

# Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies

إعداد وتقديم: د. كفاية الميسر  
اختصاصية الأمراض العصبية  
مشفى دمشق 2019 /1 /24

# اعتلالات الأعصاب الحسية الحركية الوراثية الأولية

- تُعرف باسم داء شاركو – ماري – توث CMT
- وذلك بعد أن وصف الباحثون الثلاث ضمور العضل الشظوي العائلي المتريقي ببطء عام 1886
- في نفس الوقت ، وصف كل من ديجرين و سوتاس التهاب الأعصاب الضخامي الخلالي المرتبط مع شكل طفولي شديد لداء شاركو ماري توث
- شاركو ماري توث هو الاضطراب العضلي العصبي الجيني الأكثر شيوعاً، مع انتشار بين 1 في 1213 إلى 1 في 2500

# تصنيف مرض شاركو ماري توث CMT

- **CMT1:** وهو اعتلال أعصاب أولي مُزيل للنخاعين يعتمد على سرعات نقل بطيئة ( الأطراف العلوية بمقدار 38 م / ثا أو أقل)
- **CMT2:** وهو اعتلال أعصاب محواري أولي يتميز بسرعات طبيعية نسبياً و لكن مع نقص واضح في الوسع الحسي و الحركي
- **CMT3:** يشمل اضطرابات متتحة مع نمط ظاهري شديد، يشاهد عند الرضع ويفضل تسميته ديجيرين سوتاس
- **CMT4:** هو النمط ذو الوراثة الجسدية المتتحة.

TABLE 7-1

Classification Scheme of Charcot-Marie-Tooth Disease<sup>a</sup>

Type	Pathology/Phenotype	Inheritance	Percentage of Charcot-Marie-Tooth Cases	Subtype	Gene/Chromosome
CMT1	Myelin abnormalities; distal weakness, atrophy, and sensory loss; onset: ~5 to 20 years; motor nerve conduction velocity <38 meters per second	Autosomal dominant	50–80	CMT1A	<i>PMP22</i>
				CMT1B	<i>MPZ</i>
				CMT1C	<i>LITAF</i>
				CMT1D	<i>EGR2</i>
				CMT1E	<i>PMP22</i>
				CMT1F/2E	<i>NEFL</i>
CMT2	Axonal degeneration; distal weakness and atrophy, variable sensory involvement; complicated and severe cases described; motor nerve conduction velocity >38 meters per second; onset: variable	Autosomal dominant	10–15	CMT2A	<i>MFN2</i>
				CMT2B	<i>RAB7A</i>
				CMT2C	<i>TRPV4</i>
				CMT2D	<i>GARS</i>
				CMT2E/1F	<i>NEFL</i>
				CMT2F	<i>HSPB1</i>
				CMT2G	<i>12q12-q13</i>
				CMT2H/2K	<i>GDAP1</i>
				CMT2I/2J	<i>MPZ</i>
				CMT2L	<i>HSPB8</i>
				CMT2M	<i>SYNM</i>
				CMT2N	<i>AARS</i>
				CMT2O	<i>DYNC1H1</i>
				CMT2P	<i>LRSAM1</i>
CMT2S	<i>IGHMBP2</i>				
CMT2T	<i>DNAJB2</i>				
CMT2U	<i>MARS</i>				
Intermediate form	Myelinopathy and axonal; Motor nerve conduction velocity >25 meters per second and <38 meters per second	Autosomal dominant	Less than 4	Df-CMTA	Unknown
				Df-CMTB	<i>DNM2</i>
				Df-CMTC	<i>YARS</i>
				Df-CMTD	<i>MPZ</i>
				Df-CMTF	<i>GNB4</i>

Type	Pathology/Phenotype	Inheritance	Percentage of Charcot-Marie-Tooth Cases	Subtype	Gene/Chromosome
CMT4	Demyelinating; recessive; variable presentations/phenotypes	Autosomal recessive	Rare	CMT4A	<i>GDAP1</i>
				CMT4B1	<i>MTMR2</i>
				CMT4B2	<i>SBF2</i>
				CMT4B3	<i>SBF1</i>
				CMT4C	<i>SH3TC2</i>
				CMT4D	<i>NDRG1</i>
				CMT4E	<i>EGR2</i>
				CMT4F	<i>PRX</i>
				CMT4G	<i>HK1</i>
				CMT4H	<i>FGD4</i>
				CMT4J	<i>FIG4</i>
				CMT2B1	<i>LMNA</i>
CMT2B2	<i>MED25</i>				
CMTX	Axonal degeneration with myelin abnormalities	X-linked	10–15	CMTX1	<i>GJB1</i>
				CMTX2	<i>Xp22.2</i>
				CMTX3	Unknown
				CMTX4	<i>AIFM1</i>
				CMTX5	<i>PRPS1</i>
				CMTX6	<i>PDK3</i>

## جينات داء شاركو ماري توث

- يوجد لدى أكثر من **90%** من المرضى طفرة في جين **PMP22** أو **MFN2** أو myelin protein zero (**MPZ**) أو protein beta 1 (**GJB1**)
- أما الـ **10%** الباقية فإن النماذج الوراثية والإمراضيات المرافقة يمكن أن تساعد في تحديد المُسبب الجيني.

# جينات داء شاركو ماري توث

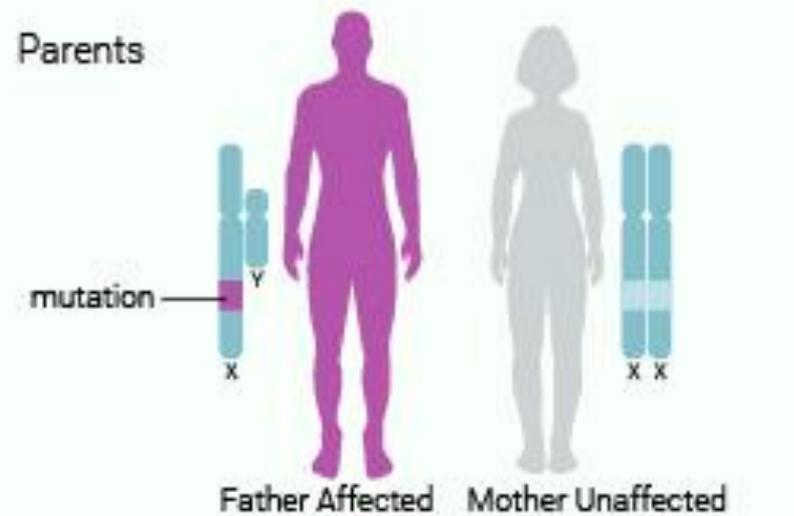
- مُعظم حالات داء شاركو ماري توث يتم توريثها بوراثة **جسدية مُسيطرَة**.
- و يمكن حدوث طفرة جسدية مسيطرة حديثة de novo عند المريض.
- لدى أحد الأهل (الأب أو الأم) اعتلال عصبي وراثي مسيطر فالأطفال مُعرضون بنسبة **50%** للإصابة، على الرغم من أن التعبير المختلف عن المرض يؤدي إلى مرض خفيف أو مرض شديد مقارنة بالوالد المصاب.

## جينات داء شاركو ماري توث

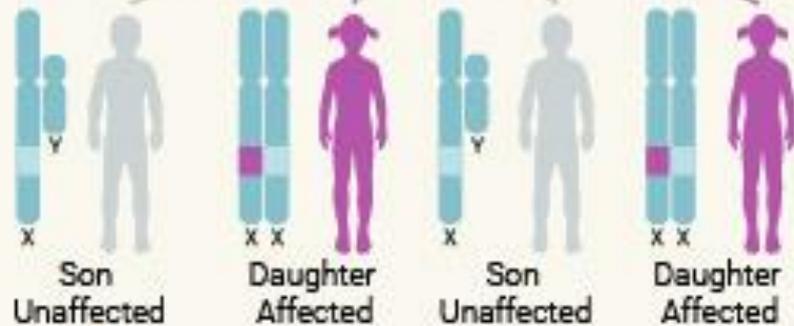
- إن بعض حالات داء شاركو ماري توث هي من الحالات المرتبطة بالصبغي X المسيطر، ونحتاج إلى نسخة جينية طافرة واحدة من أجل وجود المرض.
- إن الأم التي لديها CMT1X لها فرصة 50% في نقل الطفرة إلى أولادها الذكور أو الإناث.
- أما الأب الذي لديه CMT1X لن ينقل هذه الطفرة إلى أبنائه الذكور وسينقلها إلى بناته بنسبة 100%.

# X-Linked Dominant

Parents

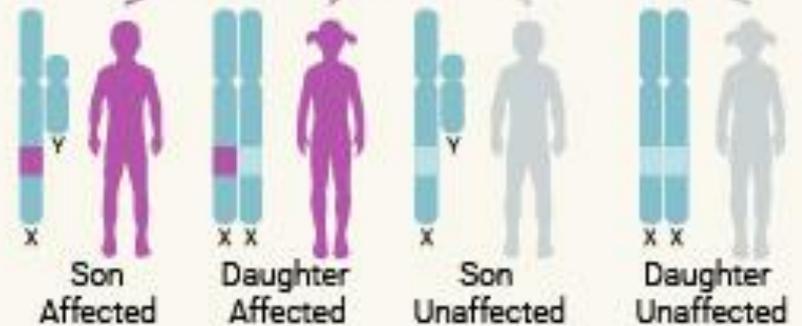
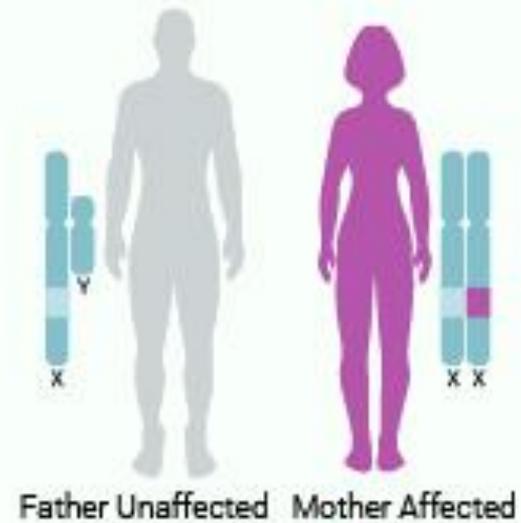


Children



NIH

U.S. National Library of Medicine

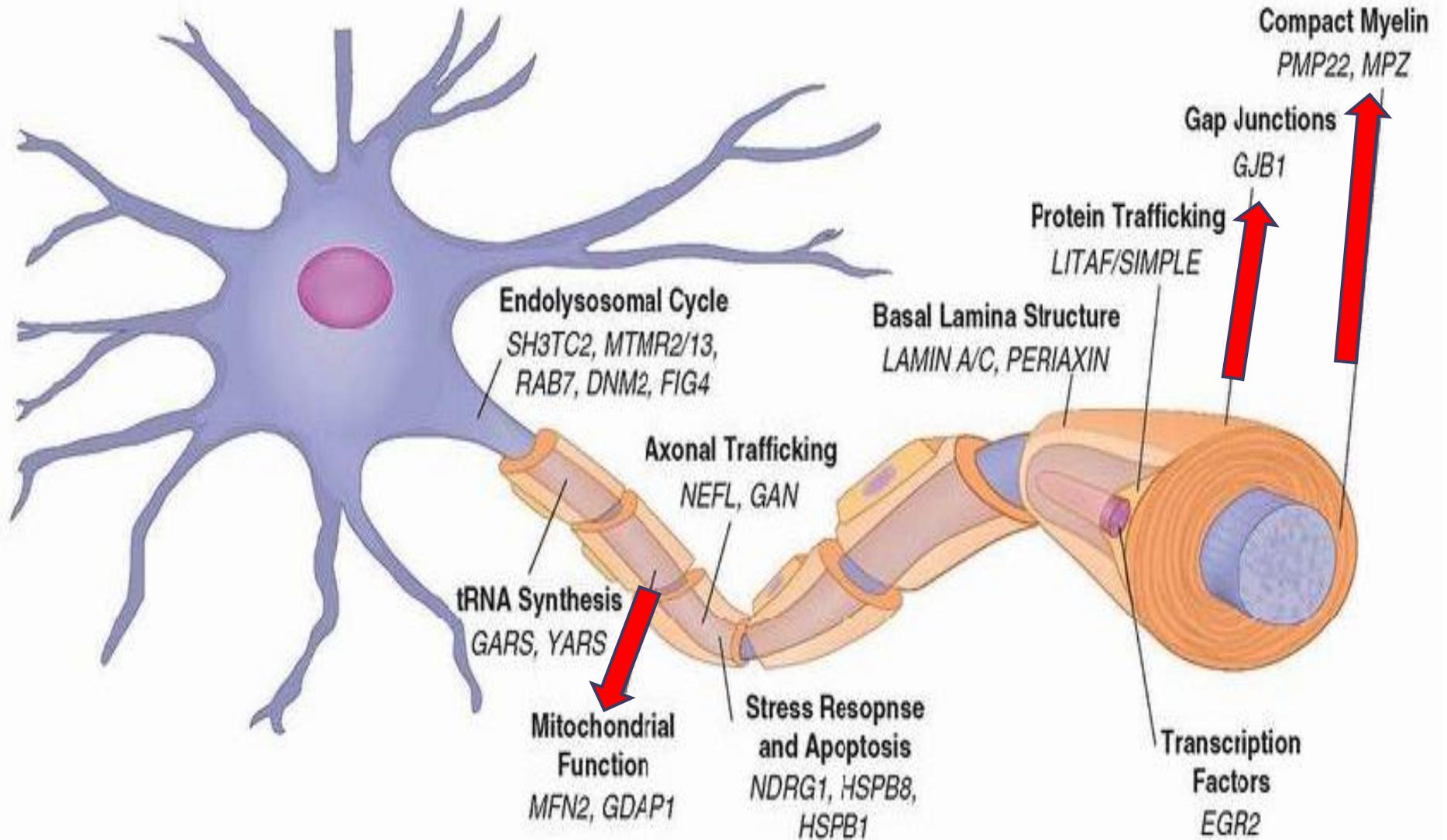


## جينات داء شاركو ماري توث

- بعض حالات داء شاركو ماري توث يتم توريثها بوراثة **جسدية** **متنحية**، فالأشخاص الذين لديهم نسخة طبيعية واحدة و نسخة طافرة واحدة هم حاملون غير مصابين.
- إن أطفال الأب و الأم الحاملين للطفرة مُعرضون بنسبة 25% بوراثة كلتا النسختين و الإصابة بالمرض.
- إن جميع الأطفال لأحد الأهل ( الأب أو الأم) الذي لديه مرض وراثي متنحي سيكون لديهم نسخة واحدة من الجين الطافر، و بافتراض أن الطرف الآخر من الوالدين غير حامل للطفرة، فلن يُصاب أيُّ من الأطفال بالمرض

## جينات داء شاركو ماري توث

- **80-90%** من النوع الأول الجسدي المسيطر هم CMT1A وهذا ناتج عن مُضاعفة 1.4-Mb للجين **PMP22** على الصبغي 17p11.2 في خلايا شوان التي تُنتج غمد النخاعين في الأعصاب.
- إن نسبة 1-9% ناتجة عن حذف PMP22 ، و التي تُسبب اعتلال عصبي وراثي مع احتمال التعرض لشلل انضغاطي، يظهر مع الشلل الانضغاطي المتكرر.
- و بالنسبة للنمط الجسدي المُسيطر من النوع الأول ، فإن نسبة **10%** ناتجة عن CMT1B بسبب الطفرات في الجين **MPZ**
- ينتج CMT1X عن طفرة على الصبغي X في الجين **GJB1** ، و الذي يُعرف أيضاً باسم **connexin 32 gene** الموجود في خلايا شوان
- إن CMT2A تُفسّر حوالي **20-30%** من جميع حالات CMT2 الناتجة عن طفرات في الجين **MFN2** .



## المظهر السريري

- ثلاث أنماط سريرية لنفس الطفرة الجينية.
- **النمط الأول** “النموذجي” : تطور حركي طبيعي ولكن مع ضعف متناظر مترقي في الجزء القاصي من الساق مع نقص حسي، وعادة يبدأ في العقد الأول إلى الثالث ويتطور إلى هبوط القدم و ضعف اليدين مع ضعف أو غياب منعكسات.
- **النمط الثاني** بداية باكراً للأعراض مع تأخر المشي (بعد عمر 15 شهر أو أكثر)
- غالباً يحتاجون إلى دعائم فوق الركبة أو استخدام جهاز الـ ووكر أو حتى كرسي متحرك.
- **النمط الثالث** يبدأ عند البالغين ( تقريباً بعمر 40 عاماً ) مع ترقى لاحق متفاوت.

# التشوهات المرافقة



ضمور العضلات القاصية في الساق  
(علامة زجاجة الشمبانيا المقلوبة)



ضمور عضلات اليد الصغيرة



القدم الجوفاء (الخمصاء) + الأباخس المطرقية



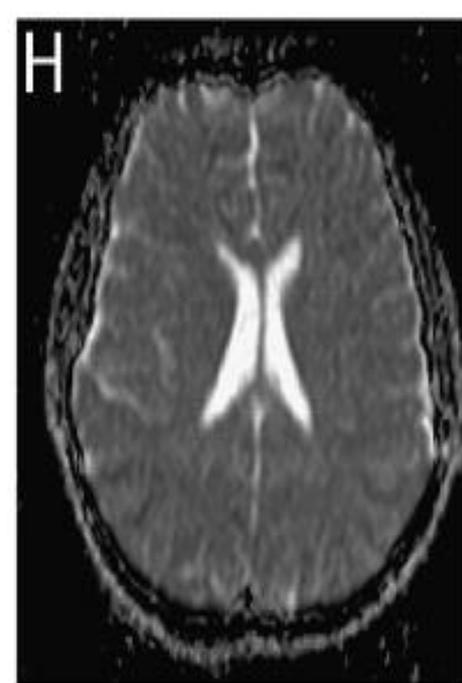
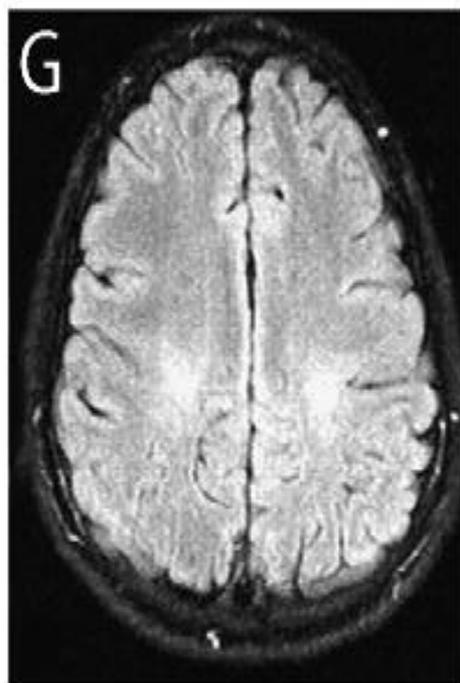
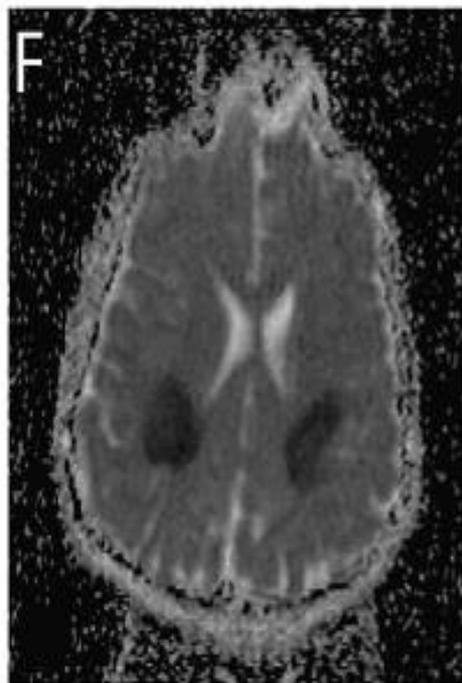
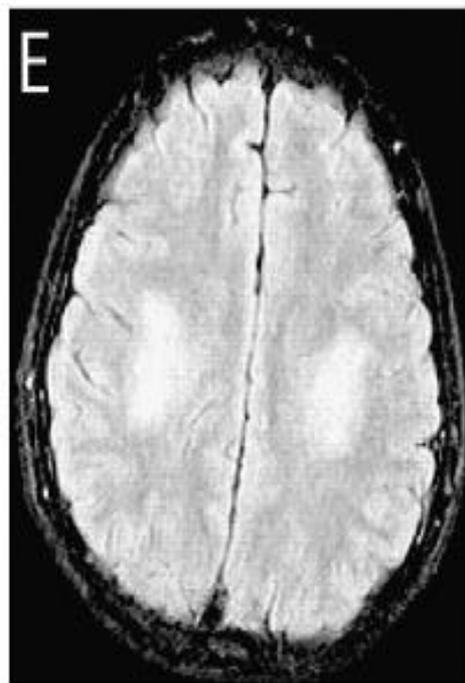
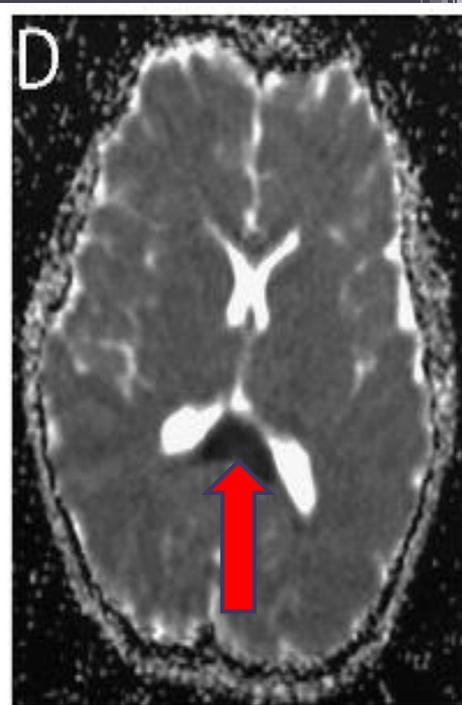
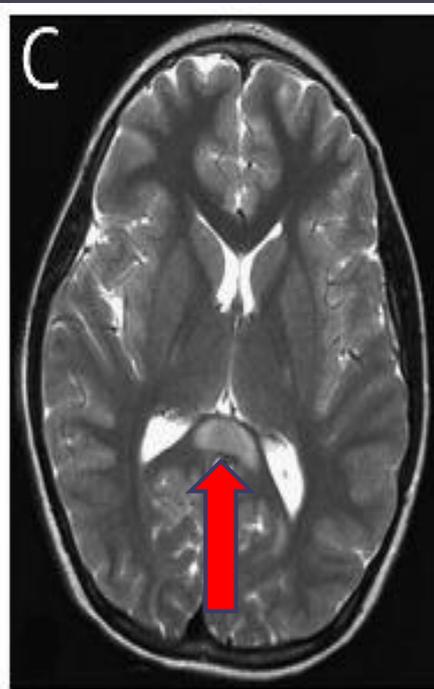
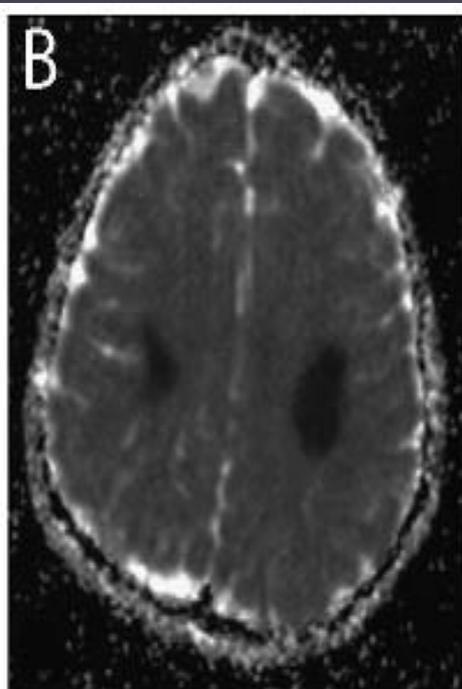
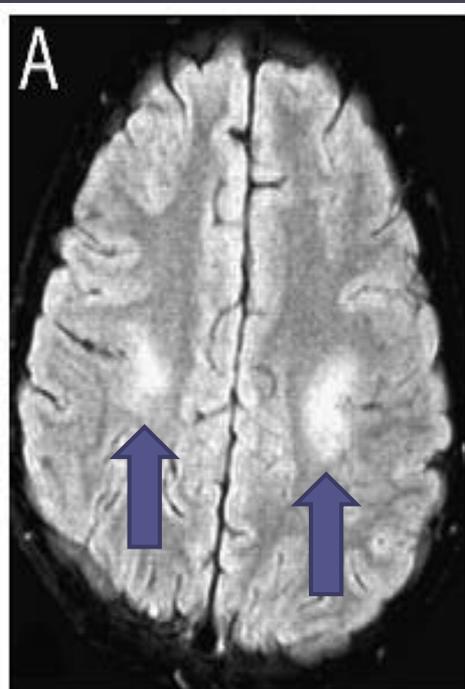
• داء شاركو ماري توث عند الأطفال و البالغين مرتبط مع  
➤ الشدة النفسية.

➤ انخفاض مستوى نوعية الحياة.

➤ الأمراض المرافقة.

• يتصف تاريخياً بأنه عديم الألم، لكن مُعظم المصابين بداء شاركو ماري توث ذكروا ألم عصبي أو ألم عضلي هيكلي أو كلاهما.

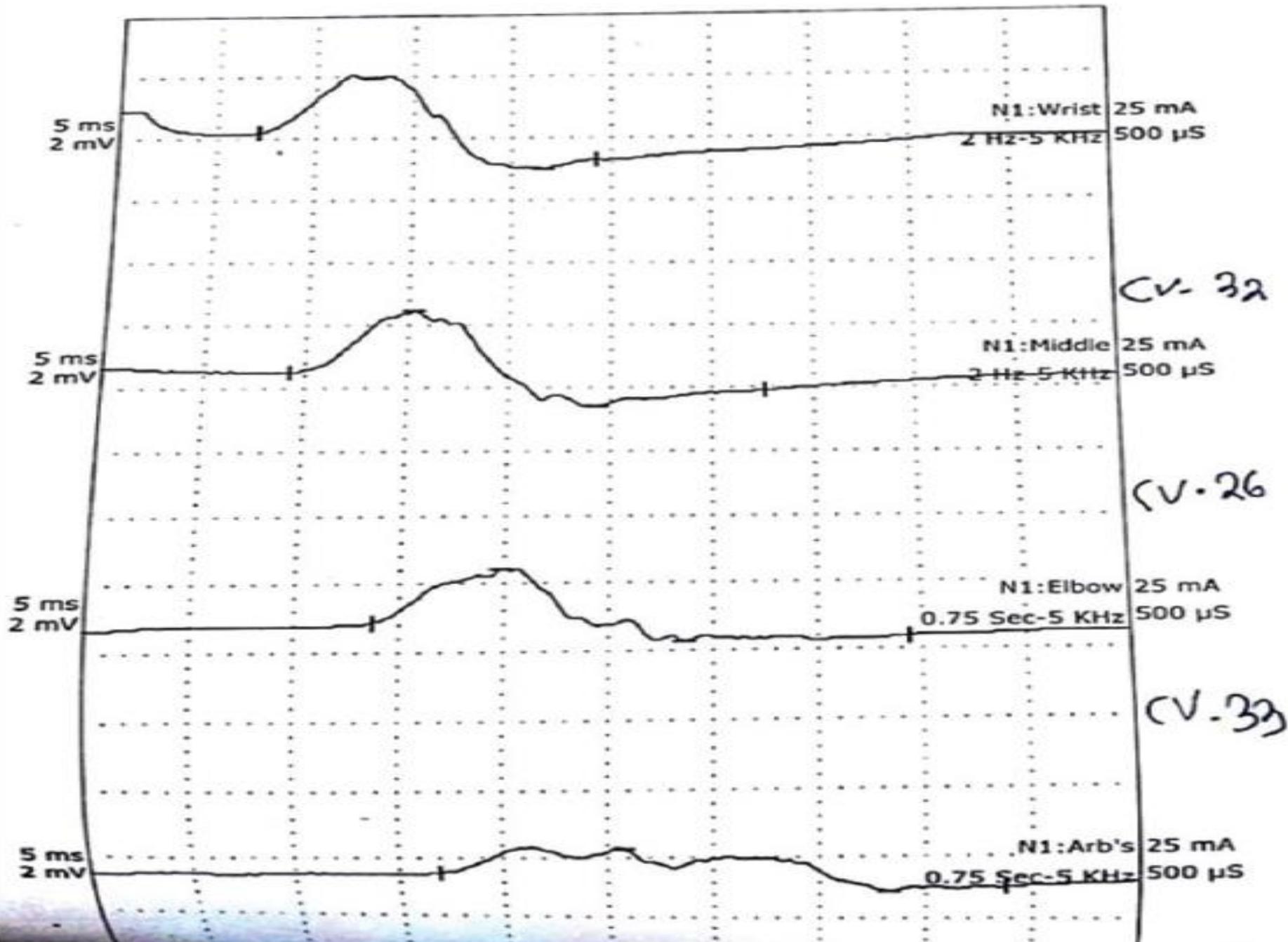
- الذكور الذين لديهم CMT1X قد يظهر لديهم بشكل نادر علامات شبيهة بالسكتة الدماغية بما في ذلك الرتّة، الرنح، الضعف، إشارة عالية في المادة البيضاء على صورة الرنين المغناطيسي.
- نقص في السمع و خلل تنسُّج في الورك و انقطاع النَّفس النومي عند المصابين بداء شاركو ماري توث

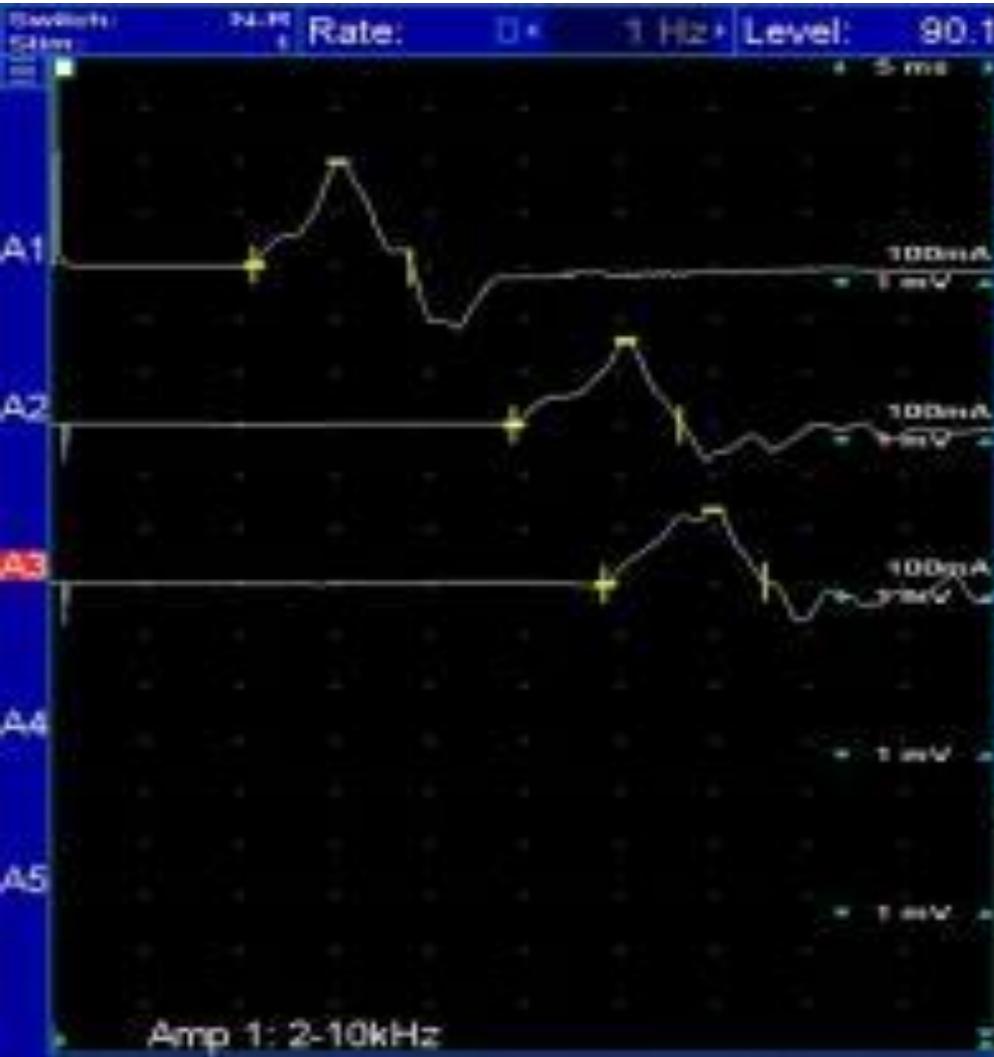


# الفيزيولوجيا الكهربائية

- دراسات النقل العصبي هي من الوسائل الهامة لتأكيد وجود اعتلال أعصاب متعدد و تحديد مدى الأذية و إزالة النخاعين أو الأذية المحوارية.
- تُشخص الأنماط المزيلة للنخاعين من مرضى شاركو ماري توث بالاعتماد على سرعات النقل العصبي البطيئة بمقدار 38 متر بالثانية أو أقل في الأطراف العلوية بدون دليل على **حصار نقل** أو **تبدد** بالموجة Temporal Dispersion (مرتبطان مع اعتلال الأعصاب المُزِيل للنخاعين المُكتسب).
- ويعتمد تشخيص الأنواع المنكسة للمحاور على السرعات السوية نسبياً ، و نقص الوسع الحسي SNAP بشكل واضح ، أو نقص كمون العمل العضلي المركب CMAP أو كلاهما .

# Rt Ulnar





Rate: 1 Hz Level: 90.1 mA Dur: +0.7 ms Single

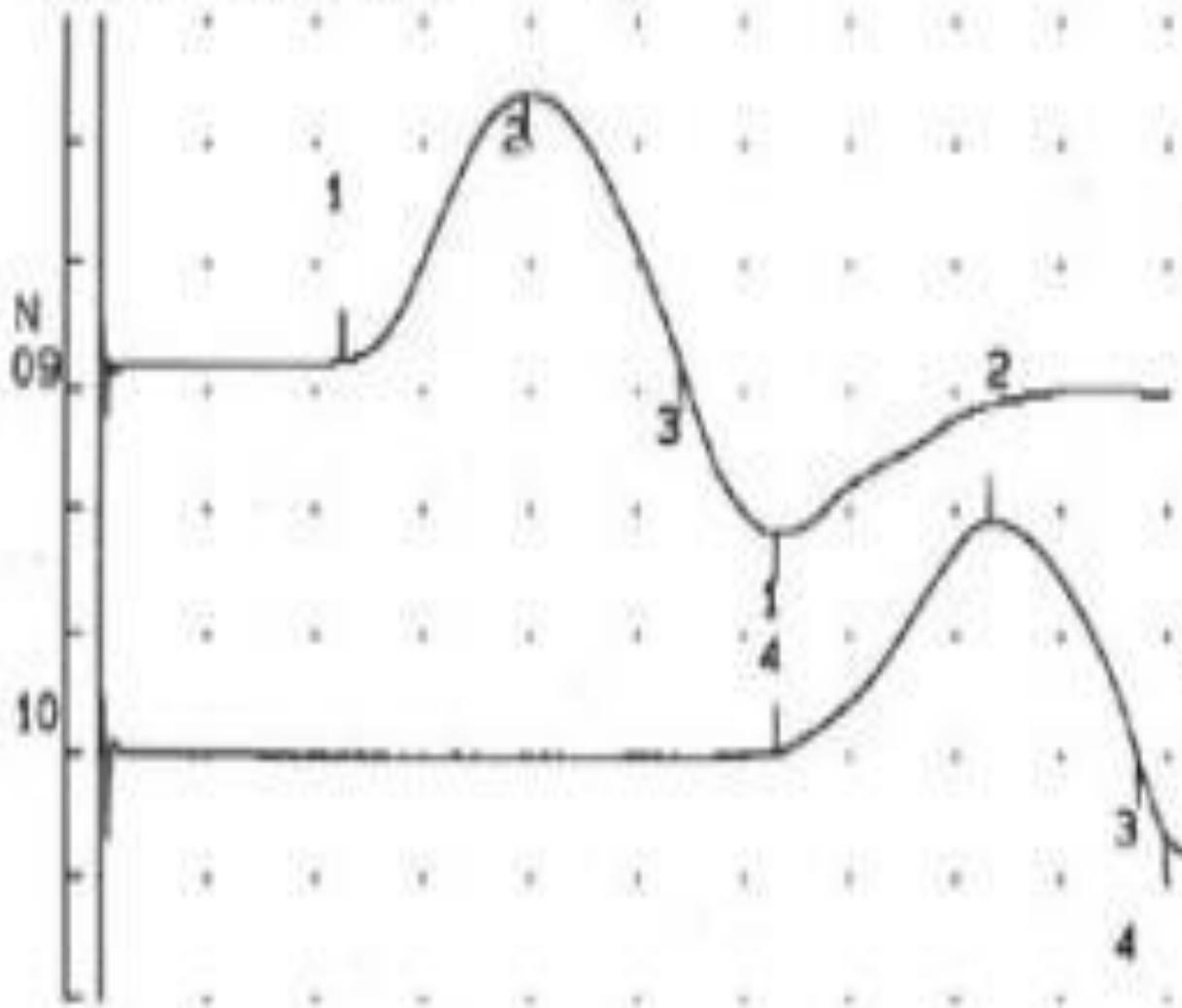
Step: 3 Average: Off Sig. Enhancer: Off  
 Recording Site: Abductor digiti minimi (manus)

Stimulus Site	Lat 1 ms	Dur ms	Amp mV	Area µVSecs
A1: Wrist	10.7	8.3	2.0	6.9
A2: Below elbow	24.4	8.8	1.6	6.0
A3: Above elbow	29.2	8.5	1.4	7.0
A4: Axilla				
A5: Supraclavicular foss				

Segment	Dist mm	Lat ms	CV m/s
ADM m-Wrist		10.7	
Wrist-Below elbow	240	13.7	18
Wrist-Above elbow	300	18.5	16
Wrist-Axilla			
Wrist-Supraclavicular fossa			

Amp 1: 2-10kHz

1 L. Median Motor 1



L. Median Wrist-AP  
5.00mV 4.50ms  
20ms Δ 10.7mV

L. Median Elbow-AP  
27.6cm  
34.1m/s  
12.6ms  
Δ 9.35mV

# طريقة التشخيص والاختبار الجيني

- يجب الحصول على ثلاثة أجيال أو أكثر للوصول إلى تشخيص مُحتمل لداء شاركو ماري توث.
- يجب السؤال بشكل مُفصّل عن حالات الوفاة المُبكرة في العائلة ، و عن مشاكل المشي التي لم تُشخّص لدى الأقارب و أفراد العائلة.
- إن احتمالية الاعتلال العصبي الوراثي مرتفعة عند المرضى الذين لديهم ضعف قاصي متناظر و نقص حسي يبدأ في مرحلة الشباب ، و تشوه القدم الجوفاء و أصابع القدم المطرقية ، و سرعات نقل عصبي بطيئة عند إجراء دراسة النقل العصبي ، و حالة مُشخصة في تاريخ العائلة الطبي.
- يجب اختيار المريض المناسب من أجل الاختبار الجيني المناسب
- يُقدم التشخيص المُحدد للمريض معلومات دقيقة عن المخاطر و المشكلة الوراثية لديه ، و هذا التشخيص هام في اتخاذ قرارات الزواج.

# التشخيص غير واضح

- القصة العائلية مجهولة
- حدوث طفرة جديدة de novo
- الاعتلال العصبي منكس للمحاور
- بدء الأعراض في مرحلة متقدمة من العمر

Walked at  $\geq 15$  months of age

Walked at  $< 15$  months of age

Test for  
*PMP22* dup  
*CMT1A*

Test for *MPZ*  
*CMT1B*

Test for  
*PMP22* dup  
*CMT1A*

Test for *MPZ*  
*CMT1B*

Negative

Negative

Negative

Test for  
*PMP22* seq  
*CMT1E*

Negative

Test for *LITAF*  
(rare) *CMT1C*

Test for *EGR2* (rare)  
*CMT1D*

Negative

No

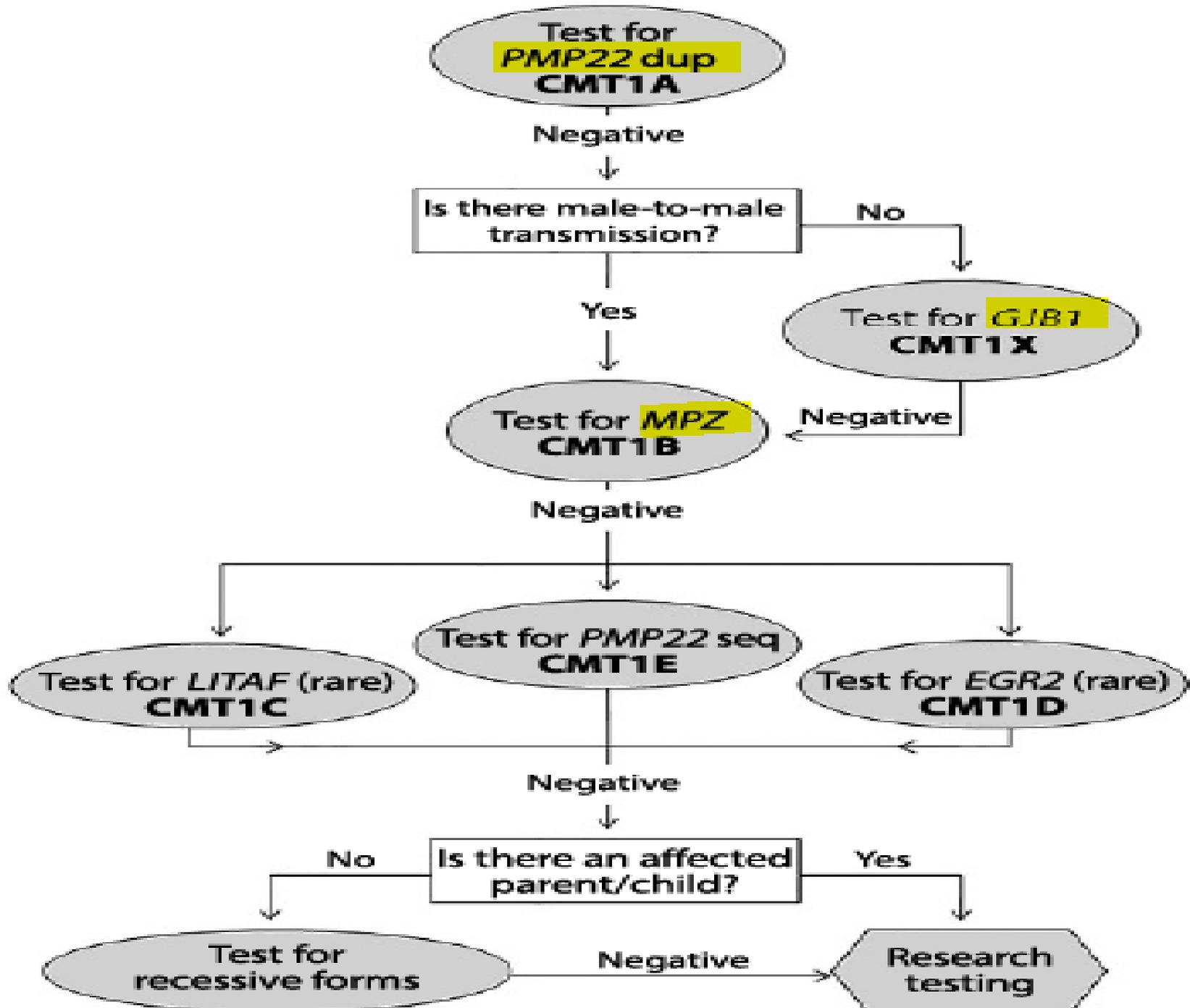
Is there an affected  
parent/child?

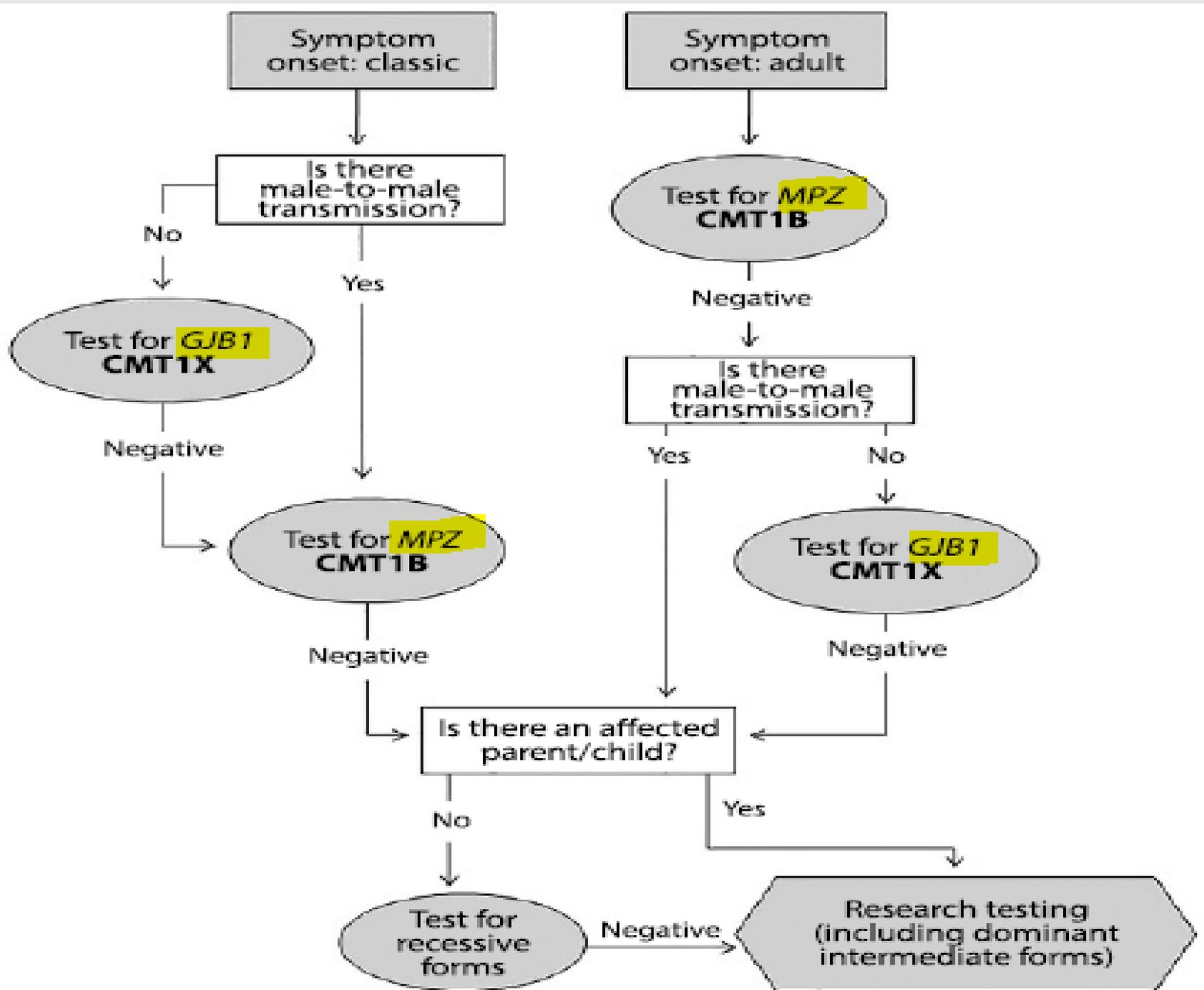
Yes

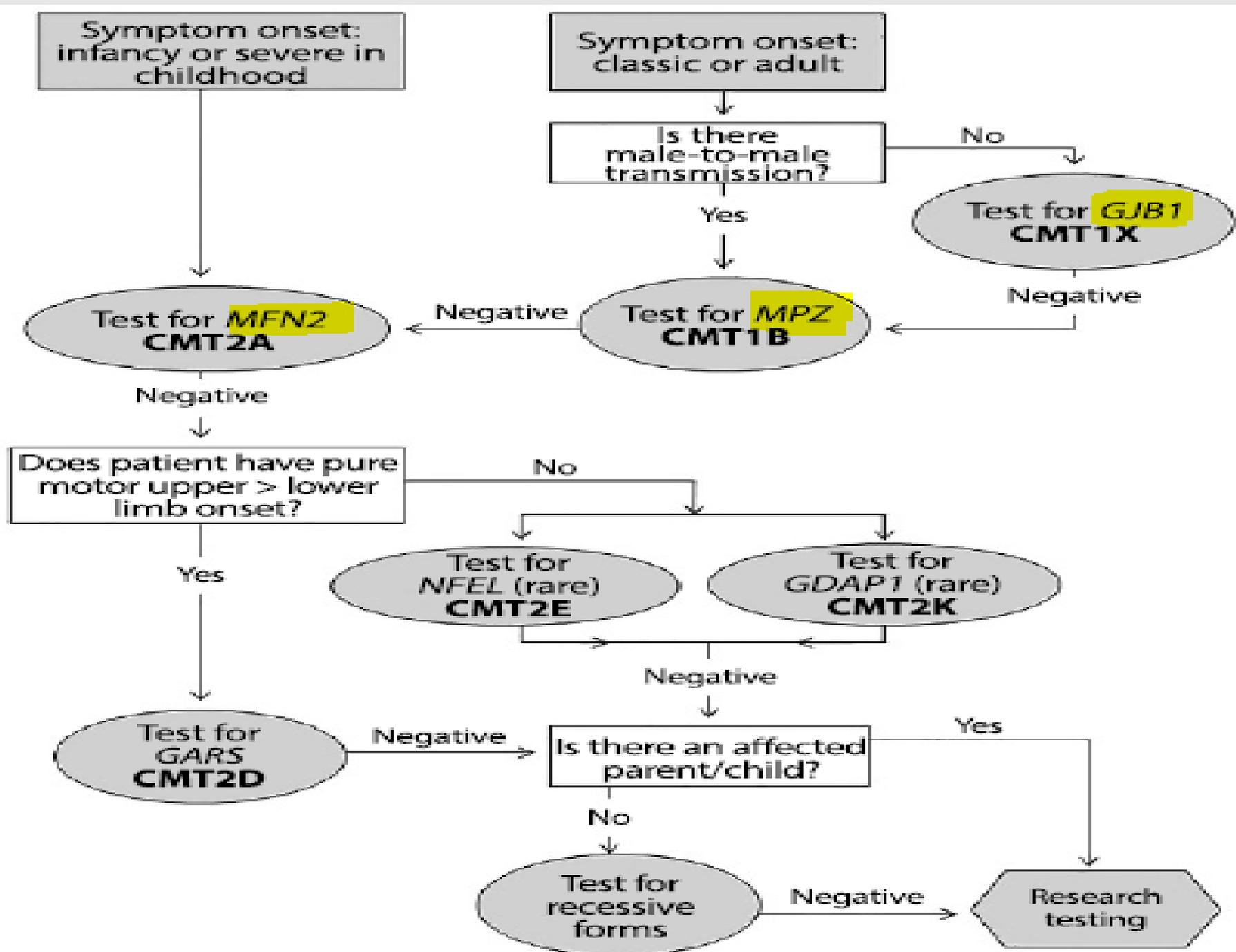
Test for  
recessive forms

Negative

Research  
testing







## المعالجة

- حالياً لا توجد معالجة تُعدّل داء شاركو ماري توث.
  - و لم تُظهر التجارب الكبيرة أي تأثير للجرعات المتفاوتة من حمض الأسكوربيك في معالجة CMT1A
  - و حالياً هناك تجارب عالمية على تقييم سلامة و فعالية
- PXT3003** يضم (naltrexone و baclofen و sorbitol) لـ 300 مريض لديهم CMT1A.

# المقاربة متعددة الاختصاصات

- **المعالجة الفيزيائية للمحافظة على المشي، و المحافظة على قوة العضلات في الجزء الأوسط من الجسم، و المحافظة على الطاقة.**
- **استخدام الجبائر الليلية والنهارية لتحسين مجال الحركة.**
- **المعالجة المهنية لتحسين مجال حركة اليد وتحسين نشاطات الحياة اليومية مثل زر الملابس وفتح الأزرار واستخدام أدوات الطعام.**
- **جهاز تقويم للقدم و الكاحل لتحسين المشي، ومنع السقوط، و إنقاص الأذية لمفاصل الركبة و الورك على المدى الطويل.**
- **أخصائي العظمية لتقييم إطالة الوتر للمساعدة على الحفاظ على الناحية الوظيفية لوقت طويل.**
- **مُعالجة الألم مثل اعتلالات الأعصاب المزمنة الأخرى.**
- **التشجيع على الحركة و النشاط.**
- **و تجنب استخدام المواد المُخدرة لفترة طويلة.**

# HEREDITARY SENSORY AND AUTONOMIC NEUROPATHIES (HSAN)

- تؤثر بشكل واضح على الأعصاب الحسية المغمدة وغير المغمدة بالنخاعين و أيضاً على الأعصاب الحركية

# تصنيف اعتلالات الأعصاب الذاتية والحسية الوراثية

- **HSAN I:** وراثته جسدية مسيطرة (النوع الأكثر شيوعاً ، ولكن متفاوت جينياً)
- **HSAN II:** (باكر البدء، وراثته جسدية متنحية)
- **HSAN III:** (خلل وظائف ذاتية عائلي، يُعرف أيضاً باسم متلازمة رايلي – ديه ، مع وراثه جسدية متنحية)
- **HSAN IV**
- **HSAN V** (عدم شعور خلقي بالألم مع توقف التعرُّق، وراثه جسدية متنحية)، مرتبط مع تأخر تطوُّري.

# مورثات الاعتلالات العصبية الذاتية والحسية الوراثية

- **HSAN I** متفاوت سريريا و ينتج عن طفرات في جينات serine palmitoyltransferase long chain base subunit 1 (SPTLC1) ، و (SPTLC2) ، و atlastin GTPase 1 (ATL1) ، و DNA methyltransferase 1 (DNMT1) ، و atlastin GTPase 3 (ATL3)
- **HSAN II** عن طفرات في WNK lysine deficient protein kinase 1 gene (WNK1)
- **HSAN III** فهو ينتج عن طفرات في مُثَبِّط المُحَسِّن لجين عديد الببتيد الخفيف كابا في الخلايا B ، و مركب الكيناز المرتبط مع الجين البروتيني (IKBKAP) وهو مقتصر على أطفال العرق اليهودي
- **HSAN IV** و **HSAN V** عن طفرات في مستقبل الموجه للعصب tyrosine kinase 1 gene (NTRK1) و جين عامل نمو العصب (NGF)

# التظاهرات السريرية

- **HSAN I** نقص حس و ألم عصبي ، مع تقرح القدم أحياناً
- العمر المتوسط منتصف العشرينيات ، وهناك حالات بعمر المراهقة أو السبعينيات والثمانينيات
- الإصابة الحركية والذاتية تكون متفاوتة.
- صمم حسي عصبي و خرف عند البعض. و يمكن مشاهدة القدم الجوفاء و غياب المنعكسات.
- **HSAN II** يصيب الألياف العصبية الصغيرة و الكبيرة، و يتظاهر بنقص في حس الألم و الحرارة و الضغط و اللمس . و هو مرتبط مع التشوه الذاتي لأصابع اليد و القدم، انتانات متكررة.
- **HSAN III** عجز ذاتي ودي، يشمل هبوط الضغط الانتصابي، و فرط اللُّعاب، و ضعف الحركة المعدية المعوية، و اضطراب في عمل المثانة، و تناقص أو غياب الدمع، و غياب حليمات اللسان فطرية الشكل، و توسع الحدقة و نقص التعرُّق و فرط التعرُّق الانتيابي. تتعرض بالتوتر العاطفي و الجسدي.

## التظاهرات السريرية

- **HSAN IV** في مرحلة الرضاعة يحدث لديهم تأخر تطوري خفيف إلى متوسط، وعدم حساسية للألم، و تشوّه في الأصابع والوجه والفم. يختلف عن HSAN III بالمحافظة على الدموع وحُليمات اللسان
- وغالباً 20% من المرضى الذين لديهم HSAN يموتون بسبب فرط السخونة قبل عمر 3 سنوات
- **HSAN V** كنمط ظاهري أخف من HSAN IV و يكون التأخر التطوري إن وُجد خفيفاً.

# الفيزيولوجيا الكهربائية

- إن دراسة الناقلية العصبية في HSAN متفاوتة على نحو كبير، وهي تعكس التفاوت المورثي.
- HSAN I تنكس محواري حسي أكثر من الاعتلال العصبي الحركي، مع بطء بالسرعات لقيم زوال النخاعين.
- و يُظهر HSAN II اعتلال أعصاب منكس للمحاور مع غياب الاستجابات الحسيّة.
- إن الـ HSAN III مشابه لـ HSAN I فهو يصيب الأعصاب الحسية أكثر من الحركية.
- HSAN IV و HSAN V و التي تؤثر على الألياف العصبية الصغيرة المغمدة و غير المغمدة بالنخاعين وتكون دراسة الناقلية العصبية طبيعية.

## التشخيص

- الإصابة الحسية البارزة والتظاهرات الذاتية يجب أن تثير الشبهة بـ HSAN.
- تشخيص HSAN I التالي لطفرات SPTLC1 يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار عند المرضى الذين لديهم اعتلال أعصاب حسي و حركي، حتى بوجود أعراض زوال النخاعين خصوصاً عند وجود إصابة حسية واضحة و قصة مرضية عائلية سابقة.
- حالياً يمكن إجراء تشخيص داخل الرحم لـ HSAN III بدقة تقريباً 98% باستخدام المؤشرات الجينية المرتبطة بالعائلات المصابة
- مسح المرض قبل الولادة أدى إلى تراجع على نحوٍ واضح في الولايات المتحدة.

## المعالجة

- المكملات الغذائية الحاوية على **L-serine** الفموي عند الفئران ذات الطفرة SPTLC1 قد أنقست مُستقلبات الشحميات السفينغولية و حسّنت الأداء الحسي و الحركي.
- 14 مريض ممن تلقوا مُكملات L-serine لمدة 10 أسابيع ظهر لديهم أيضاً نقص في مُستقلبات الشحميات السفينغولية
- لا توجد معالجة مُحددة لـ HSAN
- حماية الأطراف، و استخدام الأحذية المناسبة.
- استخدام **جهاز تقويم** لهبوط القدم، و معالجة الشثن
- تضميد الجروح بطريقة مناسبة
- تجنّب الرضوض على الأطراف.

اعتلالات الأعصاب المرتبطة مع  
الاضطرابات الجينية التي لها  
أعراض عصبية جهازية

# الرنح المُخيخي الشوكي

- مجموعة متفاوتة من الاضطرابات الجينية.
- و بعض تحت الأنماط تتميز باعتلال أعصاب مُحيطي منكس للمحاور مرافق ، مع ضعف منعكسات وترية و نقص حس الاهتزاز.
- علامات هرمية و مخيخية.

## الشلل السفلي التشنُّجي الوراثي

- مجموعة متفاوتة المنشأ من الاضطرابات الجينية التي تتصف بضعف و شُنَّاج متناظر و مترقى ببطء للطرفين السفليين.
- و تُصنَّف بأنها غير مختلطة إذا كانت العلامات العصبية الأخرى غير موجودة أو مختلطة إذا كانت مترافقة مع الرنح أو النوب الاختلاجية أو مشاكل الذاكرة أو اعتلالات الأعصاب المُحيطية المنكسة للمحاور.
- إن وجود الشُنَّاج ثنائي الجانب للطرفين السفليين و اشتداد المنعكسات مع أخصيين بالانبساط يزيد الاشتباه بالشلل السفلي التشنجي الوراثي

# داء تجير Tangier

- ناتج عن طفرة في ATP binding cassette subfamily A member 1 (ABCA1) ، التي تُنظّم انتقال الكوليسترول داخل الخلية.
- تترسب استرات الكوليسترول في اللوزتين و السبيل الهضمي و نقي العظم و **خلايا شوان**.
- عند الأطفال الذين لديهم اعتلال أعصاب فهو يتصف بوجود تنميل متردد و نقص حس مع ضعف في العضلات القاصية.
- إن الاعتماد على **حمية غذائية** منخفضة الدهون قد يُحسّن من أعراض اعتلال الأعصاب.

# فَقْدُ الْبُرُوتِينِ الشَّحْمِيِّ بِيَتَا مِنْ الدَّمِّ

- ينتج عن الطفرات في البروتين الصغروي الناقل للشحوم الثلاثية
- و يؤدي إلى فشل في امتصاص و نقل الفيتامين E
- اعتلال أعصاب حسي حركي مع علامات اعتلال نخاع
- ضعف الرؤية مع التهاب الشبكية الصباغي.
- سوء امتصاص الدهون مع الإسهال الدهني .
- الأعراض السريرية النموذجية مع وجود الكُرَيَاتِ الشَّائِكَةِ فِي الدَّمِّ، و مستويات ثلاثي الغليسريد و الكوليسترول الكلي المنخفضة في الدم و غياب البروتينات الشحمية  $\beta$  تساعد في التشخيص.
- إن المعالجة بالفيتامين E (150 mg/kg/d) و الفيتامينات الأخرى القابلة للذوبان في الدهون يمكن أن تمنع أو تعكس بشكل جزئي الأعراض العصبية.

# داء ريفسام Refsum

- ناتج عن طفرات في *phytanoyl CoA 2-hydroxylase* (PHYH) gene
- و الذي يؤدي إلى تراكم **حمض الفيتانيك** ، و هو عبارة عن حمض دهني متفرع السلسلة يوجد بشكل رئيسي في المنتجات اللبنية و لحم المواشي.
- و يظهر عند المرضى في نهاية مرحلة المراهقة و المرحلة التي تليها من العمر بشكل اعتلال أعصاب مُحيطية، و رنح مُخيخي و التهاب الشبكية الصباغي وافتراق آحيني خلوي.
- **إنقاص حمض الفيتانيك** من الحمية الغذائية أو تبديل البلازما يمكن أن يُحسِّن من الأعراض السريرية.

# أدواء خزن الجُسميات الحالة

- 3 اضطرابات منها تؤدي إلى اعتلال أعصاب مُحيطية
- داء فابري
- داء كرابيه
- حَتْلُ المادَّةِ البِيضَاءِ المُتَبَدِّلُ اللَّونِ

## داء فابري

- مرض خزن الشحوم السكرية مرتبط بالصبغي X ناتج عن طفرات في مورثة  **$\alpha$ -galactosidase A**
- يؤدي إلى تراكم جهازى للشحومات السيفنغوليّة السكّريّة في الجسيمات الحالة في الأوعية الدموية، والأعصاب والأعضاء.
- يؤدي إلى فشل كلوي مترقي و مرض قلبي و سكتة دماغية و أذيات جلدية و **اعتلال أعصاب مؤلم بالألياف الصغيرة.**
- يمكن للمعالجة بالبدايل الأنزيمية (agalsidase) أن تُحسّن جميع النتائج في داء فابري، مع فوائد كبيرة مع البدء المُبكر للمعالجة.

## داء كرابيه

- داء وراثي متتحي ناتج عن عوز أنزيم galactocerebrosidase ، الذي يُسبب التراكم السام لـ galactosylsphingosine في المادة البيضاء للجهاز العصبي المركزي والأعصاب المُحيطية.
- مُعظم المرضى تظهر لديهم الأعراض في مرحلة الرضاعة (النزق، الشُنَاج، تأخر التطوُّر، الوفاة بعمر سنتين تقريباً )
- 10-15% لديهم بدء متأخر مع ترقّي بطيء، و يظهر مع خزل سفلي تشنجي.
- إن اعتلال الأعصاب المُحيطية المرتبط مع داء كرابيه هو عبارة عن اعتلال أعصاب مزيل للنخاعين بدون حصابات نقل (وحيد النمط)

# حَثُّ المادَّةِ البِيضَاءِ المُتَبَدِّلُ اللَّوْنِ

- مرض اختزان في الجسيمات الحالة وراثي متنحي ناتج عن طفرات في arylsulfatase A gene (ARSA) يؤدي إلى تراكم السلفاتيد في الخلايا التي تُنتج النخاعين في الجهاز العصبي المركزي و المحيطي.
- المظهر الأكثر شيوعاً يحدث في مرحلة الرضاعة المتأخرة، حيث يفقد المريض القدرة على الكلام، و يصبح ضعيفاً، و يحدث اضطراب في تطور المشي و يصبح بشكل تدريجي مُفرط المقوية و يموت في مرحلة الطفولة.
- **10-15%** من المرضى تبدأ الأعراض في سن البلوغ و يظهر إما مع أعراض نفسية أو بشكل خزل سفلي تشنُّجي.
- إن الاعتلال العصبي المُحيطي المرافق هو اعتلال أعصاب عديد مزيل للنخاعين.

وَشَكَرًا لِّاصْفَاءِكُمْ