الفصل الرابع والخمسون

أمراض الكبد الاستقلابية

Metabolic Liver Disease

نظرة عامة

(Background)

يتطلب النهج التشخيصي للطفل الذي يعاني من مرض كبدي استقلابي درجة كبيرة من الاستقصاء، وجود تاريخ مفصل، إجراء فحص بدني وإجراء فحوصات شاملة للدم والبول كما تعد عينة الكبد والجلد والعضلات ضرورية لتأكيد التشخيص.

العلامات الهامة في تاريخ المرض

- التاريخ العائلي الذي يشير إلى وجود حالة استقلابية أو إلى اضطراب جيني
- الوفيات المبكرة غير المفسرة في الأطفال حديثي الولادة، الموت داخل الرحم المتكرر.
- الأقارب.
- تأخر النمو أو الارتداد العصبي .
- تكرار القيء لسبب غير معروف.
- حالات الاعتلال الدماغي.

يوجد سبع علامات سريرية رئيسية في المريض الذي يعاني من مرض كبدي ذي أصل استقلابي :

- استسقاء حديثى الولادة.
- ركود صفراوي طفلي.
- فشل كبدي حاد.
- تضخم الكبد و/ أو تضخم الطحال.
- اكتشاف عن طريق الفحص اضطراب إنزيمات الكبد أو وجود كبد دهني وذلك عند إجراء تصوير بالموجات فوق الصوتية.
- فرط أمونيا الدم.
- ارتفاع حمض الدم (Acidosis).

الأعراض السريرية
(Clinical features)

توجد مجموعة متنوعة من العلامات والأعراض السريرية المرتبطة بشكل كبير باضطرابات استقلابية محددة والتي تؤثر على الكبد ومنها ما يلي :

- وجه غليض الملامح :
  - الداء الغنغليزيدوزيزGangliodosis .
  - داء عديد السكاريد المخاطي (MPS).
  - الداء السليدوزيز.
- تغيم القرنية :
  - داء عديد السكاريد المخاطي ١ ، ٤ ، ٦.
- ضخامة اللسان :

- الداء الغنغلزيدوزيز GM1 .

- الإسهال :
  - داء وولمان.
  - تليف كيسي.
  - اضطرابات الميتوكوندريا Mitochondria.
- تضخم العقد اللمفية :
  - داء وولمان.
  - داء غوشير .
- بقعة كرزية حمراء :
  - داء نيمانبيك.
  - الداء الغنغلزيدوزيز GM1 .
- جلد كولوديوني أو سمكي الشكل :
  - داء غوشير.
- رخاوة في العضلات وتشنجات :
  - خلل في دورة اليوريا.
  - نقص نازعة الهيدروجين أو تميم الإنزيم طويل السلسلة.
  - متلازمة البروتين السكري الذي يفتقر إلى الكربوهيدات من النوع ١أ و١ب.
  - اضطرابات متقدرية.
- رخاوة في العضلات :
  - نقص نازعة الهيدروجين أو تميم الإنزيم قصير السلسلة .

- اضطرابات ميتوكوندريا.

- اعتلال عضلة القلب الضخامية في الأطفال حديثي الولادة:
  - داء اختزان الغليكوجين (Glycogenn storage disease) ٢ و٤.
  - داء شحمي مخاطي لداء الغنغلزيدوزيز ٢.
- اضطراب توزيع الدهون:
  - متلازمة البروتين السكري الذي يفتقر إلى الكربوهيدات .
- قدم مرهقة/ قدمان متعرقتان:
  - فرط حمض غلوتاريك الدم.
  - وجود حمض الإيزوفاليريك بالدم.
- رائحة كريهة أو تشبه السمك أو الكرنب:
  - فرط تيروزين الدم (Tyrosinemia).

الفحوصات
(Investigations)

الفحوصات الأولية

الدم

- صورة دم شاملة، فحص اليوريا واالكهارل ووظائف الكبد.
- غاز الدم والكهارل.
- الغلوكوز والأمونيا وحمض اليوريك.
- اللاكتات والبيروفات (نسبة اللاكتات إلى البيروفات).
- الكيتونات.

البول

- الكيتونات.
- مواد مختزلة.
- حموضة البول.
- الأملاح، الكالسيوم، فسفات الخلل الوظيفي النبيبي.

فلم الدم

- كرات الدم البيضاء ذات الفجوات في فلم الدم.
- داء ولمان.
- داء غنغلزيدوزيز GM1 .
- الداء السياليدوزيز النوع ٢.
- داء نيمانبيك.
- داء اختزان الغليكوجين ٢.
- داء عديد السكاريد المخاطي (MPS) النوع ٤.

تحاليل الإنزيم الخاص بـــالمرض:

- داء وولمان.

- مستويات الليباز الحمضية في كرات الدم البيضاء أو الأرومات الليفية المستنبتة.

- داء غوشية:

- نشاط الغلوكوسيربروزيد- بيتا في كرات الدم البيضاء أو الأرومات الليفية المستنبتة أو المشيمة.

- داء السياليدوزيز من النوع ٢:

- نشاط النورامينيداز في كرات الدم البيضاء والأرومات الليفية.

- داء اختزان حمض السياليك الطفلي :
  - ارتفاع مستويات حمض السياليك .
- الداء الغانغليوزيدي (GM1)(Gangliosidosis) :
  - نقص حمض غلكتوسيديز- بيتا في كرات الدم البيضاء والأورومات الليفية المستنبتة.

الدليل الهستولوجي

- **عينة الجلد:**
  - داء أجسام فورا ، وخلايا اختزان الداء الغنغلزيدوزيزGM1
- نخاع العظم :
  - داء وولمان ، داء غوشير ، الداء السياليدوزيز من النوع ٢ ، داء نيمانبيك النوع C ، كثرة المنسجات الليمفاوية منسب البلعمة
- خزعة الكبد :
  - الحبيبات المقاومة للدياستاز/+PAS : نقص ألفا ١- أنتي تريبسين ، داء اختزان الغليكوجين (GSD) من النوع ٤ ، فقد فيبرينوجين الدم.
  - ترسب الحديد : داء ترسب الأصبغة الدموية الوليدي Neonatal (hemochromatosis) ، متلازمة زيلوجر.
  - التغييرات الدهنية : لا توجد نتائج محددة في الاضطرابات الاستقلابية
  - الخلايا التي تشبه النبات والغلِيكوجين ، مرض خزن الغليكوجين.
- النحاس :
  - داء ويلسون (Wilson's disease) ، التليف الكبدي الهندي في الطفولة وحالات السمية الأخرى المتعلقة بالنحاس.

علم الأشعة

- المشاش المرقط ، التغطية السمحاقية للعظام الطويلة والأضلاع :
  - داء السياليدوزيز من النوع ٢ ، GMI ، الداء الغنغلزيدوزيز .
- خلل التعظم المتعدد :
  - اضطراب تخزين البروتين السكري المتقدم.
- الغدد الكظرية المتكلسة :
  - داء وولمان.

المظاهر السريرية للاضطرابات الاستقلابية

(Clinical presentations of metabolic disorders)

الاستسقاء للمواليد (Neonatal ascites)

قد يكون الاستسقاء للمواليد علامة عرضية في الحالات التالية :

أدواء الاختزان

- داء وولمان: يحدث داء الاختزان في جسيمات الحالة المتنحية الصبغية الجسدية (AR) عن طريق نقص الليباز الحمضي وتراكم الإسترات الكوليسترولية وثلاثي الغليسريد في الخلايا المنسجة لمعظم الأعضاء الحشوية. بينما يعد الإسهال وسوء الامتصاص الدهني والتكلس الكظري من العلامات الأخرى البارزة.
- داء غوشير من النوع ٢ (داء الاعتلال العصبي الحاد): يحدث داء الاختزان في جسيمات الحالة المتنحية الصبغية الجسدية (AR) عن طريق نقص غلوكوزيداز- بيتا، والذي يؤدي إلى تراكم البلاعم المحملة بسيراميد الغلوكوزيل. وقد يظهر مع فرط نشاط الطحال والتضخم الكبير للكبد

والطحال وارتشاح نقي العظم والداء الهيكلي.

- الداء الغنغلزيدوزيز (Gangliosidosis) (GMI) : يتميز داء الاختزان في جسيمات الحالة المتنحية الصبغية الجسدية (AR) بالتراكم الكبير للداء الغانغليوزيدي GMI وقليل السكاريد وسلفات الكيراتين لعديد السكاريد المخاطي (ومشتقاتهم). توجد ثلاثة أنماط سريرية مصنفة وفقًا لسن العرض: النوع الطفلي واليافع والبالغ.
- داء عديد السكاريد المخاطي (Mucopolysaccharidosis) النوع ٧(SLY): الاضطراب المتنحي الصبغي الجسدي (AR) الذي يحدث نتيجة لنقص إنزيم بيتا غلوكورونيداز ووجود النمط الظاهري الجسدي المماثل لداء هيرلر مع خلل التعظم المتعدد ولكن مع وجود ذكاء عادي.
- الداء السياليدوزي من النوع ٢ : الاضطراب المتنحي الصبغي الجسدي (AR) الناتج عن نقص إنزيم ألفا نورامينيداز، والمصنف إلى أنماط خلقية وطفلية ويافعة.
- نقص أنزيم الفا- ١- المضاد للتربسين (انظر الفصل ٤٩)
- داء ترسب الأصبغة الدومية الوليدي: متلازمة يتم تحديدها عن طريق تعايش اعتلال الكبد الذي يبدأ قبل الولادة مع زيادة ترسيب الحديد في مواقع خارج الكبد ولكن مع بقاء المكونات الشبكية البطانية خالية من الحديد. عادة ما يكون اعتلال الكبد ظاهرًا عند الولادة أو بعد الولادة بفترة قليلة. وقد تكون خزعة الغشاء المخاطي للشفة السفلية داعماً للتشخيص. وتكون زراعة الكبد هي العلاج الأفضل. يتم إعطاء الأمهات الحوامل الذين رزقوا بأطفال مصابين يعطى لهم غلوبولين مناعي أسبوعيًا والذي يكون له نتائج مطمئنة.

- داء نيمانبيك من الأنواع أ، ب & ج:

- تنتج الأنواع أ & ب نتيجة لنقص نشاط السفينوغوميالیناز، أحد إنزيمات الجسيم الحالي المشفر بالجين ١١ ب١,١٥- ب٤,١٥. يتراكم السفينغوميالين في الجملة البلعمية الوحيدة.
- يتميز النوع C باضطراب في نقل الكولسترول، مما يؤدي إلى تراكم السفينغوميالين والكولسترول في اليحاليل واختزال ثانوي في نشاط السفنغومايليناز. وقد يعاني المريض من تضخم كبير في الكبد والطحال في الحالات الشديدة، بقعة كرزية حمراء عند إجراء فحص الشبكية، شلل حملقي فوق النواة عمودي في النوع C واضطراب عصبي فيما بعد خلال فترة الحياة في الأنواع B و A. من الممكن إقامة التشخيص على خلايا اختزان شفط نقي العظم وعلى الخزعة المستقيمية لخلايا اختزان الكتلة العصبية (النوع C).

الركود الصفراوي الطفلي (Cholestasis)

- نقص ألفا ١- أنتي تريبسين (انظر فصل ٤٩)
- الركود الصفراوي داخل الكبد العائلي المتطور (Progressive familial intrahepatic cholestasis) (PFIC) ١ و٢ و٣ (انظر فصل ٥١).
- التليف الكيسي (Cystic fibrosis) (انظر الفصول ٢١ و٢٢). يوجد فصلان حول التليف الكيسي (CF) أحدهما عام والآخر حول أمراض الكبد.
- داء ترسيب الحديد عند المواليد (انظر الفصل ٦٣، الفشل الكبدي الحاد (Liver failure))
- قصور الدرقية: قد يؤثرالثيروكسين على تدفق الصفراء كما يعد فرط بيليروبين

الدم اللامقترن (unconjugated hyperbilirubinaemia) المطول مع الركود الصفراوي (Cholestasis) من المظاهر الشائعة على قصور الدرقية. يوجد استجابة غير كاملة للفحص للهرمون المفرز لهرمون الدرقية لدى المرضى فتتحسن الأعراض خلال أسابيع قليلة من التكملة باستخدام ليفوثيروكسين.

- قصور النخامية (Hypopituitarism) الخلقي: يظهر عادة خلال الأسابيع الأولى القليلة من الحياة ويصاحبه علامات وجهية شاذة البنية (جبهة ناتئة، انخفاض قصبة "جسر" الأنف) قرب العينين ورجفة في العين وهذا يدل على وجود خلل تنسج الحاجز البصري وصغر في حجم العضو الذكري. قد يعاني المرضى من نقص سكر الدم وانخفاض الحرارة ونقص ضغط الدم وفرط الصفراء الدم المقترن (Conjugated hyperbilirubinaemia). تتضمن النتائج الكيميائية الحيوية انخفاض مستوى الكوتزون في الصباح الباكر واختبار السيناكتين القصير غير الطبيعي. ويوجد لدى المرضى استجابة أقل من العليا للهرمون المنبه لإفراز هرمون الغدة الدرقية. يتم العلاج باستخدام الهيدروكورتيزون والليفوثيروكسين عند اللزوم. قد يحتاج المرضى لتناول مكملات هرمون النمو بعد العام الأول. ويتم عادة الإبراء من الركود الصفراوي خلال ٦ أشهر من العلاج.
- الجلاكتوزيميا (عدم المقدرة على التعامل مع الجلاكتوز) (نقص إنزيم جلاكتوز ١- فوسفات يوريديل ترانسفيراز): الاضطراب المتنحي الصبغي الجسدي (AR) الموروث؛ قد يتقدم المريض وهو يعاني من تأخر في النمو، قيء، إسهال، بول حمضي، نبيبية كلوية، اعتلال خثري ونزف. قد يحدث تفاقم في داء اليرقان في الأطفال حديثي الولادة بعد تناول اللاكتوز. قد يكون التليف

الكبدي واضحًا عند الولادة، مع وجود وذمة دماغية وإعتام في عدسة العين؛ ويظهر المرضى ميلهم للإصابة بتعفن الدم سلبي الغرام. يتم التدبير العلاجي باستثناء اللاكتوز من الوجبة الغذائية، والتي عادة ما تكون عبارة عن وصفة طبية قائمة على الصويا مع إعطاء مكملات غذائية مناسبة باستخدام الكالسيوم.

- وجود الفركتوز في الدم (نقص ١- ٦ ثنائي فسفات الفركتوز): عادة ما يتجلي المرض قبل مرور ستة أشهر من العمر مع وجود كبد متضخم دهني، نقص شد العضلات، نقص شديد في سكر الدم الكيتوني وفرط التهوية مع وجود حماض استقلابي شديد. من الممكن استخدام كافة الوجبات الطبية الخاصة بالأطفال (باستثناء الغلاكتومين ١٩ والأيزومل)، وكافة الأطعمة (باستثناء البدياشور). ويتمثل الهدف الرئيسي في التخلص من كافة مصادر الفراكتوز (سكر الفاكهة) من وجباتهم الغذائية، ولكن يمكن تناول من ١ جرام إلى ٢ جرام يوميًا. ويلزم التكملة الغذائية لفيتامين C وحمض الفوليك والألياف وذلك نتيجة لقيود النظام الغذائي.
- فرط تيروزين الدم (Tyrosinemia) من النوع ١: يحدث الاضطراب المتنحي الصبغي الجسدي (AR) نتيجة لنقص حمض اسيتو اسيتاتت هيدرولاز، آخر إنزيم في تدرج حمض التيروزين. وقد يظهر أيضًا كفشل كبدي حاد مع انخفاض سكر الدم والاعتلال الخثري (Coagulopathy) وزيادة في بروتين ألفا الجنيني وحدوث أزمة بيرفيرية وحماض نبيبي كلوي وتأخر في النمو ونادرًا ما يظهر مع اعتلال عضلة القلب المتضخمة. يتم إجراء التشخيص بواسطة ارتفاع تيروزين الدم وفرط ميثيونين الدم وارتفاع سكسنيل استون البولي وحمض

أمينوليفولينات- ٨. ارتفاع حدوث سرطان الكبد. يتم تقييد تناول البروتين في الوجبات الغذائية (بنسبة ١ جرام/كيلوجرام يوميًا) للحفاظ على مستويات التيروزين والفنيل ألانين ضمن النطاق الصحيح. ضمان تناول الأحماض الأمينية الأخرى اللازمة بشكل مناسب (خليط بروتيني استقلابي خاص). وإعطاء ٢(٢- نترو- ٤- تريفلوروميثيلبينزول) ٢- ١- ٣ سيكلوهيكانيديون (NTBC) مما يؤدى إلى إحداث تغير كبير في نتيجة فرط تيروزين الدم (Tyrosinemia).

- داء نيمان بيك (Niemann-Pick disease) من النوع A، B & C (انظر الصفحة ٥٦٧).
- داء اختزان الغليكوجين من النوع١ :
  - يظهر المرضى خلال فترة الطفولة بوجه يشبه الدمية، أرداف سمينة، بطن ناتئة، تضخم كبير في الكبد وانخفاض سكر الدم والحماض الاستقلابي (Metabolic Acidosis) واعتلال خثري وتأخر في النمو؛ كما أنه يوجد أيضًا ارتفاع في نسبة الكولسترول وثلاثي الغليسريد وإنزيمات الكبد وحمض اليوريك.
  - كلى متضخمة وفرط الترشيح الكبيبي بروتين بالبول وتكلس كلوي؛ كما أن هناك خطر تطور ورم غدوي كبدي.
  - إرشادات التدبير العلاجي العامة (انظر صـ ٥٨٠) بالإضافة إلى أن التغذية الأنفية المعدية المستمرة طوال الليل تعد ضرورية في داء اختزان الغليكوجين (GSD) من الأنواع ١ و ٣ ويتم مواصلته حتى يصل

الطفل لمرحلة البلوغ أو حتى يثبت الطفل على دقيق الذرة النشوي غير المطهو (UCCS).

يلزم إعطاء دقيق الذرة النشوء غير المطهو بأسرع وقت ممكن لتحسين الامتثال.

- داء اختزان الغليكوجين من النوع ٣ (نقص إنزيم مشذب):

- يتجلى عادةً في العام الأول من الحياة مع تضخم كبير في الكبد واضطرابات في اختبار وظيفة الكبد وارتفاع الإنزيم العضلي وفرط حمض يوريك الدم. ويظهر أيضًا ضعف مُترقٍّ في العضل وفشل قلبي وانخفاض في سكر الدم. وهناك خطر من الإصابة بورم غدي كبدي في ٢٥٪ من المرضى.
- شذوذ في داء اختزان الغليكوجين أو مخطط كهربية العضل في معظم المرضى.

- داء اختزان الغليكوجين من النوع ٤ (نقص ناقلة ١،٤ غلوكان - ٦ غلوكوسيل): يظهر الاضطراب المتنحي الصبغي الجسدي (AR) مع موية الجنين وضخامة الكبد وتأخر النمو والتليف الكبدي وفشل القلب وضعف في عضلات الهيكل والحماض الاستقلابي (Metabolic Acidosis) وارتفاع نسبة الكولسترول الدهون الثلاثيه. وقد تم تأكيد التشخيص عن طريق نقص الإنزيم المفرع في الكريات البيضاء والأورمات الليفية المستنبتة. وقد تم إجراء زراعة الكبد ولكن يظل التكهن العصبي لمردود العلاج غير واضح.
- داء اختزان الغليكوجين من النوع ٦ (نقص الفسفوريلاز الكبدي): يعاني المرضى من تضخم في الكبد وتأخر النمو ونقص معتدل في سكر الدم. ولا يشيع التقدم للإصابة بتليف كبدي.

- داء وولمان انظر صفحة ٥٦٦.
- داء غوشيه انظر صفحة ٥٦٦.
- أمراض البيروكسيسومال: يتم التشخيص عن طريق إجراء دراسات على الأرومة الليفية الجلدية وتحليل سلاسل الأحماض الدهنية الطويلة في البلازما وحمض الفيتانيك وبيبيسولات- ل، ووسائط الحمض الصفراوي بواسطة الاستشراب الغازي/والقياس الطيفي للكتلة.
- *متلازمة زيلويجر:* يتميز الاضطراب المتنحي الصبغي الجسدي (AR) الموروث باتساع اليافوخ الأمامي وجبهة ناتئة ومنخر مقلوب وانخفاض جسر الأنف وثنيات فوق موقية ونثرة مستقيمة وانحراف الأصابع ونقص التوتر وفقد المنعكسات وتخلف عقلي ونوبات مرضية. يتضمن اكتناف الكبد تضخم الكبد واليرقان والتليف الكبدي في النهاية. يبلغ متوسط عمر الوفاة خمسة أشهر.
- حثل الكظر وبيضاء الدماغ الوليدي (Neonatal adrenoleucodystrophy): عبارة عن اضطراب موروث مرتبط بإكس يصاحبه علامات شاذة البنية وصمم وتأخر نمائي ونقص قوة العضلات ونوبات تشنجات وتضخم واضح في الكبد. يكون معدل النجاة أكبر منه في متلازمة زيلويجر.
- داء ريفسام الطفلي: عبارة عن اضطراب مُتنحٍّ صبغي جسدي ذي صورة سريرية أكثر لطفا منه في متلازمة زيلويجر مع صمم حسي عصبي واعتلال الشبكية الصباغي (كمنة ليبر الخلقية). كما ذكر وجود تضخم في الكبد وحصى المرارة الصفراوية.
- فرط أوكسالات البول (Hyperoxaluria) الأولي من النوع ١ : يعد النوع التالي لنقص إنزيم ناقلة أمين الألانين- غلايوكيلات، والذي يتسم بالإفراز

المستمر المرتفع بالأوكسلات البولي وتحصي بولي مترقي للأوكسلات المزدود والكلاس الكلوي. هذا ولا تتجلى علامات قحفية وجهية مميزة. وتعد زراعة الكبد هي العلاج المختار مع زراعة الكلى في المرحلة الأخيرة في المرضى الذين يعانون من مرض كلوي في مرحلته الأخيرة.

- عدم القدرة على تصنيع الأحماض الكبدية
- يظهر مع الركود الصفراوي، عادة خلال الأسبوع الأول من الحياة، ومع كساح الأطفال والحكة الجلدية فيما بعد في مرحلة الحياة. تكون نسبة ناقلة الغاما- غلوتاميل(gGT) في المصل طبيعية. يتم تشخيصه بواسطة القياس الطيفي للأحماض الكبدية للبول والصفراء والقياس الطيفي لكتلة تأين القصف بالذرات السريعة (FAB-MS) والاستشراب الغازي- السائلي. وعند إجراء خزعة كبد يكون هناك تحول في الخلايا العملاقة مع تكاثر القناة الصفراوية مع تقدم الحشو النفيقي حتى يصل إلى تليف. تتم التكملة الغذائية باستخدام حمض الكوليك و/أو حمض يوروسودي كوليك؛ وقد يحتاج المرضى لزراعة كبد.
- كثرة المنسجات الليمفاوية البلعمية: يوجد شكل فردي وعائلي من الاضطراب المتنحي الصبغي الجسدي والذي يظهر في مختلف الأعمار. ويصاحبه فيروس إيبشتاين- بار. وقد يظهر مع الإصابة بالحمى، تضخم الكبد والطحال (Hepatosplenomegaly)، اليرقان، تضخم العقد اللمفية، الاعتلال الدماغي، النوبات المرضية وطفح جلدي بقعي حطاطي. وبذلك يوجد فرط الدهون الثلاثيه الدم ونقص فبرينوجين الدم، ويتم إقامة التشخيص بواسطة بلعمة الكريات الحمر المنسجة الواضحة في بزل (أخذ عينة) نخاع العظم. يتضمن

العلاج غلوبولين مناعي وديكساميتازون والمعالجة بالمواد الكيميائية؛ ويكون التكهن المرضي لمردود العلاج سيئاً بشكل عام.

احماض الدم العضوي (Organic acidemias)

نقص إنزيم بيتا–غلوكوزيداز

- يظهر مع فرط نشاط الطحال وتضخم الكبد والطحال (Hepatosplenomegaly) بشكل كبير وارتشاح نخاع العظم وأمراض العظام. ويعد اليهود الأشكناز من الفئة التي لديها استعداد للإصابة بالمرض (النوع ١) كما أنه يوجد أيضًا داء الاختزان العصبي الحشوي المترقي (النوع ٣، ٢).
- يتم التدبير العلاجي عن طريق العلاج باستبدال الإنزيم ومعالجة الأعراض وزرع نخاع العظم الخلفي واستئصال الطحال الانتقائي.

احماض الدم الميثيلم الونيكي

- يظهر حماض كيتوني استقلابي انتيابي مع الخلل الأكثر شدة في الأسبوع الأول من الحياة؛ حيث يظهر فرط أمونيا الدم (Hyperammonemia) في ما يصل إلى ٨٠٪ من المرضى وانخفاض سكر الدم في ٤٠٪ من المرضى. من الممكن أن يصاحب هذه النوبات قلة العدلات وقلة الصفيحات. وقد يتطور لدى بعض المرضى اضطراب شديد خارج الهرمي.
- ارتفاع مستويات غليسين البلازما وارتفاع نسب ميثيل مالونيت في البلازما والبول. يصاحب المستوى المنخفض الخالي من الكارنيتين نسبة كبيرة من مستويات السيلكارنيتاين قصير السلسلة.

احمضاض الدم البروبيونيكي

- يأتي المرضى وهم يعانون من حماض كيتوني استقلابي انتيابي. وفي فترة الولادة الحديثة قد تحاكي مستويات الأمونيا اختلالات دورة مركب اليوريا ؛ وقد يصحب النوبات قلة العدلات وقلة الصفيحات.
- الفحوصات: ارتفاع نسب غليسين البلازما وحمض البروبيونيك وميثيل السترات. يصاحب المستويات المنخفضة الخالية من الكارنيتين نسبة كبيرة من مستويات السيلكارنيتاين قصير السلسلة ؛ الكبد الدهنية.

احمضاض الدم الإيزوفاليريكي (Isovaleric academia)

- تتفاقم نوبات الحماض الكيتوني الاستقلابي (Metabolic Acidosis) المتكررة إلى غيبوبة ، حيث يتجلى المرض في ٥٠٪ من المرضى عند بلوغ ٣ أيام إلى ١٤ يومًا من العمر. وتكون هناك رائحة مميزة لقدم تفوح منها رائحة العرق خلال هذه النوبات من العرق والبول والدم واللعاب. ويكون هناك رفض لتناول الطعام ؛ قد يصاحبه تساقط للشعر ؛ وقد يتطور لدى بعض المرضى خلال هذه النوبات الخطيرة التهاب البنكرياس .
- الفحوصات: قد يكون هناك فرط في سكر الدم أو انخفاض في سكر الدم أو قلة العدلات أو اعتلال الصفيحات أو قلة الكريات الشاملة (في الدم) مع ارتفاع في مادة الأيزوفاليريجلاسين البولية وذلك خلال إحدى النوبات المرضية الحادة.

الفشل الكبدي الحاد (Acute liver failure)

يوضح الجدول (٥٤.١) المظاهر السريرية والاختبارات التشخيصية للحالات التي تظهر كفشل كبدي حا د.

الجدول رقم (٥٤,١). المظاهر السريرية والاختبارات التشخيصية للحالات الاستقلابية التي تظهر كفشل كبدي حاد

التشخيص	الاعتلال الخثري	الاعتلال الدماغي	الاعتلال الأنبوبي	اليرقان	السن	العلامات	الاختبارات التشخيصية
أكسدة الأحماض الدهنية	+	+	±	−	أصغر من ١٠ سنوات	↓كيتونات	
متلازمة زيلويجر	+	+		+	٠–٣ سنوات	نقص قوة العضلات ذو العلامات شاذة البنية	سلسلة الأحماض الدهنية الطويلة جدًا (VLCFA)
متلازمة البروتين السكري الذي يفتقر إلى الكربوهيدات من النوع ١أ	+	±		±	٠–١ سنة	نقص قوة العضلات ذو العلامات شاذة البنية	نقص الموتاز الفوسفومونوز
متلازمة البروتين السكري الذي يفتقر للكربوهيدات ١ من النوع ب	+	+		+	أي سن	قيء دوري اعتلال معوي مفقد للبروتين	نقص مصاوغة فوسفومونوز آيسوماريز

تابع الجدول رقم (٥٤,١).

التشخيص	الاعتلال الخثري	الاعتلال الدماغي	الاعتلال الأنبوبي	اليرقان	السن	العلامات	الاختبارات التشخيصية
داء ترسيب الحديد عن المواليد	+++	+	−	+++	٠ − ٢ أسبوع	فقدان حلوي كبدي	عينة فموية لبروتين الفيريتين
داء الكبد النحاسي (Wilson's disease)	+	±	+	++	أكبر من خمس سنوات	حلقات كايزر− فلايشر (على القرنية)	الدراسات الخاصة بالنحاس
اضطرابات الجسيم الحال	+	±	−	+	٠−٤ أسابيع	الحبن	بزل نقي العظم (BMA) إنزيم كريات الدم البيضاء (WBC)
عدم القدرة على تصنيع الأحماض الكبدية	++	±	−	+	أكبر من شهرين	كساح الأطفال الإسهال الدهني	تحليل الحمض الصفراوي في البول

تضخم الكبد والطحال

قد تظهر الاضطرابات الاستقلابية التالية على شكل تضخم الكبد والطحال:

- داء وولمان (Wolman's disease) صفحة ٥٦٦.
- داء غوشير صفحة ٥٦٦.
- داء عديد السكاريد المخاطي (MPS) النوع ٧ صفحة ٥٦٦ .
- الداء الغانغليوزيدي (Gangliosidosis) صفحة ٥٦٧.

- الدء السياليدوزي من النوع ٢(داء شحمي مخاطي) صفحة ٥٦٧
- كثرة المنسجات الليمفاوية البلعمية صفحة ٥٦٧ .

إنزيمات الكبد غير الطبيعية العرضية

يجب إجراء مزيد من الفحوصات على الاضطراب العرضي لإنزيمات الكبد الناقلة للأمين لاستثناء اضطرابات الكبد الاستقلابية. ومن المهم قياس كينيز الكرياتين لاستثناء العضل كمصدر من مصادر ارتفاع ناقلات الأمين. ومع ذلك يعد ارتفاع ناقلة الغاما- غلوتاميل(gGT) والبيليروبين المقترن نوعياً في باثولوجيا الكبد. ومن الحالات المميزة بشكل عام في هذه الطريقة داء ويلسون (Wilson's disease) وداء الكبد الدهني (Fatty liver disease) الطفلي وخلل أكسدة الحمض الدهني (Fatty acid oxidation defect) واعتلالات الميتوكوندريا. ويوصى بإجراء الفحوصات الخاصة بالمرض والملائمة للسن.

فرط أمونيا الدم

عادة ما تظهر عيوب دورة اليوريا خلال اليوم الأول من الحياة مع تهيج وقلة التغذية، القيء، الخمول، فشل التنفس مما يؤدي إلى نقص قوة العضلات وإلى حدوث نوبات تشنجات وغيبوبة. توجد خمسة عيوب إنزيمية تؤثر على الكبد، كافة الاضطرابات المتنحية الصبغية الجسدية الموروثة ما عدا نقص إنزيم ناقلة كربوكسيل الأورنيثين (OTC) المرتبط بإكس. بينما يعد إنزيم مخلقة فسفات الكربامايل، مخلقة حمض الأرجينينوسكسينيك، لياز الأرجينينوسكسينيك والأرجيناز هي الإنزيمات الأربعة الأخرى المؤثرة. تظهر كافة الإنزيمات مع ارتفاع مستويات الأمونيا وغياب الحماض والكيتونات وتأتي بعد اليوم الأول من الحياة. يحدث التدبير العلاجي في الحالات المشتبه فيها باستخدام التنقية الدموية خلال ساعات قليلة بعد الولادة وعن

طريق تناول وجبات غذائية محدودة البروتين. قد تكون زراعة الكبد من التدابير العلاجية الفعالة ولكن يصاحبها ارتفاع معدل الوفيات والحالات المرضية. هذا وتوجد نتائج عصبية سيئة بمجرد أن يعاني المرضى من غيبوبة بسبب فرط أمونيا الدم.

حموضة الدم وفرط كيتون الجسم (Acidosis and ketosis)

احمضاض الدم العضوي (Organic acidemias) (شاهد الركود الصفراوى الطفلى ص ٥٦٨):

- احمضاض الدم البروبيونيكي.
- احمضاض الدم الميثيل مالونيكي.
- احمضاض الدم الإيزوفاليريكي.
- فرط حمض غلوتاريك الدم.

عيوب أكسدة الحمض الدهني

نقص نازعة هيدروجين تميم إنزيم الأَسيتيلأ A متوسط السلسلة.

- تتضمن علامات العرض متلازمة راي أو متلازمة الموت المفاجئ للطفل (SID)، والتي تحدث عادة خلال العامين الأولى من الحياة، مع نقص سكر الدم (Hypoglycemia) الذي يصاحبه نقص كيتون الدم الثانوي للغذاء السيئ عبر الفم. ومن المحتمل حدوث تضخم طفيف في الكبد.

قد ترتفع مستويات الأمونيا وإنزيمات الكبد. وقد ترتفع مستويات هيكسانو غليسين — ن ٣ فينيل البروبيونيل وغليسين، سوبريل وغليسين وحمض ثنائي الكربوكسيليسي٦- ١٢ خلال النوبات المرضية في البول. كما تعكس صور السيلكارنيتاين زيادة ثيوأسترات الإنزيم A المساعد للحمض الدهني متوسط السلسلة.

نقص نازعة هيدروجين تميم إنزيم الأَسيتيلأ A قصير السلسلة

- قد يعاني المريض في مرحلة حديثى الولادة من تبدل في حالات الوعي وفرط قوة العضلات العضلية وحماض استقلابي. تظهر فيما بعد في فترة الحياة علامات تأخر النمو وضعف العضلات.
- يحدث ترسب دهني في العضلات ونسيج الكبد. تنخفض نسبة الكارنيتين في العضل كما تنخفض مستويات الكارنيتين بشكل طبيعي في البلازما. ترتفع مستويات كارنيتين الأسيل قصير السلسلة. ترتفع نسبة مالونات الإيثيل بشكل كبير في البول وكذلك حمض مالونيك الإيثيل وحمض مثيل السوسينيك وغليسين البوتيريل وكارنيتين البوتيريل.

نقص نازعة هيدروجين تميم إنزيم الأَسيتيلأ A طويل السلسلة

- تحدث متلازمة راي أو متلازمة الموت المفاجئ للطفل (SID) مع نقص سكر الدم (Hypoglycemia) الذي يصاحبه نقص كيتون الدم وضخامة الكبد وتضخم القلب ونقص قوة العضلات خلال الستة أشهر الأول من الحياة مع حدوث تشنجات عضلية.
- يتم تشخيصه بواسطة صورة استايل كرنتين في البلازما والدراسات التي يتم إجراؤها على بقع الدم والأرومة الليفية الجلدية.

احمضاض الدم الغلوتاريكي ٢

- يظهر مع نقص سكر الدم (Hypoglycemia) غير الكيتيوني والحماض (Acidosis). كما يصاحبه ترسب الدهون في الكبد والظهارة النبيبية الكلوية وعضلة القلب. توجد ثلاثة أنواع وفقًا لزمن العرض: بداية وليدية مع الشذوذ الخلقي أو البدء المعتدل أو المتأخر.

التدبير العلاجي العام
(General management)

تجنب الحالات التقويضية

- قد يكون تجنب الصيام لأنه قد يكون مميتاً.
- نظام الغذاء الصارم (الوجبات الغذائية الموصوفة ، المؤقتة).
- يجب أن يحصل كل مريض على خطة غذائية فردية.

الاكتشاف المبكر للحالات التقويضية

- يعد القيء عرضاً إنذارياً ؛ وقد يلزم استبدال الفاقد من السوائل أو تناول نظام غذائي خاص بالحالات الطارئة.
- تقييم الطفل الذي تظهر منه رائحة غريبة (؟ مقيضات).

اكتشاف فقدان السيطرة الاستقلابية .

قد يصاحبه أي من الحالات التالية :

- سلوك شاذ غير مفسر.
- فرط سكر الدم أو انخفاض سكر الدم.

- يلزم إجراء اختبار لجلوكوز الدم خاصة عند العرض الأول حتى يتم تثبيت المريض على نظام غذائي منتظم.

- حماض استقلابي.
- اعتلال دماغي كبدي.
- وذمة دماغية.
- دراسات التخثر الشاذ والنزف التالي.
- النوبات المرضية.
- فرط أمونيا الدم.

- الجفاف وخلل الكهارل الحاد.
- اضطراب النظم القلبية.
- فقدان التحكم في درجة الحرارة.
- انخفاض التنفس.
- الخلل الكلوي.
- قلة الكريات الشاملة .
- تأذي عضلة القلب.

التدبير العلاجي الخاص بالمرض الحاد واسترداد السيطرة الأيضية

- المراقبة الدقيقة لداء السل (TBR) والرصاص (PB) وتشبع الأكسجين
- فحص سكر الدم بانتظام.
- قد يحتاج بعض المرضى لإجراء ملاحظات خاصة بالجهاز العصبي .

النظام الغذائي الخاص بحالات الطوارئ.

- يتألف هذا النظام من شراب يحتوي على نسبة عالية من الطاقة وخال من البروتين و الدهون حيث يجب تقديمه بشكل متكرر بكميات صغيرة إما عن طريق الفم أو عبر أنبوب أنفي معدي.
- من الممكن استخدام مواد يرتفع فيها تركيز الكربوهيدرات للحصول على الطاقة (مثل الماكسيجول Maxijul) ولكن البديل الأكثر تحملاً يمكن استخدامه (مثل اليوكازيد Lucazade).
- إذا لم يستطع الطفل تحمل النظام الغذائي الفموي أو كان يعاني من حماض كيتوني مستمر فسيتطلب تناول ١٠٪ من الجلوكوز عن طريق الوريد أويتم إعطاؤه جلوكوز بنسبة تركيز أعلى.

- لا يجب منع المرضى الذين يعانون من اضطرابات في استقلاب البروتين لفترة طويلة حيث قد يتسبب ذلك في تحرر داخلي للبروتين.
- ينصح العمل بالقرب من أخصائي تغذية مختص في هذا المجال.

حالة انخفاض سكر الدم الحاد

- يعد العلاج السريع ضرورياً لتجنب حدوث تلف عصبي تالٍ.
- أولاً في الأطفال الذين لديهم قدرة على الإدراك، الذين يتم إعطاؤهم الجلوكوز بنسبة ١٠ إلى ٢٠جرام عن طريق الفم في شكل سائل (الكلوكوجيل، الحليب، إلخ). قد يلزم تكرار ذلك بعد مرور ١٠ دقائق إلى ١٥ دقيقة.
- قد يتم بشكل بديل إعطاء ٥ ملليجرام/كجم من الجلوكوز عن طريق الوريد بنسبة ١٠٪ (٥٠٠ ملليجرام/كجم من الجلوكوز) عن طريق الوريد يليه الغسيل بماء مالح حيث تعد عملية التحضير مثيرة وقد تتسبب في حدوث جرح تسريبي أو خثر وريدي.
- تحتاج حالة نقص سكر الدم (Hypoglycemia) التي لا تستجيب للمقاييس المذكورة أعلاه أو نقص سكر الدم الذي يتسبب في فقدان الوعي أو إلى نوبات مرضية إلى تناول الغلوكاغون عن طريق العضل أو الوريد.
- لا يجب أن تؤدي الاستجابة للغلوكاغون إلى إثارة الشكل في الإصابة بداء اختزان الغليكوجين (Glycogenn storage disease) من النوع ١ أو ٦ أو ١٠ أو ١١ أو إلى خلل تأكسد الحمض الدهني.

التدبير العلاجي للأنظمة الأخرى

- يوصى بالمراقبة الباضعة للمريض الذي لا يتمتع بصحة جيدة بالفعل.

- قد تتطور حالة المرضى لتصل إلى الحاجة إلى أكسجين وقد يحتاج بعضهم أيضًا إلى تنبيب أو تهوية.
- قد يلزم إجراء ديالصفاقي أو ترشيح الدم أو تبادل نقل الدم لإزالة المستقلبات الضارة واستعادة الإرقاء.