الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

مشفى الأطفال الجامعي

دور رحلان الحموض العضوية في تشخيص الآفات العصبية الاستقلابية عند الأطفال

Role of Organic Acid Analysis in Diagnosis of Neurometabolic Disorders in Children

بحث علمي أُعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية

في أمراض الغدد الصم والاستقلاب عند الأطفال

بإشراف

الأستاذة الدكتورة

ديانا الأسمر

برئاسة

الأستاذة الدكتورة

لينا خوري

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. آلاء أسامة سرميني

1442هـ - 2021م

إهداء

إلى دمعة ذُرِفت من مقلة طفل...

وأخرى تحجَّرت في قلب أم...

وعيونهم ترنو بأمل نحو السماء.

لكم أهدي نتاج عملي...

ويشاء الله أن أختتم رحلتي في هذا المكان مع ثُلَّة مميزة من أساتذتي الكرام ممن تجمعت فيهم من جميل الخصال ما يعطي لهذه النهاية نمطاً جميلاً فريداً...

وإن أنسى يوماً فلعلي لن أنسى:

أستاذتي وقدوتي بقوة شخصيتها ومتين علمها وواسع عطائها، من تحملت وبذلت لأجلي الكثير. د.ديانا الأسمر

أستاذي الذي حباه الله بخُلُق رفيع، وهدوء جميل د.سمير بقلة

أستاذي الذي تفرَّد بسرعة البديهة وجميل الأداء د. أسد إبراهيم

لكم كل الشكر والاحترام والتقدير

و الشكر موصول لكافة أساتذتي وزملائي الذين تركوا أثرهم الجميل

ولعائلتي التي ساندتني وصبرت على انشغالي وبُعدي الطويل....

جدول المحتويات	
العنوان	**رقم الصفحة**
الملخص	3
القسم النظري	4
المقدمة	5
تعريف الأمراض العصبية الاستقلابية	6
الأعراض والعلامات السريرية في الأمراض العصبية الاستقلابية	8
الفحص السريري في الأمراض العصبية الاستقلابية	13
التقييم التشخيصي	18
الدراسة الشعاعية	18
الدراسة المخبرية	20
رحلان الحموض العضوية في البول	32
التشخيص	37
العلاج	38
القسم العملي	39
خلفية البحث	40
طريقة البحث	41
النتائج	45
مناقشة النتائج	66
المقارنة مع الدراسات العالمية	68
الاستنتاجات	70
التوصيات	72
المراجع	73

دور رحلان الحموض العضوية في تشخيص الآفات العصبية الاستقلابية عند الأطفال

الملخص

خلفية البحث وهدفه: تُعتبر الأمراض العصبية الاستقلابية الموروثة مجموعة هامة من الأمراض الجينية التي تترافق مع أعراض عصبية متنوعة، ويترافق العديد منهم مع أذية دماغية لاعكوسة. ونظراً لاستجابة عدد من المرضى بشكل جيد للعلاج كان التشخيص والعلاج الباكر ذا قيمة كبيرة في منع الأذية الدماغية الحاصلة أو تخفيف شدتها. يشكل تشخيص هذه الأمراض تحدياً كبيراً للأطباء السريريين بسبب تداخل وعدم نوعية التظاهرات السريرية، ومن هنا تم إجراء هذه الدراسة لتحري دور رحلان الحموض العضوية في البول في تشخيص الأمراض العصبية الاستقلابية عند الأطفال.

الطرائق: تم إجراء دراسة وصفية تحليلية مستقبلية وذلك في الفترة الواقعة بين ٢٠١٨\٣\١١ حتى ٢٠٢٠\٣\١١ شملت ١١٧ طفلاً من المراجعين للمستشفى والعيادات العصبية والاستقلابية والذين لديهم موجودات موجهة نحو آفة عصبية استقلابية والذين لم تتجاوز أعمارهم الأربعة عشر عاماً. حيث تم إجراء رحلان الحموض العضوية في البول لهم بالإضافة إلى الدراسة السريرية والمخبرية والشعاعية ومن ثم دراسة النتائج التي تم الحصول عليها وعلاقتها مع متغيرات الدراسة.

النتائج: شملت هذه الدراسة المستقبلية ١١٧ طفلاً، وكانت الموجودات مرضية وموجهة لدى ٥٧ مريض بنسبة ٤٨,٧%، وطبيعية لدى ٤٩ مريض بنسبة ٤١,٨%، بينما كانت التبدلات غير موجهة لدى ١١ مريض بنسبة ٩,٤%. تنوعت الموجودات المرضية بين موجودات نوعية مميزة ومشخصة لمرض معين وذلك لدى ١٨ مريض وشملت (الحماضات العضوية والدماغية)، وموجودات موجهة نحو التشخيص لدى ٣٩ مريض (كما في أمراض استقلاب الطاقة المتقدري، فرط غليسين الدم اللاكيتوني، عوز البيوتينيداز)، وكان توزع الأمراض العصبية الاستقلابية المُشَخَّصة على الشكل التالي: ٣٥(٦١%) مريض لديهم اضطراب استقلاب الطاقة المتقدري، ٧(١٢,٤%) احمضاض الدم بحمض الغلوتاريك، ٥(٩%) احمضاض الدم بحمض الميثيل مالونيك، ٢ مريض (٣,٥%) لكل من: L 2OH Glutaric Aciduria، عوز البيوتينيداز، عوز بيتاكيتوثيولاز، فرط غليسين الدم اللاكيتوني. ١مريض (١,٨%) لكل من: بيلة حمض ٣ ميتيل غلوتاكونيك، احمضاض الدم بحمض البروبيونيك. ولم تبدي الدراسة الإحصائية أهمية لتوزع نتائج رحلان الحموض العضوية في البول مع أي من متغيرات الدراسة فيما عدا الحماض الاستقلابي وارتفاع لاكتات الدم.

الاستنتاج: تبين في هذا البحث أن رحلان الحموض العضوية في البول استقصاء تشخيصي جيد للأمراض العصبية الاستقلابية عند الأطفال، إلا أنه غير كاف لنفي التشخيص عند وجود نتائج طبيعية أو غير موجهة ولابد من استكمال الاستقصاءات الاستقلابية الأخرى بما فيها رحلان الحموض الأمينية والمعايرة الأنزيمية والدراسة الجينية.

الكلمات المفتاحية: الأمراض العصبية الاستقلابية، رحلان الحموض العضوية في البول.

القسم النظري

الباب الأول	المقدمة Introduction [1، 2]

تُشكِّل الأمراض العصبية الاستقلابية الموروثة مجموعة هامة من الأمراض الجينية التي تترافق مع تظاهرات سريرية شتى وتُعتبر الأعراض والعلامات العصبية هي البارزة في هذه الأمراض، وتُشاهد غالباً عند حديثي الولادة والرضع، ويترافق العديد منهم مع أذية دماغية لاعكوسة.

تختلف نسبة شيوع الأمراض العصبية الاستقلابية بين البشر، ويكون معدل حدوثها أعلى في الأماكن التي ينتشر فيها زواج الأقارب بشكل أكبر.

تبدأ الأعراض بعد فترة نمو وتطور طبيعية أو أقرب للطبيعية، كما يمكن للأطفال المصابين أن يبقوا بصحة جيدة حتى انكسار المعاوضة وحدوث النوبة الاستقلابية والتي تتظاهر بضعف تقبل الوارد الفموي، الإقياء، الخمول، الاختلاجات، الغياب عن الوعي، وهي أعراض قاتلة غالباً، وفي حال البقيا تحدث أذية عصبية شديدة وتدهور للمهارات العصبية التطورية، ولذلك يجب البدء بالعلاج حالاً بغض النظر عن السبب.

يُمثل تشخيص وتدبير هذه الأمراض تحدياً كبيراً للأطباء السريريين بسبب تداخل وعدم نوعية التظاهرات السريرية، ولذلك تُعتبَر المقاربة التشخيصية الجهازية عاملاً مساعداً في تصنيف التشاخيص التفريقية المحتملة والتوجه نحو الاستقصاءات المناسبة.

تتنوع الاستقصاءات المخبرية المتوفرة وتختلف فيما بينها في نسبة الحساسية والنوعية ويعتبر رحلان الحموض العضوية في البول أحد الاستقصاءات التي يمكن استخدامها للتحري عن هذه الأمراض.

يهدف العلاج إلى تحسين والمحافظة على التطور الروحي والحركي والمعرفي وتجنب الاضطرابات النفسية والسلوكية والاختلاجات والتظاهرات الأخرى العصبية أو الجهازية.

يستجيب عدد من المرضى بشكل جيد للعلاج ويحدث تحسن دراماتيكي في بعض الأحيان، وبذلك يعتبر التحري والعلاج المبكر ذو قيمة كبيرة في بعض المرضى.

➢ تعريف الأمراض العصبية الاستقلابية [٢]، [٣]، [٤]:

تُعرَّف الأمراض العصبية الاستقلابية على أنها مجموعة من الأمراض التي يحدث فيها نقص أو سوء في وظيفة الأنزيم أو الفيتامين الضروري للقيام بالعمليات الكيميائية النوعية في الجسم، مما يسبب عوزاً في المنتجات الأساسية(المُستقلَبات) في الدماغ وتراكماً في مستقلبات أخرى سامة والذي بدوره يُضعِف النمو الطبيعي للدماغ ولاسيما دماغ الأطفال والذي مازال في طور النمو مُحدِثاً غياباً للخلايا العصبية وتأذياً في المادة الدماغية البيضاء والرمادية والذي يُسبب أشكالاً محددة من الأمراض العصبية الاستقلابية.
تشمل الأمراض العصبية الاستقلابية ما يقارب من ٧٠٠ مرض جيني مختلف والتي تؤثر على الدماغ من الولادة وحتى مرحلة البلوغ. وهي نادرة بشكل فرادي، إلا أنها بمجموعها تُعتبر ذات معدل وقوع واضح.

إن العيوب أو الطفرات الحاصلة في أحد الجينات تؤدي إلى تخرُّب بنية ووظيفة الأنزيمات البروتينية المتعلقة به والتي تُحدِث المرض العصبي الاستقلابي.

إن نفس الطفرة الجينية قد لا تُحدِث نفس المرض العصبي الاستقلابي عند الأطفال، حيث أن الإصابة قد تكون شديدة جداً عند الولادة وتحدث الوفاة بعد التظاهر مباشرة عند بعض الأطفال، بينما قد تكون خفيفة عند أطفال آخرين وتتظاهر لديهم الأعراض لاحقاً في فترة ما من الحياة.

تُقسم أمراض الاستقلاب إلى ثلاث مجموعات مميزة:

١) الاضطرابات الناجمة عن التسمم التالي لتراكم المستقلبات السمية Intoxication Type:

وهي تنجم عن وجود عوز أنزيمي يؤدي لتراكم المواد السمية المسؤولة عن الأعراض، ومن الأمثلة على أخطاء الاستقلاب الوراثية التي تتبع التصنيف ضمن هذا النموذج السمي:

- اضطراب استقلاب الحموض الأمينية: (داء بيلة الهوموسيستين، بيلة الفينيل كيتون، داء بيلة شراب القيقب).
- الحماض العضوي (الحماض البروبيوني، الحماض الميتيل مالوني، الحماض الإيزوفاليري).
- اضطراب استقلاب السكريات (الغالاكتوزيما).
- آفات حلقة البولة (السيترولينيميا، أرجينيوسوكسينيك أسيديوريا).

- أمراض النواقل العصبية (الاختلاجات المعتمدة على البيريدوكسين).

٢) اضطرابات استقلاب الطاقة Energy Metabolism:

تنجم هذه الاضطرابات عن اضطراب الفسفرة التأكسدية المساهمة في تشكيل الطاقة.

تتميز أمراض هذه المجموعة بأنها تصيب الأجهزة المستهلكة للطاقة كالقلب والعضلات والدماغ والكلية والشبكية وتتميز بإصابة أكثر من جهاز معاً مؤدية إلى:

- ✓ اعتلالات عضلية كما في داء بومب والذي يسبب اعتلال عضلة قلبية.
- ✓ إصابة عصبية (حيث يُعتبر الدماغ من الأعضاء المستهلكة للطاقة).

ومن الأمثلة على أخطاء الاستقلاب الوراثية التي تتبع التصنيف ضمن هذه المجموعة:

- آفات المتقدرات (MELAS ,MEERF) فهي مصنع طاقة الخلية.
- أدواء أكسدة الحموض الدسمة (عوز نواقل الكارنيتين).
- أدواء خزن الغليكوجين التي تؤدي إلى نقص سكر الدم كما في داء بومب.

ويجب أن تؤخذ هذه الاضطرابات بعين الاعتبار عند وجود إصابات جهازية متعددة.

٣) اضطرابات العضيات المعقدة Complex Molecule:

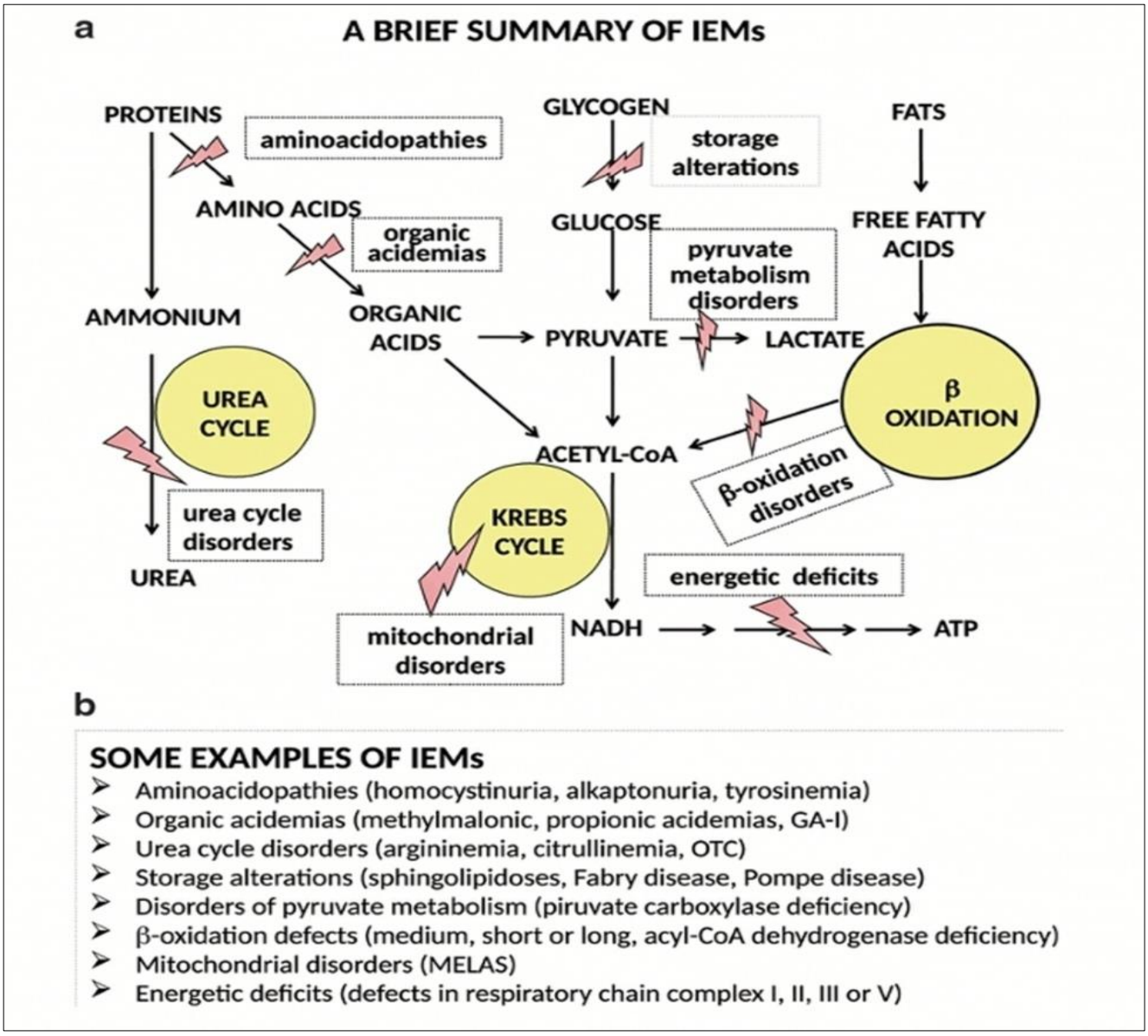
وهي جزيئات كبيرة يصطنعها الجسم مثل عديدات السكاريد المخاطية والغليكوسيريبروزيدات، وينجم عن اضطرابها وتراكمها مايسمى بأدواء الخزن، وهي تتطور بشكل مترق بغض النظر عن التغذية.

- ومن الأمثلة على أخطاء الاستقلاب الوراثية التي تتبع التصنيف ضمن هذه المجموعة:

أدواء خزن الليزوزوم (أدواء خزن عديدات السكاريد المخاطية).

أدواء البيروكسيزوم (مرض زلويغر).

والشكل (١) يوضح ملخصاً بسيطاً للأمراض الاستقلابية



الشكل (١): ملخص الأمراض الاستقلابية

➢ الأعراض والعلامات السريرية في الأمراض العصبية الاستقلابية [١]، [٢]، [٤]، [٥]، [٦]:

يمكن للآفات الاستقلابية أن تأخذ تظاهرات متعددة وتبدأ في أي عمر، بالرغم من أن العديد منها تتظاهر في سن مبكرة، ويجب أن تؤخذ الآفات الاستقلابية بعين الاعتبار عند وجود النقاط الآتية:

- ✓ **إصابة عائلية إيجابية لحالة مماثلة Family history:** حيث تُعَد أغلب هذه الأمراض مورثية inherited لذا عند تشخيص نفس الحالة عند أحد الإخوة نتوجه نحو الآفة الاستقلابية.
- ✓ **وفيات غير مفسَّرة Unexplained deathes:** كما في حالة وليد عانى من اختناق حول الولادة مجهول السبب رغم أن القيصرية كانت انتخابية ولم تظهر عليه أي زرقة، لذا في هذه الحالة قد تُعزَى الوفاة إلى سبب آخر يرجح بأن يكون آفة استقلابية لأن اختناق ماحول الولادة يترافق مع الآفات الاستقلابية بشكل شائع.

- ✓ **القرابة بين الوالدين (شجرة العائلة):** تساعد في الاطلاع على نموذج الوراثة المفيد في تشخيص هذه الأمراض.

ويجب نفي الآفة الاستقلابية أو التحري لإثبات تشخيصها عند حدوث مايلي:

١) وليد مريض بشدة مع تدهور حالته بالرغم من القصة الحملية والولادية الطبيعية.

٢) نوب مرضية، أو أعراض متموجة من الخمول، أو أعراض عصبية أخرى مُحرَّضة بالإنتانات أو الشدة.

٣) إصابة متعددة الأجهزة– فشل نمو– تأخر تطور.

٤) علامات عصبية مترقية مع أو بدون مشاكل نفسية مع استبعاد الأسباب الأخرى وخاصة لدى البالغين.

٥) تظاهر شديد غير متوقع لمرض شائع: كما في حالة التظاهر الصاعق لالتهاب الكبد الوبائي A، إذ أنه لا يكون صاعقاً عادة إلا إذا كان الطفل مصاباً بداء ويلسون أو آفات في المتقدرات.

٦) حماض استقلابي شديد: وهو شائع جداً في الآفات الاستقلابية ولاسيما عندما يكون الحماض شديداً.

٧) قلاء استقلابي غير مفسّر: ويلاحظ عادة لدى شخص يعاني من فرط تهوية وهو على المنفسة، ويلاحظ كذلك عند إعطاء البيكربونات المبالغ فيه.

٨) **تظاهرات هامة أخرى:**

- نقص سكر الدم في أي عمر يجب ان يوجه الشكوك نحو آفة استقلابية.
- قصور القلب واعتلال العضلة القلبية توجهنا نحو مرض استقلابي لاسيما اضطراب استقلاب الطاقة وأدواء الخزن.
- ضخامة الكبد أو ضخامة كبدية طحالية أو قصور كبدي غير مفسر.
- أعراض عصبية (نعاس غير مفسر أو سبات أو هياج أو هزع أو رنح....)
- اختلاجات ذات بدء مبكر.
- تشوهات ظاهرة.
- تأخر التطور أو فقدان المهارات.
- الموت المفاجئ وغير المفسر.
- اضطرابات السلوك (التوحد أو فرط الحركية)

وتعتبر ضخامة الكبد والضخامات الحشوية واضطرابات الشوارد والإصابة العصبية كتراجع التطور الروحي الحركي أعراضاً للحالات المتقدمة من المرض الاستقلابي وليست العرض الأول له، ولهذا يجب كشف وعلاج الأمراض الاستقلابية باكراً كي نتجنب إنذار المرض السيء.

نماذج التظاهر السريري المتبدلة:

تختلف تظاهرات الأمراض الاستقلابية حسب توقيت ظهورها حسب العمر الذي يظهر فيه سواء عند الوليد أو بعد الوليد أو عند الكبار، وسبب تبدل هذه النماذج:

- وجود برامج المسح والاستقصاء.
- زمن ظهور الأعراض وذلك بالاعتماد على مستوى الوظيفة الأنزيمية المتبقية.
- وجود محفز للمرض حيث يحيا البعض ويموت دون أن تظهر لديه أي أمراض استقلابية لأنه لم يتعرض لمحفز (صيام مديد، تغذية سيئة، انتان فيروسي، حالة حموية حادة...).

إن الأعراض والعلامات السريرية في الأمراض العصبية الاستقلابية متلونة وغير نوعية، وتُصنَّف التظاهرات السريرية عموماً إلى:

- أعراض حادة في فترة الوليد.
- أعراض متقطعة/ متكررة.
- أعراض حادة ذات بدء لاحق.
- أعراض لا نوعية مزمنة ومترقية.
- أعراض دائمة ونوعية.

وتتظاهر في فترة الوليد بأحد الأشكال الآتية (الشكل ٢):

١- نوبة استقلابية حادة صاعقة.

٢- اعتلال دماغي استقلابي مترقي تحت حاد.

٣- اعتلال دماغي مزمن مع أذية أعضاء أخرى متعددة.

٤- اعتلال دماغي مزمن دون أذية أعضاء أخرى.

ويوضح الشكل (٢) المظاهر السريرية للأمراض الاستقلابية في فترة الوليد



Predominant Presenting Clinical Features in Neonatal Genetic Metabolic Disorders

ACUTE FULMINANT METABOLIC CRISIS

- Urea cycle defects
- Maple syrup urine disease (MSUD)
- Organic acidopathies: isovaleric, propionic, methylmalonic
- Oxidative phosphorylation disorders (OxPhos defects): pyruvate dehydrogenase (PDH) deficiency, pyruvate carboxylase (PC) deficiency, electron transport defects
- Fructose-1,6-biphosphatase deficiency
- Glutamine synthetase deficiency
- Fatty acid oxidation defects: carnitine palmitoyltransferase deficiency type II (CPT II), mitochondrial trifunctional protein deficiency (MTP defects), malonyl-CoA decarboxylase (MCD)

SUBACUTE PROGRESSIVE EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY

- Glycine cleavage defects
- Pyridoxine and pyridoxal 5′-phosphate (PLP) dependency
- Sulfite oxidase and molybdenum cofactor deficiency (Sulf Ox, Moco)
- Menkes' disease
- Cytochrome oxidase (COX) deficiency
- L-amino acid decarboxylase (L-AAD) deficiency
- Methyl-CpG-binding protein-2 (MECP2)
- Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT1 DS)
- 5-amino-4-imidazolecarboxamide ribosiduria/succinyl-5-amino-4-imidazolecarboxamide ribosiduria (AICAR/SAICAR)
- Serine biosynthesis defects

CHRONIC ENCEPHALOPATHY WITH MULTIORGAN INVOLVEMENT

- Mitochondrial disorders
- Congenital defects of glycosylation (CDGs)
- Peroxisomal disorders
- Cholesterol biosynthesis defects

CHRONIC ENCEPHALOPATHY WITHOUT MULTIORGAN INVOLVEMENT

- L-amino acid decarboxylase (L-AAD) deficiency
- Glutaric aciduria
- GTP cyclohydrolase deficiency
- Phenylketonuria (PKU)
- Succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency

الشكل (٢): المظاهر السريرية المسيطرة للأمراض الاستقلابية في فترة الوليد

تُعتَبر المقاربة الجهازية مطلوبة للوصول للتشخيص، ولابدَّ من الإجابة على عدة نقاط منها:

١) العمر عند بدء الأعراض السريرية.

٢) نمط الأعراض السريرية.

٣) نمط الوراثة.

٤) الأعراض والعلامات السريرية المفتاحية العصبية وغير العصبية.

٥) السير السريري المرضي وشدة الأذية الناجمة عنه.

وسنشرح هذه النقاط بشيء من التفصيل:

العمر عند بدء الأعراض:

تتنوع المظاهر السريرية والشعاعية للأمراض العصبية الاستقلابية حسب العمر، وعلى سبيل المثال تكون الأعراض السريرية لا نوعية عند حديثي الولادة وتشمل: الشدة التنفسية، الرخاوة، ضعف الرضاعة، الإقياء، التجفاف، الخمول، والاختلاجات، وقد نجد الرائحة المميزة لسوائل الجسم في بعضها كما في رائحة شراب القيقب في داء بيلة شراب القيقب، ورائحة الأقدام المتعرقة في احمضاض الدم الإيزوفاليري واحمضاض الدم الغلوتاري نمط٢.

القصة العائلية ونمط الوراثة:

يجب أخذ القصة العائلية المرضية بعين الاعتبار عند تشخيص الأمراض العصبية الاستقلابية.

تتواجد الإصابة في الأجيال المتعاقبة في الوراثة الجسدية السائدة وتغيب في الوراثة الجسدية المقهورة والتي قد نجد فيها إصابة بين الأشقاء، وتتواجد في الأشقاء الذكور والأخوال لأم في الوراثة المرتبطة بالصبغي الجنسي X كما في حثل المادة البيضاء الكظري.

ينتقل ٩٠% من الأمراض العصبية الاستقلابية بوراثة جسدية مقهورة، ونسبة قليلة ينتقل بشكل معزول sporadic.

يقترح نمط الوراثة الأمومية الأمراضَ المتقدرية علماً أنها قد تتبع نمط الوراثة الماندلية، وقد تُقنِّع الوراثة الأمومية في بعض الأحيان الوراثة الجسدية.

يجب أن نأخذ بعين الاعتبار كذلك وجود قصة لوفيات عائلية غير مفسَّرة عند الولدان أو الرضع.

السير السريري المرضي:

يجب أخذ قصة مفصلة حول التطور العصبي، واكتساب وفقدان المهارات، وعمر ونمط بدء الأعراض (حاد ومفاجئ أو نوبي مترقي).

إن كلاً من البدء الحاد المفاجئ الشديد، النكس والهجوع، العلاقة مع الانتان أو الصيام أو تناول مواد غذائية معينة، الموجودات السريرية غير النوعية، الاستجابة الجيدة للعلاج العرضي يشير عادة إلى آفات الاستقلاب الوسيط مثل آفات استقلاب الحموض الأمينية، الحماضات العضوية، أو اضطرابات أكسدة الحموض الدسمة.

إن البدء التدريجي للأعراض سواء كانت ثابتة أو مترقية ومستقلة عن محرضات معينة تقترح عادة اضطرابات العضيات مثل أدواء خزن الليزوزوم وأمراض البيروكسيزوم مع وجود بعض الاستثناءات، على سبيل المثال يتظاهر داء لاي (والذي يُعتبر من اضطرابات العضيات) ببدء حاد لاعتلال دماغي وسير سريري نوبي.

ويجب ألا ننسى أن عدة حالات استقلابية قد نجدها عند مرضى كان التشخيص لديهم سابقاً اعتلال دماغي ثابت، ويدفعنا للشك بالأمراض العصبية الاستقلابية لدى هؤلاء عدم وجود أذية حول الولادة، قصة عائلية مرضية إيجابية، اضطراب غير مفسَّر في وظائف العصبون المحرك، اضطرابات حركية ورنح.

نمط الأذية:

تكون الأذية في الأمراض العصبية الاستقلابية معممة عادة، إلا أنه وبالرغم من ذلك قد نجد أذية دماغية محددة تشريحياً مثل أذية المادة البيضاء، أذية المادة الرمادية القشرية، أذية المادة البيضاء والرمادية، أذية النويات القاعدية، أذية المخيخ. ويساعد هذا التصنيف في تسهيل الوصول للتشخيص.

عند أخذ القصة السريرية يجب تصنيف الأعراض السريرية ضمن مجموعات مفتاحية واضحة لتسهيل الوصول للتشخيص كمايلي:

١- تظاهرات تتعلق بأذية المادة الرمادية وهي على شكل: اختلاجات، أذية بصرية، تدهور معرفي.

٢- تظاهرات تتعلق بأذية المادة البيضاء وهي على شكل: صعوبة مشي، شذوذات في المقوية (شُناج أو نقص مقوية).

٣- تظاهرات سلوكية أو نفسية (عدوانية، هياج، قلق).

٤- حركات خارج هرمية (عسرة مقوية، رجفان، حركات رقصية كنعية، باركنسونية).

ولابد من البحث عن الشكايات الأخرى المرافقة مثل: زيادة محيط الرأس، حركات الإجفال المفرط للصوت exaggerated startle، البكاء المتواصل، تظاهرات جلدية، اضطرابات الساحة البصرية، الصمم، اضطراب العضلات المحركة للعين، ولابد كذلك من تصنيف هذه الأعراض العصبية ومعرفة هل هي معزولة أم ضمن سياق مرض جهازي.

➢ الفحص السريري في الأمراض العصبية الاستقلابية [١]:

يجب فحص الطفل كاملاً بما فيه الملامح الوجهية والأطراف والعمود الفقري والأعضاء الداخلية مع أخذ القياسات والتحري عن أي علامات جهازية تقترح بدءاً مرضياً أثناء الحياة الرحمية.

قد تُشاهد الملامح الوجهية الخشنة في أدواء عديدات السكاريد المخاطية، أدواء اللبيدات المخاطية، أدواء الغانغليوزيد GM1، أدواء الغليكوبروتين مثل داء الفوكوسيدوزيز.

قد نجد السحنة المارفانية لدى المرضى المصابين بداء بيلة الهوموسيستين.

قد توجه شذوذات الشعر والجلد الانتباه نحو آفة جهازية مع تظاهر عصبي، وعلى سبيل المثال:

- ✓ الشعر المبعثر ناقص التصبغ المترافق مع الحاصة والطفح الجلدي الناكس عند أطفال لديهم تراجع عصبي واختلاجات مترقية يقترح تشخيص عوز البيوتينيداز.
- ✓ الطفل الذي لديه نمط شعر غريب ناقص الصباغ kinky hair مع التهاب جلد زهمي وصرع وتراجع للمهارات في فترة الرضاعة الباكرة توجه نحو تشخيص داء منكيز.
- ✓ يشاهد فرط الأشعار في الأمراض المتقدرية وخاصة داء لاي إيجابي SURF1.
- ✓ وجود الشواك مع التقران الوعائي عند طفل لديه شلل رباعي تشنجي وعلامات حثل مادة بيضاء دماغية في الرنين المغناطيسي يوجه نحو تشخيص تناذر جوغرن لارسن Sjogren Larsen.
- ✓ تشاهد التقرانات الوعائية في كل من داء الفوكوسيدوز وداء فابري.
- ✓ يعتبر التملين الجلدي عرضاً سريرياً هاماً في مرضى أدواء خزن الليزوزوم وخاصة داء الغانغليوزيد GM1.
- ✓ إن فرط تصبغ المخاطية الفموية والأعضاء التناسلية والسرة عند طفل لديه تراجع في المهارات المكتسبة يقترح تشخيص حثل المادة البيضاء الكظري.

يُعتبر قياس محيط الرأس ومعرفة نمط نموه مطلوباً لتمييز عرطلة الدماغ عن كبر محيط الرأس فقط، ويُعتَبر جزءاً هاماً من الفحص العصبي كما أنه يقدم دليلاً تشخيصياً جيداً، وعلى سبيل المثال:

- ✓ إن كبر محيط الرأس مع حركات الإجفال (startle response to sound) وتراجع المهارات المكتسبة عند طفل بعمر حوالي ٦ أشهر يقترح تشخيص أدواء الغانغليوزيد GM1.
- ✓ إن كبر محيط الرأس المترافق مع هياج شديد وبكاء مستمر ووضعية قعسية وتراجع للمهارات المكتسبة يعتبر موجهاً بشدة نحو تشخيص داء كراب Krabbe disease.
- ✓ إن التدهور العصبي التالي للمرض الحموي وخاصة الإسهال الخفيف والمترافق مع كبر محيط الرأس وعسرة المقوية يُشاهَد في احمضاض الدم الغلوتاري نمط١.
- ✓ إن كبر محيط الرأس المترافق مع حثل المادة البيضاء الدماغية يُشاهد في عدة أمراض منها: داء كانافان وداء ألكسندر، و Megalencephalic Leukodystrophy with subcortical cysts.

- ✓ يشاهد كبر محيط الرأس كذلك في عدة أمراض استقلابية ذات بدء متأخر مثل L2 Hydroxy Glutaric Aciduria حيث يبدي مرنان الدماغ المغناطيسي علامات حثل في المادة البيضاء.

تُعتبر العين مرآة الدماغ، وبالتالي يُعتبر الفحص العيني جزءاً هاماً في تقييم أي طفل لديه شك إصابة بمرض عصبي استقلابي، ويجب عند الفحص العيني البحث عن: الساد، خلع العدسة، تغيم القرنية، التهاب الشبكية الصباغي، ضمور العصب البصري، علامة حبة الكرز، حلقة كايزر فليشر، وعلى سبيل المثال نجد شذوذات عينية في الأمراض التالية:

- ✓ إن وجود علامات خارج هرمية مع حلقة كايزر فليشر الإيجابية يقترح تشخيص داء ويلسون.
- ✓ إن وجود خلع العدسة لدى وليد لديه صرع معنِّد يدفع نحو التفكير بعوز السلفيت أوكسيداز وعوز المولبيدينيوم.
- ✓ إن خلع العدسة عند طفل لديه تخلف عقلي واضطرابات سلوكية مع سحنة مارفانية يُعتبر مفتاحاً نحو تشخيص داء بيلة الهوموسيستين.
- ✓ تشاهد عيوب الشبكية الصباغية في الأمراض المتقدرية وأدواء الليبوفوشين وعيوب اصطناع البيروكسيزوم.
- ✓ تشاهد علامة حبة الكرز عادة في أمراض خزن الليزوزوم مثل داء تاي ساكس، نيمان بيك نمطC، وأدواء الغانغليوزيد GM1.
- ✓ إن تغيم القرنية مع الإطراق، أذية عضلات العين الخارجية، تنكس الشبكية، وضمور العصب البصري لدى طفل يعاني من متلازمة رنحية تشنجية قد يدفعنا للتفكير بتشخيص داء اللبيدات المخاطية نمط ٤(Mucolipidosis Type 4)، وقد نجد لديهم في تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي ترققاً في الجسم الثفني مع درجات مختلفة من نقص التملين، كما تغيب لديهم ضخامة الأحشاء والاضطرابات الهيكلية (شكل وصفي).

يُجرَى بعد ذلك الفحص العصبي المفصَّل لإثبات المتلازمات السريرية المُكتَشَفَة من خلال القصة، ويُفضل تصنيف آفات الجزء المصاب من الجهاز العصبي على شكل (صرع، حركات خارج هرمية، رنح، شُناج، شلل رباعي، شلل نصفي، تظاهرات سلوكية أو نفسية)، وسنشرح بعضاً منها بشيء من التفصيل.

الصرع:

يُعتبر الصرع عرضاً متكرراً في العديد من الأمراض العصبية الاستقلابية وقد يسيطر أحياناً على الصورة السريرية، ويترافق غالباً مع تأخر التطور والتخلف العقلي وأعراض عصبية أخرى، وهناك العديد من الأمراض العصبية الاستقلابية التي تتظاهر باختلاجات كعرض سريري مسيطر وهي:

اعتلال الدماغ بفرط غليسين الدم، عوز السلفيت أوكسيداز المعزول، عوز المولبيدينيوم، داء بيلة شراب القيقب، بيلة الفينيل كيتون، عوز البيوتينيداز، داء منكيز.

المتلازمات الصرعية الرمعية العضلية المترقية:

تُشاهَد في أدواء الليبوفوشين، متلازمات حبة الكرز مع الرمع العضلي، التنكس العصبي المترقي (داء Alpers)، داء نيمان بيك نمط C، داء غوشر نمط٢، الرمع العضلي مع الخلايا الحمر الممزقة MERRF، داء GM2 ذو البدء المتأخر.

اضطرابات الحركة:

تتظاهر العديد من الأمراض العصبية الاستقلابية على شكل اضطرابات حركية ومنها:

احمضاض الدم الغلوتاري نمط١، احمضاض الدم بالميثيل مالونيك، احمضاض الدم البروبيوني، داء لاي، داء ليش نيهان، داء ويلسون، داء بيلة الهوموسيستين الكلاسيكية، اعتلال النويات القاعدية المستجيب للبيوتين، داء نيمان بيك نمط C (Dystonic Lipidosis)، أدواء الغانغليوزيد GM1.

تتظاهر الحركات خارج الهرمية على شكل عسرة مقوية، حركات كنعية/ رقصية، فرط حركية، أو باركنسونية (صمل، رجفان، بطء حركة). وتُعتبر عسرة المقوية الاضطراب الحركي الأشيع في الأمراض العصبية الاستقلابية.

إن نمط إصابة النويات القاعدية الذي يظهر في تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي يساعد في وضع التشخيص التفريقي لهذه الاضطرابات.

التظاهرات النفسية/ السلوكية:

يتظاهر العدد القليل من الأمراض الاستقلابية على شكل توقف معزول أو تدهور في الوظائف النفسية أو الادراكية الحسية دون علامات عصبية أو غير عصبية واضحة، وقد يكون كتظاهرات أساسية لمرض استقلابي مثل (اضطرابات سلوكية، فقدان القدرة على الكلام، فشل الأداء المدرسي، تدهور معرفي، عته، نُفاس، أعراض شبيهة بالفصام)، ومن هذه الأمراض: سان فيليبو، حثل المادة البيضاء الكظري، داء ويلسون، داء بيلة الهوموسيستين الكلاسيكية، حثل المادة البيضاء متغاير الصباغ الشبابي، داء الغانغليوزيد GM2 المتأخر ذو البدء الشبابي.

وعادة ما يتأخر تشخيص المرض الاستقلابي لدى هؤلاء المرضى حيث يتم تشخيصهم على أساس مرض نفسي.

ويجب ألا ننسى أن داء سان فيليبو (النمط الثالث من أدواء عديدات السكاريد المخاطية) يتظاهر على شكل تراجع في المهارات المعرفية وفقدان القدرة على الكلام مع فرط هياج دون ملامح وجهية خشنة أو ضخامات حشوية، ولكن قد نجد بشكل شائع فرط الأشعار وبعض الملامح الخفيفة للسحنة الخشنة.

الشلل الرباعي/الثنائي التشنجي:

تُشاهَد هذه التظاهرات بشكل أساسي في مرضى أذية المادة البيضاء الدماغية المسيطرة، وغالباً ما تتأذى العصبونات المحركة والسبيل الهرمي في الأمراض الاستقلابية والتنكسية بسبب متطلبات الطاقة، ويُعتَبَر تشخيص هذه الأسباب الاستقلابية هاماً لتقديم العلاج النوعي المناسب والمشورة الوراثية، ومن هذه الأمراض:

اضطرابات الجزيئات الصغيرة: وتشمل: عوز الأرجيناز، بيلة الفينيل كيتون، تناذر HHH، عوز البيوتينيداز، فرط هوموسيستين الدم.

اضطرابات الجزيئات المعقدة: حثل المادة البيضاء متغاير الصباغ ذو البدء المتأخر، داء كراب، تناذر جوغرن لارسن، Adrenomyeloneuropathy، Cerebrotendinous Xanthomatosis.

إن وجود مزيج من علامات أذية عصبون علوي وسفلي (مثل الشُناج مع ضعف المنعكسات، أو نقص المقوية مع اشتداد المنعكسات والأخمصي بالانبساط) قد يشير إلى أذية أعصاب محيطية.

إن اعتلال الأعصاب المحيطي المزيل للنخاعين يشاهد عادة بشكل ثابت في حثل المادة البيضاء متغاير الصباغ، كما يترافق اعتلال الأعصاب المحيطي عادة مع حثل المادة البيضاء لكراب.

الرنح أو ضعف التناسق:

تُعتَبَر الأمراض الاستقلابية سبباً أقل شيوعاً للرنح، ويمكن تصنيفه سريرياً اعتماداً على نمط تطور الأعراض (متقطعة أو نوبية، ثابتة أو مترقية).

- ✓ يُعتَبَر الرنح عرضاً متكرراً في حالة انكسار المعاوضة الحاد أو تحت الحاد في آفات استقلاب الحموض الأمينية والحماضات العضوية وآفات حلقة البولة.
- ✓ تشمل الأسباب الأخرى للرنح المتقطع: آفات السلسلة التنفسية وخاصة تناذر (NARP) والذي يضم (اعتلال الأعصاب، الرنح، التهاب الشبكية الصباغي)، عوز البيروفات ديهيدروجيناز، عوز البيوتينيداز، وداء هارتنب.
- ✓ الرنح الحساس للحرارة fever sensitive ataxia عرض لعوز البيروفات ديهيدروجيناز الخفيف.

- ✓ قد يتظاهر عوز ناقل الغلوكوز النمط الأول على شكل رنح متقطع والذي يسوء قبل الوجبات.
- ✓ إن سوء وظيفة الحبل الشوكي النخاعي المترقية يُعتَبَر مظهراً للرنح في: عوز فيتامين E، عوز بيتا ليبوبروتين الدم، Cerebrotendinous Xanthomatosis، وتناذر استهلاك المتقدرات.
- ✓ يشاهد الرنح المخيخي في سياق التدهور الذهني المترقي في العديد من أمراض خزن الليزوزوم ذي البدء المتأخر مثل: أدواء الغانغليوزيد ذي البدء المتأخر، داء كراب، حثل المادة البيضاء متغاير الصباغ، داء نيمان بيك نمط C، الغالاكتوسياليدوزيز، وداء ريفسم.
- ✓ تتظاهر آفات السلسلة التنفسية بشكل رنح في الغالب.
- ✓ L2 Hydroxy Glutaric aciduria هو مرض استقلابي قد يتظاهر على شكل: رنح، كبر محيط الرأس، اختلاجات، وذلك في مرحلة اليفع.

➢ التقييم التشخيصي [٧]:

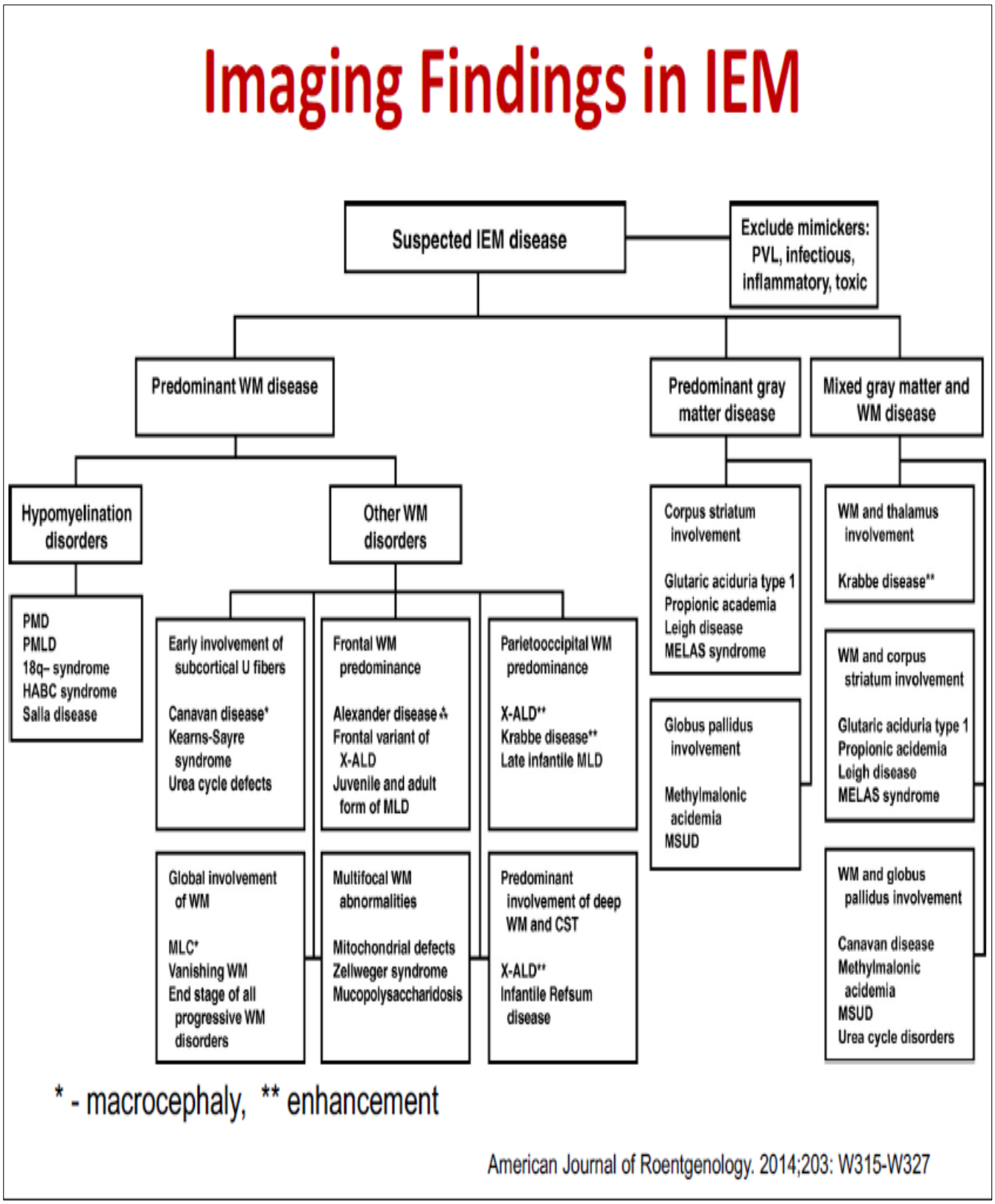
يجب أن تتناسب الاستقصاءات التشخيصية للأمراض العصبية الاستقلابية مع التظاهرات السريرية، كما يجب أن تتدرج من الإجراءات البسيطة إلى الإجراءات الغازية.

➢ الدراسة الشعاعية [١]، [٤]، [٥]، [٨]، [٩]، [١٠]، [١١]، [١٢]، [١٣]:

ساهم تطور تقنية تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي MRI خلال العقود الأخيرة في التشخيص الباكر للأمراض العصبية الاستقلابية، حيث أن لبعضها نمط شعاعي مميز ومشخِّص، وبذلك يمكن اعتبار تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي نقطة البدء في التوجه نحو الاستقصاء الأفضل للتشخيص مما يساهم في إنقاص المدة الزمنية اللازمة للتشخيص بالإضافة إلى التكلفة المادية بتجنب الاستقصاءات غير الضرورية.

يساعد الربط بين الموجودات السريرية والشعاعية في تقليص التشاخيص التفريقية المُقتَرَحَة بشكل أكبر من الاعتماد على الموجودات السريرية لوحدها، ولابد من الأخذ بعين الاعتبار المرحلة التطورية لتغمد النخاعين حسب العمر.

يجب تقييم عدة مناطق في الدماغ وهي: المادة البيضاء، القشر الدماغي، المكونات القشرية العميقة (النويات القاعدية والوطاء)، جذع الدماغ، والمخيخ، كما في الشكل (٣).



الشكل (٣) موجودات التصوير الشعاعي في الأمراض الاستقلابية

تقدم موجودات الرنين المغناطيسي نتائج تشخيصية في كثير من الأحيان، كما في الشكل (٤)، وعلى سبيل المثال:

- ✓ يتظاهر حثل المادة البيضاء متغاير الصباغ شعاعياً على شكل تغيرات في المادة البيضاء عميقاً وحول البطينات وتعف عن ألياف U تحت القشرية، وقد تتظاهر على شكل خطوط مرتفعة ومنخفضة الإشارة مع نقاط ضمنها وتشبه بذلك جلد النمر أو الفهد، وهذا يعتمد على المرحلة العمرية للمرض.
- ✓ يُظهِر تصوير الرنين المغناطيسي في داء كراب ذي البدء عند الرضع ضخامة ثنائية الجانب في العصب البصري بالإضافة إلى تغيرات متناظرة في الإشارة، بينما عند البدء في مرحلة الطفولة تظهر أذية المادة البيضاء الجدارية القفوية والسبيل الهرمي.
- ✓ يُعتَبَر ضمور الدماغ المنتشر علامة على أمراض المادة الرمادية مثل أدواء الليبوفوشين، وتختلف موجودات الرنين المغناطيسي في الشكل ذي البدء عند الرضع أو في الطفولة.
- ✓ تُشاهَد أذية النويات القاعدية بشكل رئيسي في الحماضات العضوية والأمراض المتقدرية.
- ✓ تُشاهَد أذية جذع الدماغ بشكل رئيسي في الأمراض المتقدرية وداء ويلسون.

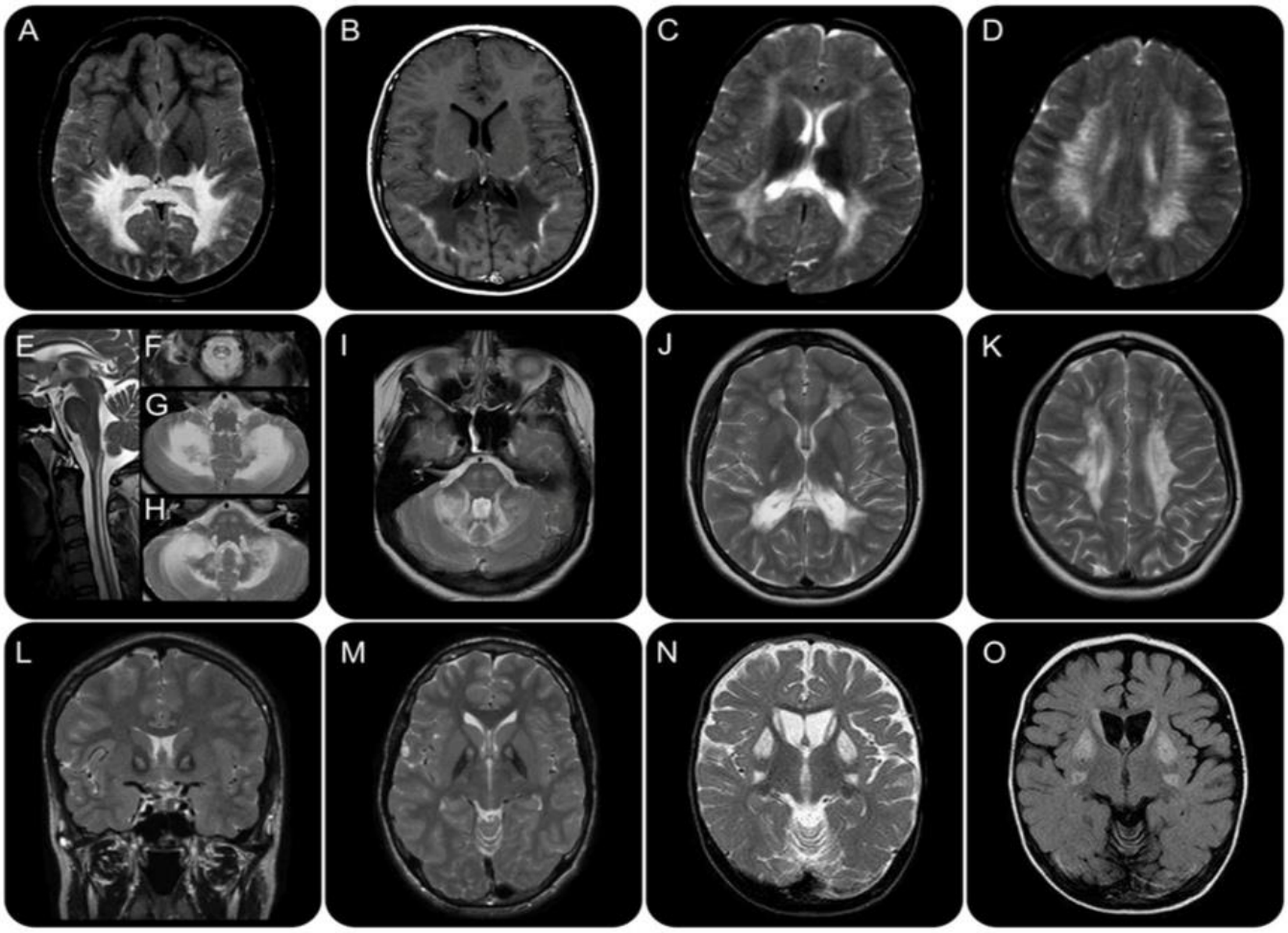
ساهمت التقنيات التصويرية الجديدة كذلك في فهم الآلية الإمراضية في المادة البيضاء الدماغية بالاعتماد على تغيرات حركية جزيئات الماء في الحيز خارج الخلوي وذلك عبر تقنية Novel MR Techniques, Like Diffusion-Weighted Imaging ، كما ساهمت تقنية Proton MR Spectroscopy في إعطاء نظرة على مكونات الدماغ والعملية الاستقلابية بالإضافة إلى الدراسة الاستقلابية الكلاسيكية في سوائل وأنسجة الجسم، ويمكن استخدامه لأغراض تشخيصية وللمراقبة العلاجية كما في أمراض نقل واستقلاب الكرياتين.

➢ الدراسة المخبرية (٣)، (٤)، (٧):

بالرغم من أن الاختبارات المخبرية الجينية والجزيئية مطلوبة لتأكيد التشخيص، إلا أن الاختبارات المخبرية القاعدية ماتزال ضرورية وغالباً ما تعطي الانطباع الأول تجاه مرض استقلابي مستبطن، وهذا يساعد في تقديم العلاج البدئي قبل صدور نتائج الاختبارات الأكثر نوعية وخاصة في الحالات الإسعافية.

وتشمل الاختبارات المخبرية التي يجب إجراؤها عند وجود اعتلال دماغي والشك بوجود آفة استقلابية مستبطنة استقصاءات الخط الأول (المسحية) والخط الثاني (لتصنيف الاضطراب الاستقلابي المستبطن) والخط الثالث (الأنزيمي أو الجيني لتأكيد التشخيص)، كما في الشكل (٥).

Characteristic and recognizable MRI patterns of some well-known, prototypic neurometabolic disorders and some novel disorders



(A, B) X-linked adrenoleukodystrophy with characteristic dorsal predominance and involvement of the corpus callosum. MRI (age of patient: 10 years) depicts 3 zones of different disease activity: the central, burnt-out zone, the contrast-enhancing inflammatory zone, and the outermost zone of demyelination extending with finger-like T2 hyperintensity beyond the enhancing middle zone. (C, D) Metachromatic leukodystrophy with characteristic involvement of the corpus callosum and a so-called tigroid pattern of radiating stripes of more normal signal within the abnormal white matter (age of patient: 2 years).[18] (E–K) Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate is characterized by selective involvement of brainstem and spinal cord tracts (age of patient: 10 years): the pyramidal tract over its entire length in corona radiata (K), posterior limb of the internal capsule (J), pons and medulla (F–I), sensory tracts in the dorsal columns (E, F), lemniscus medialis (I), corona radiata (K), the superior (I) and inferior (G, H) cerebellar peduncles, the anterior spinocerebellar tracts at the level of the medulla (lateral, in F), and the intraparenchymal trigeminal nerve (I).[11] (L, M) The eye of the tiger sign in a 15-year-old adolescent with neurodegeneration with brain iron accumulation due to *PANK2* gene mutations. MRI shows T2-hyperintense foci within the T2-hypointense pallidum, the former assumedly resulting from tissue destruction, the latter from iron deposition. (N, O) The putaminal eye in 3-methylglutaconic aciduria with deafness, encephalopathy, and Leigh-like syndrome. There is a characteristic temporal pattern of basal ganglia changes with initial T2 hyperintensity of the pallidum, followed by T2 hyperintensity and swelling of caudate and putamen when normal signals of the mid-dorsal putamens look like eyes in the putamen (N, O; MRI at age 15 months). Ultimately, atrophy of the basal ganglia as well as cerebellum and cerebral hemispheres occurs.[4] MRI sequences: T2: A, C–K, L–N; fluid-attenuated inversion recovery: O; T1 plus contrast: B.

الشكل (٤): موجودات تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي في بعض الأمراض العصبية الاستقلابية

First Stage: Survey and Screening	Second Stage: Identify Category of Metabolic Defect	Third Stage: Verify Enzyme or Gene Defect
Blood Glucose Electrolytes Mg^{++}, Ca^{++}, PO_4 BUN, creatinine Liver enzymes CBC, platelets, PT, PTT Arterial blood gas Ammonia Lactate, pyruvate	Blood Quantitative plasma amino acids Very-long-chain fatty acids Acyl carnitine profile Carbohydrate-deficient transferrin level Copper, ceruloplasmin levels Cholesterol Uric acid Lysosomal enzyme analysis	Tissue biopsy (muscle, liver) for enzyme assay Skin fibroblast culture for enzyme assay Specific gene mutation and/or panel testing Genome-wide array Whole-exome sequencing
Urine Ketone bodies, reducing substances Protein, blood Cells	Urine Quantitative amino acids Organic acids Galactose Sulfites Xanthine, hypoxanthine Uric acid Ribosides	
CSF Glucose, protein Cell count Microbiology	CSF Quantitative amino acids Neurotransmitters and pterin metabolites Folic acid Lactate, pyruvate	

BUN, blood urea nitrogen; CBC, complete blood count; CSF, cerebrospinal fluid; PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time.

الشكل (٥): الدراسة المخبرية في الآفات العصبية الاستقلابية

إن الخطوة الأولى في اختيار الاستقصاءات المخبرية المناسبة هي تحديد فيما إذا كانت الحالة المرضية الاستقلابية بسبب اضطراب استقلاب الجزيئات الدقيقة (مثل أمراض استقلاب الحموض الأمينية والحموض العضوية– البورين والبيريميدين– حلقة البولة– آفات استقلاب الطاقة المتقدري)، أو عيوب استقلاب العضيات (مثل الليزوزوم والبيروكسيزوم) كما في الشكل (٦).

تتظاهر اضطرابات استقلاب الجزيئات الدقيقة بحالة مرضية حادة تستدعي التدبير الإسعافي، بينما يتظاهر مرضى عيوب استقلاب العضيات بشكايات عصبية أو عصبية عضلية، ضخامات حشوية، سوء وظيفة الخلية الكبدية، مع أو بدون شذوذات شكلية.

ويجب ألا ننسى أن عيوب استقلاب العضيات قد تتظاهر كذلك بنوبة استقلابية على شكل نقص سكر و/أو حماض استقلابي وتتطلب التدخل الاسعافي.

قد لاتتظاهر الأمراض الاستقلابية على شكل نوب استقلابية مهددة للحياة وإنما على شكل أعراض جلدية مثل الفقاعات الجلدية بعد التعرض للشمس، أو أعراض عصبية مثل (الألم البطني– خدر ونمل–

أعراض نفسية) كما في البورفيريات عدا البورفيريا الخلقية المولدة للحمر والتي قد تسبب مرضاً كبدياً شديداً، و البورفيريا الحادة المتقطعة والتي قد تسبب حدوث حماض لبني.

Category	Symptoms	Biochemical Investigations
Urea cycle disorders	Hyperammonemic encephalopathy	Ammonia, plasma amino acids, urine organic acids (orotic acid)
Fatty acid oxidation & carnitine disorders	Hypoketotic hypoglycemia, episodic rhabdomyolysis, cardiomyopathy, hepatopathy, Reye-like syndrome	Plasma acylcarnitines, free/total carnitine
Organic acidemias	Ketoacidosis, hyperammonemia, metabolic stroke, developmental delay	Urine organic acids, plasma acylcarnitines
Aminoacidopathies	Epilepsy, developmental delay, acute CNS events (toxic, ischemic)	Plasma amino acids, additional metabolic studies based on suspected diagnosis
Peroxisomal disorders	Retinopathy, sensorineural hearing loss, brain malformation, dysmorphisms, leukoencephalopathy	Plasma VLCFAs, phytanic acid, pristanic acid, pipecolic acid, RBC plasmalogens, bile acid intermediates in blood and urine
Lysosomal disorders	Hurler phenotype (coarse facial features, dysostosis multiplex, hepatosplenomegaly, corneal opacitiy), leukoencephalopathy, progressive myoclonus epilepsy, cherry red spot, organomegaly, gaze palsy	Enzymology, urine MPS screen, urine oligosaccharides
Disorders of cholesterol biosynthesis	Multiple congenital anomalies, static developmental delay	Measurement of plasma cholesterol precursors
Congenital disorders of glycosylation	Congenital anomalies, hypotonia, abnormal fat pads, abnormal coagulation profile	Plasma transferrin analysis, urine oligosaccharides and free glycans
Biogenic amine disorders	Movement disorder, diurnal fluctuation, dysautonomia, oculogyric crisis	CSF neurotransmitters, CSF/urine pterins, plasma phenylalanine
Mitochondrial disorders	Highly pleiotropic presentations, including CNS, PNS, multiple organs, failure to thrive, retinopathy, hearing loss, ophthalmoparesis, stroke-like events, epilepsy	Elevated lactate in blood or CSF, elevated plasma alanine

الشكل (٦): التظاهرات السريرية والاستقصاءات المخبرية في بعض الأمراض الاستقلابية

وسندرس بعض الاستقصاءات المخبرية بشيء من التفصيل:

☒ آفات استقلاب الجزيئات الصغيرة Small molecule metabolism defects:

يجب إجراء الاختبارات المخبرية الروتينية الأساسية لدى كل طفل مريض بشدة ولديه شك آفة استقلابية مستبطنة، وفيما يلي بعض الأمثلة على الاستقصاءات الأساسية:

أ- حالة الحموضة وفجوة الصواعد:

يحدث الحماض الاستقلابي نتيجة اضطراب التوازن الحامضي وذلك بطرح البيكربونات الكلوي أو زيادة إنتاج الحموض.

إن الحماض الاستقلابي قد يترافق مع فجوة صواعد طبيعية أو مرتفعة، وترتفع فجوة الصواعد عادة بسبب تراكم الحموض العضوية بما فيها حمض اللبن- الأجسام الكيتونية- أو الحموض غير العادية ومشتقاتها، وبالمقابل فإن الإسهال والحماض الأنبوبي الكلوي يترافق مع فجوة صواعد طبيعية.

عند وجود الحماض الاستقلابي يجب تقييم سكر الدم والخلون وتحري فرط لاكتات الدم وفرط الأمونيا، والشكل (٧) يوضح مقاربة الحماض الاستقلابي والأمراض الاستقلابية الناجمة عنه.

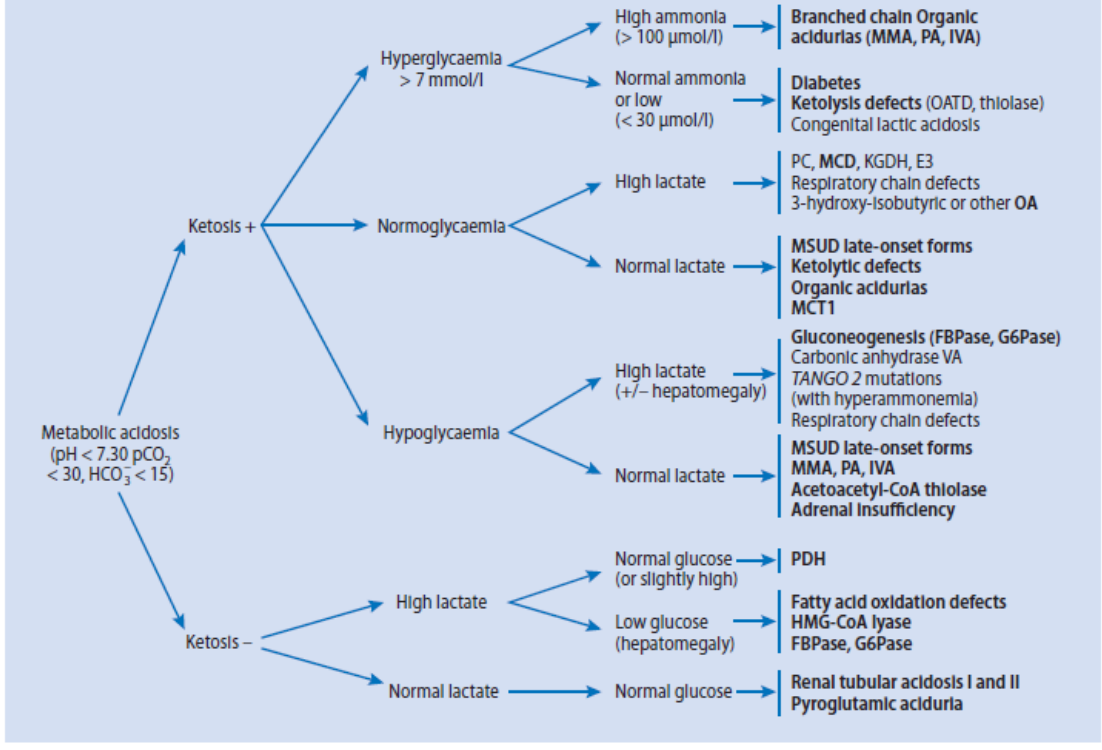


Fig. 1.2 Metabolic acidosis. *E3*, lipoamido oxido reductase; *FBP*, fructose bisphosphatase; *G6P*, glucose-6-phosphatase; *HMG-CoA*, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; *IVA*, isovaleric acidemia; *KGDH*, alpha-ketoglutarate dehydrogenase; *MCD*, multiple carboxylase deficiency;*MCT1*, monocarboxylate transporter1; *MMA*, methylmalonic aciduria; *MSUD*, maple syrup urine disease; *OATD*, oxoacid CoA transferase; *PA*, propionic acidemia; *PC*, pyruvate carboxylase; *PDH*, pyruvate dehydrogenase; *SCAD*, short chain acyl-CoA dehydrogenase; **bold face**, treatable disorders

الشكل (٧) مقاربة الحماض الاستقلابي والأمراض الاستقلابية الناجمة عنه.

تُعتبر الحماضات العضوية من الآفات الاستقلابية الولادية التي تتظاهر على شكل حماض استقلابي صاعق مع تخلون، وبالمقابل قد يكون الحماض الاستقلابي مع نقص سكر الدم اللاكيتوني الموجودة

الوحيدة في اضطراب أكسدة الحموض الدسمة المتقدري حيث يتوقف إنتاج السكر بسبب عدم القدرة على إنتاج الطاقة من أكسدة الحموض الدسمة وإنتاج وسائط وحموض ثنائية الكربوكسيل غير فيزيولوجية.

قد نجد الحماض الاستقلابي بغياب ارتفاع الحموض العضوية عدا حمض اللبن وحمض البيروفيك في اضطرابات استقلاب حمض البيروفيك.

ب- سكر الدم:

إن نقص سكر الدم الشديد حالة مهددة للحياة وتشاهد في العديد من الأمراض الاستقلابية ومنها اضطرابات استقلاب البروتين مثل الحماضات العضوية وبعض اعتلالات الحموض الأمينية، ولكن النقص الشديد نجده في اضطرابات أكسدة الكربوهيدرات مثل أدواء خزن الغليكوجين واضطرابات استحداث السكر (عوز غلوكوز ٦ فوسفاتاز، عوز فركتوز ١-٦ ثنائي فوسفات)، الغالاكتوزيميا، عدم تحمل الفركتوز الوراثي، اضطراب أكسدة الحموض الدسمة المتقدري.

إن الخطوة الأولى في مقاربة نقص سكر الدم هي معرفة هل يترافق مع إيجابية الخلون أم سلبيته، الشكل (٨).

يحدث نقص سكر الدم الكيتوني في كل من الحماضات العضوية، عيوب استقلاب الأجسام الكيتونية، وبشكل أقل شيوعاً داء بيلة شراب القيقب، بينما نشاهد نقص سكر الدم اللاكيتوني في كل من اضطرابات أكسدة الحموض الدسمة المتقدري، عيب اصطناع HMG-COA، وفرط أنسولين الدم.

في الحالات الفيزيولوجية لنقص السكر يحدث بدء مترافق لتحويل الغليكوجين الكبدي إلى غلوكوز مع زيادة تقويض الحموض الدسمة الحرة.

تسبب اضطراب أكسدة الحموض الدسمة المتقدري نقصاً عميقاً في سكر الدم بسبب استنزاف السكر الجائل في الدوران ومخازن الغليكوجين الكبدي لعدم القدرة على استقلاب الحموض الدسمة لمواجهة احتياجات الطاقة بالإضافة إلى تناقص التدفق من سلسلة بيتا التأكسدية والتي تؤثر على إنتاج الأجسام الكيتونية.

إن الفترة الزمنية بين الطعام وحدوث نقص سكر الدم تساعد في وضع التشخيص، حيث أن نقص سكر الدم بعد الوجبات أو بعد فترة قصيرة من الصيام (أقل من ٤ ساعات) يحدث عادة في حالات فرط استقلاب السكر مثل فرط الأنسولين، بينما نقص سكر الدم التالي للصيام المديد (أكثر من ٨ ساعات) يقترح اضطراب أكسدة الحموض الدسمة.

إن نقص سكر الدم بعد فترة متوسطة من الصيام (٤- ٨ ساعات) قد يكون بسبب اضطراب استحداث السكر وعيوب Glycogenosis.

وتساعد الموجودات المخبرية الروتينية الأساسية كذلك في وضع تشخيص لنقص السكر وعلى سبيل المثال: نقص سكر الدم بوجود التليف الكبدي والتشمع قد يكون الموجودة الوحيدة في التيروزينيميا الموروثة النمط الأول.

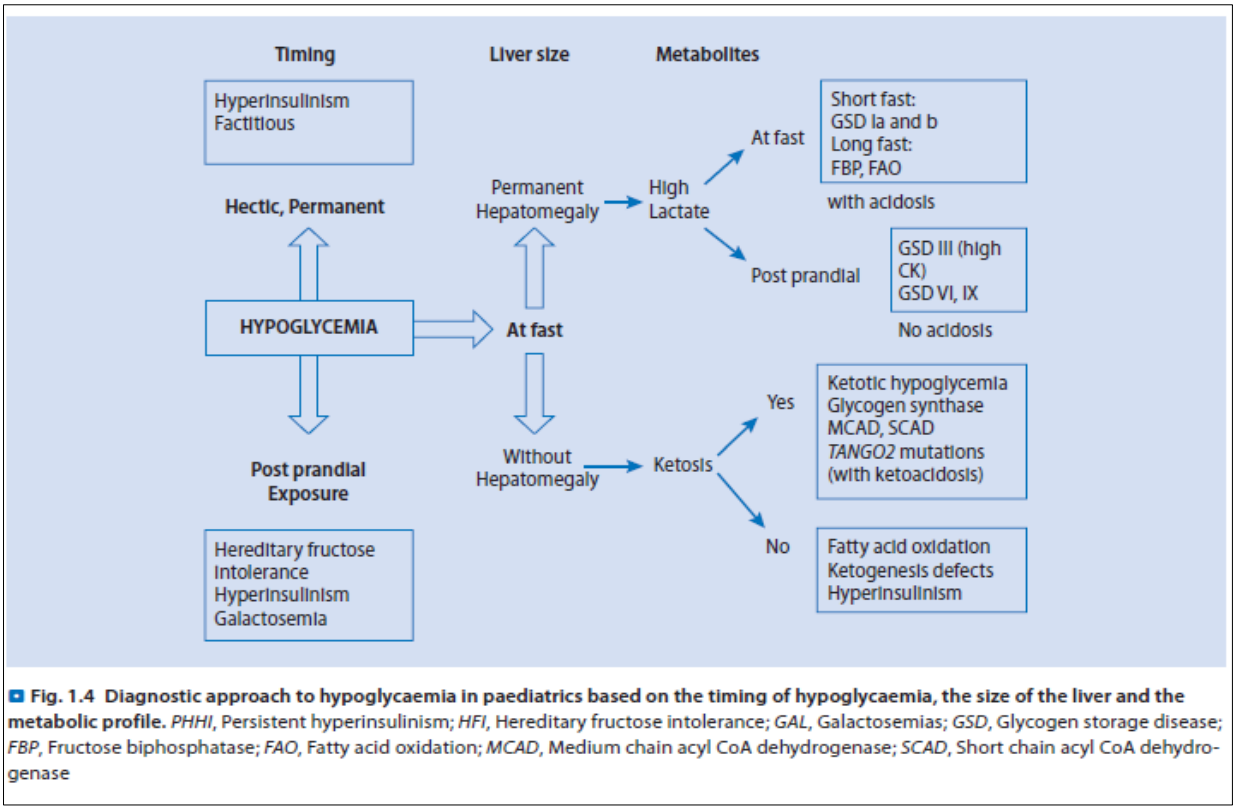


Fig. 1.4 Diagnostic approach to hypoglycaemia in paediatrics based on the timing of hypoglycaemia, the size of the liver and the metabolic profile. *PHHI*, Persistent hyperinsulinism; *HFI*, Hereditary fructose intolerance; *GAL*, Galactosemias; *GSD*, Glycogen storage disease; *FBP*, Fructose biphosphatase; *FAO*, Fatty acid oxidation; *MCAD*, Medium chain acyl CoA dehydrogenase; *SCAD*, Short chain acyl CoA dehydrogenase

الشكل (٨): المقاربة التشخيصية لنقص سكر الدم

ت- الأمونيا:

يعتبر ارتفاع الأمونيا حالة مهددة للحياة ولذلك يجب تحري مستوى الأمونيا المصلي في كل المرضى الذين لديهم اعتلال دماغي وتبدل في مستوى الوعي وخاصة عند صغار الأطفال.

قد نجد ارتفاع الأمونيا في حالات غير استقلابية كما في أمراض الكبد وفرط فعالية الغلوتامات ديهيدروجيناز أو التسمم بالفالبروات، ومع ذلك فإن ارتفاع الأمونيا الملحوظ أعلى من ١٠-١٠٠ضعف الحد الأعلى الطبيعي قد يترافق مع اضطرابات حلقة البولة، وتترافق كذلك الحماضات العضوية مع فرط أمونيا ولكن بمستويات أقل مماهي عليه في آفات حلقة البولة.

تنتج الأمونيا عن إزالة أمينة الحموض الأمينية، وهي مادة سامة عصبياً وتتحول إلى مادة اليوريا والتي تُطرَح عبر حلقة البولة عبر عدة خطوات أنزيمية في السيتوبلازما أو المتقدرات.

إن أمراض حلقة البولة هي أعواز أنزيمية في أي من أنزيمات حلقة البولة والتي تسبب فرط أمونيا بدئي شديد، ويشاهد فرط الأمونيا الثانوي بشكل شائع نسبياً في الحماضات العضوية حيث تقوم الركائز ووسائط الحموض العضوية المتراكمة بتثبيط أنزيم حلقة البولة
(N Acetyl Glutamate Synthetase)NAGS

يمكن أن يتظاهر احمضاض الدم بحمض البروبيونيك والميثيل مالونيك بفرط أمونيا ثانوي متقطع.

إن المستويات المصلية أو داخل الخلوية المنخفضة من الأورنثين والسيترولين والأرجنين تسبب نقصاً في فعالية حلقة البولة وارتفاعاً في الأمونيا.

ويترافق كذلك فرط الأمونيا مع بيلة السيستين وعدم تحمل بروتين الليزين واضطراب أكسدة الحموض الدسمة المتقدري.

وأخيراً فإنه يمكن لبعض الاضطرابات أن تسبب ارتفاعاً ثانوياً في الأمونيا بسبب أذية الأعضاء مثل أمراض الليزوزوم بمافيها أدواء عديدات السكاريد المخاطية وأدواء البيروكسيزوم، حيث أن الجزيئات الضخمة المتراكمة في الكبد تسبب أذية خلوية كبدية ونقصاً في فعالية حلقة البولة.

ث- حمض اللبن (اللاكتات):

يمكن أن يضطرب التوازن الفيزيولوجي لحمض اللبن الجائل في الدوران بسبب انتاجه عبر حلِّ الغليكوجين البلازمي واستهلاكه المتقدري من قبل أجهزة متعددة.

يحدث الحماض اللبني بسبب زيادة إنتاج حمض اللبن أو نقص استهلاكه.

إن معظم الأمراض الاستقلابية التي تتظاهر على شكل فرط حمض اللبن في الدم تترافق مع Ketosis فيما عدا عوز بيروفات ديهيدروجيناز، و Glycogenosis type1، واضطرابات أكسدة حموض دسمة محددة.

يحدث الحماض اللبني غالباً عند نقص الأكسجة النسيجية بسبب ضعف الدوران أو التزويد غير الكافي بالأوكسجين لأسباب متعددة بما فيها صدمة نقص الحجم.

أما الأسباب غير الاستقلابية لفرط حمض اللبن لاتترافق مع Ketosis، ومع ذلك فإن العديد من أمراض الاستقلاب الولادية بما فيها الحماضات العضوية وأمراض استقلاب الطاقة المتقدري أو عيوب استحداث السكر تترافق مع حماض لبني.

حالما يتم استبعاد السبب غير الاستقلابي لفرط حمض اللبن فإن المصدر الأشيع لفرط اللاكتات الثانوي لاضطراب الطاقة المتقدري بالمستقلبات السامة هو اضطراب أكسدة الحموض الدسمة – الحماضات العضوية– وفي حالات نادرة جداً عيوب حلقة البولة.

ومن الأسباب الأخرى لارتفاع مستويات حمض اللبن في الدم بشكل مستمر هو اضطراب استقلاب الغليكوجين، اضطراب استحداث السكر، والاضطرابات التي تصيب بشكل مباشر استقلاب حلقة كريبس أو حمض البيروفيك.

يصل مستوى حمض اللبن للذروة عند الصيام في عيوب استحداث السكر مثل عوز فركتوز ١–٦ فوسفاتاز، وأدواء خزن الغليكوجين النمط 1a، بينما يصل حمض اللبن للذروة بعد الوجبات في الأمراض التي تصيب تحلل الغليكوجين.

يختلف مستوى حمض اللبن في الأمراض التي تؤثر مباشرة على استقلاب حمض البيروفيك، في عوز البيروفات ديهيدروجيناز وعوز ألفا كيتوغلوتارات ديهيدروجيناز وأمراض السلسلة التنفسية يحدث فرط لاكتات الدم عادة في حالة التغذية، بينما في عوز البيروفات كربوكسيلاز يحدث فرط لاكتات الدم في حالتي الصيام والتغذية.

عند تقييم مرضى فرط حمض اللبن لابد من تقييم نسبة حمض اللبن إلى حمض البيروفيك والتي تعكس بشكل غير مباشر الأكسدة السيتوبلازمية، ونسبة 3Hydroxy butyric acid إلى Acetoacetic Acid والتي تعكس حالة الأكسدة المتقدرية.

ج– الخلون:

3Hydroxy butyric acid، Acetoacetic acid، Acetone هي المنتجات النهائية للأكسدة بيتا المتقدرية للحموض الدسمة.

توجد بيلة الكيتون بشكل فيزيولوجي في مرحلة الرضاعة المتأخرة ومرحلة الطفولة واليفع ولكنها لاتعتبر طبيعية في مرحلة الوليد، ولاتترافق بيلة الكيتون الفيزيولوجية مع حماض استقلابي أو فرط لاكتات الدم أو نقص سكر الدم أو أي من علامات الشدة الاستقلابية.

تعتبر بيلة الكيتون موجودة شائعة تالية للصيام والإقياء والحمية المولدة للكيتون أو حالات زيادة التقويض، وبما أن الكيتونات عبارة عن حموض عضوية فإن البيلة الكيتونية الشديدة التي تسبب حماضاً استقلابياً لاتعتبر فيزيولوجية وهي تشير إلى وجود آفة استقلابية ولادية.

يعتبر توقيت وجود بيلة الكيتون وعلاقتها مع الطعام أو الصيام عاملاً هاماً والتي قد تشير إلى اضطراب استقلابي محدد، وعلى سبيل المثال فإن البيلة الكيتونية الشديدة المترافقة مع نقص سكر الدم الصيامي أو فرط سكر الدم بعد الوجبات مع فرط لاكتات الدم هي موجودات شائعة في أنماط محددة من أمراض الغليكوجين، وبالمقابل فإن بيلة الكيتون المشاهدة في حالتي الصيام والتغذية قد تحدث في اضطرابات التعامل مع الأجسام الكيتونية مثل عوز Succinyl COA Transferase أو عوز بيتاكيتوثيولاز.

قد يتواجد داء بيلة شراب القيقب والحماضات العضوية مثل البروبيونيك والإيزوفاليريك على شكل حماض استقلابي مع فجوة صواعد مرتفعة وبيلة كيتونية.

إن نقص سكر الدم ناقص الكيتون موجودة شائعة في كل من الإقياء والقمه وحالة التقويض وقد تشير إلى اضطراب أكسدة الحموض الدسمة المتقدري مع أو بدون زيادة تقويض الغلوكوز، ويجب ألاننسى أن العديد من اضطرابات أكسدة الحموض الدسمة المتقدري قد يتظاهر بنوب متقطعة خفيفة إلى شديدة من بيلة الكيتون عندما يكون الأنزيم المتأذي بعيداً كفاية عن سبيل الأكسدة بيتا ومازال استقلاب الحموض الدسمة طويلة السلسلة قادراً على توليد بعض الكيتونات كما في حالة عوز 3Hydroxy Acyl COA Dehydrogenase (HAD) أو عوز MCAD أو VLCAD حيث تتأذى أكسدة الحموض الدسمة غير المشبعة في البداية بينما تبقى أكسدة الحموض الدسمة المشبعة مُصانة. الشكل (٩).

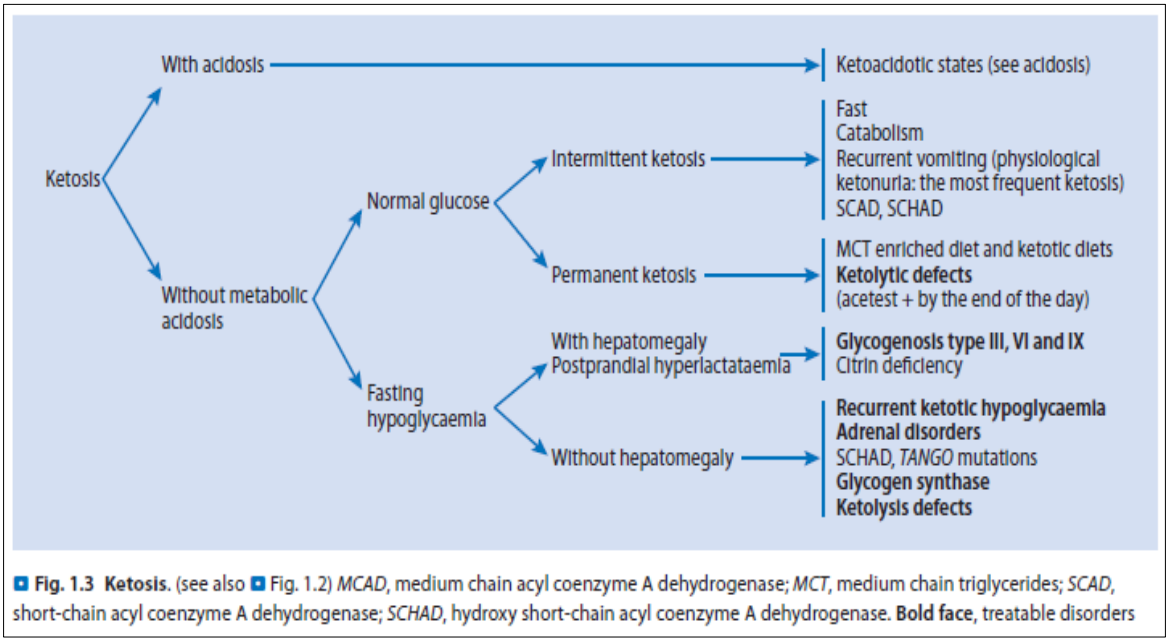


Fig. 1.3 Ketosis. (see also Fig. 1.2) *MCAD*, medium chain acyl coenzyme A dehydrogenase; *MCT*, medium chain triglycerides; *SCAD*, short-chain acyl coenzyme A dehydrogenase; *SCHAD*, hydroxy short-chain acyl coenzyme A dehydrogenase. **Bold face**, treatable disorders

الشكل (٩): مقاربة التخلون

نتوجه حسب هذه الاستقصاءات نحو استقصاءات أخرى أوسع مثل اختبارات استقلابية أو جينية مخصصة وذلك حسب المجموعة المضطربة المتوقعة المدرجة في التشخيص التفريقي، ومن هذه الاختبارات: رحلان الحموض العضوية في البول – رحلان الحموض الأمينية في الدم والبول– ملف الأسيل كارنتين البلازمي – الحموض الدسمة طويلة السلسلة جداً في المصل– مستوى الكارنتين.

عند طلب هذه الاختبارات التشخيصية فإن اختيار العينة لايعتمد فقط على المستقلبات الشاذة المتوقعة وإنما يعتمد كذلك على كون الأذية ناجمة عن عوز أنزيمي أم عيب في النقل، وعموماً فإن اضطرابات استقلاب الحموض الأمينية التي تصيب خطوات الاستقلاب القريبة (مثل بيلة الفينيل كيتون أو داء بيلة شراب القيقب) تؤدي إلى شذوذ في ملف الحموض الأمينية البلازمي، بينما اضطرابات استقلاب الحموض الأمينية التي تؤثر على الطفرات الأنزيمية البعيدة مثل احمضاض الدم بحمض الإيزوفاليريك أو الغلوتاريك نمط ١ قد تترافق مع مستقلبات شاذة في رحلان الحموض الأمينية وقد لاتترافق معها.

تُنتج بعض الأمراض زيادة في المستقلبات الوسيطة الجائلة في الدوران وتشكل عبر نمطها الوصفي القاعدة للتشخيص والتدبير الغذائي مثل زيادة مستوى الفينيل ألانين البلازمي ونقص مستوى التيروزين في بيلة الفينيل كيتون، وارتفاع مستوى الحموض الدسمة مع اضطراب أكسدة الحموض الدسمة، أو ارتفاع الحموض الأمينية متفرعة السلسلة في داء بيلة شراب القيقب، كما أن بعض المستقلبات قد تكون مفتاحية لأمراض معينة مثل ارتفاع مستويات السيستين البولي في بيلة السيستين.

قد تترافق بعض الأمراض مع ارتفاع كل من المستويات المصلية والبولية لمستقلبات معينة، ويمكن استقصاء المستقلبات المصلية الشاذة المرتفعة في البول في حال تجاوز تركيزها العتبة الكلوية.

إن الأمراض التي تؤثر على نقل الحموض الأمينية مثل بيلة السيستين وعدم تحمل بروتين الليزين تشخص عادة بملف الحموض الأمينية في البول.

هناك حالات تصيب طفرات مختلفة في السبيل الاستقلابي قد تسبب وجود أنماط شاذة في المستقلبات الوسيطة الشائعة، ونحتاج في بعض الحالات إلى استقصاءات أكثر لتضييق التشاخيص المحتملة كما في حالة ارتفاع C5OH في ملف الأسيل كارنتين البلازمي حيث تتواجد هذه في العديد من الأمراض التي تصيب استقلاب الحموض الأمينية متفرعة السلسلة، في مثل هذه الحالات

فإننا نحتاج لتحاليل أخرى متممة مثل رحلان الحموض العضوية في البول أو دراسة جزيئية وبيوكيميائية لإثبات التشخيص المتوقع أو وضع تشخيص آخر.

وفي بعض الحالات الأخرى فإن معايرة الفعالية الأنزيمية و/أو التحليل الجزيئي قد يكون ضرورياً لوضع تشخيص نوعي وتحتاج إجراء الاختبارات الأنزيمية لإجراءات غازية مثل خزعة الكبد لتحري أدواء خزن الغليكوجين الكبدي أو خزعة الجلد لزرع الأورمات الليفية لدراسة أكسدة الحموض الدسمة.

في العديد من الحالات قد يتوفى الطفل دون وضع التشخيص المناسب وفي هذه الحالات من الضروري أخذ عينات بعد الوفاة وتشمل عينات دم وبول باكراً ما أمكن للمساعدة في تمييز وتشخيص المرض الاستقلابي.

☒ **عيوب استقلاب العضيات:Defects Of Organelle Metabolism**

تتظاهر هذه الأمراض عادة على شكل اعتلال دماغي بطيء الترقي مع أعراض جهازية.
تساعد الاستقصاءات المخبرية الأساسية (مثل CBC ووظائف الكبد والكلية والفريتين وأشعة العظام البسيطة) في تزويدنا بمعلومات عن الحالة الصحية الأساسية واحتمال وجود مرض مشارك محتمل وتساعد في تضييق هامش التشاخيص التفريقية المتوقعة، وعلى سبيل المثال فإن نقص العدلات وارتفاع الفريتين في الدم يقترح داء غوشر، المرض الكبدي الشديد يشاهد في داء نيمان بيك بأنماطه الثلاث، العجز العصبي قد ينتج عن سوء التغذية وعوز الحديد وفقر الدم ونقص الألبومين، قد تشاهد المستويات المنخفضة لHDL في مرضى داء غوشر ونيمان بيك نمط C غير المعالجين.
يستخدم المسح العظمي الشامل لتحري علامات Dysostosis multiplex أو المشاش المرقط المشاهد في العديد من أمراض خزن الليزوزوم واضطرابات اصطناع البيروكسيزوم.
تساعد الدراسة النسيجية والكيميائية المناعية والدراسة بالمجهر الالكتروني ببعض الموجودات التشخيصية، وعلى سبيل المثال الفجوات السيتوبلازمية في الخلايا اللمفاوية أو البالعة تقترح تشخيص أدواء خزن اللبيدات.

رحلان الحموض العضوية في البول[٣]،[١٤]،[١٥]

إن المصدر الرئيسي للحموض العضوية في الثدييات هو الحموض الأمينية، الدسم، الكربوهيدرات، الحموض النووية، والستيروئيدات بدرجة محدودة.

يتم إجراء رحلان الحموض العضوية في البول بتقنية Gas Chromatography/Mass Spectrometry، والذي يعطي نظرة إلى مدى واسع من السبل الاستقلابية وبالتالي يُعتبر حجر أساس في المسح الاستقلابي، ويقيم بشكل نوعي حوالي ٦٣ حمض عضوي، ويتم تسجيل النتائج على شكل طبيعي أو مرتفع مع تفسير النتائج النوعية المرضية.

يُجرى هذا التحليل لكل الفئات العمرية، ونحتاج مقدار بول ١٠ مل تقريباً وكحد أدنى ٢ مل، دون تحضير نوعي مسبق للمريض.

يجب أخذ عينة البول في أسرع وقت ممكن بعد بدء الأعراض السريرية الحادة وتحليلها مباشرة أو حفظها في درجة حرارة C 20- إن لم نتمكن من إجرائها فور جمعها، وتُنقل مع الثلج الجاف إلى المخبر أو على ورق الاستشراب الجاف عند عدم القدرة على تأمين الثلج، وفي الحالات غير الحادة تعتبر العينة البولية الأفضل هي جمع بول ١٢ ساعة خلال الليل أو بول ٢٤ساعة.

يجب تطبيق شروط صارمة عند جمع عينة البول والتعامل معها وتخزينها لمنع التغيرات الطارئة على العينة.

تقارن النتائج بالقيم المرجعية المناسبة للعمر مع الأخذ بعين الاعتبار الحالة السريرية والتغذوية وظروف جمع وحفظ العينة.

يحتاج إجراء التحليل إجمالاً حوالي ٤-٦ يوم.

يعتبر رحلان الحموض العضوية في البول مفتاحاً تشخيصياً أساسياً في الحماضات العضوية الكلاسيكية، اضطرابات الحموض الأمينية، اضطرابات أكسدة الحموض الدسمة، وأمراض استقلاب الطاقة المتقدري.

يُستطب إجراء هذا التحليل لدى المرضى الذين لديهم تسممات جهازية، نوبة استقلابية غير مفسَّرة، أو موجودات مخبرية غير مُفسَّرة في الاستقلاب الوسيط مثل الحماض الاستقلابي، ارتفاع الأمونيا، ارتفاع اللاكتات، ارتفاع فجوة الصواعد، نقص سكر الدم، إيجابية الكيتون في الدم، إيجابية الكيتون في البول عند الرضع، وعلاوة على ذلك فإن رحلان الحموض العضوية في البول مستطب كذلك في الأطفال الذين لديهم اعتلال كبدي غير مفسَّر، أعراض عصبية/ عصبية عضلية كالاعتلال الدماغي الاختلاجي، والأمراض متعددة الأجهزة (وخاصة عند تموُّج هذه الأعراض أو ترقّيها).

إن السائل الأفضل لتحري الحماضات العضوية هو البول حيث أنها ذات حلولية عالية في الماء وتُطرَح بشكل وافر عبر الكليتين مقارنة مع باقي سوائل الجسم، وبالرغم من ذلك فإنه يمكن التحري عنها في المصل والسائل الدماغي الشوكي (مع نظائر معينة وفي مخابر محددة) وقد تفيد هذه في حالات خاصة كالتقييم العلاجي.

يكشف هذا الاختبار الحموض المرتفعة بشكل معتدل على الأقل، ويجب تأكيد هذه النتائج الإيجابية باستخدام رحلان الحموض العضوية الكمي في البول.

يمكن لهذا الاختبار ألا يكشف الأمراض التي تُطرَح فيها المستقلبات بكميات ضئيلة أو بشكل متقطع وخاصة عند إجرائه في المرحلة اللاعرضية للمرض، بالإضافة إلى وجود مستقلبات تُطرح في البول بشكل ضعيف لانوعي وقد تشوش على التشخيص النهائي، ومنها:

- ☒ 2-Methylacetoacetic Acid.
- ☒ 3-Hydroxyisovaleric Acid.
- ☒ 4-Hydroxybutyric Acid.
- ☒ Glutaconic Acid.
- ☒ Glyoxylic Acid.
- ☒ Mevalonic Acid.
- ☒ Pyruvic Acid.
- ☒ Suberylglycine.

ويبين الجدول التالي بعض الحماضات العضوية والمستقلبات البولية المشخصة لها:

Selected Organic Acidurias and Associated Organic Acid Elevations	
Organic Aciduria	**Elevated Organic Acid**
Methylmalonic Acidemia	Methylmalonic Acid, Methylcitric Acid, 3-Hydroxypropionic Acid, Propionylglycine, 3-Hydroxyvaleric Acid
Fatty Acid Oxidation Defects (Medium Chain Acyl-COA Dehydrogenase Deficiency [MCAD])	Adipic Acid, Suberic Acid, Sebacic Acid, Suberyl-glycine, Hexanoylglycine, Phenylpropionylglycine
Propionic Acidemia	Propionylglycine, Methylcitric Acid, 3-Hydroxypropionic Acid, 3-Hydroxyvaleric Acid

Glutaric Aciduria, Type 1	Glutaric Acid, Glutaconic Acid, 3 Hydroxyglutaric Acid
Multiple Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency (Glutaric Aciduria, Type II)	Glutaric Acid, Adipic Acid, Suberic Acid, 2-Hydroxyglutaric Acid, Ethylmalonic Acid, Isovalerylglycine
Isovaleric Acidemia	Isovalerylglycine, 3-Hydroxyisovaleric Acid
Multiple Carboxylase Deficiency	3-Methylcrotonylglycine, Methylcitric Acid, Lactic Acid, 3-Hydroxyisovaleric Acid, Tiglylglycine, 3-Hydroxypropionic Acid
Urea Cycle Defects	Orotic Acid
Maple Syrup Urine Disease (MSUD)	2-Oxoisocaproic Acid, 2-Hydroxyisocaproic Acid, 2-Hydroxyisovaleric Acid, 2-Oxoisovaleric Acid, 2-Hydroxy-3-Methylvaleric Acid, 2-Oxo-3-Methylvaleric Acid
Lactic Acidosis	Lactic Acid, Pyruvic Acid, 2-Hydroxybutyric Acid, 4-Hydroxyphenyllactic Acid
Tyrosinemia	4-Hydroxyphenyllactic Acid, 4 Hydroxyphenylacetic Acid, 4-Hydroxyphenylpyruvic Acid, N-Acetyltyrosine, Succinylacetone (Type I Only)
Canavan Disease	N-Acetylaspartic Acid
Ketosis	Acetoacetic Acid, 3-Hydroxybutyric Acid, Adipic Acid, Suberic Acid, 3-Hydroxyisobutyric Acid, 3-Hydroxyisovaleric Acid, 3-Hydroxy-2-Methylbutyric Acid
Phenylketonuria (PKU)	Phenyllactic Acid, Phenylpyruvic Acid, 2-Hydroxyphenylacetic Acid
3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria	3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid, 3-Hydroxyisovaleric Acid, 3-Methylcrotonylglycine, 3-Methylglutaconic Acid, 3-Methylglutaric Acid
3-Methylcrotonyl-Coa Carboxylase Deficiency	3-Hydroxyisovaleric Acid, 3methylcrotonylglycine
3-Methylglutaconic Aciduria	3-Methylglutaconic Acid, 3-Hydroxyisovaleric Acid, 3-Methylglutaric Acid

3-Oxothiolase Deficiency	3-Hydroxy-2-Methylbutyric Acid, Tiglylglycine (±), Acetoacetic Acid, 3-Hydroxybutyric Acid
Alkaptonuria	Homogentisic Acid
5-Oxoprolinuria	5-Oxoproline
Dihydrolipoyl Dehydrogenase Deficiency (Lipoamide Dehydrogenase, E3)	Lactic Acid, 2-Hydroxyisocaproic Acid, 2-Hydroxyisovaleric Acid, 2-Hydroxy-3-Methylvaleric Acid, 2-Oxoglutaric Acid, 2-Oxoisocaproic Acid, 2-Oxoisovaleric Acid, 2-Oxo-3-Methylvaleric Acid

وغالباً ما يُظهر رحلان الحموض العضوية في البول تغيرات في الأمراض المتقدرية، حيث أظهرت إحدى الدراسات ارتفاعاً في مستويات Malate and Fumarate لدى ٦٧ من مرضى المتقدرات مقابل ٢١ من مرضى الحماض العضوي، بينما يوجد ارتباط ضعيف بين اللاكتات ووسائط حمض السيتريك الأخرى.

إن الارتفاع الخفيف إلى المعتدل في كل من:,3-Methylglutaconic Acid (3MG)

Dicarboxylic Aciduria, 2-Oxoadipic Aciduria, 2-Aminoadipic Aciduria, And Methylmalonic Aciduria

يمكن أن يُشاهد في أمراض متقدرية بدئية محددة، على الرغم من أن ارتفاع (3MG) يمكن أن يشاهد في الحماضات العضوية إلا أن المعايرة الكمية النوعية لمستواه المصلي والبولي أكثر اعتماداً في التشخيص وخاصة عند عدم ارتفاعه بشكل واضح.

يُعتبر تحليل رحلان الحموض العضوية مع التمديد الطريقة المختارة للتشخيص في مرحلة ما قبل الولادة وخاصة عندما يكون مستوى المستقلبات المصلية منخفضاً ويحتاج للمعايرة الكمية الدقيقة.

عند الحاجة لإجراء دراسة بعد الوفاة، يجب أخذ عينة البول بواسطة بزل المثانة بالإبرة، حيث أن عينة البول تقدم معلومات تشخيصية أعلى بكثير مما يقدمه المصل أو السائل الدماغي الشوكي.

وأخيراً يجب أن ندرك أن تحليل رحلان الحموض العضوية في البول هو إحدى وسائل تشخيص الأمراض الاستقلابية ويجب أن يُجرى دوماً مع الاستقصاءات الأخرى مثل رحلان الحموض الأمينية وملف الأسيل كارنتين، وتُقارَب النتائج من وجهة نظر متكاملة للوصول إلى توجه تشخيصي معين والذي يتم تأكيده بعد ذلك بالدراسات الأنزيمية أو الجزيئية.

الواسمات الحيوية[٧]: Biomarkers

يمكن استخدام عدة مواد تتواجد في سوائل الجسم المختلفة كمؤشر على وجود المرض الاستقلابي وإنذاره ومراقبة فعالية العلاج ومنها مستويات الكرياتين كيناز CK أو CPK) وهو مؤشر غير نوعي لاعتلال العضلات الاستقلابي ويوجد كذلك في عيوب أكسدة الحموض الدسمة المتقدري أو أدواء خزن الغليكوجين أو داء بومب.

تم تحديد العديد من الستوكينات الجائلة مثل FGF-21 و GDF-15 وتعتبر واسمات حيوية محتملة لاعتلال العضلات المتقدري.

يمكن استخدام النكليوتيدات micro RNAs(mi RNA) neucleutides كواسمات حيوية لأمراض المتقدرات وتقوم كذلك بتنظيم التعبير الجيني مع نوعية عالية على المستويات بعد النسخ وتترافق أمراض معينة لها مع أمراض مختلفة.

تشير بعض الدلائل على ترافق micro RNA 9/9 مع MELAS أو MERRF.

يستخدم تحليل مستوى chitoriosidase(CHTO) المصلي بشكل شائع كاختبار مسحي أولي في تشخيص داء غوشر وعوز السفينغوميليناز (نيمان بيك بأنماطه)، حيث يرتفع بشكل واضح في داء غوشر غير المعالج وبمستويات معتدلة في داء نيمان بيك، وإن نقص النوعية هي إحدى المشاكل التي تواجه الاستقصاءات المخبرية الروتينية الشاذة.

يجب أن نضع في أذهاننا أن بعض الحالات الشائعة مثل الالتهاب أو الانتان قد تسبب كذلك ارتفاعاً في واسمات حيوية معينة ولذلك تفسَّر جميع الموجودات المخبرية بالربط مع الموجودات السريرية للمريض.

Metabolomics [٧]:

تعتبر مقاربة جديدة لتشخيص الأمراض الاستقلابية وخاصة عندما تكون التظاهرات السريرية غير نوعية، وتركز على المجموعة الكاملة لجميع مستقلبات الجزيئات الصغيرة الموجودة في العينات البيولوجية، وتعد MS والرنين المغناطيسي النووي NMR من التقنيات التحليلية الرئيسية، ويطلق عليه أحياناً اسم التحليل غير المستهدف وذلك نظراً للنطاق الأكبر للكشف مقابل المقايسات التقليدية المستهدفة لقياس الأحماض الأمينية والأسيل كارنتين والأحماض العضوية والبورينات والبيريميدينات ووسائل الاصطناع الحيوي للكارنتين، ويمكن أن تساعد هذه التقنية في تشخيص أمراض استقلابية ولادية جديدة.

إن تقنيات تسلسل الحمض النووي الحديثة يشار إليها عموماً باسم تسلسل الجيل التالي

NGS (Next Generation Sequencing) وهي أدوات مساعدة في تشخيص الأمراض العصبية الاستقلابية ومساهمة في اكتشاف الأساس الجزيئي للعديد من الاضطرابات الجديدة.

تضم NGS مجموعة متنوعة من التقنيات مما يسمح بكشف اللوحات الجينية ذات الصلة بمجموعات مختلفة (مثل اضطرابات الحركة والصرع)، أو تحليل DNA غير المحدد.

يغطي تحليل الدنا غير المحددة كل المناطق المرمزة في الدنا DNA (Whole Exome Sequencing) ويمكن إلى جانب هذه المناطق المشفرة أن يتضمن المناطق غير المشفرة (Whole Genome Sequencing)

في الممارسات اليومية السريرية فإن الاختيار بين تحري جين وحيد أو NGS (Gene Panel, Exome and Genome Sequencing) يعتمد بقوة على توفره وكلفته والنمط الظاهري للمريض بالإضافة إلى القصة العائلية وهذه تزيد سرعة ودقة التشخيص.

توجهات مستقبلية [٧]، [٨]:

منذ بدء وصف الأمراض الاستقلابية الولادية في عام ١٩٠٨ توسعت المعلومات الخاصة بالفيزيولوجيا المرضية والمسببات والانتشار والتصنيف والتشخيص والعلاج بشكل كبير، وتم وصف أمراض استقلابية بشكل منتظم، ومع استمرار نمو فهم الآليات الإمراضية فمن المحتمل اكتشاف اضطرابات إضافية بما في ذلك تلك الناجمة عن عيوب في عمليات تنظيم الاستقلاب.

سيستمر المسح عند الولدان في التوسع بسبب التقدم التكنولوجي والعلاجي للعديد من الآفات الاستقلابية، ومع توفر العلاج النوعي لعدد من أمراض خزن الدسم فإنه تم تضمينها في العديد من برامج المسح الباكر عند الولدان في عدة ولايات ومن المرجح تضمين عدد أكبر منها لاحقاً، كما تم تشخيص العديد من الأمراض بواسطة معايرة الفعالية الأنزيمية المباشرة من بقعة الدم الجافة كما في داء نيمان بيك نمطA, B، داء بومب، داء كراب، داء غوشر، أدواء عديدات السكاريد المخاطية نمط ١، داء فابري، وتم تضمين العديد منها في برامج المسح الباكر عند الولدان في العديد من الولايات الأمريكية وعدد من الدول الأخرى.

- **التشخيص**[٤]،[8]:

يتطلب التشخيص النهائي للأمراض العصبية الاستقلابية مخابر متخصصة (تحاليل جينية وبيوكيميائية).

يمكن وضع تشخيص افتراضي قوي بالمعايرة الكمية للمستقلبات النوعية في العديد من الأمراض التي تصيب الجزيئات الصغيرة مثل آفات تقويض الحموض الأمينية والحماضات العضوية، وبالمقابل يتطلب وضع التشخيص الأكيد للأمراض التي تصيب العضيات الكبيرة معايرة الأنزيم المعوز في أحد الأنسجة

مثل كريات الدم البيضاء في الدم المحيطي والأورمات الليفية الجلدية المزروعة أو أنسجة الخزعة البارانشيمية.

إن الاستقصاء الأكثر نوعية يتم بواسطة التحليل الجيني النوعي Specific Mutational Analysis، ومع التطور الحاصل في اختبارات الخط الثاني Next Generation Sequencing بات من السهل إجراء تسلسل لأعداد كبيرة من الجينات المتورطة في إحداث مرض استقلابي، ولا مانع أن نتخيل أن يتم المسح بواسطة Whole Genome Sequencing أولاً ثم تأكيده بالتحاليل الأخرى، ومع ذلك تبقى موجودات القصة والفحص السريري المفتاح الأهم في تفسير البيانات الجينومية.

- **العلاج (١)، (٣)، (١٦):**

يهدف العلاج إلى تحسين والمحافظة على التطور الروحي والحركي والمعرفي الجيد وتجنب الاضطرابات النفسية والسلوكية والاختلاجات والتظاهرات الأخرى العصبية أو الجهازية.

يستجيب عدد من المرضى بشكل جيد للعلاج ويحدث تحسن دراماتيكي في بعض الأحيان، ولذلك يعتبر التحري والعلاج المبكر ذو قيمة كبيرة في بعض المرضى.

يعتمد التدبير الآني والمستقبلي على المرض المسبب، وعموماً يعتمد تدبير الحالة الاستقلابية الحادة على الحد من حالة الهدم (بالإماهة الجيدة والسوائل السكرية ومكافحة الانتان وحمية الطوارئ التي تتم بإيقاف الوارد الفموي) وإزاحة المستقلبات السامة المتراكمة، بالإضافة إلى العلاج الدائم المتمثل بالحمية الخاصة (الحلالات) وبعض العلاجات الخاصة كالفيتامينات في الآفات المستجيبة على الفيتامين (مثل البيوتين في عوز البيوتينيداز)، والكارنتين لتجنب عوزه الثانوي، وإجراءات تخفيض الأمونيا بشكل مزمن عن طريق الفم في آفات حلقة البولة، بالإضافة إلى العلاجات الداعمة (ضبط الحالة الغذائية والعناصر الزهيدة، والعلاج الفيزيائي والدعم النفسي والنصح الوراثي)، والعلاجات المتقدمة مثل زرع النقي كما في حالات عديدات السكاريد المخاطية وزرع الكبد في داء ويلسون وزرع الخلايا الجذعية.

القسم العملي

الباب الثالث

خلفية البحث

تتضمن خلفية البحث هدف البحث ومبرراته:

- **<u>هدف البحث:</u>**

يهدف هذا البحث إلى تحري دور رحلان الحموض العضوية في البول في تشخيص الآفات العصبية الاستقلابية.

- **<u>مبررات البحث:</u>**

تشكل الأمراض العصبية الاستقلابية الموروثة مجموعة هامة من الأمراض الجينية التي تترافق مع تظاهرات عصبية لانوعية شتى والتي قد تؤثر على الدماغ من الولادة وحتى مرحلة البلوغ، والعديد من هذه الأمراض قابل للعلاج ويعتبر التدخل الباكر ضرورياً لمنع الأذية الدماغية الحاصلة أو تخفيف شدتها، ويعتبر رحلان الحموض العضوية في البول أحد الاستقصاءات المساعدة في كشف المستقلبات المرضية المتراكمة في الآفات العصبية الاستقلابية والتي قد تساعد في التوصل إلى التشخيص.

الباب الرابع طريقة البحث Methods

- **مكان وزمان البحث:**

المكان: مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق.

الزمان: في الفترة الواقعة بين ٢٠١٨\٣\١١ حتى ٢٠٢٠\٣\١١.

- **جمهرة البحث:**

الأطفال بعمر أقل من ١٤ سنة المقبولون في مستشفى الأطفال الجامعي أو المراجعون للعيادات العصبية و/أو الاستقلابية بشكايات عصبية (حادة، تحت حادة، مزمنة) موجهة نحو آفة عصبية استقلابية.

- **تصميم البحث:**

دراسة وصفية تحليلية مستقبلية لسنتين تتم فيها دراسة نتائج رحلان الحموض العضوية في البول للمرضى في عينة الدراسة.

- **معايير الدخول:**

جميع المرضى بعمر أقل من ١٤ سنة، الذين لديهم أعراض عصبية حادة أو تحت حادة أو مزمنة، مترقية أو ثابتة، موجهة نحو آفة عصبية استقلابية، والذين أجري لهم رحلان الحموض العضوية في البول خلال فترة الدراسة.

- **معايير الاستبعاد:**

١- المرضى الذين لديهم أعراض عصبية مفسرة مثل (الاضطرابات الشاردية، نقص سكر الدم، انتانات والتهابات الجملة العصبية المركزية، الأورم الدماغية، الاعتلال الدماغي بنقص الأكسجة، المتلازمات الوراثية).

٢- المرضى الذين لديهم أعراض وعلامات سريرية و/أو مخبرية و/أو شعاعية موجهة نحو آفة عصبية استقلابية ولكن لم نستطع إجراء رحلان الحموض العضوية في البول لهم، بما فيهم المرضى الذين تم تشخيصهم بواسطة استقصاءات أخرى مثل رحلان الحموض الأمينية في الدم (داء بيلة شراب القيقب، بيلة الفينيل كيتون، بيلة الهوموسيستين...)، أدواء عديدات السكاريد المخاطية، أدواء خزن الغليكوجين والدسم.

- **حجم العينة:**

راجع المستشفى خلال فترة الدراسة ما يقارب من ٣٠٤ طفلاً بشكايات توجه نحو آفات عصبية استقلابية، تم إجراء رحلان الحموض العضوية في البول لدى ١١٧ مريض فقط وهي المجموعة التي تم إدخالها في الدراسة.

- **طريقة البحث:**

تمت متابعة كافة المرضى في عينة الدراسة سواء المقبولون في المستشفى أو المراجعون للعيادة، ومتابعة موجوداتهم السريرية والمخبرية والشعاعية، ودراسة نتائج رحلان الحموض العضوية في البول لديهم، وتعبئة الاستمارة الخاصة بموضوع البحث وجمع البيانات وتحليلها إحصائياً.

تتألف الاستمارة من:

- بيانات شخصية للمريض: (العمر- الجنس- القرابة بين والدي الطفل- القصة العائلية المرضية لأمراض عصبية و/أو استقلابية).
- نمط الشكاية عند القبول (حاد – تحت حاد – مزمن) وذلك اعتماداً على الفترة الزمنية منذ بدء الأعراض وحتى مراجعة المستشفى، وتم اعتماد التصنيف الآتي:
  ١ المرحلة الحادة: بدء الأعراض خلال أسبوع قبل المراجعة.
  ٢ المرحلة تحت الحادة: بدء الأعراض خلال أسبوع إلى شهر قبل المراجعة.
  ٣ المرحلة المزمنة: بدء مزمن ثابت أو مترقي خلال فترة أكثر من شهر من المراجعة.
- الأعراض والعلامات السريرية العامة والعصبية، وتم اعتماد الموجودات لدى المريض عند مراجعة المستشفى.
- نتائج تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي؛ تمت دراستها لدى ١٠١ مريض، بينما لم نتمكن من دراسة المرنان لدى ١٦مريض (وذلك بسبب عدم إجرائه أو فقدانه).
- الدراسة المخبرية:

تعداد الدم الكامل CBC، مع لطاخة دم محيطية وحديد وسعة رابطة وB12 عند الحاجة.

التقييم الكبدي (الخمائر الكبدية، البيلروبين، الألبومين والبروتين الكلي، PT،PTT).

قيمة سكر الدم: وتم تصنيفه إلى (مرتفع- منخفض- اضطراب تحمل السكر)، ويُعرَّف اضطراب تحمل السكر بوجود قيم سكر دم مرتفعة تارة ومنخفضة تارة أخرى عن الحد الطبيعي.

التقييم الشاردي والكلوي والغدي: عند وجود استطباب موجه.

التقييم الاستقلابي:

- ✓ **لاكتات الدم**: واعتبر مرتفعاً عند قيمة أكبر من ١٩ مغ/دل.
- ✓ **أمونيا المصل**: واعتبرت مرتفعة عند قيمة أكبر من ٥٨ ميكرومول/ل.

- ✓ **خلون المصل:** وتم اعتباره إيجابياً أو سلبياً.
- ✓ **غازات الدم الشعري:** وتوزعت الموجودات بين (طبيعي- حماض استقلابي- قلاء تنفسي).
- ✓ **رحلان حموض عضوية في البول:** وذلك لدى كل مرضى عينة الدراسة، وتنوعت الموجودات بين (طبيعية – مرضية – غير موجهة)، وقد تم إجراؤه بتقنية Gas Chromatography، علماً أن الرحلان تم إجراؤه في مخابر خارج المشفى.

- **الدراسة الإحصائية:**

تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفية (شرح وصفي) لكل متغيرات الدراسة وهي (العمر، الجنس، القرابة بين والدي الطفل المريض، القصة العائلية لأمراض عصبية و/أو استقلابية، الأعراض والعلامات السريرية العامة والعصبية، موجودات الرنين المغناطيسي للدماغ، الموجودات المخبرية، موجودات رحلان الحموض العضوية في البول)، كما تشمل دراسة تحليلية إحصائية لموجودات رحلان الحموض العضوية في البول وعلاقتها بمتغيرات الدراسة.

- **جمع النتائج وتحليلها:**

تم جمع البيانات باستخدام برنامج SPSS إصدار (٢٥)، وترتيبها وعرضها ضمن جداول أو مخططات بيانية مناسبة لدراسة التكرارات والنسب المئوية والعلاقة بين هذه المتغيرات، وتطبيق الاختبارات الإحصائية المناسبة لدراسة الفرضية الإحصائية مثل Chi-Square Test عند مستوى الدلالة الإحصائية ٠,٠٥ وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات. وهكذا فإن أي قيمة ل P value (Significance) أعلى من ٠,٠٥ يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض صدفة (أي لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة)، والعكس بالعكس، حيث أن أي قيمة ل P value (Significance) أقل من ٠,٠٥ يعتبر الفرق حقيقي (أي الفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية).

- **الاعتبارات الأخلاقية:** سنقوم بهذه الدراسة دون التسبب بأي أذية للمرضى المشاركين في الدراسة.
- **الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه:**

(دور رحلان الحموض العضوية في تشخيص الآفات العصبية الاستقلابية عند الأطفال)

أنا الطبيبة آلاء أسامة سرميني في قسم الأطفال في كلية الطب البشري- جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى دراسة نتائج رحلان الحموض العضوية في البول عند المرضى الذين لديهم أعراض وعلامات عصبية موجهة نحو آفة عصبية استقلابية، وذلك لتقييم دور الرحلان في التشخيص.
أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات هامة عن دور رحلان الحموض العضوية في البول في تشخيص الآفات العصبية الاستقلابية. وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين

والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء) كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة الطفل وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد. كما أود أن أشير إلى أن المشاركين من الأطفال لن يحصلوا على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.

وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها، ويحق لكم الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستمارة مشكوراً.

- **الفوائد:** تحديد مدى فائدة رحلان الحموض العضوية في البول في تشخيص الآفات العصبية الاستقلابية.
- **المخاطر:** لا يوجد
- **الموافقة على المشاركة:** لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن يكون طفلي مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء دون أن يعرض ذلك طفلي لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلل للطفل المشارك توقيع ولي الأمر التاريخ: / / /

ملاحظة: بالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلته.

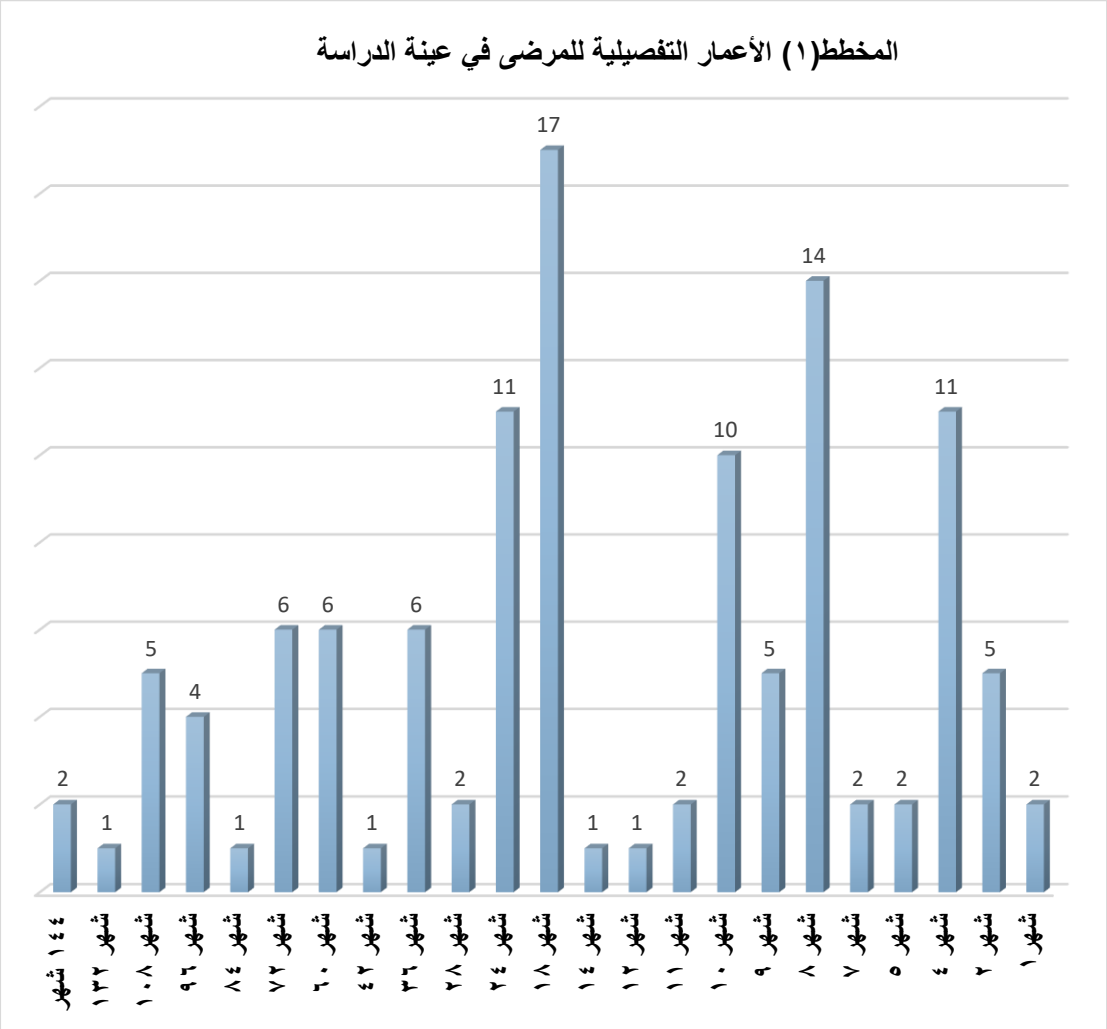
الباب الخامس النتائج

وصف العينة:

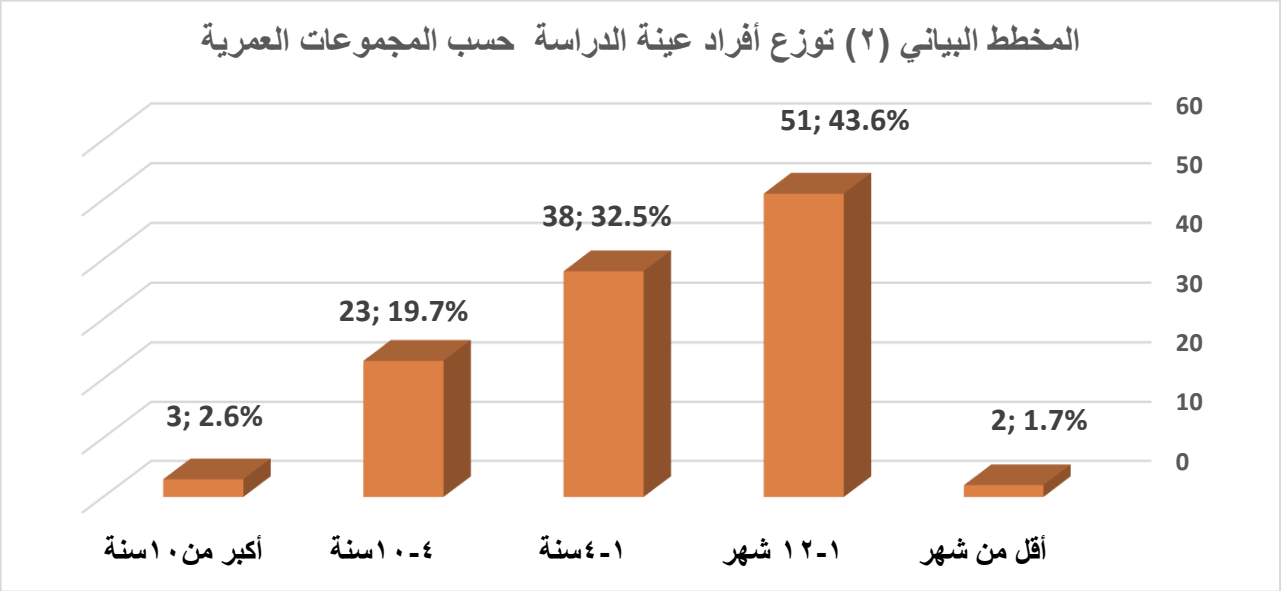
شملت الدراسة ١١٧ طفلاً من المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي أو المراجعين للعيادات العصبية والاستقلابية بشكايات عصبية حادة أو تحت حادة أو مزمنة وذلك في الفترة الممتدة بين ١/٣/ ٢٠١٨-٢٠٢٠/٣/١ م.

أولاً: الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة:

١- **العمر:** تراوحت أعمار المرضى في عينة الدراسة من عمر الوليد (أقل من شهر) وهو الحد الأدنى، حتى عمر ١٢سنة (١٤٤شهر) وهو الحد الأعلى للعمر، وكان وسطي العمر في عينة الدراسة ٢٩,٩ شهراً، مع انحراف معياري ٣٤,٢ شهراً، والمخطط البياني (١) يوضح ذلك:



تم تقسيم المرضى إلى مجموعات عمرية وذلك لدراسة التغيرات بشكل أدق مع العمر، كانت النسبة الأكبر ٤٣,٦% بعمر أقل من سنة، والنسبة الأقل ١,٧% بعمر أقل من شهر، كما في المخطط البياني (٢)



٢- **الجنس:** كان عدد الذكور أكبر في عينة الدراسة كما في الجدول (١):

الجنس	التكرار	النسبة المئوية
ذكر	٦٤	%٥٤,٧
أنثى	٥٣	%٤٥,٣
العدد الكلي	١١٧	%١٠٠

الجدول (١) توزيع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس

٣- **القرابة:** وجدت القرابة بين الوالدين لدى حوالي ثلثي مرضى عينة الدراسة، كما في الجدول (٢):

القرابة	التكرار	النسبة المئوية
نعم	٧٩	%٦٧,٥
لا	٣٨	%٣٢,٥
العدد الكلي	١١٧	%١٠٠

الجدول (٢) توزيع أفراد عينة الدراسة حسب وجود قرابة بين الوالدين

٤- **القصة العائلية:** كانت إيجابية القصة العائلية المرضية أكبر من سلبيتها في عينة الدراسة، كما في الجدول (٣):

القصة العائلية	التكرار	النسبة المئوية
نعم	٦٥	%٥٥,٦
لا	٥٢	%٤٤,٤
العدد الكلي	١١٧	%١٠٠

الجدول (٣) توزيع أفراد عينة الدراسة حسب وجود القصة العائلية

٥- نمط الشكاية عند القبول:

كان التظاهر المزمن هو النمط الأشيع لتطور الأعراض والعلامات السريرية، تلاه التظاهر الحاد، بينما كان التظاهر تحت الحاد هو الأقل تواتراً، كما في الجدول (٤):

نمط الشكاية	التكرار	النسبة المئوية
حاد	٣١	%٢٦,٥
تحت حاد	٦	%٥,١
مزمن	٨٠	%٦٨,٤
العدد الكلي	١١٧	%١٠٠

الجدول (٤) توزيع أفراد عينة الدراسة حسب نمط الشكاية عند القبول

٦- الأعراض والعلامات السريرية العامة:

توزعت الموجودات السريرية العامة عند القبول على الشكل الآتي، الجدول (٥):

الأعراض والعلامات السريرية العامة	التكرار	النسبة المئوية
رأرأة[١]	١١	%١٥,٧
إطراق	٢	%١,٧
التهاب شبكية صباغي	٣	%٢,٦
ساد	١	%١,٤
زرق	١	%١,٤
حبة كرز	١	%١,٤
ضمور عصب بصري	١	%١,٤
علامة ملح وفلفل	١	%١,٤
علامات حثل شبكية	١	%١,٤
اضطراب تصبغ شبكية	١	%١,٤
أسواء انكسار	١	%١,٤
ضخامات حشوية	٧	%٦
أكزيما	٣	%٢,٦
حاصة	٢	١,٧
نقص سمع حسي عصبي	٤	%٣,٤
ضخامة مفصلية	١	%٠,٩
اعتلال عضلة قلبية توسعي	١	%٠,٩

الجدول (٥) الأعراض والعلامات السريرية العامة

[١] تم دراسة نتيجة الفحص العيني لدى ٧٠ مريض فقط ولم نستطع دراستها لدى باقي أفراد عينة الدراسة وذلك لعدم القدرة على إجرائه أو عدم مراجعة الأهل بالنتيجة، وكانت النتيجة مرضية لدى ٢٤ مريض. وتم حساب النسبة المئوية من ٧٠ مريض.

٧- **الأعراض والعلامات السريرية العصبية:**

بدراسة الموجودات العصبية عند القبول نجد كما في الجدول (٦):

الأعراض والعلامات السريرية العصبية	التكرار	النسبة المئوية
اختلاجات	٤٤	%٣٧,٦
رخاوة	٣٧	%٣١,٦
تأخر تطور روحي حركي	٣٦	%٣٠,٨
فرط مقوية	٢٤	%٢٠,٥
اعتلال دماغي حاد	١٦	%١٣,٧
تراجع مهارات مكتسبة	١٤	%١٢
عسرة تنفسية (تنفس كوسماول)	١٢	%١٠,٣
علامات مخيخية	٦	%٥,١
زيادة محيط الرأس	٥	%٤,٣
حركات خارج هرمية	٤	%٣,٤

الجدول (٦) الأعراض والعلامات السريرية العصبية.

٨-**تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي:**

تمت دراسة موجودات الرنين المغناطيسي للدماغ لدى ١٠١ مريض، كانت الموجودات طبيعية لدى ٢٠ مريض وشاذة لدى ٨١ مريض، وبدراسة هذه الموجودات الشاذة في الجدول (٧) نجد:

موجودات الرنين المغناطيسي للدماغ	التكرار	النسبة المئوية
أذية المادة البيضاء	٣٧	%٤٥,٦
أذية النويات القاعدية	٢٨	%٣٤,٥
ضمور دماغي قشري معمم	٢٠	%٢٤,٦
أذية دماغية قشرية بؤرية	٧	%٨,٦
ضمور المخيخ	٥	%٦,١
ضمور دماغ موضع (جبهي صدغي)	٤	%٤,٩
نقص تصنع جسم ثفني	٤	%٤,٩

خثار جيوب وريدية	١	%١,٢
Polymicrogyria	١	%١,٢

الجدول (٧) موجودات الرنين المغناطيسي للدماغ

٩- **الدراسة المخبرية:**

بدراسة الموجودات المخبرية عند القبول نجدكما في الجدول (٨):

الموجودات المخبرية	التكرار	النسبة المئوية
ارتفاع الأمونيا	٣٣	%٢٨,٢
إيجابية الخلون	٢٩	%٢٤,٨
حماض استقلابي	٢٨	%٢٣,٩
ارتفاع اللاكتات	٢٥	%٢١,٤
قلاء تنفسي	٣	%٢,٦
فقر دم ناقص الحجم والصباغ	١٤	%١٢
فقر دم عرطل الخلايا	٤	%٣,٤
نقص سكر الدم	٧	%٦
اضطراب تحمل السكر	٥	%٤,٣
ارتفاع سكر الدم	٤	%٣,٤
ارتفاع خمائر الكبد	٨	%٦,٨
قصور خلية كبدية	٦	%٥,١
قصور درق	٣	%٢,٦
قصور كظر مركزي	٢	%١,٧
حماض أنبوبي كلوي	١	%٠,٩
كلية مضيعة للملح	١	%٠,٩

الجدول (٨) الموجودات المخبرية

١٠- **دراسة نتائج رحلان الحموض العضوية في البول:**

تنوعت نتائج الرحلان بين موجودات مرضية وهي النسبة الأكبر، تلاها الموجودات الطبيعية، وكانت التبدلات غير الموجهة هي الأقل تواتراً، كما في الجدول:

نتائج رحلان الحموض العضوية في البول	التكرار	النسبة المئوية
مرضية	٥٧	%٤٨,٧
طبيعية	٤٩	%٤١,٨
غير موجهة	١١	%٩,٥
العدد الكلي	١١٧	%١٠٠

الجدول (٩) نتائج رحلان الحموض العضوية في البول

أ- الموجودات المرضية في رحلان الحموض العضوية في البول:

وجدت موجودات رحلان الحموض العضوية في البول المرضية لدى ٥٧ مريض بنسبة (٤٨,٧%)، تنوعت بين موجودات نوعية مميزة ومشخصة لمرض معين وذلك لدى ١٨ مريض وشملت (الحماضات العضوية والدماغية)، وموجودات موجهة نحو التشخيص لدى ٣٩ مريض (كما في أمراض استقلاب الطاقة المتقدري، فرط الغليسين، عوز البيوتينيداز)، كما في الجدول (١٠):

الأمراض العصبية الاستقلابية المشخصة بواسطة الرحلان	التكرار(N=٥٧)	النسبة المئوية
أمراض استقلاب الطاقة المتقدري (M.D)*	٣٥	%٦١
احمضاض الدم بحمض الغلوتاريك (GA)	٧	%١٢,٤
احمضاض الدم بحمض الميتيل مالونيك (MMA)	٥	%٩
عوز البيوتينيداز (B.D)**	٢	%٣,٥
L2OH Glutaric Aciduria(L2OH GA)	٢	%٣,٥
عوز بيتاكيتوثيولاز(BKT)	٢	%٣,٥
فرط غليسين الدم اللاكيتوني (NKH)***	٢	%٣,٥
بيلة حمض ٣ميتيل غلوتاكونيك (3MGA)	١	%١,٨
احمضاض الدم بحمض البروبيونيك(PA)	١	%١,٨

الجدول (١٠) الأمراض العصبية الاستقلابية المشخصة بواسطة الرحلان

* شملت مجموعة اضطرابات استقلاب الطاقة المتقدري كلاً من مستقلبات حلقة كريبس والسلسلة التنفسية وفرط حمض اللبن وأمراض البيروفات.

** تم التوجه نحو تشخيص عوز البيوتينيداز من خلال موجودات الرحلان إلى جانب الموجودات السريرية، وتم إجراء معايرة فعالية البيوتينيداز وكانت أقل من الطبيعي.

*** أظهر رحلان الحموض العضوية في البول ارتفاعاً شديداً في مستوى الغليسين، وتم لاحقاً إجراء رحلان الحموض الأمينية في الدم وCSF.

ب- الموجودات غير الموجهة في رحلان الحموض العضوية في البول:

وجدت عدة مستقلبات في رحلان الحموض العضوية في البول بشكل معزول ولكنها غير نوعية وغير موجهة نحو مرض معين وذلك لدى ١١ مريض بنسبة (٩,٥%)، كما في الجدول (١١):

موجودات رحلان الحموض العضوية في البول غير الموجهة	التكرار(N=11)	النسبة المئوية
4OH Phenyl Acetic Acid	٥	%٤٥,٥
4 OH Butyric Acid	٣	%٢٧,٣
Acetoacetic Acid	٣	%٢٧,٣
OH Isocaproic Acid	٢	%١٨,٢
OH Isobutyric Acid	١	%٩,١
Venilmandelic Acid	١	%٩,١

الجدول (١١) موجودات رحلان الحموض العضوية في البول غير الموجهة

وقد وجدت بعض هذه الموجودات لدى أحد المرضى الذين تم تشخيص داء بيلة الهوموسيستين لهم، وآخر لديه داء تاي ساكس حسب القصة والفحص السريري والعيني المميزين دون التمكن من إجراء المعايرة الأنزيمية النوعية، وآخر لديه أذية نويات قاعدية مستجيب على التيامين والبيوتين ولكن دون التمكن من إجراء دراسة تشخيصية جينية نوعية.

وهكذا فإن الموجودات غير الموجهة في رحلان الحموض العضوية في البول لاتستبعد وجود الأمراض العصبية الاستقلابية.

ت- الموجودات الطبيعية في رحلان الحموض العضوية في البول:

كانت نتيجة رحلان الحموض العضوية في البول طبيعية لدى ٤٩ مريض بنسبة ٤١,٨ % لديهم أعراض سريرية و/ أو مخبرية و/ أو شعاعية موجهة نحو تشخيص آفة عصبية استقلابية، وبالرغم من هذه الموجودات الطبيعية إلا أنه تم تشخيص مجموعة من الأمراض العصبية الاستقلابية لهم ومنها:

- اثنان من آفات حلقة البولة (سيترولينيما و Argininosuccinic Aciduria) تم إثبات تشخيصهم بواسطة رحلان الحموض الأمينية في الدم.
- سبعة مرضى لديهم موجودات شعاعية مميزة لاعتلال النويات القاعدية المستجيب للبيوتين والتيامين مع استجابة سريرية وشعاعية بعد بدء العلاج ولكن دون التمكن من إجراء الاستقصاء الجيني النوعي.
- مريضان لديهما موجودات سريرية وعائلية ومخبرية موجهة نحو فرط حمض اللبن الوراثي.
- مريضة لديها موجودات سريرية وشعاعية موجهة نحو اعتلال الدماغ المتقدري MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes).

وهذا يؤكد أن غياب الموجودات المرضية في رحلان الحموض العضوية في البول لاينفي الأمراض العصبية الاستقلابية ولابد من إجراء استقصاءات أخرى.

١١- مقارنة نتائج رحلان الحموض العضوية في البول وTMS:

وُجد ٣٩ من مرضى عينة الدراسة كان قد أُجري لهم TMS، وكانت النتائج كما في الجدول (١٢):

موجودات TMS	موجودات رحلان الحموض العضوية في البول			العدد الكلي
	طبيعي	مرضي	غير موجه	
غير موجه Not Remarkable	١٣	١٠	٤	٢٧
موجه	٥	٧	٠	١٢
العدد الكلي	١٨	١٧	٤	٣٩

الجدول (١٢) مقارنة نتائج رحلان الحموض العضوية في البول وTMS

نلاحظ من الجدول أنه بالرغم من أن TMS غير موجه لدى ١٠ مرضى إلا أن رحلان الحموض العضوية أبدى موجودات مرضية.

فيما أبدىTMS موجودات موجهة لدى ٥ مرضى كان رحلان الحموض العضوية في البول طبيعي لديهم، توزعت كمايلي:

- ثلاث مرضى أبدى موجودات موجهة نحو داء بيلة شراب القيقب وتبين بعدها أنها إيجابية كاذبة حيث تم نفي التشخيص برحلان الحموض الأمينية في الدم.
- اثنان من المرضى أبدى موجودات موجهة نحو أدواء حلقة البولة وتم إثبات التشخيص بواسطة رحلان الحموض الأمينية في الدم.

وهذا ما يوضح عدم إمكانية الاعتماد على نتائج TMS لوحده في تشخيص الآفات العصبية الاستقلابية.

ثانياً :الدراسة الإحصائية التحليلية للعينة:

ستتم في هذا القسم دراسة توزع نتائج رحلان الحموض العضوية في البول مع متغيرات الدراسة، و إجراء الدراسة الإحصائية لتحري مدى ارتباط هذا التوزع مع هذه المتغيرات وذلك من خلال إجراء اختبار chi- square لحساب قيمة P الإحصائية، واعتبار هذا الارتباط ذو قيمة هامة إحصائياً عند قيمة P أقل من ٠,٠٥ . كما سيتم دراسة توزع الموجودات السريرية والمخبرية والشعاعية في المجموعة المرضية المشخصة حسب الرحلان.

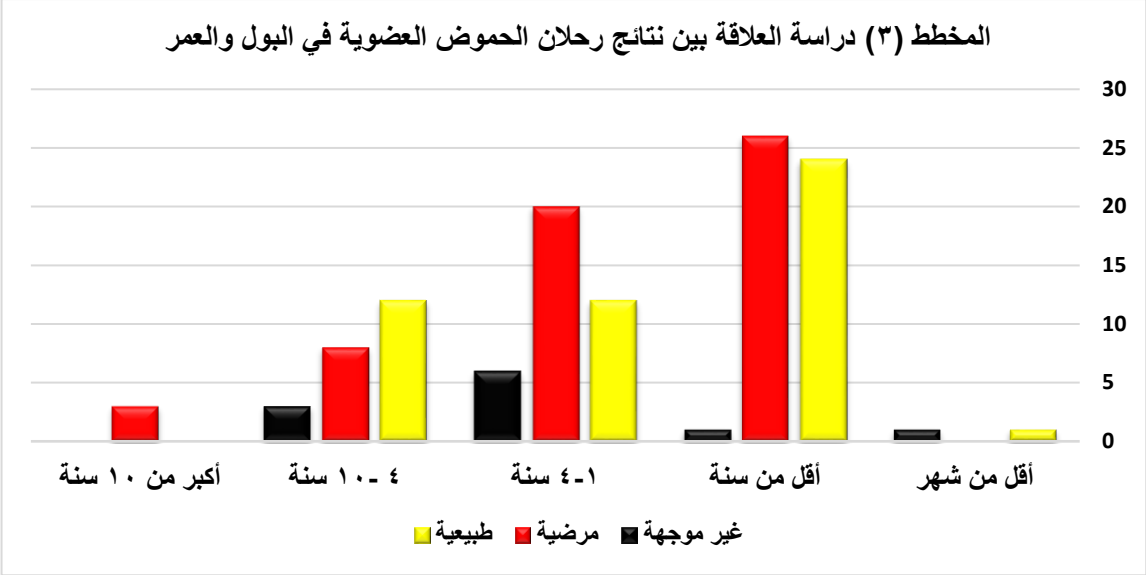
أ- <u>دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول ومتغيرات الدراسة:</u>

١- دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والعمر:

كانت الموجودات المرضية أعلى في المجموعة العمرية أقل من سنة، ولم تظهر الدراسة الإحصائية أهمية لتوزع هذه الموجودات حسب العمر.

العمر	موجودات رحلان الحموض العضوية في البول				
	طبيعية	مرضية	غير موجهة	العدد الكلي	P- value
أقل من شهر	١ (%٠,٩)	٠	١ (%٠,٩)	٢ (%١,٧)	
أقل من سنة	٢٤ (%٢٠,٥)	٢٦ (%٢٢,٢)	١ (%٠,٩)	٥١ (%٤٣,٦)	
١-٤ سنة	١٢ (%١٠,٣)	٢٠ (%١٧,١)	٦ (%٥,١)	٣٨ (%٣٢,٥)	٠,٣٦
٤ -١٠ سنة	١٢ (%١٠,٣)	٨ (%٦,٨)	٣ (%٢,٦)	٢٣ (%١٩,٧)	
أكبر من ١٠ سنة	٠	٣ (%٢,٦)	٠	٣ (%٢,٦)	
العدد الكلي	٤٩ (%٤١,٨)	٥٧ (%٤٨,٧)	١١ (%٩,٧)	١١٧(%١٠٠)	

الجدول (١٣) دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والعمر

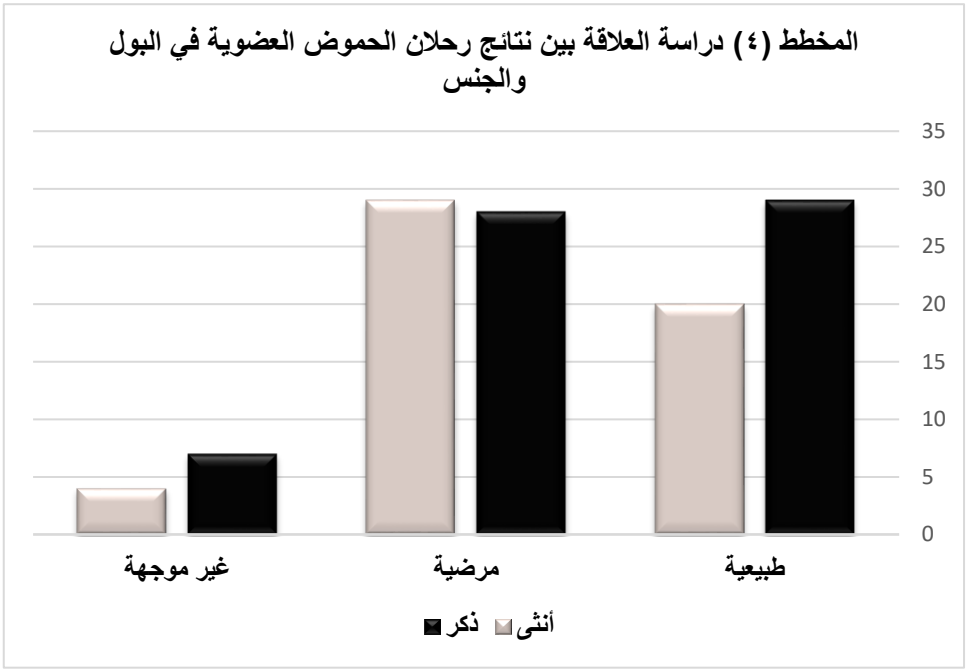


٢- **دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول و الجنس:**

تقاربت نسبة وجود الموجودات المرضية بين الجنسين، دون وجود أهمية إحصائية لتوزع هذه الموجودات حسب الجنس.

الجنس	موجودات رحلان الحموض العضوية في البول				
	طبيعية	مرضية	غير موجهة	العدد الكلي	P- value
ذكر	٢٩ (٢٤,٨%)	٢٨ (٢٣,٩%)	٧ (٦%)	٦٤ (٥٤,٧%)	٠,٤٨
أنثى	٢٠ (١٧,١%)	٢٩ (٢٤,٨%)	٤ (٣,٤%)	٥٣ (٤٥,٣%)	
العدد الكلي	٤٩ (٤١,٨%)	٥٧ (٤٨,٧%)	١١ (٩,٧%)	١١٧ (١٠٠%)	

الجدول (١٤) دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والجنس

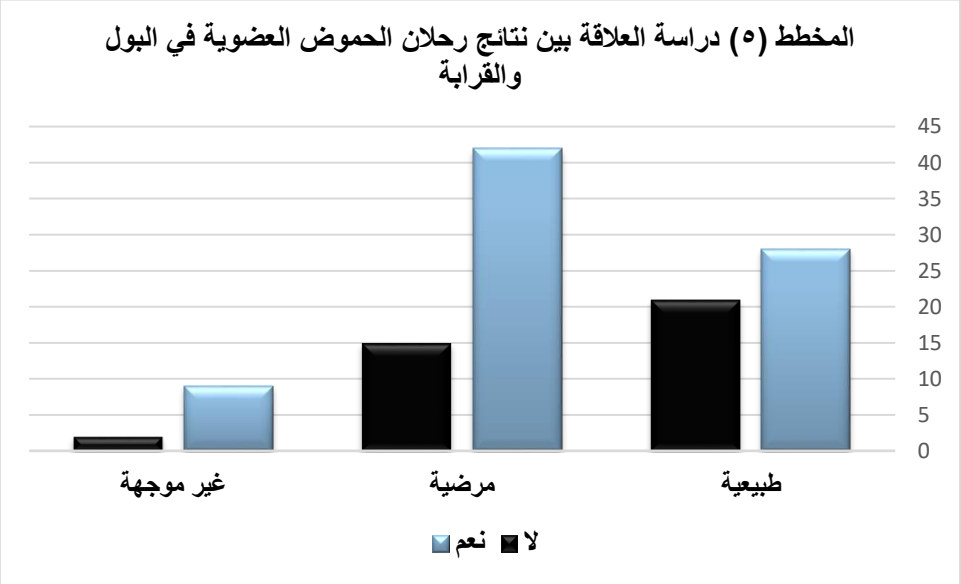


٣- دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والقرابة:

كانت الموجودات المرضية أكبر لدى المرضى الذين لديهم قرابة بين الوالدين، ولم تظهر الدراسة الإحصائية أهمية لتوزع هذه الموجودات نسبة للقرابة بين الوالدين:

القرابة بين الوالدين	موجودات رحلان الحموض العضوية في البول				
	طبيعية	مرضية	غير موجهة	العدد الكلي	P- value
نعم	٢٨ (٢٣,٩%)	٤٢ (٣٥,٩%)	٩ (٧,٧%)	٧٩ (٦٧,٥%)	0.11
لا	٢١ (١٧,٩%)	١٥ (١٢,٨%)	٢ (١,٧%)	٣٨ (٣٢,٥%)	
العدد الكلي	٤٩ (٤١,٨%)	٥٧ (٤٨,٧%)	١١ (٩,٧%)	١١٧ (١٠٠%)	

الجدول (١٥) دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والقرابة



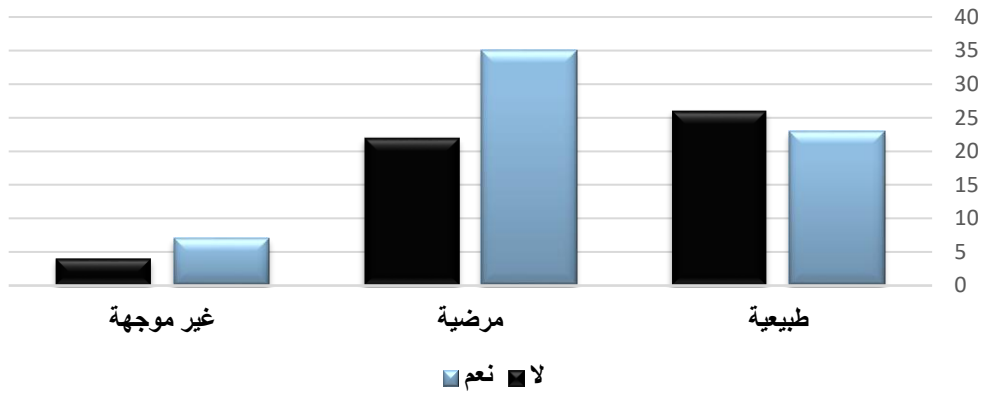
٤- دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والقصة العائلية:

كانت الموجودات المرضية أكبر لدى المرضى الذين لديهم قصة عائلية مرضية، دون وجود أهمية إحصائية لتوزع هذه الموجودات نسبة لوجود القصة العائلية.

القصة العائلية المرضية	موجودات رحلان الحموض العضوية في البول				
	طبيعية	مرضية	غير موجهة	العدد الكلي	P-value
نعم	٢٣ (١٩,٧%)	٣٥ (٢٩,٩%)	٧ (٦%)	٦٥ (٥٥,٦%)	٠,٣٤
لا	٢٦ (٢٢,١%)	٢٢ (١٨,٨%)	٤ (٣,٥%)	٥٢ (٤٤,٤%)	
العدد الكلي	٤٩ (٤١,٨%)	٥٧ (٤٨,٧%)	١١ (٩,٧%)	١١٧(١٠٠%)	

الجدول (١٦) دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والقصة العائلية المرضية

المخطط (٦) دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والقصة العائلية المرضية



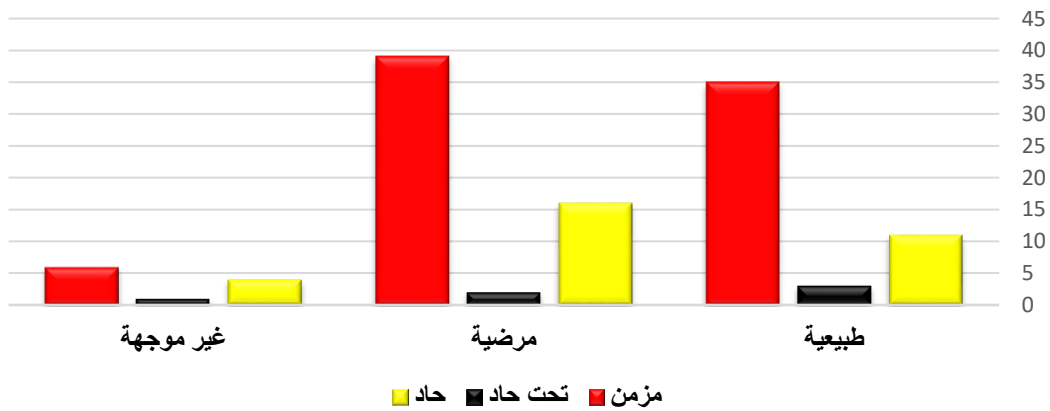
٥- دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول و نمط الشكاية:

توزعت الموجودات المرضية بشكل أكبر في نمطي الشكاية الحاد والمزمن وهي أعلى في المزمن، بينما كانت الموجودات الطبيعية أعلى في الشكاية تحت الحادة، دون أهمية إحصائية لتوزع هذه الموجودات تبعاً لنمط الشكاية.

نمط الشكاية	موجودات رحلان الحموض العضوية في البول				
	طبيعية	مرضية	غير موجهة	العدد الكلي	P -value
حاد	١١ (٩,٤%)	١٦ (١٣,٧%)	٤ (٣,٤%)	٣١ (٢٦,٥%)	٠,٧٦
تحت حاد	٣ (٢,٦%)	٢ (١,٧%)	١ (٠,٩%)	٦ (٥,١%)	
مزمن	٣٥ (٢٩,٩%)	٣٩ (٣٣,٣%)	٦ (٥,١%)	٨٠ (٦٨,٤%)	
العدد الكلي	٤٩ (٤١,٨%)	٥٧ (٤٨,٧%)	١١ (٩,٧%)	١١٧ (١٠٠%)	

الجدول (١٧) دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول ونمط الشكاية

المخطط (٧) دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول ونمط الشكاية

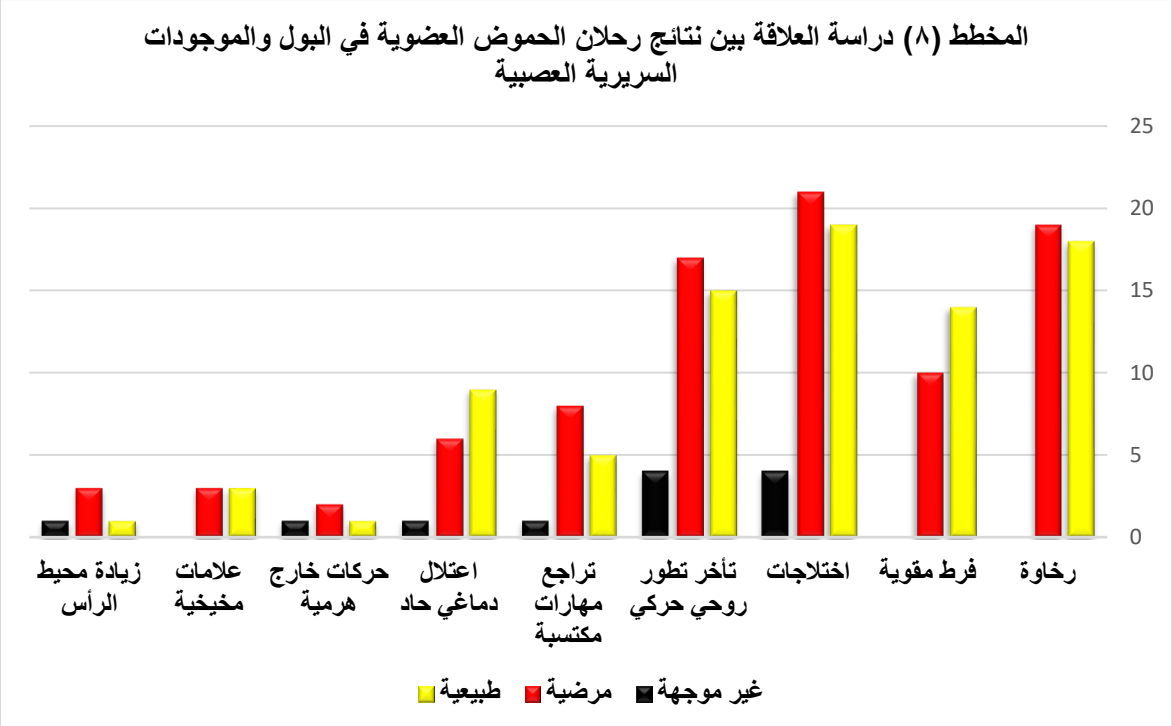


٦- دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والموجودات السريرية:

كانت موجودات الرحلان المرضية أعلى في المرضى الذين لديهم الموجودات السريرية العصبية التالية: (الرخاوة، الاختلاجات، تأخر التطور الروحي الحركي، تراجع المهارات المكتسبة، زيادة محيط الرأس)، بينما كانت الموجودات الطبيعية هي الأعلى في المرضى مع الموجودات العصبية التالية: (فرط المقوية، اعتلال الدماغ الحاد)، وتساوت نسبة الموجودات الطبيعية والمرضية لدى المرضى الذين لديهم (علامات مخيخية)، ولم تبد الدراسة الإحصائية أية علاقة لنتائج الرحلان تبعاً لهذه الموجودات السريرية.

الموجودات السريرية	موجودات رحلان الحموض العضوية في البول				
	طبيعية	مرضية	غير موجهة	العدد الكلي	P-value
رخاوة	١٨ (١٥,٤%)	١٩ (١٦,٢%)	٠	٣٧ (٣١,٦%)	٠,٠٥٦
فرط مقوية	١٤ (١٢%)	١٠ (٨,٥%)	٠	٢٤ (٢٠,٥%)	٠,٠٧
اختلاجات	١٩ (١٦,٢%)	٢١ (١٧,٩%)	٤ (٣,٤%)	٤٤ (٣٧,٦%)	٠,٩٧
تأخر تطور روحي حركي	١٥ (١٢,٨%)	١٧ (١٤,٥%)	٤ (٣,٤%)	٣٦ (٣٠,٨%)	٠,٩١
تراجع مهارات مكتسبة	٥ (٤,٣%)	٨ (٦,٨%)	١ (٠,٩%)	١٤ (١٢%)	٠,٧٩
اعتلال دماغي حاد	٩ (٧,٧%)	٦ (٥,١%)	١ (٠,٩%)	١٦ (١٣,٧%)	٠,٤٥
حركات خارج هرمية	١ (٠,٩%)	٢ (١,٧%)	١ (٠,٩%)	٤ (٣,٤%)	٠,٥
علامات مخيخية	٣ (٢,٦%)	٣ (٢,٦%)	٠	٦ (٥,١%)	٠,٧
زيادة محيط الرأس	١ (٠,٩%)	٣ (٢,٦%)	١ (٠,٩%)	٥ (٤,٣%)	٠,٥

الجدول (١٨) دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والموجودات السريرية العصبية

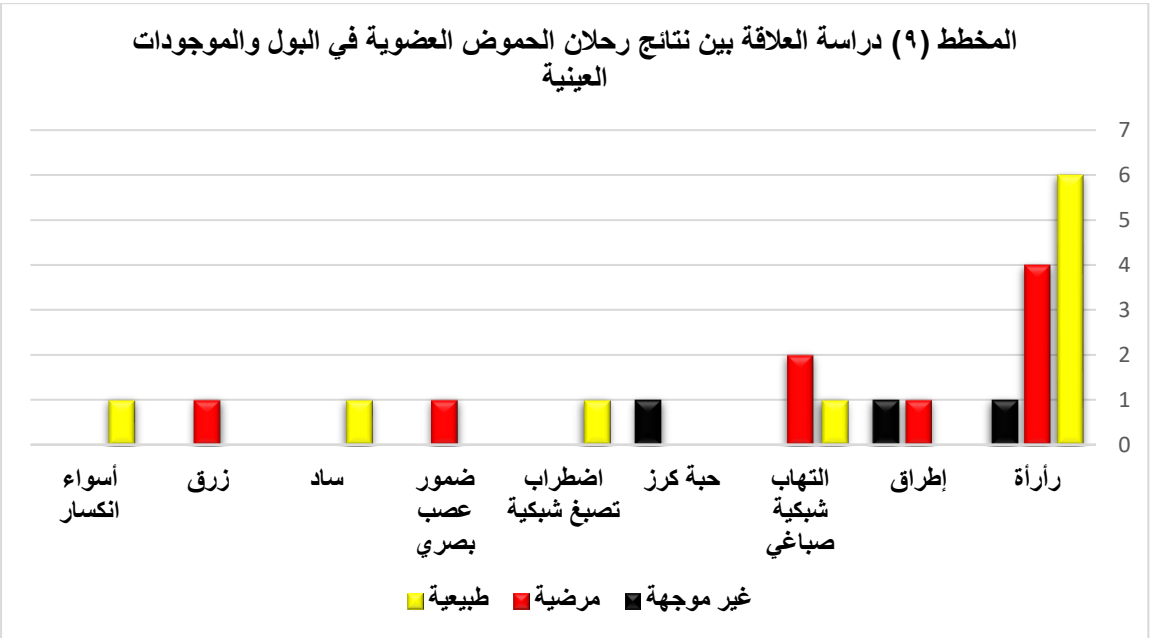


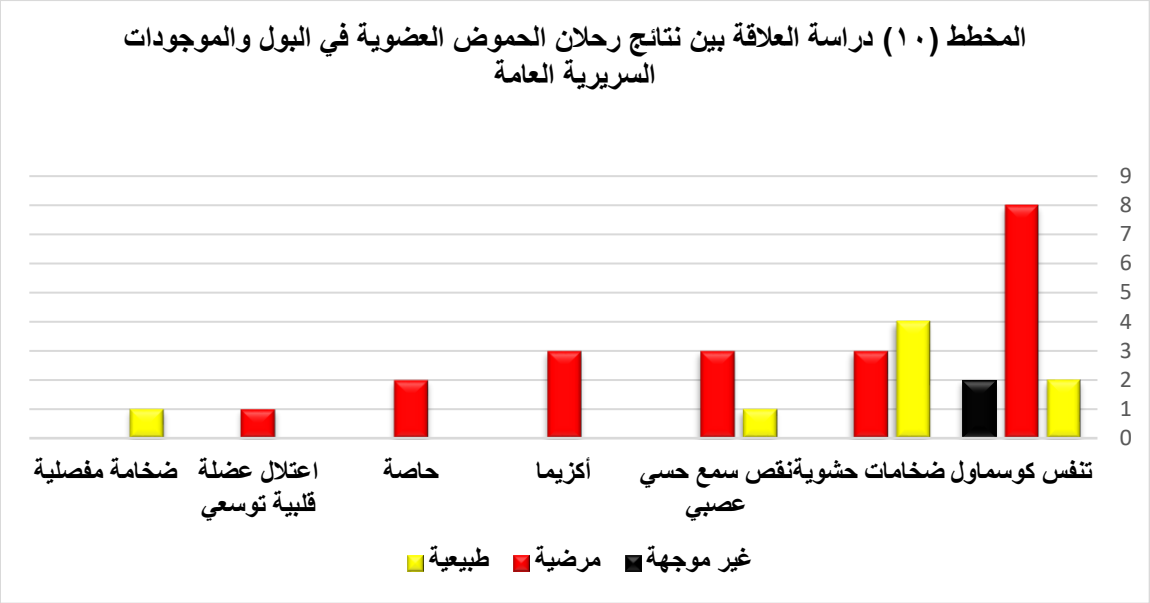
وبدراسة الموجودات السريرية العامة وجدت موجودات الرحلان المرضية بنسبة أعلى لدى مرضى (تنفس كوسماول، نقص السمع الحسي العصبي، الأكزيما، الحاصة، واعتلال العضلة القلبية التوسعي).

الموجودات السريرية	موجودات رحلان الحموض العضوية في البول				
	طبيعية	مرضية	غير موجهة	العدد الكلي	P-value
تنفس كوسماول	٢ (١,٧%)	٨ (٦,٨%)	٢ (١,٧%)	١٢ (١٠,٣%)	٠,١٦
رأرأة	٦ (٨,٦%)	٤ (٥,٧%)	١ (١,٤%)	١١ (١٥,٧%)	٠,٦٥
إطراق	٠	١ (٠,٩%)	١ (٠,٩%)	٢ (١,٧%)	٠,١١
التهاب شبكية صباغي	١ (٠,٩%)	٢ (١,٧%)	٠	٣ (٢,٦%)	٠,٧٦
حبة كرز	٠	٠	١ (٠,٩%)	١ (٠,٩%)	٠,٠٨
اضطراب تصبغ شبكية	١ (٠,٩%)	٠	٠	١ (٠,٩%)	٠,٤٩
ضمور عصب بصري	٠	١ (٠,٩%)	٠	١ (٠,٩%)	٠,٥٨
ساد	١ (٠,٩%)	٠	٠	١ (٠,٩%)	٠,٤٩
زرق	٠	١ (٠,٩%)	٠	١ (٠,٩%)	٠,٥٩
أسواء انكسار	١ (٠,٩%)	٠	٠	١ (٠,٩%)	٠,٤٩
ضخامات حشوية	٤ (٣,٤%)	٣ (٢,٦%)	٠	٧ (٦%)	٠,٥٥
نقص سمع حسي عصبي	١ (٠,٩%)	٣ (٢,٦%)	٠	٤ (٣,٤%)	٠,٥٣
أكزيما	٠	٣ (٢,٦%)	٠	٣ (٢,٦%)	٠,١٩
حاصة	٠	٢ (١,٧%)	٠	٢ (١,٧%)	٠,٣٤
اعتلال عضلة قلبية توسعي	٠	١ (٠,٩%)	٠	١ (٠,٩%)	٠,٥٨
ضخامة مفصلية	١ (٠,٩%)	٠	٠	١ (٠,٩%)	٠,٤٩

الجدول (١٩) دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والموجودات السريرية العامة

المخطط (٩) دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والموجودات العينية





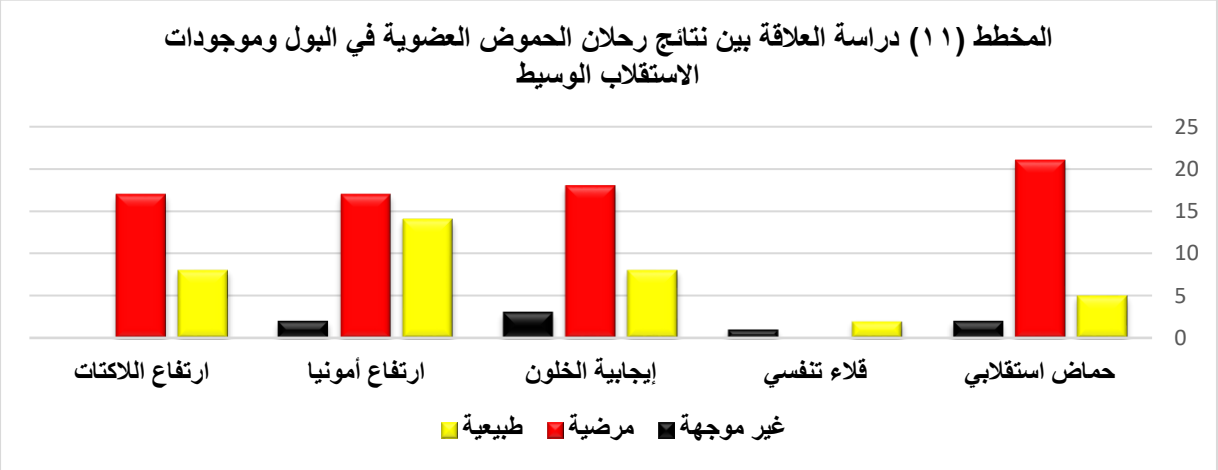
٧- دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والموجودات المخبرية:

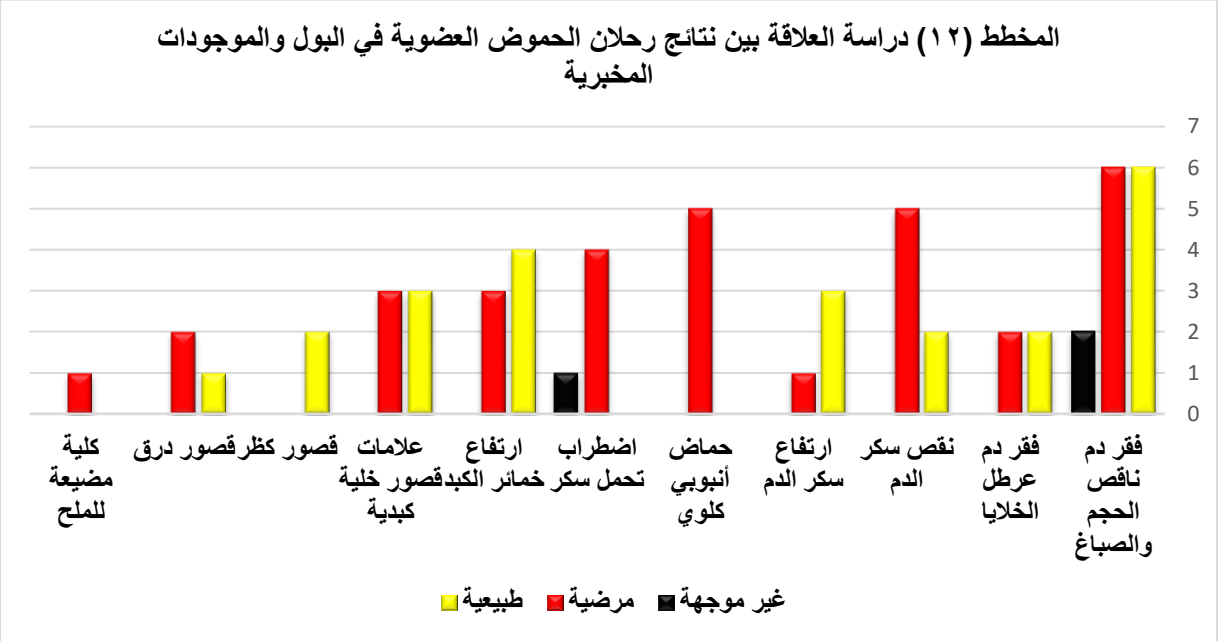
وجدت تغيرات الاستقلاب الوسيط (ارتفاع الأمونيا واللاكتات، إيجابية الخلون، والحماض الاستقلابي) ونقص سكر الدم بنسبة أكبر لدى المرضى الذين لديهم تغيرات مرضية في رحلان الحموض العضوية مقارنة مع موجودات الرحلان الأخرى، وأبدت الدراسة الإحصائية أهمية لوجود كل من الحماض الاستقلابي وارتفاع اللاكتات مع توزع هذه الموجودات.

الموجودات المخبرية	موجودات رحلان الحموض العضوية في البول				
	طبيعية	مرضية	غير موجهة	العدد الكلي	P-value
حماض استقلابي	٥ (٤,٣%)	٢١ (١٧,٩%)	٢ (١,٧%)	٣٣ (٢٨,٢%)	0.005
قلاء تنفسي	٢ (١,٧%)	٠	١ (٠,٩%)	٣ (٢,٦%)	٠,١٤
إيجابية الخلون	٨ (٦,٨%)	١٨ (١٥,٤%)	٣ (٢,٦%)	٢٩ (٢٤,٨%)	٠,١٨
ارتفاع أمونيا	١٤ (١٢%)	١٧ (١٤,٥%)	٢ (١,٧%)	٣٣ (٢٨,٢%)	٠,٧٣
ارتفاع اللاكتات	٨ (٦,٨%)	١٧ (١٤,٥%)	٠	٢٥ (٢١,٤%)	٠,٠٤٦
فقر دم ناقص الحجم والصباغ	٦ (٥,١%)	٦ (٥,١%)	٢ (١,٧%)	١٤ (١٢%)	٠,٧٧
فقر دم عرطل الخلايا	٢ (١,٧%)	٢ (١,٧%)	٠	٤ (٣,٤%)	٠,٧٩
نقص سكر الدم	٢ (١,٧%)	٥ (٤,٣%)	٠	٧ (٦%)	٠,٤
ارتفاع سكر الدم	٣ (٢,٦%)	١ (٠,٩%)	٠	٤ (٣,٤%)	٠,٣٧
حماض أنبوبي كلوي	٠	٥ (٤,٣%)	٠	٥ (٤,٣%)	٠,٠٦
اضطراب تحمل سكر	٠	٤ (٣,٤%)	١ (٠,٩%)	٥ (٤,٣%)	٠,١٤
ارتفاع خمائر الكبد	٤ (٣,٤%)	٣ (٢,٦%)	٠	٧ (٦%)	٠,٧٧
علامات قصور خلية كبدية	٣ (٢,٦%)	٣ (٢,٦%)	٠	٦ (٥,١%)	٠,٧٧
قصور كظر	٢ (١,٧%)	٠	٠	٢ (١,٧%)	٠,٢٤

قصور درق	١ (٠,٩%)	٢ (١,٧%)	٠	٣ (٢,٦%)	٠,٧٦
كلية مضيعة للملح	٠	١ (٠,٩%)	٠	١ (٠,٩%)	٠,٥٨

الجدول (٢٠) دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والموجودات المخبرية



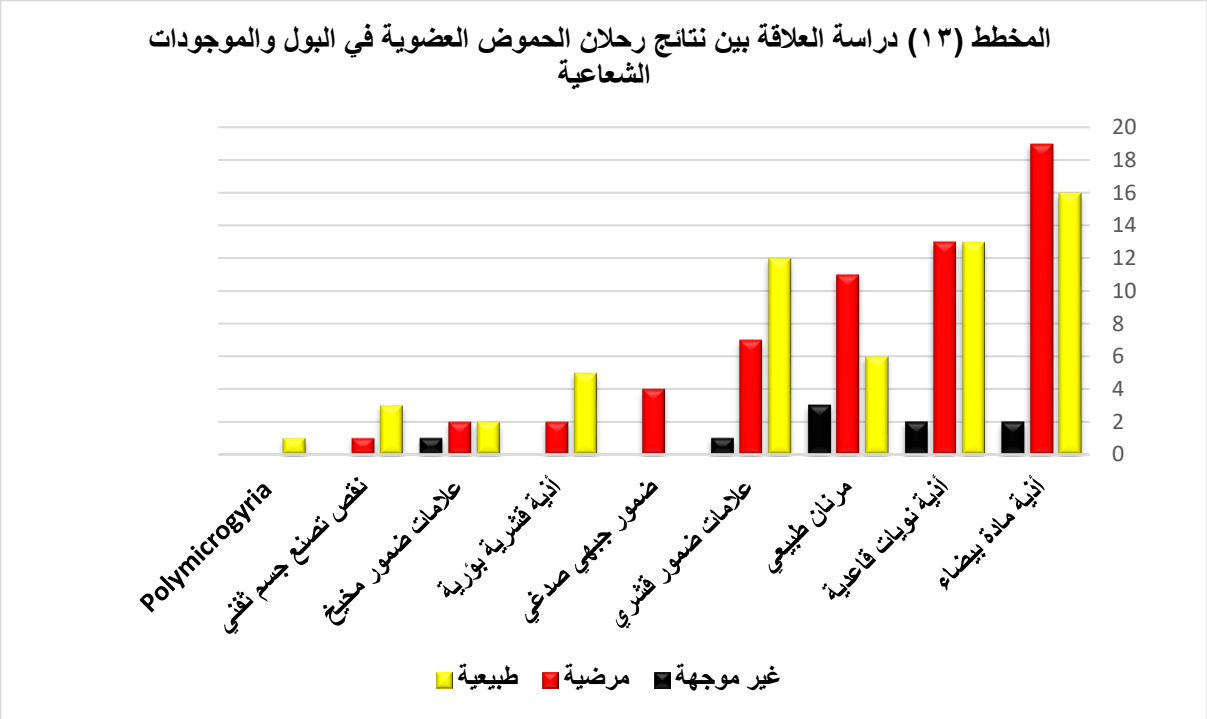


٨- دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والموجودات الشعاعية:

وجدت التغيرات المرضية في الرحلان بنسبة أكبر لدى المرضى الذين لديهم أذية في المادة البيضاء والمرضى الذين لديهم مرنان دماغ طبيعي، بينما كانت الموجودات الطبيعية هي الأكبر لدى المرضى الذين لديهم علامات ضمور قشري أو أذية قشرية بؤرية ومرضى نقص تصنع الجسم الثفني، وتساوت نسبة وجود كل من التغيرات المرضية والطبيعية في الرحلان لدى مرضى أذية النويات القاعدية وضمور المخيخ. ولم تبدي الدراسة الإحصائية أية أهمية لوجود تغيرات الرحلان نسبة لموقع الأذية الشعاعية.

الموجودات الشعاعية	موجودات رحلان الحموض العضوية في البول				
	طبيعية	مرضية	غير موجهة	العدد الكلي	P- value
أذية مادة بيضاء	١٦ (١٣,٧%)	١٩ (١٦,٢%)	٢ (١,٧%)	٣٧ (٣١,٦%)	٠,٦
أذية نويات قاعدية	١٣ (١١,١%)	١٣ (١١,١%)	٢ (١,٧%)	٢٨ (٢٣,٩%)	٠,٨
مرنان طبيعي	٦ (٥,١%)	١١ (٩,٤%)	٣ (٢,٦%)	٢٠ (١٧,١%)	٠,٤
علامات ضمور قشري	١٢ (١٠,٣%)	٧ (٦%)	١ (٠,٩%)	٢٠ (١٧,١%)	٠,١٩
ضمور جبهي صدغي	٠	٤ (٣,٤%)	٠	٤ (٣,٤%)	٠,١١
أذية قشرية بؤرية	٥ (٤,٣%)	٢ (١,٧%)	٠	٧ (٦%)	٠,٢٣
علامات ضمور مخيخ	٢ (١,٧%)	٢ (١,٧%)	١ (٠,٩%)	٥ (٤,٣%)	٠,٧
نقص تصنع جسم ثفني	٣ (٢,٦%)	١ (٠,٩%)	٠	٤ (٣,٤%)	٠,٣٧
Polymicrogyria	١ (٠,٩%)	٠	٠	١ (٠,٩%)	٠,٤٩

الجدول (٢١) دراسة العلاقة بين نتائج رحلان الحموض العضوية في البول والموجودات الشعاعية



ب-دراسة توزع الموجودات السريرية والمخبرية والشعاعية في الأمراض العصبية الاستقلابية المشخصة:

سيتم من خلالها دراسة توزع كل من الموجودات السريرية العامة والعصبية، والموجودات المخبرية، وموجودات تصوير الرنين المغناطيسي للدماغ لدى المرضى الذين تم تشخيصهم بواسطة رحلان الحموض العضوية في البول.

الأعراض السريرية	التكرار (٥٧)	Mitochondrial Disorders N=35	GA N=7	MMA N=5	Biotinidase Deficiency N=2	L2OH GA N=2	BKT N=2	NKH N=2	3MGA N=1	PA N=1
رخاوة	١٩	**١٥(٧٩%)**	١(٥%)	–	٢(١١%)	–	–	١(٥%)	–	–
فرط مقوية	١٠	**٧(٧٠%)**	١(١٠%)	١(١٠%)	–	١(١٠%)	–	–	–	–
اختلاجات	١٠	**٣(٣٠%)**	**٣(٣٠%)**	١(١٠%)	١(١٠%)	–	–	١(١٠%)	–	–
تأخر تطور روحي حركي	٨	٥(٦٢,٥%)	١(١٢,٥%)	٠	١(١٢,٥%)	–	–	١(١٢,٥%)	–	–
تراجع مهارات مكتسبة	٨	١(١٢,٥%)	**٣(٣٧,٥%)**	٢(٢٥%)	١(١٢,٥%)	–	–	–	–	١(١٢,٥%)
اعتلال دماغي حاد	٦	**٣(٥٠%)**	١(١٦,٦%)	–	–	١(١٦,٦%)	–	١(١٦,٦%)	–	–
حركات خارج هرمية	٣	١(٣٣,٣%)	–	١(٣٣,٣%)	–	١(٣٣,٣%)	–	–	–	–
علامات مخيخية	٣	**٢(٦٦,٦%)**	–	–	–	١(٣٣,٣%)	–	–	–	–
زيادة محيط الرأس	٣	١(٣٣,٣%)	**٢(٦٦,٦%)**	–	–	–	–	–	–	–
تنفس كوسماول	٨	–	–	**٣(٣٧,٥%)**	٢(٢٥%)	–	٢(٢٥%)	–	١(١٢,٥%)	–
موجودات عينية	٧	**٥(٧١,٥٤%)**	١(١٤,٣%)	١(١٤,٣%)	–	–	–	–	–	–
ضخامات حشوية	٣	**٣(١٠٠%)**	–	–	–	–	–	–	–	–
نقص سمع حسي عصبي	٣	**٣(١٠٠%)**	–	–	–	–	–	–	–	–
موجودات جلدية	٣	١(٣٣,٤%)	–	–	٢(٦٦,٦%)	–	–	–	–	–
اعتلال عضلة قلبية توسعي	١	١(١٠٠%)	–	–	–	–	–	–	–	–

الجدول (٢٢) توزع الأمراض العصبية الاستقلابية المشخصة بواسطة الرحلان حسب الموجودات السريرية

الموجودات المخبرية	التكرار (٥٧)	Mitochondrial Disorders N=35	GA N=7	MMA N=5	Biotinidase Deficiency N=2	L2OH GA N=2	BKT N=2	NKH N=2	3MGA N=1	PA N=1
حماض استقلابي	٢١	١١(٥٢,٣%)	–	٥(٢٤%)	٢(٩,٥%)	–	٢(٩%)	–	١(٥%)	–
إيجابية الخلون	١٨	٨(٤٤,٥%)	٣(١٦,٧%)	٥(٢٧,٧%)	–	–	٢(١١,١%)	–	–	–
ارتفاع أمونيا	١٧	٨(٤٧%)	١ (٦%)	٥(٢٩%)	–	–	٢(١٢%)	–	١(٦%)	–
ارتفاع اللاكتات	١٧	١٤(٨٢%)	٢(١٢%)	١(٦%)	–	–	–	–	–	–
فقر دم ناقص الحجم والصباغ	٦	٥(٨٣,٣%)	١(١٦,٧%)	–	–	–	–	–	–	–
نقص سكر الدم	٥	٥(١٠٠%)	–	–	–	–	–	–	–	–
حماض أنبوبي كلوي	٥	٤(٨٠%)	–	١(٢٠%)	–	–	–	–	–	–
اضطراب تحمل سكر	٤	–	١(٢٥%)	–	–	–	٢(٥٠%)	–	١(٢٥%)	–
ارتفاع خمائر الكبد	٣	٢(٦٦,٦%)	–	–	–	–	–	–	١(٣٣,٤%)	–
علامات قصور خلية كبدية	٣	٣(١٠٠%)	–	–	–	–	–	–	–	–
قصور درق	٢	٢(١٠٠%)	–	–	–	–	–	–	–	–
فقر دم عرطل الخلايا	٢	١ (٥٠%)	–	١(٥٠%)	–	–	–	–	–	–
ارتفاع سكر الدم	١	١ (١٠٠%)	–	–	–	–	–	–	–	–
كلية مضيعة للملح	١	١(١٠٠%)	–	–	–	–	–	–	–	–

الجدول (٢٣) توزع الأمراض العصبية الاستقلابية المشخصة بواسطة الرحلان حسب الموجودات المخبرية

الموجودات الشعاعية	التكرار (٥٧)	Mitochondrial Disorders	GA	MMA	Biotinidase Deficiency	L2OH GA	BKT	NKH	3MGA	PA
		N=35	N=7	N=5	N=2	N=2	N=2	N=2	N=1	N=1
أذية مادة بيضاء	١٩	١٣(٦٢,٤%)	٣(١٥,٧%)	–	–	٢(١٠,٥%)	–	١(٥,٢%)	–	–
أذية نويات قاعدية	١٣	٣(٢٣%)	٦(٤٦%)	٢(١٥,٣%)	–	٢(١٥,٣%)	–	–	–	–
مرنان طبيعي	١١	٧(٦٣,٦%)	–	١(٩%)	٢(١٨,١%)	–	١(٩%)	–	–	–
علامات ضمور قشري	٧	٥(٧١,٤%)	–	١(١٤,٢%)	–	–	–	١(١٤,٢%)	–	–
ضمور جبهي صدغي	٤	–	٤(١٠٠%)	–	–	–	–	–	–	–
أذية قشرية بؤرية	٢	٢(١٠٠%)	–	–	–	–	–	–	–	–
علامات ضمور مخيخ	٢	٢(١٠٠%)	–	–	–	–	–	–	–	–
نقص تصنع جسم ثفني	١	–	–	–	–	–	–	١(١٠٠%)	–	
مرنان غير مجرى	١١	٧(٦٣,٦%)	–	١(٩%)	–	–	١(٩%)	–	١(٩%)	١(٩%)

الجدول (٢٤) توزع الأمراض العصبية الاستقلابية المشخصة بواسطة الرحلان حسب الموجودات الشعاعية

الباب السادس

مناقشة النتائج

شملت عينة الدراسة ١١٧ طفلاً، وكانت نسبة الذكور أكبر من الإناث، وكان العدد الأكبر من المرضى بعمر أقل من سنة، ومتوسط العمر ٣٤ شهراً، والحد الأدنى للعمر يعادل عمر الوليد (أقل من شهر)، والحد الأعلى ١٢سنة، وربما تُعزى القلة في عدد المرضى بعمر أقل من شهر إلى وجود شعبة العناية بالوليد في المستشفى والتي يتم فيها تدبير الحالات الاستقلابية ذات البدء في فترة الوليد وتأخر صدور نتائج التحاليل النوعية إلى مابعد تجاوز عمر الوليد أو حدوث الوفاة دون مراجعة الأهل للمستشفى بالنتيجة.

تنوعت الأعراض السريرية عند القبول، وكانت الاختلاجات هي العرض الأشيع، وتنوعت بين اختلاجات ذات نمط مميز كالتشنج الطفلي واختلاجات معندة على مضادات الاختلاج واختلاجات مضبوطة نسبياً ومترافقة بتأخر التطور الروحي الحركي.

تنوعت العلامات السريرية وكانت الرخاوة هي الأكثر تواتراً، ولربما كان تواتر وجود الموجودات العصبية لدى المرضى الذين راجعوا المستشفى مع شك كبير بوجود آفة عصبية استقلابية أكبر مما هو مثبت في دراستنا إلا أنه لم يتم إدخالهم في الدراسة لعدم التمكن من إجراء رحلان الحموض العضوية في البول لهم.

وُجدت زيادة محيط الرأس لدى ٥ مرضى، ومن الجدير بالذكر أنها كانت العرض الرئيسي لدى اثنين منهم قبل بدء أي علامة عصبية أخرى، وتم تشخيص احمضاض الدم الغلوتاري لهم لاحقاً.

تنوعت الأذية في تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي في مختلف المناطق الدماغية، وكان لأذية المادة البيضاء الدماغية النصيب الأكبر، بينما كانت أذية النويات القاعدية في المرتبة الثانية، كما وجدت الأذية القشرية الموضعة والتشوهات التشريحية الدماغية والضمور القشري الدماغي، ولم يكن الضمور القشري معمماً في كل المرضى حيث كان موضعاً في الناحية الجبهية الصدغية لدى عدد من المرضى.

وُجد اضطراب الاستقلاب الوسيط (ارتفاع الأمونيا وارتفاع اللاكتات وإيجابية الخلون والحماض الاستقلابي) لدى حوالي ربع المرضى في عينة الدراسة.

تنوعت الأمراض العصبية الاستقلابية المشخصة وكانت النسبة الأكبر لآفات استقلاب الطاقة المتقدري، تلاها الحماضات العضوية (MMA, PA, 3MGA,BKT)، ثم الحماضات العضوية الدماغية (احمضاض الدم بحمض الغلوتاريك و L2 OH Glutaric aciduria) ، ثم آفات استقلاب الحموض الأمينية (فرط غليسين الدم اللاكيتوني) وعوز البيوتينيداز.

وُجدت صورة سريرية ومخبرية قاعدية وشعاعية موجهة بشدة نحو تشخيص التيروزينيميا لدى أربع مرضى في عينة الدراسة إلا أن رحلان الحموض العضوية في البول أبدى موجودات موجهة نحو آفات المتقدرات ومستقلبات حلقة كريبس.

كانت النسبة الأكبر لوجود نتائج الرحلان المرضية في العمر أقل من سنة، مع نسبة أكبر لدى الإناث، وعند وجود قرابة بين الوالدين مع قصة عائلية إيجابية، وفي الشكاية المزمنة وخاصة مرضى الاختلاجات وتأخر التطور الروحي الحركي وتراجع المهارات المكتسبة وزيادة محيط الرأس مع اضطراب في الاستقلاب الوسيط وأذية المادة البيضاء الدماغية.

توزعت الشكايات العصبية بين المجموعات العمرية وكانت أكثر تواتراً في مجموعة أمراض انتاج الطاقة المتقدري فيما عدا تراجع المهارات المكتسبة وزيادة محيط الرأس والتي كانت أشيع في مجموعة مرضى احمضاض الدم الغلوتاري.

كانت الموجودات السريرية واضحة ومتنوعة في مجموعة أمراض استقلاب الطاقة المتقدري وهذا مايعكس ميل هذه المجموعة المرضية نحو الإصابة الجهازية المتعددة.

كانت الموجودات السريرية العامة أشيع في مجموعة أمراض استقلاب الطاقة المتقدري فيما عدا العسرة التنفسية (تنفس كوسماول) والتي كانت أشيع في مجموعة مرضى الحماضات العضوية.

كان نمط الشكاية متبايناً بشكل واضح لدى مرضى L2 OH Glutaric aciduria حيث تظاهر أحدهما باعتلال دماغي حاد وحركات خارج هرمية، بينما تظاهر الآخر بنمط مزمن مترق من العلامات المخيخية.

لم نجد اضطراباً في الاستقلاب الوسيط لدى مرضى احمضاض الدم بالL2OH Glutaric ، ووجد لدى نسبة ضئيلة من مرضى احمضاض الدم الغلوتاري وكان طبيعياً بإعادة التقييم.

وجد الحماض الاستقلابي لدى مرضى عوز البيوتينيداز، ووجد اضطراب تحمل السكر لدى مرضى عوز بيتاكيتوثيولاز بنسبة أكبر من باقي المرضى.

كانت أذية المادة البيضاء الدماغية أكبر في مجموعة مرضى آفات استقلاب الطاقة المتقدري، بينما كانت أذية النويات القاعدية أكبر في مرضى احمضاض الدم الغلوتاري، وانحصر وجود الضمور الدماغي الجبهي الصدغي الموضع في مرضى احمضاض الدم الغلوتاري.

وجد الضمور القشري المعمم وضمور المخيخ لدى مرضى آفات إنتاج الطاقة المتقدري بشكل أكبر من باقي المجموعات المرضية.

وجد نقص تصنع الجسم الثفني لدى مرضى فرط غليسين الدم اللاكيتوني ولم نجده في باقي المجموعات المرضية.

كان تصوير الرنين المغناطيسي للدماغ طبيعياً لدى مرضى عوز البيوتينيداز.

الدراسة الباكستانية [١٧]:

دراسة **Ayesha Hafeez** وزملاؤها في الباكستان، نشرت الدراسة عام ٢٠١٨ بعنوان:

Two Years' Experience of Analytical and Diagnostic Challenges in Urine Organic Acid Analysis on Gas Chromatography-Mass Spectrometry

وهي دراسة مشابهة لدراستنا إلى حد ما، أجريت بين أبريل ٢٠١٥ حتى أيار ٢٠١٧، شملت ١١٠ من المراجعين بشك حماض عضوي وتم إجراء رحلان الحموض العضوية في البول لهم، ضمت الدراسة ١٠٤ طفلاً و٧ شباب بالغين.

تم تشخيص ١١حماض عضوي شملت: ٤ مرضى احمضاض الدم بالميتيل مالونيك، ٣ مرضى احمضاض الدم بحمض البروبيونيك، ٣ مرضى احمضاض الدم بحمض الغلوتاريك، ١مريض عوز الكربوكسيلاز المتعدد، بالإضافة إلى أمراض أخرى تم تشخيصها بالاعتماد على المستقلبات النوعية في البول وهي:٤ مريض تيروزينيميا، ٥ مرضى بيلة ألكابتون، ١ مريض عوز الأورنثين ترانس كاربامويلاز. ووجدت المستقلبات غير النوعية في البول لدى ٢٣ مريض بنسبة (٢١%)، بينما وجد حمض اللبن والكيتون لدى ١٢ مريض بنسبة (١١%).

الدراسة المصرية ١ [١٨]:

دراسة Hamed M. Shatla MD PhD وزملاؤه في جامعة عين شمس في القاهرة، نشرت الدراسة عام ٢٠١٤ بعنوان:

Role of Plasma Amino Acids and Urinary Organic Acids In Diagnosis of Mitochondrial Diseases in Children

تمت الدراسة على ٢٠ مريض لديهم موجودات موجهة نحو تشخيص أمراض المتقدرات، تم إجراء رحلان حموض أمينية في الدم ورحلان حموض عضوية في البول لهم بالإضافة للدراسة الشعاعية. وجد شذوذ رحلان الحموض العضوية في البول لدى ٦ مرضى بنسبة (٣٠%) على الشكل الآتي: ارتفاع اللاكتات بنسبة ٢٠%، بيلة حموض عضوية ثنائية الكربون Dicarboxylic aciduria بنسبة ١٥%، أجسام كيتونية في البول بنسبة ١٠%.

أبدت موجودات التصوير الدماغي بالرنين المغناطيسي الذي أجري لدى ١٩ مريض تغيرات ضمورية لدى ٦ مرضى، ارتفاع إشارة نويات قاعدية لدى ٣ مرضى، أذية مادة بيضاء لدى ٣ مرضى، وكان الرنين طبيعياً لدى ٧ مرضى.

الدراسة المصرية٢ [١٩]:

دراسة **Laila Abdel Moteleb Selim MD** وزملاؤها في جامعة القاهرة، نشرت الدراسة عام **٢٠٠٩** بعنوان:

Screening for Organic Acid Disorders among Egyptian Children with Clinically Suspected Neurometabolic Disorders

شملت ٨٠٠ مريض من المراجعين للعيادات العصبية والاستقلابية في مشفى الأطفال الجامعي في القاهرة، تم تشخيص الحماضات العضوية لدى ١٩مريض بنسبة (٢,٣%) على النحو التالي:
٣(١٥,٨%) من المرضى حماض ميتيل مالونيك، ٣(١٥,٨%) عوز بيتا كيتوثيولاز، ٢(١٠,٥%) بيلة ٣ميتيل كروتونيل غليسين، ٣(١٥,٨%) عوز بيوتينيداز، ٢(١٠,٥%) داء كانافان، ١(٥,٣%) لكل من: احمضاض الدم الغلوتاري نمط ١، D2هيدروكسي غلوتاريك أسيديوريا، احمضاض الدم الايزوفاليري، أرجنينوسوكسينيك أسيديوريا، ٣ ميتيل غلوتاكونيك أسيديوريا، احمضاض الدم بحمض البروبيونيك.

أبدت موجودات تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي المجرى لدى ١٥مريض علامات ضمور دماغي لدى ٦ مرضى بنسبة ٤٠% وخاصة مرضى احمضاض الدم الغلوتاري النمط الأول، تغيرات مادة بيضاء لدى ٤ مرضى، أذية نويات قاعدية لدى ١مريض، نقص تصنع جسم ثفني لدى ١ مريض، ورنين طبيعي لدى ٣ مرضى.

وبمقارنة هذه الدراسات مع دراستنا نجد مايلي:

- كان لرجلان الحموض العضوية في البول دور في تشخيص الأمراض العصبية الاستقلابية وتشابهت المجموعات المرضية المشخَّصة مع معدل وقوع أعلى في دراستنا للحماضات العضوية الدماغية (غلوتاريك أسيديوريا، وهيدروكسي غلوتاريك أسيديوريا) ولأمراض استقلاب الطاقة المتقدري.
- كان الرجلان قادراً على كشف مستقلبات آفات حلقة البولة والتيروزينيما ولم يتم كشفها في دراستنا.

الباب الثامن

الاستنتاجات

في ضوء دراستنا يمكننا القول:

- يمكن التوجه نحو تشخيص الأمراض العصبية الاستقلابية عند وجود شكاية عصبية وخاصة المزمنة وبوجود قرابة بين الأبوين وقصة عائلية مرضية.
- تتنوع الموجودات السريرية في الأمراض العصبية الاستقلابية وتتشابه مع العديد من الأمراض الأخرى وهذا قد يصرف الانتباه عن التفكير بالأسباب الاستقلابية كمسبب لهذه الموجودات.
- إن الأمراض العصبية الاستقلابية قد تكون السبب لعدد من الأعراض والعلامات العصبية عند الأطفال وخاصة الاختلاجات والرخاوة وتأخر التطور الروحي الحركي وتراجع المهارات المكتسبة، ولذلك لابد من التفكير بها واستقصائها.
- لابد من إجراء رحلان الحموض العضوية في البول لدى أي مريض لديه حماض استقلابي و/أو ارتفاع لاكتات الدم.
- قد لا تترافق بعض الأمراض العصبية الاستقلابية مع اضطراب في الاستقلاب الوسيط وخاصة الحماضات العضوية الدماغية، ولذلك يجب التفكير بها كتشخيص تفريقي لبعض الأعراض العصبية وخاصة المترقية كتراجع المهارات المكتسبة وكبر محيط الرأس.
- لا يمكن الاعتماد على TMS والتقييم الاستقلابي القاعدي الطبيعيين في نفي الأمراض العصبية الاستقلابية، كما لايمكن إثبات التشخيص بناء على موجودات TMS وحدها.
- تتنوع الموجودات الشعاعية في تصوير الرنين المغناطيسي في الأمراض العصبية الاستقلابية وخاصة أذية المادة البيضاء الدماغية، ويجب ألا ننسى الحماضات العضوية الدماغية عند وجود الضمور الجبهي الصدغي أو أذية النويات القاعدية، كما أن الرنين المغناطيسي الطبيعي للدماغ لا ينفي وجود الأمراض العصبية الاستقلابية وخاصة أمراض استقلاب الطاقة المتقدري.
- يفيد رحلان الحموض العضوية في البول بشكل جيد في تشخيص الأمراض العصبية الاستقلابية.

- إن موجودات رحلان الحموض العضوية الطبيعية أو غير الموجهة لا تنفي وجود الأمراض العصبية الاستقلابية ولا بد من إجراء استقصاءات أخرى عند الشك بالتشخيص بما فيها رحلان الحموض الأمينية في الدم.
- تنتشر أمراض استقلاب المتقدرات بشكل كبير في مجتمعنا ولابد من التفكير بها واستقصائها وخاصة عند وجود إصابات جهازية متعددة.

الباب التاسع

التوصيات

التوصيات:

- التفكير بالأمراض العصبية الاستقلابية لدى المرضى الذين لديهم موجودات عصبية غير مفسرة وخاصة عند وجود قصة قرابة بين الأبوين أو قصة عائلية مرضية.
- إجراء رحلان الحموض العضوية في البول كوسيلة تشخيصية جيدة موجهة عند الشك بالأمراض العصبية الاستقلابية.
- عدم الاعتماد على سلبية الاستقلاب الوسيط وTMS في نفي الأمراض العصبية الاستقلابية.
- عدم الاقتصار على نتيجة رحلان الحموض العضوية الطبيعية أو غير الموجهة في نفي تشخيص الأمراض العصبية الاستقلابية.
- إجراء الاختبارات المسحية الاستقلابية كاملة بشكل روتيني عند الشك بالأمراض العصبية الاستقلابية بما فيها غازات الدم واللاكتات والأمونيا والخلون ورحلان الحموض الأمينية ورحلان الحموض العضوية وTMS.
- إجراء الدراسة الأنزيمية والتحاليل الجينية النوعية.

المحددات:

- عدم توفر التحاليل الاستقلابية النوعية في مشفى الأطفال.
- عدم القدرة المادية على إجراء باقي الاستقصاءات الاستقلابية.

REFERENCES:

1. BINDU, P. S.; TALY, A. B. NEUROMETABOLIC DISORDERS: A DIAGNOSTIC APPROACH. Indian Journal of Practical Pediatrics, 2016, 18.2: 110.
2. KARIMZADEH, Parvaneh. Approach to neurometabolic diseases from a pediatric neurological point of view. Iranian journal of child neurology, 2015, 9.1: 1.
3. MÜTZE, Ulrike. Jean-Marie Saudubray, Matthias R. Baumgartner, John Walter (Eds.). Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. 2017.
4. SWAIMAN, Kenneth F., et al. Swaiman's Pediatric Neurology E-Book: Principles and Practice. Elsevier Health Sciences, 2017.
5. SWEETSER, David. Neurometabolic Disorders. 2017.
6. NYHAN, William L. Atlas of Inherited Metabolic Diseases 4E. 2020.
7. GUERRERO, Ruben Bonilla; SALAZAR, Denise; TANPAIBOON, Pranoot. Laboratory diagnostic approaches in metabolic disorders. Annals of translational medicine, 2018, 6.24.
8. WILLEMSEN, Michèl A.; HARTING, Inga; WEVERS, Ron A. Neurometabolic disorders: Five new things. Neurology: Clinical Practice, 2016, 6.4: 348-357.
9. SCHIFFMANN, Raphael; VAN DER KNAAP, Marjo S. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*, 2009, 72.8: 750-759.
10. SCHEPER, Gert C., et al. Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. *Nature genetics*, 2007, 39.4: 534-539.
11. DEPIENNE, Christel, et al. Brain white matter oedema due to ClC-2 chloride channel deficiency: an observational analytical study. *The Lancet Neurology*, 2013, 12.7: 659-668.
12. CLARK, Joseph F.; CECIL, Kim M. Diagnostic methods and recommendations for the cerebral creatine deficiency syndromes. *Pediatric research*, 2015, 77.3: 398-405.
13. Noha Taha Abokrysha. INBORN ERRORS OF METABOLISM CNS IMAGING FINDINGS.2020.
14. BLAU, Nenad, et al. (Ed.). Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Heidelberg: Springer, 2014.
15. PARIKH, Sumit, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genetics in Medicine, 2015, 17.9: 689-701.
16. BERNSTEIN, Laurie E.; ROHR, Fran; HELM, Joanna R. Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases. Cham: Springer International Publishing, 2015.

17. HAFEEZ, Ayesha, et al. Two years' experience of analytical and diagnostic challenges in urine organic acid analysis on gas chromatography-mass spectrometry. Pakistan Armed Forces Medical Journal, 2018, 68.5: 1133-37.
18. SHATLA, Hamed M., et al. Role of plasma amino acids and urinary organic acids in diagnosis of mitochondrial diseases in children. Pediatric neurology, 2014, 51.6: 820-825.
19. SELIM, L., et al. screening for organic acid disorders among Egyptian children with clinically suspected neurometabolic disorders. Res J Med Med Sci, 2009, 4: 369-85.