جامعة دمشق

كلية الطب

مستشفى الأطفال الجامعي

دراسة واقع عديدات السكريد المخاطية في مشفى الأطفال الجامعي

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في طب الأطفال

أعد في قسم الأطفال

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور

علي عجلوني

برئاسة

الأستاذ الدكتور

إياد طرفة

إعداد الدكتور

نبيل سمعان سمعان

2012

Incidence of The Mucopolysaccharidoses In Damascus University Children's Hospital

كلمة شكر

للأستاذ الدكتور علي عجلوني لإشرافه على هذه الرسالة وإغنائها بعلمه ....

للأستاذة الدكتورة ديانا الأسمر لآرائها التي سهلت البحث .....

وللأستاذ فيصل شعبان والأستاذ مازن حداد لمشاركتهما في مناقشة هذه الرسالة

ولكل العاملين في مستشفى الأطفال الجامعي والزملاء الاعزاء الذين لم يبخلوا في تقديم المساعدة لانجاح البحث

القسم النظري

مخطط القسم النظري

1.مقدمة INTRODUCTION

2.التصنيف CLASSIFICATION

3.التظاهرات السريرية CLINICAL FEATURES

4. التشخيص DIAGNOSIS

1.4 قياس تركيز الغلوكوزأمينوغليكان (GAGs) في البول

2.4.المعايرة الأنزيمية

3.4 المسح العظمي

4.4 فحوصات تجرى عند تأكيد التشخيص

5.التدبير MANAGEMENT

5. 1 العلاج النوعي SPECIFIC THERAPIES

1.1.5.زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSCT)

2.1.5. زرع خلايا دم الحبل السري (CBT)

3.1.5.المعالجة الأنزيمية المعيضة (ERT)

4.1.5.العلاج الجيني

5. 2. العلاج العرضي SYMPTOMATIC THERAPIES

6 . الاستشارة الوراثية Genetic Counseling

1.مقدمة INTRODUCTION (1-2)

تندرج أدواء عديدات السكريد المخاطية (MPS) ضمن أمراض خزن الأجسام الحالة lysosomal storage disorders وهي تنتج بشكل عام عن عوزالأنزيمات الضرورية لتدرك الغليكوزأمينوغليكان (GAGs) التي كانت تعرف سابقا بعديدات السكريد المخاطية mucopolysaccharides .

تعتبر ال (GAGs) بولميرات كبيرة ومعقدة وتنتشر في أغلب أنسجة الجسم ويتم تدركها بمجموعة من الأنزيمات التي تفكك جذور السلفا والسكاكر الأمينية والحامضية و يؤدي عوز أحد هذه الأنزيمات الى تراكم مجموعة من المستقلبات ضمن الاجسام الحالّة وهي ديرماتان سلفات (كبريتات) و هيباران سلفات و كيراتان سلفات و يعتمد النمط السريري الناتج على توزع وتراكم هذه المستقلبات وليس على توزع الأنزيم المعوز و لذلك تعتبر ال(MPS) من الأمراض المزمنة المترقية التي تصيب عدة أجهزة مؤدية الى ظهور أعراض سريرية مثل خلل التعظم المتعدد سحنة خاصة ضخامات كبدية طحالية وشذوذات عصبية وتأخر باكتساب المهارات.

يبلغ معدل انتشار ال(MPS) بشكل عام 1 حالة بين 20,000 ولادة ويشكل ال MPS type III حوالي 80 % من الحالات عالمياً وهي تصيب جميع العروق وخاصة اليهود والكنديين المنحدرين من اصل فرنسي.

كل أنماط ال (MPS) تورث بشكل جسمي مقهور وهنا تكون خطورة اصابة الطفل التالي 25 % باستثناء النمط الثاني MPS type II الذي يورث بشكل متنحي مرتبط بالجنس حيث تكون خطورة اصابة الطفل الذكر التالي 50 % . (6)

كما وتختلف هذه الأنماط من حيث بدء الأعراض وبشكل عام يكون الأطفال المصابون طبيعيين عند الولادة وتتكامل الصورة السريرية مع تقدم الطفل بالعمر وتجدر الملاحظة ان الأطفال اللذين يبدون منذ الولادة النمط الظاهري لل (MPS) يكونون عادة مصابين بداء اللبيدات المخاطية النمط الثاني او ما يسمى(I-cell disease)

2.التصنيف CLASSIFICATION (1 -2)

لقد تم خلال القرن العشرين وصف عدة أنماط من (MPS) وهي تختلف عن بعضها البعض بالأنزيم المعوز والمستقلب المتراكم والعمر عند ظهور الأعراض السريرية كما أن لكل نمط ظاهري منها طيف واسع من التظاهرات يمتد من النوع الخفيف الى النوع الشديد جداً و ذلك حسب النمط الوراثي الذي يحدد كمية الأنزيم الموجود ضمن الجسيمات ويلاحظ أيضا أن النمط الظاهري يختلف بين الأخوة نظرا لوجود تأثير لعوامل بيئية و وراثية أخرى.

هناك النمط الأول MPS type I *(ثلاثة أنماط فرعية هورلر Hurler و شيه Scheie ونمط مختلط)*

النمط الثاني MPS type II هنتر Hunter

النمط الثالث MPS type III سان فيلبو Sanfilippo (أربعة أنماط فرعية IIIA,IIIB,IIIC,IIID

النمط الرابع MPS type IV موركيو Morquio (نمطين فرعيين IVA,IVB)

النمط السادس MPS type VI ماروتو لامي Maroteaux-Lamy

النمط السابع MPS type VII سلاي Sly

النمط التاسع MPS type IX ناتوويكز Natowicz وهو النمط الأحدث

لا يوجد نمط خامس او ثامن تصنيفياً.

ويبين **الجدول رقم 1** أنماط ال (MPS)

3.التظاهرات السريرية CLINICAL FEATURES (1-2-10-11)

كما ذكرنا سابقاً ال (MPS) أمراض تصيب عدة أجهزة وبشكل عام تتظاهر عادة بواحد مما يلي :

1.شذوذات بالمظهر والبنية (Dysmorphic) كما في النمط الأول والثاني والسادس

2.صعوبات تعلم ,اضطرابات سلوكية و خرف كما في النمط الثالث

3.عسر تصنع عظمي شديد كما في النمط الرابع

ولكن مع تقدم الحالة المرضية قد يظهر كل ما ذكر سابقا وخاصة في الحالات الشديدة.

وفيما يلي التظاهرات السريرية بشكل عام حسب الاجهزة المصابة :

الجهاز العصبي : يشاهد استسقاء الدماغ بشكل شائع لدى الأطفال المصابين ويعتقد بأنه ناتج عن عيب في امتصاص السائل الدماغي الشوكي ويلاحظ أن شدة الاستسقاء تتناسب مع شدة الاصابة العصبية والعقلية. كما يعتبر اعتلال النخاع الرقبي الناجم عن عدم استقرار المفصل الفهقي الأطلسي شائعا نوعا ما.

الجهاز الهيكلي : قصر القامة يشاهد بكل الأنماط باستثناء النمط MPS type IS . صلابة المفاصل شائعة ايضا بكل الأنماط باستثناء النمط الرابع MPS type IV حيث تبدي المفاصل مرونة شديدة. ومن المظاهر الأخرى متلازمة نفق الرسغ , الجنف والحدب.

الجهاز القلبي الوعائي : وتتظاهر على شكل اعتلال بالعضلة القلبية وارتفاع بالضغط الشرياني واصابات صمامية وخناق الصدر هذا وتعتبر الاصابة القلبية سبباً مهماً للوفاة.

الجهاز التنفسي : الداء الرئوي الساد وتوقف التنفس اثناء النوم والقلب الرئوي وكثرة الانتانات الرئوي كل ذلك شائع لدى المصابين وسبب مهم للوفاة .

العين : تغيم القرنية شائع ويؤدي الى نقص مهم بالقدرة البصرية وكذلك الزرق ووذمة حليمة العصب البصري حيث يظهران في المراحل المتقدمة .

الأذن : نقص السمع يشاهد بكثرة لدى المصابين و يعتقد انه نوع مختلط نقلي وحسي عصبي ومن الاسباب المطروحة الانتانات المتكررة وإصابة العظيمات السمعية

السحنة الخاصة : توصف سحنة بعض المصابين بالخشنة coarse على الرغم من اعتراض بعض الاباء على المصطلح ويعزى سببها الى تراكم المستقلبات تحت الجلد وخلل التعظم الذي يطال عظام الوجه وهي تشاهد بشكل خاص عند مرضى النمط MPS type IH .اللسان ثخين والشفاه غليظة والشعر وفير و يؤثر جذر الأنف المنخسف وسيلان الأنف المستمر على المظهر العام للطفل . هذه الصفات اقل مشاهدة في النمط الثالث وتغيب تقريبا في النمط الرابع .

خلل التعظم المتعدد dysostosis multiplex : هو مصطلح لوصف عسر التصنع الحاصل بمجموعة من عظام الجسم كالقحف (توسع السرج التركي والرأس الزورقي) والأضلاع المجدافية والفقرات المنقارية وتأنف نهايات الأمشاط ونقص تصنع عظام الحوض . ويشاهد خلل التعظم بالشكل الأكثر نموذجية في النمط MPS type IH .

ونعرض الان ما يميز كل نمط من الانماط من الناحية السريرية :

النمط الأول هورلر MPS type IH

يكون المرضى طبيعيين عند الولادة مع تطور عصبي سوي لعدة أشهر ثم يبدأ التدهور وخسارة المهارات

السحنة الخشنة المميزة (ضخامة اللثة , تباعد العينين وجحوظهما ,تبارز الجبهة وكبر الرأس)

تغيم القرنية وأحيانا الزرق والعمى

الضخامة الطحالية الكبدية القاسية

الحدابة gibbus

سيلان الأنف والشخير والانتانات التنفسية المتكررة

تشيع الفتوق الاربية والسرية والنكس شائع بعد الجراحة

قصر القامة حيث يتوقف النمو الخطي بعمر 2-3 سنوات

تحدد حركة المفاصل وتشوه يد المخلب وخلل التعظم المتعدد

الوفاة بعمر 10 سنوات تقريبا وأهم الاسباب القصور القلبي والانتانات التنفسية

النمط الأول شي MPS type IS

تطور عصبي سوي

نمو خطي طبيعي

الوفاة بأعمار متقدمة

ملامح الوجه أُقل خشونة من النمط الأول

تغيم القرنية محيطي عادة ولا يؤثر على الرؤية

تحدد المفاصل والتشوهات كيد المخلب والركبة الروحاء شائعة

النمط الأول هورلر شي MPS type I HS

المرضى في هذا النمط يمتلكون صفات من النمطين السابقين وبشكل مختلف من مريض لآخر

النمط الثاني هنتر MPS type II

الاعراض هنا مشابهة لأعراض النمط الأول هورلر مع الفروقات المميزة التالية :

إصابة الذكور حصرا بسبب الوراثة المرتبطة بالجنس مع ذكر حالات نادرة عند الاناث

لا تغيم للقرنية

لا حدابة

تأخر التطور مترقي ببطء

المرضى ذو سلوك عدواني مؤذي مع فرط حركية مع تأخر التطور العصبي

آفات جلدية حطاطية تظهر فوق الكتفين وعلى الفخذين وهي مميزة للنمط الثاني فقط

قصر القامة والسحنة الخشنة ويبوسة المفاصل والضخامات الحشوية وخلل التعظم المتعدد

الموت عادة بعمر 15 سنة وأهم الاسباب القصورات القلبية أيضا

النمط الثالث سان فيليبو MPS type III

تأخر تطور عصبي شديد

خلل تعظم متعدد واصابة هيكلية خفيفة

لا ملامح خشنة مميزة ولا قصر قامة

لا تغيم قرنية

الموت عادة بعمر 20 سنة

النمط الرابع موركيو MPS type IV

تشوهات هيكلية مميزة (تبارز القص , الركبة الفحجاء , حدابة)

لا يوجد خلل تعظم متعدد

قصر القامة

النمط الوحيد الذي يوجد فيه فرط حركية مفصلية

الذكاء طبيعي

الوفاة بسبب خلع المفصل الفهقي الاطلسي شائعة

تغيم قرنية

النمط السادس ماروتو لامي MPS type VI

أعراضه مشابهة للنمط الأول هورلر باستثناء التطور العصبي الطبيعي لمرضى هذا النمط والوفاة بأعمار أكبر حوالي 30 سنة

النمط السابع سلاي MPS type VII

أعراضه أيضا مشابهة للنمط الأول هورلر باستثناء أن التدهور العصبي بطيء جدا

الخزب الجنيني والاسقاطات المبكرة شائعة عند الاجنة المصابين

النمط التاسع ناتوويكز MPS type IX

وهو النمط الأحث حيث وصف في حالتين فقط الأولى تظاهرت بقصر قامة مع كتل رخوة حول الصيوان والثانية بأعراض تشبه التهاب المفاصل الرثياني الشبابي .

جدول رقم 1 : الموجودات المخبرية والتظاهرات السريرية لأدواء عديدات السكريد المخاطية

النمط	الاسم الشائع	الأنزيم المعوز	المستقلب المتراكم	العمر عند التشخيص	الموجودات المميزة
في هذه الأنماط المرض يصيب الجهاز الهيكلي والأنسجة الرخوة والجهاز العصبي					
MPS I	هورلر	α-L-iduronidase	سلفات الهيباران سلفات الديرماتان	2-1 سنة	ملامح خشنة - تخلف عقلي – تغيم قرنية – ضخامة طحالية كبدية – قصر قامة – خلل تعظم متعدد – اصابة قلبية – فتوق سرية وإربية - حدابة
	هورلر- شيه			5-1 سنوات	ملامح خشنة بشكل أخف من هولر – صغر فك سفلي – الذكاء قد يكون طبيعي - والأعراض تكون وسط مابين هولر و شيه
	شيه			15-3 سنة	ملامح طبيعية - ذكاء طبيعي – يبوسة مفاصل – خلل تعظم متعدد – تغيم قرنية - إصابة صمام أبهري – فتوق- لا قصر قامة عادة.
MPS II	هنتر - - شديد	Iduronate sulfatase	سلفات الهيباران سلفات الديرماتان	3-1 سنوات	لا تغيم قرنية – آفات جلدية عقدية او تسمك فوق منطقة الفخذ والكتف – تخلف عقي مع سلوك عدواني – ملامح خشنة – قصر قامة – خلل تعظم – ضخامات حشوية ذكور فقط ولكن ذكرت حالات قليلة عند الإناث – البدء متأخر وتطور المرض أبطأ من هولر بشكل عام
	هنتر - خفيف			5-1 سنوات	الذكاء طبيعي او تخلف خفيف مع ملامح خشنة
MPS VII	سلاي	β-glucoronidase	سلفات الهيباران سلفات الديرماتان	ولادة – 5سنوات	يشبه الشكل المختلط من النمط الأول مع إصابة هيكلية مميزة – قد يكون تحري الغلكوزأمينوغليكان بالبول سلبي
	خزب جنيني			داخل الرحم-ولادة	خزب جنيني وموت محصول الحمل
	خفيف			المراهقة	إصابة هيكلية خفيفة
في هذه الأنماط المرض يصيب الجهاز الهيكلي والأنسجة الرخوة					
MPS VI	مارتو-لامي شديد	N-acetylgalacto-samine-4-sulfate	سلفات الديرماتان	5-1 سنوات	يشبه النمط الأول (هولر) لكن الذكاء طبيعي – قصر قامة- تغيم قرنية
	مارتو-لامي خفيف			12- 3 سنة	يشبه النمطالأول (شيه) لكن مع قصر قامة.

جدول رقم 1 : الموجودات المخبرية والتظاهرات السريرية لأدواء عديدات السكريد المخاطية (تابع)

النمط	الاسم الشائع	الأنزيم المعوز	المستقلب المتراكم	العمر عند التشخيص	الموجودات المميزة
في هذه الأنماط المرض يصيب الجهاز الهيكلي والغضاريف والأربطة بشكل أساسي					
MPS IV	موركيو - A	N-acetylgalactosamine-6-sulfatase B-Galactosidase	سلفات الكيراتان	5-1 سنوات	قصر قامة – إصابة هيكلية كصدر الحمامة – ركبة روحاء – انحراف زندي – رخاوة بالأربطة والمفاصل – حدابة – تغيم قرنية خفيف الذكاء سوي – إصابة ميناء الأسنان
MPS IV B	موركيو - B				إصابة هيكلية أخف – لايوجد إصابة لميناء الأسنان – قصر قامة
MPS IX	ناتوويكز	Hyaluronidase	هيالورونان	شخص في عائلتين فقط	قصر قامة – كتل رخوة حول الصيوان – انصباب مفصلي
في هذه الأنماط يصيب المرض الجهاز العصبي بشكل أساسي مع درجة من إصابة الجهاز الهيكلي والأنسجة الرخوة					
MPS IIIA	سان فيايبو A	Sulfamidase	سلفات الهيباران	6-2 سنوات	تخلف عقلي شديد مع سلوك عدواني وفرط حركية – نمو خطي سليم – خلل تعظم خفيف – ملامح قد تكون طبيعية
MPS IIIB	سان فيايبو B	α-N-acetylglucosaminidase	سلفات الهيباران	6-2 سنوات	تخلف عقلي شديد مع سلوك عدواني وفرط حركية – نمو خطي سليم – خلل تعظم خفيف – ملامح قد تكون طبيعية
MPS IIIC	سان فيايبو C	GAC-acetylase	سلفات الهيباران	6-2 سنوات	تخلف عقلي شديد مع سلوك عدواني وفرط حركية – نمو خطي سليم – خلل تعظم خفيف – ملامح قد تكون طبيعية
MPS IIID	سان فيايبو D	N-acetylglucosamine-6-sulfate	سلفات الهيباران	6-2 سنوات	تخلف عقلي شديد مع سلوك عدواني وفرط حركية – نمو خطي سليم – خلل تعظم خفيف – ملامح قد تكون طبيعية

4. التشخيص DIAGNOSIS (1-5-7)

يجب الشك بأمراض عديدات السكريد المخاطية عند وجود سحنة خشنة , ضخامة كبدية طحالية واصابة عظمية مع او بدون اصابة بالجهاز العصبي المركزي رغم ان التظاهرات السريرية تختلف من نمط لآخر وتتطور مع تقدم المرض لذلك قد يتطلب التشخيص اجراءات نوعية وواسعة ولا يزال توافرها مختلف من بلد لآخر

1.4 قياس تركيز الغلوكوزأمينوغليكان (GAGs) في البول Urinary glycosaminoglycans

وهي ديرماتان سلفات ,هيباران سلفات و كيراتان سلفات والهيالورونان الموجود فقط في النمط التاسع.

عند الشك بأحد أدواء عديدات السكريد المخاطية , يجب قياس تركيز ال (GAGs) في البول وذلك عبر الطريقة الكمية التي تقيس تركيز ال (GAGs) بشكل عام وأيضا عبر الطريقة الأدق التي تعتمد على التجزيء fractionation إما بالرحلان او الاستشراب chromatography .

ويجب إجراء القياس على عينة بول صباحية لأنها تكون مركزة حيث أن العينات المددة تعطي نتيجة كاذبة خاصة في الأنماط التي تطرح ال(GAGs) بكميات أقل في البول (MPS III و MPS IV) وذلك في مختبر حيوي وراثي ذي خبرة في مثل هذا النوع من التحاليل التي تميز بين نمط وآخر من ال (MPS) .

يمتلك الولدان والرضع بشكل طبيعي تراكيز بولية أعلى من ال(GAGs) مقارنةً بالأطفال الاكبر ولذلك يعتبر الاعتماد على القيم الخاصة بكل عمر هاماً جداً في تحديد وجود تراكيز مرضية من ال(GAGs) خوفاً من الحصول عى نتائج ايجابية كاذبة.

ومن الطرق الواجب تجنبها, التي تستخدم العينات العشوائية كطريقة بيري (Berry spot test) حيث تعطي هذه الطريقة إيجابية كاذبة نظرا للتركيز المرتفع لل (GAGs) عند الرضع كما ذكرنا سابقا كما يجب تجنب الطرق التي لا تقوم بتجزيء العينة لأنها تفشل عادةً في كشف الكميات الضئيلة أو الأجزاء الصغيرة من ال(GAGs) . كما ويمكن حفظ العينة بدرجة حرارة الغرفة دون الحاجية للتبريد .

يكون تركيز ال(GAGs) عند الأشخاص الاصحاء أعلى ما يكون عند الولادة ويتناقص بشكل هام خلال الأشهر الأولى من العمر ثم بشكل تدريجي خلال الطفولة والمراهقة.

يكون التحليل عادة دقيقاً في الأنماط (I,II,VI,VII) لأن الاطراح البولي يكون مرتفعا بشكل ملحوض في هذه الأنماط عدا بعض الحالات الخفيفة.

وفي النمط الثالث (III) قد يكون هناك ايجابية كاذبة بسبب التراكيز البولية القليلة والأجزاء الصغيرة من الهيباران سلفات مقارنة بباقي الأنماط . وتكرر المشكلة في النمط الرابع (IV) حيث ينخفض تركيز الكيراتان سلفات مع تقدم العمر في هذا النمط. لذلك ينصح بإجراء المعايرة الأنزيمية عند الشك القوي بال (MPS) حتى عندما تكون تراكيز (GAGs) في البول طبيعية.

2.4.المعايرة الأنزيمية Enzyme analysis

عادة يتم تأكيد تشخيص أحد أنماط ال(MPS) عن طريق إثبات وجود عوز أنزيم معين في الكريات البيضاء بالدم المحيطي كما يمكن استخدام الأورمات الليفية بالجلد أو أنواع خلوية أخرى لنفس الغرض.

إن قياس الأنزيمات المعوزة في الأنماط (MPS I,IIIB,IVB,VII) متوافرة عادة في مخابر الوراثة السريرية ويستخدم فيها مشتقات تألقية صنعية. أما قياس السلفاتاز في الأنماط (MPS II,IIID,IVA,VI) و يعتبر قياس السلفاميداز في النمط MPS IIIA أصعب نوعا ما ويتستخدم فيه مشتقات مشعة وهي متوافرة فقط في مخابرخاصة .

تم استخدام مقياس الطيف الكتلي الترادفي (TMS) على عينات دم جاف في النمط الأول ويمكن ان يستخدم كاختبار ماسح عند الولدان .

3.4 المسح العظمي Skeletal radiographs

ويجب ان يجرى ويقرأ من قبيل طبيب اشعة ذو خبرة بأمراض الخزن . الشكل الوصفي للشذوذات الهيكلية في ال MPS يسمى خلل التعظم المتعدد dysostosis multiplex وهو يشمل :

العظام الطويلة : قصيرة وثخينة مع جسم عظم مفرط التعظم وغير منتظم بسبب إعادة التشكيل غير الكافية.

عظام الحوض :واسعة وجوف حقُ مسطح

عظام العضد والزند ذات تزوي شاذ و**الترقوة** ذات نهايات عريضة

الأسناع ذات نهايات قريبة مؤنفة وبعيدة عريضة

نقص تصنع الأجزاء العلوية الأمامية **للفقرات** الصدرية السفلية والقطنية العلوية مما يؤدي لظهور سطوحها الأمامية السفلية بشكل المنقار عى الصور الجانبية البسيطة للعمود الفقري مع تطور حدب سريريا وامكانية حدوث إنزلاق فقرات.

الأضلاع مجدافية الشكل مع نقص بالمسافات الوربية معطية القفص الصدري شكل خلية النحل (beehive)

القحف واسع ومشوه بسبب انغلاق الدروز و**السرج التركي** واسع ويؤخذ شكل القارب

4.4 فحوصات تجرى عند تأكيد التشخيص

- فحص عيني لتحري وجود تغيم قرنية او زرق مع الاشارة الى ان الزرق شائع في الأنماط I,II,VI,VII ويجب أن يجرى سنويا
- فحص السمع ويجب ان يجرى سنويا
- ايكو قلب ويجب ان يجرى سنويا ايضا
- فحص عصبي لكشف متلازمة نفق الرسغ , انضغاط حبل شوكي , استسقاء دماغ متصل واجراء الفحوص اللازمة لتأكيدها ان لزم الأمر
- تقييم شعاعي للعمود الفقري سنويا
- إيكو او تصوير طبقي محوري لتحري ضخامات الأحشاء
- دراسة للنوم polysomnography لتحري توقف التنفس اثناء النوم بحال وجود نعاس أثناء النهار مع مشاكل تنفسية واستيقاظ متكرر أثناء النوم.

5.التدبير MANAGEMENT

5. 1 العلاج النوعي SPECIFIC THERAPIES

1.1.5.زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSCT) (1-17)

وهو يؤدي الى استبدال مستمر للخلايا المعوزة للأنزيم بخلايا المتبرع الحاوية على تراكيز سوية منه وذلك في المكونات الوعائية والخارج وعائية في الجسم . وقد استخدمت هذه الطريقة بنجاح في مرضى النمط الأول والحالات الخفيفة من الانماط الثاني والسادس والسابع .هذا ويمكن استخدام متبرع شقيق متوافق او متبرع اخر نصف متوافق .

في متلازمة هورلر IH , يكون (HSCT) اكثر فائدة اذا تم البدء به قبل عمر السنتين أي قبل حدوث تأخر تطوري هام , حيث يعتقد أن خلايا الدم البيضاء المأخوذة من النقي تتوزع في الجسم وتفرز كميات من الأنزيم تؤخذ من قبل الأنسجة وتعوض الأنزيم المعوز.

تم في الولايات المتحدة اجراء اكثر من 500 عملية زرع للخلايا الجذعية لدى مرضى متلازمة هورلر وكان معدل نجاح الزرع متراوح بين 34 و85 بالمائة , ومعدل البقيا بعد الزرع من 50 الى 85 بالمائة.

عند نجاح عملية الزرع تتراجع الضخامة الكبدية الطحالية, وتتحسن حركية المفاصل , ينقص انسداد الطرق الهوائية , تتحسن وظيفة القلب وينقص ضغط ال CSF المزداد يتحسن السمع ويتوقف تأخر

التطور خاصة عند المرضى الصغار تحت عمر السنتين وبحالة كان المشعر التطوري القاعدي أكثر من 70 .

وبالنسبة لتغيم القرنية فإن التحسن يختلف من مريض لآخر ولكن بشكل عام يبقى بعض التغيم دون الحاجة لاجراء زرع للقرنية.

لا يحسن (HSCT) وظيفة الجهاز الهيكلي ربما بسبب ضعف قدرة الخلايا المزوعة على اختراق الجهاز الهيكلي والتداخل الجراحي مستطب غالبا.

إن استخدام المعالجة الأنزيمية المعيضة لمرضى متلازمة هورلر قبل وبعد الزرع يؤدي الى مزيد من التحسن السريري خاصة بحال وجود سوء بالوظيفة القلبية وقد لوحظ أن استخدامها لايؤدي الى ازدياد معدل حدوث داء الطعم الثوي او فشل الزرع .

إن استخدام ال (HSCT) يتم بشكل روتيني فقط لمرضى متلازمة هورلر تحت عمر السنتين .بينما يستخدم فقط في الحالات الخفيفة لمرضى الأنماط الثاني والسادس والسابع .وذلك بعد اعطاء الأهل معلومات كاملة عن كيفية اجراؤه واختلاطاته مع العلم أن بعضهم قد يرفض اجراء الزرع .

2.1.5. زرع خلايا دم الحبل السري (CBT)

إن استخدام دم الحبل السري سواء من متبرع متوافق او غير متوافق هو مصدر جيد للزرع خاصة وانه يتميز بسهولة إيجاد المتبرع مما وفر فرصاً اكثر لأجراء الزرع.

إن معدل النجاح والبقيا متشابه مع ال (HSCT) ولكن نسبة المرضى الذين حققوا تركيز طبيعي للأنزيم أعلى عند استخدام دم الحبل السري .

3.1.5.المعالجة الأنزيمية المعيضة (ERT) Enzyme replacement therapy (1-9-17)

تمت الموافقة على استخدام ال (ERT) لدى مرضى الأنماط الأول والثاني والسادس من قبل ال FDA في الولايات المتحدة الأمريكية.

MPS I خفض العلاج ب لارونيداز Laronidase ذو الاسم التجاري Aldurazyme تراكم الغليكوزأمينوغليكان ضمن الجسيمات الحالة مما أدى الى تحسن بعض المظاهر السريرية واستقرار البعض الآخر ولذلك يفضل البدء به قبل تطور اختلاطات خطيرة

يستخدم ال Laronidase حاليا في أمريكا لمرضى متلازمة هورلر وهورلر شيه والحالات المتوسطة والشديدة لمرضى متلازمة شيه بينما في الاتحاد الأوروبي يتستخدم لعلاج الأعراض غير العصبية عند كل مرضى النمط الأول .

لوحظ حدوث تحسن في وظائف الرئة و القدرة على المشي وكذلك تناقص الضخامةالكبدية الطحالية و تركيز الأمينوغليكانات في البول بعد استخدام الدواء لعدة أسابيع (>25 أسبوع)

يعطى الدواء تسريباً وريديا مرة واحدة أسبوعيا بجرعة 0.58 ملغ/كغ مع الانتباه لاستخدام acetaminophen او diphenhydramine قبل التسريب .

ورغم ملاحظة تطور أضداد للدواء في الدم الا أن تركيزها يتناقص مع تزايد فترة تطبيق الدواء .

MPS II تم استخدام المعالجة الأنزيمية ب Idursulfase (Elaprase) بنجاح في مرضى النمط الثاني بجرعة 0.5 ملغ/كغ تسريبا وريديا مرة واحدة أسبوع .

وقد ابدى المرضى تحسناً في وظائف الرئة وتراجعا في الضخامة الكبدية الطحالية ونتاقصا في تراكيز ال GAG في البول .

يلاحظ حدوث بعض التاثيرات الجانبية التأقية كالصداع وارتفاع الضغط وكلها تخف مع مرور الوقت .

MPS III ان المعالجة الأنزيمية المعيضة لمرضى النمط الثالث MPS III A–D والذين لديهم إصابة بدئية بالجهاز العصبي لا يتوقع ان يستفيدوا من العلاج نظرا لوجود حاجز تجاه عبور الأنزيم للدماغ

ويذكر أن العلاج بحقن الأنزيم داخل الأم الجافية أدى الى تحسن في الأعراض العصبية ولكنه لازال علاجا تجريبياً .

MPS VI وافقت ال FDA في عام 2005 على استخدام galsulfase (Naglazyme)

وقد أدى استخدامه لأكثر من 25 أسبوع تناقص تركيز ال GAG في البول وتحسن في بعض الوظائف مع استثناء المفاصل حيث تعذر على الأنريم الانتشار عبر الغشاء الزليل ليصل لخلايا الغضاريف ولكن تم حل المشكلة بالحقن داخل الغضروف ولكن بشرط أن يتم الحقن كل شهرين للحصول على نتائج جيدة.

4.1.5.العلاج الجيني Gene therapy

هناك نتائج واعدة من خلال التجارب المجراة على الحيوانات لكن الدراسة على البشر لم تبدأ بعد

5. 2. العلاج الأعراضي SYMPTOMATIC THERAPIES *(1- 10-13-14)*

5. 2. 1*توقف التنفس المركزي الناجم عن انضغاط النخاع الشوكي* Central apnea from cord compression

يتعرض مرضى النمط MPS IVA , IVB بشكل خاص لانضغاط النخاع الشوكي نظرا لعدم ثباتية المفصل الفهقي الأطلسي وعسر تصنع الناتئ السني رغم ان هذا يمكن ان يحدث في الأنماط الاخرى وهو اختلاط خطير قد يؤدي الى توقف تنفس والموت والمعالجة الوقائية مستطبة عبر تثبيت الفقرات الرقبية.

5. 2 . 2*انسداد الطرق الهوائية* Airway obstruction

غالبا ما يعاني مرضى الأنماط MPS I,II,VI,VII من انسداد في الطرق التنفسية بسبب تضخم اللسان واللثة واحتقان النسج الرخوة للبلعوم الأنفي كما أن ازدياد حجم الناميات واللوزات بسبب ازدياد حجم النسيج اللمفاوي يساهم ايضا بالانسداد .

كما أن بعض الوضعيات كرفع الطرفيين العلويين والمفرزات الكثيفة والغزيرة الناجمة عن الانتانات التنفسية المتكررة يمكن ان تفاقم الوضع وخاصة مع تقدم الحالة مما يؤدي لحدوث توقف تنفس اثناء النوم ونقص اكسجة وقصور قلب أيمن.

انسداد الطرق الهوائية السفلية ممكن ايضا بسبب مرونة غضاريف الرغامى والبشرة التنفسية المحتقنة .

من التداخلات الواردة لانقاص الانسداد استئصال الناميات واللوزات او استخدام أجهزة الضغط الايجابي المستمر (CPAP) خاصة عند المرضى الصغار كما يمكن استخدام الأوكسجين لعلاج نقص الاشباع الحاص أثناء النوم .والمرضى الذين يعانون من فرط حمض الكربون بالدم ونقص اكسجة يمكن اجراء

خزع للرغامى عندهم رغم ان الاباء قد يرفضونه بالبداية لكنه اجراء لا بد منه خاصة بوجود قصور بطين أيمن او انسداد شديد بالطرق الهوائية.

5. 2 .3.*التخدير* Anesthesia

غالبا ما يصادف أطباء التخدير مشاكل اثناء التخدير العام لمرضى ال MPS مثل صعوبات التنبيب الرغامي وعدم القدرة على بسط الرأس بسبب عدم ثباتية المفصل الفهقي الأطلسي ولذلك يجب اللجوء الى التخدير الناحي ان أمكن وفي حال تعذر ذلك يجب اتخاذ التدابير اللازمة كطاقم خبير في التعامل مع هؤلاء الأطفال المرضى واستخدام أنبوب ذو قياس اصغر من المناسب للعمر.

كما ويعتبر نزع التنبيب تحدي أيضا وغالبا ما يتم اللجوء الى الستيروئيدات لتخفيف الوذمة وأحيانا يتم اجراء خزع رغامي لانهاء المشكلة.

5. 2. 4.الانتانات التنفسية وانتانات الجيوب Sinopulmonary infections

منذ الأشهر الأولى للحياة يعاني مرضى ال MPS من تكرر الانتانات التنفسية والتهاب الجيوب والتهاب الأذن الوسطى وأحياناً حتى الانتان التنفسي الخفيف يتطور الى ذات رئة تحتاج الى دخول للمشفى للتدبير.

وسبب كل ذلك هو سوء وظيفة نفير اوستاش ونقص المناعة الذي تم اثباته في التجارب على الحيوانات حيث تبين وجود خلل في تكاثر الخلايا اللمفاوية التائية ونقص في انتاج الاضداد .

التدبير يتم باعطاء الصادات الحيوية ويلاحظ ان المرضى يحتاجون الى وقت أطول للشفاء وقد يكون هناك حاجة لاستخدام الموسعات القصبية لتدبير التضيق الارتكاسي للطرق الهوائية .

يجب التفكير باجراء خزع لغشاء الطبل في حال التهاب الاذن الوسطى المعند وهذا شائع لدى مرضى ال MPS .

وهنا تبرز الحاجة للوقاية من الانتانات عبر تطبيق لقاح الانفلونزا إضافة الى باقي اللقاحات واستخدام الصادات الحيوية في فصل الشتاء مثل تطبيق الجنتامايسن إرذاذاً في مرضى ال MPS المجرى لهم خزع للرغامى .

5.2.5.الاصابات الصمامية Valvular disease

ينتهي تطور تسمك مترقي في الصمام التاجي والأبهري بتطور قصور في وظيفته , هو أمر شائع وخاصة بالأنماط MPS I,II,VI وبشكل أقل شيوعا في الأنماط MPS III A–D وتقدر النسبة ب 84 % للتاجي و 41 % للأبهري.

إن قصور الصمام الرئوي والصمام مثلث الشرف وارد ايضا خاصة بوجود فرط توتر رئوي وكل ذلك يمكن ان يودي الى تطور قصور قلب غالبا ما يظهر في بداية المراهقة وقد يكون حاجة لاجراء استبدال للصمام ومن غير الواضح فيما اذا كان إنقاص الحمل البعدي وقائيا مفيد في في حالات القصور الصمامي رغم أن هذه المقاربة حققت نتائج جيدة في مرضى متلازمة مارفان لذلك فان الأمر يحتاج للمزيد من الدراسة.

6.2.5.الاصابة الوعائية Vascular disease

تتراكم الغليكوزأمينوغليكانات في خلايا جدر الشرايين ومنها الشرايين الاكليلية مؤدية إلى اضطراب في جريان الدم وإقفار ischemia . والاصابة ممتدة على كامل جدار الشريان الاكليلي وهذا يؤدي الى الموت المفاجئ في حال حدوث انسداد لذلك فإن التيقظ مطلوب لكشف الداء الاكليلي خاصة انه غير متوقع في الأطفال الصغار والتظاهرات السريرية تكون غير نموذجية عندهم وحتى عند اجراء تصوير للشرايين الاكليلية قد ننجح في توقع شدة الداء.

إصابة بطانة الأوعية تؤدي الى حدوث تضيق في الأبهر البطني مؤهب لتطور فرط توتر شرياني ونقص بتروية الطرفيين السفليين كم أن باقي الشرايين كالكلوي والمساريقي والحرقفي تتعرض للاصابة أيضا وهذا يمكن كشفه باستخدام الايكو دوبلر ومرنان الاوعية والطرق الأخرى.

7.2.5.فرط التوتر الرئوي Pulmonary hypertension

نقص أكسجة الدم الناجم عن انسداد الطرق الهوائية والداء الرئوي يؤدي الى فرط التوتر الرئوي الذي يفاقم كما ذكرنا قصور القلب الأيمن الناجم عن قصور الصمام التاجي ولذلك يجب التأكيد على تجنب حصول نقص أكسجة خاصة خلال الليل.

8.2.5.نقص تصنع الناتئ السني Odontoid hypoplasia

إن نقص تصنع الناتئ السني للفقرة الرقبية الثانية يمثل تظاهرة وصفية في الأنماط MPS IVA,IVB والأشكال الشديدة من الأنماط MPS I,VII . ونقص التصنع ناجم عن سوء في التعظم وهو يؤدي الى عدم ثباتية المفصل الفهقي الأطلسي واحتمال حدوث خلع جزئي في المفصل وانضغاط في النخاع الشوكي الرقبي .

إن مرضى الأنماط MPS IVA,IVB يجب ان يخضعوا لاجراء دمج fusion للفقرات الرقبية بينما مرضى باقي الأنماط يمكن تقييمهم دوريا باجراء صورة شعاعية للعمود الفقري بالوضعين (بسط وعطف) وفي حال تطور عدم ثباتية يجب اجراء عملية الدمج.

9.2.5.الجنف الحدابي kyphoscoliosis

يمكن ان يحدث الجنف الحدابي في أي منطقة من العمود الفقري ولكن عادة تكون الاصابة في الأماكن الانتقالية (رقبية-صدرية , صدرية قطنية , قطنية عصعصية) والسبب هو عسر تصنع اجسام الفقرات وانضغاطها وتشوهها وتحت الخلوع الناجمة جزئياً عن رخاوة الاربطة.

مرضى متلازمة هورلر عادة يصابون بتشوه حدبي في المنطقة القطنية كما ان انزلاق الفقرات خاصة بمستوى L5\S1 شائع أيضا .

إن دمج فقرات العمود الفقري جراحياً يجب اجراؤه فقط في الحالات التي يكون فيها تثبيت العمود الفقري ضروريا لأنه غالبا مايفشل ويجب اعادة اجراؤه وسبب ذلك تخلخل العظم الموجود لدى المرضى وقد لوحظ مؤخرا ان استخدام الطعوم المأخوذة من عظم غشائي كعظام القحف أفضل من العظم الغضروفي نظرا لتأثره الأقل بالمرض .

5 .2. 10.الركبة الروحاء Genu valgum

يؤدي تراكم عديدات السكريد المخاطية داخل الخلايا الغضروفية الى شذوذات في غضاريف النمو والمشاشات .وفي مفصل الركبة يؤدي ذلك الى نمو غير كافي في الجزء الأنسي من غضروف الظنبوب

وحدوث تشوه الركبة الروحاء . هذا التشوه يحصل عند نسبة كبيرة من مرضى الأنماط MPS IVA,IVB ولكنه يمكن أن يحصل في الأنماط الأخرى.

تحتاج الحالات الشديدة الى تصنيع عظمي وعمليات تمطيط ولكن يجب محاولة تأجيل هذه العمليات الى بعد سن العاشرة لأنه في حالة اجرائها قبل ذلك فغالبا ما نحتاج الى إعادتها.

من العظام الأخرى التي تصاب مشاشة عظم الفخذ مما يؤدي الى تنكس مفصل الورك .وكذلك مشاشة الزند التي تبدو غيرمنتظمة ومائلة على الصور الشعاعية.

5. 2 .10. *قصر القامة* Short stature

ان التشوهات الهيكلية المتعددة تؤثر على النمو وتؤدي الى قصر القامة ويعتقد ان مقاومة هرمون النمو تلعب دورا أيضاً.ورغم أن مرضى الحالات الشديدة من النمط الأول قد يكون لديهم نمواً متسارعاً خلال السنة الأولى و في مرضى النمط الثاني يستمر النمو المتسارع لمدة ثلاث سنوات ولكن الطول النهائي يكون تحت الخط الخمسين المئوي.وفقط في الحالات الخفيفة يمكن ان يكون الطول طبيعياً او قريباً من الطبيعي. هبة النمو تتطور بعمر أبكر من الأطفال الأصحاء .

المعالجة الأنزيمية المعيضة قد تحسن من النمو وخاصة في حال البدء بها قبل سن العاشرة.

5 .2 .12. *اليبوسة المفصلية* Joint stiffness

تتطور اليبوسة و الألم المفصلي في كل الأنماط والسبب هو التغيرات الالتهابية والوذمة داخل المفصل والنسج الرخوة حوله والتشوهات في الغضاريف والمشاشات .

وبحال استمرار هذه الأعراض تتطور التقفعات المفصلية وهنا يكون العلاج الفيزيائي ضرورياً لتحسين مرونة المفصل ولكنه على اي حال لايمنع تطور اليبوسة وغالبا ما نحتاج لكراسي المقعدين حتى في

المرضى الذين يستطيعون المشي وذلك بسبب الألم الشديد. وتبين الدراسات الحديثة المجراة على الحيوان أن هناك دور علاجي لمضادات العامل المنخر للورم الفا ولكن الأمر بحاجة لدراسات أعمق.

5. 2 .13. *الفتوق* Hernias

الفتوق الأربية والسرية موجودات شائعة في الأنماط MPS I,II,VI,VII وقد تكون من التظاهرات الأولى ويكبر مع مرور الوقت وقد تتطور الفتوق في مكان الشق الجراحي بعد العمل الجراحي وقد يكون هناك دور للضخامات الحشوية في حدوثها من خلال زيادة الضغط داخل البطن .

والنكس وارد بعد العلاج الجراحي للفتوق ولذلك احيانا يتم استخدام الأحزمة لعلاجها باستثناء الفتوق الكبيرة الحجم كما في مرضى النمط الأول والتي تحتج للجراحة.

5 .2 .14 .الاختلاطات العصبية *Neurologic complications*

تنجم عن تراكم المستقلبات داخل الخلايا العصبية والسحايا والخلايا الدبقية او مباشرة في الأعضاء الحسية كالعين .والموجودات التي يمكن مشاهدتها على الرنين المغناطيسي للدماغ لاتعكس الحالة العصبية للمريض فقد تظهر قبل تطور الأعراض العصبية ومنها الكيسات العنكبوتية توسع الصهريج الكبير , ضمور دماغي , نقص بالتغمد النخاعيني توسع البطينات الدماغية

يذكر ان احدى الدراسات بينت ان زوال الحدود بين المادة الدماغية البيضاء والمادة الرمادية قد يتناسب مع التدهور في الوظيفة السابقة.

يشاهدالتأخر في اكتساب المهارات الروحية والحركية لدى مرضى الأنماط MPS IH,IHS,II,III,VII وفي أغلب الحالات يبدأ المرضى بالمشي او التكلم قبل الوصول الى مستوى ثابت من التطور ثم يبدأ التراجع ببطء ليصبح متوسط معدل الذكاء IQ حوالي 50 بعمر ثلاث أو اربع سنوات.

ومن حيث نمط السلوك يتميز مرضى متلازمة هورلر بالهدوء وسهولة التعامل ومرضى النمط الثالث سان فيليبو بفرط الحركية والسلوك العدواني الذي يصبح واضحا بعمر أربع الى خمس سنوات ويخف مع تقدم المرض بحيث يصبح المرضى غير مسؤولين وليس لديهم احساس بالخطر ولا يستجيبون للتوجيهات

يؤدي استسقاء الدماغ المتصل نمط عالي الضغط الى صداع شديد يفاقم بدوره السلوك العدواني لهولاء المرضى و يعود سبب الاستسقاء لانسداد الحبيبات العنكبوتية بالمستقلبات المتراكمة بالاضافة للضمورالدماغي الحاصل خاصة في مرضى النمط الثالث ولايمكن الاعتماد على وذمة حليمة العصب البصري للتشخيص وانما يجب اجراء بزل للسائل الدماغي الشوكي وقياس ضغط الانفتاح والتدبير يكون بتركيب شنت دماغي بريتواني.

يتضمن التدبير التأكد من امان البيئة المحيطة بالطفل والعلاج الدوائي قليل الاستعمال بسبب الاثار الجانبية ومن الأدوية المستخدمة الكلوربرومازين والهالوبيريدول والتي تؤدي الى تركين المرضى , وايضا البنزوديازبينات التي تؤدي الى زيادة المفرزات و تفاقم المشاكل التنفسية لديهم .

الفلوكسيتين والكاربامازبين مفيدان في ضبط السلوك لدى المرضى وبينت الدراسات ان المتيلفينيدات لم يبدي اي فائدة في ذلك.

تتطور الاختلاجات في مرضى متلازمة هنتر وسان فيليبو وتندر في باقي الأمراض ويتم تدبيرها كما عند الأطفال غير المصابين ب MPS .

5 .2 .15 .اضطراب النوم Sleep disturbance

وأكثر ما يشاهد في مرضى سان فيليبو حيث من الممكن أن يبقى المرضى مستيقيظين طوال اليوم مما يتعب المعتنين بالطفل بشكل كبير.

التدبير الدوائي يكون باستخدام الميلاتونين بجرعة تبدأ ب 2 ملغ وتزاد تدريجيا الى حوالي 10 ملغ وأيضا تم استخدام الكلورهيدرات بنجاح. ويجب التأكيد على إبقاء الغرفة مظلمة عند النوم.

5 .2 .16 .متلازمة نفق الرسغ Carpal tunnel syndrome

وهي نتيجة الاصابة العظمية وتراكم المستقلبات في النسج الرخوة وتعتبر شائعة في مرضى ال MPS والبدء مخاتل فأعراض انضغاط العصب الناصف كالألم والخزل والتنميل نادرا ما تتطور بينما ضمور عضلات رانفة اليد thenar ونقص التعرق وتشوه يد المخلب اكثر شيوعاً لذلك كل مرضى ال MPS يجب فحصهم لنفي هذه المتلازمة عبر دراسة الأعصاب والعلاج جراحي ولكن النكس وارد .

5 .2 .17 .الاسهال Diarrhea

ويتطور خاصة لدى مرضى النمطين II,III ويكون متكرراً واحيانا مزمناً والسبب تراكم المستقلبات في خلايا الضفيرة العضلية المعوية وبالتالي زيادة الحركية المعوية والتدبير بإنقاصها بواسطة اللوبيراميد loperamide .

6 . الاستشارة الوراثية Genetic Counseling (6-2)

كما ذكرنا سابقاً تورث كل أنماط ال (MPS) بشكل جسمي مقهور وهنا تكون خطورة اصابة الطفل التالي 25 % باستثناء النمط الثاني MPS type II الذي يورث بشكل متنحي مرتبط بالجنس .

في النمط الأول تكون خطورة اصابة الطفل التالي 25 % أما بالنسبة لذرية المصاب ففي النمط MPS I-S فلايوجد خطورة الا اذا كانت الزوجة حاملا للمرض وفي النمطين MPS I-H and MPS I-H/S لايصل المرضى لعمر الأنجاب

التشخيص أثناء الحمل ممكن إما بالمعايرة الانزيمية او عبر إثبات ارتفاع تركيز ال S-sulfate في الخلايا المزروعة المأخوذة عبر البزل الأمنيوسي أو خزعة الزغابات الكوريونية كما ويمكن اجراء كشف الطفرات في جينة IDUA في حال اثبات وجودها لدى الأخ السابق المصاب او لدى الأبويين

في النمط الثاني لدينا احتمالين الأول كانت الأم حاملة للمرض Carrier فإن 50 % من الذكور مصابين و 50% منهم طبيعيين , 50% من الاناث حاملين للمرض و 50% منهم طبيعيين والاحتمال الثاني هو كون الأم غير حاملة للمرض فإن اصابة الذرية التالية ممكنة بسبب الموزاييكية mosaicism

يذكر انه في الحالات الخفيفة من الاصابة فإن الذكور من ذرية المصاب غير مصابين بينما كل الاناث حاملات للمرض .

التشخيص أثناء الحمل مشابه لما في النمط الأول عبر قياس تركيز الأنزيم في الخلايا الأمنيوسية او فعاليته في السائل الأمنيوسي وكشف الطفرات في جينة IDS في حال اثبات وجودها لدى الأخ السابق المصاب او لدى الأبويين

النمط الثالث تكون خطورة اصابة الطفل التالي 25 % أما بالنسبة لذرية المصاب فهم غير منجبين بسبب تاخر التطور العصبي

النمط الرابع والسادس تكون خطورة اصابة الطفل التالي 25 % أيضا أما ذرية المصاب فهناك خطورة فقط اذا كانت الأم حاملا للمرض فإن 50 % منهم مصابين .

تجدر الاشارة الى أن زواج الاقارب يزيد من معدل انتشار امراض عديدات السكريد المخاطية كما في باقي الامراض الوراثية وخاصة في حال وجود قرابة من الدرجة الثالثة التي يكون فيها احتمال تشاركية الجينات بنسبة 1/8 والجدول التالي يبين درجات القرابة

جدول رقم 2 يوضح درجات القرابة

	Degree 1	**Degree 2**	***Degree 3***	**Degree 4**	**Degree 5**
parent's generation	father	uncle	half-uncle	1st cousin 1x removed	1st half-cousin 1x removed
same generation	brother	half-brother, double-cousin	1st cousin	1st half-cousin	2nd cousin
child's generation	son	nephew	half-nephew	1st cousin 1x removed	1st half-cousin 1x removed
grandchild's generation	double grandson	grandson	grand-nephew	grand half-nephew	1st cousin 2x removed
gene-sharing probability	1 / 2	1 / 4	1 / 8	1 / 16	1 / 32

القسم العملي

مخطط القسم العملي

1 . هدف البحث Aim of study

2 . طريقة وأسلوب البحث Materials and Methods

3 . نتائج البحث Results

4 . المناقشة Discussion

5 . الاستنتاجات Conclusions

6 . التوصيات والمقترحات Suggestions and Recommendations

7 . المراجع References

8 . صفحة الاختصارات List of abbreviations

9 . الصور Graphics

1. هدف البحث Aim of study

دراسة إحصائية لحالات أدواء عديدات السكريد المخاطية MPS المقبولة في مسشفى الأطفال الجامعي وذلك على مستويين :

- دراسة راجعة Retrospective study خلال الأعوام 2002 وحتى 2010
- دراسة مستقبلية Prospective study خلال العام 2011

مع مقارنة النتائج بين الدراستين و الدراسات العالمية ان امكن و بيان أهمية تأمين طرق التشخيص الدقيق والمعالجة الحديثة والاستشارة الوراثية في تحسين الانذارالسريري والعلاجي لدى هؤلاء المرضى

2 . طريقة وأسلوب البحث Materials and Methods

شمل البحث الأطفال المقبولين الذين لديهم موجودات سريرية وشعاعية بالمسح العظمي تتوافق مع أدواء عديدات السكريد المخاطية MPS آخذين بعين الاعتبار نتيجة الكشف اللوني (الكمي) للغليكوزامينوغليكان في البول كاختبار مسح لجميع المرضى وذلك نظرا لعدم توافر الطرق الأدق في مشفانا مع الاشارة الى أنه تم تأكيد تشخيص المرض عبر اجراء معايرة نوعية لل(GAGs) أو معايرة أنزيمية لدى بعض المرضى فقط (بسبب التكلفة المرتفعة لهذه المعايرات).

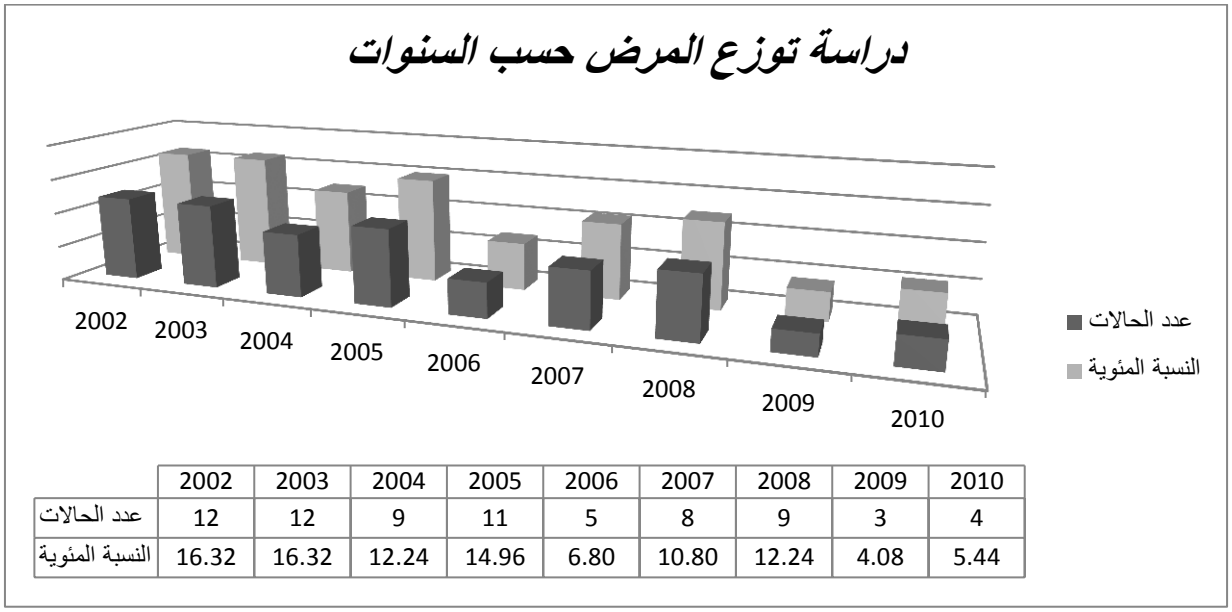
تم إهمال الحالات التي شخصت لاحقاً كمرض آخر مع تقدم عمر الطفل خلال فترة الدراسة سواء الرجعية ام المستقبلية .

3 . نتائج البحث Results

3 .1 توزع الحالات حسب السنوات وقت الشك بتشخيص المرض

بلغ عدد الحالات 81 حالة بواقع 73 حالة بالدراسة الراجعة و8 حالات بالدراسة المستقبلية وبمعدل وسطي 8 حالات سنوياً موزعة على الشكل التالي :

جدول رقم (3) :

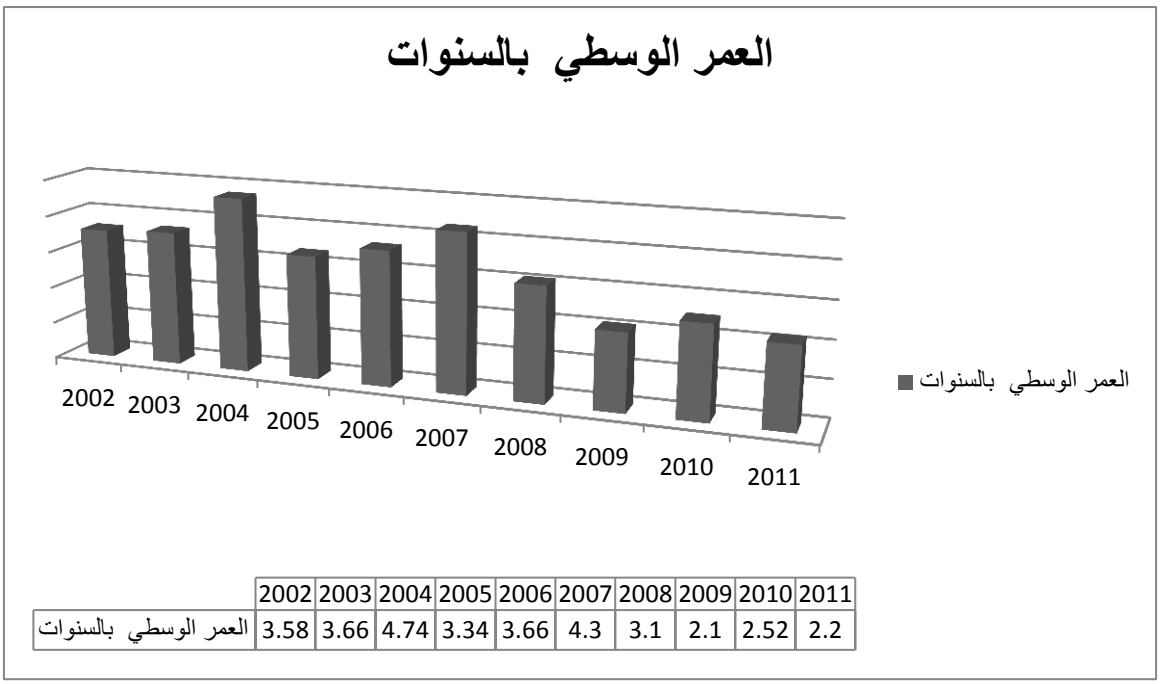


	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
عدد الحالات	12	12	9	11	5	8	9	3	4
النسبة المئوية	16.32	16.32	12.24	14.96	6.80	10.80	12.24	4.08	5.44

3 . 2 توزع الحالات حسب العمر الوسطي عند الشك بالتشخيص

هنا تم اعتماد عمر الطفل عند قبوله في المشفى بأحد أعراض ال MPS

جدول رقم (4)

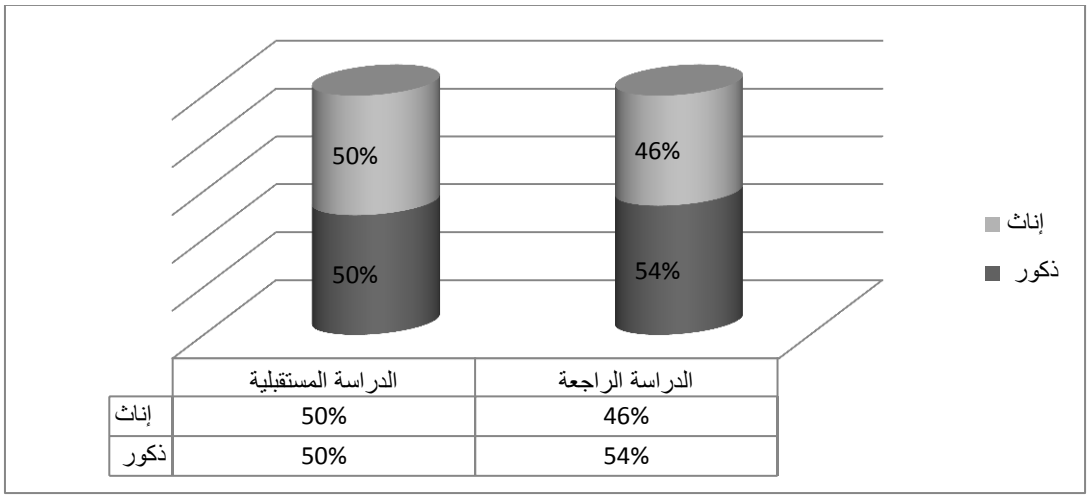


	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
العمر الوسطي بالسنوات	3.58	3.66	4.74	3.34	3.66	4.3	3.1	2.1	2.52	2.2

3 . 3 توزع الحالات حسب الجنس

وهنا يتم عادة فصل حالات النمط الثاني ذات الوراثة المرتبطة بالجنس ولكننا لم نستطع ذلك لعدم توافر طرق التشخيص الدقيق والتوزع التالي هو لجميع الحالات

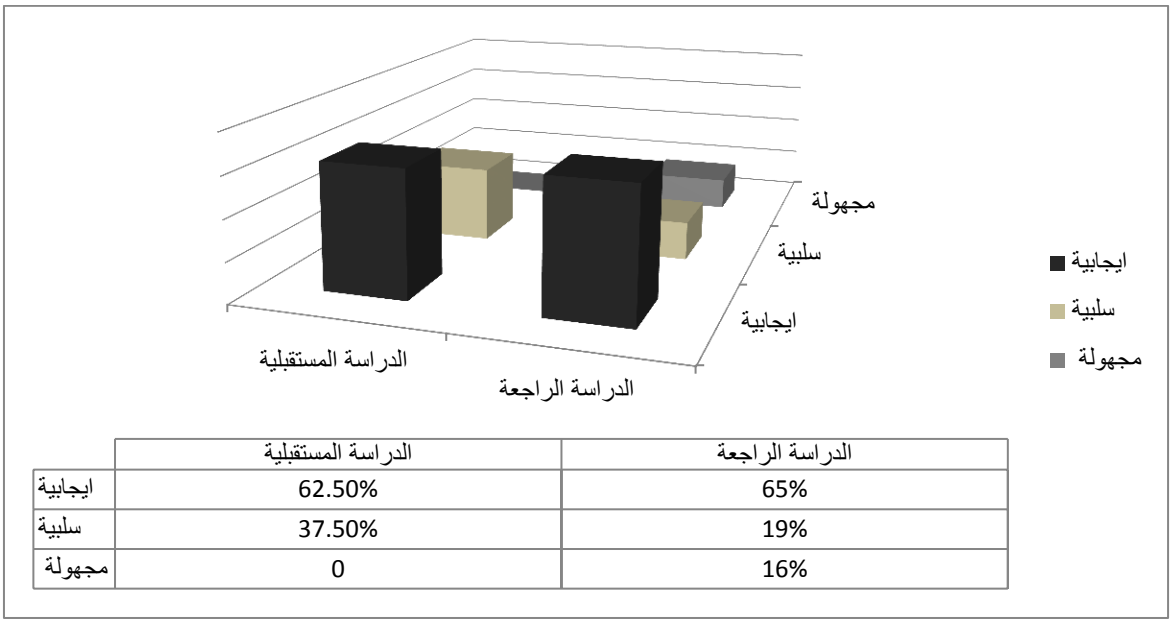
جدول رقم (5)



	الدراسة المستقبلية	الدراسة الراجعة
إناث	50%	46%
ذكور	50%	54%

3 .4 القصة العائلية Family history

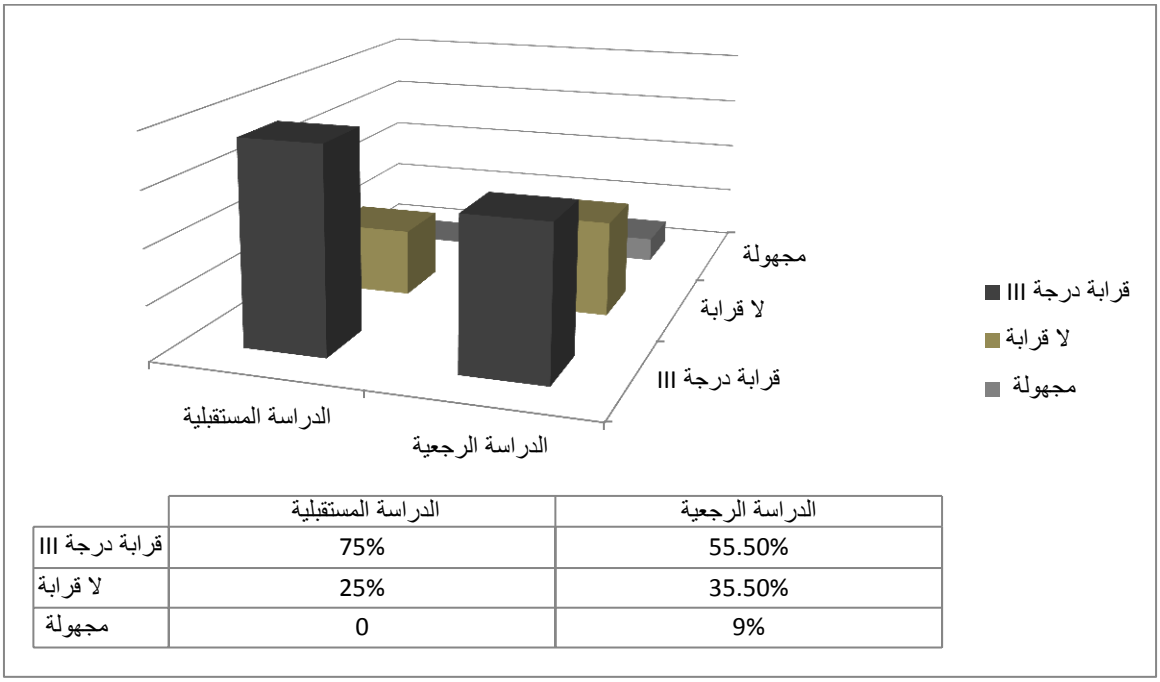
جدول رقم (6)



	الدراسة المستقبلية	الدراسة الراجعة
ايجابية	62.50%	65%
سلبية	37.50%	19%
مجهولة	0	16%

3 . 5 وجود قرابة بين الزوجين Consanguinity

جدول رقم (7)

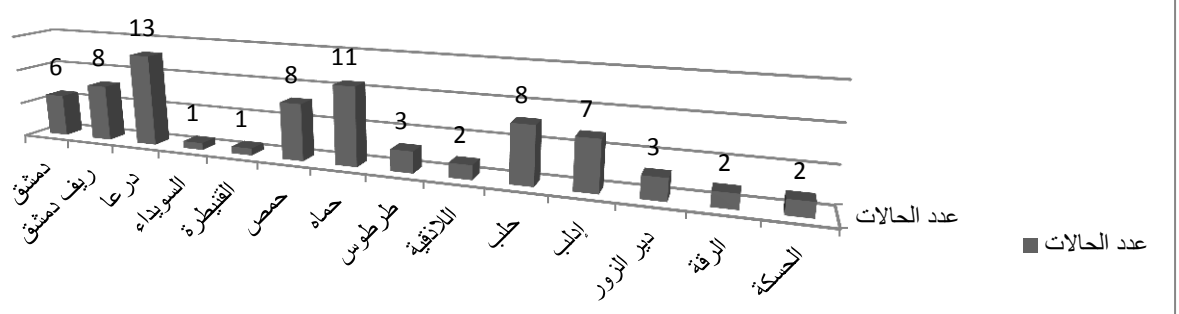


	الدراسة المستقبلية	الدراسة الرجعية
قرابة درجة III	75%	55.50%
لا قرابة	25%	35.50%
مجهولة	0	9%

3 . 6 توزع الحالات جغرافياً تبعا لمحافظات القطر

وهنا تم اعتماد الأصل بشكل أساسي وفي حال تعذر ذلك تم اعتماد العنوان الحالي مع الاشارة الى تعذر الحصول على اي منهما في بعض الحالات (6 حالات)

جدول رقم (8)

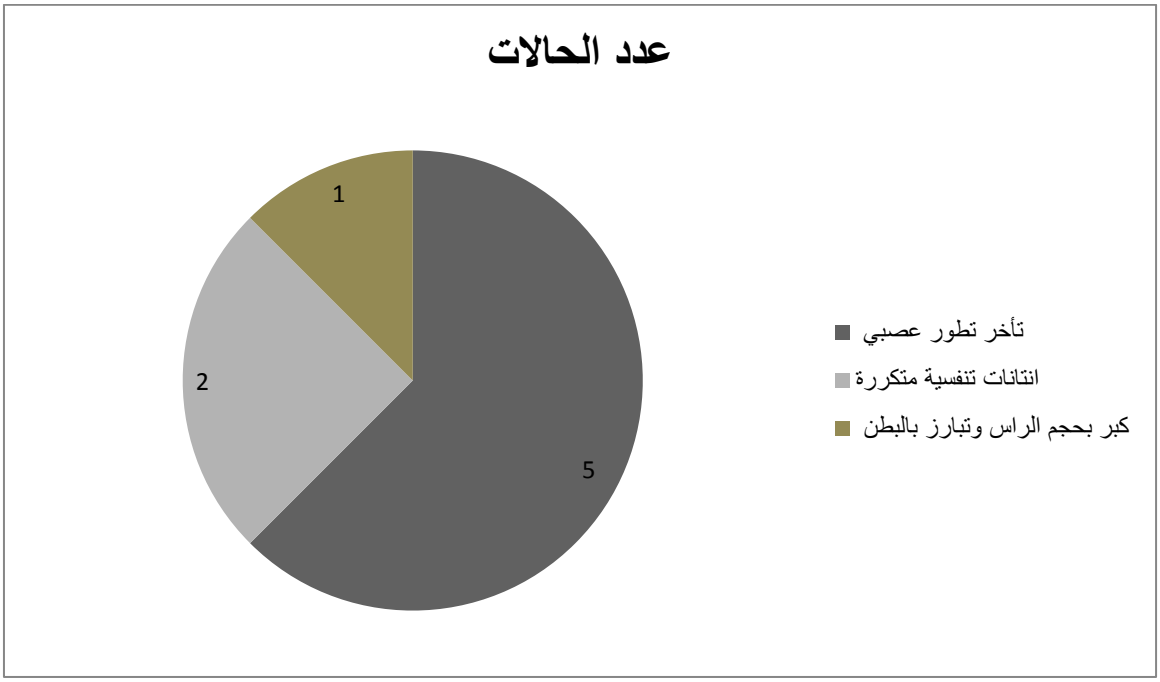


	دمشق	ريف دمشق	درعا	السويداء	القنيطرة	حمص	حماه	طرطوس	اللاذقية	حلب	إدلب	دير الزور	الرقة	الحسكة
عدد الحالات	6	8	13	1	1	8	11	3	2	8	7	3	2	2

3 . 7 توزع الحالات تبعاً شكوى الدخول حسب الأجهزة

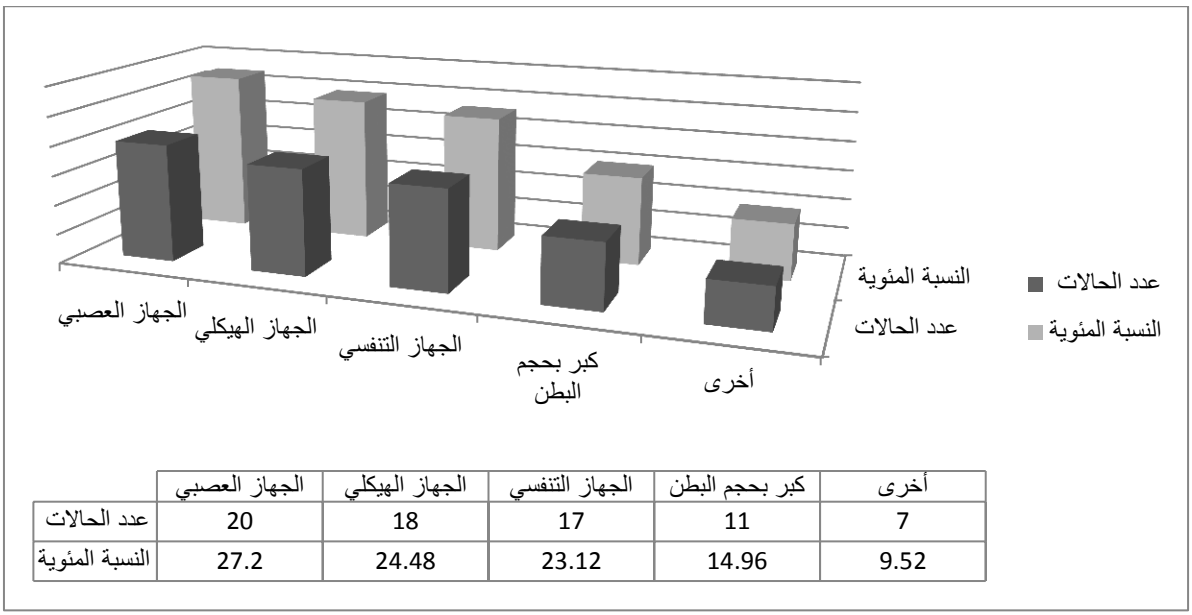
في الدراسة المستقبلية كانت الشكاوي الرئيسية موزعة على الشكل التالي :

جدول رقم (9)



أما في الدراسة الرجعية فكان توزع الحالات

جدول رقم (10)



	الجهاز العصبي	الجهاز الهيكلي	الجهاز التنفسي	كبر بحجم البطن	أخرى
عدد الحالات	20	18	17	11	7
النسبة المئوية	27.2	24.48	23.12	14.96	9.52

ويبين الجدول التالي (11) اهم الشكاوي في كل جهاز :

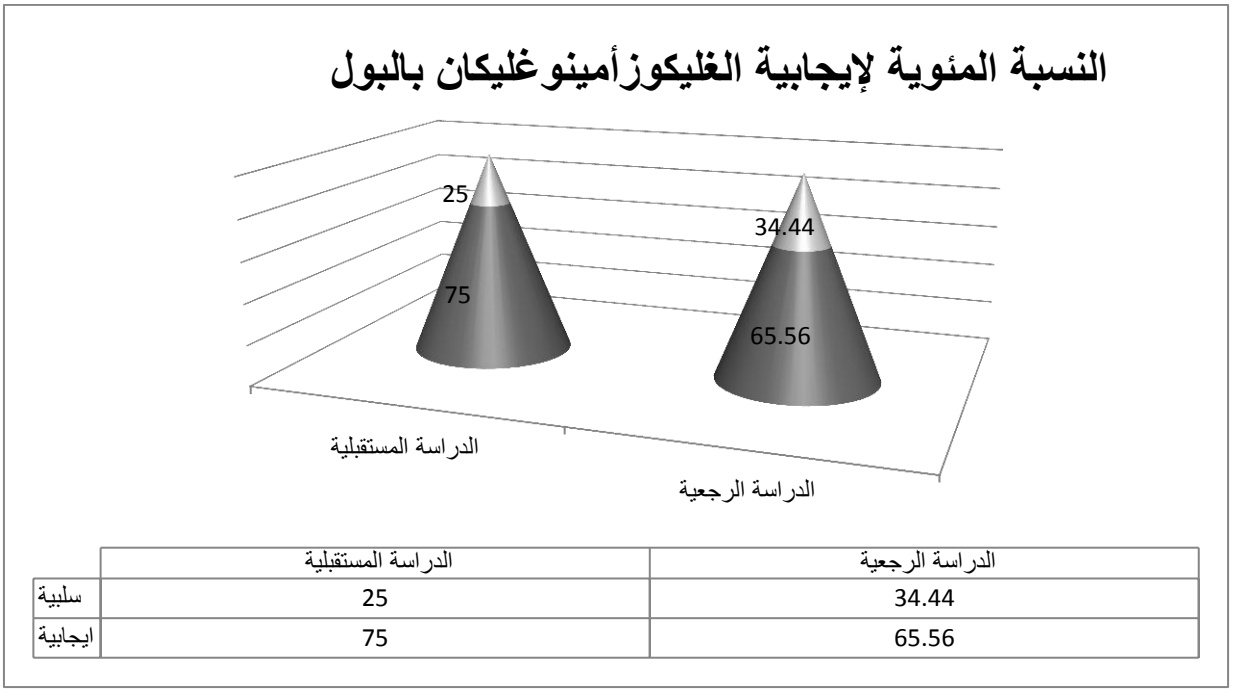
نوع الجهاز	الجهاز العصبي	الجهاز الهيكلي	الجهاز التنفسي	أخرى
الأعراض	تأخر تطور عصبي تأخر كلام تغيرات بالسلوك كبر بحجم الرأس مع أعراض استسقاء دماغي انضغاط أعصاب محيطية او نخاع شوكي	قصر القامة السحنة الخشنة تشوهات بالمفاصل وتحدد حركتها مثل الورك والركبة حدابة وجنف	انتانات تنفسية علوية وسفلية متكررة وانتانات جيوب	ضخامة كبدية طحالية تغيم قرنية وضعف رؤية فشل نمو نقص سمع

3 . 8 الوفيات

بلغ عدد الوفيات المثبتة داخل المشفى 11 حالة وفاة كلها في الدراسة الراجعة حوالي 3 منها من القبول الأول والسبب الأول كان القصور التنفسي الناجم عن ذات رئة مع وجود قصور قلب ناجم عن الاعتلال التوسعي في 8 حالات منها.

3 . 9 توزع الحالات حسب إيجابية الكشف اللوني (الكمي) للغليكوزأمينوغليكان بالبول

جدول رقم (12)



	الدراسة المستقبلية	الدراسة الرجعية
سلبية	25	34.44
ايجابية	75	65.56

3 . 10 توزع الحالات حسب نمط ال MPS

تم اجراء تأكيد للتشخيص في بعض الحالات فقط (حسب امكانات الاهل) بواسطة معايرة ال GAGs بطريقة التجزيء fractionation والمعايرة الأنزيمية في الاورمات الليفية وذلك نظرا لعدم توافر هذه الطرق في مستشفى الأطفال والتكلفة المرتفعة لاجرائها خارجيا ثلاث منها فقط في الدراسة المستقبلية (ارقام الحالات بالخط العريض) والباقي في الدراسة الراجعة وكانت النتائج كما يلي :

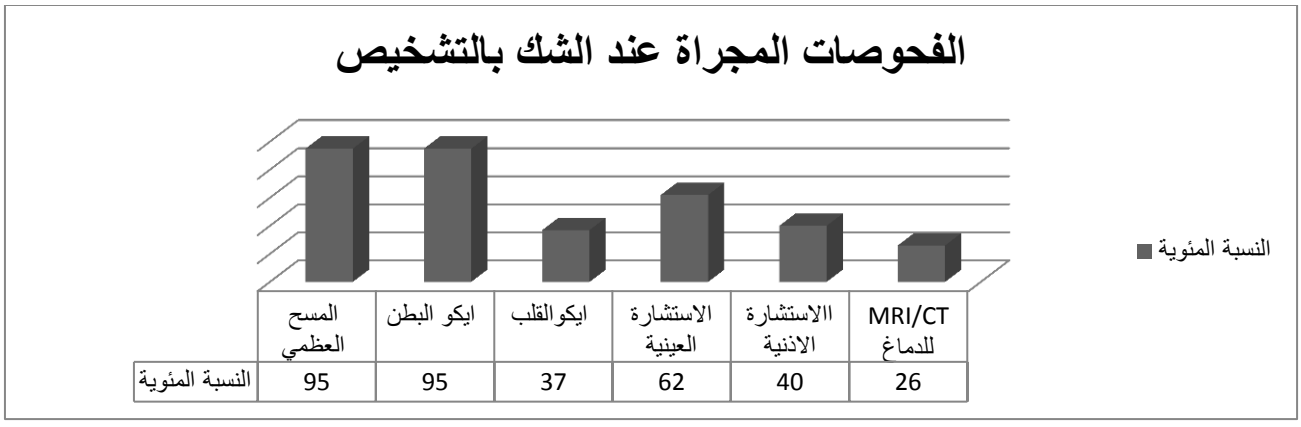
جدول رقم (13)

MPS Type by Enzyme activity analysis	Specific GAGs by fractionation	total GAGs	رقم الحالة
MPS I HS	Dermatan & heparin sulfate	+++	***1 (2011)***
MPS III B	Heparin sulfate	++	2 (2010)
MPS III B	Heparin sulfate	+	***3 (2011)***
MPS III B	Heparin sulfate	+	4 (2008)
MPS IV A	Keratan sulfate	++	5 (2010)
-----	Dermatan & heparin sulfate	++	6
----- (MPS I)	Dermatan & heparin sulfate	+++	7
MPS II B	Dermatan & heparin sulfate	+	***8*** **(female) (2011)**

3 . 11 الاستقصاءات المجراة عند الشك بالتشخيص

كل الفحوصات المذكورة في الجدول أجريت في الدراسة المستقبلية بينما في الدراسة الراجعة فالجدول التالي يبين النسبة المئوية لكل استقصاء

جدول رقم (14)



3 . 12 . الاستشارة الوراثية

أجريت الاستشارة الوراثية في كل حالات الدراسة المستقبلية بينما في الدراسة الراجعة فكانت الاستشارة الوراثية لأخذ الرأي بالتشخيص وليس بهدف تقديم النصح للاهل حول المرض وخطورة اصابة الطفل التالي الا فيما ندر وخاصة عند مراجعة الاهل للعيادة الوراثية في العيادات الخارجية في المشفى

4 . المناقشة Discussion

نلاحظ من ***الجدول رقم 3*** أن اجمالي عدد الحالات المسجلة خلال الدراسة الراجعة بلغ 73 حالة وبمعدل سنوي حوالي 8 حالات وسطيا وفي الدراسة المستقبلية بلغ 8 حالات وبالاعتماد على معدلات الوقوع العالمية فهي وسطيا في الدول الاوروبية 4 لكل 100,000 مولود حي وبناء على اخر تقرير للمكتب المركزي للاحصاء يبلغ معدل المواليد 30 لكل الف نسمة (في سوريا 24 مليون نسمة) وبالتالي هناك حوالي 700 الف مولود حي وبالتالي يتوقع سنويا وجود ما يقارب 28 مصاب بادواء عديدات السكريد سنويا حيث انه من المتوقع ان يكون معدل الوقوع لدينا اكبر بسبب شيوع زواج الاقارب واذا اخذنا بعين الاعتبار مركزية مستشفى الاطفال الجامعي في القطر العربي السوري فهناك الكثير من الحالات الغير المشخصة من المرض خاصة بظل عدم وجود الطرق الدقيقة للتشخيص .

وللمقارنة اخترنا دراسة تونسية لمعرفة واقع أدواء عديدات السكريد المخاطية في تونس خلال فترة 1970 – 2005 وذلك نظرا للتشابه من حيث عدم امكانية استخدام طرق التشخيص الدقيقة لدى اغلب المرضى وانما الاعتماد على التظاهر السريري والموجودات الشعاعية ولكن الدراسة التونسية شملت كل المراكز الطبية في تونس بما فيها المشافي والمخابر الخاصة والعامة وقد بلغ عدد الحالات 132 حالة وبمعدل وقوع 2 لكل 100,000 مولود حي وهي ايضا اقل من المتوقع رغم شيوع زواج الاقارب في تونس ايضا وفقا للدراسة التونسية .

يوضح ***الجدول رقم 4*** توزع الحالات حسب العمر الوسطي عند الشك بالتشخيصحيث تم اعتماد عمر الطفل عند قبوله بالمشفى والشك بتشخيص المرض حيث يلاحظ تناقص في العمر الوسطي في السنوات الأخيرة ولكن بشكل عام يبلغ العمر الوسطي عند الشك بالتشخيص لكل الحالات (49) شهرا بينما في الدراسة التونسية كان العمر 34 شهرا عند الشك بالتشخيص او التشخيص الدقيق للمرض في بعض الحالات .

وبالمقارنة يعتبر العمر الوسطي في دراستنا ولجميع الانماط 4 سنوات مقبول نسبيا رغم اعتقادنا بوجود فارق مابين العمر عند بدء الاعراض والعمر عند الشك بالتشخيص من خلال دراسة المرضى ولكننا لا نستطيع تحديده بدقة لدى كل المرضى مع الاشارة الى انه في تونس 34 شهرا.

الجدول رقم 5 يبين توزع الحالات حسب جنس المصاب وهنا يتم عادة فصل حالات النمط الثاني ذات الوراثة المرتبطة بالجنس ولكننا لم نستطع ذلك لعدم توافر طرق التشخيص الدقيق

فكانت نسبة الذكور هي المسيطرة في مجموع حالات الدراستين المستقبلية والراجعة 54 %

وفي الدراسة التونسية 52 % وهذه النسبة تشابه النسب العالمية

في ***الجدول رقم 6*** نرى ان القصة العائلية ونقصد بها ان هناك طفل اخراو اكثر في العائلة يعاني من اعراض يمكن ان تتماشى مع أدواء عديدات السكريد المخاطية , كانت ايجابية بنسبة 62 % في الدراسة المستقبلية ولوحظ هنا تشابه الاعراض بين أطفال العائلة الواحدة احيانا واختلافها في احيان اخرى مما يدل على الطيف الواسع لهذه الامراض.

في الدراسة الراجعة كانت النسبة 65 % مع الاشارة الى انه في كثير من الاحيان لم يتم تفصيل شكوى الطفل الشقيق المصاب وهنا تم اعتبارها سلبية بالاضافة الى انه في 16 % من الحالات لم تذكر القصة العائلية نهائياً رغم اهميتها في مثل هذه الحالات .

وفي الدراسة التونسية كان هناك 88 % من المرضى لديهم أشقاء مصابين ولوحظ لديهم تركز المرض في عدة اجيال من عائلات محددة وتم كشف بعض الطفرات المحددة لديهم .

الجدول رقم 7 يبين ان القرابة بين الزوجين من الدرجة الثالثة هي 75 % من الحالات في الدراسة المستقبلية و 55 % في الدراسة الراجعة مع بقاء نسبة 9 % لم يتم ذكر القرابة فيها مطلقاً

طبعا التركيز يكون على هذه الدرجة من القرابة بسبب كون زواج الاقارب وخاصةً أولاد العم شائعا في مجتمعاتنا العربية مقارنة بالغربية وهنا تكون احتمالية تشارك الجينات هي 1/8 ولهذا اهمية خاصة في الامراض الوراثية عامة وفي آخر مسح أسري نفذه المكتب المركزي للإحصاء في سورية عام 2010 كانت نسبة زواج الأقارب 39 % أما في تونس فكانت 32 % من عامة السكان مما يجعل معدل وقوع ال MPS أعلى لدينا من الدول الغربية .

الجدول رقم 8 توزع الحالات جغرافيا : كانت محافظتي حماه ودرعا الأكثر اصابة تليها كل من حمص وحلب وريف دمشق مما يدل على تركز زواج الأقارب في هذه المحافظات والاقل السويداء و القنيطرة .

في الجدول رقم 9 تم اعتماد الشكوى الرئيسية التي دفعت الأهل لمراجعة المشفى على الرغم من وجود حالات تطورت فيها اعراض اخرى قبل ذلك دون ان يراجع الأهل بسببها مما أدى الى تطور اختلاطات

كانت السبب في القبول في المشفى ففي الدراسة المستقبلية والراجعة كانت الشكاوي المتعلقة بالجهاز العصبي وعلى رأسها تأخر التطور العصبي حيث يلاحظ مراجعة اغلب المرضى بعد حدوث تراجع كبير في المهارات وخسارة لمعظمها مما يشكل عقبة امام المعالجة لاحقا خاصة بظل عدم قدرة العلاج على تحسن الوظيفة العصبية التي تدهورت سابقاً

في الدرجة الثانية كان الجهاز الهيكلي بشكاوى تتعلق بالتشوهات المفصلية وتحدد الحركة والتي لها دور مهم في حال التركيز عليها بالعلاج في تحسين نوعية حياة هؤلاء المرضى .

الانتانات التنفسية كانت سبب مهم للمراجعة وتراوحت من الخفيفة المتكررة الى الشديدة التي قبل الطفل بسببها في وحدة العناية المشددة واحيانا الوفاة مما يدل على اهمال واضح من قبل الاهل واحيانا بعض الاطباء في عدم التفكير بسبب تكررها عند مراجعة الاهل لهم .

وتجدر الاشارة الى ملاحظة وجود عدة اعراض وعلامات عند الاطفال دون ان يراجع الاهل بسببها حتى تطور اختلاطات خطيرة احيانا كنقص سمع شديد و نقص في حدة الرؤية .

الوفيات وهنا لم نستطع متابعة كثير من الحالات في الدراسة الراجعة رغم وجود توقعات بان كثير من الاطفال المصابين قد فارقوا الحياة بسبب المرض خاصة في الانماط ذات معدل الحياة القصير كالاول هورلر والثالث واقتصرنا على الحالات المسجلة في أرشيف المشفى حيث بلغ عدد الوفيات المثبتة داخل المشفى 11 حالة وفاة كلها في الدراسة الراجعة حوالي 3 منها من القبول الأول والسبب الأول كان القصور التنفسي الناجم عن ذات رئة مع وجود قصور قلب ناجم عن الاعتلال التوسعي في 8 حالات منها. وتجدر الاشارة الى ان كل مرضى الدراسة المستقبلية على قيد الحياة .

وفي الدراسة التونسية كانت نسبة الوفيات المثبتة 10 % ولدينا 13 %

الجدول رقم 12 يبين نتائج المسح الذي تم اجراؤه لكل المرضى الذين لديهم موجودات سريرية وشعاعية بالمسح العظمي تتماشى مع أحد أدواء ال MPS حيث بلغت نسبة الايجابية 75 % في الدراسة المستقبلية بينما السلبية 25 % حيث كان هناك حالتين الاولى مصابة بتاخر تطورمع فرط حركية مع سحنة خشنة خفيفة وقصر قامة (شك نمط ثالث) والثانية تغيم قرنية وسحنة خشنة وتاخر تطور وضخامات حشوية بعمر سنة (شك نمط اول)

بينما في الدراسة الراجعة كانت نسبة الايجابية 65 % والسلبية 35 % وتجدر الاشارة الى انه في الحالات سلبية ال (GAGs) تمت اعادة التحليل مرة ثانية في حالتي الدراسة المستقبلية وفي اغلب حالات الدراسة الراجعة ولكن عند عدم وجود امكانية لنفي ال MPS وعدم وجود تشخيص اخر عند تقدم عمر الطفل تم اعتماد الحالة في الدراسة .

تشير الدراسات العالمية الى امكانية كون (GAGs) سلبية خاصة في الانماط الثالث والرابع والى ان نسبة الايجابية الكاذبة 11.8 % ونسبة السلبية الكاذبة 27.3 %

تم اجراء تأكيد للتشخيص في بعض الحالات فقط (حسب امكانات الاهل) بواسطة معايرة ال GAGs بطريقة التجزيء fractionation والمعايرة الأنزيمية في الاورمات الليفية ***جدول رقم (13)*** وذلك نظرا لعدم توافر هذه الطرق في مستشفى الأطفال والتكلفة المرتفعة لاجرائها خارجيا ثلاث منها فقط في الدراسة المستقبلية وخمسة في الدراسة الراجعة ويلاحظ ان النمط III B شخص في ثلاث حالات وحالة مميزة من النمط الثاني عند أنثى في الدراسة المستقبلية .

جدول رقم (14) يبين الاستقصاءات الواجب اجراؤها عند الشك بالتشخيص ولاحقا مع تقدم حالة المريض ولاحظنا انه تم ايكو البطن والمسح العظمي ل 95 % من المرضى وفي النسبة الباقية لم يتم اجراؤه بسسبب عدم بقاء الطفل فترة كافية في المشفى نظرا لتخريجه باكرا من قبل الاهل او لتعذر اجراؤه نظرا لوجود الطفل في قسم العناية المشددة ولكن يلاحظ انه في أغلب الحالات هناك نقص في مسح أحد أجزاء الجسم مما يشير الى ضرورة ذكر المناطق المراد تصويرها بما يتوافق مع الأماكن التي تصاب بخلل التعظم المشاهد في ال MPS .

الاستشارة العينية أجريت في 67 % من المرضى فقط رغم اهميتها ليس فقط في كشف تغيم القرنية الخفيف الدرجة وانما في كشف الاختلاطات كالزرق وغيره ويلاحظ انه قد طلب اجراء فحص شامل بالمصباح الشقي لبعض المرضى في الشعبة العينية المختصة دون ان يتم ارسال الطفل ولم نجد سبب واضحاً لذلك .

الاستشارة الأذنية أجريت فقط في 42 % من الحالات مما يدل على قصور واضح في هذا الجانب نظرا لأهمية كشف نقص السمع في تخفيف حدة او الوقاية من تأخر التطور الموجود أصلا لدى المرضى .

ايكو القلب تم اجراؤه في 39 % من الحالات التي وجد فيها ما يشير الى مشكلة قلبية بينما يجب اجراؤه لكل المرضى سنويا لكشف الاعتلال الحاصل او الاصابة الصمامية باكرا ما أمكن .

الاستشارة الوراثية أجريت لكل مرضى الدراسة المستقبلية حيث تم شرح المرض واحتمالية اصابة الطفل القادم بينما في الدراسة الراجعة فلاحظنا ان الاستشارة الوراثية أجريت لاخذ الراي بكون ال MPS تشخيصاً محتملاً بينما النصح قدم للاهل الذين راجعوا العيادة الوراثية لاحقاً.

- لم يخضع اي من المرضى لعلاج أنزيمي او زرع نقي وكذلك في الدراسة التونسية .
- تجدر الاشارة الى ان العمل الجراحي الأشيع الذي خضع له مرضى ال MPS هو اصلاح الفتوق الاربية التي كانت بمعظمها ثنائية الجانب وبواقع 22 حالة .

ملخص الدراسة العملية

- معدل الوقوع كان 8 حالات سنوياً بينما المتوقع أكثر من 28 حالة
- يبلغ العمر الوسطي عند الشك بالتشخيص لكل الحالات (49) شهرا مع وجود فارق زمني واسع مابين العمر عند بدء الاعراض والعمر عند الشك بالتشخيص .
- نسبة الذكور هي 54 % من الحالات
- القصة العائلية إيجابية عند 65 % من المرضى
- القرابة بين الزوجين من الدرجة الثالثة وجدت 58 %
- تركز الحالات في محافظتي حماه ودرعا
- أغلب الشكاوى الرئيسية هي للجهاز العصبي يليه الهيكلي والتنفسي
- نسبة الوفيات المثبتة 13 %
- نسبة ايجابية الكشف اللوني ل (GAGs) هي 64 %
- النمط B IIIسان فيليبو شخص في ثلاث حالات من اصل 5 اجري لها معايرة فعالية انزيمية
- لم يخضع اي من المرضى لعلاج أنزيمي او زرع نقي
- العمل الجراحي الأشيع الذي خضع له مرضى ال MPS هو اصلاح الفتوق الاربية

6 . التوصيات Suggestions

نظرا لخصوصية تشخيص ال MPS في مشفانا سنقسم التوصيات الى عملية وعامة

التوصيات العملية

في ظل غياب طرق التشخيص الدقيق يجب

- الشك بال MPS عند كل مريض يراجع باحد اعراضها مع الانتباه الى ان اجتماع كل من

السحنة الخشنة والتأخر العصبي وتغيم القرنية وقصر القامة والضخامات الحشوية والفتوق والحدابة اكثر ما يوجه للنمط الاول هورلر

الاعراض السابقة مع التطور العصبي السوي يوجه للنمط الأول شي

سلوك عدواني وفرط حركية وتاخر عصبي وطفح حطاطي مميز بدون تغيم قرنية بدون حدابة عند ذكر أكثر ما يوجه للنمط الثاني

السحنة الطبيعية والنمو الخطي السليم مع اصابة هيكلية خفيفة وتاخر عصبي شديد أكثر ما يوجه للنمط الثالث

التشوهات الهيكلية كخلع الورك والركبة الفحجاء والجنف وفرط الحركية المفصلية مع تطور عصبي سوي أكثر ما يوجه للنمط الرابع

اعراض النمطين السادس والسابع تشبه النمط الاول

- التفكير بالأمراض التي تتشابه أعراضها مع ال MPS كتشخيص تفريقي كقصور الدرق وعسر التصنع الغضروفي وداء اللبيدات المخاطية .....
- الخطوة الثانية هي اجراء كشف لوني (كمي) ل GAGs في عينة بول صباحية تحفظ في درجة حرارة الغرفة وفي حال سلبية المسح يفضل اعادته مرة ثانية خاصة في حال وجود شك كبير بالمرض وفي حال التمكن من اجراء معايرة نوعية ل GAGs فتجدر الاشارة الى امكانية وضع التشخيص المحتمل بدرجة كبيرة من الدقة عند أخذ النقاط التالية بالاعتبار

ارتفاع ال Keratan sulfate لوحده مميز للنمط الرابع

ارتفاع ال Heparan sulfate لوحده مميز للنمط الثالث

ارتفاع ال Dermatan sulfate لوحده مميز للنمط السادس

ارتفاع ال Hyaluronan فقط مميز للنمط التاسع

تفسير النتائج دائما حسب العمر

في النمطين الثالث والرابع قد يكون التحليل النوعي ل GAGs سلبياً

- الخطوة الثالثة اجراء المسح العظمي لكل المناطق التالية كاملة (العظام الطويلة , الحوض , عظام العضد والزند والترقوة , الأسناع , العمود الفقري , الأضلاع , القحف والسرج التركي) مع التاكيد على اعادته لاحقا في حال سلبيته

- ضرورة اجراء الاستشارة الاذنية والعينية وايكو للقلب لكونها تساعد في وضع التشخيص وفي الوقاية من الاختلاطات عند اجرائها بشكل متكرر سنويا

- في ظل الارتفاع الكبير لتكلفة العلاج الانزيمي في حال استطبابه فانه يفضل في بلدنا التركيز على الوقاية من حيث تقديم النصح والاستشارة الوراثية وشرح خطورة زواج الاقارب وكذلك التركيز على تحسين نوعية حياة هؤلاء المرضى من خلال اجراء ما يلزم من اصلاح للفتوق والتشوهات الهيكلية وتغيم القرنية وكشف نقص السمع بشكل باكر والوقاية من الانتانات التنفسية واعطاء لقاح الانفلونزا ومحاولة توفير زرع النقي عند استطبابه والذي قد يكون حلا ناجعا عند مقارنة تكلفته مع تكلفة العلاج الانزيمي ان توفر

التوصيات العامة

- ضرورة الاهتمام بأدواء عديدات السكريد المخاطية بصفتها أمراض وراثية لها انتشارها وانشاء مركز مختص بها يجمع كل الاختصاصات اللازمة و يستقطب كل الحالات في القطر لمعرفة انتشارها الدقيق ومتابعة تطور المرض والوقاية من اختلاطاته

- ضرورة زيادة نشر الوعي الصحي حول المرض خاصة في المحافظات التي لوحظ زيادة انتشاره بها ودعم جهود المجتمع في التثقيف حول مخاطر زواج الاقارب .

- التأكيد على اخذ المعلومات المفصلة كالعنوان الدقيق والاصل ورقم الهاتف ولزوم ذكر المعلومات الموجودة في ملفات المرضى كالقصة العائلية والقرابة لأهمية ذلك في اي بحث يجرى .

- دعم جهود المشفى للانتقال الى نظام أرشيف مؤتمت يسهل الوصول لملفات المرضى نظرا للصعوبة التي تواجه الباحث في ذلك خاصة في حالة عدم وجود تشخيص دقيق مصنف وفق التصنيف العالمي ومراعاة وضع التشخيص الاكثر احتمالا عند تخريج الطفل .

7 . المراجع References

1. William L Nyhan, Bruce A Barshop and Pinar T Ozand Atlas of Metabolic Diseases 2ed edition 2005 : 501-50

2. Jean-Marie Saudubray, Georges van den Berghe Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatmen 5th edition 2012 : 579-89

3. Hadhami Ben Turkia, Néji Tebib, Hatem Azzouz, Mohamed St INCIDENCE OF THE MUCOPOLYSACCHARIDOSES IN TUNISIA 2009 .

4. Schwartz I, Soerio, Rli C MPS-Brazil network: A country wide initiative to improve diagnosis and management of mucopolysaccharidoses in Brazil. J.Inherit.Metab.dis. 2005

5. Mahalingam K, Janani S, Priya S, Elango EM, Sundari RMDiagnosis of mucopolysaccharidoses: how to avoid false positives and false negatives 2004 .
6. Harold Chen and others Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling Second Edition 2012
7. Neufeld EF, Muenzer J. The met abol ic and mol ecular bases of inher it ed disease, Scr iver C,
8. Beaudet AL, Val le D, Sly W (Eds) McGr aw- Hil l, New Yor k 2001
9. Wenger DA, Coppola S, Liu SL. Insights into the diagnosis and treatment of lysosomal storage diseases. Arch Neurol 2003

10. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. Acta Paediatr 2005
11. Wappner RS. Lysosomal storage disorders. In: Oski's Pediatrics. Principles and Practice, 4th ed, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006
12. Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. Medicine (Baltimore) 2000
13. Donaldson MD, Pennock CA, Berry PJ, et al. Hurler syndrome with cardiomyopathy in infancy. J Pediatr 1989
14. Nelson J, Shields MD, Mulholland HC. Cardiovascular studies in the mucopolysaccharidoses. J Med Genet 1990
15. Harmatz P, Whitley CB, Waber L, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). J Pediatr 2004
16. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med 2006
17. Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE, et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. Bone Marrow Transplant 2006
18. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. Arch Dis Child 1995

8 . الاختصارات List of abbreviations

MPS	Mucopolysaccharidoses
GAGs	glycosaminoglycans
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
CBT	Cord blood transplantation

9 . الصور Graphics

رقم (1) طفلة مصابة بالنمط الأول هورلر (السحنة الخشنة, كبر حجم الرأس , جحوظ العينين)

رقم (2) طفلة مصابة بالنمط الأول هورلر (الحدابة , تبارز البطن , الفتق السري)

رقم (3) تغيم القرنية

رقم (4) طفل مصاب بالنمط الثاني هنتر (ملامح خشنة خفيفة , حاجبين كثيفين , شفاه غليظة)

رقم (5) طفل مصاب بالنمط الثالث سان فيليبو (شعرانية)

رقم (6) طفل مصاب بالنمط الرابع موركيو (ركبة روحاء تبارز بالقص تشوهات مفصلية)

رقم (7) خلل التعظم المتعدد في اليد

رقم (8) خلل التعظم المتعدد في العمود الفقري

رقم (9) خلل التعظم المتعدد في عظام الورك