

# إثبات الأمراض الوراثية بالقرائن الطبية

أ.د. زهير بن ناصر الحصنان

أستاذ الوراثة، كلية الطب، جامعة الفيصل

استشاري الطب الوراثي، مستشفى الملك فيصل التخصصي ومركز الأبحاث

الرياض

1435هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## مقدمة

الحمد لله والصلاة والسلام على رسول الله، وبعد:

يقدر عدد الأمراض الوراثية التي وصفت في تاريخ الطب الموثق حتى الآن بأكثر من 7000 مرض، تتباين في أعراضها وعلاماتها ومضاعفاتها بشكل كبير كما تتباين في مدى خطورتها على حياة المريض وآثارها على وظائف الأجهزة الحيوية في الجسم<sup>(1)</sup>. وتتعدد الوسائل التي يستخدمها الطبيب في تشخيص المرض الوراثي، فقد يكون للمرض علامات ظاهرة على الجسم تمكن الطبيب من الاشتباه في مرض بعينه، وقد لا يكون له ما يميزه عن غيره من الأمراض مما يعني ضرورة جمع كل ما يمكن جمعه من علامات وأمارات من خلال أخذ تاريخ المرض والأسرة والقيام بالفحص الجسدي وإجراء الفحوص الشعاعية والمخبرية. وهذه العلامات والأمارات قد تساعد الطبيب في الوصول للتشخيص وقد لا تساعد، حيث إن كثيراً من الأمراض الوراثية لا يزال غير معروف السبب حتى الآن.

ولدراسة مدى اعتبار هذه العلامات والأمارات قرائن في إثبات المرض الوراثي فقد قسمنا

هذا البحث إلى ما يلي:

تمهيد، وفيه:

- تعريف المرض الوراثي
- تعريف القرينة الطبية في إثبات المرض الوراثي
- أنواع القرائن

المبحث الأول: في تشخيص المرض الوراثي باستخدام القرائن الطبية من غير الفحوص الوراثية،  
وفيه:

- تشخيص المرض الوراثي من خلال أعراض المرض والفحص الجسدي
- تشخيص المرض الوراثي من خلال التحاليل غير الوراثية وفحوص الأشعة

المبحث الثاني: في تشخيص المرض الوراثي باستخدام القرائن الطبية من خلال الفحوص الوراثية،  
وفيه:

- تعريف الفحص الوراثي
- أهمية الفحص الوراثي
- أنواع الفحوص الوراثية المستخدمة لتشخيص المرض الوراثي

وختم البحث بخلاصة لأهم النتائج.

والله أسأل أن يجعل هذا العمل خالصاً لوجهه الكريم، وله سبحانه الحمد أولاً وآخراً.

## تمهيد

### تعريف المرض الوراثي:

تختلف المصادر الطبية في تعريف المرض الوراثي، ويعود ذلك بدرجة رئيسة إلى أن آخر المستجدات في علوم الوراثة قد غيرت بشكل جذري المفهوم السائد حول الفارق بين الصحة والمرض<sup>(2)</sup>. فكل إنسان لديه تغيرات (طفرات) في حمضه النووي قد تكون خطيرة جداً على صحته بحيث تؤدي إلى إصابته بمرض وراثي، وقد لا يكون لها أثر سوى أن تجعله أكثر عرضة من غيره للإصابة بأمراض معينة، لكنه قد يبقى طوال حياته دون الإصابة بأي مرض.

وباعتبار هذه النظرة الشمولية الحديثة لمفهوم المرض فقد يكون من أجمع التعريفات للمرض الوراثي هو أنه: "أي مرض ينتج بسبب خلل وراثي"<sup>(3)</sup>.

وسيكون هذا البحث على القرائن الطبية التي تسهم في إثبات الأمراض الوراثية التي تتحدد وراثياً بسبب خلل وراثي سواء كان في المورثات (الجينات) أو في الصبغيات (الكروموسومات)، ومن ثم يمكن إجراء فحوص وراثية محددة لإثبات المرض. أما الأمراض الشائعة كداء السكري وارتفاع ضغط الدم وتصلب الشرايين والسرطان، التي هي نتاج تفاعل بين عوامل وراثية وبيئية عديدة، فإنه لكون العوامل الوراثية التي تسهم في الإصابة بهذه الأمراض كثيرة جداً وتتفاعل مع بعضها ومع العوامل البيئية بصورة هي في غاية التعقيد، فإن الفحوص الوراثية لا يمكن - في وقتنا الحاضر على الأقل - أن تفيد في تشخيص هذه الأمراض الشائعة إلا في حالات محددة قليلة.

## تعريف القرينة الطبية في إثبات المرض الوراثي:

لم يقتصر عمل الفقهاء في إثبات الحق وإظهار البينة على القرائن النصية أو الشرعية فحسب، بل استنبطوا كذلك قرائن مصاحبة "اعتماداً على اكتشافات علمية وسنن كونية وصفات ومميزات وضعها الله عز وجل في مخلوقاته" (4).

وقد عرف علي الجرجاني القرينة اصطلاحاً بأنها "أمر يشير إلى المطلوب" (5)، أما مصطفى الزرقا فقد عرفها بأنها "كل أمانة ظاهرة تقارن شيئاً خفياً فتدل عليه" (6).

وبالنظر إلى هذين التعريفين فإنه يمكن تعريف القرائن الطبية في مجال إثبات الأمراض الوراثية بأنها (كل أمانة تقارن مرضاً وراثياً فتدل عليه). وقد أخرجنا من هذا التعريف كون الأمانة ظاهرة فقد تكون خفية لا تظهر على المريض ويلزم لمعرفتها - كما سيتبين لاحقاً- إجراء فحوص محددة. كما يشمل التعريف أي أمانة تدل على المرض سواء كانت عرضاً يشكو منه المريض أو علامة واضحة تظهر للطبيب من خلال الفحص الجسدي للمريض أو خللاً تبين في الفحوص المخبرية أو الشعاعية.

## أنواع القرائن:

تقسم القرائن باعتبار قوتها وضعفها إلى ثلاثة أقسام (7):

الأول: القرينة القطعية وهي التي تعتبر دليلاً مستقلاً لا يحتاج إلى دليل آخر فهي بينة نهائية.

الثاني: أن تكون دليلاً مرجحاً لما معها ومؤكدة له.

الثالث: أن تكون ضعيفة فلا يعوّل عليها في الإثبات.

وقد قمنا باعتبار هذا التقسيم في هذا البحث وسنستخدم الاصطلاحات التالية إجرائياً:

- (القرينة القطعية) وهي التي تثبت المرض الوراثي بشكل مستقل دون الحاجة إلى دليل آخر.
- (القرينة المرجحة) وهي التي تثبت المرض الوراثي لكن مع وجود علامات أخرى للمرض، فهي لا تكفي وحدها لإثبات المرض.
- (القرينة الضعيفة) وهي التي لا تثبت المرض ولا تنفيه.

## المبحث الأول

### تشخيص المرض الوراثي باستخدام القرائن الطبية من غير الفحوص الوراثية

المطلب الأول: تشخيص المرض الوراثي من خلال أعراض المرض والفحص الجسمي:

يبدأ الطبيب رحلة الوصول إلى تشخيص المرض بالخطوة الأولى التي تتمثل بالاستماع إلى المريض - أو إلى من يعوله - لمعرفة الأعراض المرضية التي يشكو منها. وفي حال الاشتباه بمرض وراثي فإن رسم شجرة العائلة التي توضح الأفراد المصابين وصلة القرابة بينهم يعد عنصراً رئيساً للوصول للتشخيص ولاستنتاج طريقة توارث المرض من جيل إلى جيل.

وفي بعض الحالات قد يكون من اليسير جداً على الطبيب ذي الخبرة الاشتباه بمرض معين بمجرد الاطلاع على أعراض المرض، بل يمكن - أحياناً - معرفة المرض من خلال معرفة عرق المريض أو قبيلته. غير أنه كثير ما تتشابه الأمراض الوراثية في أعراضها بشكل كبير بحيث يصعب - أو يستحيل - أن يعرف الطبيب المرض من خلال الأعراض فقط.

وبعد أخذ تاريخ المرض يقوم الطبيب بالفحص الجسمي (physicalexamination) لتبين له علامات المرض التي تدله على التشخيص. وفي بعض الأمراض يمكن تشخيص المرض بمجرد فحص المريض، إذ تكون الأعراض واضحة الدلالة على المرض خاصة لذوي الخبرة من الأطباء، وذلك من خلال:

1- ملامح الوجه المميزة: تسبب بعض الأمراض الوراثية تغيرات في ملامح الوجه بشكل واضح تجعل التشخيص ممكناً بمجرد النظر إلى وجه المريض<sup>(8,9)</sup>. ومثال ذلك المتلازمات الوراثية



كمتلازمة داون (Down syndrome)، ومتلازمة نونان (Noonan syndrome)، ومتلازمة ويليامز (Willaims syndrome) حيث تكون علامات الوجه الظاهرة قرينة تدل على المرض.

2- علامات المرض الجسمية المميزة: في حالات المتلازمات الوراثية تجتمع علامات مرضية معينة بصورة متلازمة بحيث تدل على مرض محدد بعينه. ومن الأمثلة على ذلك: اجتماع السمنة مع ضعف البصر وضعف القدرات العقلية ووجود إصبع زائدة في اليد يدل على متلازمة باردت -بيدل (Bardet-Biedl syndrome) <sup>(10)</sup>.

وتعد أعراض المرض والعلامات الجسدية المميزة غير كافية في العرف الطبي لإثبات المرض دون إجراء الفحص الوراثي ولذلك فهي تعتبر قرائن طبية مرجحة.

### المطلب الثاني: تشخيص المرض الوراثي من خلال التحاليل غير الوراثية وفحوص الأشعة:

من الوسائل التي تساعد في الوصول إلى تشخيص المرض الوراثي إجراء تحاليل مخبرية غير وراثية وفحوص بالأشعة. فمن الأمثلة على الفحوص المخبرية غير الوراثية:

1- فحص نسبة الأحماض والأمونيا في الدم لدى مولود في حالة غيبوبة للاشتباه بمرض استقلابي وراثي <sup>(11)</sup>.

2- فحص عينة من دم الأم الحامل عن بعض المواد التي يختل مقدارها عند الاشتباه بإصابة الجنين بخلل في الصبغيات <sup>(12)</sup>.

3- فحص وظائف الكبد ونسبة السكر في الدم وحمض اللاكتيك (lactic acid) عند الاشتباه بأمراض تخزين الجلايكوجين (وهو الشكل الذي يخزن به السكر في الكبد) التي تؤدي إلى نوبات نقص السكر في الدم وتضخم في الكبد<sup>(13)</sup>.

وعند وجود خلل في أي من هذه الفحوصات ما شابهها فإنها تعتبر قرينة مرجحة لا تثبت المرض إلا بفحوص وراثية معينة.

أما إجراء الفحوص الشعاعية فهي تتنوع بحسب أعراض المرض وعلاماته، كالأشعة المغناطيسية للدماغ لطفل يعاني من تأخر في القدرات العقلية، والأشعة الصوتية للبطن لمولود لديه تضخم في الكليتين، وأشعة الهيكل العظمي لمن عنده قصر في القامة، والأشعة الصوتية أو المغناطيسية في حال اعتلال عضلات القلب، وهكذا. وفي بعض الحالات فإن التغيرات التي يقرر وجودها طبيب الأشعة المختص قد تؤدي إلى تشخيص مبدئي للمرض على درجة عالية من الدقة. فمن الأمثلة على ذلك:

1- وجود علامة سنّ الرحى (molar tooth sign) في الأشعة المغناطيسية لدى طفل يعاني من رخاوة في العضلات وتأخر في النمو الحركي والعقلي واضطرابات في التنفس هو قرينة على مرض وراثي محدد هو متلازمة جوبير ( Joubert syndrome) لكن المرض لا يثبت إلا بالتحليل الوراثي<sup>(14)</sup>.

2- وجود تغيرات معينة في الهيكل العظمي في الجمجمة والعمود الفقري وعظام الحوض والأطراف تسمى في مجموعها: اعتلالات النمو العظمي المتعددة ( dysotosis multiplex) عند طفل يعاني من تغيرات في ملامح الوجه (خشونة الوجه) ومن صعوبة في الحركة وتضخم في المفاصل وقصر في القامة يشير إلى أمراض عديدة

السكراريد المخاطية (mucopolysaccharidoses). لكن المرض لا يثبت  
تشخيصه إلا بالفحص الوراثي<sup>(15)</sup>.

3- اكتشاف زيادة في سماكة الجزء الخلفي من رقبة جنين من خلال الأشعة الصوتية  
يشير إلى احتمال إصابته بخلل في الصبغيات. غير أن المرض لا يمكن تشخيصه  
بصورة يقينية إلا بعد أخذ عينة من الجنين تبين وجود الخلل<sup>(12)</sup>.

وكما اتضح مما سبق فإن التحاليل المخبرية غير الوراثية وفحوص الأشعة هي قرائن مرجحة لا  
تثبت المرض الوراثي بل لا بد من إجراء فحص وراثي معين.

غير أنه في أمراض محددة - وهي قليلة جداً - يمكن تشخيص المرض حتى بدون الفحص  
الوراثي وذلك من خلال اعتماد معايير رئيسة وثنائية للمرض. ومن الأمثلة على ذلك مرض  
التصلب الحدبي (tuberous sclerosis) الذي يؤدي إلى أعراض مرضية متعددة خاصة في  
الجهاز العصبي وعلى الجلد يمكن تقسيمها إلى علامات رئيسة وثنائية ( major and  
minor criteria)<sup>(16)</sup>. فإذا وجد لدى المريض عرضان رئيسان من أعراض المرض أو عند  
وجود عرض رئيس واحد بالإضافة إلى عرضين ثانويين فإن ذلك كاف لإثبات المرض حتى بدون  
فحص الحمض النووي، ولذا يمكن اعتبارها قرينة قطعية تثبت مرض التصلب الحدبي.

## المبحث الثاني

### تشخيص المرض الوراثي باستخدام القرائن الطبية من خلال الفحوص الوراثية

#### تعريف الفحص الوراثي:

يعرف الفحص الوراثي بأنه فحص الصبغيات أو المورثات أو البروتينات أو الحلائل (المواد التي يتم تحليلها) (analytes) عن التغيرات المتعلقة بالاضطرابات أو الحالات المرضية الوراثية (17).

ولذا فالفحص الوراثي لا يقتصر على فحص الحمض النووي (دي.إن.أي. DNA) بل يشمل:

- 1- فحص الصبغيات: ومثاله فحص عينة دم من مولود عند الاشتباه بإصابته بمتلازمة داون لمعرفة ما إذا كان لديه نسخة ثالثة من الصبغي رقم 21.
- 2- فحص المورثات: ومثاله فحص الحمض النووي لطفل مشتبه بإصابته بمرض الضمور العضلي النخاعي (spinal muscular atrophy) لمعرفة ما إذا كانت لديه الطفرة المتسببة (causative mutation) في مورثة المرض SMN1.
- 3- فحص البروتينات: ومثاله فحص خضاب الدم (الهيموغلوبين) قبل الزواج لاكتشاف الناقلين لمرضي فقر الدم المنجلي والثلاسيميا.
- 4- فحص الحلائل: ومثاله فحص الأحماض العضوية في البول لدى طفل مشتبه بإصابته بمرض استقلابي وراثي يؤدي إلى حمض في الدم.

ويهدف الفحص الوراثي إلى تشخيص الاضطرابات الوراثية (genetic disorders) كالأمرض الاستقلابية التي تنتج بسبب اضطرابات في وظائف أساسية للبروتينات وكذلك إلى تشخيص الحالات المرضية الوراثية (genetic condition) كالملازمت.

### أهمية الفحص الوراثي:

مع الانتهاء من مشروع الجينوم البشري (human genome) عام 2003 (18) تسارعت وتيرة اكتشاف الأسباب الوراثية للكثير من الأمراض المتوارثة وغير المتوارثة بشكل مذهل. ومع التطور التقني المتسارع في العقدين الأخيرين أصبح بالإمكان تشخيص كثير من الأمراض الوراثية في مدة زمنية وجيزة. ففي الحالات التشخيصية التي لا تحمل التأخير - كفحص الأجنة مثلاً - يمكن الآن معرفة الطفرة المورثة المسببة للمرض في بضعة أيام.

يمكن اكتشاف السبب الوراثي للمرض المتوارث في أسرة ما من تقديم رعاية صحية متكاملة تشمل مايلي:

1- تشخيص المرض الوراثي يمكن الطبيب والمريض من معرفة المرض وطبيعته وأعراضه التي قد تكون خافية وأساليب علاجه والوقاية منه ومضاعفاته المستقبلية التي قد يمكن تفاديها أو التخفيف من شدتها.

2- كذلك يؤدي التشخيص إلى التيسير على المرضى وذويهم وذلك بالحد من معاناة البحث عن السبب الذي أدى إلى الإصابة بالمرض. ومن المعلوم في مجال الطب الوراثي أن رحلة البحث عن التشخيص قد تستغرق زمناً طويلاً.

3- معرفة أفراد الأسرة الذين هم عرضة للإصابة بالمرض لكن لم تبد عليهم أعراضه بعد، مما يمكن من القيام بالتدخل الطبي اللازم لتفادي ما يمكن تفاديه من مشاكل المرض ومضاعفاته.

4- معرفة أفراد الأسرة الذين هم على خطر في انتقال المرض إلى أولادهم، ومن ثم يمكن تقديم الأساليب الوقائية الملائمة حسب نوع المرض وطريقة انتقاله.

### أنواع الفحوص الوراثية المستخدمة لتشخيص المرض الوراثي

تعدد الفحوص الوراثية من حيث اعتبار الداعي الطبي (clinical indication) ومن حيث اعتبار الطريقة المختبرية.

### المطلب الأول: في أنواع الفحوص الوراثية باعتبار الداعي الطبي:

يمكن تقسيم الفحوص الوراثية من حيث الداعي الطبي إلى ما يلي:

1- الفحص التشخيصي: ويهدف إلى تشخيص المرض الوراثي عن طريق فحص عينة من المريض تؤدي إلى اكتشاف الخلل الوراثي المسبب للمرض. ويمكن تطبيق هذا النوع من الفحوص التشخيصية بغض النظر عن عمر المريض حتى على الأجنة. وهذا النوع من الدواعي الطبية هو الغالب على ما يطلبه الطبيب من فحوص وراثية. ومن الأمثلة على ذلك:

أ- فحص الصبغيات عند الاشتباه بإصابة مولود بمتلازمة داون.

- ب- فحص المادة الوراثية (DNA) لاكتشاف خلل في مورثة FMR1 التي تسبب متلازمة الصبغي X الهش (fragile X syndrome) وهو المرض المتوارث الأكثر انتشاراً لدى الذكور المصابين بإعاقة عقلية<sup>(19)</sup>.
- ج- فحص الإنزيمات التي يؤدي نقص بعضها إلى الأمراض الاستقلابية الوراثية.
- د- اختبار خضاب الدم لتشخيص مرض فقر الدم المنجلي.
- هـ- فحص عينة من المشيمة في الأسبوع الحادي عشر من الحمل لتشخيص مرض وراثي مشتبه به أو محتمل تكراره.

2- الفحص الوقائي: ويهدف إلى فحص المادة الوراثية للوقاية من المرض الوراثي، ولهذا النوع عدد من الدواعي الطبية منها:

- أ- فحص أقارب المصاب بمرض وراثي لمعرفة ما إذا كانوا ناقلين للمرض.
- ب- الفحص قبل الزواج لمعرفة الناقلين للمرض الوراثي.
- ج- فحص المواليد عن الأمراض الاستقلابية.
- د- فحص عينة من المشيمة أو السائل السلوي (amniotic fluid) أثناء الحمل لتشخيص مرض وراثي محتمل تكراره بناءً على دراسة التاريخ المرضي في شجرة العائلة.
- هـ- فحص الأجنة قبل الانغراس ومن ثم اختيار الجنين السليم لغرسه في الرحم.

3- الفحص التوقعي: ويهدف إلى فحص المادة الوراثية لتقدير احتمال إصابة شخص بمرض وراثي في المستقبل. ومن الأمثلة على ذلك:

أ- فحص المادة الوراثية من فتاة أصيبت أختها بسرطان الثدي حتى يتسنى تقدير احتمال إصابتها بسرطان في المستقبل ومن ثم إجراء التدخل الطبي المناسب قبل ظهور المرض.

ب- فحص المادة الوراثية من رجل ليس لديه أعراض مرضية لكن شخصت أمه بمرض الخرف المعروف بالزهايمر. ويهدف الفحص إلى اكتشاف خلل وراثي لدى الرجل قد يؤدي إلى إصابته بالخرف مستقبلاً.

4- الفحص عن التفاعلات الدوائية الوراثية: ويهدف إلى اكتشاف التغيرات الوراثية التي قد تؤثر على استجابة المريض للدواء، حيث يمكن - في بعض الحالات - تحديد نوع الدواء وجرعته المناسبة بناءً على التغيرات في المادة الوراثية. كما أنه يمكن استخدام هذه الوسيلة الحديثة لنصح المريض بتجنب دواء معين لاحتمال إصابته بأعراض جانبية خطيرة.

### المطلب الثاني: في أنواع الفحوص الوراثية من حيث اعتبار الطريقة المخبرية

كما هو موضح في تعريف الفحص الوراثي تتعد أنواع الفحوص الوراثية من حيث اعتبار الطريقة المخبرية لفحص المورثات والصبغيات والبروتينات والحلائل.

### النوع الأول: فحص المورثات (أو الحمض النووي DNA):

يهدف فحص المورثة المسببة للمرض إلى اكتشاف طفرة وراثية (mutation) فيها. وتعد هذه الطريقة في الفحص الوراثي أكثر الطرق تطبيقاً في مجال تشخيص المرض الوراثي وذلك للدقة العالية في نتائجها ولقدرتها على إثبات المرض بشكل قاطع. كما أنه من الممكن



فحص الحمض النووي ليس من عينة دم فحسب بل من أي نسيج تقريباً حتى من تلك الأنسجة المخزنة لأشخاص متوفين.

لكن اكتشاف تغير في المورثة لا يعني بالضرورة أنها هي المسببة للمرض حيث إن نتيجة فحص الحمض النووي قد تظهر أحد الاحتمالات التالية<sup>(20)</sup>:

**الاحتمال الأول:** خلو المورثة من أي تغير وهذا يؤدي إلى إحدى النتائج الثلاث التالية:

**الأولى:** نفي المرض وذلك عندما يكون مقررأ طبيأ أن المرض لا يسببه إلا طفرة محددة. وتعد هذه النتيجة قرينة قطعية على نفي المرض.

**الثانية:** نفي المرض بنسبة عالية وذلك عندما يكون مقررأ طبيأ أن المرض لا يسببه إلا هذه المورثة. وتحديد هذه النسبة يتعين بتحديد معدل اكتشاف (detection rate) الاختبار الوراثي للطفرة الوراثية. وهذه النسبة يقررها أهل الاختصاص والخبرة من الأطباء والعلماء بعد فحص عدد كبير من المرضى المصابين بمرض محدد باستخدام طريقة فحص وراثي محددة. فبعض الفحوص الوراثية تكتشف أكثر من 99% من المرضى (مثل فحص المورثة FGFR3 لمرضى القزامة الناتج عن مرضالودانة(achondroplasia)<sup>(21)</sup> بينما بعضها يكتشف أقل من ذلك بكثير. وهذه المعلومة لها بالغ الأهمية وينبغي أن يعلمها الطبيب وأن يفهم المريض توابعها قبل الإقدام على إجراء الفحص.

وتقدير هذه النتيجة من حيث كونها قرينة مرجحة أو ضعيفة لنفي المرض يعتمد على معدل اكتشاف الاختبار الوراثي للطفرة.

**الثالثة:** عدم نفي المرض وذلك عندما يكون للمرض مورثات عديدة يتسبب الخلل في أي واحدة منها، ولذلك يتعين فحص هذه المورثات جميعاً قبل أن يتقرر إثبات المرض أو نفيه.

وتعد هذه النتيجة قرينة ضعيفة على نفي المرض.

**الاحتمال الثاني:** اكتشاف تغير (variation) في الحمض النووي معلوم مسبقاً في مصادر الطب المعتبرة أنه يؤدي إلى الإصابة بالمرض، ومثل هذه النتيجة تثبت المرض وتعد قرينة قطعية.

**الاحتمال الثالث:** اكتشاف تغير جديد في الحمض النووي غير معلوم مسبقاً في مصادر الطب المعتبرة أنه يؤدي إلى الإصابة بالمرض، وهذا يؤدي إلى إحدى النتائج الثلاثالتالية:

**الأولى:** أن يكون التغير الجديد في الحمض النووي من النوع الذي يسبب عادة خللاً شديداً في المورثة ويعطل وظيفتها. ومثل هذه النتيجة يمكن اعتبارها قرينة مرجحة في إثبات المرض.

**الثانية:** أن يكون التغير في الحمض النووي من النوع الذي قد يسبب خللاً في المورثة بحيث يعطل وظيفتها وقد لا يسبب أي شيء من ذلك. وهذه النتيجة لا يمكن الاعتماد عليها في إثبات المرض دون وجود قرائن أخرى من خلال أعراض المرض والفحص الجسدي والتحليل غير الوراثية وفحوص الأشعة وكذلك فحص بقية أفراد الأسرة.

**الثالثة:** أن يكون التغير في الحمض النووي من النوع الذي لا يسبب عادة أي خلل في المورثة ولا يعطل وظيفتها. وهذه النتيجة قرينة ضعيفة لا تثبت المرض ولا تنفيه، ويتعين اللجوء إلى أسلوب آخر لإثبات المرض أو مراجعة العلامات السريرية التي قد تجعل الطبيب يعيد النظر في تشخيصه.

**الاحتمال الرابع:** اكتشاف تغير في الحمض النووي معلوم مسبقاً في مصادر الطب المعتمدة أنه لا يؤدي إلى الإصابة بالمرض، كأن يكون قد اكتشف في عدد كبير من الأصحاء، ومثل هذه النتيجة تؤدي إلى النتائج الثلاث نفسها المذكورة في (الاحتمال الأول).

**الاحتمال الخامس:** اكتشاف تغير في الحمض النووي معلوم مسبقاً في مصادر الطب المعتمدة أنه لا يؤدي إلى الإصابة بالمرض لكنه قد يؤدي إلى احتمال الإصابة بمرض آخر، حيث إنه من المعلوم في طب الوراثة أن بعض المورثات في جسم الإنسان قد يؤدي الخلل فيها إلى أكثر من نوع من الأمراض، ومثل هذه النتيجة تقدر بحسب علاقتها بالمرض الآخر فقد يكون معلوماً مسبقاً أنها تؤدي إلى الإصابة بالمرض وحينها تثبت النتيجة وجود المرض، وقد يكون معلوماً مسبقاً أنها قد تزيد من احتمال الإصابة فقط بحيث يكون الشخص أكثر عرضة من غيره لكن قد يبقى سليماً طوال حياته دون أن تظهر عليه أي من أعراض المرض.

## **النوع الثاني: فحص الصبغيات الخلوي والجزيئي:**

يهدف فحص الصبغيات الخلوي والجزيئي إلى اكتشاف الخلل في عدد الصبغيات أو تركيبها الذي أدى إلى الإصابة بالمرض الوراثي. وينقسم هذا النوع من الفحوص الوراثية إلى قسمين عامين أساسيين:

### **الأول: فحص الصبغيات الخلوي التقليدي:**

حيث يجري الفحص - في غالب الأحيان - على خلايا الدم البيضاء تحت المجهر حتى يتسنى معرفة عدد الصبغيات وبنيتها من حيث الزيادة والنقص وكذلك أنماطها من حيث الترتيب. ومن الأمثلة على ذلك<sup>(9)</sup>:

- اكتشاف وجود نسخة ثالثة للصبغي الثالث عشر لدى مولود مصاب بتشوهات في القلب والدماغ والوجه والأطراف مما يثبت إصابته بمتلازمة باتاو (Patau syndrome).
  - اكتشاف نسخة وحيدة فقط من الصبغي الجنسي الأنثوي X لدى طفلة تعاني من قصر في القامة مما يثبت تشخيص متلازمة تيرنر (Turner syndrome).
  - اكتشاف نقص محدد في بنية الصبغي الخامس عشر لدى طفل يعاني من السمنة والعجز العقلي مما يثبت إصابته بمتلازمة برادر - ويلي (Prader Willi syndrome).
- ومثل هذه النتائج في الفحوص الوراثية الخلوية تثبت المرض المشتبه به بشكل قاطع ولذا تعد قرينة قطعية.

## الثاني: فحص الصبغيات الخلوي الجزيئي:

تطورت تقنيات الفحوص الوراثية الخلوية خلال العقد الأخير مما مكن من اتساع تطبيقاتها في مجال تشخيص العديد من الأمراض كالتوحد وضعف القدرات العقلية والتشوهات الخلقية<sup>(22,23)</sup>. وتفوق هذه الأساليب الجزيئية الحديثة تلك الأساليب التقليدية من خلال إمكانية فحص الحمض النووي ليس من عينة دم فحسب بل من أي نسيج تقريباً حتى تلك الأنسجة المخزنة لأشخاص متوفين. كما يمكنها من اكتشاف تغيرات صغيرة جداً في بنية الصبغيات لا يتسنى اكتشافها بالطرق التقليدية.

وقد أدى التطبيق الواسع لهذه التقنية الحديثة في مجال تشخيص الأمراض الوراثية إلى اكتشاف الأسباب الوراثية لكثير من أمراض ضعف القدرات العقلية والحسية وأمراض تشوهات الأجنة والمواليد.

وعند ظهور نتيجة هذه الفحوص الخلوية الجزيئية فإن تقييم النتيجة يمكن من خلال الاحتمالات التالية:

**الاحتمال الأول:** اكتشاف تغير في الصبغيات معلوم مسبقاً في مصادر الطب المعتمدة أنه يؤدي إلى الإصابة بالمرض، ومثل هذه النتيجة تثبت المرض وتعد قرينة قطعية.

**الاحتمال الثاني:** عدم وجود أي تغير في الصبغيات وهذا يعني أن المرض لم يعرف سببه وعلى الطبيب إعادة النظر واختيار الفحص المناسب للوصول للتشخيص.

**الاحتمال الثالث:** اكتشاف تغير جديد في الصبغيات غير معلوم مسبقاً في مصادر الطب المعتمدة أنه يؤدي إلى الإصابة بالمرض، وهذا يؤدي إلى إحدى النتيجتين التاليتين:

**الأولى:** أن يكون التغير الجديد من النوع الذي يسبب عادة خللاً شديداً في الصبغيات. ومثل هذه النتيجة يمكن اعتبارها قرينة مرجحة في إثبات المرض.

**الثانية:** أن يكون التغير الجديد من النوع الذي قد يسبب خللاً في الصبغيات والمورثات فيؤدي إلى المرض وقد لا يسبب أي مشاكل صحية، ومن ثم فهذه النتيجة قرينة ضعيفة لا يمكن الاعتماد عليها في إثبات المرض دون فحص الأبوين والنظر في طبيعة التغير واحتمال تأثيره على الجسم.

## النوع الثالث: الفحص الكيميائي الحيوي الوراثي:

تعد الفحوص الكيميائية الحيوية الوراثية جزءاً رئيساً في تشخيص الأمراض الوراثية خاصة أمراض التمثيل الغذائي (الأمراض الاستقلابية). ويجرى هذا الفحص على عينات من الدم أو البول أو الجلد - وفي بعض الأمراض على عينة من السائل النخاعي - لاكتشاف خلل في مقدار مركبات كيميائية محددة. وتتعدد أساليب هذه الفحوص الكيميائية بشكل كبير ولا يمكن استقصاؤها في هذا البحث<sup>(24)</sup>. لكن من أكثرها انتشاراً من حيث التطبيق:

1- فحص الدم عن الأحماض الأمينية ومركبات الأسايلكارنتينين (acylcarnitines): ويعد من أكثر أساليب الفحوص الكيميائية الحيوية تطبيقاً نظراً لإمكانية الفحص عن أمراض استقلابية متعددة من خلال عينة دم واحدة وخلال فترة زمنية قصيرة وبتكلفة مالية قليلة. ولذا فقد اتبع هذا الأسلوب - خاصة باستخدام تقنيات معينة mass spectrometry - في البرامج الوقائية التي يتم من خلالها فحص المواليد قبل خروجهم من المستشفى بعد الولادة حتى يتسنى اكتشاف المرض والبدء بالعلاج قبل ظهور أعراض المرض. ومن الأمثلة على ذلك: وجود ارتفاع في حمض اللوسين (leucine) إلى معدلات عالية جداً لدى مولود في حالة غيبوبة يعد قرينة مرجحة - مع أعراض المرض وعلاماته السريرية - في إثبات مرض شراب القيقب (maple syrup disease)<sup>(25)</sup>.

2- فحص البول عن الأحماض العضوية: حيث يمكن هذا الفحص من اكتشاف وجود أحماض عضوية لا توجد عادة عند الأصحاء في البول أو توجد لكن بمقدار قليل جداً. فعند اكتشاف وجود حمض عضوي مثل الحمض البروبيوني (propionic acid) بالإضافة إلى أحماض عضوية أخرى يعد قرينة مرجحة - مع أعراض المرض وعلاماته السريرية والمخبرية - للإصابة بمرض حمض الدم البروبيوني<sup>(25)</sup>.

3- فحص عينة من الجلد عن الإنزيم الذي يؤدي نقصه إلى الإصابة بمرض بومب (Pompe disease) لدى طفل يعاني من تضخم في عضلات القلب ورخاوة في العضلات. فإذا وجد نقص في مقدار الإنزيم فإن ذلك يعد قرينة قطعية تثبت المرض<sup>(13)</sup>.

وبصورة عامة، فإن نتائج الفحوص الكيميائية الحيوية تعد - في الغالب الأعم - قرائن مرجحة تقوي العلامات الأخرى في إثبات المرض الوراثي، ولا يثبت المرض بصورة قطعية في كثير من الأحيان إلا بوجود نقص واضح في الإنزيم (في حالة أمراض التمثيل الغذائي) أو وجود طفرة وراثية مسببة في الحمض النووي.

خلاصة:

يمكن تلخيص نتائج البحث فيما يلي:

- 1- إن القرائن الطبية المستخدمة في إثبات الأمراض الوراثية على أربعة أنواع رئيسة هي:  
الأعراض التي يشكو منها المريض، وعلامات المرض التي تبدو من خلال الفحص الجسدي، والفحوص الشعاعية وغير الوراثية، والفحوص الوراثية.
- 2- تتباين هذه القرائن من حيث قوة دلالتها على المرض ما بين قطعية، ومرجحة، وضعيفة.
- 3- تعد أعراض المرض والعلامات الجسدية، والفحوص الشعاعية وغير الوراثية قرائن طبية مرجحة فهي غير كافية وحدها لإثبات المرض بصورة قاطعة ولا بد من إجراء الفحص الوراثي.
- 4- يعد فحص الحمض النووي من أكثر الطرق تطبيقاً في مجال تشخيص المرض الوراثي وذلك للدقة العالية في نتائجه ولقدرته على إثبات المرض بشكل قاطع.
- 5- نتائج فحص الحمض النووي ليست بالضرورة قطعية فقد تكون مرجحة أو ضعيفة.
- 6- إذا أظهرت نتائج فحص الصبغيات وجود خلل معلوم مسبقاً ارتباطه بمرض وراثي فإن ذلك يعد قرينة قطعية.
- 7- تتفاوت نتائج فحص الصبغيات الخلوي الجزئي بين كونها قطعية أو مرجحة أو ضعيفة.
- 8- تعد نتائج الفحوص الكيميائية الحيوية في الغالب قرائن مرجحة ولا يثبت المرض بصورة قطعية إلا بوجود نقص في الإنزيم (في حالات الكثير من أمراض التمثيل الغذائي) أو وجود طفرة وراثية مسببة في الحمض النووي.

## الهوامش والمراجع



(2) يرجع إلى:

Arthur Beaudet, Charles Scriver, William Sly, David Valle (2001) Genetics, Biochemistry, and Molecular Bases of Variant Human Phenotypes. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, McGraw-Hill, 8<sup>th</sup> edition, page 3.

(3) قاموس:

Medical Dictionary for the Health Professions and Nursing © Farlex 2012

(4) القضاء بالقرائن المعاصرة، عبدالله بن سليمان العجلان، رسالة دكتوراه، المعهد العالي للقضاء، 1412هـ، صفحة 593.

(5) كتاب التعريفات، علي بن محمد الجرجاني، تحقيق عادل خضر، دار المعرفة، بيروت، الطبعة الثانية، 1434 هـ، صفحة 160.

(6) المدخل الفقهي العام، مصطفى الزرقا، دار القلم، دمشق، الطبعة الثالثة، صفحة 936.

(7) وسائل الإثبات في الشريعة الإسلامية، محمد الزحيلي، مكتبة دار البيان، دمشق، 1428هـ، صفحة 493.

(8) للمزيد عن المتلازمات الوراثية:

Kenneth L. Jones. Smith's recognizable patterns of Human Malformations, Elsevier Saunders, Philadelphia, 6<sup>th</sup> Edition, 2006.

(9) للمزيد عن المتلازمات الوراثية:

Robert Gorlin, M. Michael Cohen, Raoul Hennekam. Syndromes of the Head and Neck, Oxford University Press, New York, 4<sup>th</sup> edition, 2001.

(10) يرجع إلى:

Waters AM, Beales PL. Bardet-Biedl Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K (editors). GeneReviews™, University of Washington, Seattle; 1993-2013. [updated 2011 Sep 29].

(11) يرجع إلى:

Jean-Marie Saudubray (2012) Clinical Approach to Inborn Errors of Metabolism in Pediatrics. In: Inborn Metabolic Diseases, Jean-Marie Saudubray, Georges van den Berghe, John H. Walter (editors), Springer- Verlag, Berlin, 5<sup>th</sup> Edition, page 3.

(12) يرجع إلى:

Driscoll DA, Gross SJ. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects; Professional Practice Guidelines Committee. Genet Med. 2009 Nov;11(11):818-21.

(13) يرجع إلى:

Pascal Laforet, David A. Weinstein, G. Peter, A. Smit (2012) The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. In: Inborn Metabolic Diseases, Jean-Marie Saudubray, Georges van den Berghe, John H. Walter (editors), Springer- Verlag, Berlin, 5<sup>th</sup> Edition, page 117.

(14) يرجع إلى:

Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome and Related Disorders. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. GeneReviews™, University of Washington, Seattle; 1993-2013.

(15) يرجع إلى:

Mucopolysaccharidoses and Oligosaccharidoses . J. Ed Wraith(2012 )In: Inborn Metabolic Diseases, Jean-Marie Saudubray, Georges van den Berghe, John H. Walter (editors), Springer- Verlag, Berlin, 5<sup>th</sup> Edition, page 579.

(16) يرجع إلى:

Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. **J Child Neurol.** 2004;19:643-9.

(17) يرجع إلى:

[https://www.acmg.net/ACMG/Resources/Genetics\\_Frequently\\_Asked\\_Questions](https://www.acmg.net/ACMG/Resources/Genetics_Frequently_Asked_Questions)

(18)

(19) يرجع إلى:

Spector EB, Kronquist KE. Technical standards and guidelines for fragile X testing. ACMG Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories. 2006. ([https://www.acmg.net/Pages/ACMG\\_Activities/stds-2002/fx.htm](https://www.acmg.net/Pages/ACMG_Activities/stds-2002/fx.htm))

(20) يرجع إلى:

Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, Lyon E, Ward BE. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. Genet Med. 2008 Apr;10(4):294-300.

(21) يرجع إلى:

Richard M Pauli. Achondroplasia. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. GeneReviews™, University of Washington, Seattle; 1993-2013.

(22) يرجع إلى:

Manning M, Hudgins L. Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Genet Med 2010;12:742-745.

(23) يرجع إلى:

Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet 2010;86:749-764.

(24) يرجع إلى:

Nenad Balu, Marinus Duran, K. Michael Gibson (editors). Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics. Springer-Verlag, Berlin, 2008.

(25) يرجع إلى:

Helene Ogier de Baulny, Carlo Dionisi-Vici, Udo Wendel (2012) Branched-chain Organic Acidurias/Acidaemias. In: Jean-Marie Saudubray, Georges van den Berghe, John H. Walter (editors) Inborn Metabolic Diseases, Springer-Verlag, Berlin, 5<sup>th</sup> Edition, page 277.