



مرض بيلة الفينيل كيتون غير الكلاسيك (Phenylketonuria)

تعريف المرض:

مرض بيلة الفينيل كيتون قد يكون نقص استقلابي خلقى نادر منذ الولادة. اضطراب الرئيسي فى هذا المرض قد يكون تراكم اسيد الامينى لبيلة الفينيل الانين فى سوائل الجسم و جهاز العصبى. تراكم و تجمع اسيد الامينى قد يكون بسبب عدم وجود انزيم المطلوب لتبديل الفينيل الانين الى التيروسين. تراكم و تجمع الغير طبيعى لاسيد الامينى فى جسم الطفل قد يكون امر خطير و يودى الى اندلاع اضطراب فى المخ و الجلد و البشرة. فى حال عدم علاج مرض ال PKU هذا الامر يودى الى التخلف العقلى الحاد و الاختلاج و مشاكل خلقية و اضطرابات نفسانية. حديثى الولادة المولودون من امهات مصابة بال PKU مع علاج ناقص من الممكن ان يكون لديهم مشاكل قلبيه صغر الراس و قلة الوزن فى زمن الحمل.

مرض بيلة الفينيل كيتون قد يكون اضطراب وراثى الذى يحدث اثر طفرة فى جين PAH و الذى يودى الى خفض مستوى فنيل الانين هيدروكسيلاز. هذا الامر يودى الى ازدياد فينيل الانين الموجود فى حمية الغذائية الى مستوى السمى. هذا الامر ذات الصلة او ينطوى على اى عملية انزيمية باقية. هذا المرض ينقسم على نوعين رئيسيين PKU الكلاسيكية و PKU الغير كلاسيكية. اكثر البلاد لديهم برامج الغرلة لحديثى الولادة لهذا المرض.

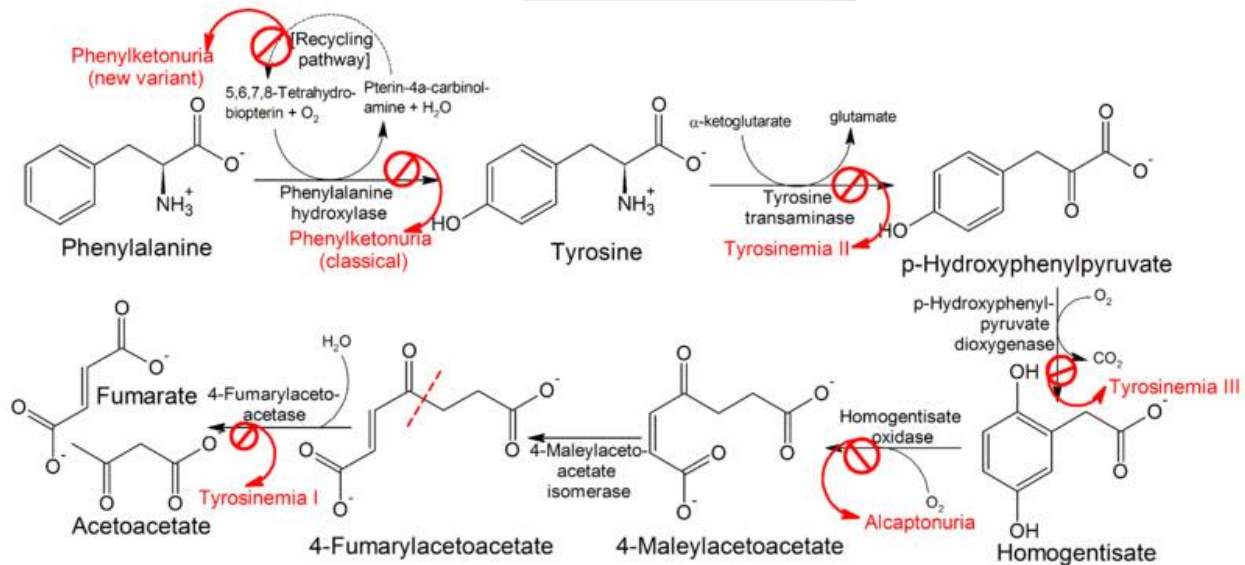
استقلاب الفينيل الانين:

فينيل الانين بعد دخوله الى البدن قد ينكسر عبر انزيم المسمى بفينيل الانين هيدروكسيلاز و يتحول الى التيروسين انزيم المساعد لهذا التفاعل قد يكون تتراهيدروبيوبترين BH₄. ثم التيروسين المكسور يتحول الى عدة مواد منها صبغة الشعر و البشرة و قد يدفع منه استقلابات النهائية من البدن. فاذا انزيم الفينيل الانين هيدروكسيلاز و الذى ينتج فى الكبد فحسب بسبب اضطرابات الجينية لم يوجد لهذا السبب فينيل الانين الداخلى الى البدن قد يتجمع فى انسجة مختلفة منها المخ و قد يسبب بتضررات عديده الى انسجة الدماغ. عندما يكون انزيم ال PAH طبيعى قد يحدث نوع نادر من ارتفاع الفينيل الانين اثر نقص فى التركيب الحيوى او اعادة التدوير العامل المساعد لتتراهيدروبيوبترين BH₄. BH₄ المسمى ببيوبترين لنشاط المناسب لانزيم ال PAH



ضروری و هذا الانزيم المساعد يمكن ان يستعمل كعلاج تكميلي. الذين يعانون من ارتفاع و ضخم الفينيل الانين من الممكن ان يكون لديهم نقص التيروسين (و الذي يحدث اثر الفينيل الانين عن طريق PAH هذه المرضى) لتصديق هذا النقص يجب ان يعالجوا بمساعدة التيروسين. نشاط ال دي هيدروبيوبترين اختزال لرجوع ال الكوينويد دي هيدروبيوبترين الى شكل تتراهيدروبيوبترين قد يكون ضروري و لازم و الذي في اكثر الحالات من التفاعلات في استقلاب اسيد الاميني قد يكون مهم. اشخاص المصابون بهذا النقص من الممكن ان ينتجوا بقدر الكفاية مستوى الفينيل الانين هيدروكسيلاز PAH. اما من حيث ان تتراهيدروبيوبترين قد يكون عامل النشاط ال PAH دي هيدروبيوبترين لاختزال الضعيف ينتج كل ال PAH الذي قادر على استعمال الفينيل الانين لانتاج التيروسين. العامل المساعد في انتاج ال L-DOPA من التيروسين و ه هيدروكسي L تريبتوفان من التريبتوفان و الذي لا بد ان يضاف كعلاج اضافة الى مكملات ال PKU الكلاسيكية. مستوى ال دوبامين يقدر على تحديد هذين النوعين. تتراهيدروبيوبترين اللازم لتبديل و تحويل فينيل الانين الى التيروسين و اللازم الى تبديل التيروسين L-DOPA عن طريق انزيم التيروسين هيدروكسيلاز.

L-DOPA قد يتحول الى الدوبامين. مستوى المنخفض للدوبامين يسبب بارتفاع مستوى البرولاكتين. في المقابل في ال PKU (دون اي دور ل ال دي هيدروبيوبترين) قد يكون مستوى البرولاكتين طبيعيا نسبيا.





سبب المرض:

هذا المرض قد يورث بشكل وراثي جسدی متحی aa و لابد ان كل النسختين للجين يلزم ان تحدث له طفرة لحدوث المرض. جين هذا المرض قد يقع على كروموسوم ال ۱۲ الاشرطة ال ۱,۱-۱۲q۲۲ عثر على اكثر من ۴۰۰ طفرات ممرضة في جين ال PAH هذه العينة قد تكون عدم التجانس الیلى. اذا كان الوالدين كلهم حاملى هذا الجين و يكونوا سالمين (عادة يزداد هذا الاحتمال عند زواج الاقارب) في ولادة كل اولادهم ۲۵% يحتمل ان يصابوا بفينيل كيتون. بالطبع ان اختبار هذا المرض قد يكون الاسهل و منخفض السعر. اكثر البلاد لديهم برنامج لغربلة حديثى الولادة لخفض هذا المرض. عموما يوصى للاشخاص قبل اتخاذ اى قرار للزواج يكونوا تحت الاستشارة الوراثية خاصة الاشخاص الذين لديهم سبق عائلى بالاصابة بالامراض الوراثية. كل PAH الذى يحدث اثر نقص ال BH۴ قد يكون بشكل وراثي جسدی متحی. انهم يشكلوا حوالى ۲% من الاشخاص مع مستوى العالی لفينيل الانين في اكثر المجتمعات. BH۴ ايضا له دور في السيروتين التركيب الحيوى اكسيد النيتريك. على الاقل عند ۲% من الاطفال الذين لديهم ارتفاع الفينيل الانين الدم نقص في انزيمات التى تودى الى حدوث او تجديد ال BH۴ عند هواء الاطفال في حال ان يتحكم على فينيل الانين الدم يستمر تقدم الصدمات الدماغية. BH۴ قد يكون عامل المساعد لانزيم الفينيل الانين هيدروكسيلاز و تربيتوفان هيدروكسيلاز و هيدروكسيلازات التيروزين و تربيتوفان لصنع الناقلات العصبية الدوبامين و السيروتونين. اربعة اضطرابات انزيمية التى تودى الى نقص هذا العامل المساعد قد عرفت. اكثر من ۵۰% من اضطراب ذات الصلة بنقص انزيم ۶-بيروويل نتراهدروبتيرين سنتتاز (۶-PTS) و نقص ال DHPR.

نقص التتراهدروبيوبتيرين قد تكون او من الممكن ان تحدث في اربعة جينات. انها تعرف ب HPABH۴A,

HPABH4B,HPABH4C,HPABH4D

علائم و اعراض المرض:

علائم هذا المرض قد تكون تشبه مرضى بيلة الفينيل كيتون الكلاسيكية مع هذا الفرق مع ان الحمية الغذائية المناسبة قد تراعى من قبل المصابين اما علائم هذه المرضى بعد ثلاثة اشهر قد تستمر (باستثناء نقص او



فقدان انزيم ال كاربينولامين دهيدراتاز الذى لم تكن لديه علائم سريرية.) هذا الامر قد يكون بسبب ان دهيدراتسيون يمكن ان ينجز بشكل غير انزيمى و بطيء.

تحديد السريري:

احدى الاساليب التحديدية لهذا المرض وصف ال BH4 للمرضى و الذى يعرف باختبار ال Loading test . فى هذا الاسلوب يوصف ال BH4 بشكل غذائى او داخل الوريد. فى المرضى المصابة بهذا الاضطراب فينيل الانين الدم حول 4 حتى 6 ساعة يصبح طبيعى. قد ينجز الاختبار فى ظروف قد تراعى الحمية الغذائية للطفل و فينيل الانين. يمكن العثور على هذا الاضطراب عن طريق مطالعة الجين المعنى. ارتفاع مستوى فينيل الانين فى الدم او الكيتونات للفينيل فى البول قد تستفاد لاغراض تحديدية. اما اكثر المرضى قد تحدد عن طريق الغريلة لحديثى الولادة.

تحديد الوراثة:

فى هذا المرض و بسبب وجود طفرات نقطية متنوعة بداية يتم تعيين و تحديد الطفرات عن طريق اسلوب ال ARMS PCR حتى يتعين التسلسل. فى التحديد بداية اشخاص الناقلة او الحاملة لجين هذا المرض و بعد تحديد الاولى من اسبوع الحادى عشر حتى الثالث عشر من الحمل قد تؤخذ عينة ال CVS من الجنين. بعد استخلاص ال DNA من عينة الجنين و بمساعدة تعيين التسلسل و استخدام اساليب الغير مباشرة ك VNTR,STR مع لحوظ انساب العائلة و نتائج الحاصلة من اختبارات الجزيئية قد يحدد فحص النهائى حول سلامة و صحة الجنين من هذا المرض.

العلاج:

الهدف من علاج هذا المرض خفض مقدار و مستوى فينيل الانين فى البدن للوقاية من التاخرات العقلية للطفل.

العلاج قد يكون باساليب متنوعة ايضا التاثيرات الطويلة لعلاج هذا المرض قد تكون مجهولة من ضمن اساليب العلاجية فى هذا المرض حمية الغذائية المقيدة فى فينيل الانين و ايضا وصف الناقلات العصبية



الحدیثة ٥ ال hydroxytryptophan, L-dopa اسلوب العلاجى الاخر قد يكون الحمیة الغذائىة المقیة فى فینیل الانین للدم و اذا وصفت مع الجرعة العالیة ٢٤h/٤٠-٢٠ mg/kg قد تعبر هذه المادة من حاجز الدم فى الدماغ و قد یمنع من تضررات و صدمات الدماغیة.

