*At first and foremost thanks to "**God**" who gave me the power to finish this work.*

*I want to express my greatest gratitude and thanks to **Prof. Dr. Hamed Mahmoud Shatla** Professor of Pediatrics, Faculty of Medicine - Ain Shams University for his continuous supervision and support throughout this work.*

*It is a pleasure to express my deepest thanks and profound respect to **Prof. Dr. Hoda Yahya Tomoum** Professor of Pediatrics, Faculty of Medicine - Ain Shams University for her continuous encouragement. It has been an honor and a privilege to work under her generous guidance and supervision.*

*I wish also to express my deep gratitude to **Prof. Dr. Solaf Mohammed Elsayed** , Professor of medical Genetics, Faculty of Medicine - Ain Shams University for her valuable suggestions, good support and unlimited help in the practical part of the work.*

*Words can never express my gratitude and thanks to **Dr. Iman Ali Abd El Hamid** & **Dr. Rania Hamed Shatla** assistant professors of Pediatrics ,Faculty of Medicine- Ain Shams University; I owe them very much for their fruitful encouragement, great support, meticulous supervision and continuous guidance throughout this work.*

Finally, my deep thanks and best wishes to my patients and their families, the staff of the Pediatric Department in the neurology clinic as their cooperation was indispensable for the performance of this work.

Last but not least, I have to thank my family for lending me their help and support, which enabled me to carry out this work.

Aim of the study

The aim of the present study is to investigate the likelihood of mitochondrial disease in patients with symptoms and signs that are considered impressive of the disorder through measuring urinary organic acids in patients fulfilling clinical criteria of mitochondrial disease.

الملخص

مقدمة

ان حالات امراض الميتوكوندريا غالبا ما تتدهور سريعا وهى تؤثر على اعضاء عديدة فى الجسم .والاعضاء الاكثر تاثرا بهده الامراض هى الاعضاء الاكثر احتياجا للطاقة مثل العضلات الهيكلية، العضلة القلبية، الغدد الصماء، الكلى، الاجزاء غير البطانة فى الجهاز الهضمي، شبكية العين والجهاز العصبى. ان اعتلال ثلاثة اعضاء او اكثر بدون سبب محدد يزيد من احتمالية وجود امراض الميتوكوندريا.

واعتمادا على المعلومات المتاحة فان نسبة وجود امراض الميتوكوندريا فى العالم هى 11.5 فى ال 100000.

ان تقسيم امراض الميتوكوندريا يعتمد على الصورة الاكلينيكية ، الفحوص المعملية والتحليل الجينى. و تحدث هده الامراض اما بسبب خلل فى الحمض النووى للميتوكوندريا مثل متلازمة كيرنس ساير و متلازمة ليغ والاعتلال الدماغى مع زيادة حمض الاكتيك و حامضية الدم ونوبات تشبه السكتات الدماغية والضعف العصبى والهزع والاعتلال الشبكى الصبغى والشلل لعضلات العين الخارجية . اوتحدث بسبب خلل قى الحمض النووى للنواة مثل متلازمة اعتلال اعضاء متعددة فى الجسم والتى تبدا من الشهر الاول من العمر مع زيادة حمض اللاكتيك فى الدم مع زيادة حامضية الدم.

ان الاحماض العضوية هى نوانج هضم البروتينات والدهون والكربوهيدرات. وفحص البول هو الطريقة المفضلة للكشف عن الاحماض العضوية ذلك لاخراجها بكثرة فى البول. التحفظات على تحليل الاحماض العضوية فى البول يرجع الى قلة دقتها فى عينات البول المخففة وتاثير بعض الادوية على نتائج التحليل. ايضا تحليل الاحماض العضوية فى البول استقرار حالة المريض لكلينيكيا ربما يكون قليل الحساسية للكشف عن امراض الميتوكوندريا ذلك لان هذه التحاليل تكون ايجابية فقط عندما يكون المريض عنده اعراض حاده.

وعلاج امراض الميتوكوندريا هو بدرجة كبيرة علاج تحفظى ويشمل التشخيص المبكر وعلاج التشنجات وعلاج مرض السكرى ووضع منظم لضربات القلب لعلاج اضطرابات دقات القلب وعمليات رفع الجفن الاعلى لعلاج سقوط الجفن وتغيير عدسة العين لعلاج المياة البيضاء. ويمكن استعمال مجموعة من الفيتامينات و العوامل المساعدة للاشخاص المصابين بامراض الميتوكوندريا بالرغم من ان الابحاث الحديثة لمكتبة كوكرين اوضحت ان الدليل الذى يدعم هذا لايزال ضعيفا. وهذا يشمل بعض الاطعمة التى نحتوى على مادة اليوبيكوينون ومساعد انزيم 10 ومادة اليوبيديكارينون وهذة المواد موجودة فى سمك المكريل والسردين والكبدة والحبوب الكاملة والخضراوات. ايضا الاشخاص الذين يعانون من نقص فى الانزيم المركب 1 او 2 فى الميتوكوندريا ربما يستفيدوا من تناول مادة الريبوفلافين.

الهدف من الدراسة

الهدف من هذه الدراسة هو التحقيق في احتمال وقوع المرض {مرض الميتوكندريا} في المرضى الذين يعانون من اعراض و علامات مميزة للمرض من خلال قياس الأحماض ال عضوية في البول للمرضى الدين تنطبق عليهم المواصفات الاكلينيكية لامراض الميتوكوندريا.

طريقة عمل الدراسة

يتم عمل الدراسة على عدد كافى من المرضى (20 مريض) الذين لديهم اعراض وعلامات اكلينيكية ترجح وجود امراض الميتوكوندريا . وسيتم جمع المرضى من عيادة الاعصاب بمستشفى عين شمس الجامعى للاطفال.

المواصفات اللازم توافرها فى المرضى :- المرضى يكون لديهم علامات واعراض بارزة ترجح وجود امراض الميتوكوندريا مثل:

1- اعراض وعلامات عصبية: نوبات تشبه السكتات الدماغية ،امراض العقد العصبية فى قاع المخ ،تشنجات انتفاضية،هزع،صرع جزئى مستمر ونوبات متكررة من الاعتلال الدماغى بالرغم من تعاطى دواء فالبوراوت.

2- اعراض وعلامات قلبية: اعتلال فى عضلة القلب المتضخم مع اختلال ضربات القلب، اختلال ضربات القلب غير المبرر، اعتلال عضلة القلب مع ارتفاع حمض الاكتيك فى الدم ،اعتلال فى عضلة القلب المتمدد مع ضعف عام فى العضلات،متلازمة وولف باركينسون

3- اعراض وعلامات فى العين والابصار: الاعتلال الشبكى مع العمى الليلى، عمى الوان، ضعف حدة الابصار، الاعتلال الشبكى الصبغى، سقوط الجفن العلوى.

4- اعراض وعلامات لاعتلال الجهاز الهضمى: فشل كبدى بسبب تعاطى دواء فالبروت ،اختلال شديد فى حركة الامعاء ونوبات تشبه الانسداد المعوى.

5- اعراض وعلامات اخرى: الاطفال حديثى الولادة والاطفال الاكبر سنا يعانون من ضعف فى العضلات غير مبرر وفشل فى نمو الطقل وارتقاع فى تسبة حمض الاكتيك فى الدم، عدم القدرة على ممارسة مجهود عضلى بدرجة لا تتناسب مع درجة ضعف العضلات، حساسية مفرطة لادوية التخدير الكلى.

ويتم ذلك بعد الحصول على موافقة من الابوين او من القائم على رعاية هؤلاء الاطفال

ويتم عمل الاتى لجميع الاطفال:

أولا: التاريخ المرضى مع التركيز على الاتى:

1- تاريخ المرض الحالى : ويشمل الاعراض العصبية ، القلبية ،اعراض الجهازالهضمى واعراض مشاكل الابصار واعراض اخرى كما سبق.

2- التاريخ السابق للمرض : وتشمل الاحداث قبل واثناء وبعد الولادة{مثل وجود امراض للام اثناء الحمل ،نوع الولادة واى اسعافات تم عملها للطفل بعد الولادة} وايضا التطور الحركى والذهنى والكلامى للطفل.

3-التاريخ العائلى لاى حالات مشابهة فى العائلة.

ثانيا: الفحص الاكلينيكى مع التركيز على الاتى:

الفحص العام :

1- درجة الوعى والانتباه لما يحيط بالمريض 2- وجود شحوب او زرقة اواصفرار . 3- سمات شكلية غريبة . 4- العلامات الحيوية كالنبض وسرعة التنفس. 5- قياس الطول والوزن ومحيط الراس 6- وجود تورم بالقدم او القدم الحنفاء

فحص الجهاز العصبى: فحص الجهاز الحركى ويشمل تون العضلة ،قوة العضلة ،الانعكاسات العصبية وتقييم المشية. ايضا اختبارات التناسق فى الحركات الارادية مثل وضع الاصبع على الاصبع والاصبع على الانف والمشية المترنحة. واختبارات مرض الرقاص تشمل حركات لا ارادية فى الاصابع عند فرد الذراع وحركات لا ارادية تزيد مع النوتر العصبى. وكذلك فحص الجهاز الحسى والجهاز العصبى اللا ارادى.

فحص القلب والجهاز الدورى: ويشمل احتمال سماع لغط فى قمة الفترة الانقباضية للقلب عند الجانب الايسر لعظمة القص{فى حالة اعتلال عضلة القلب المتضخم} ووجود علامات تدل على فشل القلب مثل تسارع ضربات القلب، تضخم الكبد ،تورم القدمي،سماع صوت على القلب كاقدام الحصان المسرع.

فحص البطن : ويشمل الكشف عن تضخم الكبد،استسقاء، تضخم الطحال.

ثالثا: الفحوصات المعملية وتشمل:

1- الفحوصات الروتينية مثل صورة دم كاملة، وظائف كبد وكلى وسكر صائم بالدم.

2- تحليل الاحماض العضوية فى البول .

3- قياس حمض اللاكتيك فى الدم، نسبة الامونيا فى الدم.

الملخص

ان حالات امراض الميتوكوندريا غالبا ما تتدهور سريعا وهى تؤثر على اعضاء عديدة فى الجسم. وكما لوحظ مسبقا فانها امراض يمكن ان تظهر باي عرض وتؤثر على اى عضوفى الجسم وعلى اى سن. ان الهدف من البحث هو دراسة امكانية وجود امراض الميتوكوندريا فى المرضى الدين لديهم اعراض وعلامات المرض ودلك عن طريق قياس الاحماض العضوية فى البول. وقد تم البحث على عشرين مريضا لديهم اعراض وعلامات امراض الميتوكوندريا،وتم تجميع المرضى من عيادة امراض اعصاب الاطفال بمستشفيات جامعة عين شمس فى الفترة من اكتوبر 2011 الى فبراير 2012 وشمل المرضى 16دكرا و 4انثى. وتتراوح اعمار المرضى بين7 شهورو 11سنة وفى المتوسط50± 38.7 شهرا بينما تراوح السن عند بداية المرض من 3 ايام الى 5.25سنة وفى المتوسط 1±1.2سنة. وقد لوحظ وجود قرابة بين الابوين فى 13مريض بينما التاريخ العائلى لحالات مشابهة لوحظ فى 6مرضى.

واظهر التاريخ المرضى للامهات فى فترة الحمل والمرضى فى الشهرالاول من العمر (حديثى الولادة) ان هناك ام كانت تعانى من ارتفاع ضغط الدم وقلة حركة الجنين بينما كان 4 مرضى يعانون من نقص الوزن عند الولادة ومريض واحد كان يعانى من تاخرالنموالجنينى. ايضا فى فترة الشهر الاول من العمر كان هناك 8مرضى يعانون من ارتفاع نسبة الصفراء بالدم و 3 مرضى اخرين يعانوا من صعوبة بالتنفس.

واوضحت الصورة الاكلينيكية للمرضى ان الاعراض العصبية كانت هى الاشيع بين المرضى وكان التاخر العقلى هو اشهر هده الاعراض العصبية حيث وجد فى 19 مريض (95%) بينما التشنجات وتاخر النمو الحركى والصعوبة فى الكلام كانت موجودة فى 18 مريض (90%) لكل منهما ولوحظ ضعف العضلات فى 16 مريض (80 %) . ايضا كان الفشل فى النمو موجود فى 12 مريض (60 %) ،مشاكل فى العين والنظر فى 7مرضى (35 %) ،اعراض لاعتلال الجهاز الهضمى فى 6 مرضى (30 %) وتضخم الكبد فى 4 مرضى(20 %).

اما بالنسبة للفحوصات فقد اظهرت ارتفاع نسبة الامونيا فى الدم فى 15 مريض (75 %)،ارتفاع حمض اللاكتيك فى الدم فى 13 مريض (65 %) وارتفاع انزيمات الكبد فى 2 مرضى (10 %) بينما كانت وظائف الكلى (الكرياتنين فى الدم) وسكر الدم الصائم فى المعدلات الطبيعية.

وقد اظهر تحليل الاحماض العضوية فى البول ارتفاع حمض اللاكتيك فى 4 مرضى وشمل هدا على ارتفاع حمض اللاكتيك لوحده فى 3 مرضى بينما ارتفع حمض اللاكتيك بالاضافة الى احماض بيتاهيدروكسى بيوتيرات، اسيتواسيتات، اديبيك فى مريض واحد. وارتفع حمض السكسينيت فى مريض واحد بينما ارتفع حمض اسيتواسيتيت واديبيك فى مريض اخر.

وقد تم عمل اشعة مقطعية على المخ لعشرة مرضى وكانت النتائج غير طبيعية فى 7 منهم. وشملت هده النتائج ما يلى:-

4مرضى بضمور بالمخ، 2 مرضى بعلامات غير طبيعية بالعقد القاعدية بالمخ و مريض واحد بترسبات كالسيوم بالمخ.

وتم عمل اشعة رنين مغناطيسى على المخ ل 19 مريض وقد اظهر النتائج الاتية:

6 مرضى بضمور فى المخ، 3 مرضى بعلامات غير طبيعية فى العقد القاعدية بالمخ و3مرضى بعلامات غير طبيعية فى المادة البيضاء بالمخ.

وتم عمل ايضا رسم لكهربة المخ ل 18 مريض حيث كانوا يعانون من تشنجات واظهر نتائج طبيعية فى 6 مرضى بينما كانت النتائج غير طبيعية فى 12 مريض وشملت 8 مرضى بنشاط كهربى زائد بشكل عام فى المخ و4 مرضى بنشاط كهربى زائد بشكل جزئى فى المخ.

وتم عمل فحص قاع عين ل15 مريض واظهر نتائج طبيعية فى 13 مريض بينما كان غير طبيعي فى 2 مرضى (مريض يعانى من مياه بيضاء فى العينين واخر يعانى من شحوب فى مخرج العصب البصرى من العين).

وتم عمل الموجات الفوق صوتية على البطن ل 8 مرضى واظهر نتائج طبيعية فى 3 مرضى ،تضخم فى الكبد فى 4 مرضى وخصية معلقة فى مريض واحد .

وحسب نظام النقط لتشخيص امراض الميتوكوندريا فان المرضى الدين لديهم نقطة واحدة فغالبا ليس عندهم امراض الميتوكوندريا، المرضى الدين لديهم نقاط من 2–4 فيمكن ان يكون عندهم امراض الميتوكوندريا، المرضى الدين لديهم نقاط من 5 –7 فيحتمل ان يكون عندهم امراض

الميتوكوندريا، المرضى الدين لديهم نقاط من 8–12 فهؤلاء عندهم امراض الميتوكوندريا بشكل قطعى.

لدلك فان العشرين مريض الدين تمت عليهم الدراسة كانوا فى بداية الدراسة لديهم نقاط من 2–4 وفى نهاية الدراسة كان المرضى الدين يمكن ان يكون عندهم امراض الميتوكوندريا هم 5 ، المرضى الدين يحتمل ان يكون عندهم امراض الميتوكوندريا هم 8، المرضى المصابين بامراض الميتوكوندريا بشكل قطعى هم 7.

الاستنتاج

بالنظر الى طبيعة امراض الميتوكوندريا لما لها من تاثير على اعضاء الجسم المختلفة واعراض اكلينيكية متعددة فاننا حقا فى احتياج الى اعادة تقييم لهده الامراض لكى نصل الى تشخيص واضح. ولعل اول خطوة للوصول لتشخيص المرض هى ان يضع كل منا احتمالية وجود المرض فى دهنه.وبينما توجد اعراض وعلامات خاصة تزيد من احتمالية وجود المرض لكن توجد ايضا علامات لاتخص امراض الميتوكوندريا وحدها لكنها مجتمعة تستحق عمل مزيد من الفحوصات لتشخيص المرض.

يجب ان يلاحظ الباحث فى امراض الميتوكوندريا ان عدم ارتفاع حمض اللاكتيك فى الدم لا ينفى وجود المرض فيجب عمل مجموعة من الفحوصات تشمل الاحماض العضوية فى البول و الاحماض الامينية فى الدم على الرغم من انه لم يتم عمل فحوصات متطورة مثل فحص عينات من العضلات وقياس انزيمات الميتوكوندريا

التوصيات

انه من الهام والضرورى التقييم الجيد للمرضى الدين لديهم اعراض تؤثر على اعضاء مختلفة فى الجسم غير معروفة السبب وصورة اكلينيكية سريعة التدهور فهؤلاء يجب تقييمهم جيدا لاحتمالية وجود امراض الميتوكوندريا ودلك لان الاعراض الاكلينيكية لا تكفى وحدها لتشخيص المرض.

ان الصورة الاكلينيكية لامراض الميتوكوندريا هى مزمنة و سريعة التدهور وغير متوقعة لدلك المتابعة على المدى الطويل مثل طريقة بحث كوهورت هى ضرورية لفهم افضل لطبيعة هده الامراض.

اننا فى احتياج الى قياس الاحماض العضوية فى البول وقياس الاحماض الامينية فى الدم وايضا فحص عينات من العضلات، قياس انزيمات الميتوكوندريا للتاكد من تشخيص المرض فى المرضى الدين لديهم صورة اكلينيكية وفحوصات معملية ايجابية لامراض الميتوكوندريا.