

# مقاربة و تدبير نقص سكر الدم عند الأطفال

## استتباب التدفق السكري

يعد نقص سكر الدم واحداً من الشذوذات الاستقلابية والغدية الأكثر شيوعاً. ولنقص السكر أهمية خاصة لأنه سبب كامن للأذية العصبية عند استمراره أو تكرره، وتتم المحافظة على سوية ثابتة من السكر تتراوح بين **70 - 110 مغ/دل ( 3.9-6.1 ممول/ل)** بواسطة جهاز منظم ومتكامل و ذلك بالتوازن بين الجهاز العصبي الودي و الهرمونات المنظمة والذي يؤدي إلى إحكام التوازن بين إنتاج الغلوكوز و إستهلاكه. ويقوم الكبد هو العضو الرئيسي لتخزين السكر بتركيب الغليكوجين في حالة الطعام. ويتم المحافظة على تدفق سكري 5 – 7 مع/كغ/دقيقة بواسطة حل الغليكوجين بعد الوجبة glycogenolysis واستحداث السكر من مصادر غير سكرية neoglycogenesis بين الوجبات وخلال الليل، الأمر الذي يمنع هبوط السكر خلال فترات الصيام. كما أن تحريك الحموض الدسمة الحرة FFA من النسج الشحمية خطوة أخرى مكملة في عملية التكيف الطبيعي أثناء الصيام. يحتوي كبد الطفل الذي يزن 10 كغ 20 – 25 غ غليكوجين تكون كافية كمصدر لـ 4-6 مع/كغ/د و غلوكوز لفترة 6-12 ساعة فقط. بعد ذلك يتم استحداث السكر على حساب بروتينات العضل بالدرجة الأولى والتي تكون الكتلة العضلية صغيرة نسبياً عند الأطفال و بذلك تكون كمية الألانين الذي يعد الحمض الأميني الأساسي لاستحداث السكر محدودة عند الأطفال، فخلال 12-24 ساعة من الصيام تنقص مستويات السكر بسرعة ويتبعها نقص مواز بإفراز الأنسولين إلى مستويات أقل من 5 مكرو وحدة / مل فيتفعل حل الدسم و تصنيع الأجسام الكيتونية التي تصبح إضافة إلى الاكتات مصدر الطاقة في الدماغ. أما الخمائر المفتاحية في استحداث السكر فهي الغلوكوز 6 فوسفاتاز، الفركتوز 1 – 6 دي فوسفاتاز، الفوسفور أنيول بيروفات كيناز، البيروفات كاربوكسيلاز. يتم استحداث السكر في الكبد بشكل رئيسي بينما تلعب الكلية دوراً أقل أهمية في الصيام المديد ( غلوماتين). إن تحريك الحموض الدسمة الحرة FFA وإن كانت ليست بطليعة لتركيب الغليكوجين ستخضع الى عملية الأكسدة البائية  $\beta$  oxidation والتي تعتبر مزوداً هاماً لـ Acetyl CoA الضروري لتركيب الغليكوجين و الأجسام الخلونية الوقود البديل في الدماغ. تؤدي ذروة الأنسولين في حالة الطعام إلى إنقاص مستوى سكر الدم عن طريق تحفيز تركيب الغليكوجين وحث استخدام السكر في المحيط وتثبيط استحداث السكر كما يحدث تفعيلاً لاستحداث الدسم وتثبيط تصنيع الأجسام الكيتونية. في حالة الصيام، تنقص مستويات الأنسولين وتتفعل الهرمونات

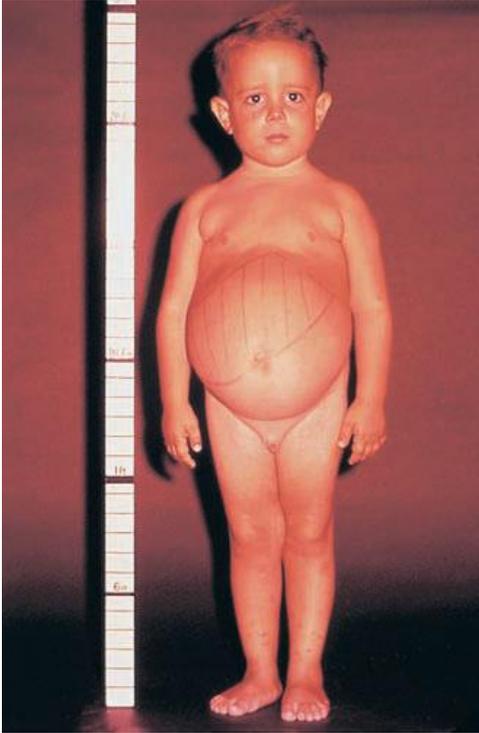
الرافعة للسكر مما يؤدي إلى تفعيل حل الغليكوجين ( الغلوكاغون و الأيبي نفرين) واستحداث السكر (غلوكاغون - كورتيزول - الأيبي نفرين)، نقص استعمال السكر في المحيط ( أيبى نفرين - هرمون النمو- الكورتيزول ). حل الحموض الأمينية في العضلات ( الكورتيزول)، حل الدسم ( الأيبي نفرين ، كورتيزول ، هرمون النمو ، الغلوكاغون)، تثبيط إفراز الأنسولين و تسهيل إفراز هرمون النمو و الغلوكاكون ( الأيبي نفرين). توقف تشكيل الغليكوجين و تفعيل حل الدسم و تشكيل الأجسام الخلونية (غياب الأنسولين).

### نقص سكر الدم:

يعرف نقص سكر الدم بوجود مستويات لسكر الدم أقل من 2.6 ممول /ل أو أقل من 50 مغ/دل في كل الأعمار. و تكون قيم السكر في الدم الكامل أقل بـ 15% منها في المصل والبلازما القيم في الدم الوريدي أقل بـ 10% منها في الدم الشرياني. ويعد نقص سكر الدم واحداً من الشذوذات الاستقلابية والغدية الأكثر شيوعاً. ولنقص السكر أهمية خاصة لأنه سبب كامن للأذية العصبية عند استمراره أو تكرره.

### الإمراضيات والسببيات :

يكون لدى الطفل احتياجات مرتفعة من الطاقة و مخزون نسبياً ضعيف أو غير ملائم من سكر الغلوكوز الذي تؤمنه عملياً حل الغليكوجين و استحداث السكر، الأمر الذي يجعله عرضة لنقص السكر الصيامي وعليه يجب ألا يتعرض الرضيع مطلقاً إلى مدة صيام أكبر من 4 ساعات. و يحدث نقص سكر الدم بسهولة عند الطفل بحيث أنه يجب مراقبة سكر الدم في الصيام ما قبل الجراحة وعند كل طفل في حالات المرض الشديد والصدمة وإنتان الدم والاختلاج المديد وتبدل مستوى الوعي، ويجب أخذ عينات من الدم والبول لدراسة سبب نقص سكر الدم عندما تجهل الأسباب.



الصورة 1 داء فون جيركة (ضخامة الكبد)

لنقص السكر أسباب استقلابية تتسبب عن وجود وعوز خمائري في الخلية الكبدية بشكل رئيسي وذلك في عمل أحد خمائر استحداث السكر أو حل الغليكوجين، وهي غالباً وراثية مقهورة أو أخرى غدية بعضها وراثية و الأخرى مكتسبة تتسبب في خلل في استتباب التدفق السكري ويمكن يجازها بمايلي:

### أولاً: اضطرابات في استقلاب الكربوهيدات

1-أدواء خزن الغليكوجين(الصورة1).

1. عوز غلوكوز6 فوسفاتاز ( فون جيركه). GSD1

2. عوز مخلفة الغليكوجين Glycogene Syntase.

3. داء اختزان الغليكوجين المشذب GSD3.

4. عوز أنزيم الفوسفوريلاز الكبدي

5. عوز أنزيم كيناز الفوسفوريلاز الكبدي.

2- اضطرابات استحداث الغلوكوز

1. عوز الفركتوز ثنائي الفوسفات Fructose 1,6, diphosphatase deficiency

2. عوز كربوكسيلاز البيروفات

3- آفات استقلاب الغالاكتوز و الفركتوز:



الصورة 2 بيكويث وايدمان (كبر اللسان)

1. غالاكتوزيميا (عدم تحمل الغالاكتوز الوراثي)

2. الفركتوزينمية (عدم تحمل الفركتوز الوراثي)

**ثانياً: اضطرابات في استقلاب الحمض الأميني:**

1. بيلة شراب القيقب MSUD

2. الحمض العضوي :

الحمض الميتيل مالوني MMA،

الحمض البروبيوني PA

3. التيروزينمية الكبدية الكلوية TYR1



الصورة 3 قصور النخامى الشامل (صغر القضيب)

**ثالثاً: اضطرابات استقلاب الطاقة:**

1. أدواء أكسدة الحموض الدسمة FAOD

2. آفات المتقدرات و السلسلة التنفسية

**رابعاً: الاضطرابات الغذائية:**

فرط الأنسولين

1- فرط الأنسولين الخلقي المستمر CHHI

2- غدومات الجذر المعتكلية



الصورة 4 المتلازمة الكظرية التناسلية (إبهام الأعضاء التناسلية)



الصورة 5 داء أديسون (تصبغات اللثة)



الصورة 5 داء أديسون (التصبغات الشاذة)

3- متلازمة بيكويث وايدمان

4- أدوية: الإنسولين، السولفونيل يوريا

5- congenital disorders of glycosylation

عوز الهرمونات المعاكسة لنظام الأسولين

1- قصور النخامي الشامل

2- عوز هرمون النمو المعزول

3- عوز الحاثة النخامي الكظرية ( ACTH )

4- القصور الكظري البدئي :

داء أديسون

المتلازمة الكظرية التناسلية

5- عوز الإبيي نفرين

**خامساً: أسباب متنوعة**

ركائز محدودة

1. نقص سكر الدم الكيتوني

2. التسممات و الدوائية:

Salicylates

Alcohol (التسمم بالإيتانول)

Oral hypoglycemic agents (سلفونيل يوريا)

Insulin (إعطاء خارجي)

Propranolol

Pentamidine

Quinine

سم الفئران

Sulfamethoxalole-Trimetpbrim

(عند مرضى القصور الكبدي)

أمراض الكبد:

1- التهاب الكبد

2- تشمع الكبد

3- أورام الكبد

4- تناذر راي

الأمراض الجهازية

1. الأورام المفترزة للعامل المحاكي للأنسولين 2 (IGF2)

(الكارسينومات و السركومات)

### الجدول 1

#### مجموعة الخطورة العالية عند الوليد:

1. الخداج
2. نقص الأكسجة
3. الانتان
4. مرض قلبي خلقي
5. نقص الحرارة
6. نقص وزن الولادة
7. وليد أم سكرية
8. تنافر RH
9. متلازمة بيكويت وايدمان
10. الجسم الضخم
11. الأعضاء التناسلية: صغيرة، مبهمة
12. أدوية والدية

2. قصور القلب

3. سوء التغذية

4. المناعة الذاتية(أضداد مستقبلات الإنسولين)

5. القصور الكلوي

6. الحروق

7. الإسهال

8. انتانات الدم

9. الصدمة

10. الجراحة

#### أعراض نقص سكر الدم:

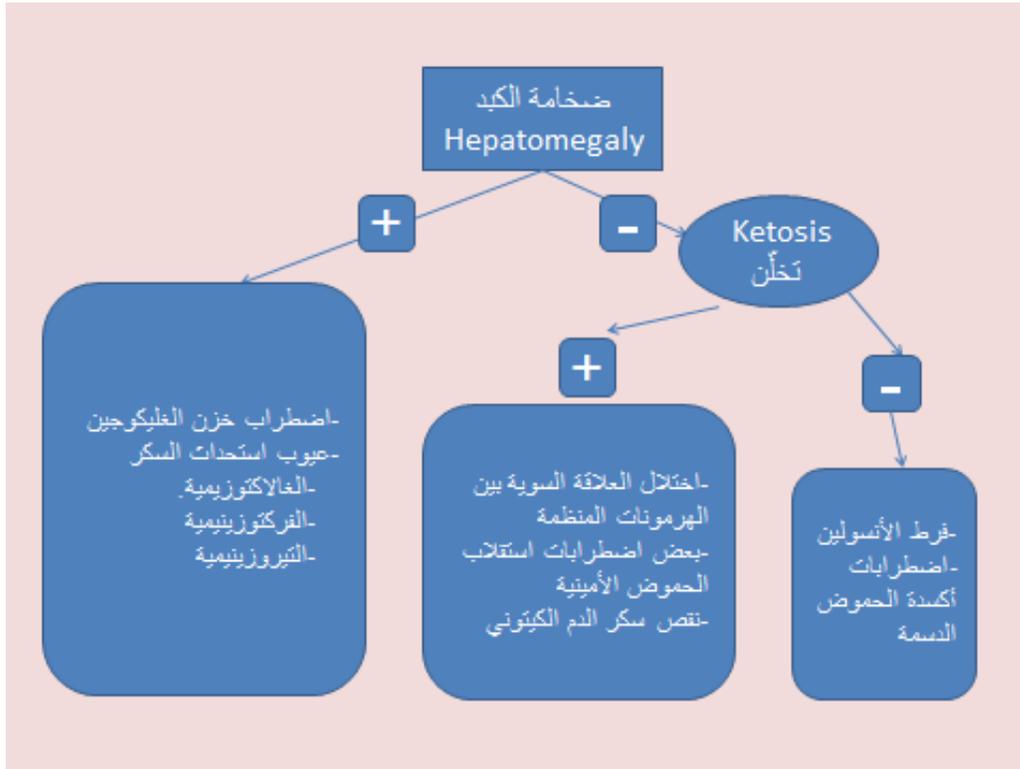
تكون الأعراض غير نوعية ناجمة إما عن تحريض الجهاز العصبي المستقل و زيادة إفراز الإبيي نفرين وتتضمن قلق، التعرق، الخفقان، الشحوب، الرجفان، التعب، الخناق الإقياء، الغثيان، الجوع. أو أعراض ناجمة عن نقص السكر الدماغى ز منها حدوث الصداع، التخليط الذهني، اضطرابات بالرؤية (انخفاض القدرة البصرية، ازدواج الرؤية)، الرتة (عسرة النطق)، عدم القدرة على التركيز. نظرة خائفة، شواش الحس، تغيرات عضوية شخصية، شعور بالدوخة والدوار، رنج وعدم القدرة على التوازن، نوام ووسن. اضطراب الذاكرة (نساوة)، و قديحدث الاختلاج والغيبوبة. وفي الحالات الشديدة قد يتطور سكتة دماغية، فالج شقي، حبسة كلامية مع حدوث وضعية فصل القشر أو فصل المخ. قد يكون نقص سكر الدم لا عرضياً و خاصة عند الوليد و هنا يجب استقصائه عند الوليد عالي الخطورة(الجدول1) ومعالجته عند أي قيمة أقل من 50 مغ /دل.

و قد تكون عقابيل نقص السكر دائمة في نقص السكر المستمر و تتضمن الصرع وصعوبات التعلم وصغر الرأس. ويكون الخطر أعظماً في الطفولة المبكرة خلال مرحلة النمو السريع للدماغ.

### المقاربة التشخيصية:

ترتكز المقاربة التشخيصية على ثلاثة ركائز هي البحث عن سبب مؤهب من خلال القصة والاستجواب والفحص السريري و الفحوص المتممة المخبرية و الشعاعية و ذلك من خلال مفتاحين أساسيين هما : وجود ضخامة كبدية. وجود تخنّ مشارك (الشكل 1) ومن ثم مناقشة كل حالة بشكل منفرد.

في نقص سكر الدم الوليدي نؤكد على، قصة الحمل والأدوية المتناولة أثناء الحمل وقصة الولادة، الوزن والعمر الحملي. القصة العائلية والعمر عند بدء الأعراض حيث يشعب نقص السكر العابر عند الوليد و المرتبط بعوامل الخطورة المذكورة سابقاً.



الشكل 1 المقاربة التشخيصية لنقص السكر عند الأطفال

أن نقص السكر المستمر أو المعند في فترة الوليد وحتى عمر السنتين يوجه نحو عيوب الاستقلاب الوراثية أو أعواز الهرمونات الخلقية. أما بعد السنة من العمر فيبرز **نقص سكر الدم الكيتوني ketotic hypoglycemia** حيث يعاني الطفل من نقص سكر كيتوني صباحاً رغم عدم وجود علة استقلابية أو غذية

صريحة، وهذه الحالة سليمة وتحسن مع تقدم العمر. كما يصادف في هذا العمر عوز هرمون النمو المعزول وعوز الكورتيزول. وفي جميع الأعمار لا بد من نفي تناول عرضي أو المفتعل (الطفل المضطهد، تناذر مانشاوزن) للكحول أو لخافضات السكر الفموية أو الأسبيرين أو حاصرات بيتا أو السموم المختلفة وغيرها خاصة عند الأطفال الصغار في بداية سن المشي. وتظهر الأعراض في **الغالاكتوزيمية** بعد فترة قصيرة من الولادة بعد إدخال الحليب (اللاكتوز) وبعد ادخال الفركتوز أو السكروز في **الفركتوزيمية** وادخال التغذية الغنية بالبروتين في **أفات الحموض الأمينية**، ويتحسن نقص السكر وجميع الأعراض المرافقة للمرض باستبعاد الغذاء المسبب كوضع الطفل على حمية خالية الغالاكتوز ومصادره من اللاكتوز في الغالاكتوزيمية وخالية الفركتوز ومصادره من سكر القصب في الفركتوزيمية وبتطبيق الحمية المناسبة المحددة البروتين في أفات الحموض الأمينية

و تكون درجة **تحمل الصيام قصيرة** بشكل نموذجي (2-4 سا) في مرض فون جيرك وفرط الأنسولين و**طويلة** نوعاً ما (6-24 سا) في الأعواز الأظيمية الخاصة باستقلاب السكر والأعواز الهرمونية ونقص

سكر الدم الكيتوني. وتصبح الأخطاء الولادية التي لم تشخص في عمر الوليد ظاهرة في **الفترات التقويضية catabolism** كما كما في حالة ارتفاع الحرارة والحمج والصيام والرض والحروق.

## الجدول 2

### التحليل المخبرية في حالات نقص السكر

في الدم: الهرمونات:

هرمون النمو، IGF1، كورتيزول، إنسولين، البيبتيد C

الركائز:

الحموض الدسمة الحرة

الأجسام الكيتونية (3-hydroxybutyrate, acetoacetate)

حمض اللبن lactate

البيروفات pyruvate

جملة الكارنيتين acylcarnitine profile

الحموض الأمينية (Glycerol, branched-chain amino acids)

البول الأول بعد نوبة نقص سكر الدم

الحموض العضوية Organic acids

احتفاظ بعينات دم و بول لتحري السموم

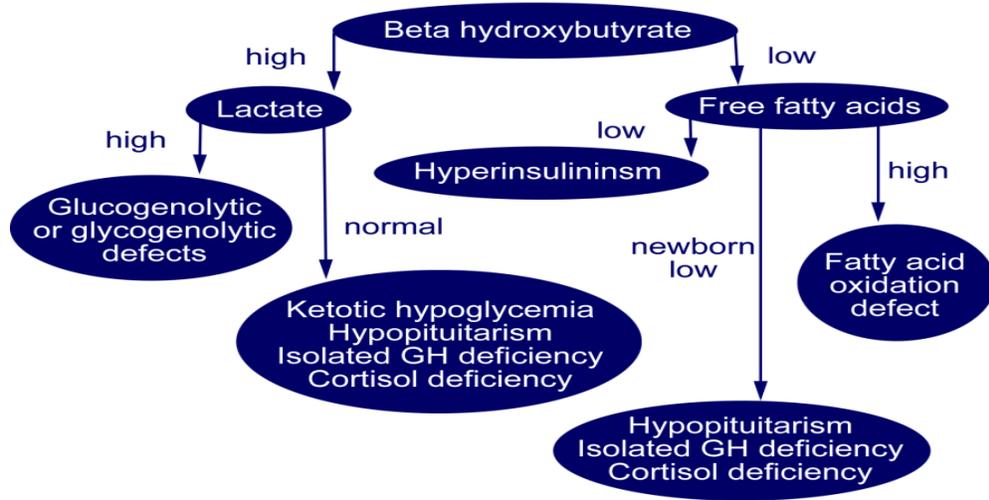
salicylate, sulphonylurea

و يشاهد **قصر القامة** إلى قصور النخامي وعوز هرمون النمو المعزول، و يحدث **فشل النمو** في أفات الاستقلاب و **العرطلة و ضخامة اللسان** في متلازمة بيكويث وايدمان (الصورة 1)، بينما يدل **صغر الأعضاء التناسلية و عدم هبوط الخصيتين** إلى قصور النخامي الشامل (الصورة 2) و **إبهام الأعضاء التناسلية** إلى المتلازمة الكظرية التناسلية (الصورة 3)، و يحدث **تأخر العمر العظمي** في عوز هرمون النمو و القصورات النخامية. وتوجه **عيوب الخط المتوسط وضمور العصب البصري** إلى القصور النخامي، ويشاهد **التصبغ الشاذ** في داء أديسون و Triple A (غياب الدمع، أديسون، أكالازيا) (الصورة 4،5). وإن وجود **الضخامة الكبدية** (الصورة 1)، توجه نحو الآفات الاستقلابية و منها اضطراب خزن **الجليكوجين، عيوب استحداث السكر،**

الغالكتوزيمية، ويشاهد اليرقان في الأمراض التي تؤدي لسمية كبدية كالغالكتوزيمية و التيروزينيمية و الفركتوزينيمية. كما يحدث تسرع التنفس في الحماض عضوي. وإن وجود قصة عائلية لنقص سكر أو لوفاة مفاجئة عند الرضيع يوجه نحو الآفات الوراثية الغدية والاستقلابية.

### التشخيص المخبري:

يمكن تشخيص نقص السكر عند سرير المريض باستعمال الكيت و في حال نقص السكر لا بد من تأكيد ذلك بإرسال العينات إلى المخبر، و يتم اسنقصاء الهرمونات و الركائز في عينات الدم أثناء نقص السكر كما تستقصى السموم في البول (الجدول 2 ) ويمكن مقارنة نقص السكر انطلاقاً من مستويات الأجسام الكيتونية وحمض اللين (الشكل 2)



الشكل 2 المقارنة المخبرية لنقص سكر الدم عند الأطفال

### تدبير نقص السكر:

و يتضمن النقاط التالية:

- 1- إصلاح نقص السكر بإعطاء سيروم سكري.
- 2- الحفاظ على قيم سكر طبيعية.
- 3- إعطاء الأدوية الرافعة للسكر كالهيدروكورتيزون والمعاكسة للأنسولين كالسوماتوستاتين و الديازوكسيد في حالات فرط الأنسولين.

4- علاج السبب بإعطاء العلاج الهرموني المعويض وتصحيح العوز الهرموني (الهيدروكورتيزون، هرمون النمو)

5- تطبيق الحمية الخاصة المناسبة مع تجنب الصيام وإعطاءالنشاء غير المطبوخ أو نصف المطبوخ كما في حالات داء خزن الغليكوجين و اضطرابات استحداث السكر.

انتهى

---

## Table of Contents

1	<u>استتباب التدفق السكرى</u>
2	<u>نقص سكر الدم:</u>
2	<u>الإمراضيات والسبببات :</u>
2	<u>أولاً: اضطرابات فى استقلاب الكربوهيدات</u>
3	<u>ثانياً: اضطرابات فى استقلاب الحمض الأمينى:</u>
3	<u>ثالثاً:اضطرابات استقلاب الطاقة:</u>
3	<u>رابعاً:الاضطرابات الغدية:</u>
4	<u>خامساً:أسباب متنوعة</u>
5	<u>أعراض نقص سكر الدم:</u>
6	<u>المقاربة التشخيصية:</u>
8	<u>التشخيص المخبرى:</u>
8	<u>تدبير نقص السكر:</u>

# آفات الاستقلاب الخلقية

## Inborn errors of metabolism

### مدخل إلى أمراض الاستقلاب الخلقية

#### Introduction to Inborn Errors of Metabolism

هي أمراض نادرة تسبب مرضاً ووفيات عالية عند الأطفال، تحتاج إلى مراكز متخصصة لتدبيرها. يعتمد انذارها على سرعة التشخيص والتدبير لذلك يجب أن يكون كل الأطباء على دراية بتظاهراتها المختلفة وطرق تشخيصها التي تحتاج إلى معرفة خاصة ودقيقة للسبل الكيماوية الحيوية. ويمكن تشخيصها بشكل مناسب اعتماداً على الاستخدام الصحيح لبعض التحاليل المسحية.

تقسم أمراض الاستقلاب إلى ثلاث مجموعات مميزة تنجم جميعها عن اضطراب في تشكيل بروتين وظيفي (خميرة) يؤدي غيابه أو نقص وظيفته إلى تراكم المواد السابقة للخلل الحادث وجميعها محددة بمورثات معروفة وتميز بحسب الآلية المرضية المحدثة نموذج الإصابة السمية الناجمة عن تراكم المستقلبات السمية في الخلايا مسببة أذية معممه جهازية أو نوعية لعضو معين ونموذج عوز الطاقة التي يكون فيها الخلل مميزاً في الأعضاء المستهلكة للطاقة وأخيراً نموذج اضطراب تشكيل أو تدرك الجزيئات المعقدة التي تتطور بشكل مترقي بغض النظر عن التغذية .

### المظاهر السريرية:

يمكن للآفة الاستقلابية أن تأخذ تظاهرات متعددة وتبدأ في أي عمر، بالرغم من أن العديد منها تتظاهر في سن مبكرة. ويجب أن تؤخذ الآفات الاستقلابية بعين الاعتبار أما أي تظاهر غير متوقع أو شديد لمرض شائع كالاكتلال الدماغي الحاد غير المفسر أو عند وجود حمضاض استقلابي شديد أو ارتفاع في فجوة الصواعد أو قلاء تنفسي غير متوقع. تتميز القصة السريرية بوجود قصة عائلية إيجابية لحالة مماثلة أو وفيات غير مفسرة في سن الطفولة أو قصة صرع أو تأخر في الأداء المدرسي. وإن وجود القرابة بين الوالدين يعزز احتمال انتقال الأمراض الوراثية. ويمكن أن نصف خمسة نماذج متبدلة للتظاهر السريري تقترح وجود آفة استقلابية وراثية، الأولى هي نتيجة للمسح في عمر الوليد، الثانية تمثل التظاهر الحاد بعد فاصلة حرة عند الوليد، الثالثة التظاهر الحاد المتأخر أو المتقطع بعد عمر الوليد، الرابعة التظاهر تحد الحاد أو المترقي ببطء، الخامس و هو نموذج التشوهات الشكلية الخلقية المميزة للآفات الاستقلابية الخلقية.

## الأول: نتيجة للمسح في عمر الوليد Newborn screening

يتمثل بنتائج برنامج المسح عند الوليد الذي تنتهجه العديد من دول العلم في سبيل التشخيص المبكر لآفات الاستقلاب الخلقية حيث يمكن تشخيص أكثر من 40 آفة وراثية بتحريها على ورق نشاف بعيد الولادة(اليوم الثاني أو الثالث للولادة) ويمكن إجراء هذا المسح بشكل موجه عند مولود على خطورة عالية أو أخ لمولود مشخص له آفة قابلة للمسح الوليدي ومثاله بيلة الفينيل كيتون وفرط الكولسترول العائلي.

## الثاني: التظاهر الحاد بعد فاصلة حرة عند الوليد : Severe neonatal illness

يتظاهر عند مولود طبيعي بعد ادخال التغذية عادة بأعراض مشابهة لإنتان الدم الوليدي فيحدث رفض للإرضاع أو ضعف في التغذية، إقياء، حماض يتطور بسرعة نحو الاعتلال الدماغي ثم السبات والوفاة. و مثاله الحماضات العضوية و آفات حلقة البولة . كما تشاهد أيضاً تظاهرات كبدية، قلبية، عينية أو رائحة خاصة في عمر الوليد.

## الثالث: التظاهر الحاد المتأخر بعد عمر الوليد Late acute illness

التظاهر بأعراض حادة بشكل متأخر بعد عمر الوليد مشابهة لما ورد في النموذج الثاني و مثالها آفات استقلاب الحموض الأمينية متشعبة السلسلة كبيلة شراب القيقب، و قد تحدث الوفاة أو قرب الوفاة كعرض أول للآفة الاستقلابية الوراثية، كما يمكن أن يكون التظاهر يشكل نوب نقص سكر كما هو الحال في آفات أكسدة الحموض الدسمة.

## الرابع: التظاهر تحد الحاد: Subacute presentation

تطور تدريجي للأعراض الهضمية أو الكبدية أو العصبية أو النوعية الخاصة بجهاز معين أو عضو معين (عينية، قلبية، عظمية، كلوية) فيشاهد تراجع المهارات والضخامات الحشوية مع أو بدون نقص سكر والسحنة خاصة خشنة (corase facia) و مثالها أدواء خزن الغليكوجين، بيلة الهوموسستين الكلاسيكية، أدواء خزن الشحوم، أدواء عديدات السكريد المخاطية.

## الخامس: التشوهات الشكلية Dysmorphic

و يتميز بوجود التشوهات الخلقية التي تشير لبدء الإصابة داخل الرحم في أثناء الحياة الجنينية و مثالها آفات البيروكسيزوم Pyroxisomal Disorders والاضطراب الولادي في البروتينات السكرية Congenital .deafect of protein glycosilation CDG

## المسح الاستقلابي عند الوليد

### Newborn screening

يسمح بالكشف المبكر عن الأمراض خلقية قابلة للعلاج في بقعة دم على ورق نشاف يجرى لجميع الولدان الجدد لاستقصاء العديد من الأمراض الخلقية و منها: قصور الدرق، المتلازمة الكظرية التناسلية، اعتلالات الخضاب، الداء الكبسي الليفي، الغالاكتوزيمية. وتسمح تقنية المقياس الكتلي الترادفي TMS بكشف بعض آفات استقلاب الحموض الأمينية والعضوية وآفات الحموض الدسمة (FA، OA، AA) و منها بيلة الفينيل كيتون و بيلة الهوموستين والتيروزينيمية و بيلة شراب القيقب و الحماض الميتيل مالوني و العديد من آفات أكسدة الحموض الدسمة و بعض آفات حلق البولة .

### الشكل الحاد عند الوليد

#### Disorders presenting acutely In the neonatal period

تسبب العديد من آفات الاستقلاب الوراثية أعراضاً في عمر الوليد و بالخاصة آفات تدرج الحموض الأمينية متشعبة السلسلة مثل بيلة شراب القيقب و الحماضات العضوية كالحماض الميتيل مالوني و آفات حلقة البولة و بعض آفات مائيات الفحم كالغالاكتوزينيمية الكلاسيكية GALT. يبدو المولود طبيعياً لبضع أيام ثم تتطور أعراض سريرية غير نوعية مشتركة مع الكثير من الأمراض في عمر الوليد و على رأسها الانتان المعمم. وتبدأ الأعراض بالإقياء ثم يتطور الحماض الاستقلابي و يحدث الاضطراب دوراني و يتدهور الوعي لتظهر الاختلاجات في المراحل المتقدمة كما هو الحال في الحماضات العضوية، بينما تبدأ المظاهر العصبية و يحدث كسل ورفض رضاعة و رخاوة تتطور لحالة نوما و غياب الوعي، يتلوه توقف التنفس مترافق مع فرط الأمونيا و الأمر الذي يقترح أحد أدواء حلقة البولة. بينما يوجه تحسن الحالة السمية و الإصابة الكبدية المترافقة مع اليرقان عند إيقاف اللإرضاع و إعطاء السوائل الوريدية و سوء الحالة عند إعادته نحو الغالاكتوزينيمية. يعتمد **التشخيص** على الاستقصاءات المعيارية: 'Metabolic screen' Standard investigations for unwell infants و التي تتضمن جميع الاستقصاءات الخاصة بالرضيع العليل، المسح الاستقلابي القاعدي (الكيتون، الأمونيا، اللاكتات)، سكر الدم و حالة التوازن الحامضي القلوي و فجوة الصواعد و الاختبارات الخاصة بتشخيص الأمراض الاستقلابية والتي يجب أن تناقش مع الاخصائي و المخبر قبل إرسال العينات. يتم جمع عينات بول و دم و الاحتفاظ بها قبل البدء بالعلاج أو نقل الدم أو كل ما يؤثر في نتائج التحليل. وإن وجود **التخلن** Clinitest® أو ارتفاع الأمونيا

عند مولود لديه اعتلال عصبي مشعر قوي لوجود الآفة استقلابية وراثية. ويتم حساب **فجوة الصواعد** بالقاعدة التالية (Na+K)-(Cl+HCO<sub>3</sub>) :12-16 mmol/L و وجود فجوة < 25 mmol/L غالباً ما تكون ثانوية لحمض عضوي. يعتمد **التدبير** الآني و المستقبللي على المرض المسبب و يكون الإسعاف الاستقلابي بنقل المولود لمركز عناية مشددة بالوليد لتقديم الإماهة الجيدة و السوائل سكرية، مكافحة الإنتان بهدف الحد من حالة الهدم و يتم إزاحة المستقبلات السامة باستخدام تقانات داخلية كبنزوات الصوديوم الذي يستخدم في تخفيض الأمونيا، الكارنيتين في الحمضات العضوية وتقانات خارجية (التحال الدموي) للتخلص الكمي من المواد السامة كما في حلقة البولة و بيولة شراب الفيقب. و تقديم الدعم التنفسي وبعض العلاجات خاصة كالفيتامينات. بينما يعتمد العلاج الدائم على تقديم حلالات خاصة لتطبيق الحماية الخاصة بكل مرض و الفيتامينات في الآفات المستجيبة على الفيتامين(الببوتين في عوز البيوتينيداز) و الكارنيتين لتجنب عوزه الثانوي و تدابير تخفيض الأمونيا... الخ ، وتتضمن العلاجات الداعمة ضبط الحالة الغذائية كتعويض العناصر الزهيدة كالزنك والسيلينيوم و الحديد....وتقديم العلاج الفيزيائي والدعم النفسي والنصح الوراثي.

## آفات الحموض الأمينية

### Amino acid disorders

#### بييلة الفينيل كيتون (PKU) Phenylketonuria

الوقوع 10000/1 ولادة ، معدل الانتشار 1/12000 وسطياً، نسبة الحمل المتوقع عالمياً 1/55. تورث بصفة جسمية مقهورة وتنجم عن عوز في خميرة Phenylalanine Hydroxylase أو عن عوز في تركيب أو إعادة استعمال التميم المساعد لهذا الأنظيم Biopterine- cofactor، التظاهر السريري تأخر تطور روحي حركي (6-12 شهر) رائحة فأرية، سحنة فاتحة نسبياً، الإكزما، الاختلاجات أفضل طريقة للتشخيص هي الكشف المبكر عند الوليد قبل أن يصبح المرض عرضياً أما العلاج فهو بتحديد الفينيل الألانين في الغذاء و تأمين الحاجة منه للنمو الجسمي و بناء الجملة العصبية فقط، مراقبة مستويات الفينيل الألانين بفواصل منتظمة للحفاظ على السويات الآمنة المناسبة للعمر، الحماية مدى الحياة الحفاظ على مستويات آمنة مناسبة العمر و خاصة عند الأم الحامل، وإن المستويات العالية عند الأم الحامل يؤدي الجنين و يسبب له صفر في الجمجمة مع تشوهات متعددة Maternal PKU . تعالج آفات التميم الأنظيمي بالحماية مع تعويض النواقل العصبية المعوزة. الإنذار جيد في الشكل الكلاسيكي و ييتعلق بمدى الحفاظ

على مستويات آمنة من الفينيل ألانين في المصل وأقل جودة في حالات اضطراب استقلاب التميم الأنظيمي.

### بييلة الهوموسستين Homocystinuria

مرض جسمي مقهور ينجم عن عوز خميرة Cystathionine synthetase يتظاهر سريرياً بتأخر التطور الروحي الحركي، خلع البلورة، صعوبة مترقية في التعلم، تشوهات هيكلية تشبه مرض مارفان، شعر فاتح مبكل، و تتعلق المراضة بالاختلاطات الخثارية و التي يمكن أن تحدث في أي عمر و تصيب الأوعية المتوسطة والكبيرة. العلاج يكون بالفيتامين B6 ( Pyridoxine ) مع أو بدون الفيتامين B9 ( Folic acid ) ويتوقع حدوث الاستجابة في 50% من الحالات. تحتاج الحالات غير المستجيبة إلى حمية ناقصة الميثونين مع إعاضة السستين و العلاج بعامل معيد للميثيل ( Betaine ( remethylating agent ) في الحالات غير المستجيبة.

### التيروزينيمية الكلاسيكية Tyrosinaemia Type I

تورث التيروزينيمية من النمط الأول أو الكبدية الكلوية (الكلاسيكية) بصفة جسمية مقهورة و تنجم عن عوز fumarylacetoacetase و تراكم المستقلبات السامة و أهمها succinylacetone و تتظاهر الإصابة الكبدية باضطراب وظائف الكبد و حدوث القصور الكبدى الحاد أو المزمن و تتطور الأورام الكبدية عند الناجين. أما الإصابة الكلوية فتتميز بحدوث اعتلال انبوبي من نمط Fanconi مع أو بدون خرع ناقص الفوسفور و يكون العلاج بالحمية محددة التيروزين و الفينيل ألانين و تطبيق العامل المثبط لخميرة تدرك التيروزين NTBC الذي حسن كثيراً المراضة جنب المرضى الحاجة إلى زرع الكبد كخيار علاجي و تبقى العلاجات الداعمة ضرورية في غياب العلاج النوعي علماً أن الحالات غير المعالجة قاتلة.

### آفات استقلاب مائيات الفحم:

#### Disorders of carbohydrate metabolism

### الغالاكتوزيمية الكلاسيكية: Classic Galactosaemia

مرض نادر جسمي مقهور ينجم عن عوز خميرة galactose-1-phosphate uridyltransferase تظهر الأعراض بعد ادخال الغذاء الحاوي على اللاكتوز، سواء الإرضاع الوالدي أو حليب الرضع.

الأعراض تتضمن ضعف التقبل الفموي، الإقياء، يرقان مبكر، ضخامة الكبد مع اضطراب وظائف الكبد و تطور القصور الكبدي الحاد أو المزمن، الساد النووي ثنائي الجانب. يحدث تأخر التطور الروحي الحركي في الحالات غير المعالجة و التي تعرضت إلى نقص سكر الدم، مع صعوبات في التعلم. يقوم التشخيص على كشف الأجسام المرجعة في البول ، عيار الـ Galactose و مستقبلاته مثل Galactose 1 phosphate, Galactitole، عيار الفعالية الإنزيمية للـ galactose-1-phosphate (G1PUT) uridyltransferase أو تحري الطفرات المورثية، كما أن برامج المسح عند الوليد تسمح بالتشخيص المبكر للمرض. العلاج بتطبيق حمية خالية الغالاكتوز مدى الحياة Galactose Free Diet For Life .

### أدواء خزن الغليكوجين Glycogen storage disorders

أغلبها جسمية مقهورة ناجمة عن عوز عوز في واحد من 9 من الأنظيمات الأساسية المسؤولة عن حل الغليكوجين مما يسبب عدم تحرير الغلوكوز من الغليكوجين و خزن الغليكوجين في الكبد و/ أو العضلات. و تقسم إلى أشكال كبدية III, GSDI، تتظاهر بضخامة الكبد مع أو بدون تبدل وظائف الكبد و نقص سكر الدم أشكال عضلية V, GSDII، تتظاهر بضعف العضلات الهيكلية معص عضلي وتعب عضلي وبيلة ميوغلوبين. (الجدول:1)

#### الجدول رقم 1 : بعض أدواء خزن الغليكوجين

النمط	العوز الإنزيمي	البداء	الكبد	العضلات	ملاحظات
النمط I فون جيركه	Glucose-6-phosphatase	الرضيع	+++	-	ضخامة الكبد و الكلية. فشل النمو. نقص السكر. إنذار جيد
النمط II بومبة	Lysosomal $\alpha$ -glucosidase	الرضيع	++	+++	رخاوة مع ضخامة قلبية. علاج بالمعويض الإنزيمي Myozym الموت بسبب قصور القلب
النمط III كوري	Amylo-1,5-glucosidase	الرضيع	++	+	مظاهر أخف من النمط I، قد تحدث الإصابة العضلية. الإنذار جيد
النمط V مك أردل	Phosphorylase	الطفل	-	++	ضعف عضلي عابر، معص عضلي بعد التمرين، بيلة ميوغلوبين

## داء فون جيرك *GSDI: Von Jerk*

ويتظاهر بسحنة خاصة «وجه دمية» وبدانة جزعية وضمور عضلي وفشل النمو وضخامة الكبد و يحدث نقص سكر الدم بعد الصيام القصير مع فرط شحوم الدم وفرط حمض البول والحمض اللبني و يختلط في الكهولة بحدوث الورم الغدي الكبدي والداء الإكليلي. التدبير بالحفاظ على مستوى سكر ثابت بتأمين وارد سكري ثابت غير الانبوب الأنفي المعدي أو تفميم المعدة أو باستخدام النشاء البطيء أو نصف البطيء وإصلاح الاضطرابات الاستقلابية كفرط حمض البول و فرط شحوم الدم.

## داء بومب *GSDII: Pompe disease*

وهو أحد أدواء خزن الليزوزوم *Generalized intra-lysosomal storage of glycogen* يتظاهر برخاوة واعتلال عضلة قلبية شديد ينتهي بحدوث الوفاة ما لم يطبق العلاج المعيبض بالأنظيم ERT (Enzyme Replacement Therapy) إسعافياً.

## آفات استقلاب الشحوم

### Disorders of lipids metabolism

## فرط كلسترول الدم العائلي (FH) *Familial Hypercholesterolaemia (FH)*

يتصف بوجود ارتفاع شديد في قيم LDL - كلسترول ويورث بصفة جسمية قاهرة (متنحية كاملة النفوذ) وتتجم عن اضطراب في تشكيل أو نقل أو عمل مستقبلات البروتينات الشحمية خفيفة السلسلة LDL Receptor أو في إعادة تدويرها. يتظاهر بحدوث الداء الإكليلي المبكر و يتميز بوجود الأورام الصفراء *xanthoma* في الجلد و الأوتار و ظهور القوس الشبخية في العين



بشكل مبكر. تكون الحالات متماثلة الأمشاج، نادرة ، شديدة مع بدء الأعراض في الطفولة، حيث يحدث الداء إكليلي في العقد الثاني. العلاج يعتمد على الحماية الغذائية و إعطاء الأدوية: بعد عمر 10 سنوات و منها

مثبطات HMG-CoA reductase و الفينو فبرات و Non-

systemically acting bile acid sequestrant و عملية فصل

البلاسما التي يمكن تطبيقها عند الأطفال و أخيراً زرع الكبد و تكون

الاستجابة للعلاج المحافظ متفاوتة حسب نمط الطفرة.

## آفات أكسدة الحموض الدسمة: DISORDERS OF FATTY ACID OXIDATION

تنتج الحموض الدسمة عن تدرج الدسم الذي يتم عبر سلسلة تفاعلات نزع الكربون التأكسدي تتواسطها مجموعة من الخمائر التي تختلف حسب طول سلسلة الحمض الدسم ونوعه، ويعتبر عوز الخميرة **(MCAD) medium-chain acyl-CoA dehydrogenase** هو أشيع اضطرابات الأكسدة البائية للحموض الدسمة  $\beta$ -oxidation. ويعتبر نقص سكر الدم ناقص الكيتون Hypoketotic hypoglycemia تظاهراً شائعاً لها، كذا التناذر المشابه لراي Reye syndrome-like illness و هو اعتلال دماغي كبدي يترافق فيه نقص السكر مع ارتفاع خمائر الكبد و ارتفاع الأمونيا. قد يحدث تشحم الكبد لكن القصور الكبدي نادر جداً. و تتكرر النوب عند الطفل و في العائلة و قد يحدث تناذر الموت المفاجئ عند الطفل و الذي يعزى إلى نقص سكر الدم يعتمد العلاج على تجنب الصيام و زيادة الوارد الحروري من السكريات في فترات الشدة الاستقلابية أو الحرارة و تجنب تناول الدسم متوسطة السلسلة. أما أعواز الخمائر **(VLCAD) Very long chain acyl-CoA dehydrogenase** و **(LCHAD) long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase** أو (trifunctional protein) فإنها تسبب الاعتلال العضلي و اعتلال العضلة القلبية و يترافق LCHAD مع اعتلال الشبكية في نهاية الطفولة.

## آفات المتقدرات Mitochondrial disease

تقوم حلقة كريبس بإنتاج الطاقة في جميع خلايا الجسم ماعدا الكريات الحمراء التي تنعدم فيها المتقدرات و تقوم بربط الاستقلاب الوسيط مع السلسلة التنفسية mitochondrial respiratory chain و يقوم معقد البيروفات ديهيدروجيناز بتنظيم عملها (PDH) pyruvate dehydrogenase complex . و تهدف هذه المنظومة إلى تشكيل الـ ATP (( adenosine triphosphate ) عبر عملية الفسفرة التأكسدية oxidative phosphorylation . لذلك فإن الحديث عن آفات المتقدرات هو تحديداً عوز إنتاج الطاقة الناجم عن اضطراب الفسفرة التأكسدية، لذلك نجد أن الأعضاء الأكثر إصابة هي الأعضاء الأكثر استهلاكاً للطاقة كالدماغ والقلب والكلية والشبكية والعضلات الهيكلية وتتنوع المظاهر السريرية و يمكن التعرف على بعض التناذرات مثل MELAS ، MERRF (الجدول 2) و هي آفات صعبة التشخيص و علاجه عرضي غالباً و يجب أخذها بعين الاعتبار عند وجود إصابات جهازية متعددة، فرط حمض لبن، إصابات مميزة في

تصوير الدماغ المغناطيسي (Leigh syndrome) و تتميز الأمراض الناجمة عن طفرات الجينوم المتقدي بنموذج مورثي منتقل من الأم (maternal transmitted) و نجد تنوعاً في التظاهرات السريرية ضمن نفس العائلة. غالباً ما تحرض نوب انكسار المعوضة الحادة للأنان.

## الجدول رقم 2: بعض الأدوية المتقدرية

التناذر	المظاهر السريرية	العمر عند البدء	الطفرات الشائعة
<b>MERRF</b>	اختلاجات رمعية الياف عضلية ممزقة RRF	5-15 عاماً	m.8344G>A
<b>MELAS</b>	اعتلال دماغي متقدي حمض لبني سكتة دماغي كاذبة اعتلال عضلي شقيقة أقياءات اختلاجات اضطرابات سمعية بصرية	5-15 عاماً	m.3243A>G
<b>Alpers</b>	اختلاجات معدنة إصابة كبدية	طفولة مبكرة	POLG

## الاضطرابات العصبية التنكسية

### Neurodegenerative disorders

آفات تسبب تدهوراً في الوظائف الحركية و الإدراكية و هي أمراض متعددة و أسبابها مختلفة، بعضها فقط ذو منشأ وراثي كذلك الناجمة عن آفات الاستقلاب تتظاهر بأعراض عصبية مرضية مترقية كالاختلاجات والتشنج وصغر الجمجمة أو كبر في حجمها والحركات اللاإرادية الشاذة وفقدان السمع أو البصر

واضطراب السلوك. وتتضمن آفات البيروكسيزوم Peroxisomal enzyme defects و منها حثل المادة البيضاء المرتبط بالجنس وداء زيوليجر Zelweger disease. والآلية الإمرضية في آفات البيروكسيزوم هي اضطراب في أكسدة الحموض الدسمة شديدة طول السلسلة Very long-chain fatty acids (VLCFAs) مما يسبب تراكمها في البيروكسيزومات. يتميز مرض زلويجر Zelweger Disease بوجود سحنة خاصة مع رخاوه واختلاجات وتأخر تطور شديد وفقدان السمع و البصر وتشاهد ضخامة كبدية. ويرقان وكيسات كلوية و عظمية و عسرة تصنع المشاش النقطية العلاج باستعمال الحموض الدسمة الأساسية Docosaheaxaenoic acid (DHA) والإنذار سيء. وأدواء الخزن Storage Diseases ومنها أدواء خزن الليزوزوم Lysosomal storage disorders حيث يحدث تراكم المواد المؤذية حسب العوز الأنظيمي ضمن الخلايا مما يؤدي إلى ظهور أعراض الخزن الحشوي (الضخامة الكبدية الطحالية) مع أو بدون إصابة الجملة العصبية المركزية مع تراجع التطور الروحي الحركي و قد تحدث الاختلاجات ومنها حثل المادة البيضاء متغاير الصباغ المتسبب عن عوز Sulphatase Aryl- ويحدث تراكم الـ Sulphatides الذي يؤدي إلى تدمير المييلين، وأدواء خزن الشحوم حيث تتراكم السفينغوليبيدات sphingolipids ( Fabry diseases ) كما يتراكم الـ Oligosaccharides ( mannosidosis ) و mucopolipidoses ( I-cell disease )؛ وأدواء خزن عديدات سكريد مخاطية والناجمة عن تراكم الغلوكوز أمينو غليكان GAG: Glucose amino glycan ويكون التشخيص بكشف خلايا الخزن في بعض النسج كنقي العظم و الكبد أو معايرة الخميرة المسؤولة في الكريات البيضاء أو كشف المستقبلات الشاذة في البول كالـ Glycoseaminoglycan و Oligosaccharides. وإن كشف الحملية والتشخيص أثناء الحمل أمر ممكن باستقصاء العوز الأنظيمي أو الطفرة المورثية المسؤولة على محصول الحمل. وأخيراً أدواء خزن المعادن و مثالها داء ويلسون الذي يحدث فيه تراكم النحاس مسبباً خليط من الأعراض الكبدية العصبية ومنها تبدلات السلوك والحركات اللا إرادية وتدهور وظائف الكبد ليظهر اليرقان مع أعراض قصور الخلية الكبدية، وتكون حلقة كايزر فليشر إيجابية بفحص العين عند غالبية الحالات مع تظاهرات عصبية.

### أدواء خزن الشحوم Lipid Storage Disease

وهي مجموعة من أمراض الاستقلاب الخلقية و التي يسبب فيها العوز الإنظيمي إلى تراكم الشحوم داخل الخلايا و النسج مما قد يسبب تخربها الدائم.

### داء تاي ساكس Tay-Sachs disease

ينجم عن عوز Hexoaminidase A يتظاهر بتراجع التطور في أواخر الرضاعة (Late infancy) مع فرط استجابة للمنبهات الصوتية وتراجع المتابعة البصرية والتواصل الاجتماعي ورخاوة شديدة وكبير حجم الرأس وظهور بقعة الكرزة في اللطخة البصرية. تحدث الوفاة بعمر 2-5 سنة

### داء غوشر Gaucher disease

يوجد منه عدة أنماط حسب شدة العوز الإنزيمي ونوع الطفرة وعمر التظاهر. ومنه النمط المزمن (نمط1) الذي يتظاهر بوجود ضخامة الطحال و علامات تثبيط النقي وإصابة العظم ويكون الذكاء طبيعياً. والنمط الحاد (نمط2) والذي يتظاهر بوجود ضخامة الطحال مع حثل عصبي واختلاجات. العلاج متاح بالمعويض الأنزيمي خاصة في النمط الأول وقد يستطب استئصال الطحال.

### مرض نيمان بيك (NPD) Niemann-Pick Disease

ومن أهم أنماطه NPDA يحدث بدء الأعراض بعمر 3-4 أشهر فيظهر فشل نمو وتأخر التطور مع ضخامة حشوية ورخاوة وتراجع السمع والبصر وتكون بقعة الكرزة إيجابية في 50% من الحالات يحدث الموت بعمر 4 سنوات. NPDB وهو الشكل الحشوي بطيء الترقى يشبه في أعراضه داء غوشر من النمط الأول (المزمن) و يعالج بنفس المعويض الإنزيمي (Sphingomyelinase).



### أدواء خزن عديد السكريد المخاطية

#### The Mucopolysaccharidoses

إصابة متعددة الأجهزة تتسبب إصابات متعددة مترقية في الجملة العصبية والبصر والسمع والقلب و الأوعية والهيكل العظمي والجلد

وتشاهد ضخامة كبدية طحالية و سحنة خاصة مميزة خشنة. التشخيص بعيار Glycosaminoglycans (GAGs) في البول أو معايرة الأنطيم النوعي في WBC أو مصورات الليف. أما العلاج فمحافظ داعم ما لم يستفاد من العلاج بالمعويض الأنزيمي أو زرع النقي و التي تفيد في بعض أشكاله. (الجدول رقم 3)

## مرض هرلر MPSIH Hurler

ينجم عن عوز في خميرة Iduronidase و يبقى التطور والنمو طبيعيين حتى عمر 6-12 شهر حيث يحدث تراجع في المهارات الروحية الحركية ثم فقدانها وظهور سحنة خاصة خشنة مع تبارز الجبهة ، لتصبح الأعراض واضحة خلال النصف الثاني من السنة الأولى. فتصاب العين بتغيم القرنية وحثل الشبكية و قد يحدث زرق و يشاهد تسمك الجلد مع شعرانية معممة وسحنة خشنة وتتطور أفات القلب دسامية و قصور القلب. وتتميز إصابة الهيكل العظمي بحدوث ثخانة العظم وتصبح الأضلاع مجدافية و يتطور حذب ظهري مع قعص قطني وتظهر اليد المخليبية. كما تحدث ضخامة كبدية طحالية مترقية وتصادف الكثير من الاختلالات الناجمة عن الانضغاط العصبي كمتلازمة نفق الرسغ ونقص سمع المختلط ويكثر مصادفة الفتق السري والمغني.

### الجدول 3: بعض أنماط عديدات السكريد المخاطية

النمط	نمط الوراثة	القرنية	القلب	الدماغ	الهيكل العظمي
MPSI (هرلر)	AR	+++	++	+++	++
MPSII (هنتر)	X-linked	-	+	++	+
MPSIII (سانفيليبو)	AR	±	-	+++	+
MPSIV (موركيو)	AR	+	+	-	+++
MPSVI (مارتولامي)	AR	+++	++	-	++

AR جسيمي مقهور

انتهى

## Table of Contents

11	مدخل إلى أمراض الاستقلاب الخلقية
11	المظاهر السريرية:
12	الأول: نتيجة للمسح في عمر الوليد <u>Newborn screening</u>
12	الثاني: التظاهر الحاد بعد فاصلة حرة عند الوليد: <u>Severe neonatal illness</u>
12	الثالث: التظاهر الحاد المتأخر بعد عمر الوليد <u>Late acute illness</u>
12	الرابع: التظاهر تحد الحاد: <u>Subacute presentation</u>
12	الخامس: التشوهات الشكلية <u>Dysmorphic</u>
13	المسح الاستقلابي عند الوليد
13	الشكل الحاد عند الوليد
14	آفات الحموض الأمينية
14	بييلة الفينيل كيتون <u>(PKU) Phenylketonuria</u>
15	بييلة الهوموسستين <u>Homocystinuria</u>
15	التيروزينمية الكلاسيكية <u>Tyrosinaemia Type I</u>
15	آفات استقلاب مائيات الفحم:
15	الغالانوزيمية الكلاسيكية: <u>Classic Galactosaemia</u>
16	أدواء خزن الغليكوجين <u>Glycogen storage disorders</u>
17	آفات استقلاب الشحوم
17	فرط كلسترول الدم العائلي <u>Familial Hypercholesterolaemia (FH)</u>
18	آفات أكسدة الحموض الدسمة: <u>DISORDERS OF FATTY ACID OXIDATION</u>
18	آفات المتقدرات <u>Mitochondrial disease</u>
19	الاضطرابات العصبية التنكسية
20	أدواء خزن الشحوم <u>Lipid Storage Disease</u>
21	أدواء خزن عديد السكريد المخاطية <u>The Mucopolysaccharidoses</u>

**Illustrated Textbook of Pediatrics 5<sup>th</sup> ED**

***Nelson* TEXTBOOK of PEDIATRICS 21<sup>th</sup> ED**

***Nelson Essentials of Pediatrics* 7<sup>th</sup> ED**