الجمهوريّة العربيّة السّوريّة
جامعة دمشق – كليّة الطب البشري
قسم طبّ الأطفال

دراسة الخصائص السّريريّة والموجودات المخبريّة لداء بيلة الهوموسيستين الوراثي في مستشفى الأطفال واستجابته للعلاج بالفيتامينات ب6وب12

A Study Of The Clinical Manifestations And Laboratory Findings Of The Hereditary Homocystinuria In Children Hospital
And its Responsiveness to Treatment with Vitamins B6 and B12

برئاسة
الأستاذ الدكتور عصام أنجق

إشراف
الأستاذ المساعد الدكتورة ديانا الأسمر

إعداد: د.خالد محمد صاتو

2013-2012

المقدّمة (Introduction):

الهوموسيستينHomocysteine هو حمض أميني كبريتي يتشكل كمركّبٍ وسيطٍ أثناء استقلاب الميثيونين (1).

ويستقلب الهوموسيستين بأحدسبيلين: سبيل إعادة جذر المتيل Remthylation، وينتج عنها إنتاج المتيونين من جديد، وسبيل نقل زمرة الكبريتات Trans-sulfuration، والّذي ينتج عنه تدرّك الهوموسيستين إلى السيستئين Cystein ومن ثمّ حمض التورينTaurine.

وإنّه من المتوقّع أن يؤدّي ارتفاع مستوياته للتّأثير سلباً على الاصطناع الحيوي لكلٍّ من المركبات: الكارنتين، الكوندروئتين، السلفات، العامل التميمي A، العامل التميمي Q10، الكرياتين، السيستئين، ثنائي متيل الغليسين، الغلوتاثيون، سلفات الغلوكوزامين، الإبنفرين، الميلاتونين، السيرين والفوسفاتيديل سيرين.... الخ (2)

يمكن أن يحدث فرط هوموسيستين الدم إما بعيوب وراثية في أنزيمات استقلاب الهوموسيستين، أو عوز غذائي بالفيتامينات المساعدة أو حالات مرضية متعددة أو أدوية تتدخّل باستقلابه أو طرحه، وهو من الشّيوع بمكان حيث تقدّر نسبة مشاهدة هذا الارتفاع (الّذي يغلب أن يكون ارتفاعاً خفيفاً) بحوالي 5- 7 % من عموم السكان (3). فالمرضى بالداء الخفيف من بيلة الهوموسيستين أو مرضى فرط هوموسيستين الدم الثّانوي لأسباب متنوّعة، هؤلاء كلّهم قد لا نرى لديهم أيّ موجودات أو علاماتٍ سريريّة واسمة (كالتي نجدها عند مرضى الداء الشّديد، كما سيرد في هذا البحث) وقد يكونون لا عرضيّين حتّى العقد الثّالث أو الرّابع من العمر عندما يصابون بداءٍ إكليليٍّ باكر أو بتظاهرةٍ وعائيّة خثاريّة (شريانية أو وريدية).

ويعتبر عوز CbS(سيستاثيونين بيتا سنتاز) السبب الوراثي الأكثر شيوعاً لفرط هوموسيستين الدم الشديد في النمط متماثل اللواقح (الّذي يعرف بالشكل الكلاسيكي للداء) .

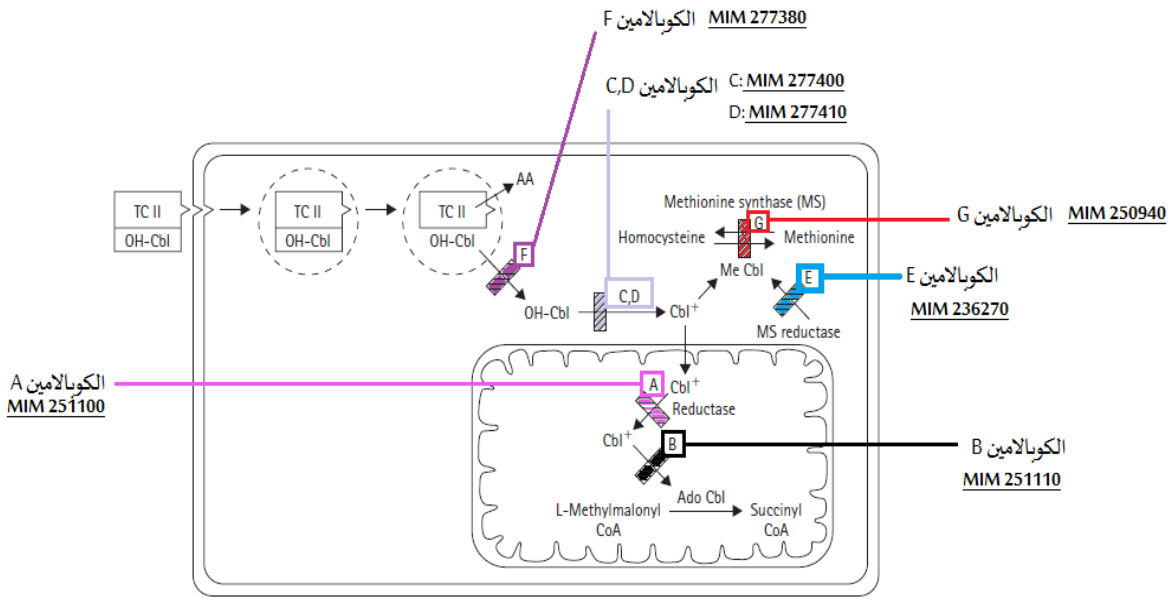
ومن الأشكال الأخرى الّتي تدرس في إطار بيلة الهوموسيستين:

-الشكل التّالي لعوز N (5,10) متيل تتراهيدروفولات ريدكتاز N(5,10)-Methyltetrahydrofolatereductase} أو المعروف اختصاراً بعوز MTHFR: والّذي يورّث كذلك بالصفة الجسديّة المقهورة، وهو من اضطرابات استقلاب حمض الفوليك.

-الشّكل المترافق مع فقر دم كبير الكريات والتّالي لاضطراب استقلاب الكوبالامين (النمط E): كما يدعى ببيلة الهوموسيستين المستجيبة للفيتامين B12 .

-الشكل التالي لعوز المتيل كوبالامين (اضطراب الكوبالامين G): وهو يشابه النمط السابق.

-الشكل المرافق للحماض المتيل مالوني (اضطراب الكوبالامين D) .



الشكل (1) من المرجع (4) :سبيل استقلاب الكوبالامين

الموجودات المخبرية لاضطرابات استقلاب المثيونين: المرجع (5)

Type of Defect	Disorder	Plasma Concentration		
		Homocystine	Total Homocysteine	Methionine
Methionine transmethylation	MAT I/III deficiency [1]	0	↑ (normal, slight)	↑↑
	GNMT deficiency [2]			
	S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency			
Transsulfuration	**Homocystinuria**	↑↑	↑↑	↑↑
Remethylation	MTHFR deficiency	↑↑	↑↑	↓↓ (rarely normal)
	Cobalamin defects			

1. MAT = methionine adenosyltransferase

2. GNMT = glycine N-methyltransferase

الجدول (1) الموجودات المخبرية لاضطرابات استقلاب الميثيونين

داء بيلة الهوموسيستين (Homocystinuria):

كان أوّل توصيفٍ لداء بيلة الهوموسيستين بشكله الكلاسيكي (داء بيلة الهوموسيستين الوراثي) في عام 1962 للميلاد من قبل كارسون و نيل وزملائهماCarson & Neil، وتمّ اكتشاف العيب الأنزيميّ (وهو عوز السيستاثيونين بيتا سنتاز) بعد عامين آخرين على يد مود وزملائه Mudd (6).

إذاً داء بيلة الهوموسيستين الوراثي اضطراب وراثي جسمي مقهور في استقلاب الميثيونين، ينجم عن عوز أنزيم CbS(سيستاثيونين بيتاسينتاز)الذي يحول هوموسيستين إلى سيستاثيونين في سبيل نقل الكبريتاتTrans Sulphurationضمن حلقة المثيونين، وتتطلب بيريدوكسال –5– فوسفات كتميم أنزيمي.

والتميمان الأنزيميان الآخران في سبيل إعادة الامتلة remethylation للـــميثيونين هما فيتامينB12 وحمض الفوليك.

الفيزيولوجيا المرضية الدقيقة غير معروفة تماماً حتى الآن ولكن من الثابت كونها ناجمة عن تراكم الهوموسيستين (7).

يترافق المرض مع شذوذات مرضية كثيرة ومتنوّعة تصيب أعضاء الجسم كافّةً وخاصّةً العين والجهاز العصبي المركزي والجهاز الوعائي والهيكلي، ويمكن أن يصاب كلٌّ من الكبد والجلد والشعر.

وجود واحد أو أكثرمن العلامات السرّيرية النموذجية تؤدي للشك بعوزCbS، ولكن التشخيص الدقيق يعتمد على وجود شذوذات كيميائية حيوية مثبتة مخبرياً. تتضمن الموجودات المخبرية المميزة لعوزCbS كلّاً من بيلة الهوموسيستين وفرط هوموسيستين الدم وفرط ميثيونين الدم مع انخفاض السيستين والسيستاثيونين بالمصل.

وأغلب الدراسات السريرية حول الهوموسيستين تعتمد على معايرة هوموسيستين المصل الإجمالي والذي يتضمن:

1- Homocystine

2- mixed disulfides involving Homocystine

3- Homocystinethiolactone

4- Free Homocystine

5- Protein bound Homocystine

ويشكل الجزء المرتبط ببروتينات المصل من الهوموسيستين (مثلdisulfide- linked) حوالي70–80 % من الإجمالي.

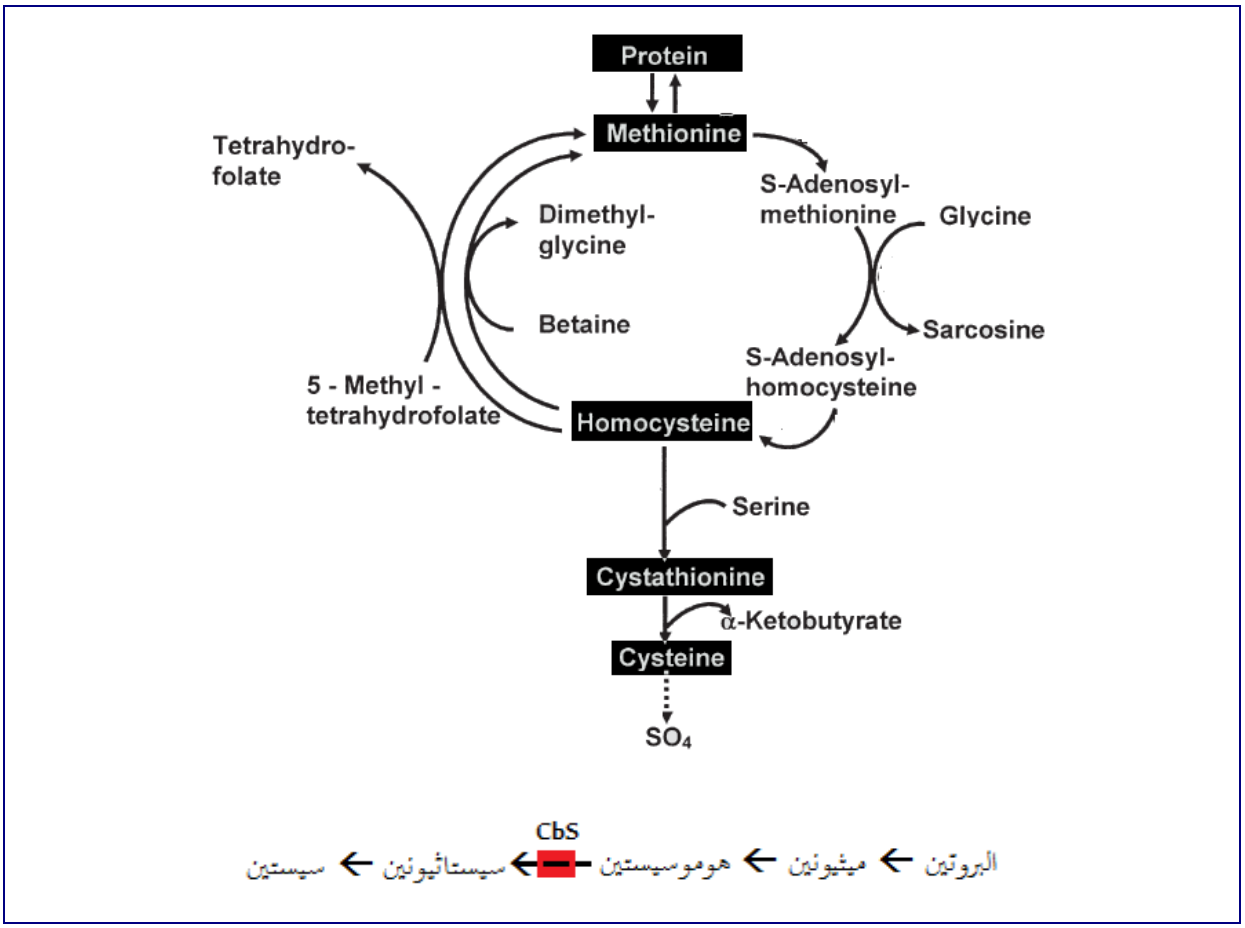
يتراوح هوموسيستين الدم الإجمالي الطبيعي بين 5–15 ميكرومول/ ليتر في حالة الصيام.

ويصنف فرط هوموسيستين الدم إلى خفيف 15-30 ميكرومول/ ليتر

متوسط 30-100 ميكرومول/ ليتر

شديد> 100 ميكرومول/ ليتر

أثناء الحمل يحافظ الدّوران الوالدي على مستويات طبيعية من الهوموسيستين، والتي ترتفع فقط بعد الولادة حيث يبدو الأطفال طبيعين عند الولادة، ثم خلال أشهر إلى سنوات يحدث لديهم مشاكل خطيرة مميزة للمرض (تتفاوت في شدّتها حسب الأنماط المذكورة).



الشكل (2) :مراحل تدرك البروتين والمثيونين

بيلة الهوموسيستين الكلاسيكي (عوز CbS) هو مرض قابل للعلاج، ولكن يجب بدء العلاج باكراً ماأمكن ومدى الحياة وبشكل مضبوط لضمان تأثير حقيقيٍّ وفعّال؛ حيث إذا شخص عوز CbS في فترة الوليد كما ينبغي، فإنّ هدف المعالجة هو منع تطوّر الاختلاطات العينية والهيكليّة والوعائيّة وتأمين تطوّرٍ طبيعيّ للقدرات العقليّة، أمّا إذا شخص في مرحلة لاحقة عند حدوث بعض الاختلاطات فإن هدف المعالجة سيتركّز عندها على منع الاختلاطات الخثاريّة ومنع تفاقم الاختلاطات الموجودة.

ولذلك في بعض أنحاء العالم يجرى مسح الولدان للكشف عن هذا المرض، مع الإشارة إلى أن معظم الأهالي وكثير من الأطباء ليس لديهم معرفة سابقة ببيلة الهوموسيستين الوراثي.

اسم المرض : بيلة الهوموسيستين الناجم عن عوز سيستاثيونين بيتا سينتاز

المرادفات : بيلة الهوموسيستين – بيلة الهوموسيستين الكلاسيكي- بيلة الهوموسيستين الوراثي - عوز cbs

الحدوث (Incidence):

يتراوح معدل حدوث بيلة الهوموسيستين الوراثي حسب برامج المسح الوليدي في العديد من الدول حوالي 344000/1 ، رغم وجود معدلات أعلى في بعض المناطق : 65000/1 في جمهورية إيرلندا، و 73000/1 في إيرلندا الشمالية ،و 85000/1 في مانشستر، و 58000/1 في New South Wales في أستراليا(7).

التّظاهرات السّريرية لعوزسيستاتيونين بيتاسينتاز cbs(Clinical Manifestations):

عادةً ما يكون الأطفال المصابون أسوياء عند الولادة، و في غضون أشهر إلى سنوات تتطوّر لديهم المشاكل الصحّية التي منها مشاكل التعلم والتخلف العقلي، والتشوهات الهيكلية والإصابة العينية (من خلع البلورة و حسر البصر) والإصابات الخثاريّة.... الخ، وقد تحدث الوفاة بأعمار باكرة ، أمّا الأشكال الأخفّ شدّةً فقد تتظاهر بأعمار متأخرة من سنّ الطفولة أو بسنّ الكهولة.

تترافق بيلة الهوموسيستين الوراثي بشذوذات مرضية وسريرية كثيرة ومتنوعة وأهمها: إصابة العين والجهاز العصبي المركزي والجهاز الهيكلي والجهاز الوعائي، كما يمكن أن تصاب بشكل أقل كلاً من الكبد والشعر والجلد. إلا أن الصورة السريرية للمرض تختلف بشكل كبير بين المرضى حيث تتراوح من تظاهر كل الاختلاطات لدى المريض إلى مريض سوي ظاهرياً وهذا الاختلاف يتعلق بشدّة العوز الأنزيميّ .

إذاً: مرضى عوز CbS طبيعيون عند الولادة والأعراض والاختلاطات تتطور باستمرار إذا لم يعالجوا.

فشدة وعمر بدء المرض يعتمد على شدة العوز الانزيمي.

والجدول التالي يوضح أهمّ التّظاهرات السّريريّة للمرض والتي ستناقش لاحقاً بالتفصيل:

	الموجودات الشائعة	الموجودات الأقلّ شيوعاً
العين	خلع البللورة حسر البصر Myopia ضمورات القزحية Iris atrophy	الزرق الضمور البصري Optic atrophy اعتلال الشبكية و/أو انفصال الشبكية السّاد الكثافات القرنية
الجهاز الهيكليّ	تخلخل العظام Osteoporosis فقرات ثنائية التقعّر Codfish والكسور الانضغاطية (والحدب) الرّكبة الفحجاء genu valgum (knock-knee) تقوّس القدمين pescavus ارتفاع قبّة الحنك زيادة طول العظام الطويلة Metaphyseal spicules والمشاشات العريضة غير المنتظمة	الأصابع العنكبوتية تشوهات جدار الصدر (القمعي أو صدر الحمام) الجنف Scoliosis قصر السلامية الرابعة قساوة المفاصل (تحدد الحركة)
الجملة العصبية المركزية	التأخر العقلي الاضطرابات النفسية إصابة خارج هرمية	الاختلاجات
الجملة الوعائية	الخثارات الوعائية (شريانية و وريدية) المتكررة	
بقية أجهزة الجسم	التزرق الشبكي طفح الفراشة على الوجنتين قلة تملّن الشعر (شعر أشقر فاتح) رقة الجلد الفتق الإربي	تبدّلات تشحمية بالكبد نقص عوامل التخثر اضطرابات غدية صماوية الاعتلال والضعف العضلي ريح صدريّة عفويّة التهاب بنكرياس

الجدول (2):التظاهرات السريرية لبيلة الهوموسيستين الوراثي

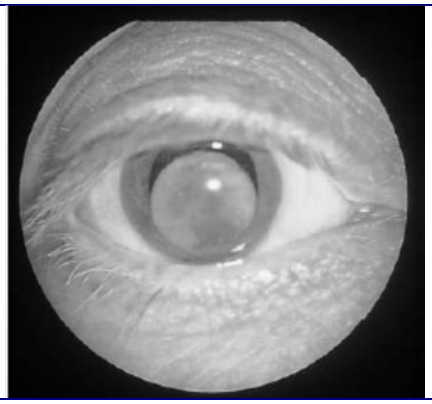
التّظاهرات العينية Ophthalmologic Manifestations:

يعتبر خلع البلورة علامة وسمة مميزة لبيلة الهوموسيستين الوراثي، والكثير من الحالات شخصت بناءً على هذا الاختلاط فهو يحدث في85 % من حالات عوز CbS (8,9,10). حيث أن حوالي70 % من مرضى بيلة الهوموسيستين لديهم خلع بلورة ببلوغ سنّ العاشرة.

أما الآلية المرضية لذلك فهي تمطط أو تمزق الأربطة المحيطية السميكة مما يسبب خلع العدسة باتجاه الأسفل أو الأنف أو كليهما وغالباً بالجهتين،كما يؤدّي ذلك إلى زيادة تحدّب العدسة وبالتالي حدوث قصر البصر واللّابؤرية،كما يمكن للخلع الأمامي أن يسبب الزرق الحاد.

ومن الاختلاطات العينيّة الأخرى: الحول24%، السّاد 21%، الزرق 19%، انفصال الشبكية 15%، عمى وحيد الجانب 18%.

ومن المهم معرفة أن الفحص العيني السوي في أي عمر لاينفي تشخيص داء بيلة الهوموسيستين ، ويجب الشك بـــهذا الدّاء عند أيّ مريض قصر بصر غير عادي خصوصاً عند ترافقه بتظاهرات هيكلية أو وعائية أو عصبيّة مركزية.



الشكل (3) خلع البللورة في سياق داء بيلة الهوموسيستين الوراثي للأسفل

التظاهرات الجلديّة Dermatologic manifestations:

عدا عن نقص الاصطباغ النّسيجّ بالجلد والشّعر (حيث يميل معظم هؤلاء المرضى لأن يكونوا ذوي بشرة فاتحة اللّون)، يمكن أن نجد لدى العديد من المرضى طفحاً بالوجنتين Malar flush، كما يمكن عند المرضى أن نلاحظ لطّخاً بساحاتٍ حمامية متناوبة مع ساحاتٍ شاحبة، ويشيع عند المرضى ملاحظة التّزرّق الشبكيّ LivedoReticularis خاصّة على الأطراف.

 الشكل (4) : طفل عمره 6 سنوات يعاني من الداء ولديه خلع بللورة و مجرى لها استئصال من مدّة، بعدها تطوّر لديه زرق بالعين اليسرى. لديه بشرة وشعر باهتين مع طفح وجني.		 الشكل (5): لنفس الطفل 6 سنوات والصّورة توضّح فحج الركبتين وقصر القامة.

الشّذوذات الهيكلية Skeletal abnormalities:

تعتبر الشذوذات الهيكلية من التبدّلات اللّافتة للنظر عند معظم مرضى عوز CbS، وهي غير موجودة عند الولادة و عادة حتى في فترة الرضاعة والطفولة الباكرة. أولى العلامات الهيكلية هي الركبة الفحجاءGenu Vlagum (تقارب الركبتين من بعضهما) وتقوّس القدمين pescavus.

وفي مرحلة ما حول البلوغ يحدث عنكبوتية الأصابع والبدن الضّيق عموماً، ونمو الأطراف بدون تناسب مع الجذع، وكذلك شذوذات الجدار الأمامي للصدر ليأخذ شكل الصّدر القمعيّpectusexcavatum أو صدر الحمام pectuscarinatm بالإضافة إلى الحدبKyphosis والجنف Scoliosis ،والنتيجة النهائية لهذه التبدلات الهيكلية هي سحنة شبيهة بمتلازمة مارفان،باستثناء قلّة مشاهدة الأصابع العنكبوتيّة المعروفة في مارفان.

بعض الأطفال يكون لديهم فشل نمو أو قصر قامة.

هذا وإنّ إحدى التظاهرات الهيكلية المميزة لداء بيلة الهوموسيستين هو تخلخل العظام وخصوصاً في العمود الفقري، وهو الشذوذ الهيكلي الأكثر شيوعاً على الصورة الشعاعية حتى أنه موصوف بشكل باكر بعمر السنة ويتواجد تقريباً عند كل المرضى 90-100%(و50% من المرضى لديهم دليل على حدوثه بنهاية العقد الثاني من العمر)، وعموماً يحدث بشكل أكبر في مرضى بيلة الهوموسيستين غير المستجيبين للبيريدوكسين مقارنةً بالمرضى المستجيبين.

وعادة لايتأثر العمر العظمي مع أنه في بعض الحالات إما أن يكون متقدم أو متأخر.



الشكل (6): ركبة فحجاء عند طفلة عمرها 3 سنوات تعاني من داء بيلة الهوموسيستين الوراثي



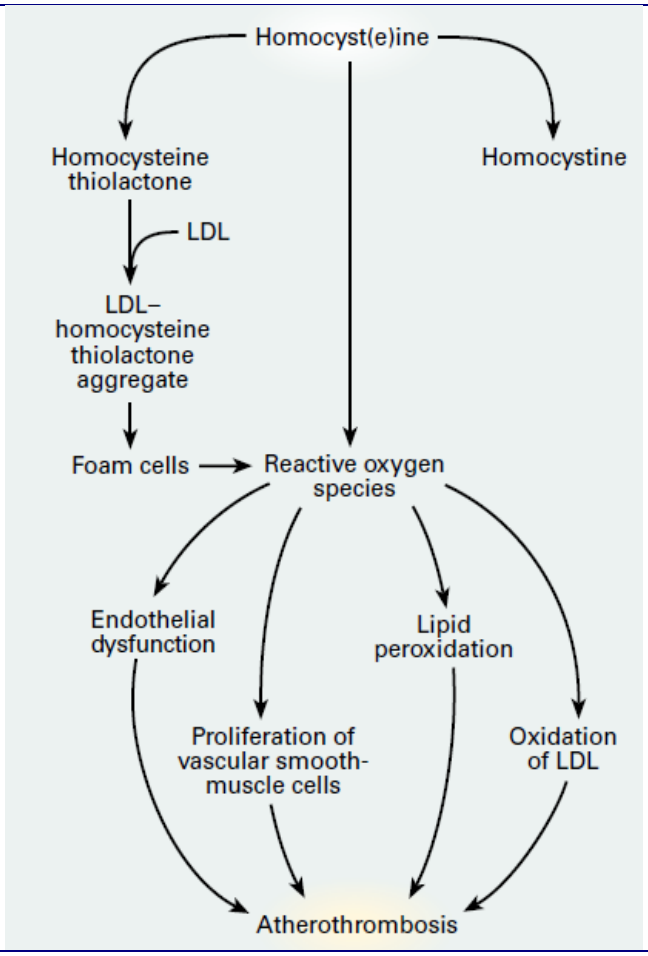
الشكل (7): سحنة شبيهة بمارفان عند مريض بداء بيلة الهوموسيستين الوراثي، مع ملاحظة تشوه جدار الصدر (صدر الحمام) والإصابة العينية



الشكل (8): صورة بسيطة تظهر نقص الكثافة العظميّةOsteopeniaبالفقار.

التظاهرات الوعائية Vascular manifestations:

إنّ الإصابة الوعائيّة في هذا الدّاء ناجمة عن اضطراب بنية الأوعية ذاتها فضلاً عن ميل الدّم للتجلّط في سياقه أيضاً ، فالعلامة الوعائية الأساسية في بيلة الهوموسيستين هي الحوادث الخثارية التي تصيب الشرايين والأوردة الصغيرة والكبيرة ، وهي سبب رئيسي للاختلاطات الخطيرة والوفيات عند مرضى عوز CbS. و يمكن أن يحدث الانسداد الوعائي في أي عمر، ويكون 30% من المرضى لديهم حادث وعائي بعمر 20 سنة ويزداد إلى 50% بعمر 30 سنة.



الشكل(9) الآليات المقترحة للأذية الخثارية الناجمة عن فرط الهوموسيستين:

من الآليات المقترحة للأذية الخثارية الناجمة عن فرط الهوموسيستين :

-أذية الخلايا البطانية للأوعية الدّمويّة وتحفيز تكاثر الخلايا العضليّة الملساء، وذلك إثر الاستقلاب التأكسديّ للهوموسيستئين إلى "هوموسيستين" و "هوموسيستين ثيول-أستون"

كما أنّ التعديل التّاكسديّ الّذي يحلّ بجزيئات الليبوبروتين ذي الوزن الجزيئي المنخفض LDL يحفّز تشكّل الخلايا الرّغويّة، والّتي بدورها تمثّل مصدراً هامّاً لأصناف الجذور الأكسجينيّة الحرّة.

- كما يؤثر ارتفاع الهوموسيستين على وظائف الخلايا البطانية، كأن يسيء لفاعليتها المضادة للتخثر، وذلك من خلال إثارته وتفعيله للعامل الثاني عشر والعامل السابع، وإنقاص فاعلية البروتين C. كما أنّه يسبّب إنقاص تعبيرية الثرومبوموديولين Thrombomodulin و من الإنتاج البطانيّ للهيباران سلفات، ويزيد من تعبيرية العامل النّسجيّ.

وتتضمن الاختلاطات الخطيرة للصمات الخثرية:

- انسداد الشريان البصري ← الضمور البصري
- شلل شقّي، اختلاجات أو علامات عصبيّة موضّعة
- فرط توتّر شرياني شديد
- احتشاءات كلويّة
- خثار الوريد الأجوف السفلي، خثار الوريد الباب
- خثار الأوردة الفخذيّة و الحرقفيّة

وعلى أي حال فإن التصوير الوعائي بالإيكو دوبلر أظهرتبدلات باكرة للداء الخثري عند العديد من المرضى رغم غياب الأعراض الإقفارية.

إصابة الجهاز العصبي المركزي CNS involvement:

يعتبر التأخر العقلي Mental retardation التّظاهرة العصبية المركزية الأكثر تواتراً وعادةً هو أوّل علامة مميزة لعوز CbS؛ يمكن أن يأتي كتأخر تطوري، ولكن نادراً مايتظاهر قبل السنة الأولى أو الثانية من العمر.

يوجد اختلاف واسع في نتائج قياس الذّكاء IQ عند مرضى عوز CbS (وسطيّاً64 والمجال يتراوح بين 10- 138). وتكون الأذية العصبية عند مرضى داء بيلة الهوموسيستين المستجيب للبيريدوكسين أقل منها عند غير المستجيبين؛ حيث نجد 22 % من المرضى المستجيبين للبيريدوكسين لديهم IQ>90 مقارنة مع 4% فقط من غير المستجيبين.

أمّا عن النّشاط الكهربائيّ الدّماغيّ عند مرضى بيلة الهوموسيستين، فإنّ حوالي 21% من مرضى عوز CbS غير المعالجين باكراً يعانون من الاختلاجات. كما أنّه تمّ تسجيل شذوذات بالتخطيط الدماغي الكهربائي عند مرضى عوز CbS مع أو بدون اختلاجات (الأشيع هو الموجات البطيئة excessive slaw waves مع انفراغات ذرويّة أو موجات حادة spikes or sharp waves discharges)

أما التبدلات النفسية لدى مرضى عوز CbS والتي تشاهد تقريبا عند حوالي 51% فتتضمن:

اكتئاب نوبي 10%

اضطرابات سلوكية مزمنة 17%

اضطراب وسواس قهري مزمن 5%

اضطرابات الشخصية 19%

وذكر شيوع مرض الفصام عند هؤلاء المرضى.

التصوير المقطعي المحوسب أو باستخدام الرنين المغنطيسي للدّماغ قد يكون سويّاً حتّى تحدث الإصابة الوعائيّة الدّماغية بعلاماتها الشّعاعية (بالإصابة الحادة أو بعلامات الاحتشاء القديم للإصابات المزمنة).

التشخيص التفريقي Differential diagnosis:

يتضمن التشخيص التفريقي بالاستناد للتظاهرات السريرية كلَّ أسباب خلع العدسة أو التأخر التطوري/ التراجع العقلي وأسباب تخلخل العظام والحوادث الوعائية، خصوصاً عند وجودها في الأعمار المبكرة.

- فالتشخيص التفريقي للأسباب الجهازية لخلع البلورة يتضمن :

متلازمة مارفان:(جسمية قاهرة- إصابة قلبية- خلع بلورة للأعلى- تطور عصبي طبيعي- مفاصل مفرطة الحركة- جنف)

بيلة الهوموسيستين الكلاسيكي

عوز سلفيت اوكسيداز(بيلة سولفوسيستئين):(نادرة- جسمية مقهورة- خلع بلورة- شذوذات عصبية وعقلية- تأخر بزوغ الأسنان)

إهلر دانلوس (سحنة مارفان - جلد مفرط المرونة- مفاصل مفرطة الحركة- جلد هش- سوء شفاء الجروح- سهولة التكدم)

- أما التشخيص التفريقي للسحنة المارفانية (طول القامة- زيادة طول الذراعين- أصابع عنكبوتية):

متلازمة مارفان بيلة الهوموسيستين إهلردانلوس خلع البلورة المترافق مع شذوذات هيكلية

متلازمة ستيكلر stickler (طول قامة- انسدال التاجي- نقص تصنع وجهي- انفصال الشبكية)

متلازمة كلاينفلتر (سحنة مارفان – خصى صغيرة- صعوبات التعلم)

- ولذلك ينبغي الشك بداء بيلة الهوموسيستين عندكل شخص لديه :

+ حسر بصر غير عادي (عمرباكر- شديد- شديد جداً- ترقي غير سوي) ناتج عن تحت خلع البلورة
+ حسر بصر غير عادي مترافق مع تظاهرات جهازية (عصبية – هيكلية – خثارية)
+ خلع البلورة
+ أي مريض يشتبه بإصابته بمتلازمة مارفان
+ بقية أفراد العائلة وولدان الحمول اللاحقة في عائلة الشخص المصاب ببيلة الهوموسيستين الوراثي
+ مع إجراء اختبار مسحي للمرض (معايرة الهوموسيستين) عند الإصابة الخثارية في بعض المراكز

- أمّا الأسباب الّتي ترافقها مخبريّاً ظاهرة فرط هوموسيستين الدم، فنذكر منها:

- العوز الغذائي للفيتامينات المساعدة(Folate, B12, vit B6).
- القصور الكلوي المزمن.
- قصور الدرق.
- مرض فقر الدم الوبيل.
- الأدوية والمواد(MTX, التريميثوبريم، الفينتوئين، الثيوفيلين، التدخين، التخدير بأكسيد الآزوت).

التشخيص والوسائل التشخيصية (Diagnosis and diagnostic Methods):

يتوفّر حاليّاً العديد من الاختبارات المتاحة لتشخيص داء بيلة الهوموسيستين مع حساسية ونوعية متفاوتة:

أوّلاً: في البول:

الاضطراب المخبري الأكثر تميّزاً لـــهذا الدّاء هو بيلة الهوموسيستين (فهو الأساس في التّسمية)، ويعتبر اختبار السيانيد- نتروبروسيد Cyanide-Nitroprusside(اختبار براند Brand Test) اختباراً مسحيّاً كمياً لوجود الهوموسيستين في البول رغم عدم حساسيته أو نوعيته العالية.

طريقة الإجراء:

يتم إضافة 12 قطرة من المحلول المائي(5%) من سيانيد الصوديوم إلى أنبوب الاختبار الحاوي على 1مل من البول، يرج الأنبوب جيداً حتى يختلطا ثم يترك لمدة 5 دقائق، ثم يتم إضافة قطرة واحدة من المحلول المائي(5%) من نتروبوسيد الصوديوم.

يكشف التحول المباشر للون المحلول من الوردي إلى الأحمر الغامق إلى وجود مركب(دي سلفيد) في البول. و يمكن أن يكون الاختبار إيجابيّاً في:

بيلة الأستيون acetonuria، بيلة السيستين cystinuria، بيلة السيستاثيونين cystathioninuria، ارتفاع تراكيز الكرياتينين بالبول، تناول البنسلامين، تلوث البول بالجراثيم.

ومن الاختبارات الأقلّ استخداما مع نوعية وحساسية مختلفة:

الرحلان الكهربائي عالي الفولتاج

اختبار نتروبروسيد الفضة Silver- nitroprusside Test

رحلان الحموض الأمينية بالبول Urinary amino acid analysis using column chromatography

هذا ومن الضروري إجراء رحلان الحموض العضوية بالبول لنفي احمضاض الدم بالميتيل مالونيك أسيد والأشكال الأخرى لاضطرابات الكوبالامين.

ثانياً: في الدّم:

تعتبر معايرة الحموض الأمينية في الدم أساس تشخيص داء بيلة الهوموسيستين، والعلامة الرّئيسة هي ارتفاع الهوموسيستين في المصل مع ارتفاع الميثيونين ونقص السيستين في الدم (وذلك في الشكل الكلاسيكيّ عموماً).

بعض الأحماض الأمينية تستلزم طرقاً خاصّة لمعايرتها بدقّة (وهذا الحديث ينطبق بصورةً خاصّة على التربتوفان و الهوموسيستين). إنّ معايرة الهوموسيستين الإجمالي أمرٌ جوهري في تقييم أدواء فرط الهوموسيستين التّالية لعوز CbS أو التالية لاضطرابات الكوبالامين.

وللحصول على أدقّ النّتائج يتمّ تثفيل العينة (الدّم) و إرسالها مباشرةً إلى المخبر خلال وقتٍ قصيرٍ (بدرجة حرارة الغرفة)، أو إذا كان النقل سيستغرق وقتاً أطول (يتمّ تجميد المصل وينقل محاطاً بقطع ثلج)، ومن ثمّ بالمخبر تتمّ معاملتها بالعوامل المرجعة فتتحرّر جزيئة الهوموسيستين من الروابط ثنائيّة السلفيد،و هكذا تتمّ معايرة الهوموسيستين الإجمالي.

القيم المرجعية الطبيعية للهوموسيستين الإجمالي:

(بحالة الصيام) عند الأطفال دون 10 سنوات من العمر تقريباً 3.5-9 مكرومول/ل، وعند الأطفال فوق 10 سنوات من العمر تقريباً 4.5-11 مكرمول/ل.

عند الإناث (قبل سنّ الضهاية premenopausal) 6-15 مكرمول/ل، وعند الإناث (بعد الضهاية) 6-19 مكرومول/ل، وعند الرّجال 8-18 مكرمول/ل

على كلّ حال ينبغي العودة للقيم المرجعيّة الطبيعية والمرضية الخاصّة بكلّ مخبر .

ثالثاً:المعايرة الأنزيمية المباشرة:

وهو إجراء مثبت للتشخيص عن طريق مقايسة فعالية أنزيم CbS في خرعة الكبد أو الأورمات الليفية الجلدية المزروعة.

ويتم إثبات التشخيص في حال كون فعالية الأنزيم CbS غير قابلة للقياس أو حتى 15% من الفعالية السوية.

رابعاً:التشخيص الجزيئي:

بالإضافة للاختبارات السابقة يمكن إجراء الكشف عن CbS الطافر من خلال المعرفة بطفرات CbS والطفرتان الأكثر شيوعاً هما: G307S ومعروفة كطفرة celtic(تعود لسكان بريطانيا القدماء) وهي مسؤولة عن نمط شديد غير مستجيب للبيريدوكسين.

I278 T والمترافقة مع نمط مستجيب بشكل خفيف للبيريدوكسين.

التشخيص قبل الولادة:

إن تشخيص عوز CbS قبل الولادة قد بات ممكناً من النّاحية العمليّة ، حيث شُخّص أول جنين مصاب عام 1982 وذلك من خلال تحديد فعالية CbS في الخلايا المزروعة و المشتقة من السائل الأمينوسي، وبهذه الطريقة يمكن كشف الأشكال المتماثلة اللواقح وحتى متخالفة اللواقح من الأمهات المصابات.

طريقة مسح الولدان :

تعتمد إحدى الطرق الثلاث التالية غالباً:

- عيار الميثيونين Meth
- عيار الهوموسيستين الإجمالي وهو أدقها(أكثرها حساسية)
- القياس الطيفي الكتلي الترادفي TMS tandem mass spectometry (وهو أفضلها)(7).

فائدة مسح الولدان:

الكشف الباكر يسمح بالعلاج الباكر وبالتالي ضبط مستويات الهوموسيستين في المصل بشكل منخفض يمكن أن يمنع تطور الاختلاطات ويحسن النتائج السريرية للمراضة والوفيات(إنقاص الحوادث الخثارية- تحسين البقيا- يمنع الإصابة العينية والمرض العظمي- يحسن الكفاءة العقلية فيؤدي لتطور طبيعي).

ماأهمية إجراء هذا المسح:

مسح الولدان من أجل العديد من الأمراض الاستقلابية حالياً مقبول ومتوفر في العديد من الدول، يجرى مسح داء بيلة الهوموسيستين في كل من: أستراليا- USA- اليابان وبعض دول أوربا الغربية

فداء بيلة الهوموسيستين مرض يحقق الكثير من معايير برامج المسح الوليدي:

هو مرض معروف الهوية والسبب والحدوث والانتشار ومرض معروف مراضته ووفياته ،

وله حالات قبل أعراضية ،

بالإضافة إلى وجود علاج فعال له ،

واختبار المسح له لايكلف كثيراً بالمشاركة مع TMS(الذي يعتمد كشف ذروة الميثيونين).

التدبير والعلاج (Managementandtreatment):

داء بيلة الهوموسيستين مرضٌ قابل للعلاج: وهي معالجة مدى الحياة، وهي متبدلة باختلاف العمر ومراحل النمو للمريض ،وتختلف معالجة داء بيلة الهوموسيستين من مريض لآخر، كما تختلف أهداف المعالجة بحسب العمر عند التشخيص. عموماً.. الهدف في القيم المخبرية الضرورية لتحقيق الأهداف السّريرية المذكورة:

* هوموسيستين أقرب ما يمكن للسواء بشرط الحفاظ على معدّل نمو سوي للطفل.

* السيستين Plasma Cystine ينبغي أن نحافظ عليها بالمستويات الطبيعية (67 +/-20 مكرمول/ل)، وينبغي أن يتم تدعيم التغذية بهذا الحمض الأميني عند الضرورة (ويسمح به حتى 200 مغ/كغ/اليوم).

تتركز المعالجة بشكل أساسي على:

- البيريدوكسين
- حمية محدودة الميثيونين Meth مع تعويض السيستين cystine وباقي الحموض الأمينية
- بيتائين Betaine
-الفيتامينات والمعادن

البيريدوكسين Pyridoxine:

يستجيب ما يقارب 50 % من مرضى عوز CbS تقريباً على الجرعات الدوائية من البيريدوكسين وهذه الاستجابة تحدث بسبب زيادة فعالية CbS المتبقي، وليس عن نقص أو عيب في استقلاب البيريدوكسين vit B6.

هذا وتختلف جرعات البيريدوكسين بين المرضى المستجيبين،ويتم تحديد ذلك من خلال معايرة مستويات الهوموسيستين والميثيونين المصلية، ويجب عدم اعتبار مرضى داء بيلة الهوموسيستين غير مستجيبين للبيريدوكسين حتى الوصول للجرعات 500-1000 مغ/ اليوم لفترة عدة أسابيع.

ومن الضروري هنا ذكر أن الاستجابة للبيريدوكسين قد لاتظهر مخبرياً في حال وجود نقص فولات Folic acid مرافق.

الحمية محدودة الميثيونين مع تعويض السيستين Methionine restricted, cysteine supplemented diet: تم التأكيد على الحمية الفقيرة بالمثيونين Meth مع تعويض السيستئين منذ عام 1966(11,12)، حيث تتضمن الحمية إنقاص الوارد من Meth إلى 20-25 مغ/كغ من وزن الجسم في مرحلة الرضاعة،

10-15 مغ/كغ من وزن الجسم في مرحلة الأطفال الأكبر،

8-10مغ/كغ من وزن الجسم عند البالغين،

مع إعطاء السيستين 100-300مغ/كغ/ اليوم من وزن الجسم.

وكما هو متوقع فإن الحمية منعت ظهور أي من العلامات والاختلاطات المميزة لـــداء بيلة الهوموسيستين.

أما المراقبة خلال الحمية فتعتمد على معدل النمو الطبيعي ومستوى الميثيونين في الدم (<40 ميكرومول/ ليتر). ومستوى سوي من هوموسيستين الدم والمحافظة على السيستين ضمن السوي (67±20 ميكرومول/ ل).

البيتائين Betaine:

في المرضى غير المستجيبين للبيريدوكسين، وخصوصاً عند بدء المعالجة بشكل متأخر، فإنّه من الصعب الحصول على مطاوعة جيدة للحمية، لذلك من المفيد إعطاء البيتائين للمرضى غير المستجيبين للبيريدوكسين الذين لم يتحملوا الحمية الخاصة.
يعطى البيتائين فموياً عادة بجرعة 4-6 غ/اليوم (الجرعة العظمى للبالغ 6-9 غرام) مقسّمةً على 3 جرعات.

أما الآلية فتقوم على زيادة معدل Homo-remythlation بوساطةBetaine- homocysteine methyl transferaseوبالتالي يؤدي إلى ارتفاع الميثيونين والسيستين مع إنقاص هوموسيستين الدم.
وينصح بإعطاء vit B12 وذلك بسبب الحمية التي تستبعد الكثير من الأغذية ذات المصدر الحيواني مع إعطاء بقية الفيتامينات والمعادن الأخرى.

ولذلك عمليّاً:

- يجب إعطاء كل مرضى داء بيلة الهوموسيستين المشخصين حديثاً بيريدوكسين مع إبقائهم على الحمية العادية:
حيث يتم إعطاء البيريدوكسين بجرعة 50 مغ/3 مرات باليوم للولدان، و 100-200مغ/3 مرات باليوم للأطفال الأكبر، مع إجراء معايرة مصلية كل 3 أيام حتى ضبط المعالجة المناسبة.
وتعرّف الاستجابة للبيريدوكسين في حال انخفاض مستوى الهوموسيستين والميثيونين مع مستويات سوية من vit B12 وحمض الفوليك.
ففي حال الاستجابة للبيريدوكسين ينخفض مستوى الهوموسيستين الإجمالي إلى مادون 60 ميكرومول/ ليتر.
أما في حال استمرار ارتفاع الهوموسيستين والميثيونين رغم المعالجة بالبيريدوكسين فيعتبر المريض غير مستجيب للبيريدوكسين ويجب البدء بحمية محددة الميثيونين.

- في مرحلة الرضاعة:
يتم إرضاع الرضيع نوعين من الحليب: الحليب العادي (والدي-صناعي) و الحليب الخاص (يحوي كل الحموض الأمينية عدا الميثيونين)
كمية كل حليب تعتمد على شهية وتقبل الرضيع ومستويات الهوموسيستين المصل المتكررة: فالكمية الدقيقة للميثيونين التي يتحملها الرضيع تختلف من رضيع لآخر وعند نفس الرضيع مع فترات نموه. -

بعد مرحلة الرضاعة:

يمكن تناول الفواكه والخضار مع محضرات خاصة من الخبز والمعكرونة والمنتجات ناقصة البروتين حسب مستويات الهوموسيستين والميثيونين لديهم.

وبالتالي الحمية الغذائية تعتمد على:

- أغذية وحليب خاص
- حساب المحتوى الغذائي من البروتين
- الأغذية ناقصة البروتين
- تعديل الحمية حسب المخبريات والعمر والنمو وغيرها حسب الضرورة

الاستجابة للعلاج: يجب الحفاظ على مستوى الهوموسيستين أقل من 60 ميكرومول/ ليتر.

مراقبة وضبط العلاج: يتم من خلال المعايرة المصلية المنتظمة

عند التشخيص وبدء العلاج يتم المعايرة المصلية للهوموسيستين أسبوعياً ثم كل 3 أشهر مدى الحياة وفي حال وجود أي اضطراب سريري أو مخبري هام.

عند معالجة داء بيلة الهوموسيستين بشكل جيد قد تختلف معايرات الحموض الأمينية والمستقلبات في الدم من وقت لآخر بسبب مرض ما، تبدلات النمو، الغذاء، الالتزام بالأدوية وجرعات مناسبة منها، تبدلات الوزن لأي سبب، مستويات النشاط الفيزيائي.

ولكن هذه المستويات غالباً غير ضارة في حال السيطرة التامة وضبط العلاج.

= ونبين في الجدول التالي مقدار المثيونين والسيستين المتواجد في العديد من الأغذية التي يتناولها الشخص في طعامه اليومي ليتسنى لمرضى بيلة الهوموسيستين الوراثي معرفة ما يستطيعون تناوله وما يجب أن يتجنبوه (13):

نوع الطعام	مقدار المثيونين	مقدار السيستين مغ/**100** غ
1 الخضار: الباذنجان	32	_
الجزر	10	29
القرنبيط	47	_
الخيار	7	_

البقدونس	10	–
سبانخ	39	46
خس	40	–
بصل	13	–
بازلاء طازجة	54	73
بازلاء محفوظة	27	–
بطاطا	25	19
فجل	2	–
بندورة	30	–
2 الحبوب: العدس	180	204
الحمص	294	318
فاصولياء	216	212
3 الفواكه: أناناس	1	–
موز	11	–
التمر والبلح	26	–
تين طازج و جاف	–	–
فريز	–	–
اليوسفي	4	–
برتقال	3	–

	خوخ	–	–
	تفاح	4	–
	عنب	–	–
4البذور:	اللوز	259	377
	الفول السوداني	271	463
	الجوز	306	320
5اللحوم:	لحم البقر	432	220
	لحم الخروف	358	195
	لحم الأرنب	541	–
	لحم العجل	437	226
	كبد العجل	447	234
	الفروج	537	277
6 الأسماك:	السردين	614	284
	السلمون	507	234
7 منتجات الحبوب:	الشوفان	209	309
	دقيق القمح	138	210
	الخبز	117	195
	المعكرونة	193	243
	ذرة	145	101

شعير	257	441
أرز	137	103
++ الحليب البشري	28	27
الحليب البقري	86	31
بيض كامل	401	299
بياض البيض	420	263
صفار البيض	417	27

الجدول (3) مقدار الميثيونين والسيستين في العديد من الاغذية

الوراثة وبيلة الهوموسيستين الوراثي:

هو مرض وراثي جسمي مقهور، حيث تم وصف حتى 150 طفرة في جين CbS الذي يتوضع على الصبغي (21q22.3) وله 17 إكسون، ويقيس هذا الجين 25-30 kbp ويرمّز وحيدة 63kDa.

أغلب الطفرات الشائعة حول العالم هي:I278T بنسبة 24% و G307Sبنسبة 31 % .

هذا ويمكن مسح باقي أفراد العائلة وحتى المواليد التاليين: فاحتمال إصابة أخ أو أخت لطفل مصاب هو 25%.

والتشخيص أثناء الحمل ممكن.

ولذلك في حال وجود طفل مصاب يكون كلا الوالدين حاملاً لجين طافر ويكون احتمالات نسلهما على الشكل التالي:

25% احتمالية مصاب، 50% سليم حامل للمرض، 25 % سليم غير حامل للمرض.

النتائج والتأثير السريري للمعالجة المزمنة Clinical outcome– Effect of chronic treatment:

في حال عدم العلاج فإن إنذار مرضى داء بيلة الهوموسيستين الوراثي سيء مع ارتفاع المراضة والوفيات لديهم ، وإنه من الثابت أن العلاج الجيد يمنع الاختلاطات من الحدوث إلا أنه لايعاكس الاختلاطات الموجودة عند التشخيص.

وأخيراً فإن داء بيلة الهوموسيستين مرض قابل للعلاج خصوصاً إذا ماشخص وعولج باكراً بشكل منضبط.

الدراسة العملية

وتشمل:

1-هدف البحث

2-مجموعة الدراسة

3-تصميم الدراسة

4-مكان وزمان الدراسة

5-طريقة الدراسة

6-بيانات البحث: * توزع الحالات حسب السنوات وقت التشخيص * توزع الحالات حسب العمر عند التشخيص

*توزع الحالات حسب الجنس *توزع الحالات حسب القصة العائلية

*توزع الحالات حسب درجة القرابة بين الزوجين *توزع الحالات جغرافياً

*توزع الحالات تبعاً للأذية الجهازية التي كانت الداعي الأساسي للاستشفاء

*توزع الحالات تبعاً لوجود عرض كبير سابق أواستشفاء سابق ناتج عن المرض قبل تشخيصه

*توزع الحالات تبعاً لمجمل الأعراض والعلامات السريرية لدى المريض عند التشخيص

*توزع الحالات حسب الفحص المخبري المجرى للتشخيص

*توزع الحالات حسب الاستقصاءات المجراة عند الاشتباه بالتشخيص

*متابعة الحالات والوفيات

7-المناقشة

8-الخلاصة

9-التوصيات

أوّلاً: هدف البحثAim of study

أوّلُ بحثٍ يتناول مرض بيلة الهوموسيستين الوراثي المشخصة في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق،الهدف منه إجراء دراسة إحصائية وصفية للحالات المشخصة بتظاهراتها السريرية المتنوّعة، والإجراءات المخبرية والشعاعية المجراة للمرضى ومدى الاستجابة للعلاج الموصى به، وبيان أهمية توفير طرق التشخيص الدقيق والباكر و المعالجة المضبوطة في تحسين الإنذار السريريّ لدى هؤلاء المرضى.

ثانياً:مجموعة الدراسة :

شمل البحث الأطفال المقبولين الذين شخص لهم داء بيلة الهوموسيستين بناء على الموجودات السريرية والمخبرية آخذين بعين الاعتبار أي إجراء مخبري إيجابي مترافق مع الموجودات السريرية الداعمة للتشخيص وذلك نظراً لعدم توافر الطرق الأدقّ في المستشفى حتّى تاريخ إجراء الدّراسة.

ثالثاً: تصميم الدراسة:

دراسة وصفية تحليلية راجعة Retrospective Analytic Descriptional Study

رابعاً:مكان وزمان الدراسة:

مستشفى الأطفال الجامعيّ بدمشق في الفترة الزّمنيّة الممتدّة بين 2000/1/1 وحتى 2011/12/31.

خامساً:طريقة الدراسة:

-استخراج ملفّات الأطفال المشخص لديهم داء بيلة الهوموسيستين الوراثي في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال الفترة المذكورة

- دراسة التظاهرات السريرية المرافقة

- مقاربة مجموعة التحاليل المخبرية للأطفال و الاستقصاءات المجراة (عيار الهوموسيستين الإجمالي في الدّم، رحلان الحموض الأمينية بالدم، الكشف اللوني للهوموسيستين بالبول، القياس الطيفي الكتلي الترادفي TMS،الاستقصاءات الشعاعية)

- متابعة نتائج المعالجة ونسبة الاستجابة للفيتامين B9, B6, B12مع حمية ناقصة البروتين (العلاج المتوفر)

نتائج وبيانات البحث

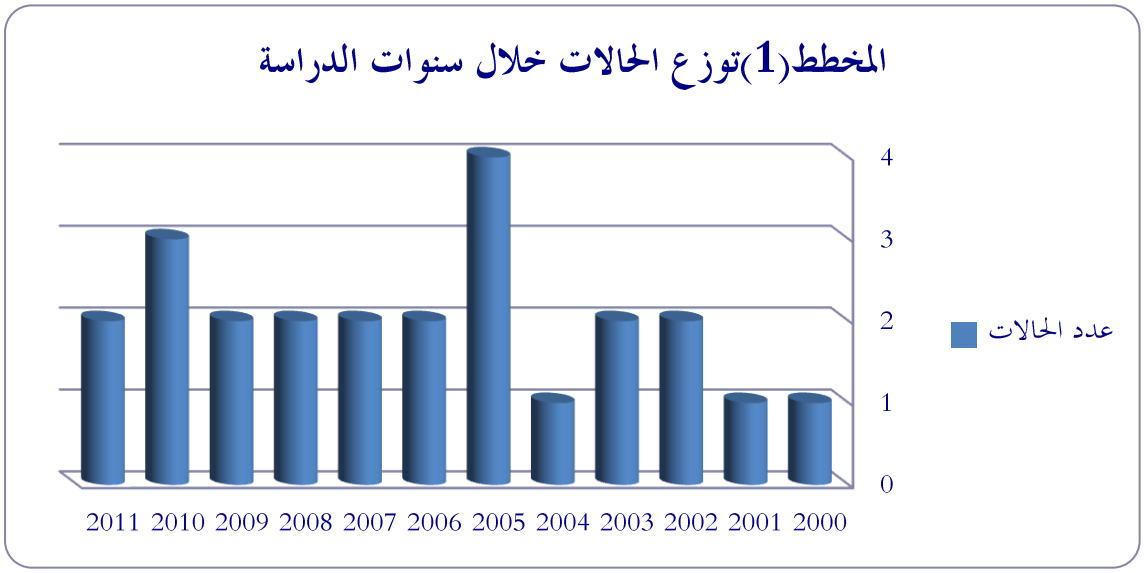
Data And Results

1. توزع الحالات حسب السنوات وقت الشك بتشخيص المرض:

بلغ عدد الحالات 24 حالة خلال فترة 12 سنة بمعدل وسطي 2 حالة سنوياً موزعة على الشكل التالي:

العام	2000	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	المجموع
عدد الحالات	1	1	2	2	1	4	2	2	2	2	3	2	24
النسبة المئوية %	4.16	4.16	8.33	8.33	4.16	16.66	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	100

الجدول (1) توزع الحالات خلال سنوات الدراسة



2.توزّع الحالات حسب العمر عند الشّكّ بالتّشخيص:

وهنا قد تمّ اعتمادُ عمر الطفل عند قبوله في المستشفى مع تشخيص إصابته ببيلة الهوموسيستين الوراثي:

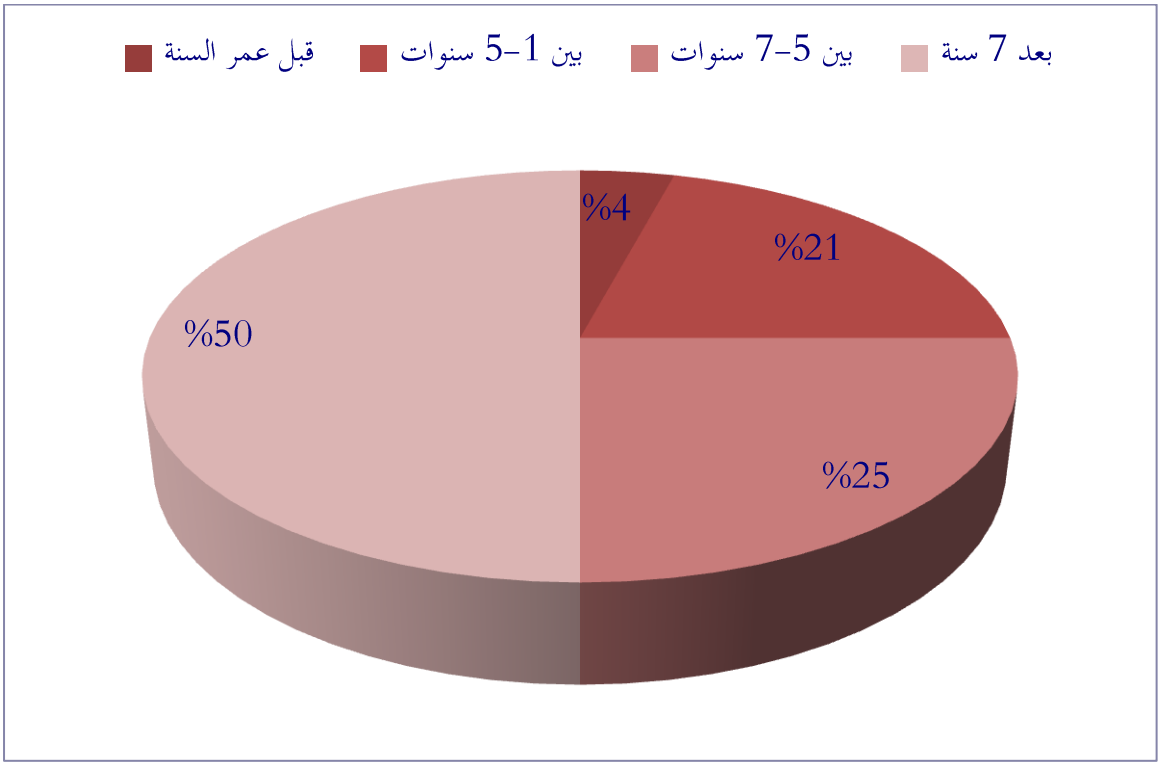
الحالة	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
العمر بالسنوات	10.5	4.5	7	10	7	0.4	10	11	8	9	1.4	7	8	8	6	10	7	12	4.5	10	8	7	1.6	3

الجدول رقم (2) :عمر الطفل عند التشخيص

وبتقسيم الحالات إلى مجموعاتٍ عمريّة كما يوضّح الجدول (3) والمخطط (3):

الفئات العمرية	قبل عمر السنة	بين 1-5 سنوات	بين 5-7 سنوات	بعد 7 سنوات
عدد الحالات	1	5	6	12
النسبة المئوية	% 4.16	% 20.83	% 25	% 50

الجدول (3) توزع الحالات حسب الفئات العمرية المبينة

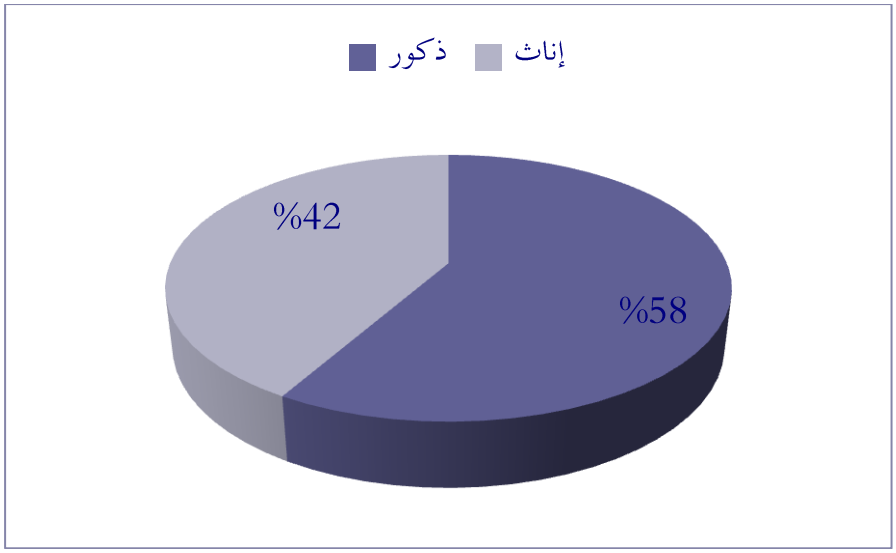


المخطط (3) النسبة المئوية للفئات العمرية

3.توزّع الحالات حسب الجنس:

	ذكور	إناث
عدد الحالات	14	10
النسبة المئوية	% 58.33	% 41.66

الجدول(4) توزع الحالات حسب الجنس



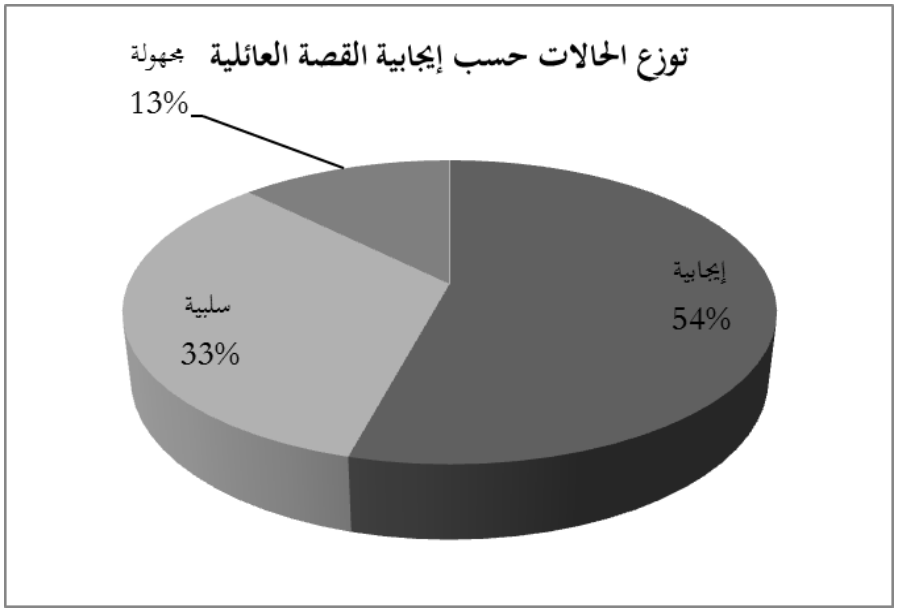
المخطط (4) توزع الحالات حسب الجنس

4.توزع الحالات حسب القصة العائلية:

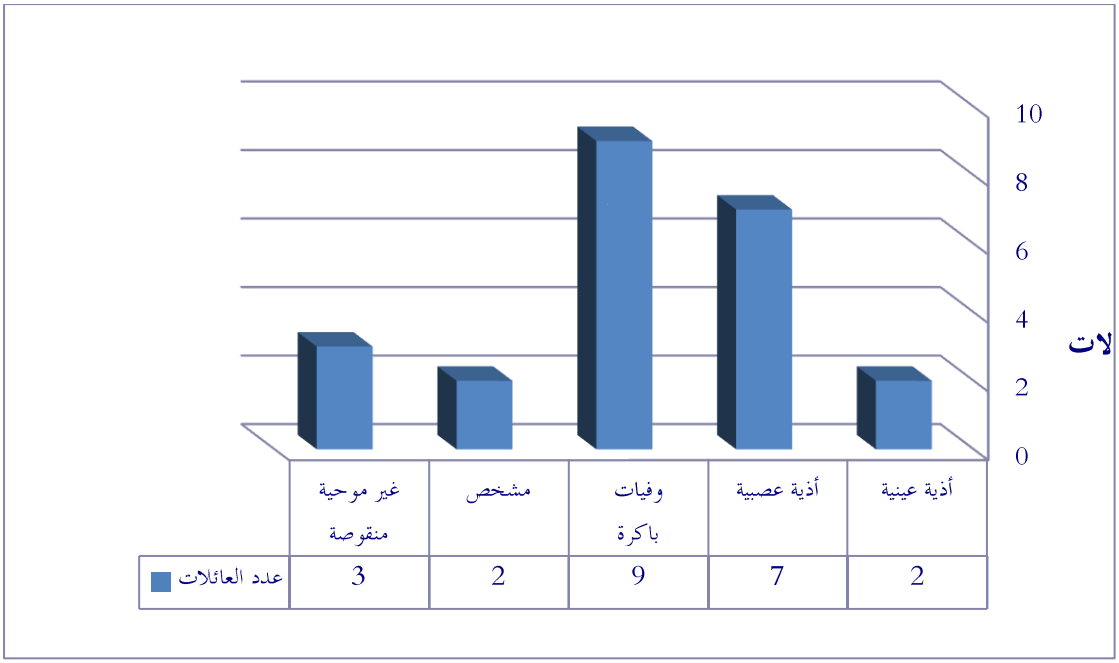
وهنا أخذنا بعين الاعتبار حالات التّشخيص المؤكّدة عند أقرباء الحالات، أوالقصّة العائليّة المثيرة للشّبهة بالإصابة بالذّاء كالتّظاهرات العينيّة والخثارية، أوالأعراض العصبية .. أوحتّى الوفيات الباكرة في العائلة .. والّتي لم تكن مفسّرةً من قبلُ وأصبحت الإصابة بالذّاء المدروس التّفسيرَ الأرجحَ بعدتشخيص الحالات المدروسة:

القصة العائلية	إيجابية	سلبية	مجهولة
عدد الحالات	13	8	3
النسبة المئوية	% 54.16	% 33.33	% 12.50

الجدول (5) توزع الحالات حسب ايجابية القصة العائلية



المخطط (5) توزع الحالات حسب ايجابية القصة العائلية



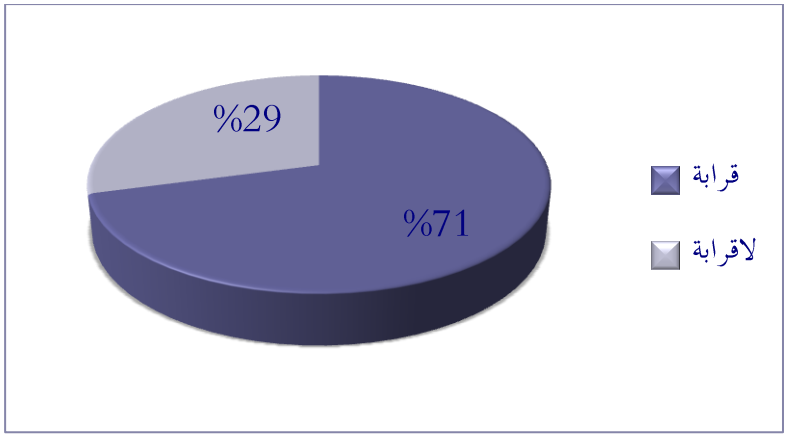
الجدول (6) توزع الحالات إيجابية القصة العائلية

5.توزّع الحالات حسب درجة القرابة بين الزوجين:

وهنا كانت القرابة بين الزوجين من الدرجة الثالثة

	قرابة	لا قرابة
عدد الحالات	17	7
النسبة المئوية	% 70.83	% 29.16

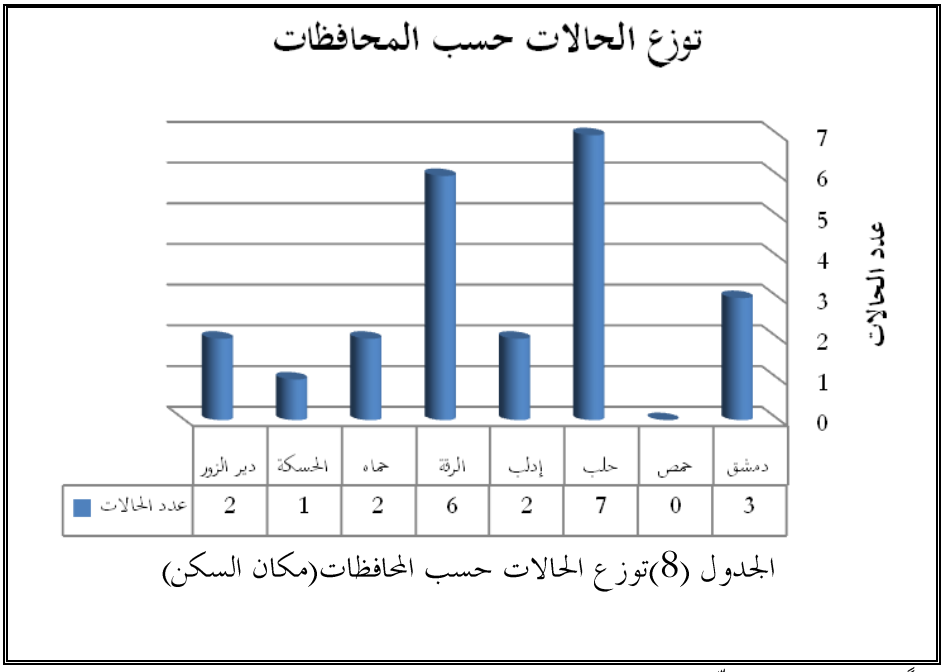
الجدول (7) توزّع الحالات حسب درجة القرابة بين الزوجين



المخطط(6) توزع الحالات حسب درجة القرابة

6.توزّع الحالات جغرافيّاً (تبعاً لمحافظات القطر العربي السوري):

وهنا قد تمّ اعتماد مكان السّكن (الولادة والنّشأة) دون الإشارة إلى الأصل العرقي، مع وجود حالة من العراق.



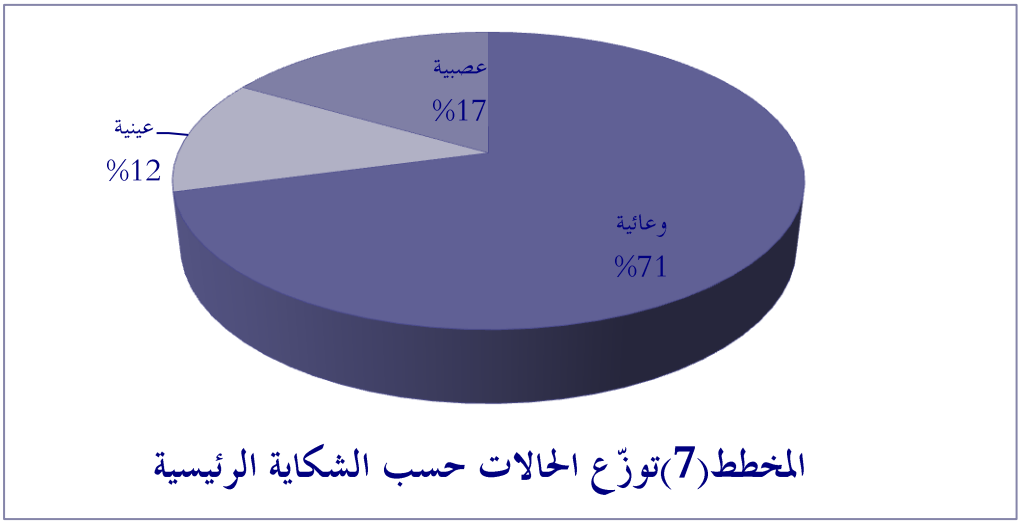
الجدول (8)توزع الحالات حسب المحافظات(مكان السكن)

7.توزّع الحالات تبعاً للأذيّة الجهازيّة الّتي كانت الدّاعيَ الرّئيسيّ لطلب الاستشفاء:

وهنا تمّ تمييز الحادث الوعائيّ عندما يكون هو أساس التظاهر السريري (الإقفاريّ) كسبب مستقل (تحت تصنيف إصابة وعائيّة) بغضّ النّظر عن موضع الإصابة (دماغي أو عيني أو كلوي.... الخ).

	وعائية	عصبية	عينية
عدد الحالات	17	4	3
النسبة المئوية	%70.83	%16.66	%12.5

الجدول(9) توزع الحالات حسب الأذية الجهازية الأولية

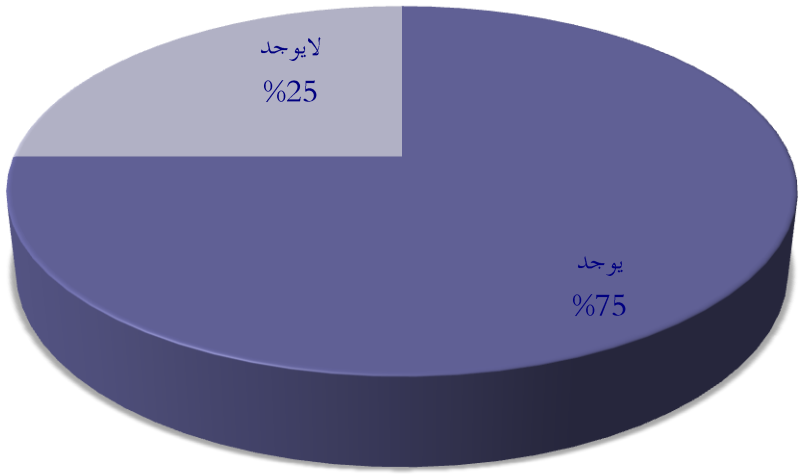


المخطط(7)توزّع الحالات حسب الشكاية الرئيسية

8.توزّع الحالات تبعاً لوجود عرض كبير سابق أو استشفاء سابق ناتج عن داء بيلة الهوموسيستين قبل تشخيصه:

	يوجد	لا يوجد
عدد الحالات	18	6
النسبة المئوية	% 75	% 25

الجدول (10)توزّع الحالات تبعاً لوجود عرض كبير سابق أو استشفاء سابق ناتج عن داء بيلة الهوموسيستين قبل تشخيصه



المخطط(8) توزع الحالات حسب وجود شكاية سابقة مهمة (نسبة مئوية)

توزعت على الشكل الآتي:

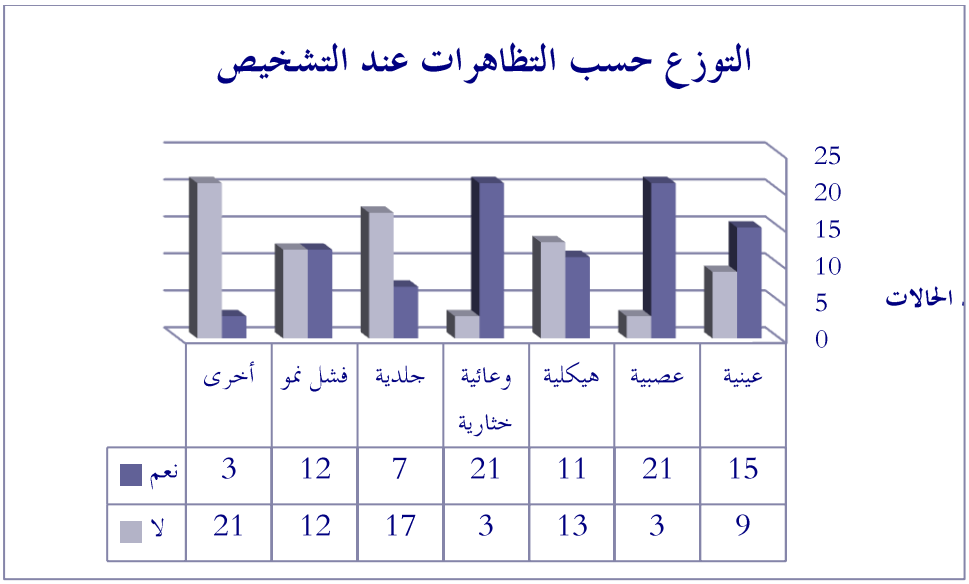
	عصبية	عينية	فشل نمو
عدد الحالات	17	7	12
النسبة المئوية	% 70.83	% 29.16	% 50

الجدول (11)توزع الاعراض والعلامات السابقة للاستشفاء على الحالات

9. توزّع الحالات تبعاً لمجمل الأعراض والعلامات السّريريّة لدى المريض المصاب عند التّشخيص:

	عينية	عصبية	هيكلية	وعائية خثارية	جلدية	فشل نمو
عدد الحالات	15	21	11	21	7	12
النسبة المئوية	% 62.5	% 87.5	% 45	% 87.5	% 29	% 50

الجدول(12) توزع الحالات حسب التظاهرات السريرية عند التشخيص (النسبة المئوية من المجمل 24 حالة)

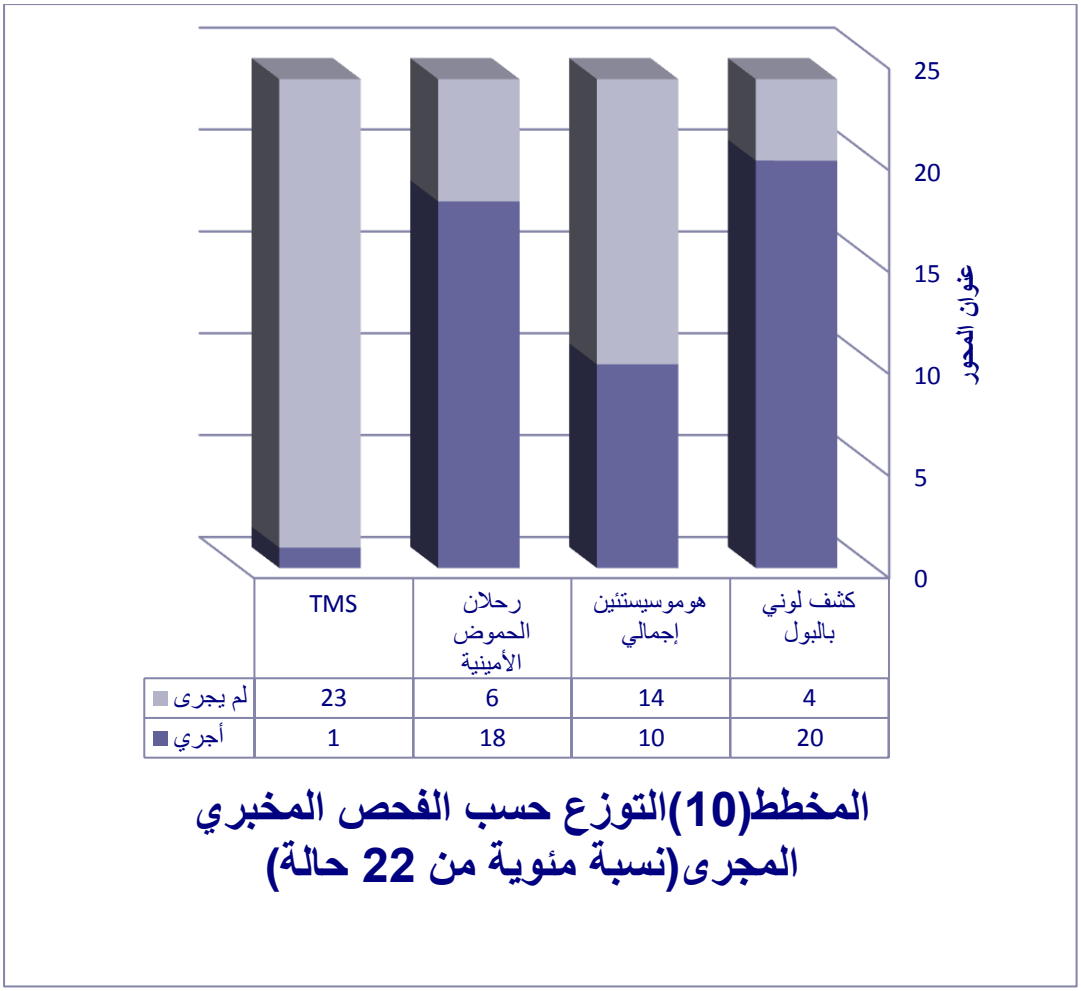


المخطط (9) توزع التظاهرات السريرية على الحالات

10. توزّع الحالات حسب الفحص المخبريّ المجرى للتّشخيص:

طرق التشخيص	عدد الحالات المجرى	النسبة المئوية	الحساسية
الكشف اللوني بالبول	20	% 80.33	%75
الهوموسيستين الإجمالي	10	% 41.66	%100
رحلان حموض أمينية	18	% 75	%88
TMS	1	% 4.16	-

الجدول (13) الفحوص المخبرية المجراة في دراسة الحالات



المخطط(10)التوزع حسب الفحص المخبري المجرى(نسبة مئوية من 22 حالة)

مع الانتباه إلى مايلي:

-توجد حالتان تمّ تشخيصهما بالاعتماد على الأعراض و العلامات السّريريّة و الموجودات الشّعاعيّة دون القيام بإجراء تشخيصيٍّ مخبريٍّ.

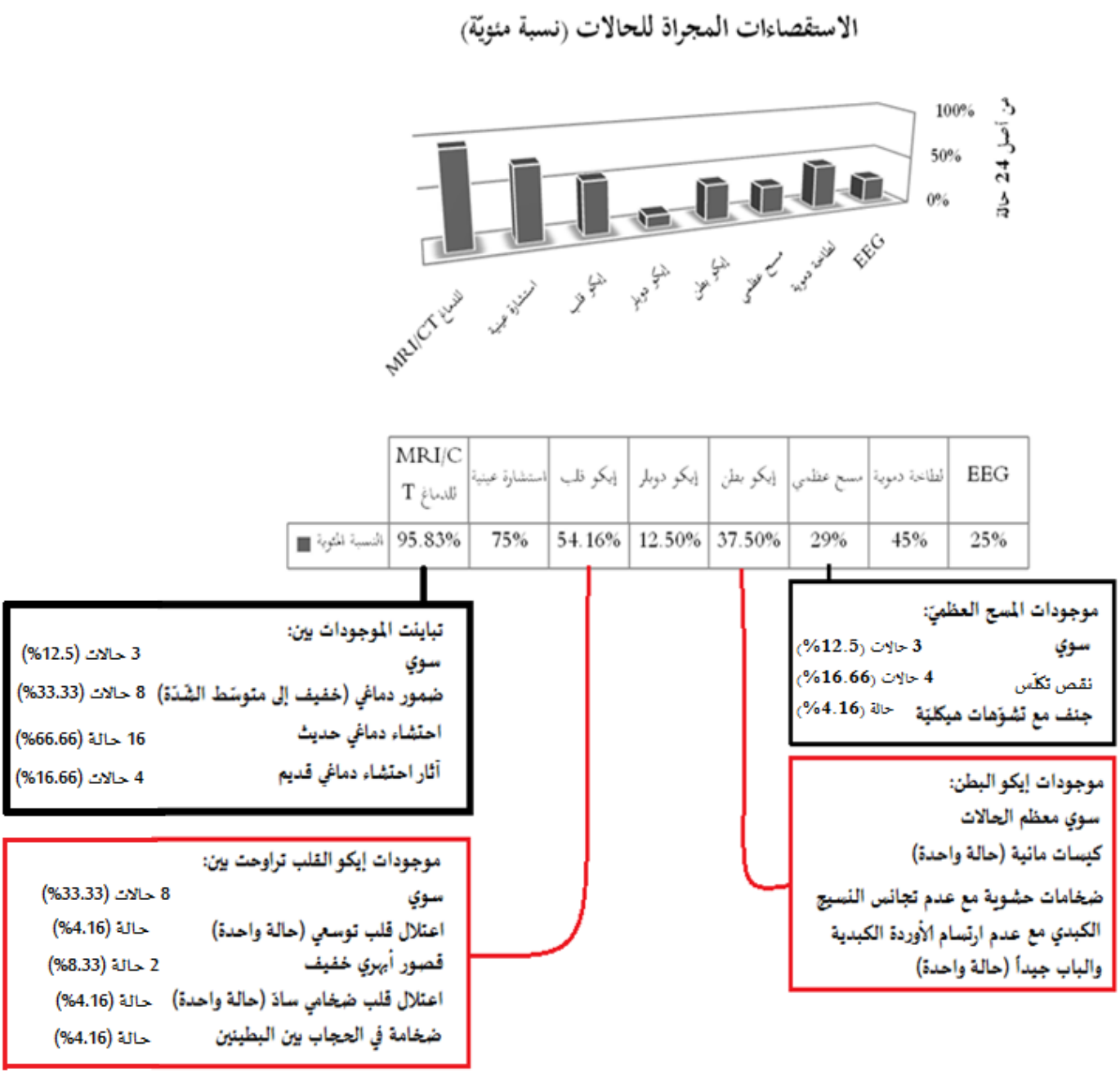
-تراوحت قيم الهوموسيستين الإجمالي حسب الجدول للحالات العشرة (10) السابقة، كالتالي:

	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Homo الإجمالي	60	390.4	111	51	168.25	406	234	390	207.33	174

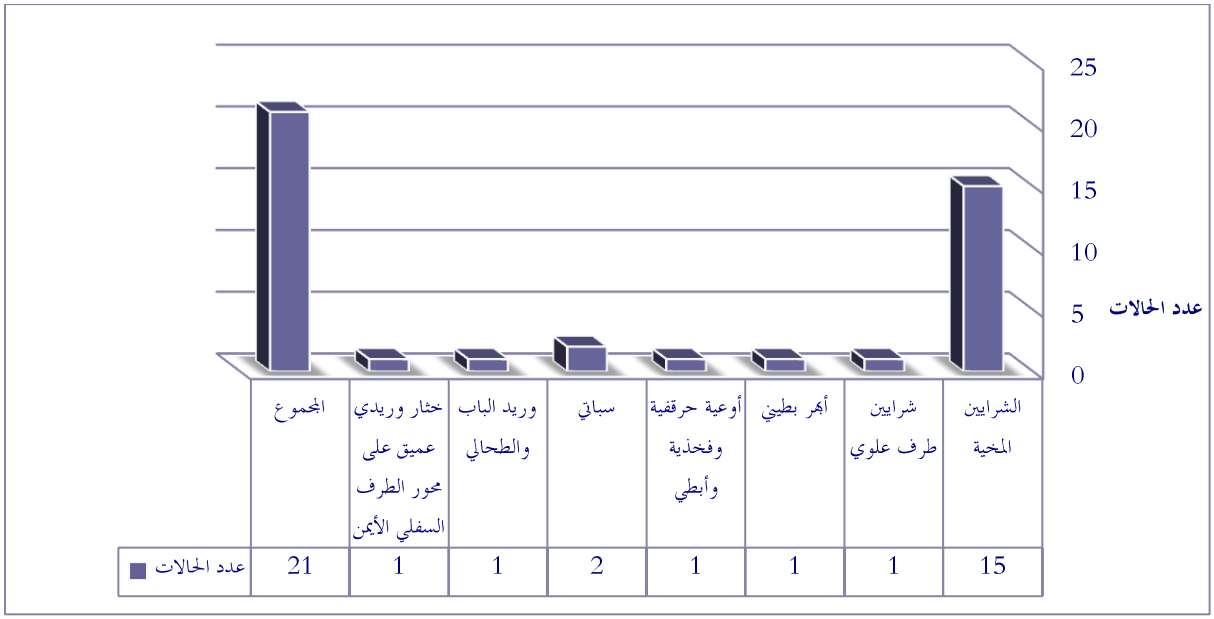
الجدول (14) قيم الهوموسيستين الاجمالي للحالات المعايرة

وبالحساب بلغت قيمة المتوسّط للهوموسيستين الإجمالي: 219 (مكرومول/لتر)

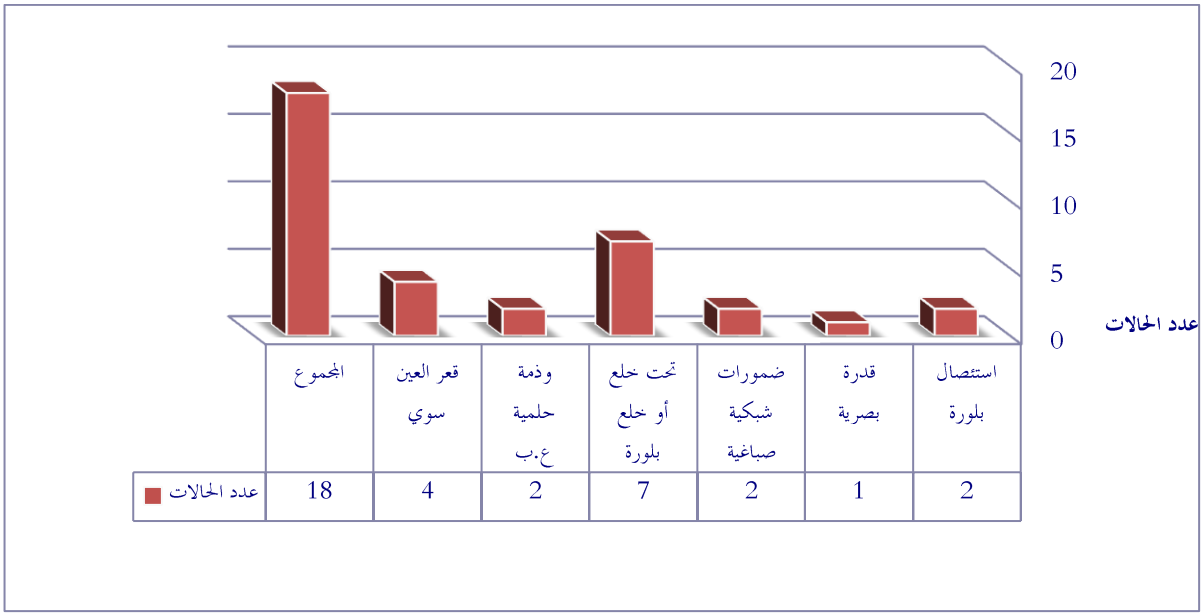
11.توزّع الحالات حسب الاستقصاءات المجراة عند الاشتباه بالتشخيص (كجزءٍ من دراسة الحالة):



الجدول (15) نسبة الاستقصاءات المجراة وموجوداتها في الحالات



الجدول (16)توضع الاصابة الوعائية الخثارية في الحالات



الجدول (17) الاستشارة العينية في الحالات المجراة

12.متابعة الحالات والوفيّات:

تم تخريج الأطفال المشخصين على vit B6 (250-1000 مغ/اليوم) + vitB9 (5- 10 مغ/اليوم)

vitB12 (1000 مكغ/اليوم) + حمية ناقصة البروتين وتمّ ربطهم بالعيادة الاستقلابية للمتابعة.

بلغ عددالحالات المراجعة للعيادة الخارجية بالمستشفى مع إعادة التقييم السريري والمخبري 3 حالات(12.5%) فقط(بمعدل1 مرة أو مرتين على الأكثر) دون أن تسجل أية استجابة للعلاج ، بينما بلغ عدد الحالات التي تم قبولها في المستشفى مع إعادة التقييم السريري والمخبري والشعاعي وعادة بسبب اختلاط وعائي خثري 9 حالات(37.5%) .وبلغ عدد الوفيات المثبتة في المستشفى 2 حالة بسبب حادث وعائي خثري كبير(8.33%)، مع توقّعنا بأنّ كثيراً من الأطفال المصابين قد فارقوا الحياة بسبب اختلاطات المرض.

المناقشة

Discussion

نلاحظ من الجدول رقم (1) أنّ إجمالي عدد الحالات المسجلة خلال الدراسة بلغ (24) حالة، وبمعدل سنوي حوالي (2) حالة وسطيّاً. وبناءً على آخر تقرير للمكتب المركزي للإحصاء يبلغ معدل المواليد 30 لكل 1000 نسمة (في سوريا 24 مليون نسمة) وبالتالي هناك حوالي 700 ألف مولود حي، ولذلك يتوقع سنوياً وجودمايقارب 2 حالة سنوياً، أي بمعدل انتشار متوقع حوالي 1/350000(ولذلك يمكن اعتبار داء بيلة الهوموسيستين مرضاً غيرَ شائعٍ جدّاً في سوريا).

وإذا أخذنابعين الاعتبار مركزية مستشفى الأطفال الجامعي وعدم إجراءاختبارات مسحية للولدان عموماً وأفراد العائلات المؤهبة ووجود الكثير من الحالات المرضية غير المشخصة (تأخّر التشخيص بل حتى عدمه)، فبالتالي هناك اعتقادٌ قوّيّ بكون معدل الانتشار أعلى بكثير.

(يعتقد أن معدل الانتشار في قطر ربما هو الأعلى في العالم حيث بلغ 1/1800 بحسب برنامج المسح الجزيئي للولدان بينما في المانيا فبلغ معدل الانتشار لبيلة الهوموسيستين الكلاسيكي 1/17800) (5) و(14)

(وفي دراسة راجعة لكل الأمراض الاستقلابية الولادية في عمان خلال الفترة 1998–2000 : تم تشخيص حالة واحدةببيلة الهوموسيستين الوراثي من أصل 82 مريض أي بمعدل حدوث 0.8/100000) (14)

يوضح الجدول رقم (2) و(3) توزّع الحالات حسب العمر عند التشخيص، حيث بلغ العمر الوسطي لكل الحالات 6.7 سنة، وهو عمرٌ متقدّم نسبياً مع تأكيدنا على وجود فارق ملحوظ مابين العمر عندبدء الأعراض والعمر عند التشخيص .

مع ملاحظة تفاوت أعمار الأطفال المرضى في المجال (5 أشهر – 12 سنة) ووجود حالة واحدة مشخصة قبل عمر السنة (4.16 %)، والنصيب الأكبر كان للأعمار بعد 7سنوات (12حالة = 50%).

يبيّن الجدول رقم (4) توزّع الحالات حسب جنس المصاب، فكانت نسبة إصابة الذكور 58.33 % مقابل 41.66 % للإناث، وبالتالي النسبة ذكور:إناث هي 1.38 : 1، إذاً هناك رجحان طفيف لصالح الذّكور بالإصابة بالمرض.

في الجدول رقم (5) و(6) نرى أنّ القصّة العائليّة (وهنا أخذنا بعين الاعتبار حالات التّشخيص المؤكّدة عند أقرباءالحالات، أوالقصّة العائليّة المثيرة للشّبهة بالإصابة بالدّاء كالتّظاهرات العينيّة والخثارية، أو الأعراض العصبية .. أوحتّى الوفيات الباكرة في العائلة .. والّتي لم تكن مفسّرةً من قبلُ وأصبحت الإصابة بالدّاء المدروس التّفسيرَ الأرجحَ بعدتشخيص الحالات المدروسة)،كانت إيجابية بنسبة 54.16 % وسلبية بنسبة 33.33 % و لم تُذكر القصّة العائليّة نهائيّاً في 12.5% من الحالات رغم أهمّيتها.

مع التنويه إلى حدوث وفيات مبكرة في 9 عائلات (37.5 %) ووجود أذية عصبيةفي 7 عائلات (29.16 %) وأن المرض شخص في عائلتين فقط من العائلات السابقة (8.33 % فقط).

مع وجودعائلةٍ فيها 3 وفياتٍ وقصّة لأربع إصابات غير مشخّصة تفاوتت بين (شلل دماغي وتأخر تطور روحيٍّ حركيٍّ،تأخربالنطق ونقص سمع،كسورمتعددة) مع قصة وفاةبنت عم الحالة (تشوّهات عينيّة ودماغية). مستندين في ذلك كلّه إلى البيانات المدوّنة بملفّات المرضى والمأخوذة شفهيّاً من ذوي الحالات.

الجدول رقم (7) يبيّن أنّ القرابة بين الزوجين من الدرجة الثالثة هي 70.83% من الحالات في هذه الدراسة، مع التركيز على أنّ درجة القرابة من الدرجة الثالثة بسبب كون زواج الأقارب وخاصة أولاد العم شائع في مجتمعاتناالعربية، وهنا تكون احتمالية تشارك الجينات هي 8/1 ولهذا أهمية خاصة في الأمراض الوراثية عامة.

الجدول رقم (8) يبين توزّع الحالات جغرافيّاً:كانت محافظتا حلب والرقة الأكثر إصابةً بين المحافظات دون التّأكيد على الأصل أو التّمييز بين الريف والمدينة بعدد حالات إجمالي 13 حالة (54.16 %).

في الجدول رقم (9): تمّ اعتماد الأذية الجهازية التي كانت وراء الشكوى الرئيسة التي دفعت الأهل لمراجعة المستشفى، حيث بلغت الشكاوى المتعلقة بالأذية الوعائية الخثارية (70.83%)، وهي تعتبر من الاختلاطات المتأخرة الخطيرة للمرض تلاها الأذية العصبية بنسبة (16.66%)، ثمّ الأذية العينية بنسبة (12.5%).

الجدول رقم (10) و(11):أظهرت البيانات المدروسة وجودحالات تطورت فيها أعراض أخرى، وحدوث استشفاء مرتبط بالمرض قبل القبول التشخيصي، دون أن يراجع الأهل بسببها أو يوجه إليها الفريق الطبي ممأدى إلى تطوّر اختلاطاتٍ كانت هي السبب في القبول في المستشفى، وقدبلغت هذه الحالات (75%).

جاء في مقدمة الإصابات السّابقة للتشخيص الأذيةالعصبية بنسبة (70%) ثم فشل النمو (50%) والأذية العينية بنسبة (30%) مع وجود عمل جراحي عيني في (2 حالة) مماسبق دون استقصاءات تشخيصية متممة.

بالرغم من أنّ شكوى الدّخول هو العرض العصبي (كشكايةرئيسية) عند 4 حالات فقط(16.66 %).

الجدول (12): نلاحظ عند القبول والدراسة تكامل الأعراض والتظاهرات السريرية الكاملة للمرض مع وجود الاختلاطات المرافقة في معظم الحالات، حيث بلغت الأذية العصبية والأذية الوعائية الخثارية (87.5 %) لكلّ منهما، ثم الأذية العينية (62.5 %) من الحالات، تلاها فشل النمو (50%) والتظاهرات الهيكلية (45%).

الجدول(13) و(14) يبينان: المسح المخبري المجرى لكل المرضى الذين لديهم موجودات سريرية وشعاعية تتماشى معHCU حيث كان الكشف اللوني بالبول هو الأكثر استخداماً عند (83.33 %) من الحالات، ثم رحلان الحموض الأمينية (75%) ثم معايرة الهوموسيستين الاجمالي في (41.66 %).

مع التأكيد على مايلي :

1- معايرة الهوموسيستين الاجمالي هو الاختبار الأدق وبلغت القيمة المتوسطة للحالات المجرى فيها 219 ميكرومول/لتر.
2- الكشف اللوني سلبي في 5 حالات مشخصة (سلبيةكاذبة لدينا 25%).
3- رحلان الحموض الأمينية طبيعي في 2 حالة.
4- تم إجراءTMSفي حالة واحدة فقط كإجراء تشخيصي وليس مسحي.
5- توجد حالتان تم تشخيصهما بالاعتماد على الأعراض والعلامات السريرية والموجودات الشعاعية دون القيام بإجراء تشخيصي مخبري.

الجدول رقم (15)و(16)و(17) يبين الاستقصاءات الأخرى التي تم إجراؤها عند القبول والدراسة للمريض، ولاحقاً مع تقدّم الحالة وتطوّر أعراض جديدة خلال الاستشفاء:

- ولاحظنا أنّه تمّ إجراء مسح شعاعي (طبقي أورنين) حشوي أووعائي لدى 95.83 % من المرضى، تبين وجود احتشاء دماغي حديث في (66.66 %) مع تركز الإصابة بالشرايين المخية في (62.5 %)،ووجودضمور دماغي بنسبة (33.33 %).

- الاستشارة العينية أجريت في 75% من المرضى فقط رغم أهميتها، مع اقتصارها في معظم الحالات على دراسة قعر العين والأوساط الشفافة بمنظار قعر العين فقط دون إجراء فحص شامل مع إمكانية المتابعة الطبية الدورية: وتبين وجود تحت خلع أوخلع للبلورة في (29.16 %)، بينما تم فحص القدرة البصرية في حالة واحدة فقط، وإجراءاستئصال جراحي للبلورة في حالتين دون استكمال تشخيص المرض.

- تمّ إجراء إيكو قلب في 54.16% من الحالات (للبحث عن سبب الحادث الوعائي غالباً).

- تم إجراء المسح العظمي في 29 % فقط رغم أهميته لدى هؤلاء المرضى.

- أجريت قراءة للّطاخة الدموية المحيطية في 45 % من الحالات.

- بينما أظهرت معايرة الفيتامينB12 وجود عوز فيتامينB12 مرافق لداءبيلة الهوموسيستين بنسبة 41.66 % (وتم علاجها أصولاً).

- تم إجراء تخطيط الدماغ الكهربائي وإيكودوبلر وعائي للحالات العرضية فقط (اختلاجات - مظاهراقفارية).

متابعة الحالات والوفيّات:

رغم وجود توقعات بأن كثيراً من الأطفال المصابين قد فارقوا الحياة بسبب المرض واقتصرنا على الحالات المسجلة في أرشيف المستشفى :

تم تخريج الأطفال المشخصين على vit B6 (250 - 1000مغ/اليوم) + vitB9 (5 - 10 مغ/اليوم)
+ vitB12 (1000مكغ/اليوم) + حمية ناقصة البروتين، وتم ربطهم بالعيادة الاستقلابية للمتابعة.
بلغ عددالحالات المراجعة للعيادة الخارجية بالمستشفى مع إعادة التقييم السريري والمخبري 3 حالات(12.5%) فقط (بمعدل 1 مرة أومرتين على الأكثر) دون أن تسجل أية استجابة للعلاج.

بينما بلغ عدد الحالات التي تم قبولها في المستشفى مع إعادة التقييم السريري والمخبري والشعاعي وعادة بسبب اختلاط وعائي خثري 9 حالات(37.5%) .

وبلغ عدد الوفيات المثبتة في المستشفى 2 حالةبسبب حادث وعائي خثري كبير(8.33%)،وبالتالي جميع الحالات المراجعة للمستشفى من الشكل غير المستجيب للعلاج أوغيرملتزمة بالعلاج .

خلاصةالنتائجConclusion

مرض بيلة الهوموسيستين الوراثي هو مرض وراثي قابل للعلاج خصوصاً إذا ما شخص وعولج باكراً بشكل منضبط، وفي حال عدم العلاج فإن إنذار المرض سيء مع ارتفاع نسبة المراضة والوفيات.

وإن اختبارات مسح الولدان من أجل العديد من الأمراض الاستقلابية بما فيها بيلة الهوموسيستين حالياً مقبولة ومتوفرة من أجل التشخيص المبكر، بالإضافة إلى ضرورة معايرة الهوموسيستين الإجمالي في تقييم أي مريض مصاب بخلع بلورة ،تأخر عقلي ، حوادث وعائية خثارية أو تخلخل عظام، وخصوصاً عند حدوثها في الأعمار الباكرة ، مع المتابعة المنتظمة والشاملة وبتعاون الفريق الطبي والأهل لمنح الأطفال حياة طبيعية.

وأخيراً ما يزال الواقع الحقيقي لداء بيلة الهوموسيستين الوراثي لدينا غير واضح تماماً وهو بحاجة إلى المزيد من الأبحاث المستقبلية حول الشيوع والانتشار، والتشخيص والعلاج ، والمتابعة والاستجابة ، على مستوى القطر عموماً للوصول إلى مستقبل أفضل .

المراجع:

1-The New England Journal of Medicine April 9,1998.

Downloaded from : nejm.org on December 15,2012.

2-Alan L.Miller,N.D. and Gregory S.Kelly,N.D. 'HomocysteineMetabolism:Nutritional

Modulation and Impact on Health and Disease'مجلة الطب البديل العدد الرابع – المجلد الثاني

3-Georgen.Welch,M.D. , Andjosephloscalzo,M.D.,Ph.D.'Homocysteine And Atherothrombosis'.NEJM 9,1998:1042-1049.

4-Atlas of Metabolic Diseases,Second Edition 2005,Page 30.

5-Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency.Jonathan D Picker, MBChB, PhD and Harvey L Levy, MD.

Initial Posting: January 15, 2004; Last Update: April 26, 2011.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/

6-Yap,s. Homocystinuria due to cystathionineB-synthase deficiency.

Orphanetencyclopedia,February 2005:http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-cbs.pdf

7-WalterJH,JahnkeN,RemmingtonT.Newborn screening for homocystinuria.

Cochrane Database of Systemic Reviews2011,Issue8.

8-Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, Andria G, Boers GHJ, Bromberg IL, Cerone R, Fowler B, Grobe H, Schmidt H, Schweitzer L (1985) The natural history of homocystinuria due to cystathionine ß-synthase deficiency. Am.J.Hum.Genet. 37: 1-31

9-Boers GHJ, Polder TW, Cruysberg JRM, Schoonderwaldt HC, Peetoom JJ, Van Ruyven TW, et al. Homocystinuria versus Marfans's syndrome: the therapeutic relevance of the differential diagnosis. Neth J Med 1984;27:206–12.

10-Cross HE, Jensen AD.Ocular manifestations in the Marfan syndrome and homocystinuria.Am J Ophthalmol.1973 Mar;75(3):405–420.

11-Komrower GM, Lambert AM, Cusworth DC, Westall*RG.Dietary treatment* of *homocystinuria.Arch Dis Child*. 1966 Dec;41(220):666–671.

12-Perry TL, Dunn HG, Hansen S, MacDougall L, Warrington PD.Early diagnosis and *treatment* of *homocystinuria*.*Pediatrics 1966*; *37*: *502-5*.

13-ولمزيد من المعلومات حول المحتوى البروتيني للغذاء والحمية ناقصة البروتين يمكن زيارة الموقع التالي :

http://www.foodstandards.gov.au/monitoringandsurveillance/nuttab2006/o nlineversionintroduction/index.cfm.

أو مطالعة الكتاب التالي : The ASIEM Low Protein Handbook for Homocystinuria

14 -Centre for Arab Genomic Studies Work Group, 2006.