

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 حديثي 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 الغنغليدوزيز (Gangliodosis).
- داء عديد السكاريد المخاطي (MPS).
- الداء السليدوزيز.
- تغيم القرنية :
- داء عديد السكاريد المخاطي ١ ، ٤ ، ٦.
- ضخامة اللسان :

- الداء الغنغليزيدوزين GM1 .
- الإسهال :
- داء وولمان.
- تليف كبدي.
- اضطرابات الميتوكوندريا Mitochondria.
- تضخم العقد اللمفية :
- داء وولمان.
- داء غوشير .
- بقعة كرزية حمراء :
- داء نيمانبيك.
- الداء الغنغليزيدوزين GM1 .
- جلد كولوديني 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 الكربوهيدرات من النوع ١أ
- و ١ب.
- اضطرابات متقدريّة.
- رخاوة في العضلات :
- نقص نازعة الهيدروجين أو تميم الإنزيم قصير السلسلة .

- اضطرابات ميتوكوندريا.
- اعتلال عضلة القلب الضخامية في الأطفال حديثي الولادة :
- داء اختزان الغليكوجين (Glycogen storage disease) ٢ و ٤.
- داء شحمي مخاطي لداء الغنغلزيدوزين ٢.
- اضطراب توزيع الدهون :
- متلازمة البروتين السكري الذي يفتقر إلى الكربوهيدرات .
- قدم مرهقة / قدمان متعرجتان :
- فرط حمض غلوتاريك الدم.
- وجود حمض الإيزوفاليريك بالدم.
- رائحة كريهة أو تشبه السمك أو الكرب :
- فرط تيروزين الدم (Tyrosinemia).

الفحوصات

(Investigations)

الفحوصات الأولية

الدم

- صورة دم شاملة ، فحص اليوريا والكهارل 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 النسيبي.

فلم الدم

- كرات الدم البيضاء ذات الفجوات في فلم الدم.
- داء ولمان.
- داء غنغلزیدوزیز GM1 .
- الداء السيالیدوزیز النوع ٢.
- داء نيمانیک.
- داء اختزان الغليکوجين ٢.
- داء عديد السكاريد المخاطي (MPS) النوع ٤.

تحاليل الإنزيم الخاص بالمرض:

- داء ولمان.
- مستويات الليياز الحمضية في كرات الدم البيضاء أو الأرومات الليفية المستنبتة.
- داء غوشية :
- نشاط الغلوكوسیریبروزید - بيتا في كرات الدم البيضاء أو الأرومات الليفية المستنبتة أو المشيمة.
- داء السيالیدوزیز من النوع ٢ :
- نشاط النورامينیداز 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 والأرومات الليفية المستتبّة.
- الدليل الهستولوجي
- عينة الجلد :
- داء أجسام فورا ، وخلايا اختزان الداء الغنغلزيدوزيز GM1
- 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 تريسين ، داء اختزان الغليكوجين (GSD) من النوع ٤ ، فقد فيرينوجين 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 والغليكوجين ، 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 السياليدوزين من النوع ٢ ، GMI ، الداء الغنغليدوزين .
- 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 الليياز 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 الغنغلزيدوزين (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 وفقاً 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 السياليديوزي من النوع ٢ : الاضطراب المتنحي الصبغي الجسدي (AR) الناتج عن نقص إنزيم ألفا نورامينيداز ، والمصنف إلى أنماط خلقية وطفلية ويافعة.
- نقص أنزيم ألفا - ١ - المضاد للترسين (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 ظاهراً 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 أسبوعياً والذي يكون له نتائج مطمئنة.

- داء نيمانبيك من الأنواع أ، ب & ج :

- تنتج الأنواع أ & ب نتيجة لنقص نشاط السفينوغومياليناز، أحد إنزيمات الجسيم الحالي المشفر بالجين ١١ ب ١،١٥ - ب ٤،١٥. يتراكم السفينوغوميالين في الجملة البلعية الوحيدة.

- يتميز النوع C باضطراب في نقل الكولسترول، مما يؤدي إلى تراكم السفينوغوميالين والكولسترول في اليحاليل واختزال ثانوي في نشاط السفنغومياليناز. وقد يعاني المريض من تضخم كبير في الكبد والطحال في الحالات الشديدة، بقعة كرزية حمراء عند إجراء فحص الشبكية، شلل حلقوي 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 شفت نقي العظم وعلى الخزعة المستقيمية لخلايا اختزان الكتلة العصبية (النوع C).

الركود الصفراوي الطفلي (Cholestasis)

- نقص ألفا ١ - أنتي تريسين (انظر فصل ٤٩)
- الركود الصفراوي داخل الكبد العائلي المتطور (Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) ١ و ٢ و ٣ (انظر فصل ٥١).
- التليف الكيسي (Cystic fibrosis) (انظر الفصول ٢١ و ٢٢). 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 يؤثر الثيروكسين 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 قصبـة "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 وفقر 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، نبسية كلوية، اعتلال خثري ونزف. قد يحدث تفاقم في داء اليرقان في الأطفال حديثي الولادة بعد تناول اللاكتوز. قد يكون التليف

الكبدية واضحاً عند الولادة، مع وجود وذمة دماغية وإعتام في عدسة العين؛ ويظهر المرضى ميلهم للإصابة بتعفن الدم سلبى 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 يتجلى 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 الفركتوز (سكر الفاكهة) من وجباتهم الغذائية، ولكن يمكن تناول من ١ جرام إلى ٢ جرام يومياً. 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 اسيتواسيتات هيدرولاز، آخر إنزيم في تدرج حمض التيروزين. وقد يظهر أيضاً كفشل كبدي حاد مع انخفاض سكر الدم والاعتلال الحثري (Coagulopathy) وزيادة في بروتين ألفا الجنيني وحدوث أزمة بيرفيرية وحماض نيبيي كلوي وتأخر في النمو ونادراً ما يظهر مع اعتلال عضلة القلب المتضخمة. يتم إجراء التشخيص بواسطة ارتفاع تيروزين الدم وفرط ميثيونين الدم وارتفاع سكسينيل استون البولي وحمض

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

- داء نيمان بيك (Niemann-Pick disease) من النوع A ، C & B (انظر الصفحة ٥٦٧).

- داء اختزان الغليكوجين من النوع ١ :

- يظهر المرضى خلال فترة الطفولة بوجه يشبه الدمية ، أرداف سمينة ، بطن ناتئة ، تضخم كبير في الكبد وانخفاض سكر الدم والحمض الاستقلابي (Metabolic Acidosis) واعتلال خكري وتأخر في النمو؛ كما أنه يوجد أيضًا ارتفاع في نسبة الكوليسترول 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 ص 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 النشوي 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 أيضاً ضعف مُتَرَقِّ 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 والحمض الاستقلابي (Metabolic Acidosis) وارتفاع نسبة الكوليسترول الدهون الثلاثية. وقد تم تأكيد التشخيص عن طريق نقص الإنزيم الفرع في الكريات البيضاء والأرومات الليفية المستنبطة. 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 البيروكسيسوما: يتم التشخيص عن طريق إجراء دراسات على الأرومة الليفية الجلدية وتحليل سلاسل الأحماض الدهنية الطويلة في البلازما وحمض الفيتانيك وبييسولات - 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 وتحلف 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 مُتَنَحَّ صبغي جسدي ذي صورة سريرية أكثر لطفاً 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 بالأوكسالات البولي وتحصي بولي مترقي للأوكسالات المزود 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 تآين 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 البلعية: يوجد شكل فردي وعائلي من الاضطراب المتنحي الصبغي الجسدي والذي يظهر في مختلف الأعمار. ويصاحبه فيروس إيشتين- 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 الثلاثية الدم ونقص فبرينوجين الدم، ويتم إقامة التشخيص بواسطة بلعمة الكريات الحمر المنسجة الواضحة في بزل (أخذ عينة) نخاع العظم. يتضمن

العلاج غلوبولين مناعي وديكساميثازون والمعالجة بالمواد الكيميائية ؛ ويكون التكهن المرضي لردود العلاج سيئاً بشكل عام.

احمضاض الدم العضوي (Organic acidemias)

نقص إنزيم بيتا-غلو كوزيداز

- 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 أيضاً داء الاختزان العصبي الحشوي المترقى (النوع ٢، ٣).
- يتم التدبير العلاجي عن طريق العلاج باستبدال الإنزيم ومعالجة الأعراض وزرع نخاع العظم الخلفي واستئصال الطحال الانتقائي.

احمضاض 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 السيلكارنيتين قصير السلسلة.

احمضاض الدم البروبيونيكى

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

احمضاض الدم الإيزوفاليريكي (Isovaleric academia)

- تتفاقم نوبات الحمض الكيتوني الاستقلابي (Metabolic Acidosis) المتكررة إلى غيبوبة، حيث يتجلى المرض في ٥٠٪ من المرضى عند بلوغ ٣ أيام إلى ١٤ يوماً 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 الصفائح أو قلة الكريات الشاملة (في الدم) مع ارتفاع في مادة الأيزوفاليريلاجلاسين 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 حاد.

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

كبد حاد

الاختبارات التشخيصية	العلامات	السن	اليرقان	الاعتلال الأنبوبي	الاعتلال الدماغي	الاعتلال الحثري	التشخيص
		أصغر من ١٠ سنوات	-	±	+	+	أكسدة الأحماض الدهنية
سلسلة الأحماض	نقص قوة العضلات	٣-٠	+		+	+	متلازمة زيلويجر
الدهنية الطويلة جلدًا (VLCFA)	ذو العلامات شاذة البنية	سنوات					
							متلازمة البروتين السكري
	نقص قوة						الذي يفتقر إلى
نقص الموزان	العضلات	١-٠	±		±	+	الكربوهيدرات من النوع أ
الفوسفومونوز	ذو العلامات شاذة البنية	سنة					
							متلازمة البروتين السكري
نقص مصاوغه	قيء دوري						الذي يفتقر للكربوهيدرات
فوسفومونوز	اعتلال	أي سن	+		+	+	١ من النوع ب
آيسوماريز	معوي مفقد للبروتين						

تابع الجدول رقم (١، ٥٤).

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

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.

• الداء السياليدوزي من النوع ٢ (داء شحمي مخاطي) صفحة ٥٦٧

• كثرة المنسجات الليمفاوية البلعية 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) والبيروبين 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 وغيوبة. 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 الكرباميل، مخلقة حمض الأرجينينوسكسينيك، لياز الأرجينينوسكسينيك والأرجيناز هي الإنزيمات الأربعة الأخرى المؤثرة. تظهر كافة الإنزيمات مع ارتفاع مستويات الأمونيا وغياب الحمض والكتيونات 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 المريض من غيبوبة بسبب فرط أمونيا الدم.

حموضة الدم وفرط كيتون الجسم (Acidosis and ketosis)

احمضاض الدم العضوي (Organic acidemias) (شاهد الركود الصفراوي

الطفلي ص ٥٦٨):

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

عيوب أكسدة الحمض الدهني

نقص نازعة هيدروجين تيم إنزيم الأسيتيل 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 غليسرين - ن ٣ فينيل البروبيونيل وجليسين، سوريل وجليسين وحمض ثنائي الكربوكسيلسي ٦- ١٢ خلال النوبات المرضية في البول. كما تعكس صور السيلكاريتاين زيادة ثيوأسترات الإنزيم A المساعد للحمض الدهني متوسط السلسلة.

نقص نازعة هيدروجين تيم إنزيم الأسيتيل A قصير السلسلة

- قد يعاني المريض في مرحلة حديثي 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 الكارنتين في العضل كما تنخفض مستويات الكارنتين بشكل طبيعي في البلازما. ترتفع مستويات كارنتين الأسيل قصير السلسلة. ترتفع نسبة مالونات الإيثيل بشكل كبير في البول وكذلك حمض مالونيك الإيثيل وحمض مثيل السوسينيك وغلوسين البوتيريل وكارنتين البوتيريل.
- نقص نازعة هيدروجين تيم إنزيم الأسيتيل 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 كرنين في البلازما والدراسات التي يتم إجراؤها على بقع الدم والأرومة الليفية الجلدية.
- احمضاض الدم الغلوتاريكي ٢
- يظهر مع نقص سكر الدم (Hypoglycemia) غير الكيتوني والحمض (Acidosis). كما يصاحبه ترسب الدهون في الكبد والظاهرة النسيجية الكلوية وعضلة القلب. توجد ثلاثة أنواع وفقاً لزمان العرض : بداية وليدية مع الشذوذ الخلقي أو البدء المعتدل أو المتأخر.

التدبير العلاجي العام (General management)

تجنب الحالات التقويفية

- 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 التقويفية

- 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.

• حمض 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.
- خلل 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 فسيطلب تناول ١٠٪ من الجلوكوز عن طريق الوريد أو يتم 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 ٢٠ جرام 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 ملح 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 (Glycogen 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 أيضاً إلى تنبيب أو تهوية.
- قد يلزم إجراء دياالفاقي أو ترشيح الدم أو تبادل نقل الدم لإزالة المستقلبات الضارة واستعادة الإرقاء.