المتوقع أن معظم الأطفال يعيشوا حياة صحية بمجرد إعطاء العلاجات. كما أن الغالبية من المتوقع حصولهم على عمر طبيعي ومستوى ذكاء طبيعي.

٣ - ٣ - ٣٠ متلازمة حذف الذراع القصير للكروموسوم ١٨:

يعد حذف الذراع القصير للكروموسوم ١٨ الآن انحرافاً كروموسومياً مشهوراً. وقد تم وصفه لأول مرة من قبل عالمة الوراثة الفرنسية جين دي غروتشي في عام ١٩٦٣.



وتختلف شدة المرض من الحالات الشديدة إلى الحالات الخفيفة لدرجة أنهم قد لا يتم تشخيصهم إلى أن تظهر على ذريتهم (١٨p) ذرية شديدة التأثير بدرجة أكبر. ومتوسط عمر الوالدين أكبر من المتوسط بالنسبة للأمهات والآباء من الأطفال الذين يعانون من ١٨p Monosomy (على سبيل المثال، ٣٢ سنة و٣٨ عامًا، على التوالي). منذ وصف ١٨p Monosomy في الأصل في عام ١٩٦٣، تم الإبلاغ عن أكثر من ١٢٠ حالة في الأدبيات الطبية.

تبلغ نسبة الإناث إلى الذكور ٣:٢، ويبلغ متوسط وزن المواليد ٢٦٠٠ جم.

مونوسومي ١٨ (p) هو اضطراب كروموسومي نادر حيث يتم حذف كل أو جزء من الذراع القصير (p) من كروموسوم ١٨. ويتميز هذا الاضطراب عادة بقصر القامة، ودرجات متفاوتة من التخلف العقلي، وتأخر الكلام، والتشوهات في منطقة الجمجمة والوجه (القحف الوجهي) و/ أو تشوهات جسدية إضافية. قد تختلف العيوب القحفية المرتبطة بها اختلافًا كبيرًا في المدى والشدة من حالة إلى أخرى.

في بعض الأفراد الذين يعانون من Monosomy 18p، قد توجد تشوهات جسدية إضافية. وتشمل هذه النتائج عادة رقبة قصيرة مكشوفة. صدر واسع مع حلقات متباعدة على نطاق واسع. اليدين والقدمين صغيرة نسبيًا. و/ أو القضيب الصغير بشكل غير عادي (micropenis) و/ أو الخصيتين الهاجرة عند الذكور.

عادة ما يكون سبب الإصابة بهذه المتلازمة هو خلل تكويني يحصل في مرحلة مبكرة جدًا من تكوين الجنين والتي تظهر بشكل عشوائي لأسباب غير معروفة.

العلامات والأعراض:

الأعراض والفحص السريري قد تكون مختلفة من حالة إلى أخرى. ومع ذلك، عادة ما تتميز المتلازمة بقصر القامة، والتخلف العقلي، والتشوهات المختلفة في منطقة الجمجمة والوجه (القحف الوجهي) و/ أو تشوهات جسدية إضافية.

في العديد من الحالات، يكون للرضع الذين يعانون من Monosomy 18p انخفاض في الوزن عند الولادة، ونقص نمو خفيف إلى متوسط، وضعف العضلات (نقص التوتر). بالإضافة إلى ذلك التخلف العقلي يكون موجود دائماً تقريباً. ودرجة التخلف العقلي قد تكون متغيرة للغاية، تتراوح من القريب من الطبيعي إلى الشديدة؛ ومع ذلك، يتأثر معظمهم بالتخلف العقلي المعتدل. يعاني العديد من الأطفال أيضاً من تأخيرات شديدة في اكتساب مهارات التحدث واللغة، حيث لا يتكلم الكثيرون كلمات أو جمل بسيطة قبل سن السابعة إلى التاسعة تقريباً. قد يعاني بعض الأطفال المتأثرين أيضاً من تشوهات سلوكية أو عاطفية، مثل الصعوبات في التركيز، والأرق، والمزاج السريع التغير.

كما أشير أعلاه، قد تكون الشذوذات القحفية الوجهية متغيرة في المدى والدرجة. ومع ذلك، غالباً ما تتضمن هذه التشوهات رأساً صغيراً بشكل غير طبيعي (صغر الرأس)؛ وجه مستدير متميز (قد يتغير مع تقدم العمر ليبدأ بالاستطالة نسبياً)؛ فم واسع "على شكل الكارب" مع زوايا التراجع؛ أنف مسطح أو واسع؛ وكبير، سيئ التشكيل، آذان منخفضة المستوى. يعاني العديد من الأطفال المصابين أيضاً من تشوهات معينة في العين (مثل العين متباعدة على نطاق واسع) تدلى الجفون العليا؛ طيات جلدية رأسية قد تغطي الزوايا الداخلية للعينين (طيات اللعب)؛ و/ أو الانحراف غير الطبيعي للعين فيما يتعلق بالآخر (الحول). قد تتضمن التشوهات الإضافية فكاً صغيراً بشكل غير طبيعي وتراجع (microretrognathia) واحتمالاً متزايداً لخطر تسوس الأسنان. في حوالي ١٠ في المئة من الأفراد الذين يعانون من Monosomy 18p، قد يتواجد holoprosencephaly. بالنسبة لأولئك الذين يعانون من هذه الحالة النادرة، فشل الدماغ الأمامي عادة في التقسيم إلى نصفي الكرة أثناء التطور الجنيني. Holoprosencephaly قد يؤدي إلى درجات متفاوتة من التخلف العقلي، وحلقات مفاجئة من النشاط الكهربائي غير المنضبط في الدماغ (النوبات)، و/ أو نتائج عصبية متغيرة إضافية؛ في الحالات الشديدة للغاية، قد تؤدي المضاعفات التي قد تهدد الحياة أثناء الطفولة أو الطفولة. قد ينتج عن holoprosencephaly أيضاً تشوهات مختلفة في تطور منتصف الوجه. تشير التقارير إلى أن بعض المصابين بالحالة قد يكون لديهم مظهر طبيعي أو شبه طبيعي للوجه، في حين قد يكون لدى البعض الآخر عيوب خفيفة

متوسطة إلى شديدة في الوجه. ويكون التخلف العقلي معتدلاً إلى شديد مع متوسط معامل الذكاء (IQ) يتراوح بين ٤٥ و ٥٠. كما كان هناك تباين كبير بين الأداء اللفظي وغير اللفظي، مع تأثير الأداء اللفظي بدرجة أكبر.

في بعض الأفراد المتأثرين، قد تتضمن التشوهات المرتبطة وجود سن واحد مركزي مركزي للفك العلوي (القواطع الفكّية)؛ عيون على نطاق واسع أو عن كذب (hypotelorism و hypertelorism)؛ أخدود غير طبيعي في الجانب أو الأوسط من الشفة العليا؛ إغلاق غير مكتمل لسقف الفم؛ إغلاق غير مكتمل لسقف الفم (الحنك المشقوق)؛ و/أو، في الحالات الشديدة للغاية، اندماج تجاويف العين في تجويف واحد يحتوي على عين واحدة (السيكلوبيا). بالإضافة إلى ذلك، اعتماداً على شدة تطور منتصف الوجه التالف، قد تكون هناك تشوهات في الأنف، مثل أنف مسطح بشكل غير طبيعي، أنف مسدود الفتحة، أنف ذو فتحة واحدة، أو عدم وجود أنف.

في بعض الحالات قد يكون لدى بعض الأطفال المصابين تراكم غير طبيعي للسائل في الأنسجة الرخوة في اليدين والقدمين، مع تورم مرتبط (وذمة لمفية)؛ عنق قصير مكفّف. و/أو صدر واسع عريض بشكل غير عادي مع حلقات متباعدة. قد توجد أيضاً تشوهات في الأطراف، مثل الأيدي والقدمين الصغيرة نسبياً؛ أصابع قصيرة انحراف غير طبيعي لـ "الخنصر" أو الأصابع الخامسة (سريراً)؛ و/أو حزام أو دمج (أصابع) بعض أصابع القدم. في الذكور المتأثرة، قد تشمل السمات الفيزيائية قضيماً صغيراً على نحو غير عادي (micropenis) و/أو الخصية الهاجرة (cryptorchidism). في بعض الحالات يكون هناك نقص الجسم المضاد المعين (أي الغلوبولين المناعي [IgA] الذي يساعد الجسم على مكافحة بعض الإصابات؛ الغياب غير الطبيعي لشعر فروة الرأس (الثعلبة) الذي يبدأ أثناء الطفولة؛ و/أو النتائج الأخرى. بالإضافة إلى ذلك، قد توجد تشوهات هيكلية مختلفة في القلب (عيوب القلب الخلقية) في ما يصل إلى خمسة بالمائة من الحالات.



الأسباب:

هو شذوذ الكروموسومات حيث يوجد حذف (أحادي) كل أو جزء من الذراع القصير (p) للكروموسوم ١٨. توجد الكروموسومات في نواة جميع خلايا الجسم وتحمل الخصائص الوراثية لكل فرد. يتم ترقيم أزواج الكروموسومات البشرية من ١ إلى ٢٢، مع زوج ٢٣ من الكروموسومات X و Y غير المتكافئة للذكور واثنين من الكروموسومات X للإناث. كل كروموسوم له ذراع قصير يُسمى "p" وذراع طويلة محددة بالحرف "q". تنقسم الكروموسومات إلى شرائط مرقمة.

عادةً ما يكون السبب الوحيد لحدوث أخطاء المونوسوم ١٨ "p" هو وجود خلل ذاتي في النمو الجنيني. في مثل هذه الحالات، يكون لوالدي الطفل المصاب عادة كروموسومات طبيعية وتكون مخاطر أنجاب طفل آخر يعاني من خلل في الكروموسومات منخفضة نسبيًا.

ومع ذلك، تم الإبلاغ عن حالات أخرى ظهرت فيها Monosomy 18p نتيجة "نقل متوازن" عند أحد الوالدين. تحدث عمليات النقل المكاني عندما تنقطع مناطق معينة من الكروموسومات ويعاد ترتيبها، مما يؤدي إلى نقل المواد الوراثية ومجموعة متغيرة من الكروموسومات. وإذا كانت إعادة ترتيب الكروموسومات متوازنة، مما يعني أنها تتكون

من مجموعة متغيرة ولكنها متوازنة من الكروموسومات، فهي عادةً غير ضارة للناقل. ومع ذلك، قد يرتبط إعادة ترتيب الكروموسومات هذه بزيادة خطر حدوث تطور كروموسومي غير طبيعي في نسل الناقل.

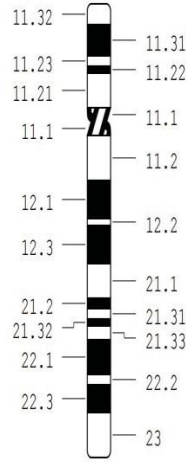
مع ذلك، في بعض الحالات النادرة، قام أحد الوالدين لطفل متأثر أيضًا بحذف الذراع القصير للكروموسوم ١٨ في جميع الخلايا أو بعضها. (الحالات التي تكون فيها نسبة مئوية فقط من خلايا الفرد لديها تشوهات الكروموسومات في حين أن الخلايا الأخرى لها تركيبة صبغية طبيعية تعرف باسم "الفسيفساء").

يوصى عادةً بإجراء فحص الكروموسومات والاستشارات الوراثية للآباء والأمهات للطفل المصاب للمساعدة في تأكيد أو استبعاد وجود فسيفساء محتملة أو نقل متوازن عند أحد الوالدين.

التشخيص:

في بعض الحالات، قد يتم تشخيص ١٨p Monosomy قبل الولادة عن طريق اختبارات متخصصة مثل الموجات فوق الصوتية، بزل السلى، و/ أو أخذ عينات من الزغابات المشيمية (CVS). أثناء الموجات فوق الصوتية للجنين، تخلق الموجات الصوتية المنعكسة صورة للجنين النامي، مما يحتمل أن يكشف عن بعض النتائج التي تشير إلى حدوث اضطراب كروموسومي أو تشوهات أخرى في النمو. مع بزل السلى، تتم إزالة وتحليل عينة من السائل الذي يحيط بالجنين النامي، في حين يتضمن CVS إزالة عينات الأنسجة من جزء من المشيمة. قد يكشف تحليل الصبغية الذي يتم إجراؤه على عينات السوائل أو الأنسجة عن وجود المونوسومي 18p.

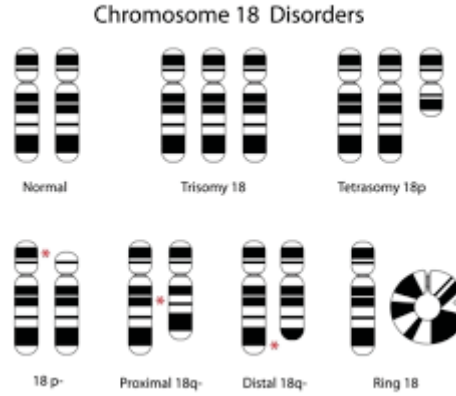
عادة ما يتم تشخيص الاضطراب أو تأكيده بعد الولادة (بعد الولادة) بناءً على تقييم سريري شامل، واكتشاف النتائج الجسدية المميزة، وتحليل الكروموسومات. يمكن أيضًا إجراء اختبارات متخصصة للمساعدة في اكتشاف و/ أو وصف بعض العيوب التي قد ترتبط بالاضطراب.



قد تكون أعراض الاضطرابات التالية مماثلة لأعراض، Chromosome 18 Monosomy 18p. قد تكون المقارنات مفيدة للتشخيص التفريقي:

حلقة Chromosome 18 Ring: هي اضطراب نادر يحدث فيه حذف مادة وراثية من طرفي الكروموسوم الثامن عشر (أي من الذراع القصير والذراع الطويل للكروموسوم ١٨) والانضمام إلى أطراف الكروموسومات لتشكيل حلقة. قد تختلف الأعراض والنتائج المرتبطة بها اختلافاً كبيراً في المدى والشدة، اعتماداً على كمية وموقع المادة الوراثية المفقودة وعوامل أخرى. كانت هناك بعض الحالات التي يكون فيها للأفراد الذين يعانون من Chromosome 18 Ring أعراض قليلة أو معدومة. ومع ذلك، قد يكون لدى الآخرين الذين يعانون من خلل الكروموسومات أعراض متعددة. في كثير من الحالات، يتأثر المصابون بالكروموسوم ١٨ بمدى مختلف من التخلف العقلي؛ انخفاض قوة العضلات (نقص التوتر)؛ تأخر النمو؛ و/ أو التشوهات في منطقة الجمجمة والوجه (القحف الوجهي). غالباً ما تتضمن هذه الميزات القحفية رأساً صغيراً بشكل غير عادي (صغر الرأس)؛ عيون متباعدة على نطاق واسع (hypertelorism العين)؛ طيات جلدية رأسية قد تغطي الزوايا الداخلية للعينين (طيات اللعاب)؛ تدلى الجفون العليا (تدلي الجفون)؛ حنك مقوس للغاية. فم "الكارب"؛ و/ أو آذان منخفضة التشكل و/ أو ضيق (ضيق)

أو غائب (الأذيني)، مع ضعف السمع المرتبط. قد يتسم هذا الاضطراب أيضًا بتشوهات جسدية إضافية، مثل نقص جسم مضاد معين (أي الغلوبولين المناعي IgA) الذي يساعد على مكافحة بعض الإصابات؛ عيوب الأضلاع و/أو العمود الفقري (الفقري)؛ انحراف غير طبيعي (سريًا) للأصابع الخامسة؛ حزام من الرقبة. التشوهات الهيكلية للقلب (عيوب القلب الخلقية)؛ و/أو عيوب الكلى. كما تم الإبلاغ عن بعض الحالات الشديدة التي ارتبط فيها Chromosome 18 Ring بال holoprosencephaly. عادةً ما يحدث كروموسوم ١٨ بسبب أخطاء عفوية (دي نوفو) مبكرة جدًا في تطور الجنين التي تظهر بشكل عشوائي لأسباب غير معروفة (بشكل متقطع).



العلاج:

لا يوجد علاج محدد للحالة ويتم معالجة الكروموسوم ١٨، ١٨p Monosomy، بأستهداف الأعراض المحددة الظاهرة في كل فرد. قد يتطلب هذا العلاج بذل جهود منسقة لفريق من المهنيين الطبيين، مثل أطباء الأطفال؛ الجراحين. الأطباء المتخصصين في اضطرابات الهيكل العظمي والعضلات والمفاصل والأنسجة ذات الصلة (أطباء العظام)؛ أطباء الأعصاب؛ علماء أمراض النطق واللغة. و/أو غيرهم من المتخصصين في الرعاية الصحية.

في بعض الحالات، قد يوصي الأطباء بالإصلاح الجراحي لبعض العيوب القحفية والهيكلية و/أو العينية و/أو غيرها من العيوب المحتملة المرتبطة بالاضطراب. تعتمد

الإجراءات الجراحية المحددة التي يتم إجراؤها على شدة وموضع التشوهات التشريحية والأعراض المرتبطة بها وعوامل أخرى.

قد يكون التدخل المبكر مهماً في ضمان وصول الأطفال المصابين إلى إمكاناتهم. تشمل الخدمات الخاصة التي قد تكون مفيدة، التعليم الخاص، وعلاج النطق، والعلاج الطبيعي، و/ أو الخدمات الطبية والاجتماعية و/ أو المهنية الأخرى. الإرشاد الوراثي سيكون مفيداً أيضاً للأفراد المصابين وعائلاتهم.

٣-٣-٣ متلازمة حورية البحر (سيرينوميليا) Sirenomelia Syndrome:

إن كلمة sirenomelia مشتقة من الكلمة اليونانية القديمة seirēn، في إشارة إلى المخلوقات الأسطورية، التي كانت تُصوّر أحياناً بأنها حوريات البحر، وميلوس، وتعني "الأطراف".

هو عيب خلقي نادر ومميت يتميز بدرجات متفاوتة من اندماج الأطراف السفلية، والتشوهات في العمود الفقري الصدري القطني، والخلع العجاني العجزي، والقصور البولي التناسلي، والقصور الشرجي.

تم الإبلاغ عن السيرينوميليا لأول مرة في عام ١٥٤٢. وفي عام ١٩٢٧، اكتشف أوتو كامبمير العلاقة بين السيرينوميليا والشريان السري الفردي.

حالات الإصابة بالسرنومة هي ٨ - ١٠ حالة / ١٠٠٠٠٠ ولادة مع نسبة الذكور إلى الإناث ٣:١.

وهناك ارتباط قوي بسكري الأمهات حيث الخطر النسبي هو ١:٢٠٠ - ٢٥٠ وما يصل إلى ٢٢٪ من الأجنة المصابة بهذه الحالة الشاذة لديها أمهات مصابات بداء السكري. قد يكون مرض السكري سبب هذه الحالة الشاذة النادرة.

العلامات والأعراض:

هناك مجموعة واسعة من التشوهات الجسدية التي يمكن أن تحدث مع السيرينوميليا ويمكن أن تختلف اختلافاً كبيراً من فرد لآخر. يرتبط Sirenomelia مضاعفات خطيرة

تهدد الحياة وغالبًا ما تكون قاتلة في السنوات الأولى من الحياة. ومع ذلك، تم الإبلاغ عن البقاء على قيد الحياة بعد الطفولة وبعد مرحلة الطفولة أو سن الرشد في عدد قليل من الحالات.

ويحصل عادة اندماج جزئي أو كامل في أسفل الساقين مع دوران عظم ط/ الشظية. ودرجة الشدة متغيرة للغاية. قد يكون للرضيع المصاب عظم فخذ واحد أو قد يكون له عظم فخذان داخل عمود واحد من الجلد. قد يكون للرضع المتأثرين قدم واحدة أو بدون أقدام أو كلا القدمين، والتي يمكن تدويرها بحيث يكون الجزء الخلفي من القدم متجهًا إلى الأمام. قد يعاني الرضع المتأثرون أيضًا من مجموعة متنوعة من تشوهات الجهاز البولي التناسلي بما في ذلك عدم وجود كليتين والتشوه الكيسي في الكلى ومثانة غائبة وتضييق مجرى البول (رتق الإحليل). بالإضافة إلى ذلك، قد يكون لديهم فتحة الشرج، وهي حالة يكون فيها غطاء رفيع يحجب فتحة الشرج أو مرور الممر الذي يربط الشرج عادة ويفشل الجزء الأدنى من الأمعاء الغليظة (المستقيم) بالتكون.

قد يعاني الأطفال المصابون أيضًا من تشوهات تؤثر على الفقرات القطنية والعصعصية. في بعض المرضى، قد يحدث انحناء غير طبيعي للعمود الفقري (قعس). الأفراد المتضررون قد يفتقرون أيضًا إلى الأعضاء التناسلية الخارجية. كما تم حالات من غياب الطحال و/ أو المرارة.

قد تحدث أيضًا عيوب تؤثر على جدار البطن مثل بروز جزء من الأمعاء من خلال ثقب بالقرب من البطن (omphalocele). قد يكون لدى بعض الأفراد الذين يعانون من صفيلة سحائية، وهي حالة تبرز فيها الأغشية التي تغطي العمود الفقري، وفي بعض الحالات، الحبل الشوكي نفسه عبر خلل في العمود الفقري. يمكن أيضًا ربط عيوب القلب الخلقية ومضاعفات الجهاز التنفسي مثل التخلف الشديد في الرئتين (نقص تنسج رئوي) بالمتلازمة.



التشخيص:

على الرغم من أنه واضح عند الولادة، إلا أنه يمكن تشخيص الإصابة بالمتلازمة في فترة مبكرة تصل إلى الأسبوع الرابع عشر من الحمل من خلال الموجات فوق الصوتية قبل الولادة. ولكن عندما يكون السائل الأمنيوسي قليلاً حول الجنين (oligohydramnios)، يكون التشخيص أكثر صعوبة.

الأسباب:

السبب النهائي للمتلازمة هو موضوع النقاش. تم تطوير الفرضية الأولى من أصلها في عام ١٩٢٧ واقترحت أن نقص إمدادات الدم إلى الأطراف السفلية أثناء تطورها هو المسؤول عن الخلل. تم تطوير فرضية «سرقة الأوعية الدموية» استجابةً للغيب الملحوظ أو التخلف الشديد في الشريان الأورطي أسفل الشريان السري، والذي «يسرق» إمدادات الدم من الأطراف السفلية. تتضمن الفرضيات الأخرى إصابة جنينية ما بين ٢٨ إلى ٣٢ يومًا تؤثر على الأديم المتوسط الذيلي، وتعرض مسخي يؤثر على الأنبوب العصبي أثناء العصبية، وعيوب في عملية التوأمة إما توقف عملية التمايز الذري أو تولد سلسلة بدائية ثانية.

تم ربط داء السكري الأمومي بمتلازمة الانحدار الذيلي و متلازمة حورية البحر (السرنيوميليا)، على الرغم من وجود مصادر قليلة تشكك في هذا الارتباط. كما أن هناك توقعات بالتعرض للكوكايين قبل الولادة كعلاقة مع السرنيوميليا.

في النماذج الحيوانية، تم العثور على العديد من الجينات المسببة للسرنيوميليا أو المرتبطة بها. لوحظ أن الجين *srn* يسبب اندماج *hindlimb* في الفئران. الفئران المصابة بالطفرات في كلا *tsg1* و *bmp7* سيكون لها أيضًا اندماج في الأطراف السفلى.

التصنيف (الأنواع):

تقسم المتلازمة عن طريق وجود أو عدم وجود عظام داخل الطرف السفلي، بدءًا من الفئة الأولى، حيث توجد جميع العظام ويتم اندماج الأنسجة الرخوة فقط، إلى الفئة السابعة حيث يكون العظم الوحيد هو عظم الفخذ المندمج.

كما تم تصنيفها على أنها جزء موسع من جمعية VACTERL ووكشكال من أشكال الانحدار الذيلي (caudal regression syndrome).

١ - جميع عظام الفخذ والساق السفلى تكون موجودة.

٢ - يكون عظم الشظية مندمج.

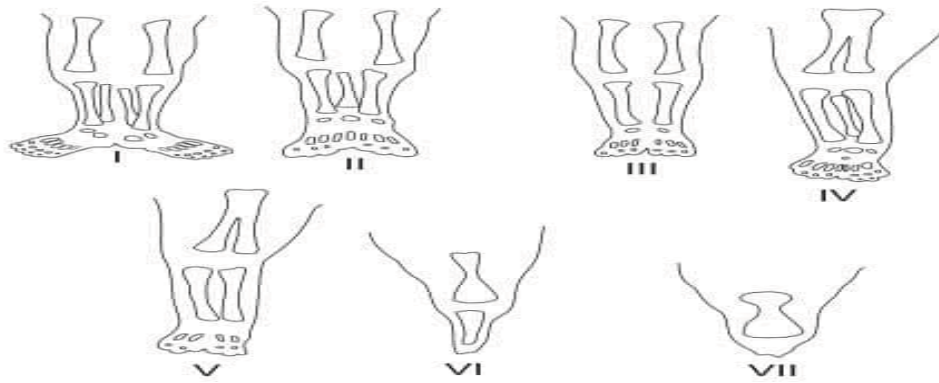
٣ - يكون عظم الشظية غائباً.

٤ - عظمي الفخذ تندمج جزئياً، عظم الشظية مندمج.

٥ - عظمي الفخذ تندمج جزئياً.

٦ - عظم الفخذ مندمج، عظم الظنبوب مندمج.

٧ - عظم الفخذ المندمج، عظم الظنبوب غائب.



العلاج والتوقعات:

غالبًا ماتكون المتلازمة قاتلة، والعديد من حالات الحمل تنتهي بالإجهاض التلقائي. وتصل النسبة لما بين الثلث إلى نصف المواليد، مع موت متوقع لهم باستثناء عدد قليل في فترة حديثي الولادة.

قد يتطلب العلاج جهود منسقة لفريق من المتخصصين. قد يحتاج أطباء الأطفال والجراحون وأخصائيو أمراض القلب وجراحة العظام وجراحي العظام وأخصائيي الكلى وغيرهم من المتخصصين في الرعاية الصحية إلى التخطيط بشكل منهجي وشامل لعلاج الطفل المصاب.

لقد نجحت الجراحة في فصل الساقين المرتبطة. واستعدادًا للجراحة، يتم إدخال موسعات الأنسجة الشبيهة بالبالون تحت الجلد. عندما تمتلئ بمحلول ملحي على مدى فترة من الزمن، فإن البالونات تتسع لتمتد البشرة وتنمو. ثم يتم استخدام الجلد الزائد لتغطية الساقين بمجرد أنفصالها. والسيرينوميليا عادة ما تكون قاتلة في فترة حديثي الولادة على الرغم من العلاج.

٣ - ٣ - ٣٢ متلازمة كوكاين (CS) Cockayne Syndrome:

وتسمى أيضًا متلازمة نيل دينجوال، هي اضطراب تنكس عصبي وراثي جسدي نادر وميت ويعتمد تشخيصه على وجود ثلاث علامات:

(١) تأخر النمو، أي قصر القامة.

(٢) حساسية غير طبيعية للضوء.

(٣) تقدم العمر قبل الأوان (البروجيريا).



سميت المتلازمة على اسم الطبيب الإنجليزي إدوارد ألفريد كوكاين (١٨٨٠ - ١٩٥٦) الذي وصفه لأول مرة في عام ١٩٣٦ وأعيد وصفه في عام ١٩٤٦. وسميت متلازمة نيل دينجوال على اسم ماري إم دينجوال وكاثرين إيه نيل. حيث وصف هذان العالمان حالة لأخوين مصابين بمتلازمة كوكاين وأكدوا أنه كان نفس المرض الذي وصفه كوكاين. وتشير التقديرات إلى أن متلازمة كوكاين تحدث في ٢ إلى ٣ لكل مليون مولود جديد في الولايات المتحدة وأوروبا.

يتميز بفشل النمو وضعف نمو الجهاز العصبي والحساسية غير الطبيعية لأشعة الشمس (الحساسية للضوء) واضطرابات العين والشيخوخة المبكرة. يعتبر الفشل في النمو والاضطرابات العصبية من معايير التشخيص، في حين أن الحساسية للضوء وفقدان السمع وتشوهات العين وتجويف الأسنان هي من السمات الأخرى الشائعة جدًا. مشاكل مع أي أو جميع الأعضاء الداخلية ممكنة. يرتبط بمجموعة من الاضطرابات تسمى الحثل البيضاء، وهي حالات تتميز بتدهور المادة البيضاء العصبية. ويتمثل الاضطراب الأساسي هو عيب في آلية إصلاح الحمض النووي. على عكس غيرها من العيوب في إصلاح الحمض النووي، فإن المرضى الذين يعانون من هذه المتلازمة لا يتعرضون للسرطان أو العدوى.

متلازمة كوكاين مرض نادر ولكنه مدمر عادة ما يؤدي إلى الوفاة خلال العقد الأول أو الثاني من العمر.

ومن المعروف أن طفرة جينات معينة في متلازمة كوكاين معروفة، ولكن الآثار الواسعة الانتشار وعلاقتها بإصلاح الحمض النووي لم يتم فهمها جيدًا بعد.

وتكشف دراسات التصوير الشعاعي عن غياب أغشية المايلين على نطاق واسع للخلايا العصبية في المادة البيضاء في الدماغ، وضمور عام في القشرة الدماغية. وتم العثور على التكدسات في البوتأمين، وهي منطقة من الدماغ الأمامي الذي ينظم الحركات ويساعد في بعض أشكال التعلم، إلى جانب القشرة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي ضمور المنطقة الوسطى من المخيخ الموجود في المرضى الذين يعانون من متلازمة كوكاين أيضًا إلى نقص السيطرة على العضلات، وخاصة العضلات اللاإرادية، وصعوبة الوقوف بشكل طبيعي.

الأنواع:

١ - النوع الأول من النوع CS، "الكلاسيكي" (الجين المسؤول هو ERCC8) ويتميز بنمو الجنين الطبيعي مع حدوث تشوهات في أول عامين من الحياة. تتراجع الرؤية والسمع تدريجياً. وتدهور الأجهزة العصبية المركزية والمحيطية تدريجياً حتى الموت في

العقد الأول أو الثاني من العمر نتيجة تدهور عصبي خطير. ويكون ضمور قشرة الدماغ أقل حدة في النوع الأول.

٢ - النوع CS الثاني (الجين المسؤول هو ERCC6) ويوجد منذ الولادة وهو أشد بكثير من النوع الأول وهي تنطوي على القليل جدًا من التطور العصبي بعد الولادة. ويحدث الموت عادة في سن السابعة. هذا النوع المحدد قد تم تحديده أيضًا على أنه متلازمة الدماغ العظمي الدماغ (COFS) syndrome cerebro- oculo- facio- skeletal أو متلازمة بينا شوكر من النوع الثاني Pena- Shokeir syndrome Type II. وتمت تسمية متلازمة COFS على هذا النحو نظرًا للتأثيرات التي تحدثها على الدماغ والعينين والوجه والهيكلي العظمي، حيث يتسبب المرض في كثير من الأحيان في ضمور الدماغ وإعتماد عدسة العين وفقد الدهون في الوجه وهشاشة العظام. يمكن تقسيم متلازمة COFS إلى عدة حالات (أنواع 1 COFS و ٢ و ٣ (المرتبطة بـ xeroderma pigmentosum) و ٤). عادةً ما يُظهر المرضى الذين يعانون من هذا الشكل المبكر للاضطراب أضرارًا أكبر في الدماغ، بما في ذلك انخفاض الميل النخاعي للمادة البيضاء، وتكلسات أكثر انتشارًا، بما في ذلك في القشرة الدماغية والعقد القاعدية.

٣ - النوع الثالث، الذي يتميز بالبدء المتأخر، يكون عادة أكثر اعتدالًا من النوعين الأول والثاني. وغالبًا ما يعيش مرضى النوع الثالث حتى مرحلة البلوغ.

٤ - النوع الرابع Xeroderma pigmentosa - Cockayne syndrome (XP- CS) وتحدث متلازمة زيروديرما الصبغية - الكوكاين (XP- CS) هو الشكل الأكثر ندرة ويشمل ميزات كلا المرضين. عندما يعاني الفرد أيضًا من مرض الجلد المصطبغ، وهو مرض آخر يصيب الحمض النووي. يتم التعبير عن بعض أعراض كل مرض. على سبيل المثال، النمش وتشوهات الصبغ وسرطان الجلد في وقت مبكر سمة من سمات XP. ينظر إلى الاضطراب العصبي، التشنج، والتخلف في الأعضاء الجنسية كصفات لـ CS. على الرغم من ذلك، لا يوجد نقص في الدم وميزات الوجه لمرضى CS النموذجيين.

الطفرات في جين ERCC8 (المعروف أيضًا باسم CSA) أو جين ERCC6 (المعروف أيضًا باسم CSB) هي سبب متلازمة كوكاين. تشكل الطفرات في طفرة الجينات ERCC6 حوالي ٧٠٪ من الحالات. وتشارك البروتينات التي تصنعها هذه الجينات في إصلاح الحمض النووي التالف عن طريق آلية إصلاح النسخ المزدوج، وخاصة الحمض النووي في الجينات النشطة. ويحدث تلف الحمض النووي بسبب الأشعة فوق البنفسجية الناتجة عن أشعة الشمس أو الإشعاع أو الجذور الحرة في الجسم. ويمكن للخلية الطبيعية من إصلاح تلف الحمض النووي بسهولة قبل أن تتجمع. إذا تم تغيير إما ERCC6 أو الجين ERCC8 (كما هو الحال في متلازمة Cockayne)، لا يتم إصلاح تلف الحمض النووي. مع تراكم هذا الضرر، يمكن أن يؤدي إلى خلل في الخلايا أو موت الخلية. من المحتمل أن يسهم موت الخلية وعطلها في ظهور أعراض متلازمة كوكاين، مثل الشيخوخة المبكرة وفراط نشاط الخلايا العصبية.

الأعراض:

يعاني الأشخاص الذين يعانون من هذه المتلازمة من صغر حجم الرأس، وقصر القامة قصيرة، وتبدو عيونهم غارقة، أنف رفيع بشكل غير عادي، آذان كبيرة غير مشوهة، الذقن الصغيرة غالبًا ما تعطي مظهر شخص عجوز. ضعف إغلاق الجفن، و/ أو الإسقاط الأمامي غير الطبيعي لكليهما الفكين العلوي والسفلي (prognathism). قد يكون هناك قدر غير عادي من تسوس الأسنان بسبب الوضع غير الطبيعي للأسنان. عادةً ما يكون للأفراد المتأثرين أيدي وأرجل كبيرة، وأذرع وأرجل طويلة بشكل غير عادي بما يتناسب مع حجم الجسم. قد تشمل الميزات الأخرى لمتلازمة كوكاين انخفاض في كمية التعرق (نقص التعرق)، و/ أو الشيب المبكر لأوانه وغالبًا ما يكون لديهم أطراف طويلة مصابة بانقباضات المفاصل (عدم القدرة على استرخاء العضلات عند المفصل)، الظهر المتحد (الحداب)، وقد يكونون هزيلين جدًا (هزال)، بسبب فقدان الدهون تحت الجلد. كما يتأثر الجلد المصاب بمتلازمة كوكاين بشكل متكرر. فرط التصبغ، الدوالي أو توسع الشعيرات الدموية، والحساسية الشديدة لأشعة الشمس تكون شائعة، حتى في

الأفراد الغير مصابين بالنوع الرابع XP- CS. غالبًا ما يحترق جلد مرضى Cockayne Syndrome مع التعرض القليل جدًا. يمكن أن تتأثر وتشوهات العيون شائعة مثل تدمع العينين غير الطبيعي إعتام عدسة العين وتغمم القرنية (عتامة القرنية) شائعة. يمكن أن يحدث فقدان وتلف الأعصاب العصبية البصرية، مما يتسبب في ضمور العصب البصري. الرؤية، أو حركة العين اللاإرادية (Nystagmus)، وبؤبؤ العين يكون عاجزًا عن التمدد، يُظهر فقدان السيطرة على حركة العضلات الإرادية وغير الإرادية. تصبغ الملح والفلفل في الشبكية هو أيضًا من الأعراض المرئية. يتم تحديد التشخيص عن طريق اختبار محدد لإصلاح الحمض النووي، والذي يقيس استعادة الحمض النووي الريبي بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية. على الرغم من ارتباطه بالجينات المشاركة في إصلاح استئصال النوكليوتيدات (NER)، على عكس Xeroderma Pigmentosum، لا يرتبط CS بزيادة خطر الإصابة بالسرطان.



العلاج:

لا يوجد علاج دائم لهذه المتلازمة، على الرغم من أنه يمكن علاج المرضى وفقًا لأعراضهم المحددة. يكون تشخيص المصابين بمتلازمة كوكاين ضعيفًا، حيث تحدث الوفاة عادةً في عمر ١٢ عامًا. وعادة ما يشتمل العلاج على علاج طبيعي وعمليات بسيطة للأعضاء المصابة، مثل إزالة الساد. ويوصى أيضًا بارتداء ملابس واقية من أشعة الشمس وملابس واقية لأن المرضى الذين يعانون من متلازمة كوكاين حساسون جدًا من

الأشعة فوق البنفسجية. التغذية المثلى يمكن أن تساعد أيضا. يوصى بالاستشارة الوراثية للوالدين، حيث إن للاضطراب فرصة بنسبة ٢٥ ٪ في الانتقال إلى أي أطفال في المستقبل، كما أن اختبار ما قبل الولادة أمر من الممكن إجراءه. جانب آخر مهم هو منع تكرار CS في الأشقاء الآخرين. يتيح تحديد العيوب الجينية المعنية تقديم المشورة الوراثية واختبار التشخيص قبل الولادة للآباء والأمهات الذين لديهم بالفعل طفل مصاب واحد.

الفصل الرابع

كيفية الوقاية من الأمراض الوراثية

٤ - ١ الوقاية والعلاج من الأمراض الوراثية

٤ - ٢ أهم الفحوصات التي تجرى لتشخيص الأمراض الوراثية

٤ - ٣ برامج الوقاية من الأمراض الوراثية:

٤ - ٤ الإجراءات المتبعة للوقاية من الأمراض

٤ - ٥ الاستشارة الوراثية

٤ - ٦ استيضاحات وراثية وفحوصات قبل وأثناء الحمل

٤-١ الوقاية والعلاج من الأمراض الوراثية:

يفوق عدد الأمراض الوراثية الستة آلاف مرض، وهي تحدث إصابات وإعاقات مختلفة، لذلك، فإن نظرنا لتلك الأمراض يجب أن تكون كنظرنا لغيرها، فالمرض الوراثي رغم أن له صفة خاصة إلا أنه يشبه باقي الأمراض من حيث وجود آلية سببية وطرق للوقاية منه ووسائل تساعدنا في الحد من خطره.

درهم وقاية خير من قنطار علاج

ينطبق هذا أيضًا على الأمراض الوراثية، وبموضوعية أقول: إن الحد من حالات الزواج بين الأقارب ربما يكون حجر الزاوية في هذا المضمار، فزواج الأقارب يزيد من احتمالات تلك الأمراض بشكل غير مقبول، كما أن الإقلال من حالات هذا الزواج سيؤدي لإبعاد شبح العديد من الأمراض أو على الأقل الحد من نسبة حدوثها، وهذه النتائج الحميدة ستظهر على المدى البعيد إن شاء الله.

إن القيام بالاستشارة الوراثية قبل الزواج وتنظيم البطاقة الصحية للمتزوجين يعتبر عملاً طيباً، وكذلك فإن وسائل التشخيص المبكر الحديثة قد ساعدتنا كثيراً في كشف الأمراض وبالتالي تقديم العلاج في الوقت المناسب لمنع تفاقم المرض وترقي مصائبه، وكذلك أصبحت تعلمنا عما يمكن أن يتطور إليه المرض وبالتالي إتخاذ الإحتياطات المناسبة.

إن هذه الوسائل قادرة أحياناً على كشف حالة حمل المرض دون الإصابة به، وعلى هذا يقوم مبدأ تخفيف الإصابات بالحد من زواج الأشخاص الحاملين للمرض.

إنها مسؤولية الجميع

الوقاية من الأمراض الوراثية همّ مشترك يجب أن يتقاسمه الفرد والأسرة والمجتمع والدولة، وكثيرة هي البلدان التي جعلت من بعض الأمراض الوراثية قضية وطنية واستطاعت حل العديد من المشاكل الناجمة عن تلك الأمراض، إن الأمر بحاجة لدراسات

مستفيضة لتحديد الأخطار المرضية المحدقة ومن ثم مناقشة سبل تلافيها والوقاية منها أو من تطوراتها عند حدوثها.

العلاج:

يشمل العلاج العديد من الأساليب وهي:

١ - الحمية:

هناك الحمية الخاصة المناسبة وهي علاج لأمراض خطيرة كالأمراض الإستقلابية، إن هذه الحميات عبارة عن برامج غذائية متكاملة خاصة ببعض الأمراض وتتعلق هذه البرامج بنوعية الغذاء وكميته وكذلك نظام إعطاء الوجبات.

٢ - الدواء:

قد ينفع الدواء في بعض الأمراض التي تصيب أعضاء معينة أو تؤدي لاضطراب في مادة ما في الجسم، وكذلك يلزم الدواء النوعي وبسرعة عند تعرض ضعاف المناعة للمسببات المرضية، إن الأدوية العصبية ومضادات الإختلاج كثيرًا ما نحتاجها، وهناك أدوية تكافح أعراض المرض ليس إلا ولكنها تقدم الكثير من الراحة للمريض.

٣ - هل يصل الأمر لدرجة الإسعاف؟

نعم، فقد يراجع المريض بحالة إسعافية في بعض الأمراض الوراثية ويتطلب علاجه إعطاء السوائل عبر الوريد وإصلاح اضطرابات الأملاح والشوارد في الدم وإعطاء أدوية معينة، وقد يتطلب الأمر تبديل الدم.

٤ - نقل الدم:

قد يصبح ذلك ضرورة، كما في حالات أمراض انحلال الدم الشائعة.

٥ - للجراحة دورها:

وذلك في إصلاح ما يمكن إصلاحه من تشوهات ناجمة عن مرض ما.

٦ - زراعة الأعضاء.. حل أحياناً:

إن الزرع وقد كثرت الآن من زرع لنقي العظم إلى زرع الكبد إلى زرع القلب والرئة والكلية وغيرها قد أصبحت علاجاً للكثير من هذه الأمراض.

٧ - المعالجة الفيزيائية:

يجب ألا ننسى دورها في تحسين الحالة وإعادة تأهيل المصاب.

٨ - الأجهزة الحديثة والوسائل التعويضية:

إن الأجهزة الإلكترونية وغيرها والتي تتطور كل يوم وتساعد في وظائف الأعضاء قد تلز منا أيضاً.

٩ - الهندسة الجزيئية:

لقد قدمت هذه الهندسة خدمات جليلة، فبواسطتها تم تصنيع الأنسولين وكذلك هرمون النمو الضروريين في داء السكري الشبابي والقزامة النخامية على التوالي.

١٠ - الطب في تقدم مستمر:

إن الأبحاث العلمية الحديثة تتجه لطرق يتم بواسطتها إدخال جينات سليمة لخلايا علية ومن ثم إرجاع هذه الخلايا لصاحبها، ومن الأمثلة عليها إخراج طلائع كريات الدم الحمر المريضة من النقي ومن ثم إدخال الجينة السليمة لها وبعد ذلك إعادتها لنقي (نخاع) العظم، ولكن يجب القول أنه بالإمكانات التقنية الحالية لا زالت هذه الطرق محفوفة بالمخاطر التي قد تعرض الإنسان للخطر وقد تتأذى الخلية التي ندخل لها الجينة السليمة وقد تموت وقد تفقد هذه الجينة عند تكاثر وانقسام تلك الخلية، كما أنه قد تؤدي الجينة لتوليد جينات طافرة أو مولدة للأمراض الخبيثة (السرطانات)، إن التقنيات التي بين أيدينا رغم رصدها لمكان الكثير من الجينات وتركيبها إلا أنها لم تمكننا بعد من ضبط المكان الصبغي الدقيق لهذه الجينة أو تلك وبما أن هذه الأخطار موجودة بالنسبة للإنسان فالقضية بالتأكيد أكبر وأخطر عندما نحاول تطبيقها على الجنين في بطن أمه.

٤ - ٢ أهم الفحوصات التي تجرى لتشخيص الأمراض الوراثية:

ساعدت تكنولوجيا الوراثة والاستشارة الوراثي، الباحثين على تحديد الأجنة غير الطبيعية ذات الاختلالات الكروموسومية والجينية وهي داخل ارحام الامهات. وذلك بإجراء الفحوص، منها:

١ - فحص خملات الكوريون (chorionic villi sampling):

ويمكن إجراء هذه الطريقة ما بين الأسبوعين الثامن والعاشر من الحمل، وتعطي هذه الطريقة نتائج في وقت قصير نسبياً.

يجرى هذا الاختبار: باخذ عينة من اغشية خملات الكوريون بين الأسبوعين الثامن والعاشر من الحمل، عن طريق انبوب سحب عينة من خلال الرحم. توضع داخل انبوب اختبار وتخضع لفحوص كيموحيوية، ووراثية (مثل تفاعل البلمرة المتسلسل PCR، الكشف عن الطفرات) وبعد عدة ساعات أو يوم نحصل على مخطط كروموسومي لخلايا الجنين، ولكن هذه الطريقة أقل امناً لأنها تهدد الجنين بالإجهاض.

٢ - فحص السائل الرهلي (السلى (amniocentesis):

ويجرى عادة هذا الفحص ما بين الأسبوعين الرابع عشر والسادس عشر من الحمل، عن طريق غرز ابرة طويلة في جدار الرحم تصل إلى السائل الرهلي المحيط بالجنين. وتؤخذ كمية قليلة منه طبعاً بما تحويه من خلايا الجنين) حيث إن هذا السائل يحتوي على كمية بسيطة من خلايا الجنين (وتم يتم زراعة هذه الخلايا الجنينية، وايضاً تخضع لفحوص كيموحيوية ووراثية. تتم عملية الزراعة لمدة عدة أسابيع و ثم نحصل على المخطط الكروموسومي لخلايا الجنين.

ومن الخلايا التي يتم الحصول عليها من الطريقتين السابقتين، يمكن تشخيص بعض الاختلالات الوراثية بطرق كيموحيوية ووراثية، ويمكن أيضاً الحصول على مخطط كروموسومات خلايا الجنين (karyotype) وبمقارنته مع المخطط الطبيعي يمكن تحديد الاختلالات الكروموسومية التي قد توجد بالجنين.

٣ - تكنولوجيا الموجات فوق الصوتية (ultrasound technology):

في هذه الطريقة يتم استعمال موجات عالية التردد لإنتاج صورة للجنين على شاشة تلفاز وبذلك يمكن للطبيب تحديد جنس الجنين وعمره، ومعرفة وجود توائم، والكشف عن اختلالات عدة عند الجنين، مثل تضخم الكلية واختلالات الحبل العصبي، وبعض أمراض القلب.

٤ - Human Karyotype:

وهي من أهم الاختبارات الوراثية والتي تشمل صوراً للكروموسومات أثناء انقسام الخلايا لتحديد التغيرات التي تحدث في الكروموسومات. تقوم دراسة كروموسومات الكائنات الحية طبقاً لعددها ومظهرها في نواة الخلية للكائنات من حقيقيات النوى. ويستعمل تعبير Karyotype للدلالة على مجموع الكروموسومات الخاصة بأحد الكائنات، فهي تحدد الجنس، يصف نوع الكاريوتايب عدد كروموسومات كائن حي، كما تصف شكل كروموسوماته كما تظهر تحت المجهر. ويهتم علماء الأحياء أيضاً بطول كل كروموسوم، وموضع القطعة المركزية عليه، ونظام النطاقات، والاختلافات في الكروموسومات الجنسية، وكذلك بعض الخصائص الفيزيائية الأخرى.

٥ - التهجين داخل الخلايا (FISH) Fluorescence in situ hybridization:

هي وتقنية وراثية خلوية تستعمل للتحري عن تسلسل معين من الدنا أو الرنا في نسيجاً ما باستعمال صبغات متألقة خاصة؛ ولهذا السبب سميت بالتهجين داخل الخلايا أو التهجين الموضعي.

يتم تحديد مكان هذا التسلسل باستخدام مسبار متمم للتسلسل المراد تحديد مكانه.

٦ - اختبارات البايولوجي الجزيئي:

وهي مجموعة من الاختبارات الوراثية التي تستهدف شريطي الدنا أو شريط الرنا حسب نوع الخلل الجيني والحالة المرضية، وتعد من الاختبارات المستقبلية الواعدة في تطوير أساليب التشخيص والعلاج وتشمل:

- اختبار البلمرة المتسلسل (PCR) Polymerase Chain Reaction.

- العلاج الجيني Gene Therapy.

- الخلايا الجذعية Stem Cells.

٤ - ٣ برامج الوقاية من الأمراض الوراثية:

لقد أصبح بالإمكان علاج بعض حالات من الأمراض الوراثية مع التطور الهائل في علم الوراثة، ولكن تظل الوقاية من هذه الأمراض هي الخيار الأمثل، وكما أسلفنا سابقاً أن طبيعة معظم الأمراض الوراثية مستعصية إذ لا يوجد علاج شافياً لها وإنما تتطلب الرعاية مدى الحياة وأن الأهل يعانون على الصعيد المادي والنفسي والاجتماعي، لذلك فمن الأفضل الوقاية من هذه الأمراض.

هناك برنامجان للوقاية من إنجاب أطفال مصابين بأمراض وراثية شرط أن يكون بالإمكان عمل تحليل مخبري يتم من خلاله الكشف عن الخلل في الكروموسومات أو التعرف على الطفرة الوراثية في الجين المسؤول عن المرض الوراثي فبمجرد التوصل إلى مسبب المرض الوراثي عندها تصبح خيارات الوقاية متاحة للزوجين، ومن هذه الخيارات:

١ - التلقيح الصناعي والفحص ما قبل الغرس:

عادة يتم تحويل والدّة الطفل المصاب بعد التعرف على الخلل في الجين أو الكروموسوم إلى عيادة العقم والإخصاب حيث تعطى هرمونات لتنشيط وحث المبيض لإنتاج أكبر عدد ممكن من البويضات وبعد فترة يحددها الأطباء تخضع المريضة (الأم في هذه الحالة) إلى عملية سحب البويضات وتلقيحها بالحيوانات المنوية من الزوج ويتم وضع البويضات الملقحة في حاضنات خاصة وتركها لمدة ٣ أيام لحين انقسامها إلى ٦ - ٨ خلايا وحينها يتم ثقب جدار الخلية الملقحة وسحب خلية واحدة وفحصها لتحديد ما إذا كانت سليمة أو مصابة، فإذا كانت الخلية مصابة يتم استبعادها وإذا كانت سليمة يتم إرجاعها لتغرس في الرحم تقريباً عند اليوم الخامس من تاريخ السحب، وإذا نجح الغرس يكون الجنين سليماً.

تقدر النسبة المقدرة على التعرف على الطفرة الوراثية بنحو (٩٧٪) وتظل هناك نسبة لحدوث أي خطأ أو عدم وضوح الخلل في الجين أثناء الفحص وتقدر هذه النسبة بـ (١ - ٣٪) ولكنها تظل بسيطة. كما وأن نسبة حدوث حمل وإنجاب طفل أنابيب سليم قد خضع لفحص وراثي قبل الغرس يمكن أن تصل إلى (٤٠٪).

ومن أهم النقاط التي يجب أن يدركها الأهل الراغبون في عملية التلقيح الصناعي والتشخيص قبل الغرس هو أن عملية فحص الخلايا تتم للمرض الموجود في العائلة فقط ولا يشمل الفحص جميع الأمراض الوراثية أو بعضها منها، ويتساءل الكثيرون إذا كان سحب العينة يحتاج إلى تنويم ونستطيع القول بأنه لا حاجة لتنويم المريضة بعد سحب العينة كل ما تحتاجه فقط الراحة لمدة يومين وأن لا تمارس تمارين قوية.

٢ - التشخيص أثناء الحمل

ويعتمد على أخذ عينات في أسابيع معينة من الحمل واستعمال هذه العينات في دراسة وجود الطفرة الوراثية أو الخلل في الكروموسومات من عدمها أو بقياس مستوى الإنزيم المفقود أو المتدني عن المستوى الطبيعي والمسبب للمرض الوراثي الموجود في الأسرة.

ففي الأسبوع (١٠ - ١٢) من الحمل يتم أخذ خزعة من المشيمة وفحصها لوجود الخلل في الجين من عدمه، والفحص الآخر يتم ما بين الأسبوع (١٥ - ١٦) من الحمل ويتم أخذ جزء من السائل الأمنيوسي المحيط بالجنين وفحصه لوجود الطفرة من عدمها.

٤ - الإجراءات المتبعة للوقاية من الأمراض:

أن العديد من أسباب الوفاة والعجز في العالم، يمكن الوقاية منها وتفاديها، عبر القيام بإجراءات الوقاية خاصة، والتي تقوم على ثلاثة محاور أساسية وهي:

المحور الأول:

والذي يهدف إلى منع ظهور المرض، عبر القيام بتصميم وتطبيق سلسلة من المعايير الصحية والبرامج الوقائية، والتي تهدف لرفع مستوى الصحة العامة وتعزيز نمط الحياة الصحي بين أفراد المجتمع، وليس بدليل أعظم من ذلك الدور الذي لعبته اللقاحات أو

اللقاحات منذ اكتشافها بالحدّ من انتشار العديد من الأمراض المعدية، هذه الطفرة العلاجية التي قامت بها اللقاحات تمّ بها تحسين الصحة العامة على مستوى العالم بأكمله، وفي هذا الصدد، ونشير إلى أنه وعلى الرغم من انتشار فيروس «زيكا» في الأمريكتين، إلّا أنّ العديد من الدول قامت باتخاذ جميع التدابير الوقائية ونشر الرسائل التوعوية حول هذا الفيروس وكيفية الإصابة به إيماناً منها بأهمية الدور الوقائي في الحدّ من انتشار الأوبئة.

المحور الثاني:

والذي يُعتبر أحد أهم مفاهيم مجال الطب الوقائي، فيقوم على اكتشاف عوامل الخطر التي تتنبأ بحدوث العديد من المشاكل الصحية قبل ظهورها في مجتمع ما، ومن ثمّ القيام بتصميم البرامج الصحية الوقائية لمنع ظهور وتفشي عوامل الخطر تلك، ومن ثم الحدّ من انتشار العديد من الأمراض والمشاكل الصحية المتعلقة بها عبر القيام بالعديد من البرامج الصحية الوقائية، وعلى العكس من ذلك.

المحور الثالث:

يعمل على حزمة الإجراءات الوقائية والعلاجية التي يتم القيام بها بعد حدوث المرض والذي يهدف لمنع تطوره ووقف مسيرته لتجنب حدوث المضاعفات المتوقعة والمسببة للوفاة أو العجز، وتقوم تلك الإجراءات الوقائية والعلاجية على مبدأ الاستقراء المبكر لمراحل المرض، والتدخل العلاجي الصحيح وفي الوقت المناسب لمنع حدوث المضاعفات المتوقعة. وبناءً عليه، طرأ تغير ملحوظ وبشكل متسارع على المشهد الصحي وأصبحت الوقاية جزءاً لا يتجزأ من الرعاية الصحية الأولية، فارتفعت وبشكل ملحوظ الخدمات الوقائية السريرية وأصبحت متوفرة في جميع مراكز الصحة الأولية، كتصوير الثدي بالأشعة «الماموجرام» للكشف المبكر عن سرطان الثدي، وفحص السكر، والضغط والكوليسترول، بالإضافة إلى إنشاء وتفعيل العديد من البرامج الوطنية الصحية الوقائية كبرنامج مكافحة السمّنة ومكافحة التدخين، وغيرها من البرامج التي تصب جميعها في نهر الطب الوقائي الذي أخذ يتبوأ مكانة مرموقة بين نظرائه من علوم الطب المختلفة لما له من لمسة سحرية ليس على صحة الفرد والمجتمع فحسب بل على صعيد خلق حياة منتجة اجتماعياً واقتصادياً.

يُعتبر التثقيف الصحي للمجتمع من خلال الممارسة المبنية على البراهين أحد أهم روافد الطب الوقائي وأحد أهم الإستراتيجيات المتبعة للوقاية من العديد من الأمراض وخلق مجتمع صحي خال من الأمراض، حيث يقوم هذا المنهج على مبدئين أساسيين:

أولهما نشر الثقافة الصحية بين أفراد المجتمع لتصحيح المفاهيم الخاطئة أو تعزيز الصحيح منها بهدف خلق سلوكيات وأنماط حياة صحية، ويتم ذلك إمّا عن طريق التواصل الفردي من خلال العيادات المصممة لذلك الهدف، أو من خلال التواصل الجماعي عبر الحملات التوعوية التي تقوم بها القطاعات الصحية المختلفة، من غير أن نغفل دور الإعلام بخلق ثقافة صحية سواء كان بالسلب أو الإيجاب.

وثانيهما فيُعنى بمخاطبة أصحاب القرار ومؤسسات المجتمع من خلال تغيير وتقنين أو حتى سنّ بعض القوانين للحدّ من انتشار بعض المشاكل الصحية.

٤ - ٥ الاستشارة الوراثية Genetic Counselling:

٤ - ٥ - ١ التاريخ العائلي (لإصابة بالأمراض) The Family History:

يعتبر تاريخ العائلة جزءاً مهماً من التاريخ الطبي وقد يشير إلى تشخيص وراثي محدد، وبالتالي تجنب التحقيقات غير مرغوب بها والمكلفة. بالإضافة إلى ذلك، قد يحدد التاريخ العائلي الجيد أيضاً قابلية الإصابة بالمرض قبل حدوثه.

إن الفهم الجيد لمبادئ الوراثة يزداد أهمية في جميع التخصصات الطبية مع تحديد المزيد من العوامل الوراثية الكامنة وراء الأمراض. بالإضافة إلى الأمراض التي تسببها العيوب في الجينات ومن هذه الأمراض الشائعة مثل أمراض القلب والسكري من النوع الثاني.

إن الاستشارة الوراثية هي العملية التي يتم من خلالها إعلام الفرد بخطر الإصابة باضطراب ما، وخطر نقله إلى الأبناء (الذرية) والخيارات المتعلقة بالاختبار والعلاج.

أساس الاستشارة الوراثية هو شجرة العائلة لإصابة الأمراض بينما يهتم معظم المتخصصين بتشخيص وعلاج المرضى لأفراد، يتحمل علماء الوراثة السريرية مسؤولية كل من المريض والأسرة. تعد شجرة العائلة الدقيقة أمراً حيوياً لتحديد الأفراد الذين قد يكونون معرضين لخطر الإصابة باضطراب أو وجود أطفال مصابين بالاضطراب.

كيف يتم إنشاء شجرة العائلة لأفراد؟

أ- أخذ التاريخ العائلي:

- قبل الشروع في أي استشارة وراثية، من المهم أن يتم:
- جمع معلومات دقيقة حول أكبر عدد ممكن من أفراد الأسرة.
- يتم تسجيل هذه المعلومات في شكل شجرة عائلة.
- عادة ما يتم جمع المعلومات من الاستشارات (الفرد الذي يطلب (يطلب) الاستشارة الوراثية).
- غالبًا ما يُطلب من أفراد العائلة الآخرين تقديم تفاصيل إضافية، ومن المفيد تحذير الأشخاص من المعلومات المطلوبة قبل وضع شجرة العائلة.
- يخدم رسم شجرة العائلة مع المستشار أربعة أغراض رئيسية:
- ١ - إقامة علاقة بين الاستشاري ومستشار.
- ٢ - عرض لأسلوب (نمط) وراثية مرض معين في الأسرة.
- ٣ - توفير معلومات عن العلاقات الأسرية مع تحديد الأفراد الآخرين الذين قد يكونون في خطر.
- ٤ - التعرف على نصيحة الاستشاري والتصورات (الأعراض الظاهرة) للمرض.
- من المهم معرفة أساس التشخيص في أي من الأفراد المتأثرين الذين تم تحديدهم وقد يشمل ذلك الاتصال بالمهنيين الآخرين المشاركين في رعايتهم.
- السرية ضرورية ويجب عدم إعطاء المعلومات لأفراد الأسرة الآخرين دون موافقة المريض.
- تذكر أن الاستشارة الدقيقة تعتمد على معلومات دقيقة ورسم شجرة العائلة هو الخطوة الأولى نحو جمع تلك المعلومات.

- يجب تقديم المعلومات التالية لأكبر عدد ممكن من الأقارب وتشمل التالي:

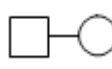
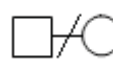
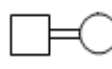
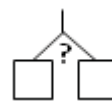
- ١ - الاسم الكامل.
- ٢ - تاريخ الميلاد.
- ٣ - تاريخ وحالة الوفاة.
- ٤ - عدد الأطفال والإجهاض (الإسقاط).
- ٥ - أي تشخيص محدد.

ب - نصائح لرسم شجرة عائلة مثالية:

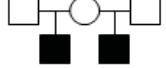
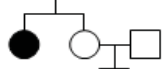
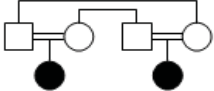
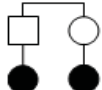
- ١ - ابدأ في منتصف الصفحة.
 - ٢ - حاول الحصول على معلومات عن ثلاثة أجيال (أجيال).
 - ٣ - اسأل عن الأقارب
 - ٤ - تذكر أن تشمل المواليد والإجهاض.
 - ٥ - الاستعانة بالتشخيصات السابقة
 - ٦ - الاستعانة بالرموز والأشكال في جدول (٤ - ١) حتى يتمكن كل من يشارك في رعاية الأسرة من فهم أشجار العائلة.
 - ٧ - يتم تمثيل الذكر على اليسار بشكل مربع (كما في جدول ٤ - ١)، أما الأنثى فتُمثل بدائرة على جهة اليمين وقائمة الأطفال من اليسار إلى اليمين من الأكبر إلى الأصغر.
 - ٨ - على الرغم من أن المستشارة قد لا تتطوع بمعلومات حول حالات الإجهاض، فهذه معلومات مهمة ويجب طلبها على وجه التحديد.
- يجب أن يتم الاستفسار عن القرابة، أي إذا كان الزوجان من أقارب الدم. يشارك أقارب الدم نسبة من الجينات نفسها، وسوف يكون ذرية الآباء الأقارب أكثر عرضة لوراثة نفس الجين المعيب من كل والد (الأقارب هو اعتبار مهم في الوراثة الجسدية المتنحية).
- على سبيل المثال، لدى أبناء العمومة الأولى في ١ من كل ٨ جينات مشتركة (جدول ٤ - ٢) أنماط مختلفة من العلاقة ونسبة الجينات المشتركة.

جدول ٤ - ١ رموز وأشكال شجرة العائلة

ت	الصفات	الذكر	الأنثى	مجهول الجنس	الملاحظات
١ -	الأفراد				في حالة الحمل 
٢ -	الأفراد المصابون				
٣ -	في حالة الإصابة بأكثر من مرض				
٤ -	حساب عدد الأفراد المصابين				يكتب العدد داخل الشكل
٥ -	الأفراد المتوفين				يكتب العمر أما بالسنة أو الأشهر أو بالأيام تحت الشكل d.1936 d.4mo d.35yr
٦ -	الأجنة				الجنين بعمر فوق ٧ أشهر SB34wk SB30wk SB28wk
٧ -	الشخص طالب المشورة				Consultand (individual seeking genetic counselling)
٨ -	أول إصابة				Proband (first affected member coming to medical condition)
٩ -	حامل للمرض المجرى Obligate carrier (will not develop condition)				يتم تسجيل كل الملاحظات الطبية مثل الطفرات تحت الرمز 45,XX,t {14:21} ΔF508

Spontaneous abortion				الإجهاض الطبيعي
Affected spontaneous abortion				الإصابة مع الإجهاض الطبيعي
Termination of pregnancy				إيقاف الحمل
Affected termination of pregnancy				إيقاف الحمل المصاب
Partnership		 Previous طلاق	 Consanguineous زواج أقارب	العلاقات البشرية
Twins	 Dizygotic (not identical) توائم غير متماثلة من بيضتين		 Unknown غير معروف	التوائم

جدول ٤ - ٢ النسبة المئوية للجينات المشتركة لاقارب الدم

Relationship		Percentage of genes shared
First degree relatives		
	Monozygotic (identical) twins	100%
	Parent-child علاقة الطفل مع الأب والأم	50%
	Dizygotic (non-identical) twins	50%
	Siblings الأخوة	50%
Second degree relatives		
	Half siblings	25%
	Aunt (uncle)-nephew (niece) ابن الأخ، ابن الأخت	25%
	Double first cousins أولاد العم	25%
Third degree relatives		
	First cousins	12.5%

- كيفية تحديد نمط الوراثة المحتملة من أشجار العائلة:

بعد رسم شجرة العائلة، يجب على المستشار تحديد ما إذا كان نمط المرض "وراثي" الذي يظهر. في هذا السياق الوسائل الجينية: هذا المرض ناتج عن خلل في نسختين من الجين أو كلاهما أو بسبب خلل الكروموسومات. بعض الأمراض متعددة العوامل مما يعني أنها ناتجة عن تفاعل بين زوج واحد أو أكثر من الجينات وعامل بيئي.

- الخلل في الجين المفرد: Single Gene Disorders

كل فرد لديه ما يقرب من ١٠٠٠٠٠٠ زوج من الجينات أو "وحدات الميراث" والتي يتم تجميعها في ٢٣ زوجاً من الكروموسومات ١ إلى ٢٢ عن طريق تقليل الحجم، وواحد من الكروموسومات الزوجية الجنسية (XX أنثى، XY ذكر). واحد من كل زوج سوف يكون قد ورث عن الأم وواحد من الأب وواحد أو آخر من هؤلاء ينتقل إلى كل من الأطفال.

تحدث الاضطرابات الجينية المنفردة بسبب طفرة أو خلل في أحد أو كلا العضوين في زوج من الجينات.

يمكن أن تكون سائدة (sائد dominant) (نسخة عادية ونسخة خاطئة تؤدي إلى المرض) أو متنحية (متنحي recessive) (يجب أن تكون كلتا النسختين خاطئتين لإنتاج أعراض وعلامات المرض).

تسمى الأمراض التي تسببها أخطاء الجينات في الكروموسومات X بالاضطرابات الشبيهة بالجنس (Sex- Liked Disorders). إذا حدث خلل في الجين في جين مرتبط بـ X، فإن الذكور يصابون بالمرض لأن لديهم نسخة واحدة فقط من الجين في حين أن الإناث عادة ما تكون محمية بنسخة ثانية عادية.

- الخلل السائد في الكروموسومات الجسمية Autosomal dominant disorders:

السمات المميزة للمرض الوراثي الجسدي سائد يمكن اكتشافه في شجرة العائلة

هي:

- ١ - يتطلب أكثر من جيل.
- ٢ - يمكن أن ينتقل (انتقال) المرض من الأب إلى الابن (من الذكور إلى الذكور).
- ٣ - الذكور والإناث المصابون بتردد وشدة متساوين.

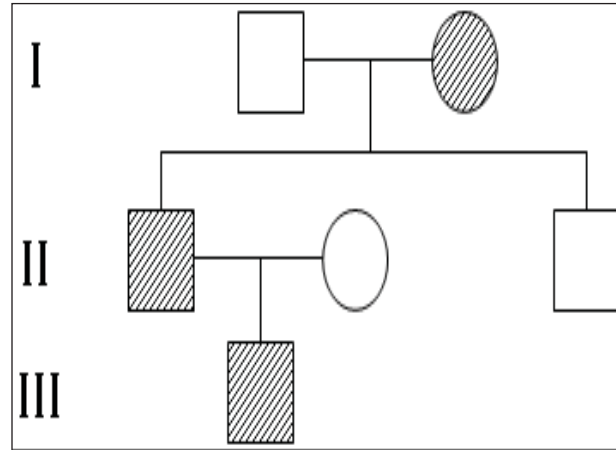
لدى الفرد المصاب باضطراب جسمي سائد فرصة بنسبة ١ من ٢ في نقله إلى أطفاله / أطفالها سواء كانوا ذكوراً أو إناثاً. مثال على شجرة العائلة الجسدية السائدة النموذجية في (الشكل ٤ - ١).

(تُظهر شجرة العائلة هذه ثلاثة أجيال من العائلة. تمثل الرموز المظللة الأفراد الذين لديهم أعراض وعلامات مرض جيني محدد. يمكننا أن نستنتج أن هذا المرض له نمط وراثي جسمي سائد في الميراث حيث يوجد أفراد مصابون به في أكثر من جيل وأن الفرد الثاني - ١ نقله إلى ابنه III - ١).

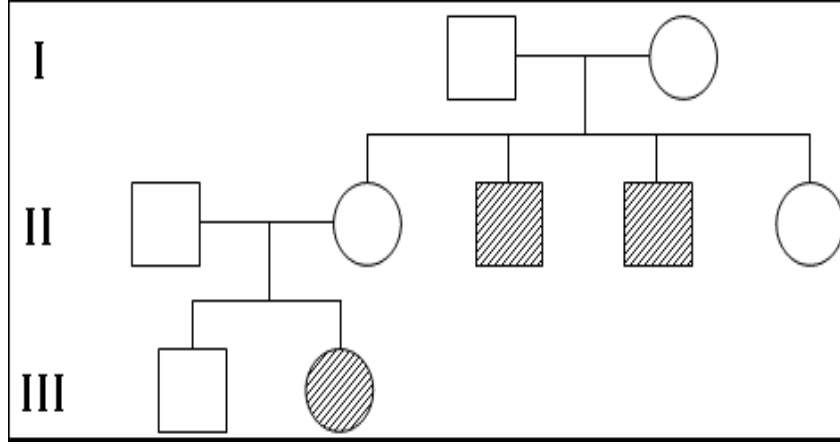
ليست كل أشجار الأسرة الجسدية السائدة بسيطة مثل تلك الموصوفة أعلاه. خذ بعين الاعتبار شجرة العائلة الموضحة في (الشكل ٤ - ٢).

(في شجرة العائلة هذه يبدو أن الحالة قد تم تمريرها من قبل فرد غير متأثر II - ٢. إذا كان جميع الأفراد المظللين لديهم نفس المرض، فيجب على الفرد II - ٢ حمل الجين المعيب ولكن يبدو أنه لا يظهر أي سمات للمرض).

يمكن تفسير هذه الظاهرة بطريقتين: إما أن II - ٢ ليس لديه علامات سريرية للمرض على الرغم من وجود الجين المتحور، أو لديها شكل خفيف جداً من المرض ربما لم يتم تشخيصه.



شكل (٤ - ١) مثال على شجرة العائلة الجسدية السائدة النموذجية



شكل (٤ - ٢) شجرة عائلة جسدية سائدة تظهر وجود حامل جيني غير مخترق.
 بعض الاضطرابات الجسدية السائدة لها تعبيرات متغيرة مما يعني أن الأفراد المصابين
 في نفس العائلة يتأثرون بدرجات مختلفة.

- الخلل المتنحي في الكروموسومات الجسمية: Autosomal Recessive Disorders

السمات النموذجية لشجرة عائلة متنحية هي:

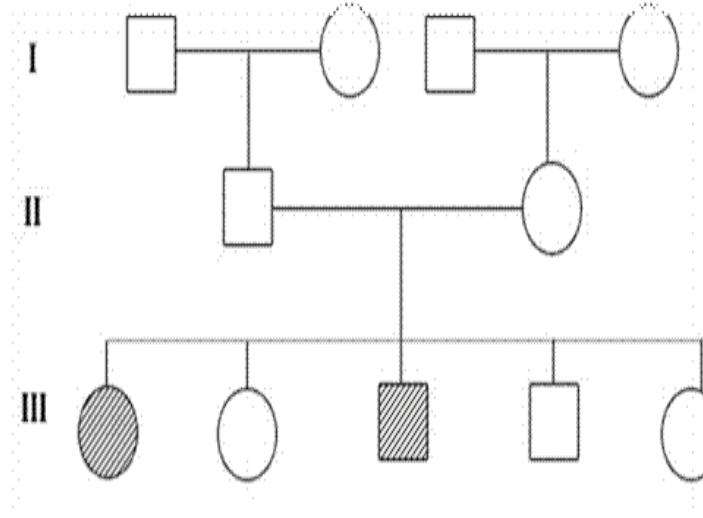
١ - واحد أو أكثر من الأطفال المتضررين من ذوي الوالدين غير المتضررين.

٢ - عادة ما يكون هناك جيل واحد فقط.

٣ - الذكور والإناث المصابون بتردد وشدة متساوية.

٤ - ارتفاع حالات القرابة.

تظهر شجرة عائلة متنحية نموذجية متنحية في (الشكل ٤ - ٣).



شكل (٤ - ٣) شجرة عائلة جسدية متنحية نموذجية

(في شجرة العائلة هذه، لدى والدين غير متأثرين (II - ١) و (II - ٢) طفلان متأثران، فتاة وصبي (III - ١ و III - ٣). لذلك يصيب هذا المرض الذكور والإناث ومن المرجح أن يكون له نمط وراثي جسدي متنحي.)

بالنسبة لوالدي طفل يعاني من حالة جسدية متنحية، فإن خطر إنجاب طفل آخر مصاب هو ١ و ٤.

نظرًا لأن كلا الوالدين يجب أن يكونا حاملين للحالة، أي أنهما لديهما نسخة واحدة عادية ونسخة غير طبيعية من اللعبة، فإن احتمال أن يمر كل منهما بجين غير الطبيعي في وقت واحد هو ١ في ٤، مع فرصة ١ في ٤ للطفل وراثته النسختين العاديتين من الجين و ٢ في ٤ (١ في ٢) فرصة وراثته نسخة طبيعية ونسخة واحدة غير طبيعية من الجين.

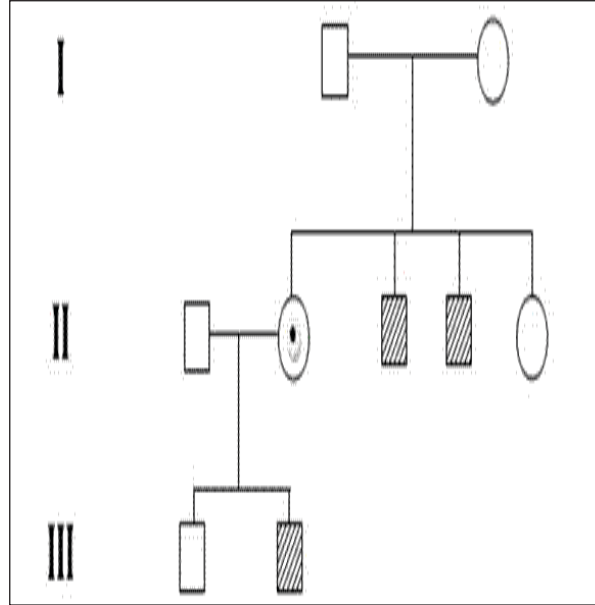
- الوراثة المرتبطة بالجنس X-linked inheritance:

بما أن لدى النساء كروموسومين X، فلديهما نسختان من كل جين مرتبط بـ X. الرجال، مع X واحد فقط، لديهم نسخة واحدة فقط. لذلك، إذا كان لدى المرأة طفرة

في جين مرتبط بـ X، فيجب أن يكون لديها نسخة ثانية عادية من الجين وبالتالي ستكون محمية من التأثيرات السريرية أو المظهرية للطفرة. في حين أن هذا صحيح عادةً على المستوى السريري، فقد يكون لدى النساء اللواتي يحملن طفرات مرتبطة بـ X علامات خفية للحالة التي تسبب مرضاً شديداً في إخوانهن وأبنائهن.

الميزات في شجرة العائلة التي تقترح الوراثة المرتبطة بـ X هي:

- ١ - عادة يتأثر الذكور فقط.
- ٢ - أكثر من جيل مصاب بالمرض يبدو أنه يمر عبر الإناث العاديات.
- ٣ - عدم انتقال الذكور إلى الذكور.
- يظهر مثال لشجرة العائلة المرتبطة بـ X في (الشكل ٤ - ٤).



شكل (٤ - ٤) مثال لشجرة العائلة المرتبطة بـ X

(يبدو أن المرض في هذه العائلة ينتقل عن طريق النساء غير المتأثرات، I-٢ و II-٢ حيث إن الفرد II-٢ لديه شقيقان متأثران (II-٣ و II-٤) بالإضافة إلى ابن مصاب (III-٢)، من المرجح أن يكون خطأ الجين على الكروموسوم X).

الفرد II-٢ هو ناقل إلزامي للمرض المرتبط بـ X الذي يحدث في الأسرة لأنها لديها ابن مصاب وصبيان متأثران في الحمل المستقبلي هو ١ في ٤ (١ في ٢ سمات ستكون من الذكور ومن ١ في ٢ سيتأثر). أختها II-٥ لديها خطر ١ في ٢ أن تكون ناقلة على أساس شجرة العائلة وحدها، على الرغم من أنه في نفس الأمراض المرتبطة بـ X، من الممكن إجراء اختبارات أخرى ستساعد على تحديد خطر الناقل بشكل أكثر دقة.

- وراثة الميتوكوندريا Mitochondrial Inheritance:

تحتوي الخلايا الثديية على الميتوكوندريا التي لها حمض ديوكسي ريبونوكلييك دائري خاص بها (mtDNA). يتم تمرير الميتوكوندريا فقط في سيتوبلازم البويضة بحيث يرث الطفل جميع الميتوكوندريا من أمه. هناك بعض الأمراض التي ترتبط ببعض الطفرات في DNA الميتوكوندريا. وبالتالي، فإن المرأة التي لديها مثل هذه الطفرة ستقلها إلى جميع أطفالها في حين أن الرجل الذي لديه نفس الطفرة لن ينتقل إلى أي من أطفاله.

غالبًا ما يكون هناك مجموعة واسعة من شدة المرض في حاملات طفرات الميتوكوندريا. يتميز وراثة الميتوكوندريا بما يلي:

١ - انتقال الامهات فقط.

٢ - التباين الشديد في نفس العائلة.

- صفات وراثة الميتوكوندريا:

تختلف وراثة mtDNA عن DNA في الخصائص الفريدة التالية:

١ - وراثة الميتوكوندريا تكون موروثية من جهة الأم:

تنقل بويضات الأم الحمض النووي الميتوكوندري إلى جميع نسلها وبناتها تنقل الحمض النووي الميتوكوندري إلى الجيل التالي. هذا يرجع إلى حقيقة أنه أثناء الإخصاب. يتم التخلص من الميتوكوندريا القليلة من الحيوانات المنوية التي تدخل البويضة بسرعة من خلال آلية غير معروفة.

٢ - الميتوكوندريا هي متعددة المجموعة الكروموسومية:

تحتوي كل خلية بشرية على مئات من الميتوكوندريا تحتوي كل منها على ٢ - ١٠ جزيئات من الحمض النووي الميتوكوندري. في الميتوكوندريا الانقسام الخلوي يتم توزيع جينومها بشكل عشوائي على الخلايا الوليدة.

٣ - الجينوم الميتوكوندري لديه معدل تطور أسرع بكثير (الجينوم الخلوي):

يُقدَّر متوسط عدد فرق زوج القاعدة بين اثنين من جينومات الميتوكوندريا البشرية من ٥, ٩ إلى ٦٦. وهذا ما يفسره حقيقة أنه، على الرغم من أن الميتوكوندريا غاما- بوليميراز (the mitochondrial gamma- DNA polymerase) الحمض الخلوي قد تحتفظ بنشاط التدقيق (proofreading activity X) تم تحديد أنواع معينة من إنزيمات الإصلاح في كسور الميتوكوندريا. تفتقر الميتوكوندريا إلى نظام إصلاح الحمض النووي الفعال، القائم، على سبيل المثال، على إعادة التركيب أو إزالة المخففات بيريميدين. بالإضافة إلى ذلك، يفتقر جينوم الميتوكوندريا إلى بروتينات وقائية مثل المستونات، ويرتبط جسدياً بغشاء الميتوكوندريا الداخلية، حيث يتم إنشاء جذور الأكسجين شديدة الطفرات كمنتجات ثانوية لـ OXPHOS.

٤ - عادة، يتكون النمط الجيني للميتوكوندريا للفرد من نوع واحد من mtDNA:

حالة تعرف باسم homoplasmy. ومع ذلك، فإن الميل الجوهرى لـ mtDNA للتحور بشكل عشوائي يمكن أن يحدد أحياناً حالة عابرة تعرف باسم heteroplasmy، حيث يتواجد النوع البري والجينوم الطافر داخل الخلايا.

٤ - ٦ استيضاحات وراثية وفحوصات قبل وأثناء الحمل:

يولد معظم الأولاد معافين لكن في كل عملية حمل، حتى عند عدم وجود أية خلفية عائلية، هناك خطورة ضئيلة (نحو - ٣٪) بأن يولد طفل مع مرض أو تشوه خلقي.

لا يمكن منع جميع التشوهات الخلقية، لكن وبما أن جزءاً من التشوهات سببها عوامل وراثية، فإن هدف الاستيضاحات العائلية والوراثية هو محاولة اكتشاف أزواج موجودين في خطورة زائدة وتقديم المشورة الوراثية الملائمة لهم.

من المحبذ القيام بالاستيضاحات قبل بدء الحمل لكن يمكن القيام بها أثناء الحمل أيضاً. الاستيضاح الوراثي يتم بواسطة جمع معطيات وفحوصات مسح تكون بصورة عامة عبارة عن فحوصات دم.

أسئلة وأجوبة بموضوع الاستيضاحات الوراثية

س / كيف يحدث المرض الوراثي؟

ج / يحدث المرض الوراثي نتيجة خللٍ في ترتيب الحموض الأمينية التي تشكل الـ د ن أ مما يعطي المرض جينة مميزة له.

س / متى يكون المرض وراثياً؟

ج / يكون المرض وراثياً عندما تنتقل صفات هذا المرض من الأب أو الأم أو كليهما، عن طريق جينات مصابة بخللٍ ما بحيث يؤدي هذا الخلل إلى حدوث تظاهرات المرض، بعض الأمراض الوراثية التي تورث بصفة جسمية متنحية قد تغيب لأجيال، ثم تظهر عند زواج أم وأب حاملين للجينات المسببة.

س / هل يمكن للمرض الوراثي أن يحدث نتيجة خللٍ في الصبغيات؟

ج / هذا ممكن ولكنه نادر، إذ أن أكثر الأمراض الوراثية تنتج عن خللٍ في الجينات وليس الصبغيات، مثال ذلك حالة المنغولية الناجمة عن وجود صبغي زائد في الزوج ٢١،

فهذه ليست حالة وراثية، ومن الأمثلة النادرة عن انتقال الأمراض بالوراثة نتيجة خلل الصبغيات هو بعض أنواع السرطانات

س / كيف تشخص الأمراض الوراثية؟

ج / يمكن وضع التشخيص بناء على قصة المريض والسوابق العائلية للحالة وبعض الفحوص الشعاعية والمخبرية المتممة، وبعض الحالات تحتاج لتحري الجينات المسؤولة بإجراء دراسة واستشارة وراثية، ومن المهم معرفة أن دراسة (الصبغة الصبغية بشكلها العام) أي تعداد الصبغيات لا يشخص الأمراض الوراثية

س / ما هو علاج الأمراض الوراثية؟

ج / كل مرض يعالج حسب الخلل الذي يسببه، ولا توجد معالجة لسبب المرض حتى الآن، أي لا يمكن إصلاح الخلل على مستوى الجينات وإنما تعالج المشاكل الناجمة عن ذلك: ففي حالة التالاسيميا يتم نقل الدم واعطاءات خالبات الحديد وفي داء فابري يعطى الأنزيم المفقود وهكذا، وهناك دراسات جارية على المعالجة بالجينات

س / إلى اين يجب التوجه لإجراء الفحص الوراثي؟

ج / هناك أماكن كثيرة يمكن فيها إجراء الفحص لكن يجب التأكد من أن المكان الذي يتم فيه الفحص مصادق عليه من قبل وزارة الصحة لإجراء فحوصات وراثية في أحد المختبرات التي تقوم بإجراء الفحص.

زوجان لديها خلفية وجود مرض في العائلة أو معنيان بمعلومات عن أمراض وراثية أخرى يمكن فحصها، عليهم التوجه إلى المعاهد أو العيادات الوراثية لتنسيق استشارة خصوصية فردية.

س / ما هي الفحوصات الوراثية التي يجدر إجراؤها؟

ج / هناك فحوصات وراثية موصى بها لكافة السكان وهناك فحوصات وراثية موصى بها حسب الأصل (المنشأ).

س / من يجب أن يخضع لإجراء الفحوصات؟ الزوجة أم الزوج؟

ج / في معظم الحالات ليس مهما من يخضع إلى إجراء الفحوصات. لكن هناك استثناءات في حالات نادرة. فمثلاً في فحص متلازمة كروموسوم اكس الهش: تظهر المتلازمة فقط حين تنقل من قبل نساء ولذلك يتم إجراء الفحص لدى النساء.

س / متى يجدر إجراء فحوصات لاكتشاف حملة أمراض وراثية؟

ج / من المحبذ إجراؤها مبكراً قدر الإمكان، قبل الحمل الأول أو خلاله. نتيجة الفحوصات تسري بالنسبة لجميع حالات الحمل لدى نفس الزوجين، لكن في بداية كل حمل من المحبذ الاستيضاح إذا كانت هناك توصيات بإجراء فحوصات إضافية. في حالة الحمل مع زوج آخر يجب الاستفسار إن كانت هناك حاجة لاستيضاح إضافي.

س / هل توصي وزارة الصحة كل رجل وامرأة يريدان الزواج أن يخضعا لفحوصات مسح وراثية قبل الزواج؟

ج / وزارة الصحة توصي الرجال والنساء أن يفكروا بواسطة المعلومات المطروحة هنا هل يخضعون إلى فحوصات وراثية قبل الزواج وقبل تأسيس العلاقة بينهم على طريق الأبوة. هذه الفحوصات تسهم بتوفير معلومات حول خطورة أنجابهم كزوجين لأولاد يعانون من أمراض وراثية خطيرة.

س / هل يجدر بالمتزوجين إجراء هذه الفحوصات؟

ج / من الجدير جداً أن يفكر المتزوجون الذين يخططون لإنجاب أطفال بإجراء فحوصات مسح وراثية. في حالة تبين أنهم في خطر إنجاب طفل مريض بمرض وراثي خطير، فإنهم يستحقون إجراء فحوصات للجنين أثناء الحمل للتأكد من أن الجنين معافى فعلاً. وفي حالة تبين أن الجنين مريض بمرض وراثي خطير، يمكن للزوجين التفكير بوقف الحمل بواسطة طرق طبية. عندما يتم إجراء الفحوصات قبل الحمل، يمكن للزوجين التوصل إلى قرارات تحت ضغط نفسي أقل كما أن هناك إمكانية لإجراء فحص مبكر.

س / هل هناك أهمية لخضوع امرأة حامل وزوجها لفحوصات مسح وراثية؟

ج / بالتأكيد، لأنه في حالة تبين أن الزوجين يحملان أحد الأمراض يمكن فحص الجنين خلال جميع مراحل الحمل.

س / عندما أجري فحصاً لأي مرض كان، هل يمكنني أن أكون متأكداً من أنه لن يولد طفل مع المرض؟

ج / لا. إن احتمالية ولادة هذا الطفل بدون مرض تقارب (١٠٠٪) لكن الفحص لا يستبعد بشكل تام وجود المرض.

س / هل هناك فحوصات وراثية لا يجدر إجراؤها؟

ج / يحتمل جداً. يجب التذكر بأن قرار إجراء الفحوصات هو قرار قد تكون له تأثيراته على مستقبلك ومستقبل عائلتك. لذلك هناك أهمية عليا لذلك بأن يفهم كل واحد وبشكل جيد أهمية الفحوصات وإذا كانت الفحوصات ملائمة لعقيدته.

س / ماذا نعني بمرض وراثي خطير بشكل خاص؟

ج / يتم تعريف المرض الوراثي كـ "خطير بشكل خاص" إذا كان يسبب الوفاة في سن مبكرة أو يسبب معاناة كبيرة، ولا علاج له، أي أنه لا توجد إمكانية للإشفاة. إن الطريقة الوحيدة لتقليل المعاناة المتعلقة بهذه الأمراض هي بواسطة الوقاية.

س / ما هو "التواتر العالي" نسبياً لمرض وراثي في صفوف المجموعة السكانية المفحوصة؟

ج / يعتبر المرض الوراثي شائعاً نسبياً إذا كان يظهر بوتيرة أكثر من ولادة واحدة من كل ١٥,٠٠٠ ولادة (١٥:١٠٠٠)، هذه البوتيرة تدل على نسبة عالية من حملة المرض.

س / كيف يمكن المعرفة إذا كانت هناك خطورة لمرض وراثي؟

ج / يمكن معرفة ذلك بواسطة فحص مسح (فحوصات دم) للزوجين. الفحوصات تتم في معظم الأحيان على مرحلتين. بداية يتم فحص أحد الزوجين ووفق الحاجة فقط يتم فحص الزوج الآخر.

وفي الختام

((((نصيحة)))

إن العوائل التي قد يظهر ما يقلقها من وفيات أجنة وأمراض مزمنة متشابهة لا بد لها من الدراسة الوراثية، وهذه الأسر يجب أن يكون لها سجلها الطبي في عيادات خاصة بذلك حيث إن الاتجاهات العصرية هي إيجاد مراكز متخصصة بالأمراض الوراثية وتؤدي خدمات متكاملة من التشخيص إلى العلاج إلى إعطاء طرق الوقاية والاستشارات الوراثية ودراسة القضية من أبعادها المختلفة الصحية والاجتماعية وغير ذلك، وذلك في المراحل منذ ما قبل الزواج وحتى ظهور البراعن ومن ثم تتم متابعة من تلزمه المتابعة.

إن ديننا الحنيف يحثنا على الوقاية كما أنه يحضنا على العلاج ويأمرنا بالتفكير والبحث المستمر وإن عجزت وسائل الحضارة عن تقديم الحل فإن الإيمان يعطينا ما يجعل النفس راضية رغم آلام الجسد.

المصادر

المصادر الأجنبية:

- 1 - “Genetic and Rare Diseases Information Center”. National Center for Advancing Translational Sciences, US National Institutes of Health. 2019. Retrieved 12 October 2019.
- 2 - “Genetics of Glycogen- Storage Disease Type III Clinical Presentation: History, Physical, Causes”. emedicine.medscape.com.
- 3 - “Glycogen storage disease type 3 | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program”. rarediseases.info.nih.gov.
- 4 - “Glycogen Storage Disease Type I”. NORD (National Organization for Rare Disorders)
- 5 - “How Does Sickle Cell Cause Disease?”. Brigham and Women’s Hospital: Information Center for Sickle Cell and alassemic Disorders. 11 April 2002. July 2007.
- 6 - “Marfan Syndrome”. National Organization for Rare Disorders. 2017. Retrieved 5 November 2016.
- 7 - “Mucopolysaccharidoses Face Sheet”. National Institute of Neurological Disorders and Stroke.
- 8 - “NCBI: Genes and Disease”. NIH: National Center for Biotechnology Information. March 2008.
- 9 - “Neimann- Pick Disease”. Genetics Home Reference. NIH. January 2008.
- 10 - “Niemann Pick Disease Type C”. National Organization for Rare Disorders.

- 11 - "OMIM Entry - # 232400 - Glycogen Storage Disease III; GSD3". www.omim.org. Retrieved 2016 - 08 - 11.
- 12 - "Prevalence and Incidence of Patau syndrome". Diseases Center- Patau Syndrome. Adviware Pty Ltd. 2008 - 02 - 04.
- 13 - "Symptoms & Causes for Alagille Syndrome". National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- 14 - "Tay Sachs Disease". NORD (National Organization for Rare Disorders). 2017. Archived from the original on 20 February 2017.
- 15 - "Therapeutics for Rare and Neglected Diseases Program". U.S. National Institutes of Health. November 2017.
- 16 - "Therapeutics for Rare and Neglected Diseases Program". U.S. National Institutes of Health. November 2017.
- 17 - "What Are the Signs and Symptoms of Hemophilia?". NHLBI. July 13, 2013.
- 18 - "What Are the Signs and Symptoms of Marfan Syndrome?". NHLBI, NIH. October 1, 2010. Archived from the original on 11 June 2016.
- 19 - "What Causes Hemophilia?". NHLBI. July 13, 2013. Archived .
- 20- 22q11.2 deletion syndrome». Genetics Home Reference. July 2013. Archived from the original on 13 May 2017. Retrieved 15 May 2017. Kobrynski LJ, Sullivan KE (October 2007). «Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes». Lancet. 370 (9596): 1443–52.
- 21 - A. Gahl, William; Jess G. Thoene; Jerry A. Schneider (2002). "Cystinosis". N Engl J Med. 347 (2): 111–121.
- 22 - Acharya SS, Dimichele DM (2008). "Rare inherited disorders of fibrinogen". Haemophilia. 14 (6): 1151–8.

- 23 - Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP (January 1975). "Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur". *J. Pediatr.* 86 (1): 63–71.
- 24 - Alarcón JM, Malleret G, Touzani K, et al. (June 2004). "Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP+/- mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein- Taybi syndrome and its amelioration". *Neuron.* 42 (6): 947–59.
- 25 - Alberts et al. (2002), II.4. DNA and chromosomes: Chromosomal DNA and Its Packaging in the Chromatin Fiber.
- 26 - James, William D.; Berger, Timothy G.; et al. (2006). *Andrews' Diseases of the Skin: clinical Dermatology.* Saunders Elsevier. ISBN 978 - 0- 7216 - 2921 - 6.
- 27 - *An Introduction to Genetic Analysis* (ed: 7th). New York: W. H. Freeman. 2000. ISBN 0- 7167 - 3520- 2.
- 28 - Anderson, William (April 1898). "A Case of 'Angio-Keratoma'". *British Journal of Dermatology.* 10 (4): 113–117.
- 29 - Antshel KM, Kates WR, Roizen N, Fremont W, Shprintzen RJ. 22q11.2 deletion syndrome: genetics, neuroanatomy and cognitive/ behavioral features keywords. *Child Neuropsychol.* 2005 Feb;11(1):5 - 19.
- 30- Assimakopoulos, E; Athanasiadis, A; Zafrakas, M; Dragoumis, K; Bontis, J (2004). "Caudal regression syndrome and sirenomelia in only one twin in two diabetic pregnancies". *Clinical and experimental obstetrics & gynecology.* 31 (2): 151–3.

Association for Glycogen Storage Disease. Archived from the original on 23 June 2012. Retrieved 22 May 2012. “Type II Glycogen Storage Disease”. The

- 31 - Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, et al. (September 1999). “Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling”. *Eur. J. Hum. Genet.* 7 (6): 713–16. doi:10.1038/sj.
- 32 - Avery, OT; MacLeod, CM; McCarty, M (1944). “Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types: Induction of Transformation by a Desoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from *Pneumococcus* Type III”. *The Journal of experimental medicine* 79 (2): 137–58. doi:10.1084/jem.79.2.137.PMC 2135445. PMID 1987135
- 33 - Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, Leistner S, Giugliani C, Rosa M, Barrios P, Marinho D, Esteves P, Valadares E, Boy R, Horovitz D, Mabe P, da Silva LC, de Souza IC, Ribeiro M, Martins AM, Palhares D, Kim CA, Giugliani R.(2004 Sep) Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet.* 66(3):208 - 13.
- 34 - Bali, DS; Chen, YT; Goldstein, JL; Pagon, RA; Adam, MP; Bird, TD; Dolan, CR; Fong, CT; et al. (1993). “Glycogen Storage Disease Type I”.
- 35 - Bateson, W(1907). “The Progress of Genetic Research”.Wilks, WReport of the Third 1906 International Conference on Genetics: Hybridization (the cross- breeding of genera or species), the cross-breeding of varieties, and general plant breeding, London:Royal

Horticultural Society. Initially titled the “International Conference on Hybridisation and Plant Breeding”, the title was changed as a result of Bateson’s speech. See: Cock AG, Forsdyke DR (2008). *Treasure your exceptions: the science and life of William Bateson*. Springer. P248. ISBN 978 - 0- 387 - 75687 - 5.

- 36 - Battaglia A, Filippi T, Carey JC. (2008 Nov) Update on the clinical features and natural history of WolfHirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 15;148C(4): 246 - 51.
- 37 - Beford HM, Teebi AS. Adams- Oliver Syndrome. In: *NORD Guide to Rare Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. 2003:148.
- 38 - Benarroch EE (2010) Glycogen metabolism. Metabolic coupling between astrocytes and neurons *Neurology* 74:919 - 923
- 39 - Bennett LL, Mohan D (September 2013). “Gaucher disease and its treatment options”. *The Annals of Pharmacotherapy*. 47(9): 1182–93.
- 40- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, Clarke ND (2002). *Biochemistry* (ed 5th). New York: W. H. Freeman and Company.
- 41 - Bourtchouladze R, Lidge R, Catapano R, et al. (September 2003). “A mouse model of Rubinstein- Taybi syndrome: defective long-term memory is ameliorated by inhibitors of phosphodiesterase 4”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 100 (18): 10518–22.
- 42 - Breuning MH, Dauwerse JG, Fugazza G et al (1993) Rubinstein–Taybi syndrome caused by submicroscopic deletions within 16p13.3. *Am J Hum Genet*. 52: 249–254.

- 43 - Brivanlou, AH; Darnell Jr, JE (2002). «Signal transduction and the control of gene expression». *Science* 295 (5556): 813–8. Bibcode:2002Sci...295..813B.doi:10.1126/science.1066355. PMID 11823631.
- 44 - Brown (2002), Section 2, Chapter 6: 6.2. Assembly of a Contiguous DNA Sequence.
- 45 - Brown TA (2002). *Genomes 2* (ed:2nd). Oxford: Bios. ISBN 1 - 85996 - 228 - 9.
- 46 - C. Neto, E.; Schulte, J.; Rubim, R.; Lewis, E.; Demari, J.; Castilhos, C.; Brites, A.; Giugliani, R.et. al. (2004). «Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations». *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 37 (3): 295–9. PMID 15060693. doi:10.1590/S0100-879X2004000300001.
- 47 - Camargo, Fernando; Erickson, Robert P.; Garver, William S.; Hossain, G.Showkat; Carbone, Peter N.; Heidenreich, Randall A.; Blanchard, James (2001). “Cyclodextrins in the treatment of a mouse model of Niemann- Pick C disease”. *Life Sciences*. 70 (2): 131–142.
- 48 - Camargo, Fernando; Erickson, Robert P.; Garver, William S.; Hossain, G.Showkat; Carbone, Peter N.; Heidenreich, Randall A.; Blanchard, James (2001). “Cyclodextrins in the treatment of a mouse model of Niemann- Pick C disease”. *Life Sciences*. 70 (2): 131–142.
- 49 - Cantú- Reyna, C.; Santos- Guzmán, J.; Cruz- Camino, H.; Vazquez Cantu, D.L.; Góngora- Cortéz, J.J.; Gutiérrez- Castillo, A. (2019). “Glucose- 6 - Phosphate dehydrogenase deficiency incidence in a Hispanic population”. *Journal of Neonatal- Perinatal Medicine*: 1–5. doi:10.3233/NPM- 1831

- 50- Cantú- Reyna, Consuelo; Zepeda, Luis Manuel; Montemayor, René; Benavides, Santiago; González, Héctor Javier; Vázquez- Cantú, Mercedes; Cruz- Camino, Héctor (27 September 2016). "Incidence of Inborn Errors of Metabolism by Expanded Newborn Screening in a Mexican Hospital" (PDF). *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 4: 232640981666902. doi:10.1177/2326409816669027.
- 51 - Carrasco X, Castillo S, Aravena T, Rothhammer P, Aboitiz F. Williams syndrome: pediatric, neurologic, and cognitive development. *Pediatr Neurol*. 2005 Mar;32(3):166 - 72.
- 52 - Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader- Willi syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2009 Jan;17(1):3 - 13.
- 53 - Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader- Willi syndrome. *Genet Med*. 2012 Jan;14(1): 10 - 26.
- 54 - Castaman G.(2008) Prophylaxis of bleeding episodes and surgical interventions in
- 55 - *Cell and Molecular Biology*", Pragya Khanna. I. K. International Pvt Ltd, 2008. p. 221. ISBN 81 - 89866 - 59 - 1, ISBN 978 - 81 - 89866 - 59 - 4
- 56 - Chandler, VL (2007). «Paramutation: from maize to mice». *Cell* 128 (4): 641–5. doi:10.1016/j.cell.2007.02.007. PMID 1 7320501.
- 57 - Chen H, ed. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. Humana Press. Totowa, NJ; 2006:905 - 906.
- 58 - Chew, E.; Ghosh, M.; McCulloch, C. (June 1982). "Amiodarone- induced cornea verticillata". *Canadian Journal of Ophthalmology*. 17 (3): 96–99.

- 59 - Chien YH, Lee NC, Thurberg BL et al. (2009) Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics* 124:e1116 - 1125
- 60- Chou, Janice Y.; Jun, Hyun Sik; Mansfield, Brian C. (January 2010). "Neutropenia in type Ib glycogen storage disease". *Current Opinion in Hematology*. 17 (1): 36–42. doi:10.1097/MOH.0b013e328331df85
- 61 - Clericuzio CL, Chen E, McNeil DE, et al. (August 2003). "Serum alpha- fetoprotein screening for hepatoblastoma in children with Beckwith- Wiedemann syndrome or isolated hemihyperplasia". *The Journal of Pediatrics*. 143 (2): 270–2.
- 62 - Cockayne Syndrome. Genetics Home Reference <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/cockayne-syndrome> Published April 28, 2015.
- 63 - Cohen, Idan; Silberstein, Eldad; Perez, Yonatan; Landau, Daniella; Elbedour, Khalil; Langer, Yshaia; Kadir, Rotem; Volodarsky, Michael; Sivan, Sara (2014 - 03 - 01). "Autosomal recessive Adams- Oliver syndrome caused by homozygous mutation in EOGT, encoding an EGF domain- specific O- GlcNAc transferase". *European Journal of Human Genetics: EJHG*. 22 (3): 374–378.
- 64 - Connor, J.M and Ferguson- Smith, M.A. *Essential Medical Genetics*. 1993. Blackwell Scientific Publications (Oxford).
- 65 - Cortés M, F; Alliende R, MA; Barrios R, A; Curotto L, B; Santa María V, L; Barraza O, X; Troncoso A, L; Mellado S, C; Pardo V, R (January 2005). "[Clinical, genetic and molecular features in 45 patients with Prader- Willi syndrome]". *Revista Médica de Chile*. 133 (1): 33–41.

- 66 - Côté, Marceline; Misasi, John; Ren, Tao; Bruchez, Anna; Lee, Kyungae; Filone, Claire Marie; Hensley, Lisa; Li, Qi; Ory, Daniel; Chandran, Kartik; Cunningham, James (2011). "Small molecule inhibitors reveal Niemann–Pick C1 is essential for Ebola virus infection". *Nature*. 477 (7364): 344–348.
- 67 - Crick, F (1970). "Central dogma of molecular biology". *Nature* 227 (5258): 561–3. Bibcode:1970Natur.227..561C . doi:10.1038/227561a0. PMID 4913914.
- 68 - Crocker, Allen C. (1961). "The Cerebral Defect in Tay- Sachs Disease and Niemann- Pick Disease". *Journal of Neurochemistry*. 7: 69–80.
- 69 - Crocker, Allen C. (1961). "The Cerebral Defect in Tay- Sachs Disease and Niemann- Pick Disease". *Journal of Neurochemistry*. 7: 69–80.
- 70- Crushell E, Treacy EP, Dawe J, Durkie M, Beauchamp NJ (2010) Glycogen storage disease type III in the Irish population. *J InheritMetab Dis* [Epub ahead of print 2010 May 20
- 71 - Cumings JN (1948). "The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato- lenticular degeneration". *Brain*. 71 (Dec): 410–5.
- 72 - Czapek, Emily E.; Deykin, Daniel; Salzman, Edwin W. (1973 - 02 - 01). "Platelet Dysfunction in Glycogen Storage Disease Type I". *Blood*. 41 (2): 235–247. doi:10.1182/blood.V41.2.235.235
- 73 - Das BB, Rajegowda BK, Bainbridge R, Giampietro PF. Caudal regression syndrome versus sirenomelia: a case report. *J Perinatol*. 2002;22:169 - 170.

- 74 - Datta SS, Mukherjee S, Talukder B, et al. Frequency of Red Cell Alloimmunization and Autoimmunization in Thalassemia Patients: A Report from Eastern India. *Adv Hematol* 2015; 2015:610931.
- 75 - Davey Smith, G; Ebrahim, S (2003). «'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease?». *International Journal of Epidemiology* 32 (1): 1–22. doi: 10.1093/ije/dyg070. PMID 12689998.
- 76 - Davis MK, Weinstein DA (2008) Liver transplantation in children with glycogen storage disease: controversies and evaluation of the risk/benefit of this procedure. *Pediatr Transplant* 12:137 - 145
- 77 - de Alarcon PA, Donovan ME, Forbes GB, et al. Iron absorption in the thalassemia syndromes and its inhibition by tea. *N Engl J Med* 1979; 300:5.
- 78 - De Braekeleer M, Hechtman P, Andermann E, Kaplan F (April 1992). “The French Canadian Tay–Sachs disease deletion mutation: Identification of probable founders”. *Human Genetics*. 89 (1): 83–87.
- 79 - Dealeman T, Frey B. Spiritual and religious beliefs and practices of physicians: a national survey. *J Fam Pract*. 1999;48(2):58 - 104.
- 80- DeBaun MR, Niemitz EL, McNeil DE, Brandenburg SA, Lee MP, Feinberg AP. “Epigenetic alterations of H19 and LIT1 distinguish patients with Beckwith- Wiedemann syndrome with cancer and birth defects”. *American Journal of Human Genetics*. 2002. 70 (3): 604–11.
- 81 - Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, Hughes DA, Kampmann C, Beck M (2006). European FOS Investigators. *Natural*

- history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* Apr;43(4):347 - 52.
- 82 - Del Campo M, Antonell A, Magano LF, Muñoz FJ, Flores R, Bayés M, Pérez Jurado LA. Hemizygoty at the NCF1 gene in patients with Williams- Beuren syndrome decreases their risk of hypertension. *Am J Hum Genet.* 2006 Apr;78(4):533 - 42.
- 83 - Denny- Brown D, Porter H (December 1951). "The effect of BAL (2, 3 - dimercaptopropanol) on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease)". *N. Engl. J. Med.* 245 (24): 917–25.
- 84 - Devi AR, Gopikrishna M, Ratheesh R, Savithri G, Swarnalata G, Bashyam M (2006). "Farber lipogranulomatosis: clinical and molecular genetic analysis reveals a novel mutation in an Indian family". *J. Hum. Genet.* 51 (9): 811–4.
- 85 - Diamond E. Management of pregnancy with an anencephalic baby. *Linacre Quarterly.* 1992;59(3):19 - 23.
- 86 - Diaz GA, Gelb BD, Risch N, Nygaard TG, Frisch A, Cohen IJ, Miranda CS, Amaral O, Maire I, Poenaru L, Caillaud C, Weizberg M, Mistry P, Desnick RJ (June 2000). "Gaucher disease: the origins of the Ashkenazi Jewish N370S and 84GG acid beta- glucosidase mutations". *American Journal of Human Genetics.* 66 (6): 1821–32.
- 87 - Digilio MC et al. Congenital heart defects in patients with oculo-auriculo- vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *AJMG.* 15 July 2008;146A(14):1815 - 1819;
- 88 - Dobrowolski, Steven F.; Angeletti, Janine; Banas, Richard A.; Naylor, Edwin W. (2003). «Real time PCR assays to detect common

mutations in the biotinidase gene and application of mutational analysis to newborn screening for biotinidase deficiency». *Molecular Genetics and Metabolism*. 78 (2): 100–7. PMID 12618081. doi:10.1016/S1096 - 7192(02)00231 - 7.

- 89 - Doria, Cataldo Herausgeber. (2016). *Contemporary Liver Transplantation : The Successful Liver Transplant Program*. ISBN 9783319055435
- 90- Dyhdalo, K; Farver, C (2011). “Pulmonary histologic changes in Marfan syndrome: a case series and literature review”. *American Journal of Clinical Pathology*. 136 (6): 857–63.
- 91 - E. Therman, B. Susman and C. Denniston. The nonrandom participation of human acrocentric chromosomes in Robertsonian translocations. *Annals of Human Genetics* 1989;53:49 - 65.
- 92 - Earlier related ideas were acknowledged in Darwin, Charles (1861). *On the Origin of Species* (ed:3rd). John Murray.p: xiii. ISBN 0- 8014 - 1319 - 2.
- 93 - earlove OR, Perkins R (March 2003). “Anaesthesia in an adult with Rubinstein- Taybi syndrome”. *British Journal of Anaesthesia*. 90 (3): 399–400, author reply 399–400
- 94 - Edelmann L, Pandita RK, Spiteri E, Funke B, Goldberg R, Palanisamy N, Chaganti RS, Magenis E, Shprintzen RJ, Morrow BE (1999). “A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11”. *Hum Mol Genet*. 8 (7): 1157–67.
- 95 - EdmondsonAC,KalishJM(2015). “OvergrowthSyndromes”. *Journal of Pediatric Genetics*. 4 (3): 136–43.

- 96 - Elliott M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER (August 1994).
“Clinical features and natural history of Beckwith- Wiedemann
syndrome: presentation of 74 new cases”. Clinical Genetics. 46 (2):
168–74.
- 97 - eMedicine Specialties > Pediatrics: Genetics and Metabolic Disease
> Metabolic Diseases > Glycogen- Storage Disease Type VI Author:
Lynne Ierardi- Curto, MD, PhD. Updated: Aug 4, 2008
- 98 - Emery A. The relevance of human genetics in the medical curriculum.
American Journal of human genetics.1989.
- 99 - Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner
C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM,
Strotmann JM, Wilcox WR.(2006 Sep) Fabry disease: guidelines for
the evaluation and management of multi- organ system involvement.
Genet Med.8(9):539 - 48.
- 100- Everse SJ, Spraggon G, Veerapandian L, Riley M, Doolittle RF (June
1998). «Crystal structure of fragment double- D from human fibrin
with two different bound ligands». Biochemistr. 37 (24): 8637–42.
- 101 - Fan, Y.S. Molecular Cytogenetics, Protocols and applications.2002.
Human Press, Ontario, Canada.
- 102 - Farber lipogranulomatosis. Genetics Home Reference (GHR).
December 2013; [http://ghr.nlm.nih.gov/condition/farber-
lipogranulomatosis](http://ghr.nlm.nih.gov/condition/farber-lipogranulomatosis).
- 103 - Farber S (1952). “A lipid metabolic disorder: disseminated
lipogranulomatosis; a syndrome with similarity to, and important
difference from, Niemann- Pick and Hand- Schüller- Christian

- disease”. American Journal of Diseases of Children. 84 (4): 499–500.
- 104 - Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, Coselli J, Milewicz DM (1995). “Marfan syndrome. Long- term survival and complications after aortic aneurysm repair”. Circulation. 91 (3): 728–33.
 - 105 - Fisch GS, Battaglia A, Parrini B, Youngblom J, Simensen R.(2008 Nov) Cognitive- behavioral features of children with Wolf-Hirschhorn syndrome: preliminary report of 12 cases. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 15;148C(4):252 - 6.
 - 106 - For example, Ridley M (2003). Nature via nurture: genes, experience and what makes us human. Fourth Estate.p73. ISBN 978 - 1 - 84115 - 745 - 0.
 - 107 - Frank, SA (2004). «Genetic predisposition to cancer – insights from population genetics». Nature reviews. Genetics 5 (10): 764–72. doi:10.1038/nrg 1450. PMID 15510167.
 - 108 - Frederick Betz (2010). Managing Science: Methodology and Organization of Research. Springer. P76. ISBN 978 - 1 - 4419 - 7488 - 4.
 - 109 - Freisinger, E; Grollman, AP; Miller, H; Kisker, C (2004). “Lesion (in)tolerance reveals insights into DNA replication fidelity”. The EMBO Journal 23 (7): 1494–505.doi:10.1038/sj.emboj.7600158. P MC 391067. PMID 15057282.
 - 110 - Gall, JG; Pardue, ML (June 1969). “Formation and detection of RNA-DNA hybrid molecules in cytological preparations”. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of

America. 63 (2): 378–83. doi:10.1073/pnas.63.2.378. PMC 223575 . PMID 4895535.

- 111 - Garrido E, Cormand B, Hopwood JJ, Chabás A, Grinberg D, Vilageliu L (July 2008). “Maroteaux- Lamy syndrome: functional characterization of pathogenic mutations and polymorphisms in the arylsulfatase B gene”. *Mol. Genet. Metab.* 94(3): 305–12.
- 112 - Gavrillets, S (2003). «Perspective: models of speciation: what have we learned in 40 years?». *Evolution; international journal of organic evolution* 57 (10): 2197–215. doi:10.1554/02 - 727. PMID 14628909.
- 113 - GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence, Collaborators. (8 October 2016). “Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015”. *Lancet.* 388 (10053): 1545–1602.
- 114 - Ghatpande, Satish K.; Billington, Charles J.; Rivkees, Scott A.; Wendler, Christopher C. (2008 - 03 - 01). “Hypoxia induces cardiac malformations via A1 adenosine receptor activation in chicken embryos”. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology.* 82 (3): 121–130.
- 115 - Gilbert, Melissa A.; Spinner, Nancy B. (2018). *Alagille Syndrome*. Springer. pp. 33–48
- 116 - Gillespie, John H. (2001). «Is the population size of a species relevant to its evolution?». *Evolution* 55 (11): 2161–2169. doi:10.1111/j.00143820.2001.tb00732.x. PMID 11794777.

- 117 - Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. 2007 Aug;120(2):405 - 18.
- 118 - Giugliani, Roberto (2017). “Maroteaux Lamy Syndrome”. National Organization for Rare Disorders.
- 119 - Global Burden of Disease Study 2013, Collaborators (22 August 2015). “Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013”. *Lancet*. 386 (9995): 743–800.
- 120- Godfrey LR, Masters JC (August 2000). “Kinetochore reproduction theory may explain rapid chromosome evolution”. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97 (18): 9821–3.
- 121 - Goldman, Lee (2011). *Goldman’s Cecil Medicine* (24th ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders. p. 1356. ISBN 978 - 1437727883.
- 122 - Grabowski GA (October 2008). “Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher’s disease”. *Lancet*. 372 (9645): 1263–71.
- 123 - Grabowski GA, Andria G, Baldellou A et al. (2004) Pediatric non- neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 163:58 - 66
- 124 - Gregory, SG; Barlow, KF; McLay, KE; Kaul, R; Swarbreck, D; Dunham, A; Scott, CE; Howe, KL et al. (2006). «The DNA sequence and biological annotation of human chromosome 1». *Nature* .441 (7091): 315–21. Bibcode:2006Natur.441..315G. doi:10.1038/nature04727. PMID 16710414.

- 125 - Guevara- Aguirre J, Rosenbloom AL. Obesity, diabetes and cancer: insight into the relationship from a cohort with growth hormone receptor deficiency. *Diabetologia*. 2015 Jan;58(1):37 - 42. doi: 10.1007/s00125 - 014 - 3397 - 3.
- 126 - Guevara- Aguirre, J; Balasubramanian, P; Guevara- Aguirre, M; Wei, M; Madia, F; Cheng, CW; Hwang, D; Martin- Montalvo, A; Saavedra, J (2011). "Growth Hormone Receptor Deficiency Is Associated with a Major Reduction in Pro- Aging Signaling, Cancer, and Diabetes in Humans". *Science Translational Medicine*. 3 (70): 70ra13. PMC 3357623 . PMID 21325617. doi:10.1126/scitranslmed.3001845.
- 127 - H. Bruce Ostler (2004). *Diseases of the eye and skin: a color atlas*. Lippincott Williams & Wilkins. p. 72. ISBN 978 - 0- 7817 - 4999 - 2.
- 128 - HALDEMAN- ENGLERT, Chad. Trisomy 13 [online]. [cit. 2010 - 10-26]. <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001660.htm>
- 129 - Hartwell, Leland; Hood, Leroy; Goldberg, Michael; Reynolds, Ann; Silver, Lee (2011). *Genetics From Genes to Genomes*, 4e. New York: McGraw- Hill. pp. 443, 454. ISBN 9780073525266.
- 130- Harzer K, Rolfs A, Bauer P et al. (2003) Niemann- Pick disease type A and B are clinically but also enzymatically heterogeneous: pitfall in the laboratory diagnosis of sphingomyelinase deficiency associated with the mutation Q292 K. *Neuropediatrics* 34:301 - 306.
- 131 - Hasi- Zogaj M, Sebold C, Heard P, Carter E, Soileau B, Hill A, Rupert D, Perry B, Atkinson S, O'Donnell L, Gelfond J, Lancaster J,

- Fox PT, Hale DE, Cody JD (2015). "A review of 18p deletions". *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 169 (3): 251–64.
- 132 - Hauser AC, Lorenz M, Sunder- Plassmann G.(2004 Jun) The expanding clinical spectrum of Anderson- Fabry disease: a challenge to diagnosis in the novel era of enzyme replacement therapy. *J Intern Med.*255(6):629 - 36.
- 133 - Health Care: The World's Most Expensive Drugs, Matthew Herper, *Forbes*, Feb. 22, 2010
- 134 - Hemifacial Microsomia. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). October 27, 2014; <http://omim.org/entry/164210>.
- 135 - Hennekam RCM, Baselier JCA, Beyaert E et al.(1992) Psychological and speech studies in Rubinstein–Taybi syndrome. *Am J Ment Retard* .96: 645–660.
- 136 - Hennekam RCM, Stevens CA, Van De Kamp JJP(1990) Etiology and recurrence risk in Rubinstein- Taybi syndrome. *Am J Med Genet (Suppl)* 6:56–64.
- 137 - Hershey, AD; Chase, M (1952). "Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage". *The Journal of General Physiology* 36 (1): 39–56.doi:10.1085/jgp.36.1.39. PMC 2147348. PMID 12981234.
- 138 - Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet* 2012; 379:373.
- 139 - Hirschhorn K, Cooper HL, Firschein IL (1961). "Deletion of short arms of chromosome 4 - 5 in a child with defects of midline fusion". *Humangenetik.* 1 (5): 479–82.

- 140- Hoffmann, Bjoern; Beck, Michael; Sunder- Plassmann, Gere; Borsini, Walter; Ricci, Roberta; Mehta, Atul (2007). «Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy—a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey». *The Clinical Journal of Pain*. 23 (6): 535–542.
 - 141 - Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F (1993). «Prader- Willi syndrome: consensus diagnostic criteria». *Pediatrics*. 91 (2): 398–402.
 - 142 - Howard G. WORTHEN; Robert A. GOOD (1958). “The de Toni-Fanconi Syndrome with Cystinosis”. *Am J Dis Child*. 95 (6): 653–688.
 - 143 - Huck JH, Verhoeven NM, Struys EA et al. (2004) Ribose-5-phosphate isomerase deficiency: new inborn error in the pentos phosphate pathway associated with a slowly progressive leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 74:745 - 751
 - 144 - Huster D. (2010) Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24:531.
 - 145 - Hwu WL, Okuyama T, But WM, Estrada S, Gu X, Hui J, et al. (2012 Sep) Current diagnosis and management of mucopolysaccharidosis VI in the Asia-Pacific region. *Mol Genet Metab*. 107(1 - 2):136 - 44.
 - 146 - Imes, DL; Geary, LA; Grahn, RA; Lyons, LA (2006). “Albinism in the domestic cat (*Felis catus*) is associated with a tyrosinase (TYR) mutation”. *Animal genetics* 37 (2): 175–8. doi:10.1111/j.1365 - 2052.2005.01409.x. PMC 1464423. PMID 16573534.
- Inherit Metab Dis 30:654 - 663.

- 147 - Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M, et al.(2004) Serum transaminases in children with Wilson's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*39:331.
- 148 - Jack E. Staub (1994). *Crossover: Concepts and Applications in Genetics, Evolution, and Breeding*. University of Wisconsin Press. p55. ISBN 978 - 0- 299 - 13564 - 5.
- 149 - Jaenisch, R; Bird, A (2003). «Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals». *Nature Genetics*. 33 Suppl (3s): 245–54. doi:10.1038/ng1089. PMID 12610534.
- 150- James WD, Elston DM, Berger TG, Andrews GC (2006). *Andrews' Diseases of the Skin: clinical Dermatology*. Saunders Elsevier. p. 536.
- 151 - James, William D.; Berger, Timothy G.; et al. (2006). *Andrews' Diseases of the Skin: clinical Dermatology*. Saunders Elsevier. p. 536
- 152 - James, William D.; Berger, Timothy G.; et al. (2006). *Andrews' Diseases of the Skin: clinical Dermatology*. Saunders Elsevier.
- 153 - James, William; Berger, Timothy; Elston, Dirk (2005). *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology* (ed:10th.). Saunders. p. 575.
- 154 - Johnson, Liane B.; Comeau, Michel; Clarke, Kevin D. (2001). «Hyperacusis in Williams Syndrome». *The Journal of Otolaryngology*. 30 (2): 90–2
- 155 - Jones KL, ed. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Co: 1997:314.

- 156 - Jones KL, ed. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 4th ed. WB Saunders Company. Philadelphia, PA; 1998:634.
- 157 - Judson, Horace (1979). The Eighth Day of Creation: Makers of the Revolution in Biology. Cold Spring Harbor Laboratory Press.p:169 - 51. ISBN 0- 87969 - 477 - 7.
- 158 - Kalatzis, V; Cherqui S; Jean G; Cordier B; Cochat P; Broyer M; Antignac C (October 2001). "Characterization of a putative founder mutation that accounts for the high incidence of cystinosis in Brittany". J Am Soc Nephrol. 12 (10): 2170–2174.
- 159 - Kallen, B; Castilla, E E; Lancaster, P A; Mutchinick, O; Knudsen, L B; Martinez- Frias, M L; Mastroiacovo, P; Robert, E (1992). "The cyclops and the mermaid: An epidemiological study of two types of rare malformation". Journal of Medical Genetics. 29 (1): 30–5.
- 160- Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM, Chao G, Gerfen J, Hutchinson A, Hardikar W, Hirschfield G, Jara P, Krantz ID, Lapunzina P, Leonard L, Ling S, Ng VL, Hoang PL, Piccoli DA, Spinner NB (February 2012). "NOTCH2 mutations in Alagille syndrome". J. Med. Genet. 49 (2): 138–44.
- 161 - Kantaputra PN, Kayserili H, Güven Y, Kantaputra W, Balci MC, Tanpaiboon P, et al.(2014 Mar) Oral manifestations of 17 patients affected with mucopolysaccharidosis type VI. J Inherit Metab Dis. 37(2):263 - 8.
- 162 - Karikkineth, A. C.; Scheibye- Knudsen, M.; Fivenson, E.; Croteau, D. L.; Bohr, V. A. (2016). "Cockayne syndrome: Clinical features, model systems and pathways". Ageing Research Reviews. 33: 3–17.

- 163 - Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*. 2008 May 27; 117(21):2802 - 13.
- 164 - Kishnani P, Corzo D, Nicolino M et al. (2007) Recombinant human acid α -glucosidase: major clinical benefits in patients with infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 68:99 - 109
- 165 - Kishnani PS, Austin SL, Arn P et al. (2010) Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Gene Med* 446 - 463
- 166 - Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND et al. (2009) Early treatment with α -glucosidase alfa prolongs long- term survival in infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 66:329 - 335
- 167 - Kishnani, Priya S.; Austin, Stephanie L.; Abdenur, Jose E.; Arn, Pamela; Bali, Deeksha S.; Boney, Anne; Chung, Wendy K.; Dagli, Aditi I.; Dale, David; Koeberl, Dwight; Somers, Michael J. (November 2014). "Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics". *Genetics in Medicine*. 16 (11): e1. doi:10.1038/gim.2014.128
- 168 - Kleta R, Kaskel F, Dohil R, Goodyer P, Guay- Woodford LM, Harms E, Ingelfinger JR, Koch VH, Langman CB, Leonard MB, Mannon RB, Sarwal M, Schneider JA, Skovby F, Sonies BC, Thoene JG, Trauner DA, Gahl WA;(2005 Apr) NIH Office of Rare Diseases. First NIH/Office of Rare Diseases Conference on Cystinosis: past, present, and future. *Pediatr Nephrol*. 20(4):452 - 4.
- 169 - Koenning, M.; Jackson, S.; Hay, C. M.; Faux, C.; Kilpatrick, T. J.; Willingham, M.; Emery, B. (2012). "Myelin Gene Regulatory Factor is Required for Maintenance of Myelin and Mature Oligodendrocyte

Identity in the Adult CNS". *Journal of Neuroscience*. 32 (36): 12528–12542.

- 170- Koenning, M.; Jackson, S.; Hay, C. M.; Faux, C.; Kilpatrick, T. J.; Willingham, M.; Emery, B. (2012). "Myelin Gene Regulatory Factor is Required for Maintenance of Myelin and Mature Oligodendrocyte Identity in the Adult CNS". *Journal of Neuroscience*. 32 (36): 12528–12542.
- 171 - Kohler, M.; Blair, E.; Risby, P.; Nickol, A. H.; Wordsworth, P.; Forfar, C.; Stradling, J. R. (2009 - 02 - 01). "The prevalence of obstructive sleep apnoea and its association with aortic dilatation in Marfan's syndrome". *Thorax*. 64 (2): 162–166.
- 172 - Kohlmeier L, Gasner C, Bachrach LK, Marcus R (1995). "The bone mineral status of patients with Marfan syndrome". *Journal of Bone and Mineral Research*. 10 (10): 1550–5.
- 173 - Kokavec, R (September 2006). "Goldenhar syndrome with various clinical manifestations". *The Cleft Palate- Craniofacial Journal*. 43 (5): 628–34.
- 174 - Kumar A, Bachhawat AK. A futile cycle, formed between two ATP- dependent γ - glutamyl cycle enzymes, γ - glutamyl cysteine synthetase and 5 - oxoprolinase: the cause of cellular ATP depletion in nephrotic cystinosis?; *J Biosci* 2010;35:21–25.
- 175 - Labrune, P.; Trioche, P.; Duvaltier, I.; Chevalier, P.; Odièvre, M. (March 1997). "Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature". *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 24 (3): 276–279. doi:10.1097/00005176 - 199703000- 00008.

- 176 - Laforêt P, Petiot P, Nicolino M et al. (2008) Dilatative arteriopathy and basilar artery dolichoectasia complicating late- onset Pompe disease. *Neurology* 70:2063 - 2066
- 177 - Laron Z (2004). "Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958–2003". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(3): 1031–44.
- 178 - Laron Z, Ginsberg S, Lilos P, Arbiv M, Vaisman N (2006). "Body composition in untreated adult patients with Laron syndrome (primary GH insensitivity)". *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 65 (1): 114–7.
- 179 - Laron Z, Ginsberg S, Lilos P, Arbiv M, Vaisman N (2006). "Body composition in untreated adult patients with Laron syndrome (primary GH insensitivity)". *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 65 (1): 114–7. PMID 16817829. doi:10.1111/j.1365 - 2265.2006.02558.x.
- 180- Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S (1966). "Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone—a new inborn error of metabolism?". *Isr. J. Med. Sci.* 2 (2): 152–5.
- 181 - Laron Z. "Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958–2003". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2004) 89 (3): 1031–44. PMID 15001582. doi:10.1210/jc.2003 - 031033.
- 182 - Lashkari, A.; Smith, A. K.; Graham, J. M. (1999). "Williams-Beuren Syndrome: An Update and Review for the Primary Physician". *Clinical Pediatrics*. 38 (4): 189–208.
- 183 - Laugel V. Cockayne Syndrome. 2000 Dec 28 [updated 2012 Jun 14]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A,

Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 - 2017.

- 184 - Leung TN; Lau TK; Chung TKh (April 2005). “Thalassaemia screening in pregnancy”. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 17 (2): 129–34.
- 185 - Litjens T, Hopwood JJ.(2001 Oct) Mucopolysaccharidosis type VI: Structural and clinical implications of mutations in N-acetylgalactosamine- 4 - sulfatase. *Hum Mutat*. 18(4):282 - 95.
- 186 - Litwin T, Gromadzka G, Członkowska A.(2012) Gender differences in Wilson’s disease. *J Neurol Sci*.312:31.
- 187 - Liu, B.; Turley, S. D.; Burns, D. K.; Miller, A. M.; Repa, J. J.; Dietschy, J. M. (2009). “Reversal of defective lysosomal transport in NPC disease ameliorates liver dysfunction and neurodegeneration in the npc1 - /- mouse”. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 106 (7): 2377–2382.
- 188 - Lodish et al. (2000), Chapter 7: 7.1. DNA Cloning with Plasmid Vectors.
- 189 - Loeys, BL; Dietz, HC; Braverman, AC; Callewaert, BL; De Backer, J; Devereux, RB; Hilhorst-Hofstee, Y; Jondeau, G; Faivre, L; Milewicz, DM; Pyeritz, RE; Sponseller, PD; Wordsworth, P; De Paepe, AM (2010). “The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome” (PDF). *Journal of Medical Genetics*. 47 (7): 476–485.
- 190- Lorincz MT (2010). “Neurologic Wilson’s disease” (PDF). *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1184: 173–87.

- 191 - Luke, A; Guo, X; Adeyemo, AA; Wilks, R; Forrester, T; Lowe Jr, W; Comuzzie, AG; Martin, LJ; Zhu, X; Rotimi, CN; Cooper, RS (2001). «Heritability of obesity- related traits among Nigerians, Jamaicans and US black people». International journal of obesity and related metabolic disorders 25 (7): 1034–41. doi:10.1038/sj.ijo. 0801650. PMID 11443503.
- 192 - Lynn, D. Joanne; Newton, Herbert B.; Rae- Grant, Alexander (2004). The 5 - minute Neurology Consult. Lippincott Williams & Wilkins. p. 442. ISBN 9780683307238.
- 193 - M. Goldenhar. Associations malformatives de l’oeil et de l’oreille, en particulier le syndrome dermoïde epibulbaire- appendices auriculaires- fistula auris congenita et ses relations avec la dysostose mandibulo- faciale. Journal de génétique humaine, Genève, 1952, 1: 243 - 282.
- 194 - M. Goldenhar.(1952) Associations malformatives de l’oeil et de l’oreille, en particulier le syndrome dermoïde epibulbaire- appendices auriculaires- fistula auris congenita et ses relations avec la dysostose mandibulo- faciale. Journal de génétique humaine, Genève, 1: 243 - 282.
- 195 - Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F.(2004) Recessively inherited coagulation disorders. Blood.104(5):1243–1252.
- 196 - Marchesoni, Cintia L.; Roa, Norma; Pardal, Ana María; Neumann, Pablo; Cáceres, Guillermo; Martínez, Pablo; Kisinovsky, Isaac; Bianchi, Silvia; Tarabuso, Ana Lía; Reisin, Ricardo C. (May 2010). «Misdiagnosis in Fabry disease». The Journal of Pediatrics. 156 (5): 828–31.
- 197 - Marks, Dawn B.; Swanson, Todd; Sandra I Kim; Marc Glucksman (2007). Biochemistry and molecular biology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

- 198 - Marks, Dawn B.; Swanson, Todd; Sandra I Kim; Marc Glucksman (2007). *Biochemistry and molecular biology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- 199 - Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayés de Luna A, Corrado D, Crosson JE, Deal BJ, Driscoll DJ, Estes NA, Araújo CG, Liang DH, Mitten MJ, Myerburg RJ, Pelliccia A, Thompson PD, Towbin JA, Van Camp SP (8 June 2004). “AHA Scientific Statement: Recommendations for Physical Activity and Recreational Sports Participation for Young Patients With Genetic Cardiovascular Diseases”. *Circulation*. 109 (22): 2807–2816.
- 200- Martens, Marilee A.; Wilson, Sarah J.; Reutens, David C. (2008). “Research Review: Williams syndrome: A critical review of the cognitive, behavioral, and neuroanatomical phenotype”. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 49 (6): 576–608.
- 201 - Mašek, Jan; Andersson, Emma R. (2017-05-15). “The developmental biology of genetic Notch disorders”. *Development*. 144 (10): 1743–1763.
- 202 - Mayeux, R (2005). “Mapping the new frontier: complex genetic disorders”. *The Journal of Clinical Investigation* 115 (6): 1404–7. doi:10.1172/JCI25421.PMC 1137013. PMID 15931374.
- 203 - McDonald- McGinn DM, Gripp KW, Kirschner RE, Maisenbacher MK, Hustead V, Schauer GM, Keppler- Noreuil KM, Cipraro KL, Pasquariello P Jr, LaRossa D, Bartlett SP, Whitaker LA, Zackai EH. Craniosynostosis: another feature of the 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005 Aug 1;136A(4):358 - 62.

- 204 - McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R et al. (2008) A prospective, cross- sectional survey study of the natural history of Niemann- Pick disease type B. *Pediatrics* 122:e341 - e349
- 205 - McMahon, Robert J. (2002). «Biotin in metabolism and molecular biology». *Annual Review of Nutrition*. 22:221–39. PMID 12055344. doi:10.1146/annurev.nutr.22.121101.112819.
- 206 - McNeill A, Duran R, Hughes DA, Mehta A, Schapira AH (August 2012). “A clinical and family history study of Parkinson’s disease in heterozygous glucocerebrosidase mutation carriers”. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 83 (8): 853–4.
- 207 - McVoy, Julie R. Secor; Levy, Harvey L.; Lawler, Michael; Schmidt, Michael A.; Ebers, Douglas D.; Hart, Suzanne; Pettit, Denise Dove; Blitzer, Miriam G.; Wolf, Barry (1990). “Partial biotinidase deficiency: Clinical and biochemical features”. *The Journal of Pediatrics*. 116 (1): 78–83.
- 208 - McVoy, Julie R. Secor; Levy, Harvey L.; Lawler, Michael; Schmidt, Michael A.; Ebers, Douglas D.; Hart, Suzanne; Pettit, Denise Dove; Blitzer, Miriam G.; Wolf, Barry (1990). «Partial biotinidase deficiency: Clinical and biochemical features». *The Journal of Pediatrics*. 116 (1): 78–83. PMID 2295967. doi:10.1016/S0022 - 3476(05)81649 - X.
- 209 - Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF.(1999 Jan) Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 281(3):249 - 54.
- 210 - Menart C, Sprunck N, Duhaut P, et al.(1998) Recurrent spontaneous intracerebral hematoma in a patient with afibrinogenemia. *Thromb Haemost*. 79(1):241–242.

- 211 - Mervis CB, Becerra AM. Language and communicative development in Williams syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13(1):3 - 15.
- 212 - Meyer- Lindenberg A, Mervis CB, Berman KF. Neural mechanisms in Williams syndrome: a unique window to genetic influences on cognition and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2006 May;7(5):380- 93. Review
- 213 - Mike Calver; Alan Lymbery; Jennifer McComb; Mike Bamford (2009). *Environmental Biology.* Cambridge University Press. p118. ISBN 978 - 0- 521 - 67982 - 4.
- 214 - - Montero C, Nicholls RD, Francke U (2005). «Lack of Pwcr1/MBII- 85 snoRNA is critical for neonatal lethality in Prader- Willi syndrome mouse models». *Mamm Genome.* 16 (6): 424–31.
- 215 - Moore, John A. (1983). «Thomas Hunt Morgan—The Geneticist». *Integrative and Comparative Biology* 23 (4): 855. doi:10.1093/icb/23.4.855.
- 216 - Mormoi T, Sano H, Yamanaka C, Sasaki H, Mikawa H (1992) Glycogen storage disease type III with muscle involvement: reappraisal of phenotypic variability and prognosis. *Am J Med Genet* 42:696 - 699
- 217 - Möslinger, Dorothea; Mühl, Adolf; Suormala, Terttu; Baumgartner, Regula; Stöckler- Ipsiroglu, Sylvia (2003). “Molecular characterisation and neuropsychological outcome of 21 patients with profound biotinidase deficiency detected by newborn screening and family studies”. *European Journal of Pediatrics.* 162: S46–9.

- 218 - Motokura T, Bloom T, Kim HG, et al. (April 1991). "A novel cyclin encoded by a bcl1 - linked candidate oncogene". *Nature*. 350 (6318): 512–5.
- 219 - Mulliez, SM; Vantilborgh, A; Devreese, KM (June 2014). "Acquired hemophilia: a case report and review of the literature". *International Journal of Laboratory Hematology*. 36 (3): 398–407.
- 220- Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with β thalassemia intermedia. *Haematologica* 2011; 96:1605.
- 221 - Myerowitz R (1997). "Tay–Sachs disease- causing mutations and neutral polymorphisms in the Hex A gene". *Human Mutation*. 9 (3): 195–208.
- 222 - Myerowitz R, Costigan FC (15 December 1988). "The major defect in Ashkenazi Jews with Tay–Sachs disease is an insertion in the gene for the alpha- chain of beta- hexosaminidase". *Journal of Biological Chemistry*. 263 (35): 18587–18589
- 223 - National Organization for Rare Disorders. [26 January 2006]. <http://www.rarediseases.org/search/rdblist.html>.
- 224 - Neerman- Arbez M, de Moerloose P, Casini A (2016). "Laboratory and Genetic Investigation of Mutations Accounting for Congenital Fibrinogen Disorders". *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 42 (4): 356–65.
- 225 - Neerman- Arbez M, de Moerloose P, Casini A (2016). "Laboratory and Genetic Investigation of Mutations Accounting for Congenital Fibrinogen Disorders". *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 42 (4): 356–65.

- 226 - Nelson J (December 1997). "Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland". *Hum. Genet.* 101 (3): 355–8.
- 227 - Nelson, Katherine E.; Rosella, Laura C.; Mahant, Sanjay; Guttmann, Astrid (2016). "Survival and Surgical Interventions for Children With Trisomy 13 and 18". *JAMA*. 316 (4): 420–8.
- 228 - Nesterova G, Gahl W.(2008 Jun) Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol.* 23(6):863 - 78.
- 229 - Niemann, A. (1914). "Ein unbekanntes Krankheitsbild" [An unknown disease picture]. *Jahrbuch für Kinderheilkunde. Neue Folge* (in German). 79: 1–10.
- 230- O'Connor, Clare(2008). "Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)". *Nature Education.*1(1):171 -
- 231 - Oda T, Elkahoul AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, Piccoli DA, Meltzer PS, Spinner NB, Collins FS, Chandrasekharappa SC (July 1997). "Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome". *Nat. Genet.* 16 (3): 235–42
- 232 - Onyeije, Chukwuma; Sherer, David; Handwerker, Sara; Shah, Leena (2008). "Prenatal Diagnosis of Sirenomelia with Bilateral Hydrocephalus: Report of a Previously Undocumented form of VACTERL-H Association". *American Journal of Perinatology.* 15 (3): 193–7.
- 233 - Onyeije, Chukwuma; Sherer, David; Handwerker, Sara; Shah, Leena (2008). «Prenatal Diagnosis of Sirenomelia with Bilateral Hydrocephalus: Report of a Previously Undocumented form of

- VACTERL-H Association». *American Journal of Perinatology*. 15(3): 193–7.
- 234 - Packham EA, Brook JD (April 2003). “T-box genes in human disorders”. *Hum. Mol. Genet.* 12 Spec No 1 (90001): R37–44.
- 235 - Patau K, Smith DW, Therman E, Inhorn SL, Wagner HP (1960). “Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome”. *Lancet*. 1 (7128): 790–3.
- patients with rare inherited coagulation disorders. *Blood Transfus.* 6(Suppl 2):s39–s44.
- 236 - Pearson, H (2006). «Genetics: what is a gene?». *Nature*. 441 (7092): 398–401. Bibcode:2006Natur.441..398P. doi:10.1038/441398a. PMID 16724031.
- 237 - Perrot, Andreas; Osterziel, Karl Josef; Beck, Michael; Dietz, Rainer; Kampmann, Christoph (1 November 2002). “Fabry Disease: Focus on Cardiac Manifestations and Molecular Mechanisms”. *Herz*. 27 (7): 699–702.
- 238 - Persson C, Niklasson L, Oskarsdóttir S, Johansson S, Jönsson R, Söderpalm E (2006). “Language skills in 5 - 8 - year- old children with 22q11 deletion syndrome”. *Int J Lang Commun Disord*. 41 (3): 313–33.
- 239 - Peter J. Russel; *Essential Genetics* 2003.
- 240- Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG, et al. (1995) Rubinstein- Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co- activator CBP. *Nature* 376:348–351.

- 241 - Petrij, F; Dauwerse, HG; Blough, RI; Giles, RH; van der Smagt, JJ; Wallerstein, R; Maaswinkel- Mooy, PD; van Karnebeek, CD; van Ommen, GJ; van Haeringen, A; Rubinstein, JH; Saal, HM; Hennekam, RC; Peters, DJ; Breuning, MH (March 2000). "Diagnostic analysis of the Rubinstein- Taybi syndrome: five cosmids should be used for microdeletion detection and low number of protein truncating mutations". *Journal of Medical Genetics*. 37 (3): 168–76.
- 242 - Piazza AJ, Blackston D, Sola A. A case of Adams- Oliver syndrome with associated brain and pulmonary involvement: further evidence of vascular pathology? *Am J Med Genet*. 2004;130A:172 - 5.
- 243 - Pool, Judith G.; Hershgold, Edwabd J.; Pappenhagen, Albert R. (July 1964). "High- potency Antihæmophilic Factor Concentrate prepared from Cryoglobulin Precipitate". *Nature*. 203 (4942): 312.
- 244 - Prescott, L (1993). *Microbiology*. Wm. C. Brown Publishers. ISBN 0-697 - 01372 - 3.
- presentations and complications". *British Journal of Haematology*. 165 (4): 427–40.
- 245 - Putko, Brendan N.; Wen, Kevin; Thompson, Richard B.; Mullen, John; Shanks, Miriam; Yogasundaram, Haran; Sergi, Consolato; Oudit, Gavin Y. (March 2015). "Anderson- Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment". *Heart Failure Reviews*. 20 (2): 179–191.
- 246 - Rapini RP, Bologna JL, Jorizzo JL (2007). *Dermatology: 2 - Volume Set*. St. Louis: Mosby. pp. 892, 894. ISBN 978 - 1 - 4160- 2999 - 1.
- 247 - Rare Diseases". *Siope.Eu*. 9 June 2009. Archived from the original on 3 December 2012. Retrieved 24 September 2012.

- 248 - Rare Diseases: Understanding This Public Health Priority” (PDF). European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS). November 2005. Retrieved 16 May 2009.
- 249 - Reprint: Avery, OT; MacLeod, CM; McCarty, M (1979).”Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Inductions of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III”. The Journal of experimental medicine 149 (2): 297–326. doi:10.1084/jem.149.2.297. PMC 2184805. PMID 33226.
- 250- Riccio, Cynthia A.; Sullivan, Jeremy R.; Cohen, Morris J. (2010). Neuropsychological Assessment and Intervention for Childhood and Adolescent Disorders. John Wiley & Sons. p. 400.
- 251 - Riordan SM, Williams R.(2001) The Wilson’s disease gene and phenotypic diversity. J Hepatol.34:165.
- 252 - Robertson WRB. Chromosome studies. I. Taxonomic relationships shown in the chromosomes of Tettigidae and Acrididae. V-shaped chromosomes and their significance in Acrididae, Locustidae and Gryllidae: chromosome and variation. J Morph 1916;27:179 - 331.
- 253 - Rosebush PI, MacQueen GM, Clarke JT, Callahan JW, Strasberg PM, Mazurek MF (1995). “Late- onset Tay–Sachs disease presenting as catatonic schizophrenia: Diagnostic and treatment issues”. Journal of Clinical Psychiatry. 56 (8): 347–53.
- 254 - Rosenthal, David (1964). The Genain quadruplets: a case study and theoretical analysis of heredity and environment in schizophrenia. New York: Basic Books.

- 255 - Rubinstein JH, Taybi H (June 1963). "Broad thumbs and toes and facial abnormalities. A possible mental retardation syndrome". *Am. J. Dis. Child.* 105 (6): 588–608.
- 256 - Runte M, Varon R, Horn D, Horsthemke B, Buiting K (2005). «Exclusion of the C/D box snoRNA gene cluster HBII- 52 from a major role in Prader- Willi syndrome.». *Hum Genet.* 116 (3): 228–30.
- 257 - Sahoo T, del Gaudio D, German JR, Shinawi M, Peters SU, Person RE, Garnica A, Cheung SW, Beaudet AL (2008). "Prader- Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII- 85 C/D box small nucleolar RNA cluster.". *Nat Genet.* 40 (6): 719–21.
- 258 - Sahotra Sarkar (1998). *Genetics and Reductionism.* Cambridge University Press.p140. ISBN 978 - 0- 521 - 63713 - 8.
- 259 - Saiki, RK; Scharf, S; Faloona, F; Mullis, KB; Horn, GT; Erlich, HA; Arnheim, N (1985). «Enzymatic amplification of beta- globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia». *Science* 230 (4732): 1350–4.Bibcode: 1985Sci...230.1350S. doi:10.1126/science.2999980. PMID 2999980.
- 260- Samavat A, Modell B (November 2004). "Iranian national thalassaemia screening programme". *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 329 (7475): 1134–7.
- 261 - Sanger, F; Nicklen, S; Coulson, AR (1977). "DNA sequencing with chain- terminating inhibitors". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 74 (12): 5463–7. Bibcode: 1977PNAS...74.5463S.doi:10.1073/pnas.74.12.5463. PM C 431765. PMID 271968.

- 262 - Sawyer, SA; Parsch, J; Zhang, Z; Hartl, DL (2007). "Prevalence of positive selection among nearly neutral amino acid replacements in *Drosophila*". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (16): 6504–10. Bibcode:2007PNAS..104.6504S. doi:10.1073/pnas.0701572104.PMC 1871816. PMID 17409186.
- 263 - Schiffmann, Raphael; Kopp, Jeffrey B.; Austin, Howard A.; Sabnis, Sharda; Moore, David F.; Weibel, Thais; Balow, James E.; Brady, Roscoe O. (June 2001). "Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial". *JAMA*. 285 (21): 2743–2749.
- 264 - Schuchman EH (2007) The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase- deficient Niemann- Pick disease. *J*
- 265 - Schuchman, Edward H.; Wasserstein, Melissa P. (2015). "Types a and B Niemann- Pick disease". *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 29 (2): 237–247.
- 266 - Servais A, Morinière V, Grünfeld JP, Noël LH, Goujon JM, Chadeaux-Vekemans B, Antignac C.(2008 Jan) Late- onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol*. 3(1):27 - 35.
- 267 - Service, RF (2006). «Gene sequencing. The race for the \$1000 genome». *Science* 311 (5767): 1544–6. doi:10.1126/science.311.5767.1544. PMID 1654343.
- 268 - Shaheen, Ranad; Faqeih, Eissa; Sunker, Asma; Morsy, Heba; Al-Sheddi, Tarfa; Shamseldin, Hanan E.; Adly, Nouran; Hashem, Mais; Alkuraya, Fowzan S. (2011 - 08 - 12). "Recessive mutations in

- DOCK6, encoding the guanidine nucleotide exchange factor DOCK6, lead to abnormal actin cytoskeleton organization and Adams- Oliver syndrome”. American Journal of Human Genetics. 89 (2): 328–333.
- 269 - Shevah O, Kornreich L, Galatzer A, Laron Z (2005). “The intellectual capacity of patients with Laron syndrome (LS) differs with various molecular defects of the growth hormone receptor gene. Correlation with CNS abnormalities”. Horm. Metab. Res. 37 (12): 757–60.
- 270- Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, Sidoti EJ, Berkman MD, Argamaso RV, Young D (January 1978). “A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo- cardio- facial syndrome”. Cleft Palate J. 15 (1): 56–62.
- 271 - Sivri HS, Genç GA, Tokatli A, Dursun A, Coskun T, Aydin HI, Sennaroglu L, Belgin E, Jensen K, Wolf B.(2007 Aug) Hearing loss in biotinidase deficiency: genotype- phenotype correlation. J Pediatr. 2007 Apr; 150(4):439 - 42. Erratum in: J Pediatr. 151(2):222.
- 272 - Sokol, R. J.; Heubi, J. E.; Balistreri, W. F. (1983). “Intrahepatic “cholestasis facies”: is it specific for Alagille syndrome?”. Journal of Pediatrics. 103 (2): 205–208.
- 273 - South ST, Hannes F, Fisch GS, Vermeesch JR, Zollino M.(2008 Nov) Pathogenic significance of deletions distal to the currently described Wolf- Hirschhorn syndrome critical regions on 4p16.3. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 15;148C(4):270- 4.
- 274 - Specola N, Vanier MT, Goutières F, Mikol J, Aicardi J (1 January 1990). “The juvenile and chronic forms of GM2 gangliosidosis: clinical and enzymatic heterogeneity”. Neurology. 40 (1): 145–150.

- 275 - Stanley A. Rice (2009). Encyclopedia of Evolution. Infobase Publishing.p134. ISBN 978 - 1 - 4381 - 1005 - 9.
- 276 - Strachan T, Read AP (1999). Human Molecular Genetics 2 (ed:2nd). John Wiley & Sons Inc. Chapter 18: Cancer Genetics.
- 277 - Sturtevant AH (1913). "The linear arrangement of six sex- linked factors in Drosophila, as shown by their mode of association". Journal of Experimental Biology 14: 43–59. doi:10.1002/jez.1400140104.
- 278 - Taine L, Goizet C, Wen ZQ, Chateil JF, Battin J, Saura R, Lacombe D: (1997) 18p monosomy with midline defects and a de novo satellite identified by FISH. Ann Genet. 40: 158 - 163.
- 279 - Tassiopoulos S; Deftereos, Spyros; Konstantopoulos, Kostas; Farmakis, Dimitris; Tsironi, Maria; Kyriakidis, Michalis; Aessopos, Athanassios (2005). "Does heterozygous beta- thalassemia confer a protection against coronary artery disease?". Annals of the New York Academy of Sciences. 1054: 467–70.
- 280- Tessitore A, Pirozzi M, Auricchio A.(2009 Jun) Abnormal autophagy, ubiquitination, inflammation and apoptosis are dependent upon lysosomal storage and are useful biomarkers of mucopolysaccharidosis VI. Pathogenetics. 16;2(1):4.
- 281 - Thalji, N; Camire, RM (September 2013). "Parahemophilia: new insights into factor v deficiency". Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 39 (6): 607–12.
- 282 - The National MPS Society in the US, combating MPS and ML (mucopolysaccharidosis) BioMarin Pharmaceuticals Publicly traded company involved in providing enzyme treatment for MPS.MPS Australia

The Australian MPS Society is a nonprofit organisation formed by parents, relatives and friends of those suffering from MPS. Hong Kong Mucopolysaccharidoses & Rare Genetic Diseases Mutual Aid Group.

- 283 - The Use of Model Organisms in Instruction”. University of Wisconsin: Wisconsin Outreach Research Modules. March 2008.
- 284 - Thomas AS, Mehta A, Hughes DA (May 2014). “Gaucher disease: haematological.
- 285 - Touliatou V, Fryssira H, Mavrou A, Kanavakis E, Kitsiou- Tzeli S (2006). “Clinical manifestations in 17 Greek patients with Goldenhar syndrome”. Genet. Couns. 17 (3): 359–70.
- 286 - Tsilou E, Zhou M, Gahl W, Sieving PC, Chan CC.(2007 Jan-Feb) Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. Surv Ophthalmol. 52(1):97 - 105.
- 287 - Turnpenny, P.D. and Ellard, S. Emery’s Elements of Medical Genetics. 2017 (ed:15th). Elsevier Limited.
- 288 - Uchida IA, McRae KN, Ray M:(1965) Familial short arm deficiency of chromosome 18 concomitant with arhinencephaly and alopecia congenita. Am J Hum Genet. 17: 410 - 419.
- 289 - Vakalopoulou S, Rizopoulou D, Zafiriadou E, et al.(2006) Management of acute bleeding in a patient with congenital afibrinogenaemia. Haemophilia. 12(6):676–678.
- 290- Valenzano M, Paoletti R, Rosai A, et al. (1999) Sirenomelia. Pathological features, antenatal ultrasonographic clues, and a review of current embryogenic theories. Hum Reprod Update. 5:82 - 86.

- 291 - van den Berg HM (December 2017). "A Cure for Hemophilia within Reach". N. Engl. J. Med. 377 (26): 2592–2593.
- 292 - Vanden Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Cromme-Dijkhuis A, Van der Ploeg AT (July 2000). "Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients". Lancet. 356 (9227): 397–98.
- 293 - Van der Ploeg AT, Kroos MA, Willemsen R, Brons NH, Reuser AJ (February 1991). "Intravenous administration of phosphorylated acid alpha-glucosidase leads to uptake of enzyme in heart and skeletal muscle of mice". J. Clin. Invest. 87(2): 513–18. doi:10.1172/JCI115025.
- 294 - van Hoffen A, Natarajan AT, Mayne LV, van Zeeland AA, Mullenders LH, Venema J (1993). "Deficient repair of the transcribed strand of active genes in Cockayne's syndrome cells". Nucleic Acids Res. 21 (25): 5890–5.
- 295 - Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH et al. (2009) Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. J Inherit Metab Dis 32:660- 664.
- 296 - Verdyck, Pieter; Holder- Espinasse, Muriel; Hul, Wim Van; Wuyts, Wim (2003 - 06 - 01). "Clinical and molecular analysis of nine families with Adams- Oliver syndrome". European Journal of Human Genetics: EJHG. 11 (6): 457–463.
- 297 - Vinod V Balasa, MD (2019 - 02 - 02). "Inherited Abnormalities of Fibrinogen".
- 298 - Visser, Gepke; Rake, Jan Peter; Labrune, Philippe; Leonard, James V.; Moses, Shimon; Ullrich, Kurt; Wendel, Udo; Groenier, Klaas H.; Smit, G. Peter A. (October 2002). "Granulocyte colony- stimulating factor

in glycogen storage disease type 1b. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1". *European Journal of Pediatrics*. 161 Suppl 1: S83–87. doi:10.1007/s00431 - 002 - 1010 - 0.

- 299 - Vogiatzi, Maria G; Macklin, Eric A; Fung, Ellen B; Cheung, Angela M; Vichinsky, Elliot; Olivieri, Nancy; Kirby, Melanie; Kwiatkowski, Janet L; Cunningham, Melody; Holm, Ingrid A; Lane, Joseph; Schneider, Robert; Fleisher, Martin; Grady, Robert W; Peterson, Charles C; Giardina, Patricia J (March 2009). "Bone Disease in Thalassemia: A Frequent and Still Unresolved Problem". *Journal of Bone and Mineral Research*. 24 (3): 543–557.
- 300- Wagner KR (2007). "Enzyme replacement for infantile Pompe disease: the first step toward a cure". *Neurology*. 68 (2): 88–89. doi:10.1212/01.
- 301 - Waldek, Stephen; Patel, Manesh R.; Banikazemi, Maryam; Lemay, Roberta; Lee, Philip (November 2009). "Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry". *Genetics in Medicine*. 11 (11): 790–796.
- 302 - Walker, Julie (2007). *Tay–Sachs Disease*. The Rosen Publishing Group. p. 53.
- 303 - Wambua S; Mwangi, Tabitha W.; Kortok, Moses; Uyoga, Sophie M.; Macharia, Alex W.; Mwacharo, Jedidah K.; Weatherall, David J.; Snow, Robert W.; Marsh, Kevin; Williams, Thomas N. (May 2006). "The Effect of α +- Thalassemia on the Incidence of Malaria and Other Diseases in Children Living on the Coast of Kenya". *PLoS Medicine*. 3 (5): e158.

- 304 - Wamelink, M. M.; Grüning, N. M.; Jansen, E. E.; Bluemlein, K.; Lehrach, H.; Jakobs, C.; Ralser, M. (2010). "The difference between rare and exceptionally rare: molecular characterization of ribose 5 - phosphate isomerase deficiency". J. Mol. Med.88 (9): 931–39. doi:10.1007/s00109 - 010 - 0634 - 1
- 305 - Watson, J. D.; Crick, FH (1953). "Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid". Nature 171 (4361): 9647. Bibcode: 1953Natur. 171.964W. doi:10.1038/171964b0. PM ID 13063483.
- 306 - Watson, J. D.; Crick, FH (1953). "Molecular Structure of Nucleic Acids:A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid". Nature 171 (4356): 737–8. Bibcode: 1953Natur. 171..737W. doi:10.1038/171737a0. PM ID 13054692.
- 307 - Weber, Peter; Scholl, Sabine; Baumgartner, E Regula (2007). «Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening». Developmental Medicine & Child Neurology. 46 (7): 481–4. PMID 15230462. doi:10.1111/j.1469 - 8749.2004.tb00509.x.
- 308 - Weidenheim KM, Dickson DW, Rapin I. (2009 Sep) Neuropathology of Cockayne syndrome: Evidence for impaired development, premature aging, and neurodegeneration. Mech Ageing Dev. 130(9):619 - 36.
- 309 - Wenstrup RJ, Roca- Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B (2002) Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. Br J Radiol 75 [Suppl1]A2 - 12.

- 310 - Wester U, Bondeson ML, Edeby C, Anneren G: (2006) Clinical and molecular characterization of individuals with 18p deletion: a genotype- phenotype correlation. *Am J Med Genet A*. 140: 1164 - 1171.
- 311 - Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K (2003) Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 348:2304 - 2312.
- 312 - Willems PJ, Gerver WJ, Berger R, Fernandes J (1990) The natural history of liver glycogenosis due to phosphorylase kinase deficiency: a longitudinal study of 41 patients. *Eur J Pediatr* 149:268 - 271.
- 313 - Willner JP, Grabowski GA, Gordon RE, Bender AN, Desnick RJ (July 1981). "Chronic GM2 gangliosidosis masquerading as atypical Friedreich's ataxia: Clinical, morphologic, and biochemical studies of nine cases". *Neurology*. 31 (7): 787–98.
- 314 - Wilson BT, Strong A, O'Kelly S, Munkley J, Stark Z. (2015 Sep) Metronidazole Toxicity in Cockayne Syndrome: A Case Series. *Pediatrics*. 136(3):e706 - 8.
- 315 - Wolf B. (2010) Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 100(1):6 - 13.
- 316 - Wolf B. (2011) The neurology of biotinidase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. 104(1 - 2):27 - 34.
- 317 - Wolf U, Reinwein H, Porsch R, Schröter R, Baitsch H (1965). "[Deficiency on the short arms of a chromosome No. 4]". *Humangenetik* (in German). 1 (5): 397–413.

- 318 - Wolf, Barry (2003). «Biotinidase deficiency: New directions and practical concerns». *Current Treatment Options in Neurology*. 5 (4): 321–8. PMID 12791199.doi:10.1007/s11940- 003 - 0038 - 4.
- 319 - Wolf, Barry; Norrgard, Karen; Pomponio, Robert J.; Mock, Donald M.; Secor Mcvov, Julie R.; Fleischhauer, Kristin; Shapiro, Steven; Blitzer, Miriam G.; Hymes, Jeanne (1997). «Profound biotinidase deficiency in two asymptomatic adults». *American Journal of Medical Genetics*. 73 (1): 5–9. PMID 9375914. doi:10.1002/(SICI)1096 - 8628(19971128)73:1<5::AID- AJMG2>3.0.CO;2 - U.
- 320- Wolf, YI; Rogozin, IB; Grishin, NV; Koonin, EV (2002). «Genome trees and the tree of life». *Trends in genetics* 18 (9): 472–9. doi:10.1016/S0168 - 9525(02)02744 - 0. PMID 12175808.
- 321 - Wolf- Hirschhorn syndrome. Genetics Home Reference Website. April 2012; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/wolf-hirschhorn-syndrome>.
- 322 - Wynbrandt, James; Ludman, Mark D. (1 January 2009). *The Encyclopedia of Genetic Disorders and Birth Defects*. Infobase Publishing. p. 194.
- 323 - Yi JS, Moertel CL, Baker KS. Homozygous alpha- thalassemia treated with intrauterine transfusions and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr* 2009; 154:766.
- 324 - Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowski GA, Beutler E (October 1991). “High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews”. *American Journal of Human Genetics*. 49 (4): 855–9.

325 - Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, Neri G. (2008 Nov) On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype- phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 15;148C(4):257 - 69.

326 - Zvi Laron; J. Kopchick (25 November 2010). Laron Syndrome - From Man to Mouse: Lessons from Clinical and Experimental Experience. Springer Science & Business Media. pp. 253, 255.

المصادر العربية:

١ - أحمد، شيماء جمال. (٢٠١٣). العلاج الجيني، دار الحكمة للطباعة والنشر والتوزيع - مصر - القاهرة.

٢ - أحمد، شيماء جمال والنعمي، قيس عبد الوهاب. (٢٠١٤). عصر التقنية النانوية والرقائق الحيوية، دار الحكمة للطباعة والنشر والتوزيع - مصر - القاهرة.

٣ - البكري، غالب حمزة. (١٩٩١). مبادئ الهندسة الوراثية، جامعة البصرة - كلية العلوم -.

٤ - الجليلي، محمود. (١٩٧٨). المعجم الطبي الموحد. الطبعة الثانية. مطبعة المجمع العلمي العراقي.

٥ - عبد المطلب رحاب. (٢٠١٤). كتيب الأمراض النادرة. مطابع دائرة العيادات الطبية الشعبية. وزارة الصحة العراقية.

**قاموس
إنكليزي - عربي**

-A-	
Adaptors	وصيلات
Adenine (A)	ادينين
Agarose	آكاروز
Alkaline phosphatase	فوسفاتيز قاعدي
Amniotic cavity	تجويف نخطي
Amniotic fluid	النخط (السائل الجنيني)
Amplification	تضخيم (أكثار)
Antibodies	اجسام مضادة
Anticodon	ضد المشر
Antigeneic determinant	محددات مستضدية
Antigenes	مستضدات
Anti-sense strand	حسي خيط ضد
Artifial	صنعي
Auxotrophic mutants	طفرات تغذوية

-B-	
Bacteriophage (phage)	عائي
Base pair (bp)	زوج قاعدي
Bidirectional replication	تكرار ثنائي الاتجاه
Binary vector system	نظام الناقل الثنائي
Biotechnology	تقنية حيوية
Blunt (flush) ends	نهايات مستوية
Bribnow box	صندوق بريانو

Broad host range plasmid	بلازميدات ذات مدى مضيئي واسع
Buffer	محلول منظم (بفر)
Byoyant density	كثافة بونية

-C-	
(CCC) molecule	ربط تساهميا جزيئي
Caesium chloride (CsCl)	كلوريد السيزيوم
Capsul	محفظة (كبسولة)
Cassette vectors	نواقل الكاسيت
Centrifugation	طرد المركزي
Chain termination method	طريقة ايقاف السلسلة
Chemical degradation method	طريقة التحلل الكيماوي
Chemically reactive paper	ورقة فعالة كيماوية
Chromosomal DNA	كروموسومي دنا
Circularization	تدور
Cleared lysate	محلول رائق
Clone	كلون
Cloning	كلونة
Cloning vectors	نواقل الكلونة
Co- transformation	تحول متزامن
Code	شفرة وراثية
Coded	يشفر
Coding sectors	مقاطع مشفرة
Codon	شفرة
Cohesive site	موضع اللصق
Cofactor	عامل مساعد
Configuration	شكل
Colicin E١	E١ كوليسين

Complementary	متمم (مكمل)
Complementary DNA (c DNA)	دنا مكمل
Complementation	تكامل
Complete digestion	هضم كامل
Conjugation	الاقتران
Conjugative plasmids	بلازميدات اقترانية
Constitutive enzyme	تركيبى انزيم
Constitutive gene	جين تركيبى
Controlling elements	عناصر مسيطرة
Core enzyme	انزيم صميمي
Covalently – closed– circular	جزيئة دائرية مغلقة
Cryptic plasmids	خفية بلازميدات
Cytosine (C)	سايروسين

-D-	
Daughter strand	بنوي خيط
Deletion mutants	طفرات الحذف
Denaturation	مسخ
Density gradient centrifugation	طرد مركزي في محلول متدرج الكثافة
Deoxyribonucleic acid (DNA)	الدنا (حامض نووي منقوص الأكسجين)
Deoxyribonulease (DNA ase)	نيوكليز الدنا
Deoxyribose sugar	سكر خماسي رايبوزي منقوص الأكسجين
Deoxyribonucleoside–triphosphat	نيوكليوسايد منقوص الأكسجين ثلاثي الفوسفات
Digestion	هضم
Disarmed plasmids	بلازميدات مجردة
DNA ligase	لايكيكز الدنا
DNA polymerase	بوليمريز الدنا

DNA replication	تكرار الدنا
DNA sequencing	تحديد تتابع نيوكليوتيدات الدنا
Double digestion	هضم ثنائي
Double helix	حلزون مزدوج
Double- stranded replicative form	شكل متكرر ثنائي الخيط

-E-	
Early mRNA	رنا رسولي مبكر
Elongation	استطالة
Endonuclease	انزيم القطع الداخلي
Episome	ابسوم
Ethidium bromide	بروميد الاثيديوم
Euokaryotes	حقيقة النواة
Excision	أستصال
Exoenzymes	انزيمات خارجية
Exon	أو كسون
Exonuclease	انزيم القطع الخارجي
Exposed	مكشوفة
Expression vectors	التعبير نواقل
Expresssion	تعبير
Extract	مستخلص

-F-	
F (fertility) plasmid	بلازميد الخصوبة
Filamentous coliphage	عائيات القولون الخيطية
Foreign DNA	دنا غريبة
Frequency	تردد
Fusion protein	بروتين مدمج

-G-	
Gel	هلام
Gel electrophoresis	الترحيل الكهربائي
Gene	جين
Gene bank	بنك الجينات
Gene cloning	كلونة الجين
Gene dosage	جرعة الجين
Gene expression	تعبير الجيني
Gene library	مكتبة الجينات
Gene manipulation	تطويع الجين
Gene therapy	العلاج الجيني
Genetic engineering	هندسة وراثية
Genetic map	خارطة جينية
Genome	مجموع جيني (مجموع جيني)
Goldbrg-Hogness box	صندوق جولديرغ-هوجنس
Grem line	خط جرثومي
Guanine (G)	كوانين

-H-	
Hairpin loop	انشوطة دبوس الشعر
Helper Ti plasmids	المساعدة Ti بلازميدات
Heterogeneous nuclear RNA(hn RNA)	رنا نووية متشكلة
Homopolymer tailing	تذييل بالبوليمرات المتجانسة
Host range	مدى مضيفي
Hybrid (recombiant)- molecule	جزئية هجينة
Hybrid (recombinant) DNA	دنا هجينة
Hybrid (recombinant)	هجين
Hybridation	تهجين

-I-	
Inducible enzyme	انزيم مستحث
Inducible gene	جين مستحث
Induction	حث
Insertion	غرس
Insertion mutants	طفرات الغرس
Insertion vectors	الغرس نواقل
Insertional inactivation	تثبيط بالغرس
Intercalating agent	مادة كلابية
Intergenic sequence	تتابع بين جيني
Intervening sequences	تتابعات معترضة
Initiation of replication	بدء التكرار
In-vitro	خارج الخلايا
In-vitro mutagenesis	تطفير خارج الخلايا
In-vitro packaging	تعبئة خارج الخلايا
In-vivo	داخل الخلايا

-K-	
Kilo base pairs (Kb)	كليو زوج قاعدي
Klenow fragment	قطع كلينو

-L-	
Labelled	معلم
Lagging daughter strand	(منقاد) متباطئ خيط بنوي
Lambda (λ)	لامدا
Leading daughter strand	خيط بنوي قائد
Linear	خطي
Linear molecule	جزيئة خطية
Linker molecule	جزيئة رابطة
Loop	انشوطة
Lysis	تحلل
Lysogen	خلية متحللة

Lysogenization	تحلل
Lytic cycle	دورة تحليلية

-M-	
Manipulation	تطويع
Massengar RNA (m RNA)	رنا رسولي
Maxi- cells	الماكسي خلايا
Mechanical shearing	تقطيع آلي
Mechanism	آلية
Methionine	ميثايونين
Microinjection	حقن مجهري
Mini- cells	صغيرة خلايا
Modification	تحويل
Modification enzyme	انزيمات التحويل
Molecular	جزيئي
Molecular biology	علم الحياة الجزيئي
Mutagen	مادة مطفرة

-N-	
Nitrogenous base	قاعدة نيتروجينية
Non-conjugative plasmids	بلازميدات غير اقترانية
Non-coding sectors	مقاطع غير مشفرة
Non-permissive cells	صغيرة غير مباحة خلايا
Nopaline	نوبالين
Nopaline plasmids	النوبالين بلازميدات
Northren blotting	وصمة نورذرن
Nick- translation	انتقال الثلمة
Nucleotide	نيوكليوتيد

Nucleoside	نيوكليوسايد
Nuclease S ₁	S ₁ نيوكليز

-O-	
Octopine	اوكتوبين
Okazaki fragment	قطع اوكساي
Open-circuler (OC) molecule	جزيئة دائرية مفتوحة
Operator	مشغل
Origin of replication	منشأ التكرار

-P-	
Palindromic	باليندرومي
Parent strand	خيطة ابوي
Partial digestion	هضم جزئي
Passenger DNA	دنا مسافرة
Permissive cells	مباحة خلايا
Phagocytosis	بلعمة
Plasmid	بلازميد
Plasmid DNA	دنا بلازميدي
Point mutants	طفرة نقطية
Polarity	قطبية
Poly linker molecule	جزيئة رابطة متعددة
Poly saccharide	سكريات متعددة
Polyacrylamide	بولي اكريلاميد
Polydeoxy adenosine	متعدد الادينوسين منقوص الأكسجين
Probe	محبس
Phophate group	مجموعة فوسفات
Polypeptide	ببتيدات متعددة

Post- translational processing	معاملات ما بعد الترجمة
prophage	عائلي أولي
Precursor	مولد
Primase	انزيم البرايميز
Primer	بادئ
Prokaryotes	بدائية النواة
Promotor	حفاز
Pronucleus	نواة أولية
Pronuclei	أنوية أولية
Proteases	انزيمات محللة للبروتين
Protein engineering	هندسة البروتين
Protoplast fusion	اندماج البروتوبلاست
Prototype	نوع ممثل
Purine	بيورينات
Pyrimidines	بيريميدينات

-R-	
Reading frame	نسق القراءة
Recombinant DNA technology	تقنية الدنا الهجين
Recombinant plaques	بقع هجينة
Recombination	اعادة الارتباط
Regeneration	اخلاف
Regulated gene	جين خاضع للتنظيم
Regulatory gene	جين منظم
Regulatory protein	بروتين منظم
Relaxed	مسترخي
Relaxed plasmids	بلازميدات مسترخية
Replacement vectors	نواقل الاستبدال

Replication	تكرار
Replicative form	شكل متكرر
Replication fork	شوكة التضاعف
Repressor	كابت
Repression	كبت
Restiction map	خارطة تقييد
Rough cells	خلايا خشنة
Restriction endonucleases	انزيمات التقييد القاطعة الداخلية
Restriction enzyme	انزيمات التقييد
Restriction & Modification	تقييد و تحوير
Restriction fragment length polymorphism (RFLPs)	تباين اطوال قطع التقييد
Restriction fragments	قطع تقييد
Restrictive host	مضيف مقيد
Replicon	مكرر
Ribonuclease (RNA ase)	نيوكليز الرنا
Recombinants (hybrids)	هجائن
Ribonucleic acid (RNA)	الرنا (حامض نووي رايبوزي)
Ribosomal RNA (rRNA)	رنا رايبوسومي
RNA polymerase	الرنا بوليمريز
Rolling circle	دائرة متدحرجة

-S-	
Semi-conservative replication	تكرار شبه محافظ
Sense strand	خيط حسي
Sensitive sequence	تتابع حساس
Sepheroplast	سفيريوبلاست
Sequence	تتابع

Shuttle vector	ناقل مكوكي
Sickle cell anemia	مرض فقر الدم المنجلي
Single- Cell protein	بروتين احادي الخلية
Site- directed mutagenesis	التطفير الموضعي الموجه
Smooth cells	خلايا ناعمة
Southren blotting	وصمة سودرن
Split genes	جينات منشطرة
Sticky (cohesive) ends	نهايات لاصقة
Stop codon	شفرة الايقاف
Stringent	متشدد
Stringent plasmids	بلازميدات متشددة
Structural gene	جين بنائي
Substrate	مادة اساس
Sulfated polysaccharide	سكريات متعددة كبريتية
Super- coiled	عالي الالتفاف
Surrogate genetics	الوراثة البديلة

-T-	
Tandem	مترادف
Template	قالب
Temperate phage	عائي معتدل
Terminal transferase	ترانسفيريز طرفي
Terminator	فاصل
Terminus	النهاية
Thalassaemia	ثلاسيميا
Thermal melting	أذابة حرارية
Thymine (T)	ثايمين
Tissue culture	زراعة نسيجية

Transcription	استنساخ
Transduction	التوصيل
Transfection	التحويل بالعائي
Transfer genes (tra genes)	جينات ناقلة
Transfer RNA (t RNA)	رنا ناقل
Transformation	التحويل الوراثي
Transformation frequency	تردد التحويل الوراثي
Transformants	خلايا متحولة (متحولات)
Translation	ترجمة
Transposons	جينات قافزة

-U-	
Up stream	اعلى مجرى
Uracil (U)	يوراسيل

-W-	
Warts	ثاليل
Westren blotting	وصمة ويسترن
Wild type	الطراز البري

-X-	
X-ray	اشعة سينية

-Y-	
Yeast episomal plasmids (YEpl)	بلازميدات الخمائر الابسومية
β -galactosidase	بيتا-كلاكتوسايديز

الفهرس

الصفحة	الموضوع
٣	الإهداء
٥	المقدمة
٩	الفصل الأول
٩	١ - ١ الدنا (DNA)
١٦	٢ - كثافة الدنا توحى ان
١٦	٥ - خواص والصفات الكمية للقواعد
٢٢	١ - ٢ الجينات
٣٤	١ - ٣ التعبير الجيني (Gene Expression)
٥٢	١ - ٤ الجينات القافزة (Transposons)
٥٥	الفصل الثاني: الأساس الوراثي للأمراض
٥٧	٢ - ١ وراثة الأمراض
٥٩	٢ - ٢ - الصفات المندلية
٦٤	٢ - ٣ أنماط وراثة الأمراض
٧٥	٢ - ٤ الأمراض الوراثية
١١٧	الفصل الثالث: بعض الأمراض النادرة
١١٩	٣ - الأمراض النادرة
١٢٠	٣ - ١ - الصعوبات التي تواجه المصابين بالأمراض النادرة
١٢٩	٣ - ٢ أمثلة على العلاجات المتوفرة حالياً للأمراض النادرة

١٣٢	٣ - ٣ أمثلة على الأمراض الوراثية
٢٩٥	الفصل الرابع: كيفية الوقاية من الأمراض الوراثية
٢٩٧	٤ - ١ الوقاية والعلاج من الأمراض الوراثية
٣٠٠	٤ - ٢ أهم الفحوصات التي تجرى لتشخيص الأمراض الوراثية
٣٠٢	٤ - ٣ برامج الوقاية من الأمراض الوراثية
٣٠٣	٤ - ٤ الإجراءات المتبعة للوقاية من الأمراض
٣٠٥	٤ - ٥ الاستشارة الوراثية Genetic Counselling
٣١٨	٤ - ٦ استيضاحات وراثية وفحوصات قبل وأثناء الحمل
٣٢٢	الخاتمة (نصيحة)
٣٢٣	المصادر
٣٢٣	المصادر الأجنبية
٣٦٧	المصادر العربية
٣٦٩	قاموس إنكليزي - عربي