

الزيجو الصبغية: Chromosome aberrations

تتأثر الأنماط الظاهرية للعديد من الكائنات الحية بالتغيرات في عدد الصبغيات في خلاياها. وفي بعض الأحيان، يؤدي تغير جزء من الصبغي إلى ظهور عواقب وخيمة. عادة ما توصف هذه التغيرات العددية على أنها اختلافات في الصيغة الصبغية (Ploidy) للكائن الحي. توصف الكائنات الحية التي لديها مجموعة كاملة أو طبيعية من الصبغيات بأنها حقيقية الصيغة الصبغية Euploid، أما الكائنات التي تمتلك في خلاياها أكثر من مجموعة كاملة إضافية من الصبغيات فتوصف بأنها متعددة الصبغيات Polyploid. ويتم وصف مستوى تعدد الصبغيات بالإشارة إلى عدد صبغي أساسي، يُشار إليه عادةً بالحرف n (وهو عدد الصبغيات الطبيعي الموجود في الأعراس). وهكذا، الخلية أو الكائن ثنائي الصيغة الصبغية Diploid هو $2n$ (أي يضم مجموعتين من الصبغيات الأساسية). و الكائن ثلاثي الصيغة الصبغية Triploid هو $3n$ (أي يضم ثلاث مجموعات من الصبغيات الأساسية). والكائن رباعي الصيغة الصبغية Tetraploid هو $4n$ الصبغات (أي يضم أربع مجموعات من الصبغيات الأساسية)، وهكذا دواليك. توصف الكائنات التي تكون فيها الصيغة الصبغية الطبيعية فاقدة لصبغي أو جزء منه بأنها تمتلك صيغة صبغية غير حقيقية أو مختلة الصيغة الصبغية Aneuploid، وبالتالي سوف تعاني هذه الكائنات الحية من خلل جيني محدد. وبذلك يجب التمييز وعدم الخلط بين الكائنات مختلة الصيغة الصبغية Aneuploid والكائنات متعددة الصيغة الصبغية Polyploid، حيث أن اختلال الصيغة الصبغية Aneuploidy يشير إلى تغير عددي في جزء من الجينوم، وعادة ما يكون فقط في صبغي واحد، في حين أن تعدد الصيغة الصبغية Polyploidy يشير إلى تغيير عددي في مجموعة كاملة من الصبغيات. أيضاً، اختلال الصيغة الصبغية يتضمن خلل وعدم توازن جيني، بينما تعدد الصيغة الصبغية لا يتضمن ذلك.

اختلال الصيغة الصبغية: Aneuploidy

قد تحدث أخطاء في توزيع الصبغيات أثناء الانقسام الفتيلي Mitosis أو الانقسام المنصف تؤدي إلى ظهور خلايا ينقصها أو يزيد فيها صبغي. لا تواصل عادة الخلايا الجسدية مختلة الصيغة الصبغية Aneuploid الحياة، وقد تتطور أحياناً إلى خلية سرطانية. تُعد الأعراس الحاملة لأقل أو أكثر من 23 صبغياً مسؤولة عن تشكيل بيوض ملقحة مختلة الصيغة الصبغية Aneuploid zygotes. يُطلق على الزيادة في صبغي ما تتلث الصبغي (Trisomy)، و يسمى نقص أحد الصبغيات أحاد الصبغي (Monosomy).

تثلث الصبغيات الجسدية: Autosomal trisomy

- متلازمة تثلث الصبغي 21 (Trisomy 21) أو متلازمة داون (Down syndrome).
تُكتب الصيغة الصبغية لأنثى حاملة لهذا التثلث على الشكل التالي: 47, XX, +21، أما الذكر فتُكتب كالتالي: 47, XY, +21.
- متلازمة تثلث الصبغي 18 (Trisomy 18) أو متلازمة إدوارد (Edwards syndrome).
تُكتب الصيغة الصبغية لأنثى مصابة بمتلازمة إدوارد على الشكل التالي: 47, XX, +18، أما الذكر المُصاب فتُكتب صيغته كما يلي: 47, XY, +18.
- متلازمة تثلث الصبغي 13 (Trisomy 13) أو متلازمة باتو (Patau syndrome).
تُكتب الصيغة الصبغية لأنثى مصابة بمتلازمة باتو على الشكل التالي: 47, XX, +13، أما الذكر المُصاب فتُكتب صيغته كما يلي: 47, XY, +13.

تثلث الصبغيات المُحددة للجنس: Sex chromosome trisomy

يسبب وجود صبغي محدد للجنس زائد تأثيرات سريرية وحيوية أقل ضرراً من تلك المُشاهدة في تثلث الصبغيات الجسدية. نذكر من تثلثات الصبغيات المُحددة للجنس مايلي:

- متلازمة كلاينفلتر Klinefelter syndrome:
تكون الصيغة الصبغية لديهم 47,XXY.
 - تثلث الصبغي X (Trisomy X):
تكتب الصيغة الصبغية على النحو التالي: 47, XXX.
 - الصبغي Y الزائد:
تكون صيغته الصبغية 47, XYY.
- ذُكر وجود حالات تحمل الكثير من الصبغيات المُحددة للجنس مثل: 48, XXYY و 48, XXX،

3.1.15. أحادي الصبغي المُحدد للجنس: Sex chromosome monosomy

ذُكرت حالة واحدة لأحادية الصبغي المُحدد للجنس هي أحادية الصبغي X، و تدعى بمتلازمة تيرنر (Turner's syndrome). تكون الصيغة الصبغية للإناث الحاملات للنقص في الصبغي X كما يلي: 45, X0.

لم تُذكر أي حالة في الأدبيات الطبية عن وجود أحاد الصبغي Y (Y0. 45) لدى مولود حي.

التبدلات الصبغية البنيوية: Chromosome Structural Changes

1. الخَبْن Deletion:

يحدث هذا النوع من التشوه في الصبغي نفسه مؤدياً لفقد مادة وراثية منه. يُرمز للخبن وفقاً للنظام العالمي لتسمية الصبغيات لدى الانسان ISCN بـ: del. يمكن أن يحدث الخبن في أطراف الصبغي، ويُسمى الخَبْن الانتهائي Terminal deletion. نذكر من الأمثلة عن الخَبْن الانتهائي:

➤ متلازمة مواء القطة (Cri-du-chat): تتجم عن الخَبْن انتهائي في الذراع القصير من الصبغي الخامس. تُكتب صيغة متلازمة مواء القطة كما يلي: (46, XY, del(5)(p15)). وتُفسر على النحو التالي: صيغة صبغية لذكر يحمل عدداً طبيعياً من الصبغيات، لديه خبن في العصابة الخامسة من المنطقة الأولى للذراع القصير في الصبغي الخامس.

➤ متلازمة ولف هيرشورن (Wolf-Hirschhorn syndrome): تتجم عن خبن انتهائي في الذراع القصير من الصبغي الرابع. تُكتب الصيغة النووية لذكر مصاب بمتلازمة ولف هيرشورن كما يلي: (46, XY, del(4)(p16.3)).

كما قد يحدث الخبن ضمن الصبغي ويطلق عليه في هذه الحالة الخَبْن الخلالي (Interstitial deletion) الشكل 9.15. ولتوضيح طريقة كتابة صيغة الخبن بحسب الـ ISCN نأخذ المثال التالي: (46, XX, del(X)(p1p2)) تشير الصيغة إلى عدم وجود اختلال في عدد الصبغيات لدى الأنثى، وبدل الرمز del إلى وجود خبن في الذراع القصير من الصبغي X بين المنطقتين 1 و 2.

2. التضاعف Duplication:

هو وجود لقطعة أو لموضع واحد من الصبغي لأكثر من مرة على الصبغي نفسه. يمكن أن ينشأ التضاعف بسبب حادثة عبور غير متساو خلال الانقسام المنصف. يُرمز التضاعف وفقاً لنظام ISCN بالرمز dup. فمثلاً الصيغة (46, XY, dup(14)(q1q3)) تدل على أن المريض هو ذكر ولا يحمل أي اختلال في عدد صبغياته (46)، وإنما تضاعف (dup) في الذراع الطويل من الصبغي الرابع عشر بين المنطقتين 1 و 2.

3. الانقلاب Inversion:

الذي يحدث في هذا النوع من التبدلات الصبغية هو كسر في طاقى الـ DNA ثم انقلاب الشدفة المكسورة 180° والتحامها ضمن الصبغي نفسه، مما يؤدي لتغيير في ترتيب الجينات على الصبغي. إذا كان القسم المركزي خارج الشدفة المُنقلبة يسمى الانقلاب انقلاباً مجاوراً للمركز Paracentric Inversion، وإذا كان القسم المركزي ضمن الشدفة المُنقلبة يسمى الانقلاب انقلاباً مُحيطاً للمركز

Pericentric Inversion. يُرمز الانقلاب وفقاً للنظام العالمي لتسمية الصبغيات لدى الانسان ISCN بالرمز inv. تُقرأ الصيغة على النحو التالي: (46, XX, inv(9)(p13q22)، أنثى لا يوجد لديها أي اختلال في عدد صبغياتها، وإنما لديها انقلاب في الصبغي التاسع. و تشير الأرقام و الأحرف إلى أن نقطتي الكسر حدثتا في العُصابة 3 في المنطقة 1 من الذراع القصير و العُصابة 2 في المنطقة 2 من الذراع الطويل.

4. الإزفاء (الانتقال) Translocation:

هو انتقال لشذفة/ شذف ما بين صبغيين غير متماثلين Nonhomologous chromosomes. قد يكون هذا الانتقال بشكل متبادل أي تنتقل قطعة من الصبغي 1 إلى الصبغي 2، و تنتقل قطعة أخرى من الصبغي 2 إلى الصبغي 1، يسمى هذا النوع بالإزفاء المتبادل Reciprocal translocation. وقد يكون الانتقال من صبغي إلى آخر ويسمى بالإزفاء غير المتبادل Nonreciprocal translocation. يُرمز للإزفاء وفقاً للنظام العالمي لتسمية الصبغيات لدى الانسان ISCN بالرمز t. و تُقرأ الصيغة الصبغية التالية كما يلي: (46, XY, t(7:19)(q22;q13)، ذكر لا يوجد لديه اختلال في عدد صبغياته 46، وإنما متبادل ما بين الصبغيين السابع و التاسع عشر. و تتوضع نقطتا الكسر عند العصابة 2 في المنطقة 2 من الذراع الطويل للصبغي 7 وعند العصابة 3 في المنطقة 1 من الذراع الطويل للصبغي 19. وهذا يعني أن الشذفة المكسورة من الذراع الطويل للصبغي 7 قد انتقلت إلى الصبغي 19 والتحتت في نقطة الكسر من الذراع الطويل للصبغي 19، و انتقلت الشذفة المكسورة من الذراع الطويل للصبغي 19 إلى الصبغي 7 و التحمت في نقطة الكسر من الذراع الطويل للصبغي 7.

الاستنصاح الجيني: Genetic Counseling

يُعد الارتقاء بالصحة و تعزيزها و اتخاذ الوسائل الوقائية من الأهداف الرئيسية للرعاية الصحية الأولية الموجهة للفرد و المجتمع لتعديل السلوك الصحي، وتصحيح المفاهيم الخاطئة الناتجة عن تداخل الوراثة والسلوك و البيئة و نمط الحياة. يدخل الاستنصاح الجيني والفحوصات الطبية قبل الزواج في مجال الطب الوقائي الذي يهدف إلى الحد من الأمراض الوراثية.

تعريف الاستنصاح الجيني:

يُعرّف الاستنصاح الجيني بالعملية التثقيفية التي تهدف إلى مساعدة الأفراد المصابين أو ذوي أخطار الإصابة بأمراض وراثية، وذلك لفهم طبيعة الاضطراب الوراثي، انتقاله، والخيارات المتوفرة لهم في التدبير و التخطيط العائلي، إضافة إلى تقديم الدعم النفسي وخطة التعامل مع الحالة الوراثية.

رغم أن وظيفة توفير المعلومات حول الأمراض الوراثية غالباً ماتم من قبل فريق من اختصاصي الوراثة الطبية عاليي التدريب والناصحين الوراثيين Genetic counselors فإنه يمكن أيضاً توفير المعلومات من قبل طبيب العائلة، طبيب الأطفال، طبيب النسائية والتوليد، أو الممرضة المختصة.

يجب أن يتم الاستنصاح الجيني اعتماداً على فهم المبادئ الوراثية، والقدرة على التعرف على الأمراض الوراثية و المتلازمات النادرة و تشخيصها، ومعرفة السير الطبيعي للاضطراب الوراثي و اختطاره رجعتة. وإن معرفة طرائق التشخيص قبل الولادة و برامج التقصي المتوفرة والوصول إلى المعلومات حول التقدم في الاضطرابات الوراثية و الطرائق الطبية هي ضرورة أيضاً.

يتضمن الاستنصاح الجيني : القصة المرضية والعائلية وبناء شجرة النسب و الفحص الفيزيائي و التشخيص وإبداء المشورة والمتابعة.

2.16. القصة المرضية و العائلية:

يدعى الفرد المصاب الذي يُطلب الاستنصاح الجيني لأجله بالمُستلفت Proband، الذي غالباً ما يكون طفلاً، وربما يكون بالغاً، سواء أكان ذكراً أم أنثى، وربما يكون قريباً له. لذلك يحتاج الأمر إلى أخذ قصة طبية معيارية للمستلفت ولأي فرد آخر مصاب من العائلة، إضافة إلى معرفة التاريخ الطبيعي للاضطراب الوراثي النوعي في العائلة. كذلك توثيق القصة قبل الولادة، الحمل، و ظروف الولادة.

3.16. شجرة النسب Pedigree:

تُعد شجرة النسب مبيان diagram للقصة العائلية يُظهر عبر الرسم صلة القرى بين أفراد العائلة، ويبين أياً من أفراد العائلة هو المُصاب بحالات طبية معينة.

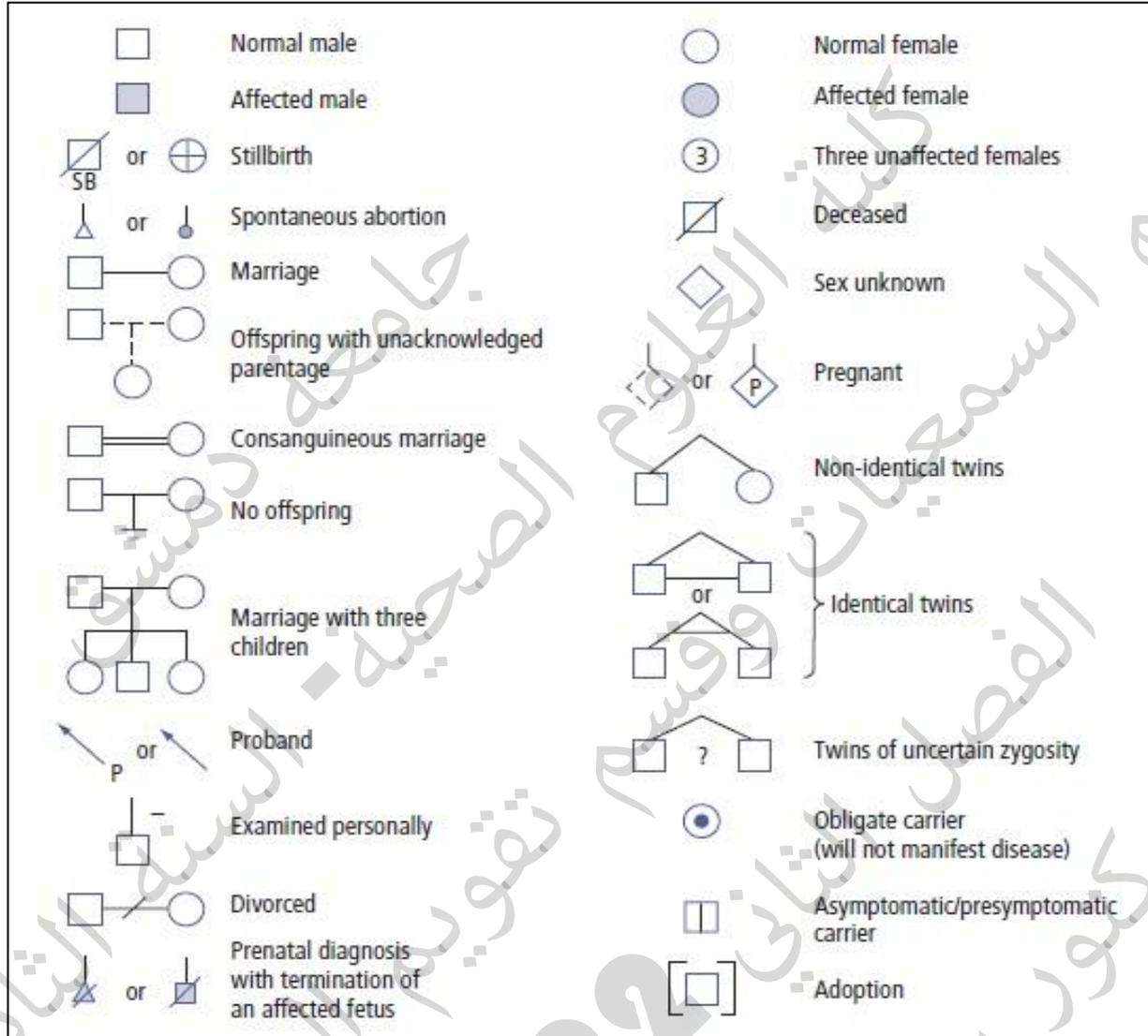
يجب الحصول على معلومات شجرة النسب من أجل ثلاثة أجيال من العائلة الجاري تقييمها من أجل الاضطراب الوراثي. يتشارك أقرباء الدرجة الأولى (وهم الأخوة، والأخوات، والآباء، والأبناء) مع المُستلفت (الذي لفت الانتباه للعائلة تجاه المرض الوراثي) بنصف مادتهم الوراثية.

وهؤلاء الذين يتشاركون بربع مادتهم الوراثية هم أقرباء من الدرجة الثانية (الأجداد، والأحفاد، والعمات، والخالات، والأعمام والأخوال، وبنات الأخ وبنات الأخت، وأبناء الأخ و أبناء الأخت). وأخيراً يتشارك أقرباء الدرجة الثالثة و الرابعة مع المستلفت بثمن أو أقل من مادتهم الوراثية. تُستخدم في رسم شجرة النسب مجموعة من الرموز القياسية، الشكل 1. لقد اتفق على وضع كل أفراد الجيل الواحد على نفس المستوى الأفقي وتستعمل الأرقام العربية لتشير إلى كل فرد في داخل كل جيل (مع بدء الترقيم من اليسار)، كما يُرمز لكل جيل بالأرقام الرومانية بدءاً من الجيل الأول. يستطيع الناصح الوراثي من خلال النظرة المتفحصة لشجرة النسب أن يحدد طرق توارث المرض الوراثي سواء كانت طرقاً تقليدية (مندلية أو مرتبطة بالجنس) أو غير تقليدية (التوراث المتقري) أو متعددة العوامل.

استطببات الاستنصاح الجيني Genetic counseling indications:

- عمر والدي متقدم: عمر الأم أكبر من 35 سنة، عمر الأب أكبر من 50 سنة.
- طفل ذو شذوذات خلقية أو تشوهات.
- زواج القربى Consanguinity.
- قصة عائلية لاضطرابات أو أمراض وراثية و تشمل:
 - كهولة.
 - وراثة متعددة العوامل.
 - شذوذاً صبغياً.
 - اضطرابات أحادية الجين.
- تقصي متغايري الألائل اعتماداً على الإثنية مثل فقر الدم المنجلي و التلاسيميا عند المتوسطيين و العرب.
- تقصي شذوذ في الحمل و يشمل:
 - فحصاً بالأموح فوق الصوتية.
 - ألفا فيتوبروتين مصل الدم.
 - الاختبار الثلاثي لمصل الدم.
- إملاص Stillbirth (ولادة جنين ميت) ذو شذوذات خلقية أو مجهول السبب.
- التعرض أو اختطار التعرض لعامل ماسخ Teratogen.
- قصة عائلية لولادة طفل مصاب بشذوذات خلقية أو تخلف عقلي.
- فقدان الحمل المتكرر أو الإجهاضات المتكررة.

- قصة عائلية للإصابة بالسرطان خاصة في أعمار مبكرة.

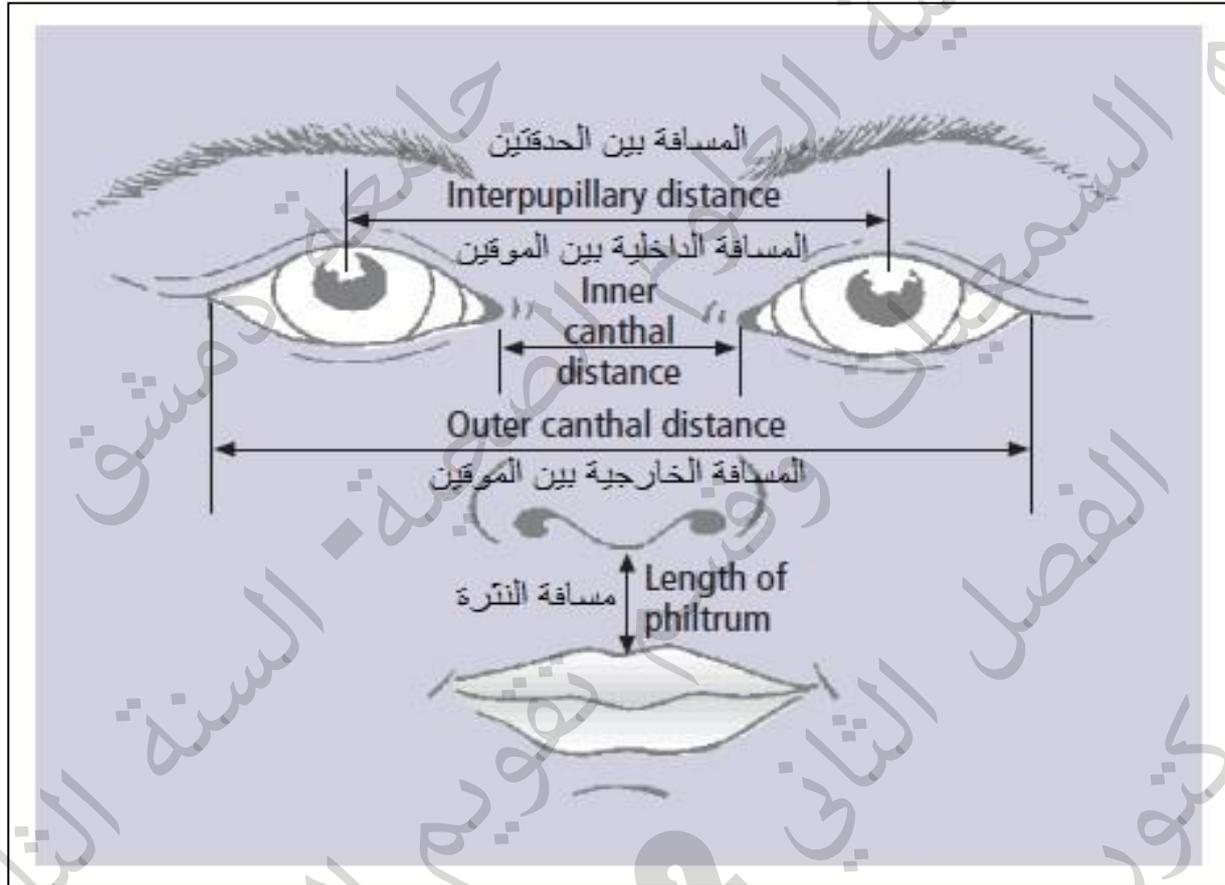


الشكل 1: شكل يظهر الرموز شائعة الاستخدام في رسم شجرة النسب.

5.16. الفحص الجسماني أو الجسدي Physical examination:

يجري فحص فيزيائي كامل للمستلقت مع وصف دقيق للملامح الشكلية وشذوذاتها Dysmorphic features مثل تباعد المسافة بين الحدقتين، الموقين، توضع منخفض للأذنين، قصر الرأس، انحراف الأصابع... الخ، الشكل 2. قد يكون الانطباع الأولي خادعاً، لذلك من المهم أن تُجرى القياسات الدقيقة من أجل إثبات ملمح معين مثل اتساع المسافة بين العينين أو قصر القامة غير المتناسق، مع الأخذ بعين الاعتبار أن المجال السوي لكل ملمح يختلف باختلاف العمر والجنس، و كل هذه التغيرات

موجودة في جداول وثيقة الصلة بهذا الموضوع. كما يمكن أن تقدم دراسة نموذج بصمة الأصابع Dermatoglyphics مفاتيح هامة لتشخيص الاضطراب الوراثي.



الشكل 2: بعض القياسات المستخدمة في دراسة الملامح الشكلية للوجه.

التشخيص و الاستقصاءات الجينية Diagnosis and genetic investigation

لابد من محاولة الوصول إلى التشخيص الدقيق للأمراض الجينية الوراثية، لأنه دون ذلك يكون الاستقصاح الجيني مضللاً. كما يعتمد تقدير اختطار الرجعة من أجل مختلف أفراد العائلة على التشخيص الدقيق. وعند عدم التمكن من وضع تشخيص نوعي (كما في كثير من حالات الشذوذات

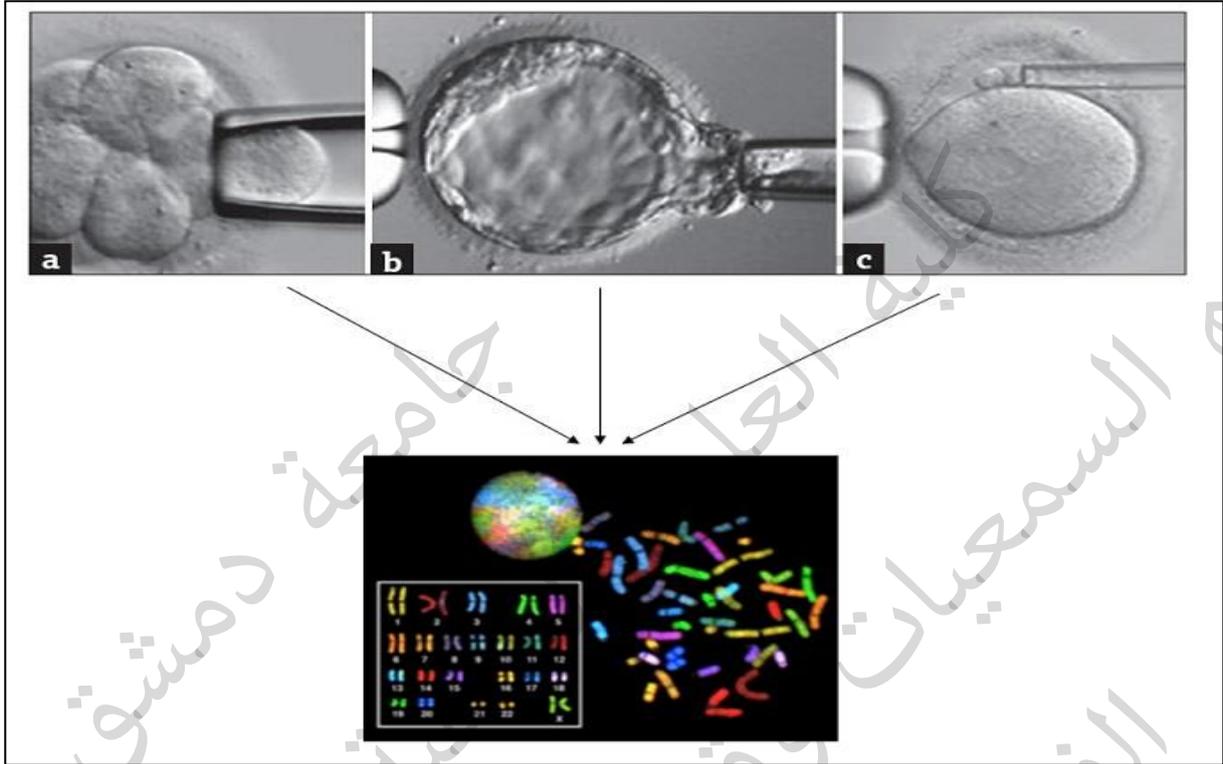
الخَلْقِيَّة المتعددة)، فيجب مناقشة التشخيصات التفريقية المتنوعة مع العائلة و المعلومات التجريبية المتوفرة. إضافة إلى طلب الاستقصاءات الجينية المتاحة مثل دراسة الطابع النووي الصبغي Karyotype، تحاليل سلسلة الـ DNA، إضافة إلى التحاليل البيولوجية الجزيئية. وفي حال وفاة الأشخاص المصابين أو عدم التمكن من مراجعتهم للتقييم السريري، يجب الحصول على سجلاتهم من مراكز الاستشفاء، التي ربما عن طريقها يمكن التوصل إلى التشخيص الحقيقي.

التشخيص الجيني قبل التعشيش (PGD) Pre-implantation Genetic Diagnosis

تعتبر هذه التقنية الحديثة أحد الخيارات العلاجية للأزواج الحَمَلَة لأمراض جينية وراثية محددة أو اضطرابات صبغية معروفة، وتتم باتباع تقانات الإخصاب المساعد Assisted Reproduction techniques خارج الجسم. إذ يتم إخصاب بويضات الزوجة بنطاف الزوج و الوصول إلى مُضَع Embryos تطويرية، ثم يتم اعتيان أحد القسيمات الأرومية في مرحلة التويته الباكرة Early morula أو اعتيان بضع خلايا من الأرومة المغذية Trophoblast ثم إرسالها للدراسة الوراثية بغية تقصي وجود المرض الوراثي المعروف بالعائلة ليتم استبعاد الأجنة المصابة ونقل الأجنة السليمة على الرحم. وفي بعض الأمراض الجينية من الزوجة يمكن اعتيان الجسم القطبي الأول و إجراء الدراسة الوراثية عليه ومن ثم استبعاد البويضات المصابة، الشكل 3.

8.16. التشخيص قبل الولادة Prenatal Diagnosis:

يشتمل التشخيص قبل الولادة على جميع التحاليل في المٌضَعَة Embryo و الجنين Fetus. يُستطب إجراء التشخيص قبل الولادة من أجل الحالات الوراثية في نحو 8% من جميع حالات الحمل. ويمكن للتشخيص قبل الولادة أن يقدم نوعاً من الطمأنينة للزوجين اللذين لديهما نسبة خطورة مرتفعة لأمراض وراثية خطيرة، والتي لولا التشخيص قبل الولادة لأحجم الكثير من الأزواج عن التورط في إنجاب النسل. من الناحية العملية، يُقدم التشخيص قبل الولادة في 93% من الحالات إعادة الطمأنينة للأزواج المعنيين. ومهما كان سبب طلب الاختبار، فمن الأهمية شرح الخطوط العريضة للزوجين في حدود الاختبار المطلوب وتذكيرهم أنه لا يوجد اختبار واحد و لا حتى مجموعة من الاختبارات التي يمكنها استبعاد كل الشذوذات. وفي حال وجود نتيجة اختبار إيجابية تؤدي إلى قرار إنهاء الحمل، فمن المهم جداً إرسال كامل محصول الإجهاض إلى المختبر من أجل تأكيد التشخيص. يتوفر كثير من طرائق التشخيص قبل الولادة اعتماداً على الاضطراب الجيني الوراثي النوعي. يسمح التصوير بالصدى (فائق الصوت Ultrasound) بتشخيص الشذوذات التشريحية الجنينية مثل عيوب القلب الخَلْقِيَّة، بينما يسمح

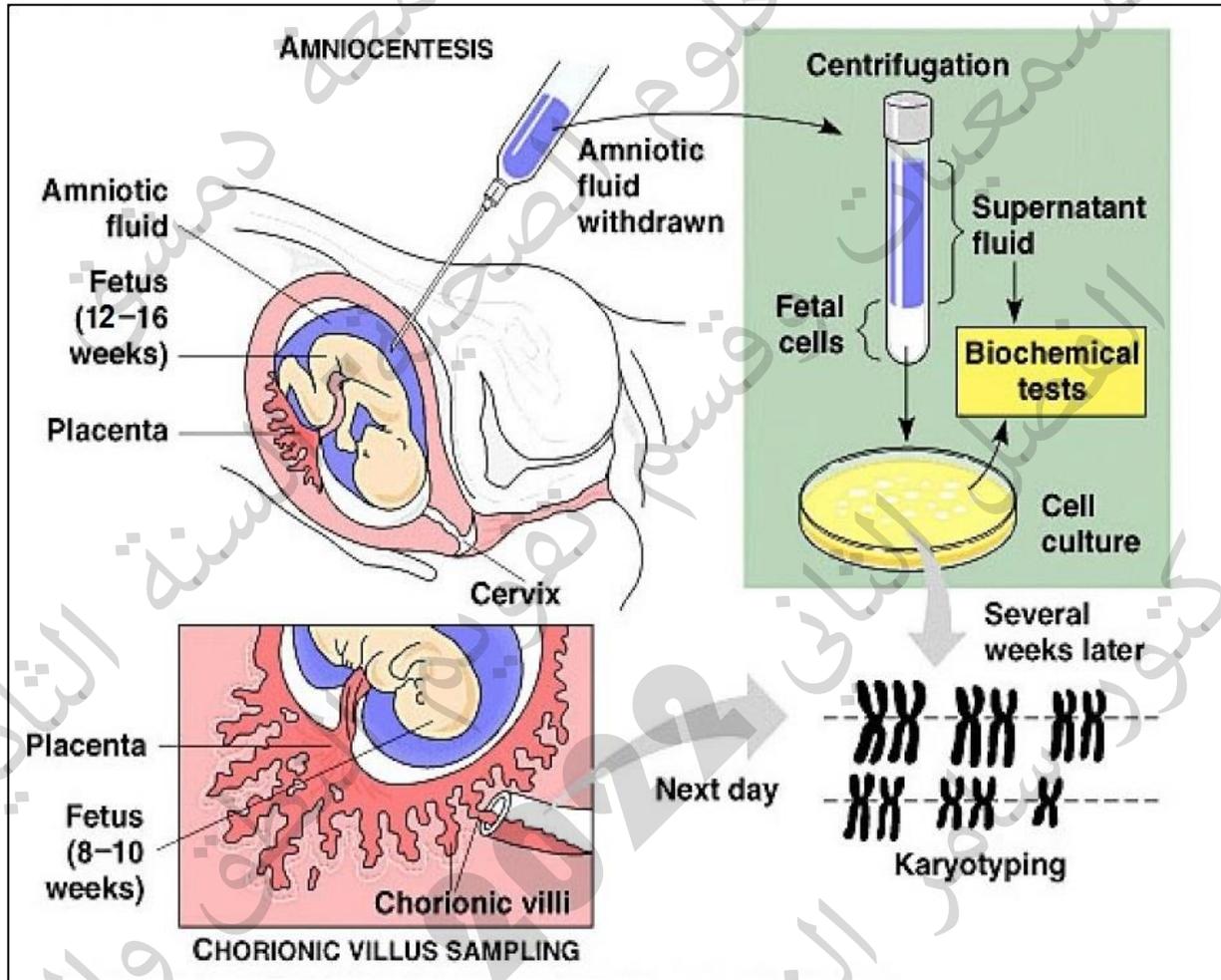


الشكل 3: الخزعات المحتملة لإجراء التشخيص الوراثي قبل التعشيش Pre-implantation Genetic Diagnosis (PGD).

a. اعتيان القسيم الأرومي، b. اعتيان الأرومة المغذية، c. اعتيان الجسم القطبي الأول. يجري بعد ذلك إجراء الاختبار الجيني المطلوب (هنا اختبار الطابع النووي الصبغي) على الخزعة المأخوذة.

استخدام بزل السلى Amniocentesis و الاعتيان الزغابي المشيمائي Chorionic villi sampling بالحصول على نسيج جنيني لتقصي الشذوذات الصبغية، الاضطرابات الكيميائية الحيوية، ودراسة النووي الريبي منقوص الأكسجين DNA، الشكل 4. كما يستخدم اعتيان مصل دم الأم من أجل بعض أنماط التقصي الوراثي، ويمكن الاستحصال على الخلايا الجنينية من الحبل السري أو من الدم الأمومي من أجل الاختبارات الجينية، الجدول 1.

الجدول 1: تقنيات التشخيص قبل الولادي	
تقنيات غير باضعة	تقنيات باضعة
التصوير بفائق الصوت أنواع أخرى من التصوير الشعاعي فحص خلايا الجنين في دوران الأم	بزل السلى أخذ عينات من الزغابات المشيمائية بزل الحبل السري خزعات من الجنين (جلد-كبد)



الشكل 4: أهم الفروق بين بزل السلى Amniocentesis و اعتيان الزغابات المشيمائية Chorionic villi sampling.

في حال بزل السائل السلوي لابد من زرع الخلايا الجنينية لمدة أسبوعين وبعدها إجراء اختبار الطابع النووي الصبغي، بينما يمكن أن يتم ذلك في اليوم التالي لاعتيان الزغابات المشيمائية.

1. بزل السلى Amniocentesis:

وهو سحب كمية من السائل السلوي المحيط بالجنين. يُجرى غالباً هذا الاختبار في المدة بين 12-16 أسبوعاً من الحمل. يوجد نحو 180 مل من السائل السلوي، وتكون نسبة الخلايا الميتة عند الذروة في هذه المدة، و بالرغم من ذلك، فقد أصبح إجراء البزل بين الأسبوع 12-15 من الحمل يتم بتواتر أعلى و تحت شروط تعقيمية جيدة ولا بد من تعيين توضع المشيمة بالتصوير فائق الصوت، ويوضح الجدول 2 أهم الاختبارات الجينية التي يمكن إجراؤها على السائل السلوي بكل محتوياته.

الجدول 2: الاختبارات المُجرّاة على خلايا السائل السلوي وعلى الجزء الطافي منه

- تعيين جنس الجنين.
- تعيين النمط النووي الصبغي للجنين.
- مقاييسات الكيمياء لدى الجنين (مقاييسات الإنزيمات في الجنين).
- تشخيص الـ DNA الجنيني.

2. اعتيان الزغابات المشيمائية Chorionic villi sampling:

يُجرى أخذ عينات من الزغابات المشيمائية للجنين بدءاً من الأسبوع العاشر من الحمل وما بعد. وقد أصبحت هذه التقنية متوفرة في معظم مراكز طب الجنين. ويتم أخذ العينة من خلال جدار البطن أو عبر المهبل تحت توجيه التصوير بفائق الصوت. توفر كل خزعة نحو 5-35 ملغ من النسيج، يمكن استغلالها لإجراء فحوص تعيين جنس الجنين، وكذلك تعيين النمط النووي الصبغي، وإجراء اختبارات الكيمياء الحيوية، وتحاليل الـ DNA. ويمكن إجراء التحاليل المباشرة لصبغيات الجنين في خلال 24 ساعة، ولكن بسبب مشكلة التزيق (الفسيفسائية) في عينات الزغابات المشيمائية يفضل دائماً أن يُتبع هذا التحليل المباشر للصبغيات بتحليل آخر يتم على الخلايا المزروعة من العينة بعد 2-3 أسابيع (عينة مقدارها 5 ملغ عادة ماتكون كافية لتحليل الصبغيات). أما تحاليل الـ DNA أو تحاليل الكيمياء الحيوية فيمكن أن تتم في غضون أسبوع إلى أسبوعين، و غالباً دونما حاجة لزراعة الخلايا من العينات. يقتصر ظهور معظم حالات التزيق الموجودة في عينات الزغابات المشيمائية على المشيمة، و لا تُعبر عن التزيق في الجنين، وقد يحتاج الأمر إلى بزل السلى لاحقاً في 1-2% من المرضى الذين أُخذَ منهم عينات سابقة من أجل المساعدة على تأكيد ذلك.

3. بزل الحبل السري، وأخذ خزعة من جلد أو كبد الجنين

Cordocentesis, fetal skin biopsy and fetal liver biopsy

يمكن تحت توجيه التصوير بفائق الصوت تمرير إبرة دقيقة عبر جدار البطن في داخل الحبل السري، أو من المشيمة من أجل أخذ عينة من دم الجنين، أو من أجل عمل نقل دم للجنين حينما يكون داخل الرحم. يمكن إجراء هذا الاختبار منذ الأسبوع الثامن عشر من الحمل ومابعده. يكون معدل إسقاطات الجنين جراء هذا الاختبار نحو 1%، وتوجد أيضاً خطورة من حدوث نزف بين الجنين و الأم مع حدوث أو المساعدة على حدوث تمنيع إسوي ريصي عند الأم.

يمكن تشخيص بعض اضطرابات الجلد الخطيرة مثل انحلال الجلد الفقاعي Epidermolysis bullosa بواسطة أخذ خزعة من جلد الجنين عن طريق منظار الجنين Fetoscope. وفي بعض حالات الاضطرابات الاستقلابية التي تحدث عرضياً، يُعتبر أخذ خزعة من كبد الجنين ضرورة من أجل التشخيص.

4. الخلايا الجنينية في الدورة الدموية للأم

Fetal cells in the maternal circulation

يوجد الكثير من الأدلة على أن عدداً قليلاً من الخلايا المنوأة للجنين تمر إلى الدورة الدموية للأم طوال فترة الحمل. تشمل هذه الخلايا: الكريات البيضاء للجنين، والخلايا الحمراء المنوأة، وخلايا الأرومة الغازية (المُغذية) Trophoblast cells.

والمحاولات جارية على قدم وساق للحصول على وفرة من الخلايا الجنينية من دم الأم بقصد تحقيق تشخيص قبل الولادة باستعمال تحاليل الـ DNA عن طريق التفاعل السلسلي للبوليميراز (PCR)، أو بطرق التهجين التآلقي في الموضع (FISH) Fluorescence in situ hybridisation. وحتى الآن ليست تقنية الحصول على وفرة من الخلايا الجنينية من دم الأم بالكفاءة التي يمكن الاعتماد عليها لتشخيص اختلال الصيغة الصبغية Aneuploidy، ولكن يعتبر التقدم واعداداً بالنسبة لتلك التقنية لأنها طريقة غير باضعة يمكن الاعتماد عليها في التشخيص قبل الولادة.

اختطار الرجعة وطرز الوراثة

Recurrence risk and patterns of inheritance

تُعد المظاهر الوراثية للحالة واختطار الرجعة (وهو معدل عود توارد المرض في الذرية) من المعلومات المهمة للعائلة لأن كل أفراد العائلة تحتاج إلى معرفة خياراتها التوالدية. ويمكن شرح وراثيات الاضطراب بمساعدات بصرية (مثل صور الصبغيات) ومن المهم شرح نسبة الحدوث واختطار الرجعة بشكل دقيق من أجل مختلف أفراد العائلة، بما فيهم الأفراد غير المصابين. وفي الحالات التي لا يمكن فيها وضع تشخيص نهائي، فإنه من الضروري استخدام اختطارات رجعة تجريبية. يجب أن يعطي الاستتصاح الجيني الأفراد المعلومات الضرورية لفهم الخيارات المتنوعة لاتخاذ قرارهم المستتيرة الخاصة بهم فيما يتعلق بالحمول، التشخيص قبل الولادة، إنهاء الحمل. وإتمام هذا الجزء من العملية التثقيفية قد يكون ضرورياً الحصول على أكثر من جلسة استتصاح واحدة.

الاضطرابات الجينية حيال العائلية

Genetic vs familial Disorders

يعتمد تشخيص الاضطراب الجيني الوراثي على طراز سريري محدد بأعراض وعلامات مميزة للحالة، أو على التأكيد المخبري للجين المتبدل أو لمنتجات الجين المترافقة مع الاضطراب. غالباً ما يُدعم التشخيص من خلال إدراك طراز الوراثة ضمن العائلة.

من المهم التمييز بين الأمراض الجينية و العائلية (الوراثية). الاضطراب الجيني هو ما كان سببه بالكامل أو جزئياً اختلال المادة الجينية (الوراثية). تحدث بعض الاضطرابات الجينية عند عدد من أفراد العائلة، وتحدث بشكل فرادي عند أفراد وحيدين في العائلة دون حالات رجعة. بينما الاضطراب العائلي (الوراثي) هو ذلك الذي يكون أكثر شيوعاً في اقارب الفرد المصاب منه في عموم السكان. تكون بعض الاضطرابات العائلية موروثية، بينما تنتج أخرى بسبب التعرض البيئي (التسمم بالرصاص مثلاً).

لا يساعد إدراك طراز الوراثة في التشخيص السريري فقط، وإنما يوفر أيضاً المعلومات من أجل استتصاح أفراد العائلة حول اختطار الرجعة في الحمول القادمة.

وفي ما يلي تعداد لأهم طرز الوراثة التي تم دراستها في الفصل العاشر (الوراثة المنديلية) والحادي عشر (الوراثة اللامنديلية):

1. الوراثة الجسدية السائدة Autosomal Dominant Inheritance

2. الوراثة الجسدية المتنحية Autosomal Recessive Inheritance

3. الوراثة السائدة المرتبطة بالصبغي الجنسي X أو X-Linked dominant inheritance

4. الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي الجنسي X أو X-Linked recessive inheritance

5. الوراثة متعددة العوامل Multifactorial inheritance

6. وراثة المُتقدرات.

القُربى أو القرابة Consanguinity

تزداد فرصة أن يحمل كلا الوالدين الأليل الطافر نفسه إذا كان الزوج ذو قري. تُعرف القرابة أو القربى بالانحدار من جد مشترك، وتدل القربى بين والدي الطفل المصاب باضطراب جيني على الوراثة الصبغية الجسدية المتنحية (لكن لا تبرهن). ورغم أن زيجات القربى غير شائعة في المجتمع الغربي، إلا أنها شائعة جداً في بعض أجزاء العالم (جنوب الهند، باكستان، والشرق الأوسط). يبلغ الاختطار في نسل زواج أولاد العم أو الخال أو العمة أو الخالة (6-8%)، وهذا نحو ضعف الاختطار في عموم السكان (3-4%). يوجد بعض المعزولات الجينية (جمهرات صغيرة منفصلة بسبب الجغرافيا، أو الدين، أو الثقافة، أو اللغة) تكون فيها الاضطرابات النادرة أكثر شيوعاً من عموم السكان.

معالجة الأمراض الجينية Treatment of genetic disease

يوجد اعتقاد خاطئ أن المرض الجيني الوراثي دائماً لا يمكن معالجته. ولكن في الممارسة العملية، يوجد في متناول اليد علاج عرضي لمعظم الأمراض الجينية، وبعض هذه المعالجات يمكن أن تعيد الحالة السليمة بشكل فعال بالرغم من استمرار وجود النمط النووي الشاذ.

معالجة الاضطرابات الصبغية Chromosomal Disorders

بالنسبة لاضطرابات بعض الصبغيات الجنسية، فقد تتيح المعالجة التعويضية بالهرمونات التطور السليم لبعض الصفات الجنسية الثانوية ولكن لن تعيد الخصوبة للفرد. إن عدم التوازن في الصبغيات الجسدية عادة ما يؤدي إلى الإعاقة الدماغية والكثير من التشوهات الولادية التي لا يتاح لها إلا تقديم المعالجة العرضية.

معالجة اضطرابات الجين الفردي Single Gene Disorders

يوضح الجدول 3 بعض اضطرابات الجين الفردي الأكثر شيوعاً والتي قد وجد لها علاج فعال. علاوة على ذلك، فقد سمحت تقنيات الهندسة الجينية في إنتاج مركبات قليلة التكلفة نوعاً ما (مثل الإنسولين، العامل الثامن، هرمون النمو البشري). ويتواصل العمل في الأبحاث بهدف التمكن من التعويض الجيني، بمعنى آخر إضافة جين وظيفي من الخلايا الجسدية إلى مريض متماثل الألائل

بالنسبة للجين الطافر. وقد تمت المعالجة التعويضية الجينية الناجحة لأول مرة في حالة نقص المناعة المشتركة الوحيدة Severe combined immune deficiency الناتجة عن نقص الأدينوزين دي أميناز Adenosine deaminase، وهناك محاولات الآن لاستعمال هذه التقنية في حالات عديدة مختلفة من اضطرابات الجين الفردي التي ينقصها علاج فعال.

الجدول 3: بعض الاضطرابات الجينية أحادية الجين وعلاجها	
العلاج الفعال	المرض
المعالجة الهرمونية التعويضية	فرط التنسج الكظري الولادي
تحديد الفينيل ألانين القوتي أو الغذائي	بيلة الفينيل كيتون
تحديد الغلاكتوز القوتي	الغلاكتوزيمية
المعالجة التعويضية بالعامل الثامن	الناعور
زرع نقي العظم	نقص المناعة المشترك الخيم
تناول كمية كبيرة من السوائل، د-بنسلامين	بيلة السيستين Cystinuria
استئصال القولون	داء السليلات القولونية Polyposis coli
التعويض بالغاغلوبيين	فقد غاماغلوبيين الدم
زرع نقي العظام	التلاسيمية بيتا
فيتامين B12	بيلة حمض المثل مالونيك
زرع الكلية	داء تعدد الكيسات في البالغين
د-بنسلامين	داء ويلسن
الحمية و الأدوية	فرط كوليسترول الدم العائلي
استئصال الطحال	تكور الكريات الحمر الوراثي
الفصادة المتكررة	داء الصباغ الدموي Hemochromatosis

معالجة الاضطرابات متعددة العوامل Multifactorial inheritance

يوضح الجدول 4 بعض الاضطرابات متعددة العوامل الأكثر شيوعاً التي يوجد لها علاجات فعالة ناجحة.

الجدول 4: بعض الاضطرابات متعددة العوامل وعلاجها	
العلاج الفعال	المرض
الجراحة	فك الشفة والحنك
الجراحة	تضييق البواب
الجراحة و المعالجة الدوائية	الداء القلبي الولادي
الجراحة و المعالجة الدوائية	موه الرأس
المعالجة الدوائية	الداء السكري
المعالجة الدوائية	فرط الضغط الشرياني
المعالجة الدوائية	الصرع

معالجة اضطرابات المتقدرات Mitochondrial disorders

لا يوجد في الوقت الحاضر إلا المعالجة العرضية للاضطرابات الناجمة عن صبغيات المتقدرات.

معالجة الاضطرابات الجينية للخلايا الجسدية

Somatic cell genetic disorders

يُعتقد الآن أن معظم -إن لم يكن كل - أنواع السرطانات هي اضطرابات جينية للخلايا الجسدية. توجد بعض المعالجات الشافية لبعضها، ولكن كثير منها معالجات ملطفة وبعضها الآخر تكون المعالجة عرضية فقط.

الاستئصاح و المتابعة Counseling and follow up

يحتاج الاستئصاح الجيني إلى الإلمام بالحالة من جميع النواحي، ويجب أن يأخذ التعمق في الشرح مستوى ثقافة الزوجين في عين الاعتبار. قد يكون مناسباً أن يبدأ الناصح الجيني بشرح الملامح السريرية و المضاعفات وسير المرض وعقائبله، ثم الخيارات العلاجية و التكيفية المناسبة، بعد ذلك

يمكن شرح الأساس الجيني وراء المرض وقد يساعد وجود بعض النماذج والأشكال التوضيحية. ثم بعد ذلك يمكن حساب مدى اختطار الرجعة.

يتطلب عدد من الاضطرابات الجينية عناية اختصاصية محددة مثل متلازمة تيرنر Turner، والتي تحتاج إلى تقييم من قبل اختصاصي غدد صم. يجب تشجيع العائلات على المتابعة والاستمرار بطلب الاستتصاح الجيني لمجاراة المعلومات الجديدة و التطورات الحديثة في تشخيص و معالجة الاضطرابات الجينية الخاصة بهم.

يكون الاستتصاح الجيني غير توجيهي Non-directive بشكل عام في معظم البلدان المتقدمة ذات الأنظمة الصحية الحديثة، إذ تُترك خيارات التوالد للعائلة لتقرر الذي يناسبها. إن دور الناصح (طبيب-مرمضة، اختصاصي وراثه طبية) هو توفير معلومات طبية بمصطلحات قابلة للفهم و إيجاز مجال الخيارات المتوفرة.