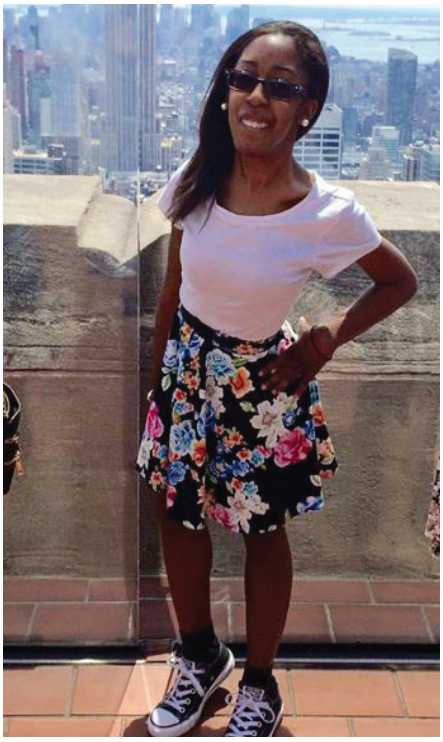
الإرشادات التوجيهية للرعاية السريرية

ما يحتاج المرضى والعائلات إلى أن يكونوا على دراية به بخصوص الأمراض المرتبطة بالجين RYR-1

RYR-1 FOUNDATION

STRENGTH IN NUMBERS



يرجى قراءة إخلاء المسؤولية التالي:
المعلومات والنصائح المنشورة أو المتاحة ضمن "الإرشادات التوجيهية للرعاية السريرية" لا يقصد بها أن تحل محل خدمات الطبيب، ولا أن تمثل علاقة بين طبيب ومريض. وهي لأغراض تعليمية فقط لا غير. ينبغي الأخذ بهذه النصيحة مع النصيحة الطبية جنبًا إلى جنب من طبيب ممارس للطب تستشيره في كل الأمور المتعلقة بصحتك، وخاصةً فيما يتعلق بالأعراض التي قد تتطلب التشخيص أو العناية الطبية. وأي إجراء من طرفك استجابةً للمعلومات المقدمة ضمن هذا الكتيّب يدخل ضمن مسؤوليتك وحدك. وفي النهاية، إن خطرت لك مخاوف بخصوص صحتك، بما في ذلك الأمراض المرتبطة بالجين RYR-1، فينبغي عليك استشارة مقدم الرعاية الصحية.

تم آخر تحديث في:
أغسطس 2020

لم يكن هذا الكُتيّب ليصدر لولا
المنحة السخية من

مؤسسة Oscar and Elsa Mayer
Family Foundation

إقرارات

تبدي مؤسسة RYR-1 Foundation خالص امتنانها للأفراد الذين راجعوا الإرشادات التوجيهية للرعاية السريرية وقاموا بتحريرها. فقد كانت إسهاماتهم ضرورية لإنشاء هذا الكتيّب. شكرًا لكم!

Rachel Bronstein، ماجستير الآداب (MA)
Michael Brucker، معالج طبيعي (PT) وحاصل على دبلوم العلاج الطبيعي (DPT) وأخصائي القوة والتكيّف المُجاز (CSCS)
Brittany Coleman، ماجستير العلوم (MS) وحاصلة على شهادة الكفاءة السريرية في علم أمراض اللغة والتخاطب (CCC-SLP)
Robert T. Dirksen، دكتوراه (PhD)***
James Dowling، دبلوم الطب (MD) ودكتوراه (PhD)***
Sarah Foye، معالجة وظيفية (OT)
Lindsay Goldberg، ممرضة مسجلة، وحاصلة على بكالوريوس علوم التمريض (BSN)*
Michael Goldberg، دبلوم الطب (MD) وماجستير الصحة العامة (MPH)*
Morton Goldbergk، دبلوم الطب (MD) وزمالة الكلية الأمريكية للجراحين (FACS)*
Myrna Goldberg، ماجستير العمل الاجتماعي (MSW)*
Susan Hamilton، دكتوراه (PhD)***
Cody Hodgson**
Jacqueline Hoffman-Anderman، ممرضة مسجلة، وحاصلة على بكالوريوس علوم التمريض (BSN)**
Tammy Hughes، دكتوراه (PhD) وشهادة المجلس الأمريكي لعلم النفس المهني (ABPP)
Andrew Huseth, حاصل على شهادة المعهد الأمريكي للمخططين المُجازين (AICP)**
William Lagor، دكتوراه (PhD)
Andrew Marks، دبلوم الطب (MD)***
Oscar "Hank" Mayer، دبلوم الطب (MD)
Frances McFarland، دكتوراه (PhD)، وماجستير الآداب (MA)
Livija Medne، ماجستير العلوم (MS) واستشاري وراثة معتمد (CGC)***
Emily Pedersen*
Amy A. Perrin، ماجستير العلوم (MS)، وممرضة ممارسة للأسرة - معتمدة**
Sheila Riazi، ماجستير العلوم (MSc) ودبلوم الطب (MD) وزمالة الكلية الملكية للأطباء في كندا (FRCPC)***
Paul Sponseller، دبلوم الطب (MD)
Avi Swerdlow**
Yael Swerdlow**
Nicol Voermans، دبلوم الطب (MD) ودكتوراه (PhD)***

* أمين صندوق مؤسسة RYR-1 Foundation
** مستشار مؤسسة RYR-1 Foundation
*** عضو المجلس العلمي الاستشاري لمؤسسة RYR-1 Foundation

تقدير خاص

تشكر مؤسسة RYR-1 Foundation د. Oscar "Hank" Mayer لتشجيعه ومشورته وتوجيهاته بخصوص إنشاء دليل الإرشادات التوجيهية للرعاية السريرية. وقد أسهم د. Mayer في نجاح المؤسسة بالعديد من الطرق، ونحن نُقدّر آخر دعم له فيما يتعلق بمساعدتنا على إصدار دليل الإرشادات التوجيهية للرعاية السريرية. كانت آراؤه طيلة تلك العملية لا تُقدر بثمن. ومؤسسة RYR-1 Foundation ممتنة إلى أقصى حد كذلك لدكتور Mayer، ونحن محظوظون للغاية لتعاونه معنا #StrengthInNumbersRYR1.

جدول المحتويات

مقدمة 7

الفصل 1: المرض المرتبط بالجين RYR-1 (RYR-1-RD) في منظور علم الوراثة..... 10

الفصل 2: الخصائص السريرية للمرض المرتبط بالجين RYR-1 (RYR-1-RD)..... 22

الفصل 3: دور الكالسيوم ومستقبِل الريانودين في أمراض RYR-1-RD 32

الفصل 4: فرط الحرارة الخبيث (Malignant Hyperthermia, MH)..... 36

الفصل 5: الرئتان/طب الرئة 46

الفصل 6: العظام والمفاصل/طب العظام 54

الفصل 7: تناول الطعام والبلع والكلام 62

الفصل 8: الاعتبارات المتعلقة بالمدرسة 68

الفصل 9: النشاط البدني والعلاج الطبيعي (PT) 86

الفصل 10: هل يوجد علاج للمرض المرتبط بالجين RYR-1 (RYR-1-RD)؟..... 90

فهرس..... 101

المراجع 109

RYR-1 FOUNDATION

STRENGTH IN NUMBERS

يُرجى العِلم:
ضمن الإرشادات التوجيهية للرعاية السريرية (Clinical Care Guidelines)، يوجد نصوص باللون **الأحمر بخط عريض**. تكون هذه البنود مربوطة برابط تشعبي لمختلف الفصول والرسوم والنصوص الموجودة ضمن هذه الوثيقة، بالإضافة إلى الموارد الخارجية الإضافية. يُرجى النقر على البنود التي يتضمنها هذا النص لإعادة توجيهك إلى الموارد الإضافية ضمن كُتيّب الإرشادات التوجيهية للرعاية السريرية أو خارجه.

تبدأ أغلب الفصول بجدول للمصطلحات التي قد يستخدمها الأطباء و/أو مقدمو الرعاية الصحية. عندما تظهر هذه المصطلحات لأول مرة في الفصل، ستكون ***بخط عريض ومائل.***

وكذلك، فإن أغلب الفصول يرد في خِتامها "موارد إضافية" للموضوعات التي تم تناولها. وللوصول إلى هذه الموارد، ليس عليك إلا أن تنقر على صورة جهاز الكمبيوتر المحمول، أو صورة الهاتف، أو الرابط الأحمر ذي الخط العريض لمزيد من المعلومات.

وفي نهاية هذا الكُتيّب، يرد "**فهرس**" يضم المصطلحات الهامة وأرقام الصفحات التي وردت فيها تلك المصطلحات وتكون **مربوطة برابط تشعبي** كذلك.

للموارد الإضافية، يُرجى النقر على الصورة أعلاه، أو التفضل بزيارة: www.ryr1.org/ccg-introduction

مقدمة

ربما أخبرك الطبيب للتو أنك، أنت أو طفلك أو كليكما، مصاب بما يُسمى **المرض المرتبط بالجين RYR-1** (RYR-1-Related Disease, RYR-1-RD). يهدف هذا الدليل إلى مساعدتك على فهم الأعراض المختلفة التي قد تلاحظها وأنواع الرعاية التي قد تحتاجها أنت و/أو أسرتك. سيساعدك فهم هذه المعلومات على أن تكون شريكًا مفيدًا في رعايتك و/أو رعاية أسرتك.

كلمات قد يستخدمها الطبيب

CCD: أي داء اللُّب المركزي (Central Core Disease) - **يُرجى مراجعة الفصل 2 بعنوان "الخصائص السريرية للمرض المرتبط بالجين RYR-1".**

CFTD: أي عدم تناسب نوع الألياف الخلقي (Congenital fiber type disproportion) - **يُرجى مراجعة الفصل 2 بعنوان "الخصائص السريرية للمرض المرتبط بالجين RYR-1".**

CNM: أي الاعْتِلال العَضَلِي مَرْكَزِي النَّوَى (Centronuclear myopathy) - **يُرجى مراجعة الفصل 2 بعنوان "الخصائص السريرية للمرض المرتبط بالجين RYR-1".**

خلقي: أي موجود منذ الميلاد.

MmD: أي داء الألباب الدقيقة المتعددة (Multi-minicore disease) - **يُرجى مراجعة الفصل 2 بعنوان "الخصائص السريرية للمرض المرتبط بالجين RYR-1".**

اعتلال العضلات: أي مرض بالعضلات لا تؤدي فيه الألياف العضلية عملها على نحو طبيعي.

الأمراض المرتبطة بالجين RYR-1: أي مرض يصيب العضلات بسبب طفرة في الجين *RYR1*.
ومن ضمن المصطلحات المشابهة "الاعتلال العضلي المرتبط بالجين RYR-1" وكذلك "مرض RYR-1 العضلي".

يتضمن المرض المرتبط بالجين RYR-1 مجموعة من الأمراض الوراثية وفيها لا تؤدي العضلات عملها على نحو سليم. ربما تسمع مصطلحًا آخر مرادفًا لذلك وهو ***الاعتلال العضلي المرتبط بالجين RYR-1***. بصفة عامة، يعاني مرضى RYR-1-RD من ضعف العضلات أو سوء التوتر العضلي. وفي بعض الحالات، قد يستغرق الأطفال المصابون بـ RYR-1-RD فترة أطول حتى يستطيعوا الجلوس والحبو والمشي. يمكن أن يصاب مرضى RYR-1-RD كذلك بمشكلات تتعلق بالعمود الفقري وعضلات العين والمضغ والبلع والتنفس. كذلك، فإن RYR-1-RD يمكن أن يسبب أعراضًا واسعة النطاق، تتراوح بين الضعف الخفيف والضعف الشديد (مما يتطلب أحيانًا مساعدة الكرسي المتحرك ودعم التنفس) إلى التفاعل المميت المحتمل تجاه أنواع معينة من عقاقير التخدير الذي يُعرف باسم فرط الحرارة الخبيث (MH). يمكن لأنواع بعينها من RYR-1-RD أن تؤدي إلى عدم تحمّل الحرارة، وضربة الحرارة (ضربة الشمس) الإجهادية، وإلى نوع شديد من انحلال العضلات يُسمى انحلال الرُبيدات (انحلال العضلات المخططة).

بعض علامات RYR-1-RD وأعراضه

- الوجه الطويل والنحيل
- تدلّي (إطراق) جفني العينين
- محدودية حركات عضلات العين
- ضعف العضلات:
  - عضلات الوجه وعضلات الذراعين والساقين
  - تأخر الجلوس والمشي، وما إلى ذلك.
  - صعوبات في النهوض من فوق الأرض أو النهوض من الكرسي
  - صعوبات في المشي أو الركض
  - صعوبات تتعلق باستخدام الدرَج
- ضمور العضلات (أي أن تصير العضلات أصغر بمرور الوقت)
- ثبات المفاصل أو تيبّسها
- تغيرات تطرأ على شكل الصدر
- خلع الورك
- صعوبات في تناول الطعام
- صعوبات في التنفس، بما في ذلك انقطاع النفَس النومي
- الإرهاق، وخاصةً في الطقس الحار
- فرط الحرارة الخبيث (MH)
- ضربة الحرارة (ضربة الشمس) الإجهادية
- انحلال الربيدات (وهو شكل شديد من انحلال العضلات)

توجد عدة أنواع من RYR-1-RD. قد يكون من الصعب التمييز بينها، وقد يكون من الصعب تمييزها عن غيرها من أمراض العضلات. قد يجري الأطباء الفحوص التالية لتشخيص الإصابة بالمرض RYR-1-RD:

- الفحوص المعملية لاستبعاد الأمراض الأخرى
- الخزعة العضلية، وينطوي ذلك على الحصول على عينة من الأنسجة ومعاينة التغيرات التي تطرأ على أنسجة العضلات تحت المجهر.
- التصوير بالرنين المغناطيسي (Magnetic Resonance Imaging, MRI) أو التصوير بالموجات فوق الصوتية لمعاينة العضلات عن قرب
- الاختبارات الوراثية

للحصول على تشخيص رسمي لـ RYR-1-RD، يجب أن تبيّن نتائج الاختبارات الوراثية تغيّرات في الجين *RYR1*. أما المصطلحات السابقة، التي تقوم فقط على الخزعة العضلية (مثل داء اللّب المركزي وغيرها)، فلم تعد تُعتبر كافية.

لا توجد علاجات حاليًا لـRYR-1-RD ولا شفاء منه. ولا توجد إرشادات توجيهية قياسية للتعامل مع RYR-1-RD، ولكن يمكن التعامل مع المرض. سيتوقف نوع الرعاية والدعم اللذين تتلقاهما، أو اللذين يتلقاهما طفلك، على شدة الأعراض. سيضع الأطباء خطة بناءً على الخلفية الوراثية لديك و/أو لدى طفلك وبناءً على أعراض معيّنة.

يوفر هذا الدليل معلومات بخصوص RYR-1-RD ومضاعفاته المحتملة. وسيناقش الفصل التالي علم الوراثة وجين *RYR1*. **الفصل 2** سيتناول الخصائص السريرية العامة للمرض. **الفصل 3** يناقش الكيفية التي تعمل بها الأعصاب والعضلات بعضها مع بعض بشكل عام وما يحدث في حالة الإصابة بالمرض RYR-1-RD. وستناقش الفصول اللاحقة الأعراض والمضاعفات الأخرى وسُبل التعامل معها.

لا يُقصد بهذا الدليل أن يحل محل المناقشات التي تجريها مع الطبيب أو مع اختصاصي مؤهل. ولا يُقصد به أن يساعدك على تشخيص مرضك، ولكنه سيساعدك بدلاً من ذلك على فهم المرض، بحيث يمكنك التعاون مع الطبيب فيما يتعلق بأنواع الرعاية.

للموارد الإضافية، يُرجى النقر على الصورة أعلاه، أو التفضل بزيارة:
www.ryr1.org/ccg-introduction

الفصل 1

المرض المرتبط بالجين RYR-1 (RYR-1-RD) في منظور علم الوراثة

كلمات قد يستخدمها الطبيب

صفة صبغية جسدية سائدة: تكفي نسخة واحدة غير طبيعية من الجين *RYR1* لإصابة المرء بالمرض (RYR-1-RD).

صفة صبغية جسدية متنحية: يجب حدوث طفرات في نسختي الجين *RYR1* لإصابة المرء بالمرض (RYR-1-RD).

الحامل: شخص يحمل طفرة متنحية واحدة ولا يكون مصابًا بالمرض. وفي حالة الإصابة بالمرض RYR-1-RD، قد يكون الحاملون عُرضة لخطر الإصابة بفرط الحرارة الخبيث (MH). توجد احتمالية نسبتها 50% أن يورّث الحاملون الطفرة الموجودة لديهم لكل من أطفالهم.

الكروموسوم: هو تركيب يشبه الخيط ويتكون من الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين (Deoxyribonucleic acid, DNA) ويوجد داخل النواة في أغلب الخلايا الحية، وهو يحمل المعلومات الوراثية في شكل جينات. وتضم كافة خلايا الجسم المجموعة نفسها من الكروموسومات.

متغاير الزيجوت المركب: عندما توجد لدى المرء نسختان سيئتان من *نفس* الجين، ولكن مع اختلاف موقع/نوع الطفرة ضمن كل نسخة من الجين.

طفرة مُستجدة: طفرة جديدة ضمن تسلسل الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين (DNA) لشخص ما لم يرثها من أحد والديه.

DNA: المادة الوراثية التي تضم مجموعة الجينات وتوجد في كل الكائنات الحية.

الجين وحدة DNA أو قسم منه يحدد إحدى الصفات. تحمل الجينات تعليمات لبناء البروتينات. توجد آلاف الجينات في كل كروموسوم.

متغاير الزيجوت: عندما توجد لدى المرء نسخة واحدة طبيعية من أحد الجينات ونسخة واحدة سيئة من الجين.

متماثل الزيجوت: عندما توجد لدى المرء نسختان سيئتان من الجين نفسه.

كلمات قد يستخدمها الطبيب (يُتبع)

الطفرة: تغيّرات مُمرضة (أي مُسببة للمرض) ضمن تسلسل DNA في أحد الجينات مما يؤثر في وظيفة ذلك الجين والبروتين المناظر له (مثل الجين *RYR1* والمُستقبل RyR1).

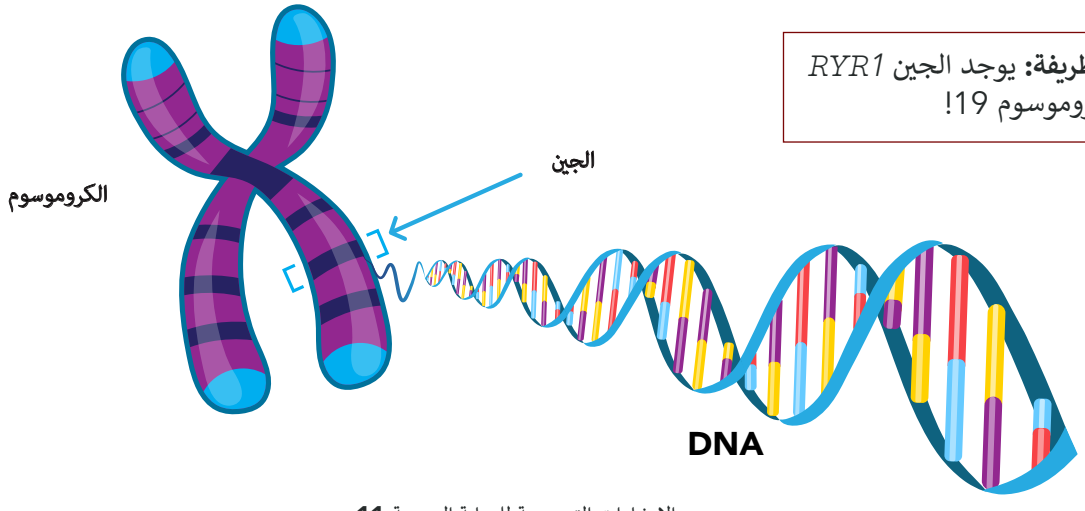
تطور تعريف "الطفرة"

يُرجى ملاحظة ما يلي: يجري استبعاد المصطلح الكلاسيكي "طفرة" بالتدريج. بدأ الأطباء واستشاريو الوراثة والعلماء في استخدام مصطلح "متغيّر مُمرض" أو "متغيّر يُرجح أن يكون مُمرضًا"، بناءً على توصيات لمختلف الرابطات الوطنية المتخصصة. ويهدف التغيّر في الاصطلاح إلى أن يعكس بشكل أفضل حقيقة أن جيناتنا جميعًا حافلة بما يُسمى "تغيّرات" أو "تباينات"، وأغلبها حميد أو غير ذي شأن. ولكن بعض هذه "المتغيّرات" ستسبب مرضًا، وهي تلك التي أشير إليها قديمًا باسم "طفرات"، ولكنها، كما ذكرنا أعلاه، تُسمى حاليًا "متغيرات مُمرضة" أو "مُتغيرات يُرجح أن تكون مُمرضة". وفي حالة بعض "المتغيّرات"، ليس معروفًا ما إذا كان المتغيّر مسببًا لمرض أم لا. ويشار إلى مثل هذا المتغيّر باعتباره "متغيّرًا غير معروف الأهمية (variant of unknown significance) " أو يُشار إليه بالاختصار "VUS". ونظرًا إلى أن مصطلح "الطفرة" لا يزال شائع الاستخدام، فإن الإرشادات التوجيهية للرعاية السريرية ستستمر في استخدامه.

RYR-1-RD هو مرض وراثي، أي أن المرء يُولد مصابًا به. ويحدث مرض RYR-1-RD بسبب حدوث تغيّرات في ***الـ DNA لديك***. يحمل الـ DNA كل معلوماتك الوراثية. وهو بمثابة "مخطط مبدئي" لجسمك. ويُجمع كل الـ DNA لديك ضمن تركيبات تُسمى ***كروموسومات***، وهي موجودة في كل خلاياك. تُورّث الكروموسومات من الوالدين إلى الأطفال.

الجين هو جزء من الـ DNA يوجد داخل الكروموسوم ويحمل تعليمات إنشاء صفات معيّنة لدى كل فرد. وحيث إن الجينات مصنوعة من الـ DNA، فهي جزء من الكروموسومات بدورها. يرث الأطفال كل جيناتهم من والديهم البيولوجيين.

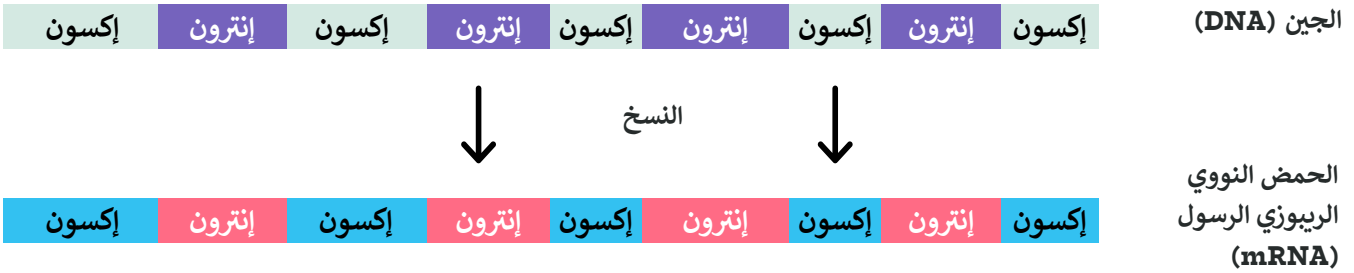
حقيقة ظريفة: يوجد الجين *RYR1* على الكروموسوم 19!



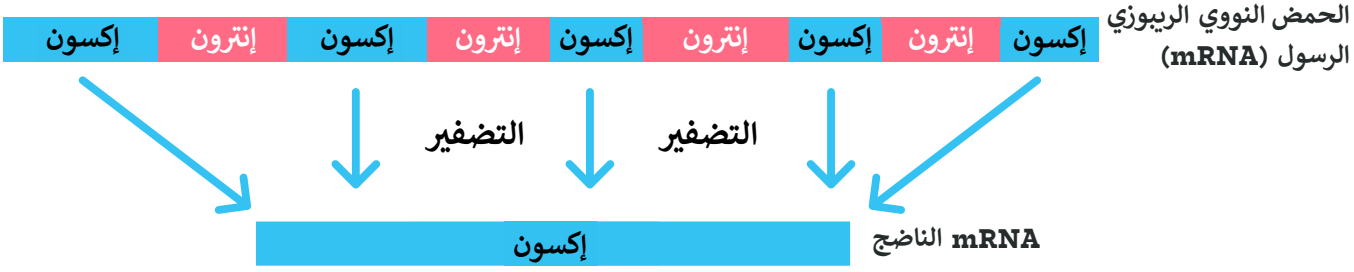
يُقدّر العلماء أن البشر لديهم قُرابة 20,000 جين. إن تصوّرت الـ DNA باعتباره مخططًا مبدئيًا، يكون جسمك بمثابة منزل، ويحمل الجين الواحد تعليمات لبناء جزء صغير من المنزل، كالمدخنة مثلاً. وفي علم الأحياء، هذا الجزء الصغير من "المنزل" يُسمى جزيئًا، وغالبًا ما يكون بروتينًا. يحمل الجين *RYR1* معلومات لبروتين معيّن يُسمى مُستقبِل الريانودين من النوع 1 (وأحيانًا يُشار إليه باعتباره "مُستقبل RyR1" أو "بروتين RyR1"، وتلك المصطلحات مترادفة). مستقبِل RyR1 هو نوع خاص من البروتين يكون بمثابة "قناة" (أو "نفق") يتحرك عبره الكالسيوم داخل الخلايا العضلية. وحركة الكالسيوم هذه داخل الخلية العضلية لها دورها الجوهري في أن تؤدي العضلات وظيفتها بشكل طبيعي. لمزيد من المعلومات التفصيلية بشأن دور مستقبل RyR1، **يُرجى مراجعة الفصل 3، بعنوان "دور الكالسيوم ومستقبِل الريانودين في أمراض RYR-1-RD".**

كيف يؤدي الجين إلى البروتين؟

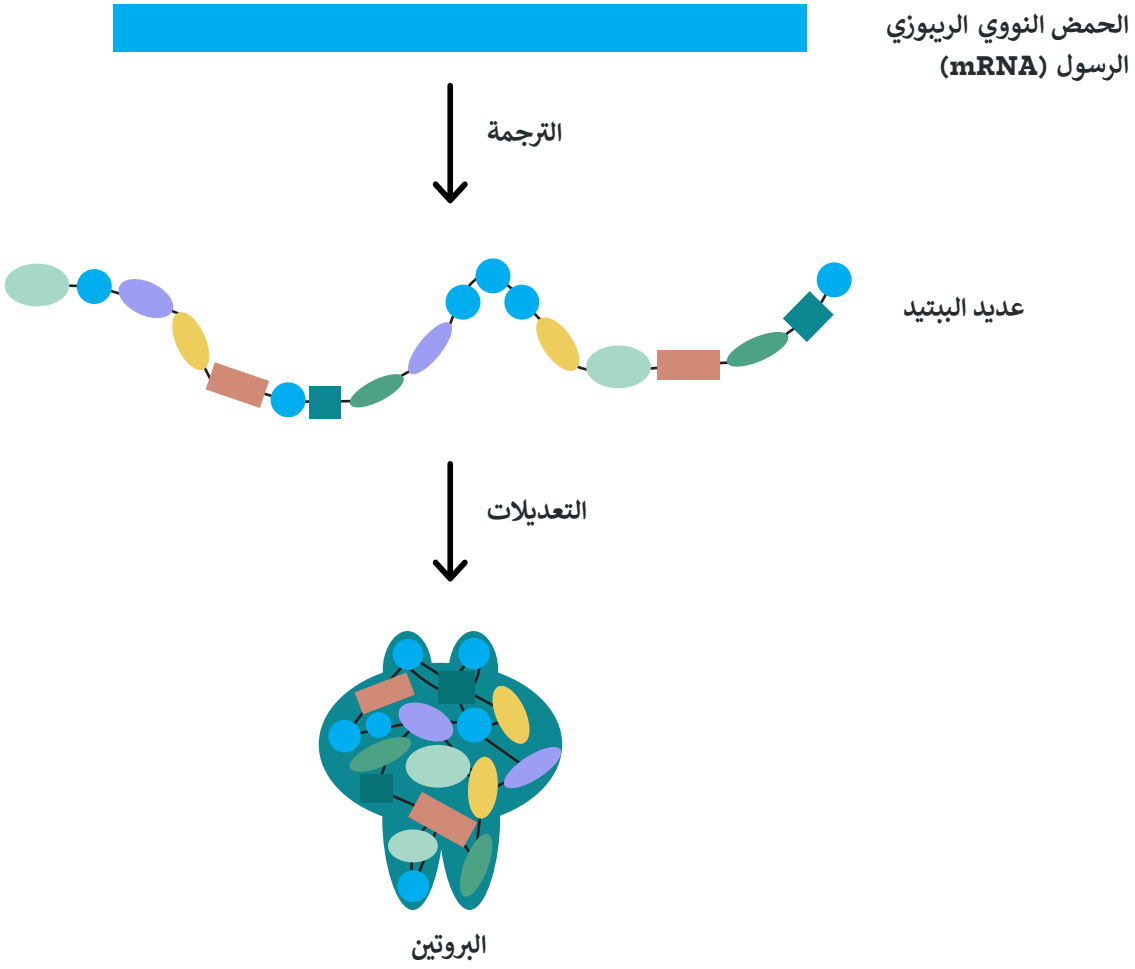
تستخدم الخلايا عدة خطوات لبناء البروتين من الجين. في البداية، تقوم بنسخ التعليمات الموجودة ضمن DNA في الجين إلى رسالة يمكن فهمها. ويُطلق على تلك الخطوة مُسمى ***النسخ***، وتُسمى الرسالة ***الحمض النووي الريبوزي الرسول*** (messenger RNA, mRNA). تتضمن الرسالة تعليمات هامة لبناء البروتين من أقسام من الجين تُسمى إكسونات. ولكن التعليمات تحمل كذلك أقسامًا من DNA، تُسمى إنترونات، وهي ليست مهمة ولا حاجة إليها في بناء البروتين.



لذلك، لتسهيل قراءة الرسالة، تُقص الإنترونات. وفور إزالة الإنترونات، تتحد الإكسونات بعضها مع بعض لتشكيل الحمض النووي الريبوزي الرسول الناضج. يُطلق على تلك العملية مُسمى ***التضفير***.



مع إزالة الإنترونات من mRNA، تكون الخلية قادرة على قراءة الرسالة وبناء البروتين. ومثل وصفة الطعام تقريبًا، يفصّل mRNA المكوّنات التي تحتاجها الخلية لبناء البروتين. ويُطلق على المكوّنات الرئيسية للبروتين مُسمى الأحماض الأمينية. الأحماض الأمينية هي بمثابة "لبِنات بناء" للبروتين. تقرأ الخلية mRNA لتحديد أي الأحماض الأمينية عليها صُنعه ولتحديد الترتيب الذي ينبغي أن يتم ربط الأحماض الأمينية به. وعندما تنضم عدة أحماض أمينية بعضها إلى بعض، فهي تنشئ سلسلة كيميائية تُسمى الببتيد أو عديد الببتيد. يُطلق على تلك العملية مُسمى ***الترجمة***. وفي النهاية، يجري طي سلسلة الببتيد، وتطرأ عليها تعديلات أخرى لتتحول إلى البروتين مكتمل التشكّل.



ما صلة ذلك بـ RYR-1-RD؟

ينجُم RYR-1-RD عن ***طفرة (أو طفرات)*** في الجين *RYR1*. والطفرات هي تغيّرات تطرأ على DNA (الموجود داخل الجين)، فتؤدي في النهاية إلى بروتين غير طبيعي، وهي غالبًا ما تكون موروثة. فالطفرات هي تعليمات معيبة يمكن أن تسبب مشكلات في أي من خطوات إنتاج البروتين. وفي حالة RYR-1-RD، فإن الطفرة (أو الطفرات) في الجين *RYR1* يمكن أن تؤدي إلى: 1) بروتين RyR1 لا يعمل بطريقة سليمة و/أو 2) نقص كمية بروتين الـ RyR1 التي تنتجها الخلية العضلية. اكتشف العلماء أكثر من 200 طفرة في الجين *RYR1* والتي تسبب مرض RYR-1-RD. قد يشير التقرير الذي تتلقاه بخصوص الاختبارات الوراثية إلى وجود طفرة (أو طفرات) في الـ DNA الخاص بك في إكسون معيّن في الجين *RYR1*، وهو ما يمكن أن يؤدي إلى تغيّر في الأحماض الأمينية في مُستقبل RyR1. وقد تشير نتيجة اختباراتك الوراثية كذلك إلى "متغير ذي أهمية غير معروفة (VUS)". وVUS هو طفرة في الجين *RYR1* لديك، لكن العلماء ليسوا متأكدين إن كانت تلك الطفرة تسبب بالفعل RYR-1-RD.

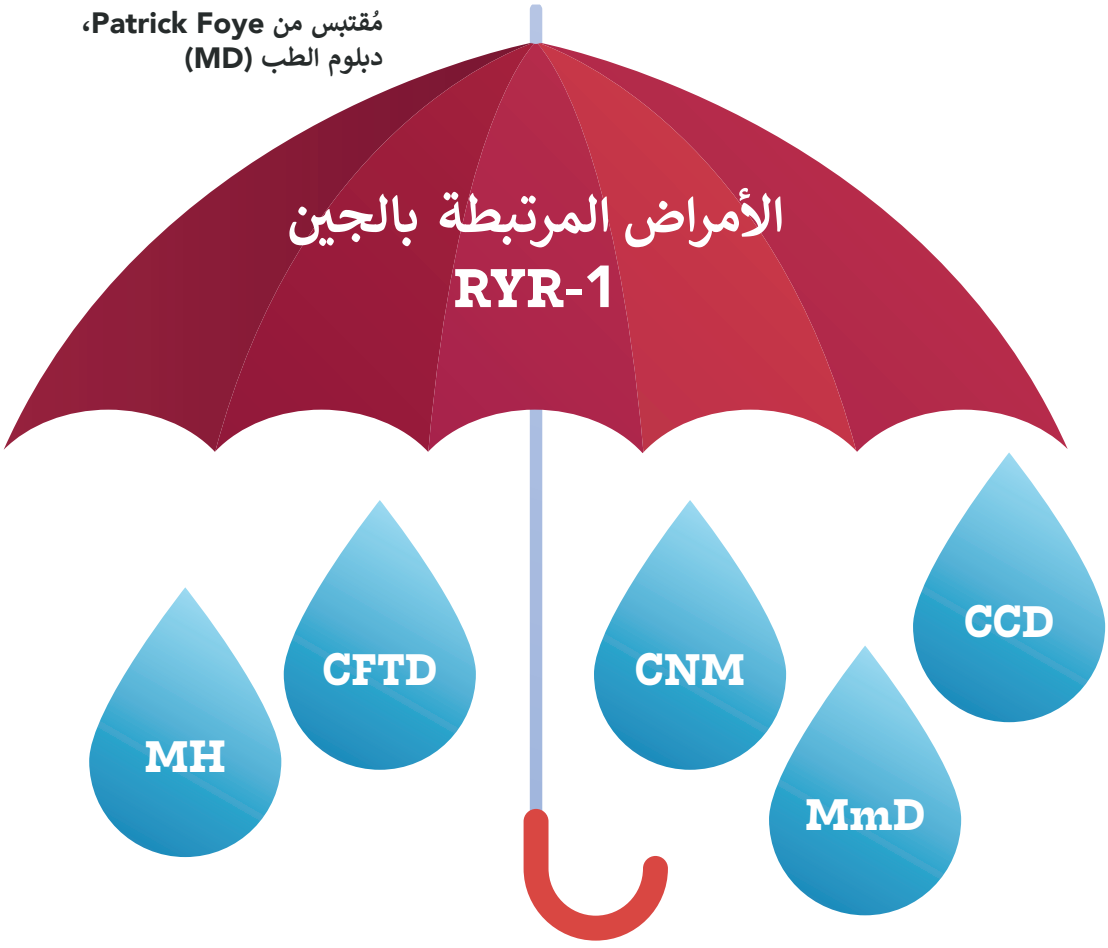
وهناك أنواع عديدة من الطفرات التي تشيع ملاحظتها أكثر من غيرها في حالة RYR-1-RD. وهي تتضمن:

1) الطفرة المُغلِطة - وهي طفرة في الـ DNA تؤدي إلى إدماج أحماض أمينية خاطئة ضمن مستقبِل RyR1. ويمكن أن يؤدي ذلك إلى وظيفة غير طبيعية لمستقبِل RyR1 وهو ما يمكن أن يؤدي إلى الإصابة بأمراض RYR-1-RD.
2) الطفرة الهُرائية - وهي طفرة في DNA تأمر الخلية بوقف صُنع مستقبِل RyR1 قبل اكتماله. يؤدي ذلك إلى قِصر mRNA، وهو ما يمكن أن يؤدي بدوره إلى نقص حجم مستقبِل RyR1 و/أو نقص كمية ما تنتجه الخلية من مستقبِل RyR1. وسيؤدي ذلك على الأرجح إلى وظيفة غير طبيعية لمستقبِل RyR1، وهو ما يمكن أن يؤدي إلى الإصابة بأمراض RYR-1-RD.

توجد عدة أنواع من أمراض RYR-1-RD. كان يجري التعرف على ذلك قديمًا بناءً على مظهر الخلية العضلية التي يجري الحصول عليها من الخزعة العضلية. ولكن، يجب تذكّر أن الطريقة الأكثر تأكيدًا في التوصل إلى تشخيص الإصابة بأمراض RYR-1-RD هي الاختبارات الوراثية، وقد لا تحتاج إلى الخزعة العضلية إن كان قد تم تشخصيك بالفعل عن طريق الاختبارات الوراثية. وتتباين أنواع الأمراض هذه من حيث الأعراض ومدى شدتها. تكون بعض أشكال RYR-1-RD خِلقية، أي أن الأعراض السريرية تظهر منذ الميلاد أو أثناء مرحلة الرضاعة. ويمكن أن توجد أشكال أخرى خلال مرحلة الطفولة، أو أثناء سنوات المراهقة، أو حتى في مرحلة البلوغ. بالنسبة إلى بعض الأشخاص الأصحاء سوى ذلك، لا تظهر المشكلات الطبية إلا في ظروف معيّنة، مثل التخدير أو التمرين (**يُرجى مراجعة الفصل 4، بعنوان "فرط الحرارة الخبيث (Malignant Hyperthermia, MH)"**). ويتوقف نوع RYR-1-RD لديك على ما يلي:

- نوع طفرة (أو طفرات) *RYR1* لديك
- الموقع المحدد للطفرة (أو الطفرات) في الجين *RYR1*
- الأثر المحدد للتغيّر الجيني على تركيب بروتين RyR1 و/أو وظيفته و/أو كميته.

أنواع RYR-1-RD



داء اللُّب المركزي (CCD)

داء الألباب الدقيقة المتعددة (MmD)

الاعْتِلال العَضَلِي مَرْكَزِي النَّوى (CNM)

عدم تناسب نوع الألياف الخلقي (CFTD)

فرط الحرارة الخبيث (MH)

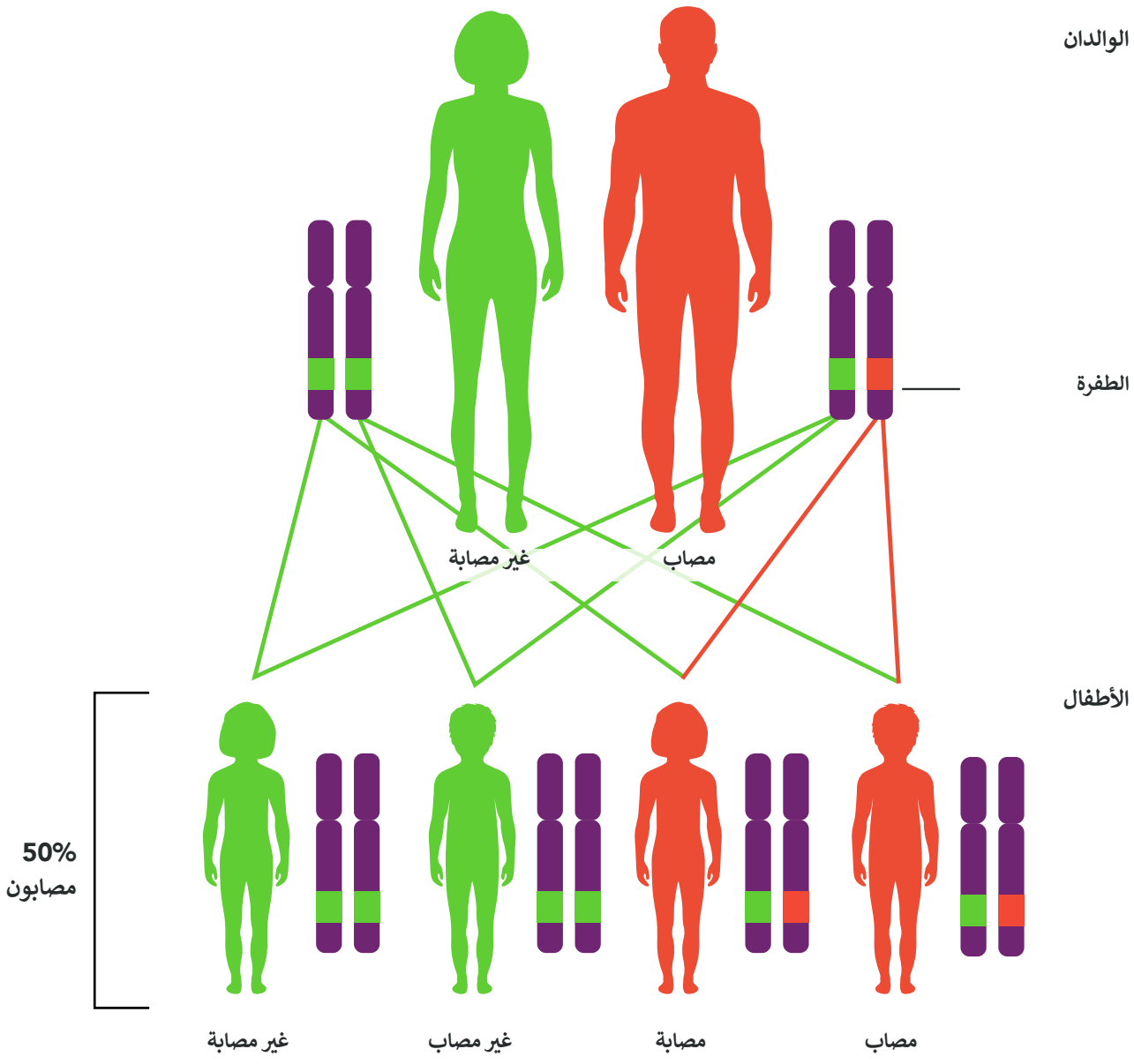
الأمراض المرتبطة بالجين RYR-1 (RYR-1-RD) هي مصطلح "شامل مثل المظلة" ويضم حالات تصيب العضلات وتحدث جراء طفرات في الجين *RYR1*. ويتضمن ذلك الحالات التي استمدت أسماءها قديمًا من تصنيف علم أمراض الأنسجة؛ أي من مظهر الخزعة العضلية تحت المجهر (مثل داء اللُّب المركزي، وداء الألباب الدقيقة المتعددة، والاعْتِلال العَضَلِي مَرْكَزِي النَّوى، وعدم تناسب نوع الألياف الخلقي). كذلك، فإن العديد من حالات فرط الحرارة الخبيث (MH) تكون بسبب طفرة في الجين *RYR1*.

كيف يمكن أن أرث RYR-1-RD؟

أنت ترث نسختين من كل جين، واحدة من كل من والديك البيولوجيين. لذلك، لديك نسختان من الجين *RYR1*.

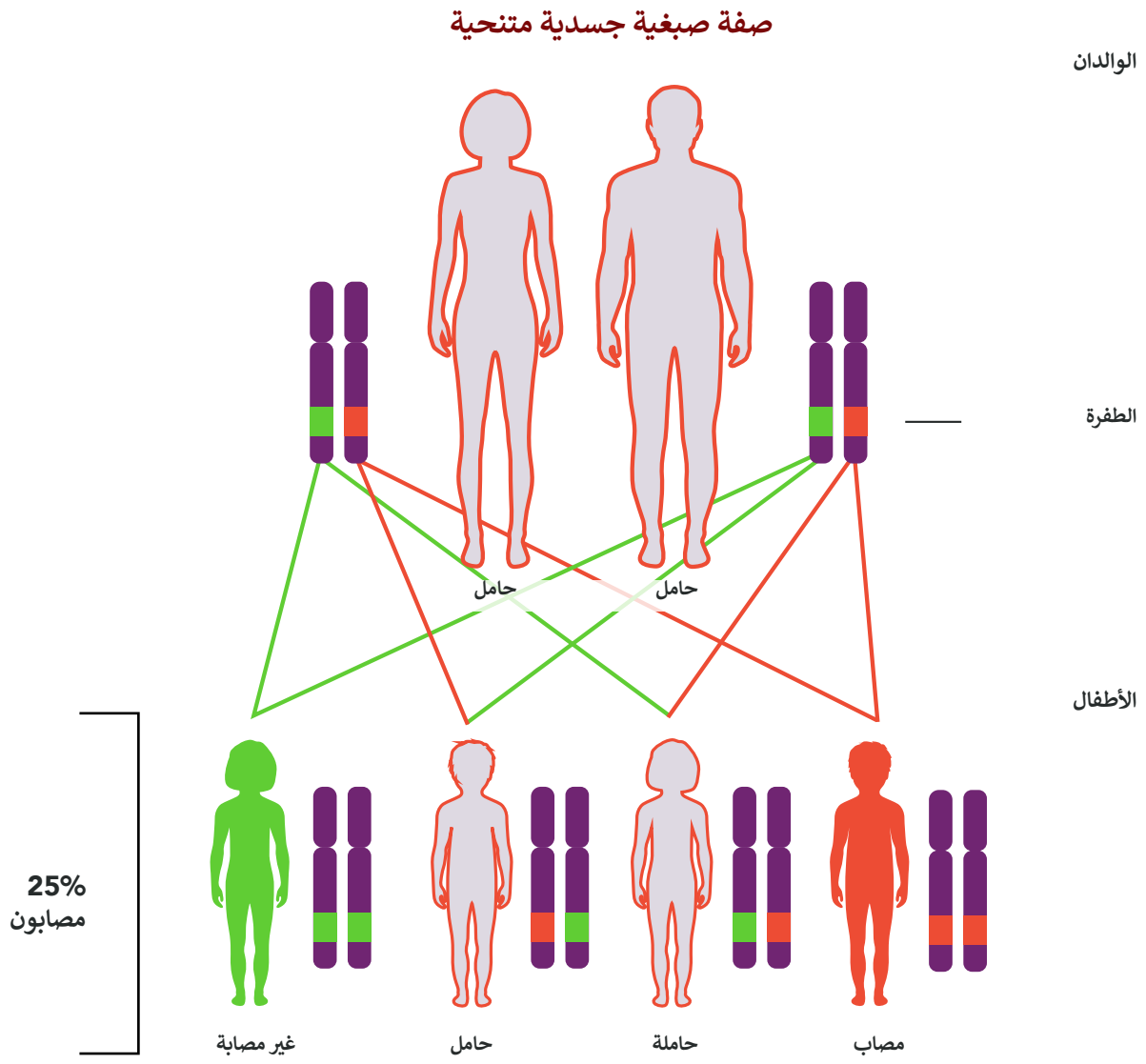
أنماط وراثة RYR-1-RD	
صفة صبغية جسدية سائدة	في وراثة الصفة الصبغية الجسدية السائدة، تكون نسخة واحدة طافرة من الجين في كل خلية كافية لإصابة المرء. وفي العديد من الحالات، يرث الشخص المصاب الحالة من أحد والديه المصاب بدوره. ولدى غيرهم، قد تكون الحالة بسبب طفرة جديدة *(طفرة مُستجدة)* في الجين وتحدث لدى أشخاص يخلو تاريخهم الأسري من هذا الاضطراب.
صفة صبغية جسدية متنحية	أما في وراثة الصفة الصبغية الجسدية المتنحية، فتوجد طفرات في نسختي الجين في كل خلية. يحمل كل من والدي المصاب بحالة صفة صبغية جسدية متنحية إحدى نسختي الجين الطافر، ولكن لا تظهر عليهم عادةً علامات الحالة وأعراضها. ولا تظهر اضطرابات الصفة الصبغية الجسدية المتنحية عادةً في أجيال متعددة من العائلة المصابة.
طفرة مُستجدة	الطفرة الموجودة للمرة الأولى لدى أحد أفراد العائلة (ولا توجد لدى أي من والديه البيولوجيين) تُسمى *طفرة مُستجدة*. وتحدث تلك الطفرة إما في بويضة الأم أو في الحيوان المنوي للأب.

صفة صبغية جسدية سائدة



تُورث بعض الطفرات في جين *RYR1* عن طريق وراثة الصفة الصبغية ***الجسدية السائدة***. ويعني ذلك أن نسخة واحدة طافرة من الجين *RYR1* تكفي لإصابة المرء بأمراض RYR-1-RD. إذا أنجب أحد الوالدين المصاب بمرض من أمراض RYR-1-RD ويحمله كصفة صبغية جسدية سائدة طفلاً وكان الوالد الآخر غير مصاب بمرض من أمراض RYR-1-RD (وليس حاملاً لطفرة متنحية من جين *RYR1*)، فهناك احتمالية بنسبة 50% لإصابة ذلك الطفل بأمراض RYR-1-RD.

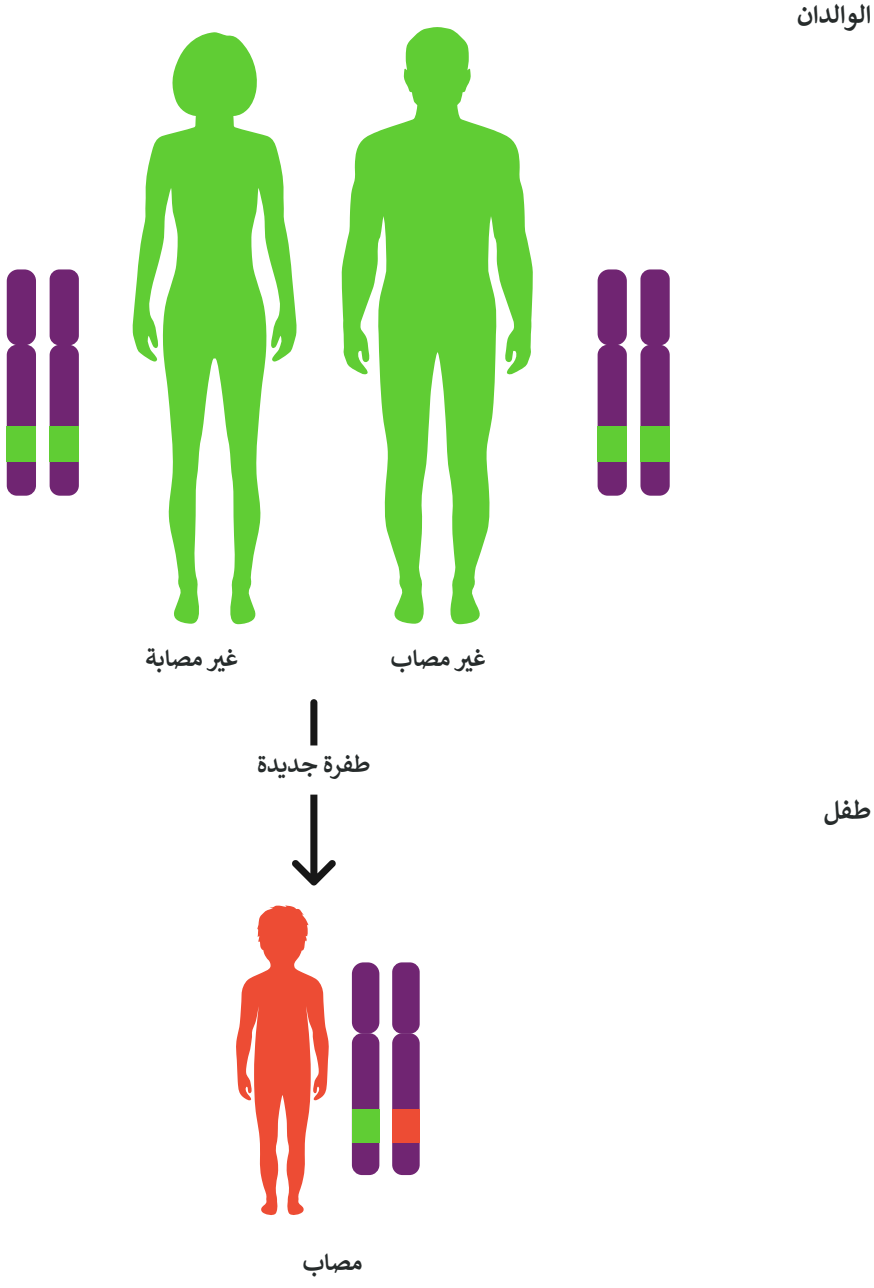
المصدر - **ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns**



تُورث طفرات أخرى في جين *RYR1* عن طريق أنماط***وراثة الصفة الصبغية الجسدية المتنحية***. وفي هذه الحالة، لا تظهر أعراض RYR-1-RD على الشخص إلا إن وُجدت طفرات في نسختي الجين *RYR1*. عندما توجد لدى المرء نسختان سيئتان من أحد الجينات، يسمى ذلك ***متماثل الزيجوت***. عندما توجد لدى المرء نسخة واحدة طبيعية من أحد الجينات ونسخة واحدة سيئة من الجين، يُسمى ذلك ***متغاير الزيجوت***. وفي حالة شكل الصفة الصبغية الجسدية المتنحية من RYR-1-RD، فإن المرء الذي لا توجد لديه إلا نسخة واحدة سيئة من الجين *RYR1* (أي أنه متغاير الزيجوت)، لن يصيبه مرض RYR-1-RD.

إذا أنجب شخصان لدى كل منهما نسخة سيئة من الجين *RYR1* (أي أنهما حاملان متغايرا الزيجوت) طفلاً، فهناك احتمالية بنسبة 25% أن يكون هذا الطفل متماثل الزيجوت للطفرة وأن يصيبه مرض RYR-1-RD. وتوجد كذلك احتمالية بنسبة 50% أن يكون الطفل متغاير الزيجوت للطفرة وألا يصيبه بالتالي مرض RYR-1-RD، ولكن ذلك الطفل سيكون **حاملاً** لطفرة الجين *RYR1*. توجد احتمالية بنسبة 25% أن يحوز ذلك الطفل نسخة طبيعية من الجين *RYR1* من كل من والديه، وبذلك لن يصاب بالمرض، ولن يكون ذلك الشخص كذلك معرضًا لزيادة خطر الإصابة بفرط الحرارة الخبيث.

طفرة مُستجدة



أحيانًا، تحدث طفرة في صفة صبغية جسدية سائدة "جديدة تمامًا" أو تحدث تلقائيًا ولا تورّث من أي من الوالدين. يُطلق على ذلك مُسمى طفرة ***مستجدة***، ولا يوجد سبب من أي من الوالدين وراء تغيّر تسلسل DNA هذا في الجين *RYR1*. وتكون احتمالية إنجاب الوالدين لطفل آخر مصاب بمرض RYR1-RD منخفضة جدًا (1% أو أقل). ولكن الطفل المصاب يمكن أن يورّث المرض لقرابة 50% من أطفاله.

تُورث الأنواع المختلفة من RYR1-RD عن طريق أنماط مختلفة من الوراثة. مثلاً، يتّبع أحد أمراض RYR-1-RD الشائعة، ويُسمى داء اللّب المركزي (CCD)، عادةً نمط وراثة الصفة الصبغية الجسدية السائدة. وهناك نوع آخر، هو داء الألباب الدقيقة المتعددة (MmD)، يتّبع عادةً نمط وراثة الصفة الصبغية الجسدية المتنحية. ويمكن أن تتوقف الأعراض الموجودة كذلك على ما إذا كان التغيّر في الجين *RYR1* يعتبر صفة صبغية جسدية سائدة أم جسدية متنحية، رغم أن ذلك يمكن أن يكون على درجة عالية من التباين.

الوراثة وخصائص المرض

الخاصية	طفرات *RYR1* السائدة	طفرات *RYR1* المتنحية
حدوث العلامات/الأعراض لأول مرة في مرحلة الرضاعة	غير شائع	شائع جدًا
حدوث العلامات/الأعراض لأول مرة في مرحلة الطفولة	شائع	شائع
حدوث العلامات/الأعراض لأول مرة في مرحلة البلوغ	شائع	نادر
تأثر عضلات العين	نادر	شائع جدًا
تأثر الكلام والبلع والمضغ	نادر	شائع جدًا
تأثر اليدين والقدمين	نادر	نادر

للموارد الإضافية، يُرجى النقر على الصورة أعلاه، أو التفضّل بزيارة:
www.ryr1.org/ccg-genetics

الفصل 2

الخصائص السريرية للمرض المرتبط بالجين RYR-1

كلمات قد يستخدمها الطبيب

التخدير: أي أدوية (عقاقير) تتلقاها للمساعدة فيما يتعلق بالعمليات الجراحية أو الإجراءات الطبية. يؤدي التخدير العام إلى استغراقك في النوم، ويؤدي التخدير الموضعي إلى تخدير جزء من الجسم دون أن يؤدي إلى استغراقك في النوم.

خلقي: أي موجود منذ الميلاد.

ضعف العضلات القاصية: أي ضعف العضلات الصغرى في الأطراف، وهي الأبعد عن جذعك.

علم أمراض الأنسجة: أي مظهر النسيج العضلي تحت المجهر بعد الخزعة.

نقص التوتر: أي انخفاض توتر العضلات - ويكون للرُضع المصابين بنقص التوتر مظهر "مترهل".

اعتلال العضلات: أي مرض العضلات وفيه تكون وظيفة العضلات غير طبيعية.

حديثو الولادة متعلق بالأطفال المولودين حديثًا.

المرض العصبي العضلي: هو مرض يؤثر في العضلات، و/أو **الوصلة بين الأعصاب والعضلات**، و/أو في الأعصاب التي تتحكم في العضلات.

الحالة الدوائية الوراثية: أي أن الحالة هي صفة وراثية يجري تفعيلها عن طريق دواء مُحفز لها.

المآل المتوقع للمرض: المسار المُرجح للمرض.

ضعف العضلات الدانية: أي ضعف العضلات المحيطة بالجذع أو العضلات الكبرى في الأطراف.

إطراق الأجفان: أي تدلّي الجفنين العلويين.

العضلات رباعية الرؤوس: مجموعة من العضلات الكبيرة في مقدمة الفخذ في الرِجل.

العلامة: دليل سريري موضوعي على المرض، يمكن أن يلاحظه الآخرون (مثل إطراق الأجفان، والوجه الطويل/النحيل، وتقييد حركة العينين، وما إلى ذلك).

كلمات قد يستخدمها الطبيب (يُتبع)
العضلات الملساء: أي العضلات غير الخاضعة لسيطرتك. يمكن أن توجد هذه العضلات في أعضاء مثل المعدة والأمعاء والمثانة والرحم والأوعية الدموية. ***الأعراض الثابتة:*** أي الأعراض التي تحدث طيلة الوقت. ***العرَض:*** دليل ذاتي على المرض، يمر به المريض (مثل الإرهاق وألم الظهر والقلق، وما إلى ذلك).

يُسمى RYR-1-RD ***مرضًا عصبيًا عضليًا*** ، لأنه يؤثر في عضلاتك. يُركّز هذا الفصل بصفة أساسية على الخصائص السريرية التي تؤثر في عضلاتك. وستناقش الفصول اللاحقة الخصائص السريرية الأخرى لمرض RYR-1-RD.

أنواع العضلات	
العضلات الهيكلية	العضلات الملاصقة للعظام، وهي العضلات التي تستخدمها أثناء حركتك.
العضلات الملساء	العضلات غير الخاضعة لسيطرتك، وتظهر هذه العضلات في أعضاء مثل المعدة والأمعاء والمثانة والرحم والأوعية الدموية.
العضلات القلبية	العضلات الموجودة في قلبك.
يؤثر RYR-1-RD غالبًا في ***العضلات الهيكلية***، لكنه قد يؤثر كذلك في ***العضلات الملساء***.	

وبصفة عامة، فإن المصابين بأمراض RYR-1-RD غالبًا ما يصابون بضعف عضلي ثابت؛ أي أن أعراض ضعف العضلات تكون موجودة دومًا. ويؤثر هذا الضعف عادةً في العضلات الأقرب إلى الجذع (***ضعف العضلات الدانية***) وفي تلك العضلات التي تتحكم في حركات العين (شلل عضلات العين).

وتتباين أنواع RYR-1-RD المختلفة كثيرًا حول ما يلي:

- أنواع العلامات والأعراض التي يصاب بها المرء
- وقت بدء تلك العلامات والأعراض
- حدة تلك العلامات والأعراض
- مظهر أنسجة العضلات من الخزعة (المظهر حسب ***علم أمراض الأنسجة***) على شريحة المجهر
- أي من طفرات *RYR1* توجد لدى المرء

يصاب بعض مرضى RYR-1-RD بتقلصات عضلية وألم. ولا يستطيع البعض تحمّل الحرارة أو الإفراط في التمرين ويُشار إلى تلك الأعراض باعتبارها أعراضًا نشِطة. وتحدث العديد من علامات وأعراض عدة أنواع من RYR-1-RD لأول مرة خلال فترة الرضاعة. ويبدأ حدوث البعض الآخر في مرحلة الطفولة المبكرة، أو أثناء المراهقة، أو حتى في مرحلة البلوغ، لكن غيرها يحدث فجأة لدى أشخاص أصحاء سوى ذلك. وتتزايد بعض أنواع RYR-1-RD بالتدريج بينما لا يتزايد البعض الآخر على الإطلاق.

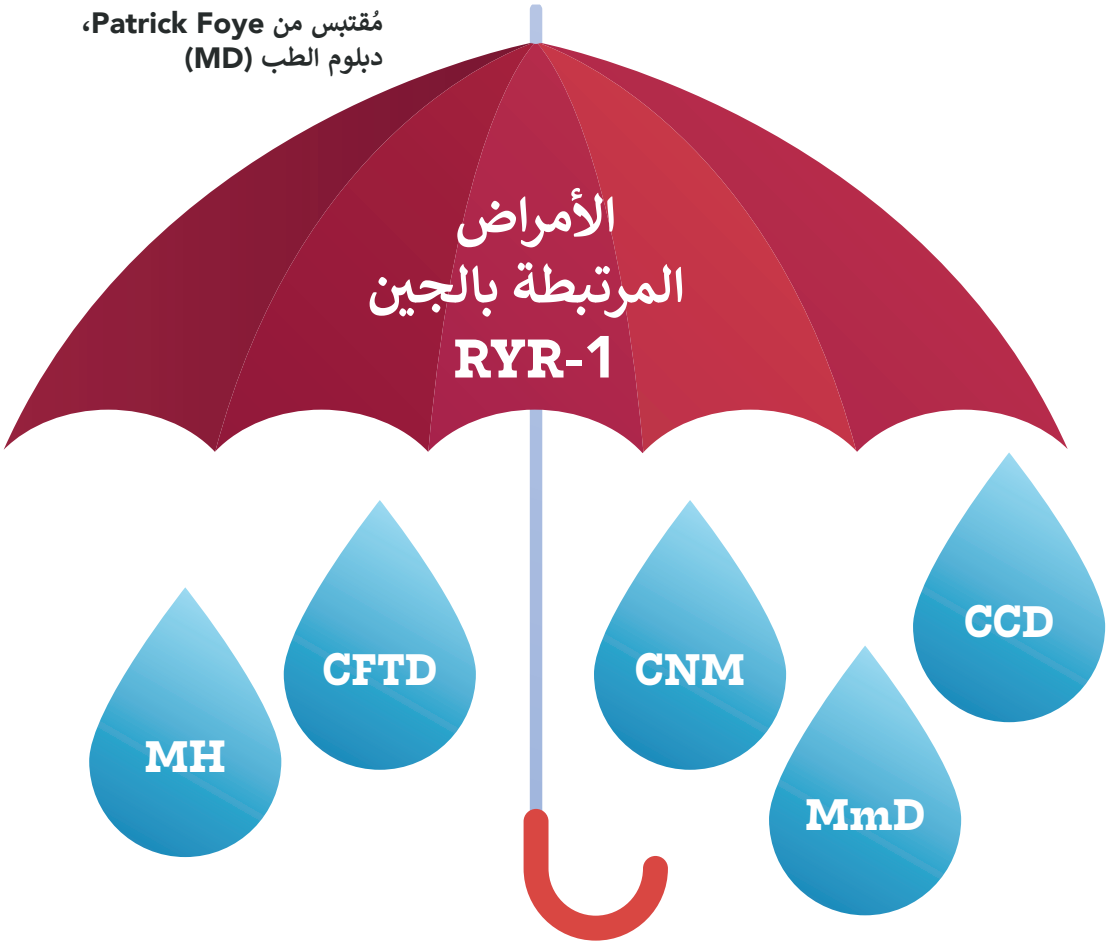
يمكن أن يرتبط RYR-1-RD باضطرابات هيكلية (أي عظمية)، بما في ذلك تشوه جدار الصدر والجنف وخلل تكوّن الورك. **سيناقش الفصل 6، وعنوانه "العظام والمفاصل/طب العظام"** تلك المشكلات.

قد يتشارك شكلا **وراثة الصفة الصبغية الجسدية السائدة والمتنحية** لمرض RYR-1-RD خصائص سريرية متشابهة. يمكن للاختبارات الجينية أن تحدد النوع الذي يوجد لديك. وبصفة عامة فإن طفرات *RYR1* السائدة مرتبطة بأشكال أخف من RYR-1-RD. وتسبب طفرات *RYR1* المتنحية بصفة عامة المزيد من الضعف، ومشكلات حركة العين، ومشكلات المضغ والبلع.

في الماضي، كان RYR-1-RD يُصنف بناءً على المظهر حسب علم أمراض الأنسجة للخلايا العضلية التي جرى الحصول عليها من الخزعة ثم فحصها تحت المجهر. ولكن كلما صارت الاختبارات الجينية أكثر شيوعًا، صار نظام تصنيف RYR-1-RD على أساس التصنيف المرَضي النسيجي أقل أهمية. وفي الواقع، فإن بعض المرضى الذين يتم تشخيصهم عن طريق الاختبارات الجينية قد لا يخضعون مطلقًا لخزعة عضلية. وما يجعل الأمور أكثر تعقيدًا هو وجود أشكال من RYR-1-RD لا تقوم على الخزعة العضلية، بل على خصائصها السريرية (مثل "القابلية لفرط الحرارة الخبيث (Malignant Hyperthermia Susceptibility, MHS)"). وأخيرًا، يمكن أن يختلف مظهر العضلات باختلاف الفئات العمرية، فيظهر نوع من التصنيف المرَضي النسيجي في فئة عمرية ما، بينما يظهر آخر في فئة عمرية أخرى. لا يشير ذلك إلى أن مرضى RYR-1-RD ينبغي أن يخضعوا لخزعات متعددة، ولكن الغرض هو التشديد على أن النوع المعيّن للاعتلال تحت المجهر هو أقل أهمية من الخصائص السريرية والطفرات الجينية.

توصف الأشكال المختلفة (بناءً على مظهر الخزعة العضلية) في الجدول أدناه، وتذكّر، تلك تعميمات، وكل حالة فردية تختلف عن غيرها. ومرة أخرى، يجب أن تتذكر أنه مهما كان التصنيف، فإن كل أشكال RYR-1-RD ترجع إلى طفرة (طفرات) في الجين *RYR1*. ولمزيد من التفاصيل، **يُرجى مراجعة الفصل 1 بعنوان "المرض المرتبط بالجين RYR-1 (RYR-1-RD) في منظور علم الوراثة".**

أنواع RYR-1-RD



داء اللُّب المركزي (CCD)
داء الألباب الدقيقة المتعددة (MmD)
الاعْتِلال العَضَلِي مَرْكَزِي النَّوى (CNM)
عدم تناسب نوع الألياف الخلقي (CFTD)
فرط الحرارة الخبيث (MH)

الأمراض المرتبطة بالجين RYR-1 (RYR-1-RD) هي مصطلح "شامل مثل المظلة" ويضم حالات تصيب العضلات وتحدث جراء طفرات في الجين *RYR1*. ويتضمن ذلك الحالات التي استمدت أسماءها قديمًا من تصنيف علم أمراض الأنسجة؛ أي من مظهر الخزعة العضلية تحت المجهر (مثل داء اللُّب المركزي، وداء الألباب الدقيقة المتعددة، والاعْتِلال العَضَلِي مَرْكَزِي النَّوى، وعدم تناسب نوع الألياف الخلقي). كذلك، فإن العديد من حالات فرط الحرارة الخبيث (MH) تكون بسبب طفرة في الجين *RYR1*.

الأنواع المرَضية النسيجية المختلفة من RYR-1-RD	
داء اللُّب المركزي (CCD)	عادةً، يظهر على المصابني بمرض CCD ضعف العضلات وخاصةً حول الحوض والفخذين. يبدو الرُضع المصابون بمرض CCD "مترهلين" بسبب سوء توتر العضلات. ويميل هؤلاء إلى التأخر في الجلوس والحبو والمشي، ولكن عادةً، فور أن يبدؤوا المشي، يظلون قادرين عليه. يمكن أن يظهر لدى المصابني بمرض CCD كذلك ضعف خفيف في الوجه وثبات أو تيبس خفيف في المفاصل. وفي الحالات الشديدة، يمكن أن يظهر على المصابين بمرض CCD عجز بدني شديد، بل قد يعجزون عن المشئ. يمكن أن ينشأ مرض CCD جراء طفرات سائدة أو متنحية في الجين *RYR1*.
داء الألباب الدقيقة المتعددة (MmD)	تتراوح الخصائص السريرية لمرض MmD بين الخفيفة والمميتة. وفي حالة الشكل التقليدي لمرض MmD، يبدأ ضعف العضلات في مرحلة الرضاعة أو الطفولة المبكرة. ويكون الضعف أكثر وضوحًا في عضلات الجذع والرأس/العنق. يظهر على المصابين بمرض MmD تيبس في عضلات الصدر والعضلات المحيطة بالعمود الفقري، ويجدون كذلك صعوبة في تحريك أعينهم. يبدو الرُضع المصابون بمرض MmD "مترهلين" بسبب سوء توتر العضلات، ويستغرقون فترة طويلة قبل أن يستطيعوا الجلوس والوقوف والمشي. وفي الحالات الشديدة، يبدأ MmD قبل ولادة الطفل. وفي حالة هذه الأشكال، قد تكون حركة الجنين أقل قبل ولادته. وقد يحتاج بعض المصابين بمرض MmD إلى كراسي متحركة للتنقل، وقد يحتاجون إلى دعم التنفس. ينشأ مرض MmD عادةً جراء طفرات متنحية في الجين *RYR1*.
الاعْتِلال العَضَلِي مَرْكَزِي النَّوى (CNM)	قد يتزايد مرض CNM بالتدريج. يمكن أن يبدأ ضعف العضلات المصاحب لمرض CNM في أي وقت منذ الولادة وحتى الطفولة المبكرة. ويستغرق الأطفال المصابون بمرض CNM فترة أطول قبل أن يستطيعوا الحبو أو المشي. ويظهر على المصابين بمرض CNM كذلك ضعف في عضلات الوجه. ولا تعمل عضلات العين كذلك بنفس الكفاءة (شلل عضلات العين)، كما يمكن أن يتدلى الجفنان العلويان للعينين (إطراق الأجفان). وقد يحتاج بعض المصابين بمرض CNM إلى كراسي متحركة للتنقل، وقد يحتاجون إلى دعم التنفس. ويمكن أن ينشأ مرض CNM جراء طفرات متنحية في الجين *RYR1*.

الأنواع المرَضية النسيجية المختلفة من RYR-1-RD (يُتبع)	
عدم تناسب نوع الألياف الخلقي (CFTD)	يظهر على المصابين بمرض CFTD ضعف العضلات في الوجه والعينين. وعادةً ما تكون وجوههم طويلة ونحيلة مع تدلي الجفنين العلويين للعينين (إطراق الأجفان). ويظهر عليهم سوء توتر العضلات وثبات المفاصل أو تيبسها. وقد يشعر المصابون بمرض CFTD بألم في العضلات، ويفقدون قوة العضلات، ويُرهقون بسهولة. وفي حالات نادرة، تكون عضلات القلب لدى المصابين بمرض CFTD أضعف وأكبر.

الأشكال الأخرى من RYR-1-RD (لا تقوم على الخزعة العضلية)	
القابلية لفرط الحرارة الخبيث (MHS)	يبدو الأشخاص المصابون بمرض القابلية لفرط الحرارة الخبيث (MHS) بصفة عامة أصحاء، دون أي ضعف عضلي. ولكن عندما يتلقون أنواعًا بعينها من التخدير العام، يمكن أن ترتفع درجة حرارتهم سريعًا، ويمكن أن يصابوا بتشنجات عضلية وزيادة معدل نبض القلب. ويمكن لهذا النوع من النوبات، ويُسمى فرط الحرارة الخبيث (MH)، أن يكون مميتًا إن لم يُعالج بأسرع ما يمكن. وتجدر الإشارة إلى أن العديد من المصابين بأمراض RYR-1-RD، ممن يصابون بالضعف الثابت و/أو الأنماط المرَضية المفضّلة أعلاه، يظلون عرضة للإصابة بفرط الحرارة الخبيث. وينطبق ذلك بصفة خاصة على المصابين بمرض CCD، حيث يعاني قرابة 30% من المرضى كذلك من القابلية لفرط الحرارة الخبيث. ويمكن للمصابين بمرض MHS، وكذلك المصابون بأنواع فرعية أخرى من RYR-1-RD، أن تظهر عليهم أعراض ارتفاع درجة الحرارة، وألم/تقلصات العضلات، والتيبس أحيانًا دون ارتباط بفرط الحرارة الخبيث. ويُشار إلى مثل هذه النوبات أحيانًا بمصطلح "فرط الحرارة الخبيث أثناء اليقظة" (Awake MH). ولكن المصطلح الأكثر دقة الذي ينبغي استخدامه هو "ضربة الحرارة (ضربة الشمس)" أو "المرض الحراري الإجهادي (exertional heat illness, EHI)". ويكون المصابون بأمراض RYR-1-RD، وخاصة من يعانون من MHS، عُرضة كذلك لخطر انحلال الربيدات الإجهادي (exertional rhabdomyolysis, ERM)، حيث تنحل العضلات فجأة أثناء ممارسة المرء للتمارين.

سيناقش الفصل الرابع، بعنوان "فرط الحرارة الخبيث (Malignant Hyperthermia, MH)"، موضوع MH بمزيد من التفصيل.

التعامل مع المرض العصبي العضلي

ينبغي لهذا الكتيّب أن يقدم ما يلي: 1) المساعدة على فهم RYR-1-RD بشكل أفضل وكذلك 2) أن يلعب دور الدليل لك ولعائلتك بشأن أسلوب التعامل مع RYR-1-RD. لا تنطبق كل المعايير على كل المصابين بأمراض RYR-1-RD. وتتوقف خطة الرعاية التي تحتاجها أنت و/أو طفلك على مرضك المحدد وعلى ما لديك من أعراض.

وبصفة عامة، فإن التعامل مع RYR-1-RD يتضمن فريقًا من الأخصائيين. سيولّي أطباؤك انتباههم عن كثب لما يلي:

- العمود الفقري
- القوة والحركة
- التنفس
- المضغ والبلع والكلام
- التغذية

يكون المصابون بطفرات *RYR1* عُرضة لخطر الإصابة بفرط الحرارة الخبيث (MH). للحصول على مزيد من المعلومات بخصوص ذلك، **يُرجى مراجعة الفصل 4، بعنوان "فرط الحرارة الخبيث (Malignant Hyperthermia, MH)"**، والذي سيناقش موضوع MH بمزيد من التفصيل.

الرعاية متعددة التخصصات	
الرعاية متعددة التخصصات تعني أن رعايتك تُدار بواسطة فريق من الأخصائيين ذوي الخبرة في مختلف المجالات. وفيما يلي أنواع الأطباء أو الأخصائيين الذين قد تصادفهم ضمن فريقك:	
طبيب الأعصاب	طبيب متخصص في اضطرابات الجهاز العصبي. من المحتمل أن ترغب في زيارة طبيب أعصاب متخصص في الأمراض ***العصبية العضلية***. ولمزيد من المعلومات بخصوص مقدمي الرعاية ذوي الصلة بالأمراض المرتبطة بجين RYR-1، يُرجى زيارة: **www.ryr1.org/provider**.
طبيب الطب الطبيعي (طبيب الطب الطبيعي وإعادة التأهيل)	هو طبيب متخصص في طب إعادة التأهيل، وهو مسؤول عن المساعدة على تشخيص المشكلات المرتبطة بالعظام والمفاصل والعضلات التي تؤثر في الحركة والوظيفة، ومعالجتها.
أخصائي طب العظام	طبيب متخصص في العظام والمفاصل والعضلات. **يُرجى مراجعة الفصل 6، بعنوان "العظام والمفاصل/طب العظام".**

الرعاية متعددة التخصصات (يُتبع)	
المعالج الوظيفي (Occupational Therapist, OT)	هو أخصائي يساعد على إدارة المهام والأنشطة اليومية، وخاصة تلك المتعلقة بالمهارات الحركية الدقيقة (كالأزرار والسحابات والكتابة، وما إلى ذلك). **يُرجى مراجعة الفصل 7، بعنوان "تناول الطعام والبلع والكلام".**
المعالج الطبيعي (PT)	هو أخصائي يساعدك على إدارة المشكلات المرتبطة بالحركة والأنشطة اليومية. **يُرجى مراجعة الفصل 9، بعنوان "النشاط البدني والعلاج الطبيعي (PT)".**
طبيب الرئة	هو طبيب متخصص في الرئتين. **يُرجى مراجعة الفصل 5، بعنوان "الرئتان/طب الرئة".**
طبيب الجهاز الهضمي (Gastroenterologist, GI)	هو طبيب متخصص في المعدة والأمعاء، بما في ذلك مشكلات التغذية. **يُرجى مراجعة الفصل 7، بعنوان "تناول الطعام والبلع والكلام".**
أخصائي أمراض الكلام واللغة (Speech-Language Pathologist, SLP)	هو أخصائي يساعد في أمور الكلام واللغة والتواصل الشفهي والبلع. **يُرجى مراجعة الفصل 7، بعنوان "تناول الطعام والبلع والكلام".**
الأخصائي النفسي	هو طبيب متخصص في التفكير والسلوك.
الأخصائي الاجتماعي	هو أخصائي يساعدك على إدارة الوظائف الاجتماعية وعافيتك بصفة عامة.
استشاري الوراثة (استشاري وراثة معتمد (Certified Genetic Counselor, CGC))	هو أخصائي يساعد الأفراد والعائلات على فهم مرضهم الموروث والخطر الوراثي. وهو استشاري وراثة يمكن أن يساعدك على فهم نتائج اختباراتك الوراثية وتفسيرها. **يُرجى مراجعة الفصل 1 بعنوان "المرض المرتبط بالجين RYR-1 (RYR-1-RD) في منظور علم الوراثة".**

سيكون أول من تقابل على الأرجح هو طبيب الأعصاب (في بعض الحالات، قد تقابل استشاري الوراثة قبل مقابلة طبيب الأعصاب). وبعد فترة وجيزة من تلقيك التشخيص، سيتحدث إليك طبيب الأعصاب حول ما يلي:

- تشخيصك
- المسار المُرجح للمرض
- المخاطرة الوراثية في إصابة أطفالك وغيرهم من الأطفال في المستقبل بأمراض RYR-1-RD.
- خطر الإصابة بفرط الحرارة الخبيث (**يُرجى مراجعة الفصل 4، بعنوان "فرط الحرارة الخبيث (Malignant Hyperthermia, MH)"**)
- خطة محددة للتعامل مع المرض
- سُبل الدعم والموارد المتاحة

المتابعة

يتفاوت معدل زيارات المتابعة من شخص إلى آخر. عادةً ما يؤخذ الرُضع الذين تقل أعمارهم عن 12 شهرًا في زيارة إلى الطبيب كل 3 أو 4 أشهر. أما الأطفال الأكبر سنًا، فعادةً ما يزورون الطبيب كل 6 أشهر إلى 12 شهرًا. ويتوقف معدل زيارات المتابعة كذلك على شدة المرض. وفي كل زيارة متابعة، قد تتلقى معلومات حول ما يلي:

- الحفاظ على وزن صحي
- ممارسة التمارين
- التغذية الجيدة، بما في ذلك فيتامين د
- التطعيمات

ألم العضلات

إن كنت أنت أو طفلك مصابًا بألم في العضلات، فقد يوصي الطبيب بالعلاج بالتدليك أو بمسكنات الألم التي تُصرف دون وصفة طبية. سبق أن وصف أطباء متخصصون في RYR-1-RD والتخدير دواء **دانترولين (dantrolene)** الفموي لمعالجة ألم العضلات. وغالبًا لا يكون ذلك فعالاً إلا في حالة المرضى المصابين بطفرات وأعراض سريرية معينة، وقد يتسبب في تفاقم الأعراض في سياقات أخرى، لذلك لا ينبغي استخدامه إلا بناءً على توصية طبيب خبير بأمراض RYR-1-RD.

تحمُّل ممارسة التمارين

إن كنت، أنت أو طفلك، لا تستطيع ممارسة التمارين لفترة طويلة، فقد يوصي الطبيب بأن تغيّر الأنشطة. وتتضمن الإستراتيجيات الإضافية التي تساعد على الحد من عدم تحمل ممارسة التمارين الإكثار من معدل تناول السوائل، والحصول على العديد من "فترات الراحة القصيرة"، وتجنب ممارسة التمارين أثناء فترات ارتفاع درجات الحرارة خارج المنزل. وقد يوصي الطبيب كذلك بمشّاية أو دراجة تزلج (سكوتر) أو كرسيّ متحرك لمساعدتك على السير.

مشكلات العين

فيما يتعلق بمشكلات العين، قد تضطر إلى زيارة طبيب عيون (أخصائي طب العيون) لتقييم حركات العين و/أو إطراق جفني العينين. يكون الأفراد المصابون بالغلق غير المكتمل لجفني العينين، وهو ما قد يحدث بصفة خاصة أثناء النوم، عُرضة لخطر إصابة القرنية، وينبغي أن يفكروا في استخدام الدموع السائلة أو أشكال أخرى من سُبُل وقاية العين (يُرجى استشارة أخصائي طب العيون (أي "طبيب العيون") للحصول على التوصية المثلى).

الإقامة في المستشفى

إن كنت أنت أو طفلك في حاجة إلى الإقامة في المستشفى، فينبغي لطبيب الأعصاب أن يوفر معلومات حول تشخيصك واحتياجاتك.

قصة Brentney

وُلدت Brentney في عام 1993، ولاحظ والدها أن هناك خطأ ما منذ ولادتها. أخبر الأطباء عائلتها أنهم لا يعتقدون أنها ستستطيع أبدًا المشي أو الكلام. ورغم ذلك، داومت Brentney على تجاوز توقعات الجميع يومًا بعد يوم.

ومثل العديد من المصابين بالأمراض المرتبطة بالجين RYR-1، فقد أُسيء تشخيص Brentney في البداية. نظرًا لتدهور حالتها الصحية السريع في عام 2015، فقد صارت هي وعائلتها متشككين في تشخيصها المبدئي؛ وهو ما أدى إلى الاختبارات الجينية. ولم تتلقَّ Brentney تشخيصها الحقيقي حتى يناير 2016، في عمر 22 سنة، وهو أنها مصابة بمرض مرتبط بالجين RYR-1.

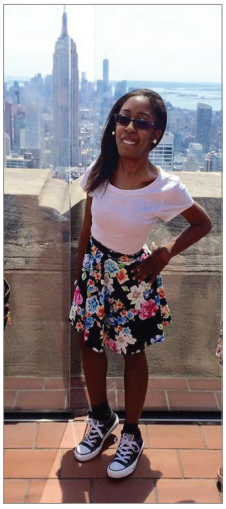
ورغم الأسئلة التي ظلت بلا إجابة ورغم المواعيد التي لا تُحصى مع الأطباء، فقد ظلت Brentney وعائلتها متفائلين وطامحين وملهمين. وفي 6 مايو 2016، تخرجت Brent-ney حاصلة على درجة جامعية من كُلية Trident Tech-nical College. ورغم مواجهتها بعض العقبات الصحية الخطيرة في مسيرتها، إلا أن Brentney لم تشعر أبدًا بالانهزام. وقد حققت إنجازًا في حياتها لا يستطيع أي شخص سلبها إياه.

"حتى قابلت آخرين من مجتمع RYR-1، لم يكن في استطاعة أي شخص آخر أن يفهم بشكل كامل ما كنت أمر به؛ لذلك سأظل ممتنة دومًا لذلك".

BRENTNEY، إحدى المصابات بمرض مرتبط بالجين RYR-1

وباعتبارها واحدة من الحضور في أول مؤتمر بعنوان RYR-1 International Family Conference (مؤتمر الأسرة الدولي لجين RYR-1) في 2016، فقد تعرفت Brentney بنفسها على قيمة مؤسسة RYR-1 Foundation. تفسر Brentney ذلك كالتالي "بعد اكتشاف RYR-1 Foundation، استطعت أخيرًا مقابلة أشخاص يمكنهم معرفة ما أمر به والتجاوب معهم".

ولمشاهدة فيديو عن "Brentney's Story (قصة برينتني)"، يرجى التفضل بزيارة الرابط التالي:
www.ryr1.org/brentney



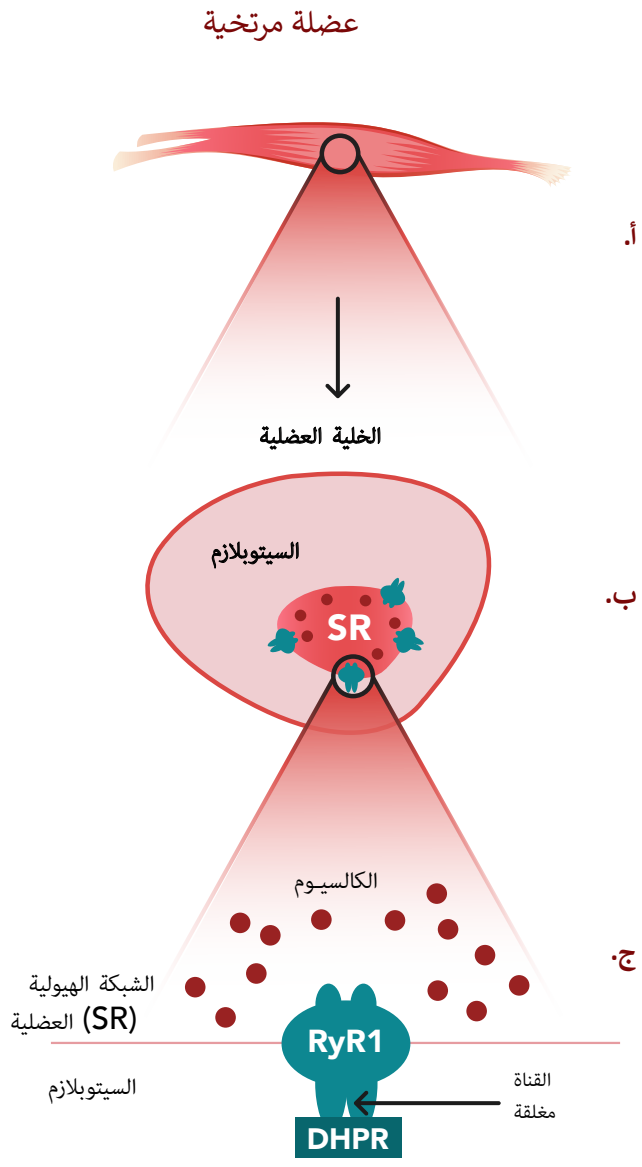
الفصل 3

دور الكالسيوم ومستقبِل الريانودين في أمراض RYR-1-RD

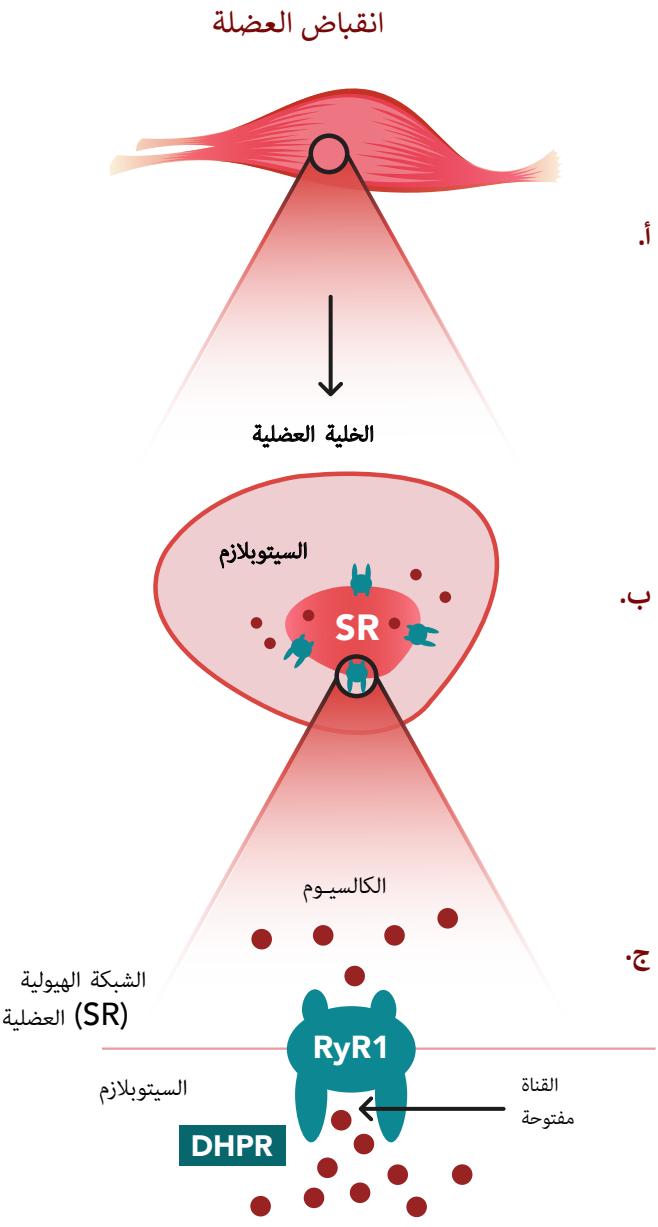
الجين RYR-1 والعضلات الهيكلية

يلعب مستقبِل الريانودين من النوع 1 (RyR1) دورًا جوهريًا في تحديد وقت بذل العضلات للعضلية للمجهود ومدى ذلك المجهود، وهذا ضروري لكل الأنشطة اليومية بما في ذلك المشي والحركة وحمل الأغراض. يعتمد انقباض العضلات على أيونات الكالسيوم، فكلما زاد الكالسيوم زادت القوة الناتجة. داخل الخلية العضلية في حالة الراحة، يُخزّن الكالسيوم في قسم منها يُسمى الشبكة الهيولية العضلية (sarcoplasmic reticulum, SR). ويلعب مستقبِل RyR1 دور البوّاب المسؤول عن إطلاق أيونات الكالسيوم من قسم التخزين في SR عند الحاجة إلى انقباض العضلة. ويجري التحكم في وظيفة بوّاب الكالسيوم في مستقبِل RyR1 ميكانيكيًا بواسطة بروتين آخر يُسمى مستقبِل ثنائي هيدرو البيريدين (dihydropyridine receptor, DHPR). عندما تكون العضلة الهيكلية مرتخية، يُبقي مستقبِل DHPR بروتين RyR1 مُغلقًا بحيث يظل الكالسيوم في قسم التخزين في SR. يُرجى مراجعة الشكل 3-1.

عندما نقرر تحريك جزء من جسمنا، فإن الدماغ يرسل نبضة كهربية تنتقل عبر الأعصاب إلى العضلات الهيكلية (تُسمى "الإشارة العصبية"). تؤدي الإشارة العصبية إلى أن يسحب مستقبِل DHPR بوّاب RyR1 لفتح قناة RyR1، وهو ما يتيح لأيونات الكالسيوم التدفق من قسم التخزين في SR وعبر قناة RyR1 إلى داخل الخلية (السيتوبلازم أو الهيولي). وتستطيع حينذاك أيونات الكالسيوم التي تحركت إلى سيتوبلازم الخلية (من SR عبر قناة RyR1) الارتباط بمكوّنات العضلة التي تسبب قِصر العضلة، أو انقباضها؛ مما يولد قوة. وكلما زادت الكمية التي يجري إطلاقها من الكالسيوم، زادت شدة الانقباض وزادت القوة الناتجة. يُرجى مراجعة الشكل 3-2.



الشكل 3-1 - أ. العضلة في حالة الارتخاء وعدم الانقباض. ب. في منظر مُكبّر لإحدى الخلايا العضلية في حالة الارتخاء، توجد أيونات الكالسيوم داخل الشبكة الهيولية العضلية (SR)، وليس في السيتوبلازم. ج. في منظر مُكبر لجدار SR، لم يكن مستقبِل DHPR مُفعلاً، وكان مستقبِل RyR1 مغلقًا؛ مما يمنع الكالسيوم من مغادرة SR ودخول السيتوبلازم.

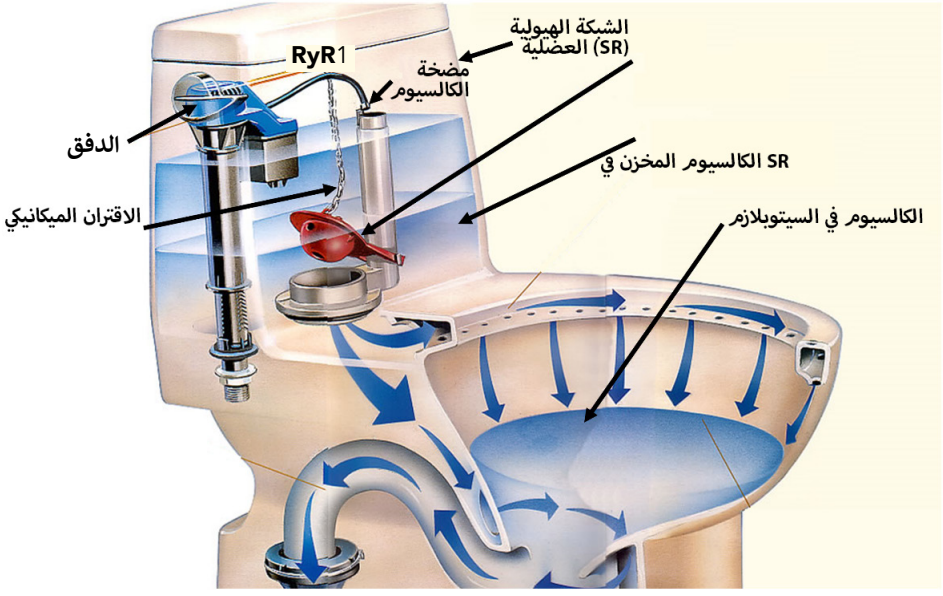


الشكل 3-2 - أ. العضلة في حالة الانقباض. ب. في منظر مُكبر لخلية عضلية في حالة الانقباض، غادرت أيونات الكالسيوم SR وهي الآن في السيتوبلازم. ج. في منظر مُكبر لجدار SR، جرى تفعيل مستقبِل DHPR، وانتقل مستقبِل RyR1 من الإغلاق إلى الفتح. يسمح ذلك لأيونات الكالسيوم بمغادرة SR ودخول السيتوبلازم. وعن طريق دخول السيتوبلازم، يستطيع الكالسيوم حينذاك المتابعة إلى المرحلة الثانية من انقباض العضلة.

تضاهي تلك العملية دفق المرحاض. في هذا المثال، حوض المرحاض هو الجزء الداخلي من الخلية (السيتوبلازم)، والخزان هو قسم تخزين الكالسيوم في SR، ويمثل الماء أيونات الكالسيوم (+Ca2). يؤدي إجراء الدفق إلى إطلاق المرحاض للماء (أيونات الكالسيوم) من الخزان (SR) إلى الحوض (الجزء الداخلي من الخلية أو السيتوبلازم). ويجري التحكم في تلك العملية كاملةً عن طريق مقبض المرحاض (DHPR) من خلال سحب الصمام العائم (RyR1) لفتح قناة تسمح بتدفق الماء من الخزان إلى حوض المرحاض. يُرجى مراجعة الشكل 3-3. ويشبه الشخص الذي يقوم بشد المقبض "الإشارة العصبية"، التي تسبب فتح DHRP لقناة بوّاب RyR1. عند سحب المقبض (DHPR)، يفتح ذلك الصمام العائم (RyR1) لإطلاق الماء (الكالسيوم) من الخزان (SR) إلى حوض الماء (السيتوبلازم). وبذلك، فإن الدفق يمثل تدفق أيونات الكالسيوم من قسم التخزين في SR إلى السيتوبلازم اللازم لانقباض العضلة وإنتاج القوة.

وكلما زاد الماء المتدفق في المرة الواحدة، زادت قوة الدفق (انقباض العضلة). عندما تحتاج العضلة إلى الارتخاء، تنتهي الإشارة العصبية، وتغلق مستقبِلات DHPR قنوات بوّاب الكالسيوم RyR1، ويضخ بروتين آخر الكالسيوم من السيتوبلازم مرة أخرى إلى SR لتخزينه (ويشبه ذلك إعادة الامتلاء بالماء).

مقارنة بدفق المرحاض (EC Coupling) اقتران التحفيز والانقباض



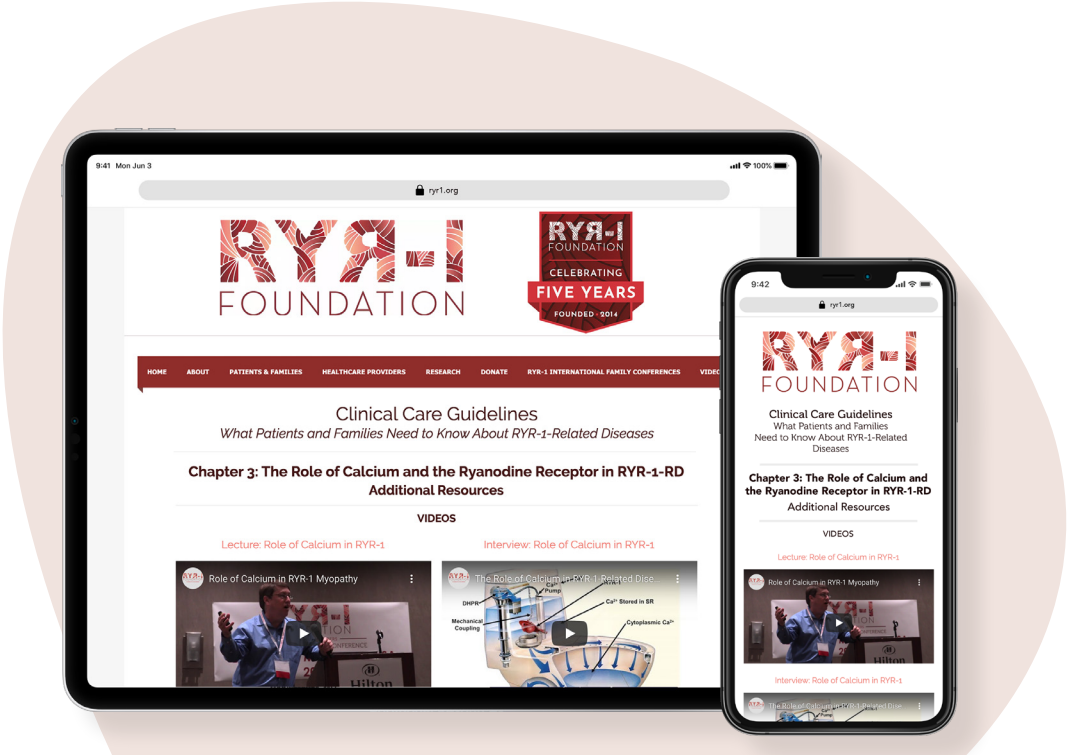
لمشاهدة مقاطع الفيديو التي يشرح فيها د. Robert T. Dirksen مستقبِل RyR1، يُرجى النقر على الصورة على اليمين أو زيارة:
www.ryr1.org/ccg-calcium

الشكل 3-3 - المصدر: Robert T. Dirksen، دكتوراه (PhD).
"Role of Calcium in RYR-1 Myopathy, Made Ridiculously Simple."
عُرض في مؤتمر RYR-1 International Family Conference، **في** Baltimore, MD، **في عام** 2016:
www.ryr1.org/conference2016

ما التغيرات التي تحدث في RYR-1-RD؟

تسبب الطفرات في الجين *RYR1* مشكلات في مستقبِل RyR1، وهو ما يؤثر بدوره في قدرة العضلة الهيكلية على أداء وظيفتها بشكل طبيعي. ويمكن للطفرات في الجين *RYR1* أن تؤدي إلى مشكلات واسعة النطاق في العضلات، بما في ذلك ضعف العضلات، وألم في العضلات، وانحلال العضلات، وتفاعل قد يكون مميتًا إزاء أشكال معيّنة من التخدير (أي "فرط الحرارة الخبيث (MH)").

وفي حالة بعض الطفرات، يكون بوّاب RyR1 مُسرّبًا. يتسرب الكالسيوم من قسم التخزين إلى السيتوبلازم، وهو نفس ما يحدث عندما يتسرب الماء إلى حوض المرحاض من الخزان بسبب وجود تسريب من الصمام العائم. يؤدي ذلك إلى توفر كمية أقل من الماء لإطلاقها عند الدفق (وهو ما يؤدي إلى "ضعف" الدفق). وعلى نحو مشابه، يؤدي تسرب RyR1 إلى تخزين كمية أقل من الكالسيوم في SR لدعم انقباض العضلة (يؤدي ذلك إلى "ضعف" الانقباض). ويمكن لطفرات أخرى أن تؤدي إلى عدم صُنع الخلايا لما يكفي من قنوات RyR1، وهو ما يؤدي إلى الحد من قدرة أيونات الكالسيوم على التدفق إلى السيتوبلازم، ويؤدي ذلك بدوره إلى ضعف الانقباض. ولكن في حالة طفرات أخرى، لا تسمح قنوات بوّاب RyR1 لأيونات الكالسيوم بالتدفق بسهولة من قسم التخزين في SR إلى السيتوبلازم، فيؤدي ذلك أيضًا إلى توفر كمية أقل من الكالسيوم للتسبب في الانقباض، ومن ثَمَّ تنتج قوة أقل (أي يؤدي ذلك إلى ضعف العضلات).



للموارد الإضافية ولعرض محاضرة تتناول "دور الكالسيوم في اعتلال العضلات الناجم عن RYR-1 (Role of Calcium in RYR-1 Myopathy)" يُرجى النقر على الصورة أعلاه أو زيارة الرابط:
www.ryr1.org/ccg-calcium

الفصل 4

فرط الحرارة الخبيث (MH)

كلمات قد يستخدمها الطبيب

تخدير عام: دواء (أدوية) تتلقاه (تتلقاها) أثناء العملية الجراحية أو الإجراء الطبي. يؤدي التخدير العام إلى استغراقك في النوم.

فرط الاستقلاب: أي أن يكون معدل الأيض في جسمك أعلى من الطبيعي.

تخدير موضعي: أي دواء تتلقاه أثناء العملية الجراحية أو الإجراء الطبي. ويؤدي التخدير الموضعي إلى تخدير جزء من الجسم دون أن يؤدي إلى استغراقك في النوم.

وجع العضلات: أي ألم في العضلات.

الحالة الدوائية الوراثية: أي صفة وراثية يجري تفعيلها عن طريق دواء مُحفز لها.

انحلال الرُبيدات (انحلال العضلات المخططة): أي موت الألياف العضلية؛ مما يطلق محتوياتها إلى مجرى الدم.

انتفاذ المتغيّر: أي أن تكون للطفرة أو للمتغير علامات وأعراض واسعة النطاق، ولا تظهر الأعراض دومًا.

فرط الحرارة الخبيث (MH) هو تفاعل ترتفع فيه درجة حرارة الجسم على نحو مفرط إلى الدرجة التي تنحل فيها العضلات استجابة لمحفزات (عقاقير) تخدير معيّنة، وهو حالة طبية طارئة. إن لم يُعالج المصاب بـ MH فورًا، فيمكن أن يؤدي MH إلى فشل كلوي، وتلف الدماغ، والسكتة القلبية، وفشل أعضاء إضافية، بل وقد يؤدي إلى الوفاة. ويُعد MH مثالاً تقليديًا على ***الحالة الدوائية الوراثية***. ويعني ذلك وجود قابلية وراثية لدى المرء للإصابة بها (بسبب طفرة في أحد الجينات)، ولكنه لا يُصاب بنوبة/أزمة MH ما لم يتعرض لمحفزات (عقاقير) التخدير. ويُطلق على ذلك غالبًا مُسمى "القابلية لفرط الحرارة الخبيث (MHS)". توجد أعراض أخرى يمكن أن يصاب بها مرضى MHS استجابةً لمحفزات خارجية أخرى (مثل الإجهاد البدني)، مثل ***انحلال الربيدات*** (انحلال العضلات)، والتقلصات العضلية الشديدة وتيبسها، وعدم تحمل الحرارة.

وفي بعض الحالات، يمكن حدوث MHS في غياب ضعف العضلات، وبعبارة أخرى، فإن مرضى MHS تكون قوتهم طبيعية (أو حتى زائدة)، و"العرَض" الوحيد الذي يصيبهم هو القابلية لتفاعلات فرط الحرارة الخبيث. وعلى العكس من ذلك، يمكن أن يصيب MHS مرضى RYR-1-RD ذوي العلامات والأعراض التقليدية لاعتلال العضلات (ضعف العضلات) (**يُرجى مراجعة الفصل 2 بعنوان "الخصائص السريرية للمرض المرتبط بالجين RYR-1"**).

تتضمن محفزات MR عقاقير معينة تُستخدم لغرض ***التخدير العام***، عندما يُدفع شخص إلى "الاستغراق في النوم" عادةً قبل العملية الجراحية. يُستخدم التخدير العام في مجموعة متنوعة من الأماكن، بما في ذلك غرف العمليات وغرف الطوارئ ووحدات العناية المركزة (intensive care units, ICU). وهناك عقاقير بعينها تشتهر بتحفيز MH ومنها: ساكسينيل كولين (succi-nylcholine) (يُعطى في الوريد) وغازات التخدير المستنشَقة (مثل أيزوفلوران (isoflurane) وسيفوفلوران (sevoflurane) وديسفلوران (desflurane)) التي تُعطى عن طريق أنبوب التنفس.

القابلية لفرط الحرارة الخبيث (MHS) من منظور علم الوراثة

إن الجوانب الوراثية لـ MHS معقدة. وفي أغلب الحالات، تكون الصفة **الصبغية جسدية سائدة**. ويعني ذلك أنك إن كنت مصابًا بـ MHS، فإن أحد والديك مصاب بـ MHS على الأرجح كذلك. ويعني ذلك أيضًا وجود احتمالية بنسبة 50% أن يرث كل من أطفالك MHS. ولكن، في بعض الحالات النادرة، تكون إصابة المرء بـ MHS **مُستجدة**، وهو ما يعني أن ذلك الشخص هو الأول في عائلته الذي يُصاب بذلك. وقد صادف الأطباء كذلك MH لدى أشخاص مصابين بطفرات في الصفة الصبغية **الجسدية المتنحية** في *الجين RYR1*.

توجد عدة طفرات في الجين *RYR1* تشتهر بالتسبب في MHS، وأغلبها طفرات في الصفة الصبغية الجسدية السائدة. أغلب المصابين بـ MHS لا يصابون بضعف عضلات ملحوظ، وهم يبدون أصحاء بل حتى أقوياء، رغم أنهم قد لا يتحملون الحرارة و/أو ممارسة التمارين، أو قد يصابون بتيبس العضلات في درجات الحرارة فائقة البرودة. وبصرف النظر، فإن كل مرضى MHS ينبغي أن يخضعوا لاختبارات طفرات*RYR1*. وكذلك، فإن كل المرضى ذوي الطفرات/المتغيرات في الجين *RYR1* ينبغي افتراض تعرضهم لخطر MH.

تُظهر الطفرات المرتبطة بـ MH في الجين *RYR1* ***انتفاذ المتغيّر***. ويعني ذلك أن الشخص قد يتعرض عدة مرات للمحفزات دون صعوبة قبل حدوث تفاعل MH للمرة الأولى. وما يجعل ذلك أكثر إرباكًا أن المصابين *بنفس* الطفرة (بما في ذلك أفراد العائلة نفسها) قد يبدو مظهرهم مختلفًا من المنظور السريري، ويعني ذلك أن البعض قد يكون حساسًا للحرارة، ويصاب البعض بتفاعلات MH إزاء التخدير، ويصاب البعض بانحلال الربيدات مع ممارسة التمارين)، ولا يواجه البعض الآخر أي مشكلات تتعلق بتلك الحالات.

MH المرتبط بالتخدير

يتضمن التعريف الكلاسيكي لـ MH استجابة ***فرط الاستقلاب*** (أي ارتفاع درجة الحرارة، وارتفاع مستوى ثاني أكسيد الكربون في الزفير، وتسارع نبض القلب، وانحلال الربيدات) إزاء أنواع بعينها من التخدير العام و/أو إزاء عقار بعينه. ولا يُعد التخدير "الموضعي"، عن طريق الحقن تحت الجلد، من محفزات MH عادةً. يوجد نوعان من الأدوية المرتبطة بالتخدير التي تُستخدم في التخدير العام وعليك تجنبها:

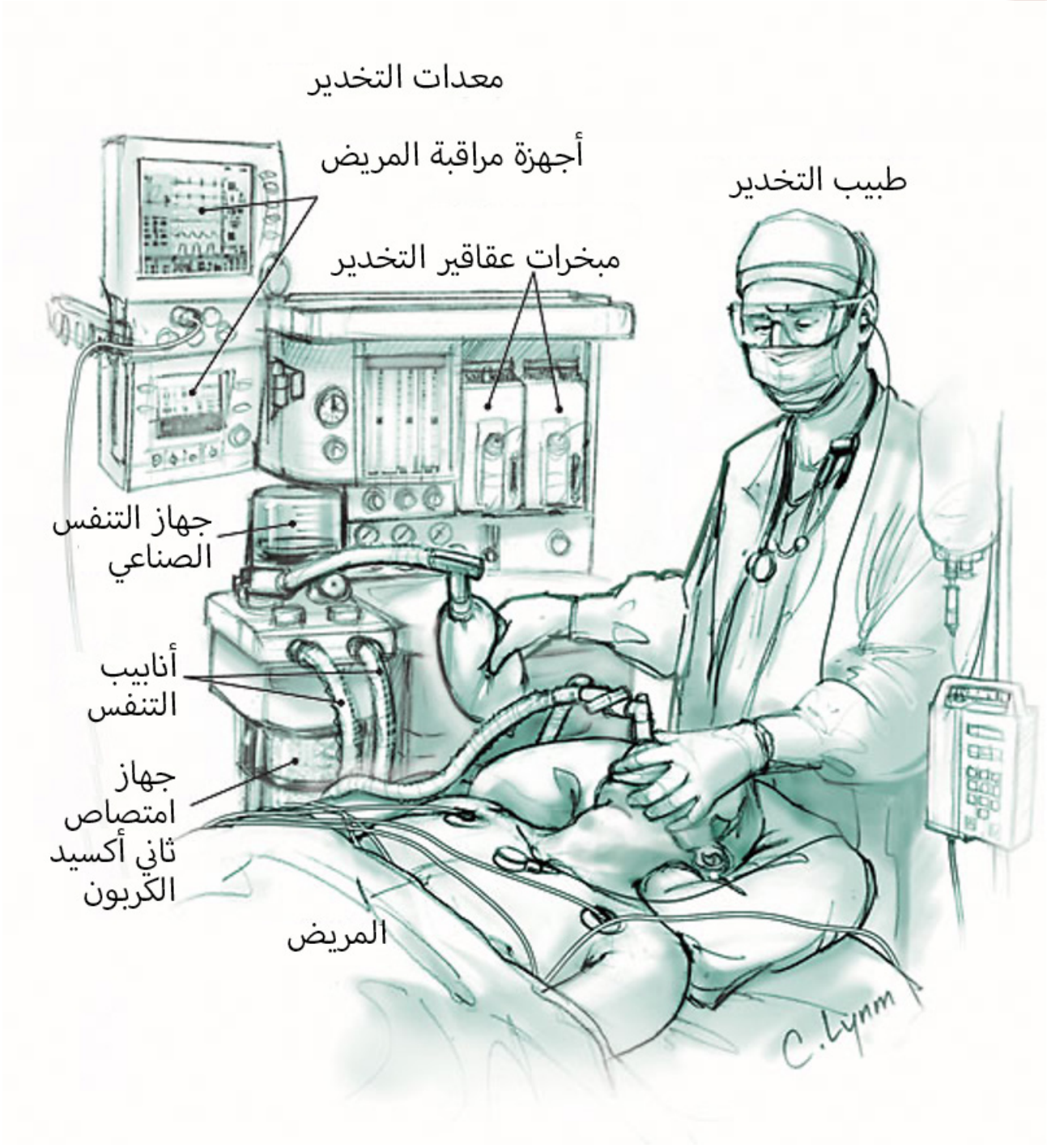
- **الغازات المستنشقة:** يتضمن ذلك أيزوفلوران (isoflurane) وسيفوفلوران (sevoflurane) وإينفلوران (enflurane) والإيثير (ether) وهالوثان (halothan) وميثوكسي فلوران (methoxyflurane) وديسفلوران (desflurane).
- **ساكسينيل كولين (succinylcholine):** هو دواء وريدي يُستخدم لشل العضلات مؤقتًا ويشيع استخدامه للتخدير العام قبل العملية الجراحية وبعدها أو في الحالات الطبية الطارئة. وهو يشل العضلات فورًا، ويزول أثره سريعًا.

عندما يتلقى شخص مصاب بطفرة مرتبطة بـ MH في الجين *RYR1* تلك الأنواع من العقاقير ويصاب بتفاعل MH، فإن مستقبِلات RyR1 تظل مفتوحة وتسمح لكمية أكثر مما ينبغي من الكالسيوم بالدخول إلى داخل الخلية العضلية. يسبب ذلك استمرار انقباض العضلة، وهو ما يسبب انحلال الربيدات، حيث تحترق الخلايا العضلية في غمرة كل تلك الطاقة وتموت. يؤدي انحلال الربيدات إلى انطلاق الحرارة، وهو يُطلق كذلك مستويات عالية من البوتاسيوم ومن أحد بروتينات العضلات المسمى بميوجلوبين إلى مجرى الدم. ويؤدي ذلك إلى أن يصير لون البول داكنًا. يمكن أن تسبب الكمية المفرطة من البوتاسيوم والميوجلوبين في مجرى الدم إصابات خطيرة ومميتة في أعضاء أخرى.

وعادةً ما تظهر على الشخص المصاب بتفاعل MH الأعراض التالية:

- ارتفاع درجة الحرارة بشكل خطير
- تسارع نبض القلب
- تسارع التنفس
- تيبس العضلات الهيكلية في أنحاء الجسم
- انحلال الرُبيدات (انحلال العضلات)
- ارتفاع مستويات الحمض في الدم
- البول الداكن

عند حدوث تفاعل MH، فعلى الأطباء إيقاف غازات التخدير فورًا والإبقاء على التخدير باستخدام عقاقير غير محفزة له. وينبغي أن يجعلوا حرارة المريض تقل ويزيدوا كمية الأكسجين التي يستنشقها. وعليهم كذلك معالجة المريض عن طريق حقنه في الوريد بدواء طارئ يسمى **دانترولين (dantrolene)**. وبعد انتهاء الأزمة، يتم إدخال المريض عادةً إلى وحدة العناية المركزة (ICU). وفيها، قد يتلقى دانترولين (dantrolene) مرة أخرى، وسيراقب الأطباء المريض تحسبًا للمضاعفات، مثل تلف الأعضاء والجلطات الدموية.



رسم يوضّح مريضًا في غرفة العمليات يتلقى التخدير العام من طبيب التخدير. يكون المرضى ذوو الطفرات في الجين *RYR1* عرضة لخطر فرط الحرارة الخبيث (MH)، وهو تفاعل قد يكون مميتًا إزاء التخدير العام.

المصدر: JAMA. 2005;293(23):2958. doi:10.1001/jama.293.23.2958

كيف يتم تشخيص الإصابة بـ MHS؟

يعتمد تشخيص MHS على:

- **تاريخك الأُسري:** هل أصيب أحد والديك و/أو أشقائك بعلامات أو أعراض تشير إلى MHS (مثل نوبة MH و/أو انحلال الربيدات)؟
- **تاريخك الطبي السابق:** هل أصبت بعلامات أو أعراض تشير إلى MHS (مثل نوبة MH و/أو انحلال الربيدات)؟
- **الاختبارات الوراثية:** هل سبق خضوعك أنت أو أحد أفراد أسرتك لاختبارات وراثية بخصوص وجود طفرات في الجين *RYR1* (وكذلك الطفرات الأخرى المرتبطة بـ MHS)؟

أحيانًا ما تكون الاختبارات الوراثية غير كافية. أحيانًا، تكون الاختبارات الوراثية سلبية أو غير حاسمة. وفي تلك الحالة، إن كان هناك اشتباه سريري في احتمالية إصابة الشخص بـ MHS، فقد يتطلب ذلك خزعة عضلية خاصة. تُسمى تلك الخزعة العضلية الخاصة اختبار التفقع الهالوثاني الكافييني (Caffeine Halothane Contracture Test, CHCT)، وهو الركن الجوهري في تشخيص MHS.
ولا توجد سوى خمسة مراكز في أمريكا الشمالية تُجري هذا النوع من الاختبارات:

- مستشفى Toronto General Hospital، في تورونتو، كندا.
- جامعة Uniformed Services University of the Health Sciences، في بيثيسدا، في ولاية ماريلاند، الولايات المتحدة الأمريكية
- جامعة University of California، في دايفيس، في ولاية كاليفورنيا، الولايات المتحدة الأمريكية
- جامعة University of Minnesota، في مينيابوليس، في ولاية مينيسوتا، الولايات المتحدة الأمريكية
- مركز Wake Forest Baptist Medical Center، في وينستون-سالم، في ولاية نورث كارولينا، الولايات المتحدة الأمريكية

وفيما يخص المراكز الأوروبية التي تجري هذا الاختبار، يُرجى الرجوع إلى الموقع الإلكتروني للمجموعة الأوروبية لفرط الحرارة الخبيث (European Malignant Hyperthermia Group) وهو:
www.emhg.org/mh-units-map.

ماذا لو احتجت إلى الخضوع لعملية جراحية؟

ينبغي لكل أطباء التخدير افتراض أن كل المصابين بطفرات في الجين *RYR1* هم عُرضة لخطر MH. إن أخبرت الجراح أو طبيب التخدير أنك مصاب بإحدى طفرات *RYR1* و/أو MHS، فيمكنهم اتخاذ احتياطاتهم وتقديم نوع مختلف من أدوية التخدير، تكون آمنة لك.

ما عليك أن تتذكره:

- اشترِ سوارًا طبيًا يشير إلى أنك عرضة لخطر MH، وارتدِه؛ تحسبًا لأي حالة طارئة.
- أخبر الجراح وطبيب التخدير أنك مصاب بطفرة (طفرات) في الجين *RYR1* وبـ MHS في أقرب فرصة ممكنة، قبل فترة مناسبة من يوم العملية الجراحية (فذلك يتيح لهم الوقت لإعداد معداتهم وأدويتهم واتخاذ احتياطاتهم)
- لست في حاجة إلى تناول علاج دانترولين (dantrolene) قبل العملية الجراحية
- لست في حاجة إلى خزعة عضلية قبل العملية الجراحية
- لست في حاجة إلى الإقامة في المستشفى لفترة أطول من أي شخص آخر بعد العملية الجراحية
- قد يتم نقلك إلى غرفة الإفاقة نفسها التي تضم المرضى الآخرين (المستشفيات فيها تهوية جيدة؛ لذلك يكاد لا توجد أي كمية من غاز التخدير في الهواء ليحفز MH)

MH "أثناء اليقظة"

في حالات نادرة، قد يصاب المرء بتفاعل يشبه MH حتى دون أن يتلقى التخدير. لا أحد يعرف أسباب ذلك، ولكن بعض المحفزات تتضمن توليفة تجمع بين الإجهاد والتمرين البدني والحر والمرض. ومصطلح "اليقظة" مثير للجدل؛ لأن التعريف التقليدي ينص على أن MH هو تفاعل إزاء التخدير. ولذلك، لا يستخدم بعض الأطباء مصطلح MH "أثناء اليقظة" ويفضلون مسمى بديلاً، مثل تفاعل "شبيه بـ MH".

انحلال الربيدات الإجهادي (ERM) أو المرض الحراري الإجهادي (EHI)

الأشخاص الذين سبق إصابتهم بنوبة MH أو يتضمن تاريخهم الأُسري MH قد يكونون حسّاسين كذلك إزاء الحرارة والتمارين الشاقة. وكذلك، فإن الشخص المعافى خلافًا لذلك قد يتم تشخيص إصابته بـ MHS لأنه لا يستطيع تحمل الحرارة أو لسابق إصابته بنوبة ERM أو EHI. ترتبط طفرات *RYR1* بنسبة تصل إلى 30% بنوبات ERM. توجد صلة بين MH و/ERM EHI، ولكن لا أحد يعلم مدى قوة تلك الصلة.

ERM/EHI يشبه MH، إلا أنه يحدث استجابةً للتمرين الشاق أو درجة الحرارة المفرطة أو كليهما، بدلاً من غاز التخدير و/ أو تلقي ساكسينيل كولين (succinylcholine). وقد تتضمن المحفزات الأخرى العقاقير والمرض، مثل العدوى الفيروسية. وعند حدوث تلك النوبات، تموت الخلايا العضلية وتنطلق محتوياتها إلى مجرى الدم. ويشعر الشخص بألم شديد في العضلات. ويحتوي بوله على نواتج انحلال الربيدات، فيصير لونه داكنًا. قد يُظهر تحليل الدم ارتفاعًا في مستوى بروتين يسمى كرياتين فوسفوكيناز (creatine phosphokinase, CK). إن لم يُعالج ERM/EHI، فيمكن أن يؤدي إلى الفشل الكلوي والجلطات الدموية واضطراب نبض القلب، بل وحتى الوفاة.

عند حدوث ERM/EHI، يفحص الأطباء المريض ويقررون إما علاج الشخص كمريض خارجي أو إدخاله إلى وحدة ICU. يتوقف هذا القرار على مدى شدة التفاعل.

إن تلقيت العلاج كمريض خارجي، فقد ينصحك الأطباء بما يلي:

- أخذ فترات استراحة
- الترطيب - أي الإكثار من شُرب الماء
- الحصول على قسط كافٍ من النوم
- تجنب الحرارة
- تجنب ممارسة الرياضات لفترة
- تجنب الأدوية التي قد تحفز حادثًا آخر (تأكد من القراءة عن الآثار الجانبية المحتملة لأي دواء (أدوية) تتناوله)
- عدم تناول الكافيين
- أخذ حمام مثلج (مثلما يفعل لاعبو كرة القدم الأمريكية، وغيرهم)

إن كان ERM/EHI بالشدة الكافية لدخولك وحدة ICU، فقد تتلقى ما يلي:

- العلاج باستخدام دانترولين (dantrolene)
- السوائل الوريدية
- الغسيل الكلوي إن أصبت بتلف كلوي ولم تستطع إنتاج البول
- النصيحة بتجنب العقاقير التي قد تحفز حادثًا آخر
- تبريد الجسم (السوائل الوريدية الباردة وبطانية التبريد)

بعد مرور حادث ERM/EHI، سينصحك طبيبك بشأن العودة إلى ممارسة الرياضة أو الأنشطة. ليس عليك أن تتجنب ممارسة كل التمارين ما لم يكن لديك تاريخ من الإصابة بضربات حرارة (ضربات شمس) أو بانحلال الربيدات. إليك بعض الاحتياطات التي ينبغي أن تتذكرها:

- تحدث إلى طبيبك قبل بدء برنامج لممارسة التمارين أو الرياضة.
- تجنب الحر الشديد أو البرد الشديد.
- تجنب التمارين الشاقة للغاية واستمع إلى جسدك.
- تجنب التدريب الذي ينطوي على دفع عضلاتك إلى أبعد من مرحلة الفشل/الإنهاك.
- لا تقم بنشاط شاق في الطقس فائق الحرارة أو البرودة، إن كنت مريضًا أو إن كنت قد تناولت عقاقير أو كحوليات مؤخرًا.
- داوم على تناول السوائل أثناء ممارستك التمارين.
- ارتدِ وسيلة تعريف تحسبًا للحالات الطبية الطارئة، مثل قلادة أو سوار MedicAlert أو SOS.
- تأكد من توفر علاج بالتبريد.
- لا تستخدم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) (مثل الأسبرين (aspirin) وإيبوبروفين (ibuprofen) لمعالجة الصداع أو الألم أو الحمى قبل الرياضة. إن مرضت، فانتظر حتى تتعافى.

قصة Cody

باعتباره العاشر في القرعة العامة للاجتماع التحضيري للدوري الوطني للهوكي (National Hockey League, NHL)، فقد كانت لدى Cody Hodgson آمال واعدة في مسيرته المهنية في NHL. لعب Cody لفرق Vancouver Canucks وBuffalo Sabres وNashville Predators طيلة مسيرته المهنية التي استمرت ست سنوات. ورغم إصابته بتشنجات عضلية طيلة عمره، فقد تجاهلها باعتبارها جزءًا من كونه رياضيًا محترفًا. ومع تزايد شدة أعراضه أثناء فترة لعبه الاحترافي، يتذكر أنه قال: "عرفت أن عليّ طلب المساعدة من طبيب". أصابته بعض العلامات والأعراض المثيرة للضيق، بما في ذلك: صعوبة التنفس، واضطراب نبض القلب، والانخفاض الشديد في ضغط الدم الذي يؤدي إلى "الإغماء" وبول بلون الشاي. وصلت شدة تلك الأعراض ذُروتها عندما أُدخل المستشفى في 2015، وشخص الأطباء إصابته بانحلال الربيدات، وهي حالة شديدة وقد تكون مميتة، ومرتبطة بالانحلال غير الطبيعي للعضلات.

Cody (إلى اليمين) في مؤتمر RYR-1 International Family Conference لعام 2018، مع Lindsay Goldberg (إلى اليسار) وشقيق Cody، اسمه Clayton (في المنتصف).

وأثناء موسم 2015-2016 مع فريق Predators، أحيل Cody إلى د. Sheila Riazi، وهي طبيبة تخدير وواحدة من الخبراء المرموقين في فرط الحرارة الخبيث، وهي حالة تصيب العضلات والأكثر شيوعًا أن تكون بسبب حدوث طفرة في الجين *RYR1*. أدركت د. Riazi، وهي واحدة من أعضاء المجلس الاستشاري العلمي لدى مؤسسة RYR-1 Foundation، أن الإصابات العديدة لدى Cody، والأعراض الشديدة التي يعاني منها، ونوبات انحلال الربيدات كانت كلها على الأرجح بسبب فرط الحرارة الخبيث المرتبط بالجين RYR-1. وقد طلبت اختبارات وراثية وخزعة عضلية، والتي بدورها أكدت ذلك التشخيص.

وقد كان تلقي هذا التشخيص من د. Riazi مصدر راحة عظيمة لدى Cody، فقد قال: "يتعرض المرء للكثير من الإصابات، ويتحمل تكلفة بدنية عندما يلعب الهوكي، لكن المخيف حقًا هو ما تكون فيه من عدم اليقين بشأن ما تمر به".

قامت د. Riazi بإخبار Cody بمؤسسة RYR-1 Foundation وساعدته في التواصل مع رئيسها، د. Michael Goldberg. وبعد مقابلة د. Goldberg في أوائل عام 2018 والحصول على مزيد من المعلومات عن عمل مؤسسة RYR-1 Foundation، قال Cody: **"آمُل أن أتمكن مع مؤسسة RYR-1 Foundation من المساعدة التي لا تقتصر فقط على المطالبة بعلاج شافٍ، بل وتنطوي كذلك على مساعدة الآباء والأمهات والمرضى والأسر المتأثرة بهذا المرض حاليًا، حتى يستطيعوا التوصل إلى فهم أفضل لحالتهم، واتخاذ الاحتياطات الملائمة، وحتى يتاح لهم علاج".**

ولمشاهدة مقطع فيديو عن "قصة كودي (Cody's Story)"، يُرجى زيارة الرابط: www.ryr1.org/cody

هل يمكنني العودة إلى ممارسة الرياضة؟

تحدث إلى أطبائك بخصوص العودة إلى ممارسة الرياضة واتبع توجيهات الأطباء في زيارات المتابعة. يستطيع من يصابون بنوبة ERM/EHI العودة عادةً إلى ممارسة الرياضة بالتدريج. وعادةً، ستبدأ بالقيام بنشاط خفيف لفترة معيّنة. وإن لم تُصب بأي من أعراض ERM/EHI، فعادة ما يمكنك العودة إلى ممارسة الرياضة. المتابعة مع الطبيب مهمة جدًا. وعليك كذلك زيارة الطبيب إن أصبت بأعراض مثل ضعف العضلات أو التقلصات أو التورم أو الألم.

أدوية الستاتين (Statins)

يتلقى الناس أدوية الستاتين (Statins) إن أصيبوا بارتفاع الكوليسترول. ويُصاب حوالي 10% إلى 29% ممن يتناولون أدوية الستاتين (Statins) بأثر جانبي يُسمى ***اعتلال العضلات الناجم عن الستاتين***. وتتضمن أعراض الاعتلال العضلي الناجم عن الستاتين ما يلي:

- ضعف العضلات
- التقلصات
- ألمًا في العضلات
- تورم العضلات

أظهرت الدراسات أن أدوية الستاتين (Statins) يمكن أن تتسبب في أن يظل مستقبِل RyR1 مفتوحًا. ويؤدي ذلك إلى وجود المزيد من الكالسيوم في سيتوبلازم الخلية العضلية. وفي أغلب الحالات، لا يغيّر ذلك طريقة عمل العضلة. ولكن بعض المصابين باعتلال العضلات الناجم عن الستاتين تكون لديهم كذلك طفرات في الجين *RYR1*. في إحدى الدراسات على الحيوانات، حفّز سيمفاستاتين (Simvastatin) حدثًا يُشبه MH في الفئران التي توجد لديها طفرة في الجين*RYR1*. ونحن في حاجة إلى مزيد من الأبحاث العلمية لنفهم تمامًا الصلة بين أدوية الستاتين (Statins) وطفرات الجين *RYR1* واعتلال العضلات وMHS. لذلك، إن كنت مصابًا بارتفاع الكوليسترول، فعليك أن تخبر طبيبك بإصابتك بطفرة في الجين *RYR1* لتحديد الدواء (الأدوية) الأكثر ملاءمة لك.

موارد بخصوص MH

تقدم رابطة فرط الحرارة الخبيث في الولايات المتحدة (Malignant Hyperthermia Association of the United States, MHAUS) معلومات للمرضى وأُسرهم عبر: **www.mhaus.org**.

ويتتبع سجل فرط الحرارة الخبيث في أمريكا الشمالية (North American Malignant Hyperthermia Registry) الأشخاص الذين أصيبوا بنوبات MH. وهو يقدم كذلك بيانات ومعلومات للباحثين بحيث يمكنهم التعرف أكثر على MH. إن أصبت بنوبات MH ولم تكن مُسجلاً، فتفضل بزيارة موقعهم الإلكتروني عبر الرابط **www.mhreg.org**.

وتدعم المجموعة الأوروبية لفرط الحرارة الخبيث (European Malignant Hyperthermia Group) الأبحاث المتعلقة بـ MH. وتساعد المجموعة كذلك على زيادة الوعي بين المرضى وأسرهم: **www.emhg.org**.

للموارد الإضافية، يُرجى النقر على الصورة أعلاه، أو التفضّل بزيارة:
www.ryr1.org/ccg-mh

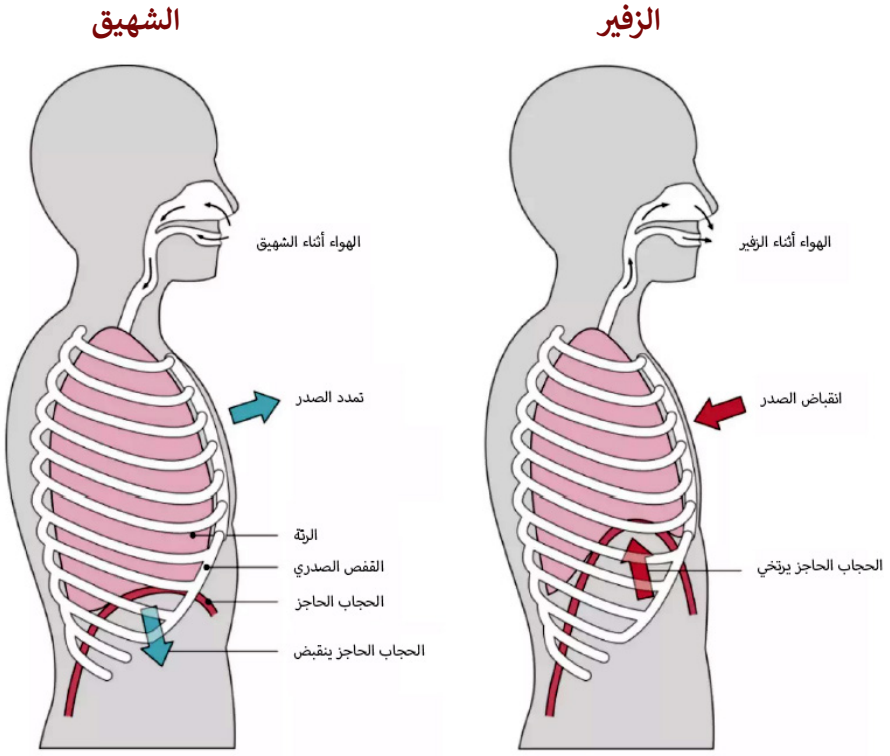
الفصل 5

الرئتان/طب الرئة

كلمات قد يستخدمها الطبيب
تنقية مجرى الهواء: أي تنظيف الرئتين من المخاط وغيره.
الحجاب الحاجز: العضلة الرئيسية للشهيق.
الحُداب: هو انحناء غير طبيعي في العمود الفقري إلى الخلف (تقوّس الظهر إلى الخلف).
PFT: اختبار وظيفة الرئة Pulmonary Function Test.
التنفس: أي عملية التنفس.
الفشل التنفسي: أي عجز عضلات التنفس عن إدخال ما يكفي من الأكسجين والتخلص مما يكفي من ثاني أكسيد الكربون.
الجنف: أي الانحناء الجانبي غير الطبيعي في العمود الفقري.
انقطاع النفَس النومي: هو اضطراب "يتوقف فيه تنفسك ثم يبدأ مرة أخرى" أثناء نومك.
القفص الصدري: أي جدار الصدر والجزء العلوي من البطن معًا. يسمى الجزء العظمي من القفص الصدري بقفص الضلوع.

تحتاج كل خلايانا إلى الأكسجين لإنتاج الطاقة. وعندما تنتج الطاقة، فإن الخلايا تنتج كذلك ثاني أكسيد الكربون. تقوم عملية التنفس بإدخال الأكسجين إلى أجسامنا والتخلص من ثاني أكسيد الكربون.

يُعد ***الحجاب الحاجز*** عضلة التنفس الرئيسية. فعندما نستنشق، ينقبض الحجاب الحاجز ويتحرك إلى أسفل، ويتمدد جدار الصدر. يسحب ذلك الهواء عبر الفم والأنف. وينتقل الهواء عبر القصبة الهوائية (الرغامى) إلى الرئتين، ومنها إلى الحويصلات الهوائية التي تسمى الأسناخ. تكون جدران الأسناخ رقيقة إلى الدرجة التي تسمح بانتقال الأكسجين من الأسناخ إلى الدم. يحمل الدم الأكسجين إلى جميع الأعضاء والخلايا.



رسم تخطيطي لدور الحجاب الحاجز وجدار الصدر أثناء الشهيق (دخول النفَس) والزفير (خروج النفَس).[1]

يمكن لثاني أكسيد الكربون أن ينتقل كذلك من الدم إلى الأسناخ. وعندما نقوم بالزفير، فإن الحجاب الحاجز يرتخي إلى أعلى، ويتحرك جدار الصدر إلى الداخل. يُزفَر الهواء من الرئتين، ويخرج ثاني أكسيد الكربون من الجسم. يساعدنا الحجاب الحاجز على الشهيق، وتساعدنا عضلات البطن على الزفير.

يمكن أن يتسبب ضعف عضلات الحجاب الحاجز وعضلات البطن في صعوبة تنقية مجرى الهواء، لأنه أصبح من الصعب الشهيق بعمق والزفير القسري وبشكل كامل. إن أصيب شخص ما بنزلة برد، فإن إصابته بضعف عضلات التنفس يمكن أن تؤدي إلى الالتهاب الرئوي. ويمكن أن يؤدي ذلك إلى مزيد من ضعف العضلات؛ مما يؤدي بدوره إلى مزيد من المشكلات المتعلقة بتنقية مجرى الهواء.

يتألف القفص الصدري من كل من جدار الصدر ***والبطن***. إن كان جدار الصدر ضعيفًا، فقد يتحرك الصدر إلى الداخل بدلاً من حركته إلى الخارج أثناء الشهيق، وهذا يجعل من الصعب أن تأخذ نفسًا عميقًا. وبينما يصير جدار الصدر أضعف وتقل حركته، يمكن أن يصير متيبسًا. ويؤدي التصلب في جدار الصدر إلى صعوبة أخذ نفس عميق،

[1] **المصدر:** wetcake/DigitalVisionVectors/Getty Images; found in Respiration: **التعريف والأنواع.**
تم الوصول إليه في 2/17/20 **على** www.thoughtco.com/respiration-definition-and-types-4132422

يمكن لضعف القفص الصدري أن يؤدي كذلك إلى عدم استقرار العمود الفقري. يمكن أن يسبب ذلك انحناء العمود الفقري؛ مما يسبب **الحُداب** أو "تقوّس" الظهر. أو يمكن أن يسبب ذلك انحناء العمود الفقري إلى الجنب؛ مما يسبب **الجنف**. ويمكن لذلك أن يحد من حركة جدار الصدر أثناء التنفس؛ مما يجعل من الصعب التنفس بعمق وينتج أحجامًا أقل للرئة.

وبتواجدها بعضها مع بعض، يمكن أن تؤدي تلك المشكلات إلى حالة لا تعمل فيها عضلات التنفس بالكفاءة الكافية لجلب الأكسجين والتخلص من ثاني أكسيد الكربون. ويُسمى ذلك ***الفشل التنفسي***.

أنواع RYR-1-RD: الخصائص التنفسية

النوع	الخصائص التنفسية التقليدية
داء اللُّب المركزي (CCD)	تكون خفيفة عادةً وفي الحالات الشديدة، يحتاج الشخص إلى المساعدة للتنفس
داء الألباب الدقيقة المتعددة (MmD)	شديدة، وقد تكون مميتة في بعض الحالات
الاعْتِلال العَضَلِي مَرْكَزِي النَّوى (CNM)	تتراوح المشكلات التنفسية بين خفيفة وشديدة.
عدم تناسب نوع الألياف الخلقي (CFTD)	تكون بعض الحالات شديدة منذ الميلاد، مع الفشل التنفسي وقد تحتاج حالات أخرى إلى دعم التنفس ليلاً

RYR-1-RD والتنفس

كما هو الحال مع الأعراض الأخرى، فإن آثار RYR-1-RD على التنفس تتباين شدتها. قد لا يتعرض بعض مصابي RYR-1-RD لأي مشكلات. وقد يصاب البعض بمشكلات خفيفة، لكنهم يحتاجون إلى المساعدة للتنفس أثناء نومهم أو أثناء مرضهم. في الحالات الشديدة، قد يحتاج المصاب بأمراض RYR-1-RD إلى جهاز تنفس صناعي لمساعدته على التنفس.

إن أصبت أنت أو طفلك بأحد أمراض RYR-1-RD، فإن الأطباء يفحصون التنفس بانتظام. في حالة وجود طفرة (طفرات) *RYR1* منخفضة الخطورة، أو في حالة المرض الخفيف، قد يحدث ذلك مرة في السنة. وفي حالة الأشخاص المصابين بطفرة (طفرات) *RYR1* عالية الخطورة، أو بمرض أكثر شدة، قد يحدث ذلك كل ستة أشهر. في حالة المرضى الذين تبلغ أعمارهم خمس سنوات فأكبر، يكون ***اختبار وظيفة الرئة (PFT)*** طريقة يقيّم بها طبيب الرئة وجود المشكلات التنفسية ونوعها وشدتها لدى شخص ما. وقد يُطلب منك كذلك الخضوع لما يُسمى بـ "دراسة النوم"، وفيها يقوم الأطباء بتقييم تنفسك أثناء نومك. تقيس دراسة النوم مدى كفاءة استنشاقك للأكسجين وزفيرك لثاني أكسيد الكربون، وما إذا كنت مصابًا بانقطاع النفس الانسدادي النومي (الانسداد المؤقت أو الكامل للتنفس أثناء النوم) أو الفشل التنفسي (العجز عن استنشاق ما يكفي من أكسجين وزفر ما يكفي من ثاني أكسيد الكربون).

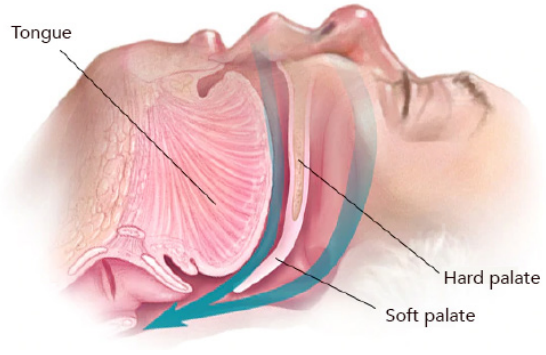
ما انقطاع النفس الانسدادي النومي؟

انقطاع النفس الانسدادي النومي هو اضطراب "يتوقف فيه التنفس ثم يبدأ مرة أخرى" بسبب انسداد مجرى الهواء العلوي. في حالة انقطاع النفس الانسدادي النومي، يمكن أن ترتخي عضلات الحلق بأكثر مما ينبغي وتسبب ضيق مجرى الهواء العلوي أو إغلاقه. وعندما يحدث ذلك، يصعب الاستنشاق أو يستحيل. وعند حدوث ذلك، يمكن أن يتدهور مستوى الأكسجين في دمك ويصير منخفضًا. وقد تصاب بالشخير أو الاختناق أو اللهاث. يمكن أن يحدث ذلك بمعدل 5 إلى 30 مرة في الساعة الواحدة. يستشعر الدماغ ذلك ويوقظك لفترة وجيزة حتى تستطيع إعادة فتح مجرى الهواء. ويعني ذلك أنك لا يمكن أن تصل إلى الأطوار العميقة والمريحة من النوم.

تتضمن أعراض انقطاع النفس الانسدادي النومي ما يلي:

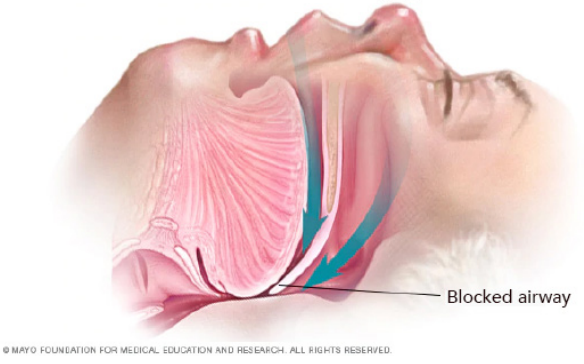
- الشخير بصوت عالٍ
- نوبات يتوقف فيها تنفسك أثناء نومك.
- جفاف الفم عند الاستيقاظ
- الصداع الصباحي
- مشكلات في البقاء نائمًا
- النعاس النهاري
- مشكلات في الحفاظ على الانتباه
- التهيّج

أ. التنفس الطبيعي أثناء النوم



أ. في الظروف العادية، يمر الهواء (الأسهم المائلة الزرقاء) في مؤخرة الفم ويظل الحلق مفتوحًا أثناء النوم. يتيح ذلك تدفق ما يكفي من الأكسجين إلى الرئتين ومجرى الدم.

ب. انقطاع النفس الانسدادي النومي



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

ب. في حالة انقطاع النفس الانسدادي النومي، ترتخي العضلات في مؤخرة الفم ويرتخي الحلق إلى الدرجة التي ينسدّ فيها مجرى الهواء (الأسهم المائلة الزرقاء). يمنع ذلك تدفق ما يكفي من الأكسجين إلى الرئتين. ويؤدي ذلك في النهاية إلى انخفاض مستويات الأكسجين في مجرى الدم.

المصدر: مؤسسة مايو للتعليم الطبي والأبحاث (Mayo Foundation for Medical Education and Research).
تم الوصول إليه في 2/17/20 على:
www.mayoclinic.org/diseases-conditions/sleep-apnea/symptoms-causes/syc-20377631

ماذا يحدث أثناء إجراء دراسة النوم؟

دراسة النوم هي فحص يُجرى ليلاً، وفيها ستمضي ليلتك في مستشفى أو في أحد مراكز النوم. يمكنك أن تجلب الأغراض الشخصية التي تحتاجها للنوم، ويمكنك ارتداء منامتك الخاصة.

سيطلب منك الطبيب الوصول قبل ساعتين من وقت النوم، وستدخل غرفة مظلمة ومريحة للنوم. وقبل أن تستغرق في النوم، سيضع الفني مجسات على رأسك وجسمك. سيظل في إمكانك أن تتحرك من مكانك. ويمكن للفنيين مساعدتك إن كنت في حاجة إلى الذهاب إلى الحمّام أثناء الليل.

وسيراقب الفنّيون نومك بينما أنت مستغرق في النوم. وهم يقيسون كذلك ما يلي:

- حركة العين
- معدل التنفس
- مستويات الأكسجين في الدم
- الشخير
- مستويات ثاني أكسيد الكربون
- حركات الجسم
- معدل نبض القلب

وبعد الدراسة، يُحلل الطبيب البيانات التي يجمعها الفنّيون. وسيناقش الطبيب ذلك معك إما هاتفيًا أو في زيارة المتابعة.

التعامل مع المضاعفات التنفسية

لا توجد خطة علاج قياسية للمشكلات التنفسية المرتبطة بـ RYR-1-RD. وتتوقف الخطة على شدة الأعراض. لكنك في أغلب الحالات ستتلقى النصيحة بخصوص:

- لقاحات الإنفلونزا والالتهاب الرئوي
- تقنيات تسهيل إخراج المخاط
- تقنيات المساعدة فيما يخص السعال
- علاج انقطاع النفس النومي

تنقية مجرى الهواء — المساعدة فيما يخص السعال

هناك ثلاثة أطوار للسعال:

- تستنشق بعمق لتملأ رئتيك.
- تزفر، ولكن أحبالك الصوتية تُغلق (فينشئ ذلك ضغطًا داخل صدرك).
- تُفتح الأحبال الصوتية، وتُخرج تدفقًا كبيرًا للهواء المحمل بالمخاط وغيره من الشوائب.

توجد إستراتيجيات للمساعدة فيما يخص السعال يمكن أن تفيدك في أن تستنشق بعمق أو أن تزفر أو كليهما.

مراكمة الأنفاس يساعدك على الاستنشاق. في حالة مراكمة الأنفاس، ترتدي قناعًا على فمك وأنفك يتيح لك الاستنشاق دون الزفير. يطلب منك الطبيب الاستنشاق لملء رئتيك قدر الإمكان عن طريق الاستنشاق عدة مرات حتى لا يعود في إمكانك الاستنشاق أكثر. ثم يُنزع القناع، وتزفر أكبر كمية ممكنة. إن لم يكن في استطاعتك الاستنشاق بفاعلية من تلقاء نفسك، فيمكن أن تستخدم جهازًا لمساعدتك على الاستنشاق العميق.

المساعدة الميكانيكية تساعدك على الزفير. عليك الاستلقاء في حالة استخدام المساعدة الميكانيكية. يضع شخص يديه على صدرك أو بطنك ويدفع إلى أسفل بينما تزفر. *وينبغي أن يكون الشخص الذي يساعدك على الزفير مدربًا على القيام بذلك بشكل صحيح.*

يمكنك الجمع بين مراكمة الأنفاس والمساعدة الميكانيكية عن طريق الضغط القسري على الصدر والبطن لمساعدتك على الزفير القسري.

يستخدم العديد من المصابين بRYR-1-RD آلة **Cough Assist®**. تحفز تلك الآلة السعال. ويمكن ضبطها لمساعدتك على الشهيق أو الزفير أو كليهما. ويمكنك استخدام آلة Cough Assist® بالقدر الذي تحتاجه. وعادةً، فإن الأشخاص المصابين بـ RYR-1-RD يستخدمون آلة Cough Assist® مرتين يوميًا عندما يكونون في حالة جيدة. وإن مرضت، فيمكنك أن تستخدمها كل ساعة أو بمعدل أكبر من ذلك.

تنقية مجرى الهواء—تحريك المخاط

يؤدي تحريك المخاط إلى تسهيل خروج المخاط. لا يؤدي تحريك المخاط في حد ذاته إلى تنقية مجرى الهواء. عليك القيام بذلك عن طريق السعال أو باستخدام آلة Cough Assist®. ولتحريك المخاط، يمكنك القيام بما يلي:

- استخدام جهاز يؤدي إلى اهتزاز صدرك - يرج ذلك المخاط فيصير سائلًا ويسهل إخراجه وتنقية مجرى الهواء
- تناول أدوية (تحت إشراف الطبيب):
- إن كان المخاط شديد الثخانة، يمكنك استخدام المحلول الملحي المركز أو تناول دواء يسمى Pulmozyme® (بالموزايم®) (dornase) (دورناز))
- إن كانت لديك كمية مفرطة من اللعاب، فيمكنك تناول أدوية للحد منه
- وفي حالة الحساسية، يمكنك تناول مضادات الحساسية
- وفي حالة الارتجاع المَعدي المريئي (حُرقة الفؤاد)، يمكنك تناول مضادات الحموضة

التهوية

غالبًا ما يتلقى المصابون بأمراض RYR-1-RD المساعدة التنفسية عن طريق آلة ضغط مجرى الهواء الإيجابي ثنائي المستوى (Bilevel Positive Airway Pressure, BiPAP) أو ضغط مجرى الهواء الإيجابي المستمر (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP). توفر آلة BiPAP ضغطًا عاليًا بينما تستنشق وضغطًا منخفضًا بينما تزفر، وتساعدك على الاستنشاق بعمق أكبر لمعالجة الفشل التنفسي. يختلف ذلك عن آلة CPAP، التي تقدم باستمرار ضغطًا للإبقاء على مجرى الهواء العلوي مفتوحًا عندما تكون مصابًا بانقطاع النفس الانسدادي النومي، ولا يساعدك ذلك على التنفس بشكل أعمق إن كنت مصابًا بالفشل التنفسي.

وفي حالة المشكلات الأكثر شدة، مثل الفشل التنفسي، فقد تحتاج إلى جهاز تنفس صناعي. يمكن أن يصاحب جهاز التنفس الصناعي قناع للأنف أو قناع للوجه أو سدادات للأنف. ويمكن أن تستخدم قناع الأنف أو قناع الوجه ليلاً أثناء نومك، ثم قطعة الفم أثناء النهار. وأثناء نومك، قد تحتاج رباطًا على ذقنك لمنع فتح فمك. وإلا، فسيتسرب الهواء، ولن يقدم لك جهاز التنفس الصناعي الدعم الذي تحتاجه.

وفي الحالات بالغة الشدة، إن لم تعمل تهوية BiPAP، فقد تحتاج إلى أنبوب تنفس للتهوية المتغلغلة. وعندما يحدث ذلك أثناء عدوى أو مرض آخر، فالمتوقع هو أن يُنزع أنبوب التنفس في النهاية وأن تعود إلى مستوى دعم التنفس الذي كنت تستخدمه قبل إصابتك بالمرض. إن كنت في حاجة إلى جهاز تنفس صناعي عبر أنبوب تنفس لفترة طويلة، فقد يُوصى بإجراء فغر الرغامى (شق القصبة الهوائية)، حيث يُجرى إحداث شق في الرغامى (القصبة الهوائية). ولكن لا ينبغي القيام بذلك إلا بعد فهم واضح لسبب الحاجة إليه وبعد التفكير في كافة الخيارات الأخرى.

نبذة عن المرض

تذكر أن RYR-1-RD يمكن أن يجعل عضلات الجهاز التنفسي أضعف. ويعني ذلك أنه حتى العدوى التنفسية الخفيفة، كنزلة البرد، يمكن أن تؤدي إلى مشكلات شديدة في التنفس. يمكن للعدوى الفيروسية كذلك أن تؤدي إلى عدوى بكتيرية والتي قد تكون مميتة. عندما تمرض، يفحصك الطبيب ليتحقق من الالتهاب الرئوي أو انخفاض مستوى الأكسجين في الدم أو ارتفاع مستويات ثاني أكسيد الكربون. قد يعطيك الطبيب كذلك مضادًا حيويًا للوقاية من العدوى البكتيرية أو معالجتها.

إن كنت في حاجة إلى دخول المستشفى، فمن المهم أن تكون لديك خطة للحصول على المساعدة فيما يخص التنفس قبل أن تحتاج إلى ذلك. إن كنت ستخضع لعملية جراحية، فيمكن للأطباء اتخاذ احتياطات لمساعدتك فيما يخص التنفس قبل العملية الجراحية وبعدها.

للموارد الإضافية، يُرجى النقر على الصورة أعلاه، أو التفضّل بزيارة:
www.ryr1.org/ccg-pulmonology

الفصل 6

العظام والمفاصل/طب العظام

كلمات قد يستخدمها الطبيب
التفقع: أي ثبات المفاصل أو تيبسها دون نطاق حركة كامل
تقفع الانثناء: أي أن يعلق المفصل في وضعية الثني أو الانحناء
الهدف الوظيفي: أي نشاط تود القيام به
المحدودية الوظيفية: أي نشاط لا تستطيع القيام به
خلع الورك: أي خروج الورك من المفصل
القصور: مشكلة تمس وظيفة الجسم وبنيته
الحُداب: هو انحناء غير طبيعي في العمود الفقري إلى الخلف (تقوّس الظهر إلى الخلف)
القعس: هو انحناء غير طبيعي في العمود الفقري إلى الأمام (تقوّس الظهر إلى الأمام)
المحدودية: أي العجز عن القيام بنشاط ما
الجنف: أي الانحناء الجانبي غير الطبيعي في العمود الفقري
المشاركة في اتخاذ القرار: عملية يتعاون فيها الأطباء والمرضى معًا للتوصل إلى قرارات بخصوص الرعاية
متلازمة القصور الصدري: هي حالة لا يدعم فيها جدار الصدر وظيفة الرئة

التعامل مع مضاعفات العظام الصورة الكبرى

سيتضمن فريق رعايتك متعدد التخصصات على الأرجح أخصائي طب عظام. أخصائيو طب العظام هم خبراء في العظام والمفاصل والعضلات. وكأي شخص آخر ضمن فريق رعايتك، ينظر أخصائي طب العظام إلى المريض ككل. يختلف كل مصاب بمرض من أمراض RYR-1-RD عن غيره؛ لذلك تختلف رعاية كل شخص عن الآخر.

وفي عالم طب العظام، يرغب الأخصائيون في معرفة ما يلي:

- من أنت - ما تشخيصك وما الطفرة الموجودة لديك؟
- كيف تطور مرضك؟
- ما أنواع الأنشطة التي ترغب في القيام بها؟
- ما أنواع الأنشطة التي لا تستطيع القيام بها؟

يتعاون المرضى وأسرهم وأخصائيو طب العظام بعضهم مع بعض لاتخاذ القرارات. يتحدث أخصائيو طب العظام عن المشكلات السريرية وسُبل التعامل معها. يتحدث المرضى وأُسرهم عن الكيفية التي يؤثر بها المرض فيهم وعمّا يودون تحقيقه. ومعًا، يضع المرضى وأُسرهم وأخصائيو طب العظام ***هدفًا وظيفيًا*** معقولاً. أي أنهم يتخذون قرارًا واقعيًا بشأن نشاط يود المريض القيام به. وفور أن يضع المريض وأسرته وأخصائي طب العظام هدفًا وظيفيًا، يمكن أن يوصي أخصائي طب العظام بالعلاجات. وبعدها يقرر المرضى وأُسرهم، مع أخصائي طب العظام، الخطة معًا. وعند ***المشاركة في اتخاذ القرار***، فإن تفضيلات المريض وقيَمه تكون لها نفس أهمية خبرات الأخصائي. تذكَّر، كل مصاب بمرض من أمراض RYR-1-RD يختلف عن غيره. لذلك، فما يلائم شخصًا قد لا يلائم غيره.

وضع أهداف وظيفية

عندما تضع أنت وأخصائي طب العظام هدفًا وظيفيًا، فأنت تضع هدفًا بخصوص نشاط تود القيام به. يعتمد الهدف على:

- القصور أو المشكلات في بنية جسمك وطريقة عمله
- المحدودية أو ما لا تستطيع القيام به
- ما تود القيام به
- مقدار القصور والمحدودية التي تقف عائقًا في الطريق
- ما الواقع

وضع أهداف وظيفية (يُتبع)

لدى بعض المصابين بمرض من أمراض RYR-1-RD، قد يكون الهدف شيئًا مثل "أود ممارسة الرياضة". ولدى بعضهم، قد يكون الهدف هو "أرغب في أن أستطيع الجلوس أو الوقوف". ولدى غيرهم، قد يكون الهدف هو "أرغب في أن أرتدي ملابسي دون مساعدة".

خطوات عامة فيما يتعلق بصحة العظام

بصفة عامة، تركز صحة العظام على الأشياء التالية:

- صحة العظام: قد يوصي فريق رعايتك بمكملات فيتامين د يوميًا. وقد يقيسون مستويات فيتامين د لديك كل سنة. وقد يوصيك الفريق كذلك بتناول الجرعة اليومية الموصى بها من الكالسيوم، إما عن طريق المكملات الغذائية أو النظام الغذائي.
- كثافة العظام: قد يوصي فريقك بأشعة امتصاص الأشعة السينية ثنائية البواعث (Dual-emission X-ray absorptiometry, DEXA) للقياس الكمّي لكثافة العظام. وفي بعض الحالات، قد تُعطى أدوية إما عن طريق الفم أو الوريد لتحسين كثافة العظام.
- النشاط البدني: قد يوصي فريقك بالوقوف، وقد يوصون كذلك بتمارين منتظمة للقوة والتحمل. وقد تقوم كذلك بتمارين التمدد لمساعدتك فيما يخص نطاق حركتك. يمكن للعثور على أنشطة مرحة أن يبقيك نشطًا.
- التكنولوجيا: قد تحتاج إلى أجهزة مثل أجهزة تقويم العظام أو إطارات الوقوف أو الكراسي المتحركة أو سنادات الجسم لمساعدتك على الوقوف والحركة.
- علاج الألم.
- الوقاية من تشوهات العظام أو تصحيحها، عند اللزوم.

خصائص طب العظام الشائعة لأمراض RYR-1-RD

تتضمن مشكلات العظام الأكثر شيوعًا بين مرضى RYR-1-RD ما يلي:

- الضعف
- التقفعات
- خلع الورك
- الجنف و/أو تشوهات العمود الفقري الأخرى

قد يكون التعامل مع التقفعات وخلع الورك معقدًا. تتوقف قرارات معالجتها على ما تعانيه من محدوديات، وعلى أهدافك، وما تعانيه من مشكلات طبية أخرى.

يتوقف التعامل مع الجنف وغيره من تشوهات العمود الفقري على عوامل واسعة النطاق، على النحو الذي تتم مناقشته أدناه.

أنواع RYR-1-RD: خصائص طب العظام

النوع	خصائص طب العظام الشائعة
داء اللُّب المركزي (CCD)	**الجنف** وخلع الورك عند الميلاد والتقفعات الخفيفة
داء الألباب الدقيقة المتعددة (MmD)	الجنف **المتزايد**
الاعْتِلال العَضَلِي مَرْكَزِي النَّوى (CNM)	**الجنف**
عدم تناسب نوع الألياف الخلقي (CFTD)	خلع الورك والتقفعات وتشوهات القدم **والجنف والقعس**

التقفع

التقفع يعني أن أحد المفاصل لا يتمتع بنطاق حركته كاملاً؛ فيكون ثابتًا أو متيبسًا. وفي أغلب الحالات، يكون ذلك ***تقفع انثناء***. ويعني ذلك أن المفصل عالق في وضعية الثني أو الانحناء، ولا يمكن فرده.

يمكن أن تكون هناك أسباب عديدة للتقفع:

- أن تكون العضلة شديدة الضعف أو شديدة القِصر
- أن يحل النسيج الضام المتيبس محل العضلة
- أن توجد مشكلات في محفظة المفصل

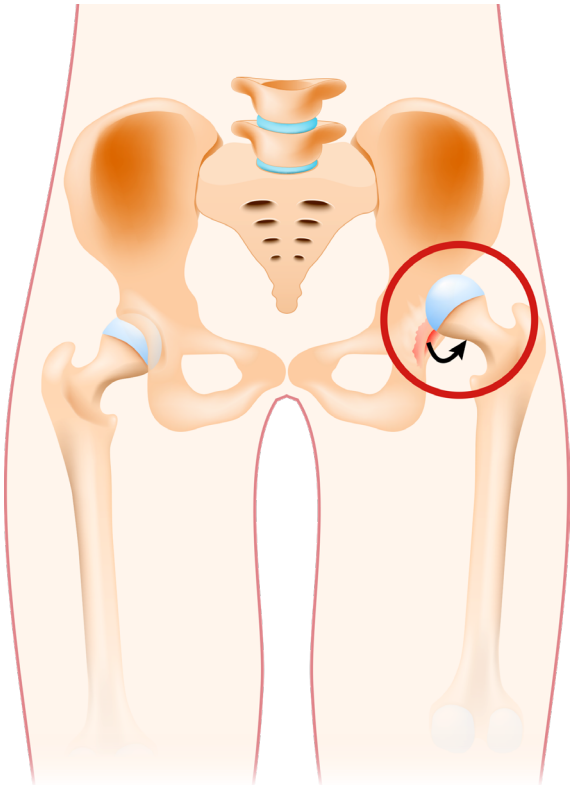
يحتاج أخصائي طب العظام إلى تحديد السبب الدقيق وراء التقفع قبل أن يتمكن من التوصل إلى الطريقة المثلى لمعالجته أو التعامل معه.

تهدف الطُرق **الاستباقية** أو **الوقائية** إلى منع حدوث التقفع في المقام الأول. وتتضمن تلك الطُرق:

- ضبط الموضع: أي تعديل الوضعية التي يكون عليها المفصل عادةً
- العلاج الطبيعي: أي الأنشطة التي تساعدك في الحفاظ على نطاق حركة طبيعي
- أجهزة تقويم العظام: أي الجبائر أو الأجهزة التي تثبت المفصل في موضعه

إن فشلت تلك الطرق، فقد يوصي أخصائي طب العظام بإجراء عملية جراحية لاستعادة نطاق حركة المفصل. وفي حالة بعض أنواع العمليات الجراحية، حيث يطيل أخصائي طب العظام العضلة، توجد مخاطرة بأن يفقد المريض وظيفة تلك العضلة. وفي كل العمليات الجراحية، توجد مخاطرة بعودة التقفع مرة أخرى. وفي أغلب الحالات، يكون مهمًا للشخص أن يتحرك في أقرب فرصة ممكنة بعد العملية الجراحية. قد يوصي أخصائي طب العظام كذلك بالجبائر أو غيرها من الأجهزة للحفاظ على مكتسبات العملية الجراحية. ولمزيد من المعلومات بخصوص العمليات الجراحية ومخاطر فرط الحرارة الخبيث (MH) لدى مرضى RYR-1-RD، **يُرجى مراجعة الفصل 4، بعنوان "فرط الحرارة الخبيث (Malignant Hyperthermia, MH)"**

خلع الورك



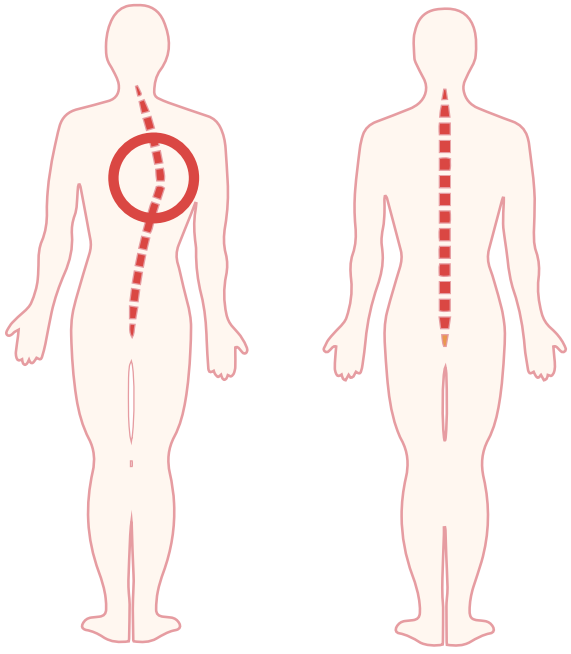
يعني خلع الورك أن عظم الورك (عظم الفخذ) خرج من مفصله أو من جيبه. لا توجد قواعد قياسية لمعالجة خلع الورك لدى المصابين بأمراض عصبية عضلية. يتوقف العلاج على ما يلي:

- عمر المريض
- ما إذا كان هناك ما يكفي من التحكم في العضلات والقوة لدعم الورك
- إن كان الخلع يؤثر في أحد الجانبين أو كليهما
- إن كان الخلع يؤثر في الحركة الوظيفية للشخص
- إن كان الشخص مصابًا بأعراض، مثل الألم

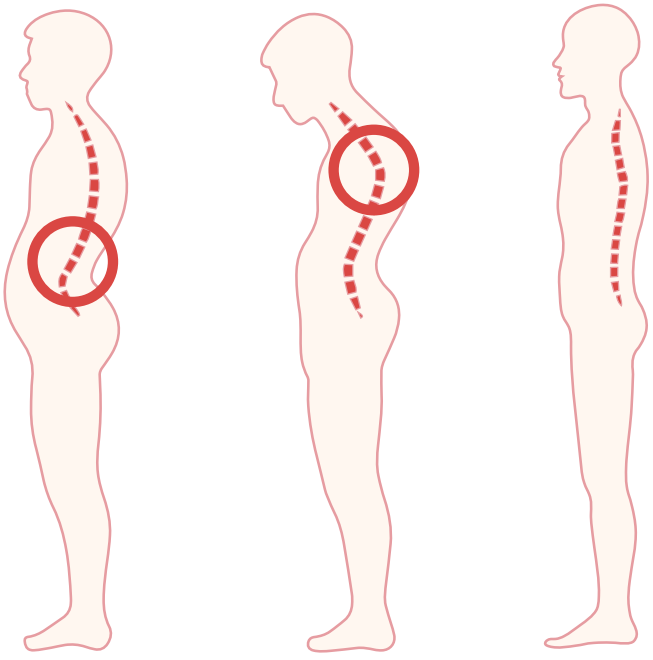
في حالة الرضع المصابين بخلع الورك، قد يبدأ العلاج باستخدام حمّالة بافليك (Pavlik Harness) (أو جهاز تجبير مشابه). وإن لم يعالج ذلك الخلع، فقد يفكر الأخصائيون في إجراء الجراحة. لا يوجد معيار للأطفال الأكبر سنًا المصابين بخلع الورك مع عدم وجود ألم. وفي تلك الحالات، يختار أخصائيو طب العظام عادةً ألا يجروا عملية جراحية ما لم يكن الخلع شديدًا ومؤلمًا. وفي أغلب الحالات، فإن خلع الورك لا يعوق قدرة الشخص على المشي.

الجنف/تشوهات العمود الفقري

الجنف هو الانحناء الجانبي في العمود الفقري. ***الحُداب*** يعني ذلك أن العمود الفقري منحنٍ أكثر مما ينبغي إلى الخلف (تقوّس الظهر إلى الخلف). ***القعس*** يعني ذلك أن العمود الفقري منحنٍ أكثر مما ينبغي إلى الأمام (تقوّس الظهر إلى الأمام).



الجنف الطبيعي



القعس الحُداب الطبيعي

يمكن أن تسبب تلك التشوهات تضيّقًا بالغًا في جدار الصدر. ويمكن كذلك أن تعوق عمل الرئتين والحجاب الحاجز. ويمكن لتشوهات العمود الفقري أن تعوق:

- توازن الشخص
- قدرة الشخص على استخدام ذراعيه
- مدى سهولة القيام على رعاية الشخص
- جودة حياة الشخص
- العُمر المتوقع

تتوقف احتمالات تدهور تشوه العمود الفقري على:

- عمر الشخص
- نوع الانحناء
- شدة الانحناء

يستخدم أخصائيو طب العظام "الانتظار الحذِر" للتعامل مع الانحناءات الصغرى في العمود الفقري التي لا يبدو أنها ستتدهور. وهم يفحصون العمود الفقري للشخص في كل زيارة ويلتقطون صورة بالأشعة (أي "صورة بالأشعة السينية") بمعدل حوالي مرة في السنة. وقد يجرب الأخصائيون كذلك سنادًا ليّنًا أو كرسيًا متحركًا لإبقاء العمود الفقري في موضعه.

وغالبًا ما تكون الجراحة هي الطريقة المثلى للتعامل مع الانحناء الآخِذ في التدهور. ولكن يمكن أن يكون ضرر الجراحة أكثر من نفعها لدى المرضى الأصغر سنًا؛ لأنها قد تعوق وظيفة الرئة. ***متلازمة القصور الصدري*** هي حالة لا يستطيع فيها الصدر دعم التنفس أو نمو الرئة. يدخل هذا ضمن المخاوف كذلك لأن الأمراض العصبية العضلية، مثل RYR-1-RD، يمكن أن تعوق التنفس كذلك بسبب ضعف عضلات التنفس (**يُرجى مراجعة الفصل 5، بعنوان "الرئتان/طب الرئة"**). وإن كان هناك داعٍ للجراحة، فسيتأكد جراحو العظام من أن نمو الرئتين وجدار الصدر كافٍ. سينمو حجم الرئتين وتُضاف إليهما أحياز هوائية جديدة تُسمى الأسناخ، حيث يدخل الأكسجين إلى الدم بينما يخرج ثاني أكسيد الكربون، حتى عمر 18 سنة.

وفي حالة المرضى الأصغر سنًا، قد يستخدم الجراحون قضبان نمو، تلعب دور السِناد الداخلي. ولا تعوق تلك القضبان نمو الطفل. إن بدأ تشوه العمود الفقري لاحقًا، أو إن كان الشخص أكبر سنًا، فقد يُجري الجراحون دمج الفقرات، وهو ما يجعل العظام الصغيرة في العمود الفقري تنمو معًا. وكالعادة، فإن كل مريض يختلف عن غيره، وينبغي اتخاذ القرارات المتعلقة بالإصلاح الجراحي للجنف بعد الاستشارة الوثيقة بين أخصائي طب العظام والمريض.

للموارد الإضافية، يُرجى النقر على الصورة أعلاه، أو التفضّل بزيارة:
www.ryr1.org/ccg-orthopedics

الفصل 7

تناول الطعام والبلع والكلام

كلمات قد يستخدمها الطبيب

الرشف: رشف الأجسام/المواد الغريبة (كالطعام والسوائل) إلى مجرى الهواء عبر الأحبال الصوتية (الطيّات الصوتية).

التواصل المعزز والبديل (Augmentative and Alternative Communication, ACC): يضم ذلك نطاقًا واسعًا من طُرق التواصل غير اللفظي، من لغة الإشارة وألواح الصور إلى تطبيقات أجهزة الهاتف المحمول وأجهزة توليد الكلام (speech-generating devices, SGDs) التي توظّف تكنولوجيا متقدمة.

التضمّن البصلي: مشكلات المضغ والبلع والكلام، بسبب ضعف العضلات البصلية

العضلات البصلية: العضلات في الوجه والفم والحلق

صعوبة النطق إدغام الكلام أو بطء الكلام مما يجعل من الصعب فهمه

طبيب الجهاز الهضمي: هو طبيب متخصص في المعدة والأمعاء

أخصائي التغذية: هو خبير بالطعام والتغذية

المعالج الوظيفي (OT): هو خبير يساعدك على تحسين مهارات الحياة اليومية والحفاظ عليها

الاختراق: عندما يدخل الطعام أو الشراب مجرى الهواء لكنه لا يمر عبر الأحبال الصوتية

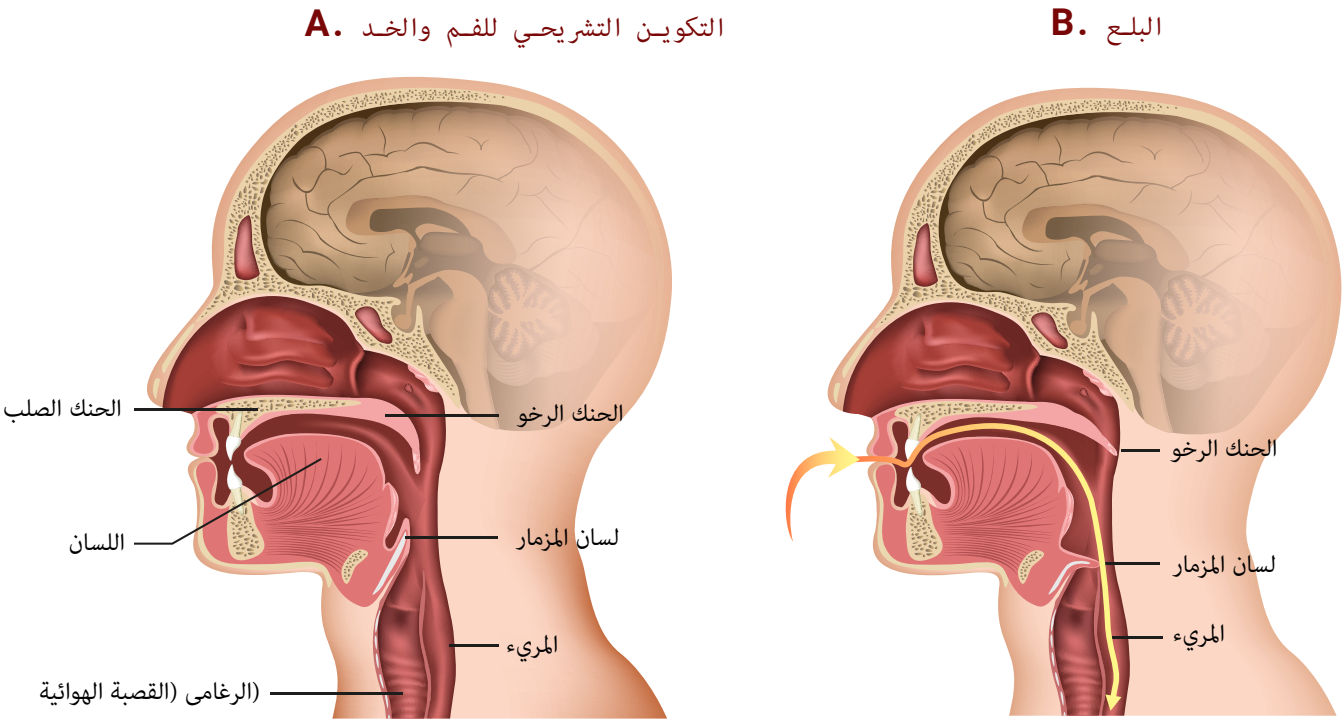
طبيب الرئة: هو طبيب متخصص في الرئتين.

تنفسي مرتبط بالتنفس أو بالرئتين

أخصائي أمراض الكلام واللغة (SLP): خبير يقوم بتقييم

مشكلات التواصل والبلع ***وتشخيصها ومعالجتها***

العضلات البصلية هي عضلات في الوجه والفم والحلق تساعدك العضلات الموجودة في فمك وفكك على مضغ طعامك. وعندما تبلع، فإن العضلات الموجودة في فمك وحلقك تدفع الطعام إلى أنبوب طويل يُسمى المريء. وينتقل الطعام منه إلى المعدة لهضمه. تمنع العضلات الموجودة في الحلق كذلك الطعام من النزول عبر القصبة الهوائية (الرغامى) ومنها إلى الرئتين. يعمل ما لا يقل عن 26 عضلة معًا لتستطيع المضغ والبلع بشكل سليم.



أ. رسم تخطيط يوضّح التكوين التشريحي للفم والحلق.

ب. أثناء البلع، تُوَجّه عضلات الوجه والفم والحلق الطعام (السهم الأصفر) إلى المريء، وبعيدًا عن الرغامى. إن كان هناك ضعف في عضلات الوجه و/أو الفم و/أو الحلق، فيمكن أن تصاب عملية البلع هذه بالقصور--ويمكن أن يؤدي ذلك إلى ذهاب الطعام و/أو الشراب إلى الأنف أو الرغامى.

وأنت في حاجة كذلك إلى عضلات وجهك والعضلات البصلية للكلام. عندما تتكلم، فإن عضلات وجهك (الفك واللسان والشفتين) تعمل معًا لتشكيل الكلمات. ويعمل الحجاب الحاجز والرئتان وصندوق الصوت (الحنجرة) معًا لإصدار الصوت.

يمكن للضعف المرتبط بالجين RYR-1 في عضلات الوجه والعضلات البصلية أن يؤدي إلى حدوث مشكلات في تناول الطعام والبلع والكلام. يسمي الأطباء ذلك باسم ***التضمّن البصلي***. وككل أعراض RYR-1-RD الأخرى، فإن التضمّن البصلي يختلف باختلاف النوع الفرعي للمرض وباختلاف شدته. بصفة عامة، فإن طفرات **الصفة الصبغية الجسدية السائدة في الجين** *RYR1* تميل إلى الارتباط بالأعراض الأخف. وتميل طفرات **الصفة الصبغية الجسدية المتنحية** في الجين *RYR1* إلى الارتباط بالأعراض الأكثر شيوعًا وشدة.

أنواع RYR-1-RD: التضمّن البصلي والخصائص الأخرى

النوع	التضمّن البصلي والخصائص الأخرى
داء اللُّب المركزي (CCD)	في الحالات الشديدة
داء الألباب الدقيقة المتعددة (MmD)	شائع
الاعْتِلال العَضَلِي مَرْكَزِي النَّوى (CNM)	تقوس عالٍ في سقف الفم
عدم تناسب نوع الألياف الخلقي (CFTD)	تقوس عالٍ في سقف الفم تزاحم الأسنان تظهر صعوبات البلع لدى قرابة 30% من المصابين بمرض CFTD

التعامل مع مشكلات التغذية والبلع

يميل المصابون بمشكلات المضغ والبلع إلى:

- سيلان اللعاب
- استغراق فترة أطول لتناول الطعام
- استنشاق الطعام أو غيره من المواد الغريبة إلى مجرى الهواء (الرشف)

ويمكن أن تؤدي تلك المشكلات إلى سوء النمو، وارتجاع حامض المعدة، والعدوى التنفسية المتكررة. وفي الوقت نفسه، قد تكون هناك مشكلة كذلك في زيادة الوزن؛ لأن الضعف المرتبط بالجين RYR-1 في العضلات الأخرى يمكن أن يؤدي إلى مشكلات في الحركة. ولذلك، ينبغي أن ينتبه الأطباء إلى التغذية وتناول الطعام مثلما ينتبهون إلى الحركة والعمود الفقري والتنفس.

وكما هو الحال مع جوانب الرعاية الأخرى، سيساعد فريق متعدد التخصصات في مشكلات التغذية والكلام. ويمكن أن يتضمن الفريق الفئات التالية من الأخصائيين:

- ***أخصائي التغذية*** أو أخصائي الحمية: سيناقشك هذا الأخصائي بخصوص السعرات الحرارية والمُغذيات التي ينبغي أن تتناولها، أو يتناولها طفلك، لضمان استيفاء الاحتياجات الصحية لأي منكما. وإن أمكن، فينبغي أن يحدث ذلك في كل زيارة للعيادة.

- أخصائي يقوم بتقييم التغذية (ويكون عادةً أخصائي أمراض الكلام واللغة من المتخصصين في التغذية والبلع). يمكن أن يتضمن التقييم فحص:
  - الجزء الداخلي من الفم
  - قوة العضلات الموجودة في الفم وحوله، وسرعتها ونطاق حركتها
  - كيفية تناولك أنت أو طفلك للطعام والشراب
- ***طبيب الرئة:*** سيراقب هذا الأخصائي جهازك التنفسي وتنفسك. وقد يجري طبيب الرئة صورة بالأشعة (صورة بالأشعة السينية) للصدر ليتحقق إن كانت مشكلات في المضغ والبلع تؤثر في الرئتين.
- ***أخصائي أمراض الكلام واللغة (SLP)*** و/أو ***المعالج الوظيفي (OT):*** يقوم هذان الأخصائيان بتقييم ما إذا كنت مصابًا بمشكلات في البلع (عسر البلع) فيما يتعلق بعدة أطعمة ومشروبات ويساعدان على تحديد مسار العلاج. وقد يجريان كذلك دراسة بلع باريوم مُعدلة (MBSS) إن كانت لديهما مخاوف بخصوص دخول الطعام والشراب إلى مجرى الهواء لديك (الرشف). ينطوي اختبار MBSS على تصوير مقاطع فيديو بالأشعة السينية (يُسمى ذلك "التنظير التألقي") للمريض بينما يتناول أطعمة ومشروبات متباينة القِوام. يتيح ذلك لكل من SLP و/أو OT تحديد خطر الرشف وماهية أنواع الطعام التي سيكون تناولها آمنًا.
- ***طبيب الجهاز الهضمي (GI):*** قد يجري هذا الأخصائي دراسة بلع و/أو قد يستخدم كاميرًا (أي "منظارًا باطنيًا") لتقييم الجهاز الهضمي (GI) العلوي (أي المريء والمعدة وجزء من الأمعاء الدقيقة).

كيف يتم التعامل مع تلك المشكلات؟

إن أصيب مولود مريض بـ RYR-1-RD بمشكلات تمس التغذية، فقد يقترح الفريق السريري أن:

- تُعدّل وضعية المولود
- تزيد ثخانة الحليب الصناعي أو حليب الثدي
- تستخدم واقيًا لحلمة الثدي لمساعدة المولود على التقامها
- تحصل على زجاجات وحلمات خاصة

في حالة الأطفال الأكبر سنًا، ينبغي لفريق الرعاية مراقبة تغذيتهم، والتحقق من طول الطفل ونموه. قد يساعد المعالج كذلك الأطفال على أن يستشعروا مذاق الطعام ودرجة حرارته وقوامه، بحيث لا يمنعهم الحياء من تناول الطعام. إن لم يستطع الطفل الحصول على ما يحتاج إليه من سعرات حرارية من نظامه الغذائي، فقد يوصي الطبيب بتركيب أنبوب تغذية.

لمزيد من المعلومات، يُرجى زيارة:
www.feedingtubeawareness.org/education-materials/

ينبغي أن يقيس الأطفال كذلك مستوى الكالسيوم لديك، أو لدى طفلك، وكذلك فيتامين د، مرة سنويًا تقريبًا.

- ***ارتجاع حامض المعدة:*** تتضمن أعراض ارتجاع حامض المعدة ألم الصدر و/أو المعدة (شعورًا بالحُرقة)، أو القيء/البصق، أو العدوى التنفسية المتكررة، أو الرشف. يمكن أن تساعدك الأدوية الفموية وتعديلات النظام الغذائي على التعامل مع ارتجاع حامض المعدة.
- ***الإمساك أو تأخر إفراغ المعدة:*** تأكد من تناول الشخص لكثير من السوائل. قد تفيد كذلك مليّنات البراز أو المسهّلات. قد ينصحك فريقك بشأن الوضعية التي ينبغي أن تتخذها و/أو يتخذها طفلك أثناء تناول الطعام.
- ***سيلان اللعاب:*** يمكن لضعف العضلات المحيطة بالوجه والفم أن يصعّب إغلاق الفم أو بلع اللعاب. قد يقترح فريقك الشفط للمساعدة في حالة سيلان اللعاب أو قد يقترحون العلاج بواسطة أخصائي أمراض الكلام واللغة أو المعالج المهني لمساعدة الأطفال على التحكم في سيلان اللعاب أو الحد منه أو التخلص منه.

العناية بالفم والأسنان

قد يكون بعض مرضى RYR-1-RD مصابين بتشوهات الوجه، أو قد تكون المحاذاة بين أسنانهم العلوية والسفلية غير طبيعية. ويمكن أن يؤدي ذلك إلى سوء نظافة الفم.

ينبغي للمراهقين والبالغين زيارة طبيب الأسنان بانتظام. وينبغي للوالدين تنظيف أسنان أطفالهما بالفرشاة مرتين يوميًا، فور ظهور أول الأسنان. يمكن لطبيب الأسنان المساعدة إن كان الطفل شديد الحساسية إزاء تنظيف الأسنان بالفرشاة. وينبغي للأطفال زيارة طبيب الأسنان من عمر عام. قد يحتاج الأطفال المصابون بمرض من أمراض RYR-1-RD إلى مقابلة أخصائي تقويم الأسنان لتقييم مشكلات محاذاة الأسنان.

الكلام والتواصل

لدى بعض المصابين بمرض من أمراض RYR-1-RD، قد يكون من الصعب الكلام بسبب:

- ضعف عضلات الفم (الشفتين واللسان والحنَك)
- ضعف الصوت
- مشكلات التحكم في التنفس
- وجود عيوب في بنية الفم

ولدى بعض المصابين بمرض من أمراض RYR-1-RD، فإن ضعف عضلاتهم يؤدي إلى خروج كمية أكثر مما ينبغي من الهواء عبر الأنف أثناء الكلام. ويكون لصوت تسرب الهواء عبر الأنف أثناء الكلام أثر مميّز على جودة الكلام ويُشار إلى ذلك بمصطلح "خُنّة مُفرطة". وقد يصاب غيرهم من مرضى RYR-1-RD بمشكلات تتعلق بإدغام الكلام أو بطئه (***صعوبة النطق***).

يمكن لأخصائي أمراض الكلام واللغة أن يساعد في التعامل مع تلك المشكلات. يمكن لأخصائي أمراض الكلام واللغة أن يساعدك في تعلّم كيفية التحكم في تنفسك وكيفية التحدث بوضوح. وإن كانت المشكلة أكثر شدة، فقد تُفيد أدوات تواصل أخرى، بما في ذلك ***التواصل المعزز والبديل (ACC)***. قد يُعلّمك أخصائي الكلام واللغة لغة الإشارة أو الإيماءات أو الكتابة، أو يمكن أن تستخدم جهازًا أو لوح تواصل لمساعدتك على التواصل ومساعدتك في الحفاظ على صوتك.

الفصل 8

الاعتبارات المتعلقة بالمدرسة

ألفاظ قد يستخدمها مقدم الرعاية

التكيّف: هو تغيير في الطريقة التي يتعلم بها التلاميذ المواد

FAPE: أي التعليم العام الملائم والمجاني (Free and Appropriate Public Education)

GEP: أي خطة التعليم العام (General Education Plan)

IDEA: أي قانون تعلّم الأفراد ذوي الإعاقة (The Individuals With Disabilities Education ACT)

IEP: أي برنامج التعليم الفردي (Individualized Education Programs)

LRE: أي البيئة الأقل تقييدًا (Least Restrictive Environment)

التعديل: تغيير يطرأ على ما يتعلمه التلميذ أو ما يُتوقع أن يتعلمه

SDI: أي تعليم مصمم خصيصًا (Specially Designed Instruction)

الخطة 504: مخطط مبدئي لكيفية دعم المدرسة للتلميذ المصاب بإعاقة والقضاء على العقبات التي تواجه التعليم، ويختلف ذلك عن IEP في أنه لا يقدم SDI لاستيفاء الاحتياجات التعليمية الفريدة من نوعها لدى الطفل

قانون تعلّم الأفراد ذوي الإعاقة (IDEA)

يُلزم ***قانون تعلّم الأفراد ذوي الإعاقة (IDEA)*** المدارس العامة بتقديم التعليم الخاص والخدمات المرتبطة به للتلاميذ المؤهلين. ويتضمن IDEA إلزام "العثور على الطفل (Child Find)" حيث يتعين على كل الإدارات التعليمية معرفة كل الأطفال المصابين بإعاقة معروفة أو المشتبه في إصابتهم بالإعاقة، وتحديد مكانهم وتقييم حالتهم، لتحديد حاجتهم إلى الخدمات. يغطي تكليف "العثور على الطفل (Child Find)" جميع الأطفال، أيًا كانت المدرسة التي يداومون فيها، ويشمل:

- الأطفال من الميلاد وحتى عمر 21 سنة
- الأطفال الذين يداومون في مدارس عامة أو خاصة أو أبرشية، أو أي مدرسة
- الأطفال المشردون أو الذين لا يوجد لديهم محل إقامة مستديم
- الأطفال المهاجرون
- تحت وصاية الولاية

يجب على الإدارات التعليمية تحديد كل الأطفال ذوي الإعاقة. وهم يستخدمون عادةً عملية فرز عامة للبحث عن مثل هؤلاء الأطفال. أما الأطفال الذين لم يداوموا بعد في المدرسة، فيمكن أن يحيلهم مستشفى أو طبيب، أو غير ذلك من الوكالات التي تقدم المساعدة. ويمكن للوالدين طلب المساعدة في أي وقت. غالبًا ما ترسل المدارس نداءً عامًا للعائلات ضمن المجتمع لإحضار الأطفال للخضوع لفحوص النظر والسمع والكلام واللغة وفحوص المهارات الاجتماعية والعاطفية، بمعدل مرة أو مرتين في السنة. وفور مداومة الطفل في المدرسة، فإن أدوات الفرز الشاملة، وتقارير المدرسين، وإفادات الوالدين هي ما يُعلِم المدرسة بالأطفال ذوي الإعاقة. وإن توصلت المدرسة إلى طفل معرض للخطر، فسيُستكمل مزيد من الفرز أو سيُجرى تقييم رسمي.

تتحدد الأهلية بعد تقييم نفسي وتعليمي شامل يجريه فريق متعدد التخصصات في المدرسة. يُعد الوالدان جزءًا من المراجعة. وللتأهل للتعليم الخاص، يجب أن يكون أداء الطفل في المدرسة "متأثرًا سلبًا" بالإعاقة. تجدر الإشارة إلى أن مجرد تحديد إصابة الطفل باضطراب ما، فذلك ليس سببًا لتأهله تلقائيًا لـ "إعاقة" تعليمية. يكون الطفل مؤهلاً لـ"تعليم خاص" فقط بعد أن يتوصل فريق المدرسة إلى أن الاضطراب الذي أصاب الطفل يُعيق أداءه المدرسي، و"الأداء المدرسي" له تعريف واسع النطاق لا يشمل فقط الأداء الأكاديمي (أي الدرجات)، لكنه يمتد كذلك فيشمل العلاقات الاجتماعية والتأقلم. والمهم أن الطفل دون تشخيص رسمي للاضطراب قد يظل مؤهلاً لـ"تعليم خاص" إن كان هناك قصور في "الأداء التعليمي".

يمكن لأحد الوالدين أن يطلب تقييم طفله. ولكن، يمكن أن ترفض المدرسة إن لم تكن هناك مشكلة تعليمية ظاهرة، ويجب أن توَثق المدرسة قرارها كتابةً للوالد(ة). إن نشب نزاع بين أحد الوالدين والمدرسة بخصوص الحاجة إلى التعليم الخاص، فهناك عملية رسمية لحل النزاعات يمكن لكل من المدرسة والوالد(ة) اتباعها.

حسبما يتطلب قانون IDEA، كي يتلقى الطفل التعليم الخاص، يجب أن يكون أداؤه المدرسي "متأثرًا سلبيًا" بسبب إعاقته في واحد (أو أكثر) من الـ 13 فئة التالية:

فئات الإعاقة للتعليم الخاص بموجب قانون IDEA

الفئة	التعريف
صعوبات تعلم محددة (Specific Learning Disability, SLD)	تؤثر في قدرة الطفل على القراءة أو الكتابة أو الاستماع أو الكلام أو التفكير المنطقي أو حل المسائل الرياضية. يتضمن ذلك (على سبيل المثال لا الحصر): • مهارات القراءة الأساسية • الاستيعاب السماعي • حسابات الرياضيات • حل المسائل الرياضية • التعبير الشفهي • القراءة والفهم • مهارات طلاقة القراءة • التعبير الكتابي قد تُستخدم مصطلحات أخرى بما في ذلك: عسر القراءة وعسر الحساب وعسر الكتابة.
إعاقة صحية أخرى (Other Health Impairment, OHI)	تحد من قوة الطفل أو طاقته أو انتباهه يتضمن ذلك مشكلات صحية مزمنة أو حادة (على سبيل المثال لا الحصر): • الربو • اضطراب قصور الانتباه • اضطراب قصور الانتباه وفرط الحركة • داء السكري • الصرع • حالة مرَضية في القلب • نزف الدم الوراثي (الهيموفيليا) • التسمم بالرصاص • سرطان الدم • فقر الدم المنجلي • متلازمة توريت
التوحد/اضطراب طيف التوحد	إعاقة نمائية تؤثر في التفاعل الاجتماعي والتواصل اللفظي والتواصل غير اللفظي. وتظهر المشكلات عادةً قبل الثالثة من العمر.

فئات الإعاقة للتعليم الخاص بموجب قانون IDEA (يُتبع)

الفئة	التعريف
الاضطراب العاطفي	حالة تشمل واحدة أو أكثر من الخصائص التالية على مدار فترة طويلة وبدرجة لافتة. يتضمن ذلك (على سبيل المثال لا الحصر): • العجز عن التعلّم الذي لا يمكن تفسيره بعوامل عقلية أو حسية أو صحية • العجز عن تشكيل علاقات مُرضية مع الأقران والمُدرسين والحفاظ على تلك العلاقات • السلوك غير الملائم أو المشاعر غير الملائمة في الظروف الطبيعية • المزاج العام من الحزن أو الاكتئاب • الميل إلى الشعور بأعراض بدنية أو مخاوف مرتبطة بالمدرسة أو بمشكلات شخصية
قصور الكلام أو اللغة	صعوبات الكلام أو اللغة. يتضمن ذلك (على سبيل المثال لا الحصر): • تأخر اللغة • التلعثم
القصور البصري، بما في ذلك العمى	أوجُه القصور البصري التي تؤثر في الأداء التعليمي، حتى بعد تصحيحها. يتضمن ذلك (على سبيل المثال لا الحصر): • العمى • الإبصار الجزئي
الصمم	أوجُه القصور في معالجة المعلومات اللغوية عن طريق السمع، مع التضخيم أو بدونه. يتضمن ذلك (على سبيل المثال لا الحصر): • العجز عن سماع كل الأصوات أو أغلبها، حتى في وجود سمّاعة
الصمم - العمى	كلاً من فقدان السمع والبصر الشديد في الوقت نفسه: لا تُستوفى احتياجات الطفل عن طريق البرامج المخصصة حصريًا للصُمّ أو المكفوفين.

فئات الإعاقة للتعليم الخاص بموجب قانون IDEA (يُتبع)

الفئة	التعريف
القصور العظمي* ***أكثر انطباقًا على RYR-1-RD**	قصور الوظيفة الحركية أو إحدى القدرات الحركية في الجسم. يتضمن ذلك (على سبيل المثال لا الحصر): • الاعتلالات العضلية الخِلقية (مثل RYR-1-RD) وحالات الحثل (مثل حثل دوشين) • الأمراض المكتسبة، مثل شلل الأطفال • غير ذلك: شلل الدماغ أو البتر أو ما بعد الرضح (الصدمة)
الإعاقة الذهنية	لم يعد هذا المصطلح يُشار إليه بمُسمى "التخلف العقلي". نقص لافت في الأداء العقلي العام، موجود بالتزامن مع قصور في السلوك التكيّفي، ويؤثر بشكل سلبي في الأداء التعليمي للطفل. يتضمن ذلك (على سبيل المثال لا الحصر): • متلازمة داون
إصابة رضّية في المخ (Traumatic Brain Injury, TBI)	تلف المخ الناجم عن قوة مادية خارجية (مثل الصدمة)، ويؤدي إلى إعاقة وظيفية و/أو إعاقة ذهنية و/أو قصور نفسي اجتماعي.
الإعاقات المتعددة	أكثر من حالة من المذكورة أعلاه بالتزامن بعضها مع بعض (أي في الوقت نفسه).

خاصةً في الفئات المذكورة أعلاه لما يسمى بـ "القصور الصحي الآخر" و"القصور العظمي"، فقد يتأهل الأطفال المصابون بمرض من أمراض RYR-1-RD للتعليم الخاص.

برنامج التعليم الفردي (IEP)

فور أن يتضح أن الطفل مؤهل للتعليم الخاص، فالخطوة التالية هي وضع ***برنامج تعليم فردي (IEP)***. برنامج IEP هو وثيقة قانونية مكتوبة تضمن أن يتلقى طفلك ***التعليم العام الملائم والمجاني (FAPE)*** في ***البيئة الأقل تقييدًا (LRE)***. وإن تبين أن الطفل مؤهل للتعليم الخاص (حسب تعريف IDEA)، فهو يستحق الانضمام إلى برنامج IEP خلال 30 يومًا من النتيجة المبدئية. وككل الجوانب الأخرى من التعامل مع RYR-1-RD، فإن فريق IEP يكون متعدد التخصصات. ويُعد الوالدان دومًا جزءًا من الفريق.

ممن يتألف فريق IEP؟

يجب أن يضم فريق IEP المذكورين لاحقًا:

- الوالد(ة) أو الوصي القانوني
- ممثلاً للمدرسة (مثل المدير أو نائب المدير، وما إلى ذلك)
- واحدًا أو أكثر من مدرسي التعليم العام
- واحدًا أو أكثر من مدرسي التعليم الخاص
- شخصًا يستطيع تفسير نتائج التقييم (مثل الأخصائي النفسي في المدرسة)
- الأفراد الآخرين ذوي المعرفة أو الخبرة اللازمة لمساعدة طفلك (مثل أخصائي أمراض الكلام واللغة، والمعالج الوظيفي، والمعالج الطبيعي، وممرض(ة) المدرسة، وما إلى ذلك)
- الطفل (حسب العمر)

ويمكنك دعوة أشخاص آخرين (محامين أو طبيبك أو غيرهم من الخبراء)، حسبما تراه ضروريًا.

من المهم أن يفي برنامج IEP بالاحتياجات الفردية لطفلك. ينبغي وضع برنامج IEP قبل تقديم المدرسة للخدمات وينبغي استخدامه من طرف كل مدرسي طفلك. يفرض القانون أن يجتمع فريق IEP مرة واحدة على الأقل في السنة، ولكن يمكن لأي من أفراد الفريق، بما في ذلك الوالدان، طلب عقد اجتماع في أي وقت.

ما مكوّنات برنامج IEP؟

ينبغي أن يتعامل برنامج IEP مع كل المجالات المطلوبة لمساعدة الطفل على النجاح، بما في ذلك استخدام الخدمات ذات الصلة (مثل المشورة ودعم التربية والمواصلات، وما إلى ذلك) للطفل لاستيفاء أهدافه التعليمية. يجب أن يناقش برنامج IEP ما يلي:

1. إفادة متعلقة بمستوى الإنجاز الأكاديمي الحالي للطفل والأداء الوظيفي. المسائل التي ينبغي مراعاتها:

   أ. كيف تؤثر إعاقة الطفل في انخراطه في منهج التعليم العام؟

   ب. يجب أن تتضمن عبارة "المستويات الحالية" للطفل ما يلي:

      أولاً. كيف يؤدي الطفل في المدرسة حاليًا؟

      ثانيًا. كيف تؤثر الإعاقة في أدائه في فصله؟

ما مكوّنات برنامج IEP؟ (يُتبع)

2. إفادة بالأهداف السنوية القابلة للقياس:

أ. فور تحديد احتياجات الطفل، يعمل فريق IEP على وضع أهداف أكاديمية ووظيفية ملائمة للتعامل مع تلك الاحتياجات. تصف الأهداف السنوية ما يُتوقع من الطفل القيام به أو تعلّمه خلال فترة 12 شهرًا.

أولاً. المؤشرات أو الأهداف قصيرة الأمد:

1. ضرورية فقط للتلاميذ الذين يخضعون لتقييم بديل يتفق مع معايير إنجاز بديلة.
2. تُستخدم إن كانت للتلميذ أهداف أكاديمية محددة بسبب انخفاض أدائه عن مستوى صفه.

3. وصف كيفية قياس مدى تقدم الطفل على مسيرة تحقيق أهدافه السنوية ومتى سيتم قياسه.

4. إفادة التعليم الخاص والخدمات المرتبطة به التي ستقدّم للطفل:

أ. قياس التقدم والإفادة به في تقارير

أولاً. يجب أن يحتوي برنامج IEP على وصف للكيفية التي سيُقاس بها مدى التقدم ومتى سيتلقى الوالدان التقارير بخصوص ذلك:

1. من سيجمع البيانات؟
2. وكيف ستُجمع؟
3. وكم سيكون معدل تكرار جمعها؟
4. كيف سيجري تعميم البيانات على فريق IEP، بما في ذلك الوالدان؟

ب. الخدمات ذات الصلة:

أولاً. المجالات التي قد يحتاج فيها التلميذ إلى مساعدة إضافية:

1. أمراض الكلام واللغة (SLP).
2. العلاج الوظيفي (Occupational Therapy, OT).
3. العلاج الطبيعي (PT).
4. خدمات المشورة.
5. المشورة المهنية

5. تعديلات البرنامج أو سُبل الدعم التي ينبغي أن يستخدمها العاملون في المدرسة لتمكين الطفل من التقدم في مسيرة تحقيق الأهداف السنوية، بما في ذلك أشياء مثل المشاركة في أنشطةخارج المنهج وأنشطة غير أكاديمية.

6. شرح إلى أي مدى لن يشارك الطفل مع أقرانه من غير ذوي الإعاقة.

ما مكوّنات برنامج IEP؟ (يُتبع)

7. إفادة بالتكييفات الفردية اللازمة لقياس الأداء الأكاديمي والوظيفي ضمن التقييمات على نطاق الولاية وعلى نطاق المقاطعة.
8. أسئلة إضافية ينبغي النظر فيها: ما التاريخ المتوقع لبدء الخدمات؟ أين ستُجرى تلك الخدمات؟ كم ستكون مدة "الجلسة" الواحدة؟

كيف تُدوّن هدفًا سنويًا؟

ينبغي أن تكون أهداف برنامج IEP كالتالي:

1. محددة:
   أ. تستهدف مجالات الأداء الأكاديمي والوظيفي.
   ب. تتضمن وصفًا واضحًا للمعرفة والمهارات.
2. قابلة للقياس:
   أ. يعني ذلك أنك تستطيع إحصاءها أو ملاحظتها.
   ب. تتيح للوالدين والمدرسين معرفة مدى التقدم الذي تحقق منذ القياس الأخير.
3. تستخدم ألفاظًا إجرائية:
   أ. استخدام عبارات مثل "سيستطيع الطفل القيام بـ..."
   ب. تحتوي أهداف برنامج IEP على 3 مكوّنات:
      أولاً. اتجاه السلوك (الزيادة أو النقصان أو البقاء على حاله).
      ثانيًا. مجال الحاجة (القراءة أو الدراسات الاجتماعية أو الانتقال أو التواصل، وما إلى ذلك).
      ثالثًا. مستوى الإنجاز (إلى مستوى العمر، دون مساعدة).
4. واقعية:
   أ. تتعامل مع الاحتياجات الفريدة لدى التلميذ التي تنتج عن إعاقته وليس حسب مناهج المقاطعة/الولاية أو غير ذلك من المعايير.
5. محددة الوقت:
   أ. ما الذي يحتاج الطفل إلى معرفته ويكون قادرًا على القيام به بعد سنة واحدة من التعليم الخاص؟
   ب. يتيح لك تحديد الوقت المراقبة على فترات منتظمة:
      أولاً. كل شهر، وكل ربع سنة، وكل فصل دراسي، وكل سنة دراسية.

سيحتاج الأطفال في المدرسة الثانوية إلى خطط لمساعدتهم على الانتقال بنجاح من المدرسة الثانوية إلى الحياة العملية بعد المدرسة الثانوية. ينبغي أن يبدأ هذا التخطيط عندما يبلغ عمر الطفل 14 سنة. يتطلب برنامج IEP ما يُدعى "خطة انتقالية" عندما يبلغ عمر الطفل 16 سنة. وينبغي للخطة الانتقالية أن تناقش كل مجالات الاحتياجات بعد المدرسة الثانوية، بما في ذلك الكيفية التي سيخضع بها الطفل لاختبار القدرة الدراسية (Scholastic Assessment Test, SAT)، أو اختبار القبول في الكليات الأمريكية (American College Testing, ACT)، أو غير ذلك من الاختبارات القياسية على مستوى الالتحاق بالجامعة.

عندما يتطلب طفل برنامج IEP، فإن فريق المدرسة يقر بأن الطفل في حاجة إلى ***تعليم مصمم خصيصًا (SDI)*** للاستفادة من بيئته التعليمية. تقدَّم تعليمات SDI عادةً بواسطة مدرسي التعليم الخاص (يمكن تقديمها كذلك من طرف مقدم خدمة ذي صلة). ولكن لاستيفاء التكليف بتقديم الخدمات في LRE، يُرجح أن تصادف العائلات:

1. نطاقًا من الخطط التعليمية من التعليم المشترك (أي التعليم العام والتعليم الخاص بعضهما مع بعض)
2. خدمات داخل الفصل الدراسي (يحضر مدرسو التعليم الخاص إلى غرفة التعليم العام لمساعدة أطفال محددين)
3. يغادر الطفل غرفة الفصل الدراسي العام للفترات الزمنية التالية يوميًا:
   أ. التجوال: 20% أو أقل من الوقت
   ب. التكميل: بين 20%-80% من الوقت
   ج. الدوام الكامل: 80% أو أكثر من الوقت

التكيُّفات والتعديلات

وبالإضافة إلى ذلك، ستتعامل المدرسة مع الحاجة إلى ***التكيُّفات*** و***التعديلات***.

عندما يتلقى الطفل ***تكيُّفًا***، فإن طريقة تعليمه تتغير. تتضمن أمثلة التكيُّفات ما يلي:

- قد يخضع طفلك للاختبارات في غرفة هادئة
- ينبغي أن يراجع المدرسون طفلك من آن إلى آخر عند تعليم المفاهيم الرئيسية
- تغييرات في كيفية عرض الدرس
- خدمات لمساعدة الطفل على بناء مهارات محددة
- الدعم فيما يتعلق بالتحديات العاطفية أو الاجتماعية

التكيُّفات والتعديلات (يُتبع)

على النقيض من ذلك، فإن ***التعديل*** يغير ما يتم تعليمه أو ما يُتوقع من الطفل تعلّمه. تتضمن أمثلة التعديلات ما يلي:

- تقليل إجمالي عدد أسئلة الرياضيات أو كلمات الهجاء
- تغيير إيقاع تقديم المنهج
- التدريس حسب مستوى قدرات الطفل، لا مستوى صفه

للمزيد من المعلومات، يُرجى الانتقال إلى:
www.understood.org/en/learning-thinking-differences/treatments-approaches/educational-strategies/the-difference-between-accommodations-and-modifications

يمكن استخدام الكل في برنامج IEP.

ويقدم التأهل للتعليم الخاص كذلك للعائلات *تدابيرَ احتياطية إجرائية والحقوق في الإجراءات القانونية الواجبة*. وتكون التدابير الاحتياطية الإجرائية مصممة لضمان أن يتلقى الأطفال وأسرهم التعليم العام الملائم والمجاني (FAPE) وأن يكونوا في حماية من التمييز. تقدم تلك التدابير الاحتياطية كذلك خيارات عديدة لتسوية النزاعات بين المدارس والأسر. تضمن الحقوق في الإجراءات القانونية الواجبة أن يكون للشخص الحق في التطبيق العادل للقانون. وهي تُستخدم للمساعدة في تسهيل اتخاذ القرارات على نحو ملائم وتسهيل الخدمات للأطفال ذوي الإعاقة.

ما الخطة 504؟

يهدف البند 504 من قانون إعادة التأهيل لعام 1973 إلى مساعدة الوالدين والمدارس في العمل معًا على تصميم خطة تعليمية لمساعدة الأطفال ذوي الإعاقات. ***توجّه الخطة 504*** الطريقة التي ينبغي أن يدعم بها المدرسون التلميذ في الفصل. لكل من الخطة 504 وبرنامج IEP الهدف نفسه، وهو التأكد من أن الطفل ذا الإعاقة يستطيع المشاركة في المدرسة. ويضمن كل منهم FAPE. ولكن الخطط 504 تختلف عن برنامج IEP في أنها لا تقدم تعليمات SDI للوفاء بالاحتياجات التعليمية الفريدة للطفل.

لا توجد قواعد ثابتة لما ينبغي أن تكون عليه الخطط 504. في العادة، يتعلم طفلك في فصل للتعليم العام، ويتلقى الخدمات والتكيُّفات والمساعدات التعليمية. وفي حالات نادرة، قد تتضمن الخطة 504 **تعديلات**.

تختلف عملية التوصل إلى خطة 504 باختلاف الإدارات التعليمية. في بعض الحالات، يطلب الوالدان الخطة 504 عن طريق منسق الإدارة التعليمية. وفي حالات أخرى، تقدمها المدارس. بل إن المدارس قد تقدم واحدة للأطفال غير المؤهلين للتعليم الخاص، ولكنهم في حاجة إلى أنواع أخرى من الدعم العام. التقييمات الرسمية ليست ضرورية للخطة 504.

فور طلب الخطة 504 أو تقديمها، تعقد المدرسة اجتماعًا لتحديد نوع الدعم الذي يحتاجه طفلك. تُشرك أغلب المدارس الوالدين في وضع الخطة، ولكنها ليست مطالَبة بالقيام بذلك. وبموجب قانون إعادة التأهيل لعام 1973، يكون للعائلات الحق في تلقي إشعار عندما يتحدد أن طفلهم مصاب بإعاقة. وللوالدين الحق كذلك في مراجعة سجلات الطفل. ويمكن للوالدين كذلك الاعتراض إن واجهتهم مشكلة مع إجراءات الخطة 504.

ما خطة التعليم العام؟

يضع الوالدان وموظفو المدرسة ***خطة التعليم العام (GEP)***. وبالنسبة إلى برنامج IEP والخطة 504، فإن GEP هي الأكثر بعدًا عن الرسميات. وغالبًا، يكون هناك اتفاق بين المدرس والمدير والأسرة. ومن ضمن فوائد خطة GEP أنه يمكن البدء فيها مباشرةً، بناءً على احتياجات طفلك. قد تُطور هذا النوع من الخطط بينما لا تزال تضع برنامج IEP أو الخطة 504. يُعد "بروتوكول الارتجاج" مثالاً على GEP، وهو يتيح للمدرسين أن يعرفوا فورًا ما عليهم القيام به لدعم تعلّم الطفل.

مناصرة طفلك

باعتبارك الوالد(ة) أو الوصي، فأنت المناصر الطبيعي لطفلك. وأنت المدرس الأول لطفلك. وأنت المسؤول عن رفاهية طفلك. وأنت من يرعى مصالح طفلك مخلصًا وتعرف طفلك أكثر من أي شخص آخر. ولك سلطة التأثير في القرارات المتعلقة بتعليم طفلك.

وباعتبارك مناصرًا لطفلك، تكون لك عدة أهداف:

- التأكد من أن المدرسة تقدم خطة FAPE
- تحديد أنواع خطط الدعم اللازمة للوفاء باحتياجات طفلك الفريدة
- بناء علاقة صحية مع المدرسة

إليك بعض ما يمكن أن تفكر فيه:

- ما نوع الأهداف طويلة الأمد التي تريدها لطفلك؟
- ما مواطن القوة لدى طفلك؟
- ما الذي يحتاج طفلك إلى تعلّمه للوفاء بتلك الأهداف؟
- ما نوع الخدمات وسُبل الدعم التي يحتاجها طفلك؟

ما الذي يمكنني القيام به باعتباري مناصرًا لطفلي؟

- جمع الحقائق والمعلومات، وتنظيم الوثائق. سيساعد ذلك إن دخلت في منازعات مع المدرسة.
- حفظ السجلات المكتوبة، فالوثائق هي مفتاح النجاح.
- طرح الأسئلة، والإنصات بعناية إلى الإجابات.
- التعرف على المشكلات، والنظر فيها من جميع الزوايا.
- اقتراح الحلول.
- التعرف على إدارتك التعليمية المحلية. ما الخدمات التي يجيدونها؟ ما سُمعتهم فيما يتعلق بتقديم الخدمة؟
- اعرف حقوقك.
- عليك أن تفهم أن القوانين تتطلب أن يتلقى طفلك تعليمًا "ملائمًا". لا يعني ذلك "التعليم الأفضل على الإطلاق" ولا "التعليم الذي يُعظم من إمكانيات طفلك".
- عليك أن تفهم الإجراءات التي تحتاجها لحماية حقوقك وحقوق طفلك.

المصدر: Wright P. Advocating for your child—getting started. تم الوصول إليه في 2/19/20 على **www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm**

هل تتوفر المساعدة؟

لست مضطرًا إلى القيام بذلك بمفردك، فهناك أشخاص وموارد لمساعدتك.

- يستخدم المناصرون المساعدون للمحامين معرفتهم وخبراتهم لمساعدة الوالدين على حل ما يواجههم من مشكلات مع المدارس.
- يقوم مناصرون تعليميون بتقييم الأطفال ذوي الإعاقة. ويقدمون توصيات بخصوص الخدمات والدعم وبرامج التعليم الخاص.
- ويرى العديد من المدرسين ومقدمي التعليم الخاص أنفسهم بمثابة مناصرين. لكن ما يمكنهم القيام به قد يكون محدودًا؛ لأنهم موظفون في الإدارة التعليمية.
- تحدَّث إلى أكبر عدد ممكن من الأشخاص ذوي الصلة. يوجد معالج نفسي للمدرسة في كل مدرسة. يمكنك أن تطلب منه المساعدة إن كنت في حاجة إلى ذلك.

قد تدعم ولايتك أو منطقتك الخطوط الساخنة والوسطاء لمساعدتك في الحصول على ما يحتاج إليه طفلك من خدمات. تتضمن الموارد الأخرى المجانية مناصري التعليم الخاص في المدرسة، والمناصرة عبر الإنترنت، ومنظمات أولياء الأمور. وعند اللزوم، يمكن لمكاتب المحاماة المحلية ومجموعات المناصرة المساعدة كذلك، ولكن تلك الخدمات غالبًا ما تكون مدفوعة.

الموارد

Wrightslaw/Self Advocacy: **www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm**

Wrightslaw/Five Mistakes Parents Make (And How to Learn From Them): **www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm**

Understood.org: **www.understood.org**

Overseas Schools Offering Support to Children with Special Needs 2017-2018: **www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf**

Protecting Students with Disabilties: **www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html**

نصائح للتحدث إلى الطبيب

- دوّن قائمة بما لديك من أسئلة ومخاوف قبل موعدك. اسأل المدرسة إن كانت لديهم أسئلة يمكن أن تطرحها نيابة عنهم.
- اطرح الأسئلة للتأكد من أنك تفهم التشخيص والعلاج.
- اسأل عن الأعراض، وما قد تبدو عليه، وكيف يمكن أن تتغير.
- اطرح أسئلة عن قدرات طفلك والقيود التي تواجهه.
- اسأل عن كيفية وصولك إلى السجلات الطبية ومتابعة خطط العلاج والأدوية والوثائق التي يمكن أن تقدمها إلى المدرسة.
- اسأل عن معلومات الاتصال بالطبيب والطريقة المثلى للتواصل معه تحسبًا لحاجة المدرسة إلى مزيد من المعلومات.
- اسأل إن كانت عيادة الطبيب لديها مسؤول اتصال بالمدرسة.

- دوّن ملاحظات أو اطلب من أحد أفراد الأسرة أو الأصدقاء تدوين ملاحظات.
- تأكد من تقديم طلبات مكتوبة من طبيبك إلى طاقم العمل في المدرسة. فتلك طريقة رائعة لجذب الانتباه إلى الدعم الطبي المطلوب.

يتم التعليم في المدارس عن طريق فريق يضم الوالدين والتلاميذ. عند التحدث إلى المدرسة، اعمل على الوصول إلى إجماع لدى فريقك لتحقيق النتائج المرجوّة.

نصائح للتحدث إلى المدرسة

- تذكّر، أنت الخبير بمواطن القوة لدى طفلك واحتياجاته
- إن أمكن، فاجتمع مع المدرسين والمساعدين والمعلمين المساعدين الذين سيعملون مع طفلك، قبل بدء العام الدراسي
- اشرح كيف يؤثر مرض RYR-1-RD في طفلك - قدّم نشرة تفصيلية تضم المعلومات المتعلقة بالكيفية التي يؤثر بها RYR-1-RD في طفلك والاحتياجات الخاصة لطفلك
- قدم لهم توصيات بخصوص الكيفية التي يمكن أن يكونوا داعمين عن طريقها
- اسمح لطاقم العمل في المدرسة بطرح الأسئلة
- حدد مواعيدَ منتظمة للتواصل أو الاتصال أثناء العام الدراسي
- وافق على الطريقة المفضلة للتواصل (البريد الإلكتروني أو الرسائل النصية أو الاجتماعات وجهًا لوجه، وما إلى ذلك)
- وافق على معدل التواصل المطلوب
- تابع تقدم طفلك
- أبلغ المدرسين بأحدث التطورات أولاً بأول
- كن مستعدًا للت؛دث عن إمكانيات طفلك وما يواجهه من قيود
- اشرح ماهية التحديات المتوقعة، وناقشوا معًا كيف يمكن أن تسبب مشكلات في الفصل أو في الحصص المتخصصة، كصالة الألعاب الرياضية أو الفنون أو الموسيقى
- ناقش أي أدوية سيحتاج طفلك إلى تلقيها في المدرسة
- قدم للمدرس موجزًا مختصرًا لسجلات طفلك الصحية
- أخبر المدرس بمرات الغياب المتوقعة للتعامل مع الأعراض أو الذهاب إلى مواعيد الطبيب
- سجل كتابةً أسماء الأشخاص الذين يمكنهم مشاركة المعلومات معهم

اعتبارات خاصة للأطفال المصابين بمرض من أمراض RYR-1-RD

تحتاج المدارس إلى التعرف على مظاهر RYR-1-RD المعيّنة لدى طفلك. قد يتضمن ذلك تخصيص فترة أطول للراحة بسبب الإرهاق المستديم. نظرًا إلى أن بعض الأطفال يصابون بعدم تحمل الحرارة، قد يكونون في حاجة إلى ترتيبات لمراقبة درجة حرارة الفصل ولضمان أن تكون ملائمة. وقد يتطلب غيرهم من الأطفال دعمًا وجهًا لوجه من مدرسين مساعدين. تتضمن بعض الأنشطة التي يمكن النظر فيها:

في الفصل

- التخطيط لكيفية جلوس طفلك على الأرض وكيفية نهوضه مرة أخرى.
- التخطيط لخيارات جلوس بديلة وجدول زمني لتحميل الوزن بالتبادل إن كان طفلك يستخدم كرسيًا متحركًا.
- دمج معدات متخصصة في الفصل (مثل جهاز مساعد على الوقوف، وجهاز للتدريب على المشي وغير ذلك من الأجهزة المساعدة).
- مراجعة العقبات المتوقعة في كل فصل. النظر في مكان صناديق المتعلقات أو الخزائن، وخطاطيف المعاطف وحقائب الظهر، ومكاتب الفصل، والطاولات والكراسي، وسلال القمامة، وما إلى ذلك. النظر في كل المساحات المشتركة والمستلزمات المشتركة بما في ذلك السماعات، وبرّايات الأقلام الرصاص وكتب الفصل، وصندوق البريد، ومخططات السلوك، ومستلزمات المدرسة، وما إلى ذلك.
- وجود مجموعتين من الكتب، واحدة للفصل وأخرى للمنزل، فذلك سيعفي طفلك من التنقل بحقيبة ظهر ثقيلة.

الحمّام

- التأكد من ملاءمة الحمامات لاحتياجات طفلك. فكر في المرحاض والحوض والصابون، وموزع مناديل الحمام، وكذلك في نوع الأدوات التي قد يحتاجها طفلك لاستخدام الحمام (مثل مقعد مرحاض معيّن أو زلّاقة أو حيّز أكبر في الحمام، وما إلى ذلك).

الحافلات

- التفكير في الكيفية التي سيصعد بها طفلك إلى الحافلة وينزل منها - هل يمكنه التعامل مع الدرَج بأمان، أم سيكون في حاجة إلى استخدام رافعة؟
- تحديد ما إذا كان في حاجة إلى وجود موظف إضافي ليرافقه على متن الحافلة.
- إن كان الطفل يستخدم كرسيًا متحركًا، فينبغي التحقق لضمان دراية الموظف بكيفية تثبيت الكراسي المتحركة بشكل صحيح.
- التخطيط لرحلات الفصل.

المقاصف

- ضمان وجود مقعد يسهل لطفلك الوصول إليه مع فصله.
- ضمان سهولة وصول طفلك إلى الطوابير والطعام والصرّاف.
- ضمان سهولة الوصول إلى كل المداخل (كالفصل والمقصف والاستراحة).

القاعات

- التفكير في مكان جلوس فصل طفلك أثناء التجمعات التشجيعية.
- تحديد ما إذا كان يمكن لطفلك استخدام سلالم المدرجات.
- الاستعداد لأي مناسبة تتطلب الجلوس على الأرض. هل يستطيع طفلك النهوض من فوق الأرض وحده أم سيكون في حاجة إلى المساعدة؟ وإن كان الأمر كذلك، فمن سيقدم تلك المساعدة؟

الأمان

تدريبات السلامة المدرسية (تحسبًا لحريق أو إعصار أو إخلاء، والوصول إلى المأوى المتعارف عليه):

- مناقشة خطة الإخلاء من كل نقطة في المدرسة. التأكد من ملاءمتها للكرسي المتحرك عند اللزوم.
- التخطيط لكيفية إجراء التدريبات، بما في ذلك من سيساعد طفلك.

الأروقة

- التخطيط لوصول طفلك إلى المنحدرات والدرابزين.
- التخطيط لمدى قُرب طفلك من خزانته.
- جعل طفلك يستخدم المصعد بدلاً من الدرَج.
- تحديد ما إذا كان طفلك في حاجة إلى فترة أطول لعبور الرواق.

التعديلات المحتملة

قد تحتاج المدرسة كذلك إلى تعديل عدد الحصص الدراسية ووقتها للحد من أعباء طفلك. مثلاً، قد يحتاج طفلك إلى تعديلات للمشاركة في حصة صالة الألعاب الرياضية أو التربية الرياضية (Physical Education, PE). قد يحتاج طفلك كذلك إلى الحضور بدوام مرن، حيث يتلقى كلاً من التعليم العام والتعليم المنزلي. يمكن لذلك أن يضمن استمرار تلقي طفلك للتعليم حتى في حالة عجزه عن المداومة في الحضور إلى المدرسة.

الصحة النفسية والاجتماعية

قد تكون للأطفال المصابين بمرض من أمراض RYR-1-RD كذلك احتياجات نفسية واجتماعية بينما يتعاملون مع المرض في المدرسة وفي المواقف الاجتماعية الأخرى. لذلك، فأنت في حاجة إلى التخطيط للتعامل مع التوتر/القلق. تحدَّث إلى طفلك بخصوص أفكاره ومشاعره إزاء RYR-1-RD. يمكنك كذلك التحدث إلى طفلك عن طرق إجابة أسئلة التلاميذ الآخرين.

شجع الأطفال على:

- تتبع أعراضهم بأنفسهم.
- التعبير عن احتياجاتهم أثناء وجودهم داخل الفصل
- الاعتناء بأنفسهم
- التعامل مع الإرهاق أو الإنهاك المزمن

يمكن لموارد المناصرة المذكورة أعلاه أن تفيد فيما يتعلق بالاحتياجات النفسية والاجتماعية كذلك.

الموارد

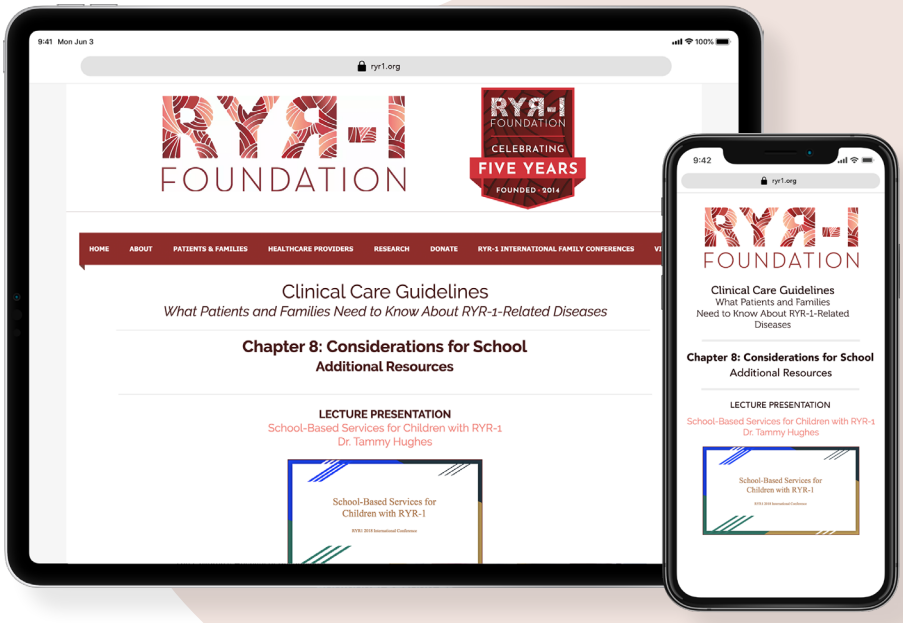
Wrightslaw/Self Advocacy: **www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm**

Wrightslaw/Five Mistakes Parents Make (And How to Learn From Them): **www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm**

Understood.org: **www.understood.org**

Overseas Schools Offering Support to Children with Special Needs 2017-2018: **www.state.gov/wp-content/uploads/**2019/08/2017**-Special-Needs-List.pdf**

Protecting Students with Disabilties: **www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/**504**faq.html**



للموارد الإضافية، يُرجى النقر على الصورة أعلاه، أو التفضّل بزيارة:
www.ryr1.org/ccg-school

الفصل 9

النشاط البدني والعلاج الطبيعي (PT)

النشاط البدني مهم للحفاظ على نشاطك واستقلاليتك. يوصي **بيان متفق عليه** بشأن الاعتلالات العضلية الخِلقية بممارسة التمارين الهوائية المنتظمة، إن أمكن، بمعدل مرتين أو ثلاث مرات كل أسبوع. وفي ظروف معينة، يمكن أن تكون التمارين الهوائية مفيدة للمصابين باعتلالات عضلية خِلقية. ويمكن أن تحسن من لياقتهم البدنية. **ويمكن الوصول إلى هذا البيان المتفق عليه أدناه:**

Published in final edited form as:
J Child Neurol. 2012 March ; 27(3): 363–382. doi:10.1177/0883073812436605.

Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Myopathies

Ching H. Wang, MD, PhD[1], James J. Dowling, MD, PhD[2], Kathryn North, MD, FRACP[3], Mary K. Schroth, MD[4], Thomas Sejersen, MD, PhD[5], Frederic Shapiro, MD[6], Jonathan Bellini, BS[1], Hali Weiss, MD[1], Marc Guillet, PT[7], Kimberly Amburgey, MS[2], Susan Apkon, MD[8], Enrico Bertini, MD[9], Carsten Bonnemann, MD[10], Nigel Clarke, FRACP, PhD[3], Anne M. Connolly, MD[11], Brigitte Estournet-Mathiaud, MD[12], Dominic Fitzgerald, MD[3], Julaine M. Florence, DPT[11], Richard Gee, PT, MS[1], Juliana Gurgel-Giannetti, MD, PhD[13], Allan M. Glanzman, PT, DPT, PCS[14], Brittany Hofmeister, RD[1], Heinz Jungbluth, MD[15], Anastassios C. Koumbourlis, MD, MPH[16], Nigel G. Laing, PhD[17], Marion Main, MA, MCSP[18], Leslie A. Morrison, MD[19], Craig Munns, MD[3], Kristy Rose, PT[3], Pamela M. Schuler, MD[20], Caroline Sewry, PhD[18], Kari Storhaug, DDS, PhD[21], Mariz Vainzof, PhD[22], and Nanci Yuan, MD[1]

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234865/pdf/nihms831819.pdf

إليك بعض الأمور التي ينبغي أن تتذكرها:

- تجنب الرياضات عنيفة الوطأة. تتضمن التمارين الهوائية خفيفة الوطأة: المشي أو السباحة أو الرقص أو ركوب الدراجة. وفي حالة التمارين الهوائية، تتضمن العوامل التي ينبغي مراقبتها ما يلي: معدل نبض القلب، ودرجة الإجهاد، ومدة التدريب، ومعدل تكرار مرات التدريب.
- وليكن ذلك ممتعًا! جربوا ألعاب الواقع الافتراضي التي تتضمن الحركة من مكان إلى آخر (مثل Nintendo Wii وXbox وPlayStation، وما إلى ذلك). أدرج الأنشطة الترفيهية ضمن خطة التمرين الخاصة بك.
- إن لم يكن في الإمكان ممارسة التمارين دون الشعور بالتعب سريعًا، ففكر في تغيير نوع النشاط الذي تقوم به.
- يختلف كل شخص عن غيره، والتمارين التي تناسب شخصًا آخر مصابًا بمرض RYR-1-RD قد لا تكون مفيدة لك أو لطفلك. وقد تجد ضرر تمارين بعينها أكثر من نفعها. قد يدعمك المعالج الطبيعي في العثور على وسائل لممارسة التمارين بالمستو ى الملائم. وكالعادة، ستحتاج إلى استشارة الطبيب قبل بدء أي نظام تمارين.

النشاط البدني مهم، حتى في حالات الاعتلال العضلي الشديد. وهناك عدة طرق لتداوم على النشاط:

- إطارات الوقوف
- المساعدة فيما يتعلق بالمشي
- الكراسي المتحركة
- سنادات الذراع
- الأدوات المساعدة للاستحمام
- أدوات الوصول إلى ما ليس في متناولك كلاب الخدمة

تجنب الراحة في السرير لفترات طويلة. وإن كنت في حاجة إلى الراحة في السرير، فقد تكون تمارين المقاومة مع الاهتزاز مفيدة للحفاظ على العضلات. تسبب تمارين المقاومة انقباض العضلات ضد مقاومة خارجية. وإليك بعض الأمثلة على المقاومة الخارجية:

- الأربطة المطاطة
- الأوزان
- وزن جسمك نفسه

الأمان والسقوط

قد تحتاج إلى إجراء تعديلات في المنزل أو المدرسة أو العمل للوقاية من السقوط. تتضمن التعديلات ما يلي:

- المنحدرات
- الدرابزين
- كراسي الاستحمام
- منزلقات الدرَج
- الرافعات أو المصاعد
- قضبانًا للاستناد إليها على مقربة من المرحاض وفي الدش/حوض الاستحمام
- مداخل وأروقة ومقابض ومفاتيح إضاءة ملائمة للكرسي المتحرك

قد يكون التعامل مع التقفعات وخلع الورك معقدًا. تتوقف قرارات معالجتها على ما تعانيه من محدوديات، وعلى أهدافك، وما تعانيه من مشكلات طبية أخرى.

يتوقف التعامل مع الجنف وغيره من تشوهات العمود الفقري على عوامل واسعة النطاق (**يُرجى مراجعة الفصل 6، بعنوان "العظام والمفاصل/طب العظام"**).

وبالإضافة إلى تلك التعديلات، فإن المصابين بمرض من أمراض RYR-1-RD ينبغي أن يكونوا على وعي كبير بمخاطر التعثر (مثل السجاجيد الملقاة وعتبة الباب والأثاث والحيوانات الأليفة، وما إلى ذلك). للحد من مخاطر السقوط، ينبغي التخلص من مخاطر التعثر و/أو تجنبها.

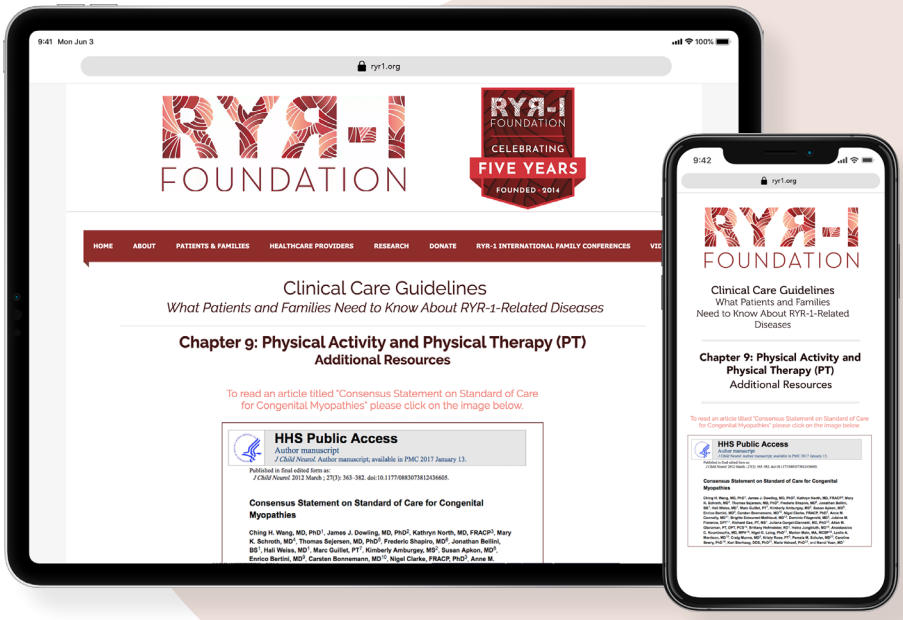
للحد من مخاطر الإصابة بكسور في حالات السقوط، من المهم أن تكون عظامك قوية وسليمة. إن ظننت أنك قد تكون معرضًا لخطر العظام الهشة (مثلاً في حالة نقص العظم/هشاشة العظام)، فيمكنك مناقشة خيارات العلاج المحتملة مع الطبيب.

العلاج الطبيعي (PT)

يمثل العلاج الطبيعي جزءًا هامًا من التعامل مع RYR-1-RD. فهو يمكن أن:

- يساعد على الوقاية من التقفعات
- يتعامل مع الألم والإرهاق ومشكلات التحمل
- يحسِّن الحركة الوظيفية (مثل التنقل والسير والتعامل مع الدرَج)
- يزيد تحمل القلب والأوعية الدموية والعضلات
- يبطئ تقدم المرض
- يساعدك على الحركة بعد عملية جراحية في العظام
- يساعدك على استخدام الأدوات المساعدة على الحركة بطريقة صحيحة

لا توجد إرشادات توجيهية قياسية بشأن العلاج الطبيعي في حالة أمراض RYR-1-RD. سيتعين على الطبيب والمعالج الطبيعي وضع الخطة الأنسب لك.



للموارد الإضافية، يُرجى النقر على الصورة أعلاه، أو التفضّل بزيارة:
www.ryr1.org/ccg-pt

الفصل 10

هل يوجد علاج لأمراض RYR-1-RD؟

كلمات قد يستخدمها الطبيب

التجربة السريرية: التجارب السريرية هي دراسات بحثية يخضع لها الناس بهدف تقييم تدخل طبي أو جراحي أو سلوكي. وهي بمثابة الطريقة الأساسية التي يحدد بها الباحثون إن كان علاج جديد، مثل دواء أو نظام غذائي أو جهاز طبي جديد (كمنظم نبض القلب) يتمتع ***بالأمان*** و***الفاعلية*** عندما يستخدمه المرضى.

الفاعلية: أي قدرة التدخل (كالدواء أو الجهاز الطبي، وما إلى ذلك) على أن يؤدي الغرض المقصود.

خارج الكائن الحي (Ex vivo): تُجرى التجربة في المختبر باستخدام خلايا أو مواد أخرى لم تخضع لتعديل كبير.

العلاج الجيني: تقنية تجريبية تستخدم الجينات لمعالجة مرض ما أو الوقاية منه. وفي المستقبل، قد تتيح تلك التقنية للأطباء معالجة اضطراب ما عن طريق زرع جين في خلايا المريض بدلاً من استخدام الأدوية أو الجراحة.

في المختبر (In vitro): تُجرى التجربة في المختبر باستخدام خلايا أو مواد أخرى جرى تعديلها.

داخل الكائن الحي (In vivo): تُجرى التجربة داخل الكائن الحي (مثل حيوانات التجارب أو البشر).

النيوكليوتيدات: وحدات بناء الـ DNA، وتشمل: الأدينين (A) والسيتوزين (C) والجوانين (G) والثايمين (T).

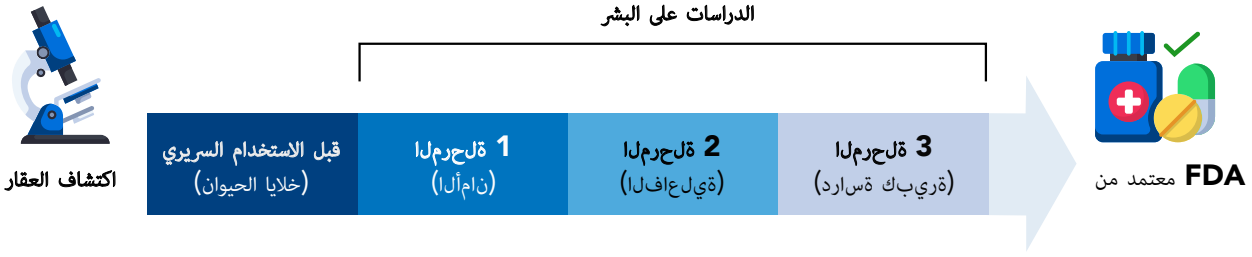
الأمان: تتضمن المخاطر المرتبطة بالتدخل التجريبي (مثل الدواء أو الجهاز الطبي، وما إلى ذلك) الآثار الجانبية والضرر المحتمل.

القابلية للتحمل: الدرجة التي قد يتقبل بها المرضى الآثار الجانبية جراء تدخل ما (مثل الدوخة الناجمة عن دواء ما).
الناقل: هو جزيء ناقل يستخدم لتوصيل جين بغرض العلاج الجيني (قد يكون فيروسًا مثلاً).

لا توجد حاليًا علاجات معتمَدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) خصيصًا لعلاج أمراض RYR-1-RD. ولكن العلماء يكدّون في دراسة العديد من الأساليب المحتملة لمعالجة أمراض RYR-1-RD. إن تطوير علاجات لأي مرض، بما في ذلك أمراض RYR-1-RD، عملية معقدة تستغرق عادةً سنوات وسنوات، وتتكلف ملايين الدولارات. يصف الجدول أدناه العملية القياسية لتطوير العقاقير.

تطوير عقار سريري

فور اكتشاف عقاقير محتملة، فإنها تمر بعدة خطوات قبل إمكانية اعتمادها من طرف FDA للاستخدام الروتيني لدى البشر.



في مرحلة ما قبل الاستخدام السريري، يختبر الباحثون العقاقير ***في المختبر*** (في طبق اختبار) و***داخل الكائن الحي*** (في نماذج حيوانية) بدلاً من البشر. وفي حالة الدراسات *في المختبر*، يمكن للباحثين اختبار ما إذا كان العقار له تأثير في الخلايا العضلية لمرضى RYR-1-RD. يمكنهم كذلك اختبار العقاقير على الخلايا التي تم تعديلها باستخدام طفرات مرض *RYR1*. وفي حالة الدراسات *داخل الكائن الحي*، يختبر الباحثون ما إذا كان الدواء فعالاً لدى الحيوانات المصابة بأمراض RYR-1-RD أو بحالات مشابهة لهذه الأمراض. وفي أغلب الحالات، تم تعديل تلك النماذج لتحمل طفرات منتقاة/محددة في الجين *RYR1*. يوجد أكثر من 15 نموذجًا في الفئران لأمراض RYR-1-RD، والعديد منها يحتوي على طفرات لوحظت لدى البشر (**راجع www.ryr1.org/mice**). يوجد كذلك نموذج بسمك الدانيو المخطط، يسمى النموذج "المرتخي نسبيًا".

فور حصول الباحثين على مزيد من الأدلة بشأن ***الفاعلية*** و***الأمان*** من دراسات ما قبل الاستخدام السريري، يُمكن أن يحصلوا على موافقة FDA على إجراء التجارب السريرية على البشر. توجد ثلاث مراحل من التجارب السريرية:

- المرحلة الأولى تختبر ما إذا كان العقار آمنًا
- المرحلة الثانية تختبر ما إذا كان الدواء فعالاً (الفاعلية)
- المرحلة الثالثة تختبر فاعلية الدواء وأمانه لدى عدد يتراوح ما بين مئات وآلاف البشر

تستغرق تلك العملية عدة سنوات وتكلّف ملايين الدولارات. ولا تصل إلا نسبة صغيرة فقط من العقاقير المكتَشَفة إلى نهاية تلك العملية.

العقاقير المحتملة

يجري تطوير عدة عقاقير كعلاجات محتملة لأمراض RYR-1-RD. وبعض هذه العقاقير تم اعتمادها بالفعل لحالات أخرى. يختبر الباحثون إن كان في إمكانهم استخدام هذه الأدوية لغرض آخر وهو RYR-1-RD. يستهدف بعض هذه الأدوية مستقبِل RyR1 نفسه. أما البعض الآخر، فيستخدم خصائصَ وأعراضًا معيّنة لأمراض RYR-1-RD. **وقبل استخدام أي أدوية، يجب أن تستشير الطبيب.**

إن-أسيتيل سيستاين (N-ACETYLCYSTEINE, NAC)

تتضمن خصائص RYR-1-RD الإجهاد التأكسدي، وهو عدم التوازن بين الجذور الحرة ومضادات التأكسد، ويحدث ذلك لنا جميعًا، لكنه قد يمثل حلقة مفرغة في حالة طفرات الجين *RYR1* المسرّبة. يؤدي تسرب كمية مفرطة من الكالسيوم إلى الإجهاد التأكسدي، ويؤدي ذلك بدوره إلى زيادة تسريب المستقبِل. أظهرت دراسات خضع لها سمك الدانيو المخطط أن NAC يقلل الإجهاد التأكسدي ويحسِّن وظيفة العضلات. تمت المرحلة الأولى/الثانية من تجربة سريرية في المعاهد الوطنية للصحة (Na-tional Institutes of Health, NIH) لدراسة NAC لدى المصابين بأمراض RYR-1-RD. وفي يناير 2020، نُشرت نتائج التجربة المكتملة وأشارت التقارير إلى أن NAC لم يقلل للأسف من الإجهاد التأكسدي المرتفع. أشارت تقارير التجربة كذلك إلى أن NAC لم يحسِّن طول المسافة التي يستطيع المشاركون مشيها خلال 6 دقائق (التحمل/القابلية للتعب). **يمكن الوصول إلى هذه المقالة أدناه:**

Randomized controlled trial of *N*-acetylcysteine therapy for *RYR1*-related myopathies

Joshua J. Todd, PhD, Tokunbor A. Lawal, PhD, Jessica W. Witherspoon, PhD, Irene C. Chrismer, RN, Muslima S. Razaqyar, BA, Monal Punjabi, PharmD, Jeffrey S. Elliott, MA, Fatoumata Tounkara, BS, Anna Kuo, BA, Monique O. Shelton, BS, Carolyn Allen, DNP, Mary M. Cosgrove, MS, Melody Linton, BS, Darren Michael, PhD, Minal S. Jain, DSc, Melissa Waite, MSPT, Bart Drinkard, MSPT, Paul G. Wakim, PhD, James J. Dowling, MD, PhD, Carsten G. Bönnemann, MD, Magalie Emile-Backer, PharmD, and Katherine G. Meilleur, PhD

Correspondence
Dr. Meilleur
meilleurk@mail.nih.gov

Neurology® 2019;00:1-11. doi:10.1212/WNL.0000000000008872

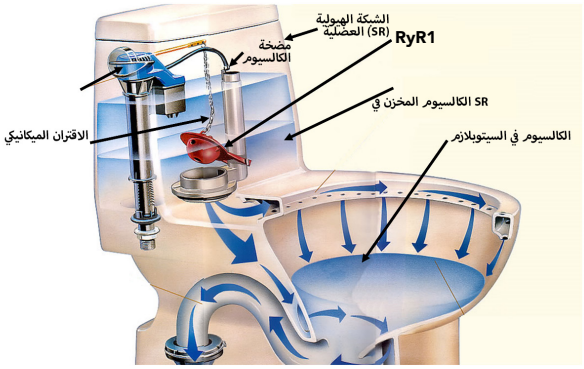
أدوية الريكال (RYCALS)

كما ناقشنا في **الفصل 3، بعنوان "دور الكالسيوم ومستقبِل الريانودين في أمراض RYR-1-RD"** فإن وظيفة العضلة معتمدة على التدفق الطبيعي للكالسيوم عبر مستقبِل RyR1. وفي **مثال حوض المرحاض**، نعتبر الكالسيوم بمثابة "الماء"، ونعتبر الشبكة الهيولية العضلية (SR) بمثابة "الخزان"، ونعتبر السيتوبلازم بمثابة "حوض المرحاض"، ونعتبر مستقبِل RYR1 بمثابة "الصمام العائم". تذكَّر، مستقبِلRyR1 لا يفتح ولا يسمح للكالسيوم بالمرور إلا بعد أن تقوم إشارة بتفعيل DHPR، الذي يلعب دور "مقبض" المرحاض. وفي الأحوال العادية، يتفاعل RyR1 كذلك مع بروتين يسمى كالستابين، الذي

الدفق

يعمل على استقرار RyR1 في حالته المغلقة. بعبارة أخرى، فإن كالستابين يساعد "الصمام العائم" على الحفاظ على سد يمنع تسرب الكالسيوم. وتمنع بعض طفرات الجين *RYR1* مستقبِل RyR1 من الارتباط بكالستابين. ونتيجة لذلك، يصبح مستقبِل RyR1 مسرّبًا. ومثل أي صمام عائم مسرّب يسمح بهروب الماء، فإن RyR1 المسرّب يسمح للكالسيوم بمغادرة SR. ويسبب ذلك خللاً في وظيفة العضلة.

مقارنة بدفق المرحاض (EC Coupling) اقتران التحفيز والانقباض



لمزيد من التفاصيل بشأن دور الكالسيوم في أمراض RYR-1-RD، يُرجى مراجعة الفصل 3، بعنوان "دور الكالسيوم ومستقبِل الريانودين في أمراض RYR-1-RD".

أدوية الريكال (Rycals) هي فئة جديدة من الأدوية تعمل على استقرار مستقبِل RyR1 عن طريق تحسين الارتباط بين RyR1 وكالستابين. يستعيد ذلك السد لمنع تسرب الكالسيوم. أظهر الباحثون أن العلاج باستخدام أدوية الريكال (Rycals) يستعيد وظيفة العضلات لدى الفئران *داخل الكائن الحي* وفي الأنسجة العضلية البشرية ***خارج الكائن الحي***. وتحديدًا، فقد أظهرت دراسة حديثة أن أدوية الريكال (Rycals) حسنت ارتباط كالستابين بمستقبِل RyR1 في الخلايا العضلية التي تم الحصول عليها من خزعات مرضى RYR-1-RD (**يمكن الوصول إلى مقالة بخصوص ذلك أدناه**).

Acta Neuropathologica
https://doi.org/10.1007/s00401-020-02150-w

ORIGINAL PAPER

Check for updates

Intracellular calcium leak as a therapeutic target for *RYR1*-related myopathies

Alexander Kushnir[1,2] · Joshua J. Todd[3] · Jessica W. Witherspoon[3] · Qi Yuan[1] · Steven Reiken[1] · Harvey Lin[1] · Ross H. Munce[1] · Benjamin Wajsberg[1] · Zephan Melville[1] · Oliver B. Clarke[4] · Kaylee Wedderburn-Pugh[1] · Anetta Wronska[1] · Muslima S. Razaqyar[3] · Irene C. Chrismer[3] · Monique O. Shelton[3] · Ami Mankodi[5] · Christopher Grunseich[5] · Mark A. Tarnopolsky[6] · Kurenai Tanji[7] · Michio Hirano[8] · Sheila Riazi[9] · Natalia Kraeva[9] · Nicol C. Voermans[10] · Angela Gruber[11] · Carolyn Allen[3] · Katherine G. Meilleur[3] · Andrew R. Marks[1,2]

توصل الباحثون كذلك إلى أن العلاجات باستخدام أدوية الريكال (Rycals) تحسِّن القوة العضلية والقدرة على الجري لدى الفئران المصابة بحالات الحثل العضلي. وفي وقت كتابة هذا الفصل في أواسط عام 2020، تجرى تجربة سريرية لأدوية الريكال (Rycals) على البشر لتقييم ***فاعليتها*** و***القابلية لتحملها***. وكذلك، فإن هذه التجربة السريرية ستقيّم آثار أدوية الريكال (Rycals) على الوظيفة العضلية/الحركية والإرهاق. ولمزيد من المعلومات بخصوص هذه التجربة، يُرجى الانتقال إلى: **www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04141670**.

دانترولين (DANTROLENE)

دانترولين (Dantrolene) هو مُرخٍ للعضلات. وفي شكله الذي يُعطى *في الوريد*، فهو العلاج الوحيد المعتمد للنوبات الحادة من فرط الحرارة الخبيث (MH) الناجمة عن التخدير العام. وقد وردت بعض التقارير التي أشارت إلى أن الشكل *الفموي* (أي الذي يتم تناوله في شكل حبوب عن طريق الفم) من دانترولين (Dantrolene) يقلل ألم العضلات والتقلصات لدى المصابين بأنواع بعينها من RYR-1-RD. ولكن هذا العقار لم يخضع لدراسة رسمية فيما يتعلق بأمراض RYR-1-RD. لمزيد من المعلومات بخصوص دانترولين (Dantrolene)، **يُرجى مراجعة الفصل 4 - بعنوان "فرط الحرارة الخبيث (Malignant Hyperthermia, MH)". ومرة أخرى، يُرجى استشارة الطبيب قبل استخدام أي أدوية، بما في ذلك دانترولين (Dantrolene).**

سالبوتامول (SALBUTAMOL)/ألبوتيرول (ALBUTEROL)

ينتمي كل من سالبوتامول (Salbutamol) وألبوتيرول (albuterol) إلى فئة الأدوية المسماة "ناهضات البيتا" والتي تستخدم عادةً للسيطرة على الربو. وهما يزيدان تعبير بروتين (SERCA) الذي يعيد ضخ الكالسيوم إلى **الشبكة الهيولية العضلية (SR) من السيتوبلازم**، وعن طريق تقليل مستويات الكالسيوم في السيتوبلازم، فقد يقلل ذلك الإجهاد التأكسدي في الخلايا العضلية. ويبدو أنها كذلك تبني حجم العضلات وقوتها. في دراسة أوّلية في المملكة المتحدة تضمنت أشخاصًا مصابين بأمراض RYR-1-RD، حسّن العلاج باستخدام سالبوتامول (Salbutamol) التنفس والانقباضات العضلية.[1] وقد وردت تقارير لإحدى دراسات الحالة أشارت إلى أن ألبوتيرول (albuterol) حسن الوظيفة الحركية والتنفس لدى طفل عمره 9 سنوات.[2]

[1] Messina S, Hartley L, Main M, Kinali M, Jungbluth H, Muntoni F, Mercuri E. Pilot trial of salbutamol in central core and multi-minicore diseases. Neuropediatrics. 2004;35:262-266.

[2] Schreuder LTW, Nijhuis-van der Sanden MWG, de Hair A, Peters G, Wortmann S, Bok LA, Morava E. Successful use of albuterol in a patient with central core disease and mitochondrial dysfunction. J Inherit Metab Dis. 2010;33 Suppl 3:S205-S209.

قصة Nolan

لاحظ أطباء Nolan أن هناك خطأ ما منذ لحظة ميلاده. كان ضعفه عند الميلاد جسيمًا إلى درجة أنه استغرق عدة أسابيع قبل أن يستطيع حتى فتح عينيه أو تحريك أحد أصابعه. أمضى Nolan أول شهرين من حياته في المستشفى. تذكرت Mandy، والدته، حزنها لافتقادها الرابطة التقليدية التي تجمع الأم برضيعها، حيث لم تتمكن من اصطحاب Nolan إلى المنزل لمجرد "أن تحتضنه على الأريكة".

Nolan طفل صغير أصيب بأحد الأمراض المرتبطة بالجين RYR-1. ورغم أن قوته تحسنت إلى حد ما منذ ميلاده، فهو لا يستطيع حاليًا أن يقوم بالجلوس أو رفع رأسه أو تناول الطعام أو تصفية إفرازات فمه دون مساعدة. ويُعرضه ذلك للمخاطرة بإصابته بالعديد من المضاعفات الطبية، بما في ذلك العدوى المهددة للحياة.

عندما تعرف والدا Nolan على مؤسسة RYR-1 Foundation، صُدما لمجرد درايتهما بوجود مثل هذه المنظمة خصيصًا لمساعدة المصابين بنفس مرض Nolan النادر. وعندما سألا عن رسالة مؤسسة RYR-1 Foundation لدعم الأبحاث في مجال الأمراض المرتبطة بالجين RYR-1، قالت Mandy "هذا هو جوهر الأمور، وهو أهم شيء. إن لم يكن في إمكاننا إلا أن نحصل على شيء واحد فقط في حياتنا، فهذا الشيء هو وجود علاج أو شفاء لابننا Nolan".

وبدافع من حماسها للتعجيل بمعدل إجراء الأبحاث العلمية، نظمت Lindsey، خالة/عمة Nolan، احتفالية لجمع التبرعات تحت عنوان "Hike for Team Nolan"، والتي جمعت فيها أكثر من $11,000 لمؤسسة RYR-1 Foundation. وفيما يتعلق بمؤسسة RYR-1 Foundation وكذلك احتفالية "Hike for Team Nolan"، تقول Mandy "عندما تعرفنا على تشخيص Nolan، لم نكن نحلم حتى بمجرد إمكانية الشفاء. تدفعنا التطورات المستجدة في مجال العلاج الجيني إلى الاعتقاد أن هذا أكثر من مجرد إمكانية، ونأمل أنه بفضل ما تقوم به مؤسسة RYR-1 Foundation من عمل، فإن Nolan سيتمكن يومًا ما من استكمال جولة تمشية إلى جوار خالته/عمته Lindsey".

لمشاهدة مقطع فيديو عن "Nolan's Story (قصة نولان)"، يُرجى الانتقال إلى: **www.ryr1.org/nolan**

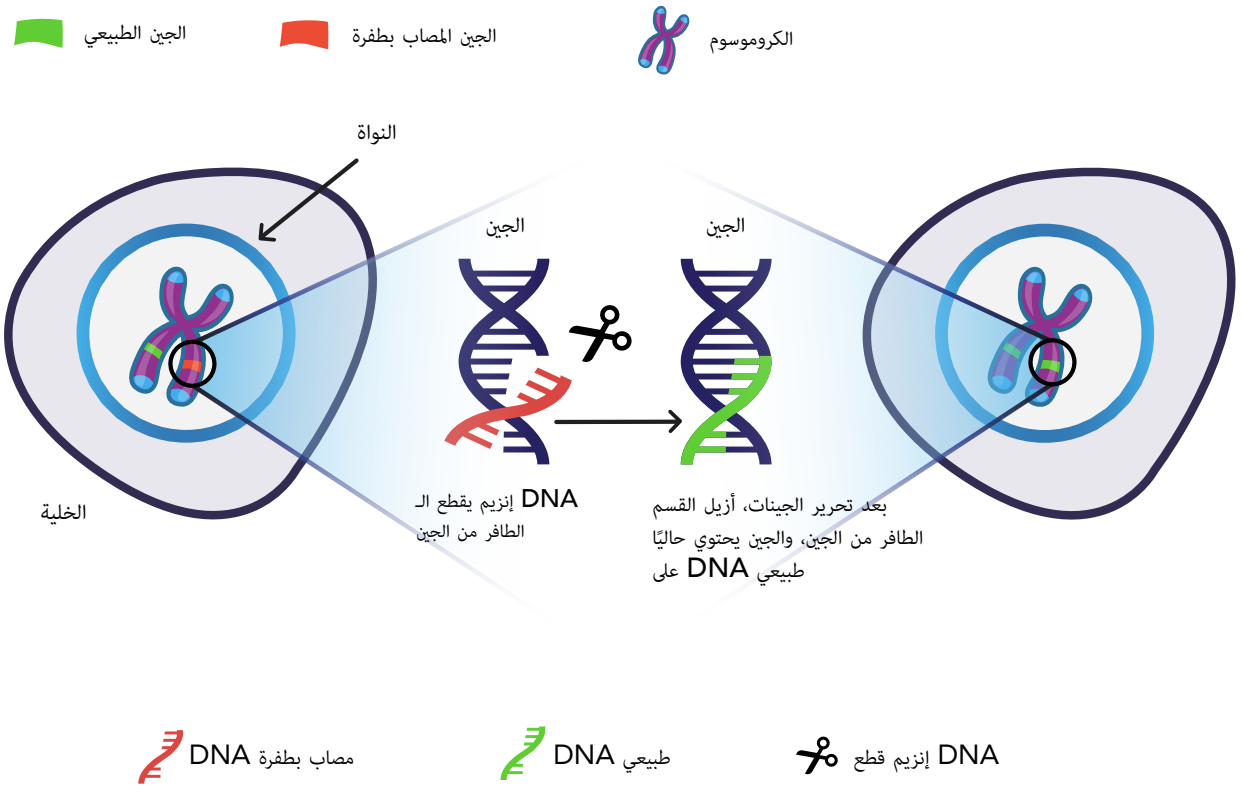
إستراتيجيات ممكنة أخرى لمعالجة الحالات الجينية الموروثة

العلاج الجيني: يعالج العلاج الجيني المرض عن طريق استهداف الجين نفسه. ويمكن للعلاج الجيني أن يقدم جينًا للمساعدة على مكافحة المرض، أو ليحل محل جين طافر، أو لتحرير جين طافر، أو لمسح جين طافر. ونظريًا، فإن العلاجات الجينية تتيح إمكانية الشفاء، لا مجرد العلاج.

تحرير الجينات

كما أشرنا أدناه، فإن "علاج استبدال الجينات" يقدم نسخة جديدة وفعالة من الجين. وتحرير الجينات هو أسلوب مختلف يهدف إلى القيام بمزيد من التغييرات الدقيقة والمستديمة. وعن طريق "تحرير الجينات"، فالهدف هو تصحيح أو "تحرير" مجرد جزء صغير من الجين.

تحرير الجينات

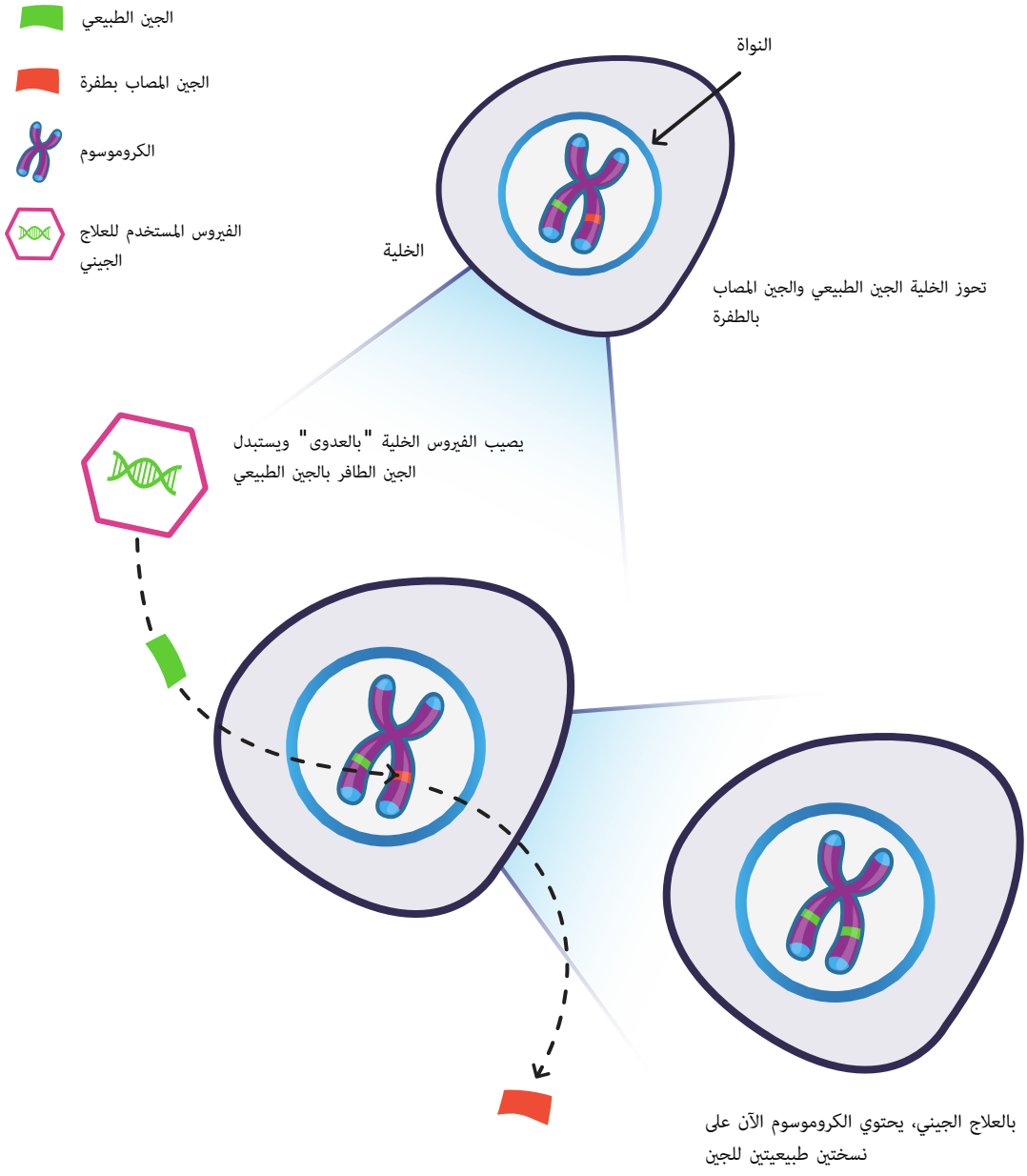


علاج استبدال الجينات

في حالة علاج استبدال الجينات، يقدم الطبيب جزيئًا، يسمى ناقلاً، يحمل نسخة طبيعية من الجين. تكون النواقل عادةً من الفيروسات؛ لأن في إمكانها دخول الخلية. ومع ذلك، فقد تم تعديل الفيروسات بحيث لا تتسبب في مرض الناس. ومن ضمن النواقل شائعة الاستخدام الفيروسات المرتبطة بالفيروسات الغُديّة (Adeno-Associated Viruses, AAV)، وهي تأخذ الجين الطبيعي إلى نواة الخلية. وعن طريق استبدال الجين المعاب/الطافر بنسخة جديدة وطبيعية من الجين، تنتج الخلية حينذاك بروتينًا طبيعيًا بدلاً من البروتين غير الطبيعي المسبب للمرض (لمزيد من المعلومات بخصوص الجينات والبروتينات، **يُرجى مراجعة الفصل 1 بعنوان "المرض المرتبط بالجين RYR-1 (RYR-1-RD) في منظور علم الوراثة"**).

وحاليًا، فإن علاج استبدال الجينات باستخدام ناقل فيروسي قياسي ليس مجديًا في حالة الإصابة بأمراض RYR-1-RD؛ لأن الجين *RYR1* أكبر من أن يُعبأ في النواقل الفيروسية شائعة الاستخدام. يمكن أن يصير علاج استبدال الجينات خيارًا علاجيًا في المستقبل عندما تُكتشف نواقل أخرى لتوصيل الجينات، أو عند اختراع تقنيات جديدة تمامًا.

علاج استبدال الجينات



تذكر أن الجين هو قسم من الـ DNA، وأنه شفرة بالتعليمات الخاصة بكيفية صنع البروتينات المهمة. الـ DNA هو جزيء طويل جدًا وثنائي الخيط، يتخذ شكلاً ملتويًا لولبيًا، يشبه درَج سلم لولبي. وتسمى وحدات بناء الـ DNA ***بالنيوكليوتيدات***. توجد أربعة أنواع من النيوكليوتيدات هي: الأدينين (A) والسيتوزين (C) والجوانين (G) والثايمين (T). والشيء الذي ينبغي تذكره هو أن تسلسل النكليوتيدات (A وC وT وG) هو التعليمات التي تستخدمها الخلية لصنع البروتينات. وفي أغلب الحالات، تنجم أمراض وراثية شديدة بسبب خلل واحد في هجاء تلك الشفرة، مثلاً إن وقع "A" في المكان الذي ينبغي أن يكون فيه "G". قد تمنع تلك العيوب في شفرة الـ DNA خلاياك من صنع بروتين مهم، أو قد تؤدي إلى صنع نسخة معيبة بدلاً من ذلك. والهدف من تحرير الجينات هو التصحيح المستديم لتلك التغيرات، عن طريق تغيير تسلسل الـ DNA الخاص بك. فكر لو أن في حوزتك ممحاة وقلم رصاص لتصحيح أخطاء الهجاء في خطاب مكتوب باليد. يبدو ذلك سهلاً من حيث المبدأ، لكن يظل التحدي الأكبر هو القيام بذلك بشكل صحيح وفعال وآمن في كل خلية.

أغلب أساليب تحرير الجينات الحالية تتضمن استخدام بروتينات تسمى نيوكلياز وهي تقطع DNA في مواقع معينة. وبصفة عامة، نود أن نقطع DNA فقط في موقع النيوكليوتيدة المعيبة أو على مقربة منها. فكر في وضع الممحاة بالضبط على الكلمة التي تود إعادة كتابتها. لا ينبغي أن نقطع DNA في أماكن أخرى،؛ لأن ذلك بدوره قد يسبب عيوبًا خطيرة قد تغير معنى الشفرة، فتتسبب في أن تؤدي الخلايا وظيفتها بطريقة خاطئة.

والنيوكلياز الذي يشيع استخدامه أكثر من غيره لتحرير الجينات هو نظام CRISPR/Cas9. وهو يتألف من جزأين: Cas9 وهو بروتين اكتُشف في البكتيريا، وRNA الموجّه. يعمل كل من Cas9 وRNA الموجّه معًا على تشكيل النيوكلياز النشط، وهو ما يمكن أن تتخيله بمثابة ممحاة للخطاب المكتوب باليد. سترتبط تلك المقصات بالـ DNA بناءً على تسلسل الـ RNA الموجّه. يمكن للعلماء تغيير تسلسل الـ RNA الموجّه حسب الحاجة لقطع أي تسلسل DNA تقريبًا، مع بضعة عوائق. فور قطع DNA، تقوم الخلية بإصلاحه. يحدد التحكم في عملية إصلاح الـ DNA ماهية أنواع التغييرات التي يمكن أن نجريها في الـ DNA. وعلى النقيض من الخطاب المكتوب باليد والمحرر بدقة، فنحن لا نستطيع التحكم الكامل حتى الآن فيما سيتغير إليه التسلسل. يكون من السهل القيام ببعض أنواع التغييرات، بينما يكون البعض الآخر أكثر صعوبة وأقل قابلية للتنبؤ.

وبالإضافة إلى نظام CRISPR/Cas9 ونيوكلياز تحرير الجينات الأخرى (مثل أصابع الزنك)، فهناك كذلك أدوات جديدة واعدة قيد التطوير. "أدوات تحرير القواعد" هي نسخ معدلة من نظام CRISPR/Cas9 لا تقوم بالقطع التام لجزيء DNA ثنائي الخيط. وبدلاً من ذلك، فهي لا تقطع سوى أحد الخيطين، وتغير كيميائيًا نيوكليوتيدة واحدة إلى أخرى ضمن إطار تحرير معيّن. فكر في ذلك كما لو كنت تُغيّر "l" إلى "t" عن طريق إضافة شرطة مستعرضة إلى وثيقة مكتوبة باليد. ولا داعي للممحاة، فهذه النسخة من Cas9 لا تقطع الـ DNA بالكامل. لذلك، فخطر الكلمات المفقودة يكون في أقل مستوياته. لكن، لا يزال من الصعب الاستهداف الدقيق للحرف الذي ترغب في تغييره، وإن أردت تغيير كلمة ذات خطأ هجائي وهي "buller" إلى "butler"، فقد تجعل الكلمة "butter" بدلاً من ذلك، وهي خاطئة كذلك. فاعلية أدوات تحرير القواعد في تحسن، وهي تحوز مزايا لافتة فيما يتعلق بتصحيح التغييرات الأحادية في النيوكليوتيدات. لكن ما زالت هناك حاجة إلى مزيد من العمل لتحسين دقتها.

وآخر إضافة إلى عُدة تحرير الجينات هي التحرير الأولي. وميزة المحررات الأولية هي أنها يمكن أن تتيح لنا الإصلاح الافتراضي لأي نوع من الخطأ الطفيف في الـ DNA، وهو ما ليس ممكنًا حاليًا باستخدام أدوات تحرير القواعد. مثلاً، يمكنك تعديل أي حرف من الأبجدية إلى أي حرف آخر، وليس فقط تحويل "ا" إلى "t" (كما في المثال السابق). ولكن ما زالت هناك حاجة إلى مزيد من العمل لإثبات أمانها وفاعليتها وموثوقيتها.

وإجمالاً، فإن تحرير الجينات يُعد تقنية مثيرة جدًا لم تكن متاحة إلا مؤخرًا، وبشكل أساسي في مختبرات الأبحاث العلمية. وعلى النقيض من العلاج الجيني التقليدي، فإن الهدف هو التغيير الدقيق للـ DNA الخاص بالمريض نفسه في كل خلية من النسيج المصاب. وسيضمن ذلك أن التغييرات تقدم مجموعة دقيقة ومستديمة من تعليمات الـ DNA التي ستستمر مدى الحياة. وبينما لا يزال هذا المجال واعدًا جدًا، فإن الأدوات الحالية لا تزال تعاني من وجود عوائق كبرى. ومن أكبر تلك العوائق توصيل آلية تحرير الجينوم إلى الخلايا المستهدفة في جسم المريض. وتتضمن الاعتبارات الأخرى التعامل مع أي استجابة مناعية لمنع جسم المريض من مهاجمة أدوات تحرير الجينات. وكذلك، فنحن في حاجة إلى مزيد من الدقة في التحكم في أنواع التغييرات التي تتم في الموقع المعني (تحرير الموقع المستهدف بالضبط)، وكذلك في تجنب الأخطاء في أماكن أخرى من الـ DNA الخاص بالمريض (التحرير بعيدًا عن الموقع المستهدف). ورغم تلك التحديات، إلا أن مستقبَل تحرير الجينات يعِدُ بالكثير جدًا، وهو ما نتطلع إليه على مدار السنوات المقبلة.

العلاج الجيني/تحرير الجينات وRYR-1-RD

لم تُجرَ سوى قلة قليلة من الأبحاث المبدئية لاستكشاف الدور العلاجي المحتمل لتحرير الجينات في حالة الإصابة بأمراض RYR-1-RD. هذا مجال سريع التطور، وستستمر مؤسسة RYR-1 Foundation في الترويج للأبحاث في هذا المجال.

للموارد الإضافية، يُرجى النقر على الصورة أعلاه، أو التفضّل بزيارة:
www.ryr1.org/ccg-treatments

فهرس

B

BiPAP 52

C

Caffeine Halothane Contracture Test 40
CCD ..... 7، 15، 20، 25، 26، 27، 48، 57، 64، 94
CFTD ..... 7، 15، 25، 27، 48، 57، 64
CHCT 40
CNM ..... 7، 15، 25، 26، 48، 57، 64
CPAP 52
DHPR ..... 32، 33، 34، 93
DNA ..... 10، 11، 12، 14، 19، 90، 98، 99
EHI ..... 27، 41، 42، 44
ERM ..... 27، 41، 42، 44

F

FAPE ..... 68، 72، 77، 78

G

GEP ..... 68، 78
ICU ..... 37، 38، 41، 42
IDEA ..... 68، 69، 70، 71، 72

K

LRE ..... 68، 72، 76

M

MH "أثناء اليقظة" ..... 27، 41

MH.....7، 8، 10، 14، 15، 25، 27، 28، 29، 35، 36، 37، 38، 39، 40، 41، 44، 45، 58، 94
MHS.....24، 27، 36، 37، 40، 41، 44
MmD.....7، 15، 20، 25، 26، 48، 57، 64
mRNA الناضج.....12
mRNA.....12، 13، 14

P

PFT.....46، 48
RYR-1-RD....7، 8، 9، 10، 11، 12، 14، 15، 16، 17، 18، 20، 22، 23، 24، 25، 26، 27، 28، 29، 30،
RYR-1-RD (يُتبع).....32، 34، 35، 37، 48، 50، 51، 52، 55، 56، 57، 58، 60، 63، 64، 65،
RYR-1-RD (يُتبع).....66، 72، 81، 82، 84، 87، 88، 89، 90، 91، 92، 93، 94، 97، 98
SDI.....68، 76، 77
SR.....32، 33، 34، 35، 92، 93

أ

اختبار وظيفة الرئة (PFT).....46، 48
الاختبارات الجينية.....8، 14، 24، 29، 31، 40، 43
الاختراق.....62
الأخصائي الاجتماعي.....29
أخصائي التغذية.....62، 64
الأخصائي النفسي.....29، 73، 79
أخصائي أمراض الكلام واللغة (SLP).....29، 62، 65، 66، 67، 73
الأدينين (A).....90، 98
ارتجاع حامض المعدة.....64، 66
الاستباقية.....57
استشاري الوراثة.....11، 29
إطراق الأجفان.....8، 22، 23، 26، 27
إعادة التأهيل.....28
اعتلال العضلات RYR-1.....7، 34
اعتلال العضلات الناجم عن الستاتين.....44

اعتلال العضلات..... 7، 15، 22، 25، 26، 34، 35، 37، 44، 48، 57، 64، 87
الاعْتِلال العَضَلِي مَرْكَزِي النَّوى (CNM) ..... 7، 15، 25، 26، 48، 57، 64
الأعراض الثابتة 23
إكسون ..... 12، 14
الأمان..... 83، 88، 90، 91، 94
الأمراض المرتبطة بـ RYR-1..... 1، 2، 7، 15، 25، 31، 95
الإمساك..... 66
إنترون ..... 12، 13
انتفاذ المتغيّر ..... 36، 37
انحلال الرُبيدات (انحلال العضلات المخططة) ..... 7، 8، 27، 36، 37، 38، 40، 41، 42، 43
انحلال الربيدات الإجهادي (ERM) ..... 27، 41، 42، 44
انقباض العضلة..... 32، 33، 34، 35، 94
انقطاع النفَس النومي..... 8، 46، 48، 49، 50، 52

ب

بروتين RyR1..... 12، 14، 32
البيئة الأقل تقييدًا (LRE) ..... 68، 72، 76

ت

التجربة السريرية..... 90، 91، 92، 94
تحرير الجينات ..... 96، 98، 99
التخدير العام ..... 22، 27، 36، 37، 38، 39، 94
التخدير الموضعي..... 22، 36
التخدير ..... 7، 14، 22، 27، 30، 34، 35، 36، 37، 38، 39، 41، 94
الترجمة..... 13
التشخيص ..... 2، 8، 14، 29، 30، 31، 43، 55، 80، 95
التضفير 12
التضمّن البصلي..... 62، 63، 64
التعديلات..... 13، 66، 68، 74، 76، 77، 84، 88
التعليم العام الملائم والمجاني (FAPE)..... 68، 72، 77، 78
تعليم مصمم خصيصًا ..... 68، 76

التفقع ..... 40، 54، 56، 57، 58، 88
تقفع الانثناء..... 54، 57
التكيّف ..... 68، 74، 75، 76، 77
التمرين ..... 14، 24، 27، 30، 37، 41، 42، 56، 86، 87، 94
التنفس ..... 46، 47
تنفسي ..... 46، 48، 50، 52، 62، 64، 65، 66
تنقية مجرى الهواء ..... 46، 50، 51
التهوية..... 52
التواصل المعزز والبديل) ..... 62، 67
صفة صبغية جسدية سائدة..... 10، 16، 17، 19، 20، 24، 37، 63

ث

الثايمين (T)..... 90، 98

ج

الجنف..... 24، 46، 48، 54، 56، 57، 59، 60، 88
الجوانين (G) ..... 90، 98
جينات RYR1 ..... 7، 8، 9، 10، 11، 12، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 24، 25، 35، 37، 43، 97
الجينات .... 7، 8، 9، 10، 11، 12، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 24، 25، 35، 36، 37، 43، 90، 95، 96،
الجينات (يُتبع) ..... 97، 98، 99

ح

الحالة الدوائية الوراثية..... 22، 36
الحجاب الحاجز ..... 46، 47، 60، 63
الحُداب..... 46، 48، 54، 59
حديثو الولادة..... 22
الحمض النووي الريبوزي الرسول (mRNA)..... 12، 13، 14
حوض المرحاض..... 92

خ

خارج الكائن الحي (Ex vivo) ..... 90، 93

الخزعة العضلية ..... 8، 14، 24، 27، 40، 41، 43
الخطة 504 ..... 68، 77، 78
خطة التعليم العام (GEP) ..... 68، 78
خلع الورك ..... 8، 54، 56، 57، 58، 88
خلقي ..... 7، 14، 15، 22، 25، 27، 48، 57، 64، 72، 84

د

داء الألباب الدقيقة المتعددة (MmD) ..... 7، 15، 20، 25، 26، 48، 57، 64
داء اللُّب المركزي (CCD) ..... 7، 15، 20، 25، 26، 27، 48، 57، 64، 94
دانترولين (Dantrolene) ..... 30، 38، 41، 42، 94
دراسة النوم ..... 48، 50

ر

رابطة فرط الحرارة الخبيث في الولايات المتحدة (MHAUS) 45
الرشف ..... 62، 64

ز

الزفير 47

س

ساكسينيل كولين (succinylcholine) ..... 37، 38، 41
سجل فرط الحرارة الخبيث في أمريكا الشمالية 45
السعال 50
سوارًا طبيًا 41
السيتوبلازم ..... 32، 33، 34، 35، 44، 92، 94
السيتوزين (C) ..... 90، 98

ش

الشبكة الهيولية العضلية (SR) ..... 32، 33، 92، 94
الشهيق 47

ص

صعوبة النطق ..... 62، 66
صفة صبغية جسدية متنحية ..... 10، 16، 18، 20، 24، 37، 63
صورة بالأشعة السينية ("X-ray") ..... 60، 65

ض

ضعف العضلات الدانية ..... 22، 23
ضعف العضلات القاصية 22

ط

الطب الطبيعي 28
طب العظام ..... 55، 57، 58، 60
طبيب الأعصاب ..... 28، 29، 30
طبيب الجهاز الهضمي ..... 29، 62، 65
طبيب الرئة ..... 29، 48، 62، 65
الطُرق 57
طفرات RYR1 ..... 14، 17، 18، 20، 24، 26، 28، 37، 38، 39، 40، 41، 44، 48، 63، 91، 92، 93
الطفرة ..... 7، 10، 11، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 24، 25، 26، 28، 30، 35، 36، 37، 38، 39، 40،
الطفرة (يُتبع) ..... 41، 43، 44، 48 55، 63، 91، 92، 93
طفرة مُستجدة ..... 10، 16، 19، 37

ع

عدم تناسب نوع الألياف الخلقي (CFTD) ..... 7، 15، 25، 27، 48، 57، 64
عديد البيتيد 13
العرَض ..... 2، 7، 8، 9، 14، 16، 18، 20، 23، 24، 27، 28، 30، 36، 37، 38، 40، 43، 44، 48، 49،
العرَض (يُتبع) ..... 50، 58، 63، 66، 71، 80، 81، 84، 92
العضلات البصلية ..... 62، 63
العضلات القلبية 23
العضلات الملساء 23
العضلات الهيكلية ..... 23، 32، 35، 38
العضلات رباعية الرؤوس 22

عضلة مرتخية..... 33
العلاج الجيني ..... 90، 95، 96، 99
العلامة ..... 8، 16، 20، 23، 24، 36، 37، 40، 43، 62، 67، 90
علم أمراض الأنسجة ..... 15، 22، 24، 25، 26، 27

غ

الغازات المستنشقة..... 38

ف

الفاعلية..... 90، 91، 98
فرط الاستقلاب ..... 36، 38
فرط الحرارة الخبيث (MH)..... 7، 8، 10، 14، 15، 25، 27، 28، 29، 35، 36، 37،
فرط الحرارة الخبيث (MH) (يُتبع)..... 38، 39، 40، 41، 44، 45، 58، 94
الفشل التنفسي ..... 46، 48، 52
في المختبر (In vitro)..... 90، 91

ق

القابلية لفرط الحرارة الخبيث (MHS)..... 24، 27، 36، 37، 40، 41، 44
القابلية للتحمل..... 90، 94
قانون تعلّم الأفراد ذوي الإعاقة (IDEA) ..... 68، 69، 70، 71، 72
القصور..... 54، 55، 69، 70، 71، 72
القعس..... 54، 57، 59
القفص الصدري..... 46، 47، 48
قناة RyR1 ..... 32، 35

ك

الكالسيوم..... 5، 12، 32، 33، 34، 35، 38، 44، 56، 66، 92، 93، 94
الكروموسوم ..... 10، 11

م

المآل المتوقع للمرض 22

متغاير الزيجوت المركب 10
متغاير الزيجوت..... 10، 18
متغيّر مُمرض 11
متلازمة القصور الصدري ..... 54، 60
متماثل الزيجوت ..... 10، 18
المجموعة الأوروبية لفرط الحرارة الخبيث ..... 40، 45
المحدودية الوظيفية 54
المحدودية ..... 54، 55، 56، 88
المرض الحراري الإجهادي (EHI)..... 27، 41، 42، 44
المرض العصبي العضلي ..... 22، 23، 28، 58، 60
مستقبِل ثنائي هيدرو البيريدين ..... 32، 33، 34، 93
المشاركة في اتخاذ القرار 54
المعالج الطبيعي (PT) ..... 29، 73، 87، 89
المعالج الوظيفي (OT) ..... 62، 65، 66، 73

ن

الناقل..... 90، 96، 97
النسخ..... 12
نقص التوتر 22
النيوكليوتيدات..... 90، 98

هـ

الهدف الوظيفي ..... 54، 55، 56، 74

و

وجع العضلات..... 36
وحدة العناية المركزة (ICU) ..... 37، 38، 41، 42

RYR-1 CCG
قائمة المراجع

للوصول إلى مواد طبية مجانية عبر الإنترنت بخصوص RYR-1-RD، يرجى الانتقال إلى
www.ryr1.org/medical-literature.

Introduction

Amburgey K. ABC's of RYR1. Presented at the RYR1 Family Conference.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. Nat Rev Neurol. 2018;14:151-167.

North KN, Wang CH, Clarke N, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24:97-116.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 1**: The Genetics of RYR-**1**-RD**
Amburgey K. ABC's of *RYR1*. Presented at the RYR1 Family Conference.

Amburgey K, Bailey A, Hwang JH, et al. Genotype-phenotype correlations in recessive *RYR1*-related myopathies. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:117.

Bharucha-Goebel DX, Santi M, Medne L, et al. Severe congenital RYR1-associated myopathy: the expanding clinicopathologic and genetic spectrum. *Neurology*. 2013;80:1584-1589.

Chromosome graphic taken from Los Alamos National Laboratory: **https://www.lanl.gov/about/_assets/images/timeline-19.jpg.**

Genetics Home Reference. What are the different ways in which a genetic condition can be inherited? Accessed 1/14/20 at **https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns**.

Gonorazky HD, Bonnemann CG, Dowling JJ. The genetics of congenital myopathies. In Geschwind DH, Paulson HL, Klein C (eds). *Handbook of Clinical Neurology: Neurogenetics Part II*. Elsevier, 2018. Pp. 549-564.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: *RYR1*-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

Klein A, Lillis, Munteanu I, et al. Clinical and genetic findings in a large cohort of patients with ryanodine receptor 1 gene-associated myopathies. *Hum Mutat*. 2012;33:981-988.

Lynch PJ, Tong J, Lehane M, et al. A mutation in the transmembrane/luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca2+ release channel function and severe central core disease. *Proc Natl Acad Sci* U S A. 1999;96:4164-4169.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. J Muscle Res Cell Motil. 2017;38:37-45

Todd JJ, Sagar V, Lawal TA, et al. Correlation of phenotype with genotype and protein structure in RYR1-related disorders. J Neurol. 2018;2506-2524.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 2: The Clinical Features of RYR-1-RD

Dowling J. RYR1 myopathies. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: *RYR1*-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.
Klein A, Lillis, Munteanu I, et al. Clinical and genetic findings in a large cohort of patients with ryanodine receptor 1 gene-associated myopathies. *Hum Mutat*. 2012;33:981-988.

Lynch PJ, Tong J, Lehane M, et al. A mutation in the transmembrane/luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca2+ release channel function and severe central core disease. *Proc Natl Acad Sci* U S A. 1999;96:4164-4169.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil*. 2017;38:37-45.

Snoeck M, van Engelen BGM, Kusters B, et al. RYR1-related myopathies: a wide spectrum of phenotypes throughout life. *Eur J Neurol*. 2015;22;1094-1112.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Wicklund MP. Myopathies and muscular dystrophies. Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 3: The Role of Calcium and the Ryanodine Receptor in RYR-1-RD

Dirksen R. Role of calcium in RYR-1 myopathy, made ridiculously simple. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.

Interview of Robert Dirksen by Nicole Wallace: Role of Calcium in RYR-1 Myopathy.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at **https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/**.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil*. 2017;38:37-45
Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 4: Malignant Hyperthermia (MH)

Alvarellos ML, Krauss RM, Wilke RA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Very Important Pharmacogene information for RYR1. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26:138-144.

Interview of Sheila Riazi by Nicole Wallace.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: *RYR1*-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Knoblauch M, Dagnino-Acosta A, Hamilton SL. Mice with RyR1 mutation (Y524S) undergo hypermetabolic response to simvastatin. *Skelet Muscle*. 2013;3:22.

Litman R. Malignant hyperthermia. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.

Lotteau S, Ivarsson N, Yang Z, et al. A mechanism for statin-induced susceptibility to myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4:509-523.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: Malignant hyperthermia. Access 11/21/19 at **https://rarediseases.org/rare-diseases/malignant-hyperthermia**.

Riazi S. Malignant hyperthermia. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Rosenberg H, Sambuughin N, Riazi S, Dirksen R. Malignant hyperthermia susceptibility. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle, Washington: University of Washington, Seattle, 1993-2017.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil*. 2017;38:37-45.

Voermans NC, Snoeck M, Jungbluth H. RYR-1 related rhabdomyolysis: a common but probably underdiagnosed manifestation of skeletal muscle ryanodine receptor dysfunction. *Revue Neurologique*. 2016;172:546-558.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. Acta Neuropathologica Comm. 2016;4:121.

Chapter 5: The Lungs/Pulmonology

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Mayer H. Preventative respiratory care in congenital muscular dystrophy. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Chapter 6: The Bones and Joints/Orthopedics

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at **https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/**.

Spiegel D. Orthopaedic considerations in RYR1 myopathies: contractures, hip, and spine. Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Chapter 7: Eating, Swallowing, and Speaking

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Johns Hopkins Medicine. Swallowing exercises: closure of the larynx exercises. Accessed 2/17/20 at **https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/swallowing-exercises-closure-of-the-larynx-exercises**.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

Miller K, Plowman EK, Gray LT. Living with ALS: adjusting to swallowing changes and nutritional management. *Living with ALS Resource Guide*. Accessed 2/17/20 at **http://www.alsa.org/assets/pdfs/living-with-als-manuals/lwals_08_2017.pdf**.

National Institute of Neurological Diseases and Stroke. Motor neuron diseases fact sheet. Accessed 2/17/20 at **https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Motor-Neuron-Diseases-Fact-Sheet**.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at **https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/**.

Reference. How many muscles does it take to speak? Accessed 2/17/20 at **https://www.reference.com/science/many-muscles-speak-f1459ad6bd92c8b8**.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 8: Considerations for School

Hughes T. School-based services for children with RYR-1. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Hughes T, Mazzotta M. Targeted and intensive mental health services. In Suldo PL, Doll B (eds). *Accessing Targeted and Intensive Mental Health Services: A School-Based Approach*. United Kingdom: Oxford University Press. (in press)

Lee AMI. The 13 disability categories under IDEA. Accessed 2/18/20 at **https://www.understood.org/en/school-learning/special-services/special-education-basics/conditions-covered-under-idea**.

What is a 504 plan? Accessed 2/18/20 at **https://www.understood.org/en/school-learning/special-services/504-plan/what-is-a-504-plan**.

Office of Special Education and Rehabilitative Services, U.S. Department of Education. Dear Colleague. Accessed 2/18/20 at **https://www.wrightslaw.com/law/osers/fape.acad.content.close.gap.1117.2015.pdf**.

Wright P. Advocating for your child—getting started. Accessed 2/19/20 at **https://www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm**.

Chapter 9: Physical Activity and Physical Therapy (PT)

Hedermann G, Vissing CR, Heje K, Preisler N, Witting N, Vissing J. Aerobic training in patients in congenital myopathy. *PLoS One*. 2016;11:e0146036.

Muscular Dystrophy News. 3 types of exercises for slow-progressing muscular dystrophy. Accessed 2/12/20 at **https://musculardystrophynews.com/social-clips/2016/12/21/3-types-of-exercises-for-slow-progressing-muscular-dystrophy/**.

Salanova M, Schiffl G, Rittweger J, Felsenberg D, Blottner D. Ryanodine receptor type-1 (RyR1) expression and protein S-nitrosylation pattern in human soleus myofibres following bed rest and exercise countermeasure. *Histochem Cell Biol*. 2008;130:105-118.

Spiegel D. Orthopaedic considerations in RYR1 myopathies: contractures, hip, and spine. Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Weil R. Resistance training. *eMedicineHealth*. Accessed 2/12/20 at: **https://www.emedicinehealth.com/strength_training/article_em.htm#facts_you_should_know_about_resistance_training**.

Chapter 10: Is There a Treatment for RYR-1-RD?

Andersson DC, Betzenhauser MJ, Reiken S, et al. Ryanodine receptor oxidation causes intracellular calcium leak and muscle weakness in aging. *Cell Metab*. 2011;14:196-207.

Bellinger AM, Reiken S, Dura M, et al. Remodeling of ryanodine receptor complex causes "leaky" channels: a molecular mechanism for decreased exercise capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2198-2202.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

Kushnir A, Todd JJ, Witherspoon JW, et al. Intracellular calcium leak as a therapeutic target for RYR1-related myopathies. *Acta Neuropathologica*. 2020 March 31. doi: 10.1007/s00401-020-02150-w. Epub ahead of print.

Lagor WR. Targeted removal of pathogenic RYR1 alleles. Presented at the RYR SAB Meeting, December 7, 2019.

Lawal TA, Todd JJ, Meilleur KG. Ryanodine receptor 1-related myopathies: diagnostic and therapeutic approaches. *Neurotherapeutics*. 2018;15:885-899.
Rees HA, Liu DR. Base editing: precision chemistry on the genome and transcriptome of living cells. *Nat Rev Genet*. 2018;19:770-788.

Todd JJ, Lawal TA, Witherspoon JW, et al. Randomized controlled trial of N-acetylcysteine therapy for RYR1-related myopathies [abstract]. *Neurology*. 2020 Jan 15. Online ahead of print.

Urnov FD. Prime time for genome editing? *N Engl J Me*d. 2020;382:481-484.