

۷ کارنیل، بزرگترین شبکه موفقیت ایرانیان می باشد، که افرادی زیادی توانسته اند با آن به موفقیت برسند، فاطمه رتبه ۱۱ کنکور کارشناسی، محمد حسین رتبه ۶۸ کنکور کارشناسی، سپیده رتبه ۳ کنکور ارشد، مریم و همسرش راه اندازی تولیدی مانتو، امیر راه اندازی فروشگاه اینترنتی، کیوان پیوستن به تیم تراکتور سازی تبریز، میلاد پیوستن به تیم صبا، مهسا تحصیل در ایتالیا، و.... این موارد گوشه از افرادی بودند که با کارنیل به موفقیت رسیده اند، شما هم می توانید موفقیت خود را با کارنیل شروع کنید.

برای پیوستن به تیم کارنیلی های موفق روی لینک زیر کلیک کنید.

[www.karnil.com](http://www.karnil.com)

همچنین برای ورود به کانال تلگرام کارنیل روی لینک زیر کلیک کنید.

<https://telegram.me/karnil>

## بنام پروردگار تبارک و تعالی

## کلمه الله هی العلیا

شکر و سپاس پروردگار بی همتا را که ما را بر گردآوری این مجموعه توانا ساخت. هدف ما از نگارش این کتاب آشنا ساختن پزشکان عمومی و متخصصین پزشکی بویژه پزشکان کودکان با تظاهرات بالینی شایع، نحوه تشخیص و درمان بیماریهای متابولیک مادرزادی است. با وجودیکه سالیان متمادی است که پزشکان کشورهای پیشرفته نه تنها با این دسته از بیماریها آشنا هستند، بلکه برنامه غربالگری وسیعی جهت تشخیص زودرس برخی از آنها را نیز انجام می دهند، اما در کشور ما با توجه به شیوع بالای بیماریهای عفونی، کمبودهای تغذیه ای و سوء تغذیه از یک طرف و وقوع بالای حوادث و سوانح در کودکان از سوی دیگر، تا کنون به این دسته از بیماریها بعلت شیوع نسبتا کم آنها توجه زیادی معطوف نگردیده است. علیرغم تنوع بیماریهای متابولیک مادرزادی، بروز تجمعی این بیماریها در کودکان در حدود یک مورد به ازای هر هزار و پانصد نفر گزارش شده است. وجود چند خصوصیت شناخت این دسته از بیماریها و تشخیص و درمان به موقع آنها را الزامی و حتی گاهی حیاتی می سازد: اولین خصوصیت این است که بعضی از موارد شدید بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان مناسب و بموقع ممکن است در عرض چند روز اول زندگی منجر به مرگ و میر نوزاد شود. دومین خصوصیت این است که بسیاری از موارد ابتلا از علل شایع ناتوانیها و معلولیتهای جسمی و ذهنی در کودکان می باشند. سومین خصوصیت این است که علائم اولیه این دسته از بیماریها اختصاصی نبوده و با علائم بسیاری از بیماریهای شایع کودکان اشتباه می شوند. آخرین خصوصیت که اهمیتش کمتر از خصوصیات قبلی نیست این است که کنترل علائم برخی از بیماریها در این گروه با تشخیص بموقع و شروع رژیم غذایی ویژه و زودرس امکانپذیر می باشد که معمولا لازم است در تمام طول عمر ادامه یابد. لازم به ذکر است که در برخی از موارد درمانهای پیشرفته ای نظیر جایگزینی آنزیم ناقص، پیوند مغز استخوان، کبد و یا سلولهای بنیادی نیز ممکن است منجر به درمان کامل بیماری، کنترل علائم و پیشگیری از بروز علائم گردد. لذا آشنایی اولیه با این دسته از بیماریها و علائم شایع آنها ضروری می باشد. در این کتاب فصول یک تا پنج به کلیات بیماریهای متابولیک مادرزادی نظیر علائم بالینی و

آزمایشگاهی شایع و تشخیصهای افتراقی آنها، بررسیهای متابولیک اختصاصی و آزمونهای عملکرد مرتبط اختصاص یافته است. فصول شش تا شانزده به بررسی نقائص متابولیک به تفکیک مسیرهای متابولیک می پردازد. در فصول اخیر، در هر فصل بطور مروری بیماریهای متابولیک هر مسیر برحسب زمان شایع بروز بیماری و علائم بالینی شایع آن، نوع نقص آنزیمی و روش انتقال ژنتیکی، میزان بروز، روشهای تشخیص، روش درمان و روش تشخیص بیماری در دوره جنینی ذکر گردیده است. در انتها مجدداً متذکر می شویم که این کتاب مجموعه مختصری جهت آشنایی اولیه با این دسته از بیماریها بوده و علاقمندان جهت مطالعه مطالب تکمیلی در این خصوص بایستی به کتابهای مرجع رجوع نمایند. امید است نگارش این کتاب گام اولیه ای در خصوص آشنایی بیش از پیش پزشکان با این دسته از بیماریها و تشخیص و درمان بموقع آنها جهت کاهش مرگ و میر و عوارض ناشی از آنها باشد.

مولفین

## فهرست مندرجات:

صفحه	عنوان
۱.....	فصل ۱: کلیات تشخیص و درمان بیماریهای متابولیک
۲.....	بخش ۱- آزمونهای تشخیصی اولیه و اساسی:
۳.....	بخش ۱- آزمونهای تشخیصی اولیه و اساسی:
۳.....	۱-۱- گلوکز خون:
۳.....	۱-۲- آمونیاک:
۳.....	۱-۳- وضعیت اسید- باز:
۴.....	۱-۴- لاکتات:
۴.....	۱-۵- کتونهای ادراری:
۴.....	۱-۶- سایر آزمونهای آزمایشگاهی:
۵.....	فصل ۲: وضعیتهای بالینی کلی
۶.....	بخش ۱- اورژانسهای متابولیک:
۷.....	بخش ۱- اورژانسهای متابولیک:
۱۲.....	۲-۱- کاهش گلوکز خون: Hypoglycemia
۱۶.....	۲-۲- افزایش آمونیاک خون: Hyperammonemia
۲۴.....	۲-۳- اسیدوز متابولیک: Metabolic acidosis
۲۹.....	۲-۴- کتوز: Ketosis
۳۰.....	۲-۵- افزایش لاکتات خون: Elevated Lactate
۳۳.....	بخش ۲- تاخیر تکامل روانی حرکتی: Psychomotor retardation
۳۵.....	بخش ۳- آسیب مغزی اپی لپتیک: Epileptic encephalopathy
۳۷.....	بخش ۴- شیرخوار شل: The floppy infant
۳۸.....	بخش ۵- عدم تحمل ورزش: Exercise intolerance
۳۹.....	بخش ۶- آسیب عضله قلب: Cardiomyopathy
۴۱.....	بخش ۷- یافته های تغییر شکل ظاهری: Dysmorphic features
۴۲.....	۷-۱- نقائص پراکسی زومی: Peroxisomal defects
۴۲.....	۷-۲- نقائص ذخیره لیوزومی: lysosomal storage defects

- ۴۳.....Strol biosynthesis disorders: اختلالات تولید استرول: ۷-۳
- ۴۳.....energy metabolism defects: نقائص متابولیسم انرژی: ۷-۴
- ۴۳ ..... سایر نقائص همراه با ناهنجاریهای شکل ظاهری: ۷-۵
- ۴۴ ..... Liver Disease: بیماری کبدی: ۸-بخش
- ۴۴.....Hepato megaly: بزرگی کبد: ۸-۱
- ۴۵.....Cholestasis: کلستاز: ۸-۲
- ۵۱ .....Reye-like Syndrome: سندرم مشابه سندرم رای: ۹-بخش
- ۵۳ ..... سندرم مرگ ناگهانی غیر منتظره در شیرخوارگی: ۱۰-بخش
- ۵۴ ..... Post-mortem investigations: بررسیهای پس از مرگ: ۱۱-بخش
- ۵۶ .....Fetal Hydrops: هیدروپس جنینی: ۱۲-بخش
- ۵۷ .. Unusual clinical observations: یافته های بالینی غیر معمول: ۱۳-بخش
- ۵۹ Unusual laboratory findings: یافته های آزمایشگاهی غیر معمول: ۱۴-بخش
- ۶۰ ..... Acanthocytosis: آکانتوسیتوز: ۱۵-بخش
- ۶۲ ..... مواردی که در آنها انجام بررسیهای متابولیک ویژه لازم نیست: ۱۶-بخش
- ۶۳ ..... فصل ۳: بررسی های متابولیک اختصاصی**
- ۶۴ ..... ۱- امتحانات متابولیک ساده ادرار: ۱-بخش
- ۶۴ ..... ۱-۱- بررسی مواد احیاء کننده در ادرار: ۱-۱-بخش
- ۶۵ ..... ۱-۲- آزمون نیتروپروپوساید (واکنش براند): ۱-۲-بخش
- ۶۵ ..... ۱-۳- تست سولفیت: ۱-۳-بخش
- ۶۶..... ۲- بررسی اسیدهای آمینه: ۲-بخش
- ۶۹ ..... Organic Acids: اسیدهای آلی (ارگانیک): ۳-بخش
- ۷۱ ..... Carnitine Analysis: بررسی های کارنیتین: ۴-بخش
- ۷۱ ..... ۴-۱- بررسی آسیل کارنیتینها: ۴-۱-بخش
- ۷۱ ..... ۴-۲- بررسی وضعیت کارنیتین (شامل کارنیتین کل، کارنیتین آزاد و آسیل کارنیتین): ۴-۲-بخش
- ۷۳ ..... ۵- سایر بررسیهای متابولیک اختصاصی: ۵-بخش
- ۷۳ ..... ۵-۱- اسیدهای صفراوی: ۵-۱-بخش
- ۷۳ ..... ۵-۲- اسیدهای چرب آزاد و ۳ بتا هیدروکسی بوتیرات: ۵-۲-بخش

- ۷۳ ..... ۵-۳- گالاکتوز و متابولیت‌های گالاکتوز: .....  
۷۴ ..... ۵-۴- گلوکتاتیون و متابولیت‌های آن: .....  
۷۵ ..... ۵-۵- بررسی‌های گلیکوزیلاسیون: .....  
۷۵ ..... ۵-۶- بررسی‌های لیزوزومی: .....  
۷۵ ..... ۵-۷- الیگوساکاریدها و اسید نورامینیک آزاد (اسید سیالیک): .....  
۷۶ ..... ۵-۸- اسید اوروتیک: .....  
۷۶ ..... ۵-۹- بررسی‌های پراکسی زومی: .....  
۷۶ ..... ۵-۱۰- پلاسما لوزنها: .....  
۷۷ ..... ۵-۱۱- پورفیرینها: .....  
۷۷ ..... ۵-۱۲- پترینها: .....  
۷۸ ..... ۵-۱۳- پورینها و پیریمیدینها: .....  
۷۸ ..... ۵-۱۴- پیرووات: .....  
۷۹ ..... ۵-۱۵- استخراج با اسید پرکلریک ( بدون پروتئین کردن خون): .....  
۷۹ ..... ۵-۱۶- سروتونین: .....  
۷۹ ..... ۵-۱۷- واسطه های تولید استرول: .....  
۷۹ ..... ۵-۱۸- تری متیل آمین: .....  
بخش ۶- بیوپسی ها و بررسی‌های آنزیمی: .....  
۸۰ ..... ۶-۱- استخراج گلبول‌های سفید: .....  
۸۰ ..... ۶-۲- بیوپسی پوست ( فیبروبلاستها): .....  
۸۰ ..... ۶-۳- بیوپسی ملتحمه: .....  
۸۱ ..... ۶-۴- بیوپسی کبد: .....  
۸۱ ..... ۶-۵- بیوپسی عضله: .....  
بخش ۷- تشخیص اختلالات عصبی متابولیک: .....  
۸۱ .....  
**فصل ۴: آزمون های عملکرد: Function tests: ۸۵.....**  
بخش ۱- وضعیت متابولیک: Metabolic profiling: .....  
۸۶ .....  
بخش ۲- آزمون چالش گلوکز: Glucose challenge: .....  
۸۸ .....  
بخش ۳- آزمون ناشتایی: Fasting test: .....  
۹۰ .....  
بخش ۴- آزمون گلوکاگون: Glucagon Test: .....  
۹۵ .....

- بخش ۵- آزمون تترا هیدروبیوپترین: Tetrahydrobiopterine (BH<sub>4</sub>) test: ۹۷
- بخش ۶- آزمون چالش فنیل آلانین: Phenylalanine challenge: ۹۸
- بخش ۷- آزمون آلپورینول: Allopurinol test: ۱۰۰
- بخش ۸- آزمون ایسکمی ساعد: Forearm ischemia test: ۱۰۱
- بخش ۹- اسپکتروسکوپی پیاپی جرم: Tandem Mass Spectroscopy: ۱۰۳
- فصل ۵: غربالگری نوزادی: Neonatal screening: ۱۰۵**
- بخش ۱- در صورتی که گالاکتوز بیمار بالا باشد، چه باید کرد: ۱۰۷
- بخش ۲- در صورتی که فنیل آلانین بیمار بالا باشد، چه باید کرد: ۱۰۹
- فصل ۶: متابولیسم اسیدهای آمینه و پروتئین**
- بخش ۱- متابولیسم اسیدهای آمینه و پروتئین: ۱۱۳
- بخش ۱- اصول درمان: ۱۱۴
- بخش ۲- نقائص متابولیسم آمونیاک (نقائص چرخه اوره): ۱۱۹
- ۲-۱- علائم بالینی کلی: ۱۲۱
- ۲-۲- افزایش آمونیاک خون گذرای نوزادی: ۱۲۵
- ۲-۳- نقص اورنیتین ترانس کاربامیلاز: ۱۲۶
- ۲-۴- نقص کاربامیل فسفات سنتاز: ۱۲۷
- ۲-۵- سیترولینمی: Citrolinemia: ۱۲۹
- ۲-۶- آرژینینو سوکسینیک اسیدوری: Argininosuccinic aciduria: ۱۳۱
- ۲-۷- آرژینینمی: Argininemia: ۱۳۲
- ۲-۸- سندرم HHH ( هیپر آمونمی، هیپراورنیتینمی و هموسیترولینوری): ۱۳۳
- ۲-۹- سایر نقائص ژنتیکی در متابولیسم آمونیاک: ۱۳۵
- ۲-۹-۱- نقص ان استیل گلوتامات سنتاز: ۱۳۵
- ۲-۹-۲- سیترولینمی نوع دو یا نقص سیتترین: ۱۳۵
- ۲-۹-۳- سندرم افزایش انسولین- افزایش آمونیاک خون: ۱۳۶
- ۲-۹-۴- کاهش پرولین خون یا افزایش پارادوکس آمونیاک خون در وضعیت ناشتا: ۱۳۶
- ۲-۹-۵- عدم تحمل پروتئین همراه با لیزینوری (انتقال ناقص اسیدهای آمینه دیبازیک): ۱۳۶

- بخش ۳- نقائص متابولیسم اسیدهای آمینه با زنجیره جانبی: ..... ۱۳۷
- ۳-۱- بیماری ادرار با بوی شربت افرا: Maple Urine Syrup Disease ... ۱۳۷
- ۳-۲- سایر انواع بیماری: Other types of the disorder: ..... ۱۳۹
- ۳-۳- سایر نقائص اسیدهای آمینه با زنجیره جانبی: ..... ۱۴۱
- ۳-۳-۱- هیپر لوسین-ایزولوسینمی و هیپر والینمی: ..... ۱۴۱
- ۳-۳-۲- نقص ۳ هیدروکسی ایزوبوتیریل کوآ دآسیلاز (در متابولیسم والین): ..... ۱۴۱
- بخش ۴- ارگانیک اسیدوریهای کلاسیک: Classical organic acidurias ..... ۱۴۱
- ۴-۱- پروپیونیک اسیدوری: Propionic aciduria (PA) ..... ۱۴۵
- ۴-۲- متیل مالونیک اسیدمی: Methyl Malonic Acidemia (MMA) ..... ۱۴۸
- ۴-۳- متیل مالونیک اسیدوری و هموسیستینوری: ..... ۱۵۱
- ۴-۴- ایزو والریک اسیدوری: Isovaleric aciduria: ..... ۱۵۲
- ۴-۵- ۳ متیل کروتونیل کوآ کربوکسیلاز یا ۳ متیل کروتونیل گلیسینوری: ..... ۱۵۴
- ۴-۶- ۳ متیل گلوٹا کونیک اسیدوری: Methylglutaconic aciduria: ۳ ..... ۱۵۵
- ۴-۷- سایر ارگانیک اسیدوری ها: ..... ۱۶۰
- ۴-۸- ۳ هیدروکسی ایزوبوتیریک اسیدوری (خطای ارثی در متابولیسم والین): ..... ۱۶۰
- بخش ۵- ارگانیک اسیدوری مغزی: Cerebral organic aciduria: ..... ۱۶۱
- ۵-۱- گلوٹاریک اسیدوری نوع یک: Glutaric aciduria type I: ..... ۱۶۲
- ۵-۲- نقص استواستیل کوآ تیولاز میتو کندریایی: ..... ۱۶۴
- ۵-۳- نقص ۲-متیل-۳-هیدروکسی بوتیریل کوآ دهیدروژناز: ..... ۱۶۶
- ۵-۴- بیماری کاناوان (نقص آسپارتوآمیلاز): ..... ۱۶۷
- ۵-۵- ۲D-هیدروکسی گلوٹاریک اسیدوری: D-۲-Hydroxyglutaric ciduria: ..... ۱۶۸
- ۵-۶- ۲L-هیدروکسی گلوٹاریک اسیدوری: L-۲-Hydroxyglutaric aciduria: ..... ۱۶۹
- ۵-۷- ۲ اوکسو آدیپیک اسیدوری: Oxo adipic aciduria: ۲ ..... ۱۷۰
- ۵-۸- ۴ هیدروکسی بوتیریک اسیدوری: Hydroxybutyric aciduria: ۴ .. ۱۷۱
- ۵-۹- آسیب مغزی ناشی از اتیل مالونیک: Ethyl malonic encephalopathy: ..... ۱۷۲
- ۵-۱۰- مالونیک اسیدوری: Malonic aciduria: ..... ۱۷۳



- بخش ۶- نقائص متابولیسم بیوتین: Disorders of Biotin metabolism: ۱۷۴
- ۶-۱- نقص هولوکربوکسیلاز سنتتاز: holocarboxilase synthetase disorder ۱۷۵
- ۶-۲- نقص بیوتینیداز: Biotinidase disorder: ۱۷۷
- بخش ۷- نقائص متابولیسم فنیل آلانین و تیروزین: ۱۷۹
- ۷-۱- فنیل کتونوری: PhenylKetonUria (PKU): ۱۸۰
- ۷-۲- هیپرفنیل آلانینمی و نقص متابولیسم تترا هیدرو بیوپترین: ۱۸۴
- ۷-۳- تیروزینمی نوع یک ( نوع کبدی کلیوی): ۱۸۵
- ۷-۴- تیروزینمی نوع II ( نوع چشمی پوستی): ۱۸۷
- ۷-۵- آلکاپتونوری: Alkaptonuria: ۱۸۸
- ۷-۶- سایر نقائص متابولیسم تیروزین: ۱۹۰
- ۷-۶-۱- تیروزینمی نوع سه: Tyrosinemia Type III: ۱۹۰
- ۷-۶-۲- هاو کینسینوری: Hawkinsinuria: ۱۹۰
- ۷-۶-۳- آلبینیسم: Albinism: ۱۹۱
- بخش ۸- نقائص متابولیسم لیزین و تریپتوفان: ۱۹۳
- ۸-۱- تریپتوفانمی ( تریپتوفانوری): Tritophanemia( Triptophanuria): ... ۱۹۴
- ۸-۲- هیپر لیزینمی نوع یک و دو: Hyperlysinemia Type I & II: ۱۹۴
- ۸-۳- هیدروکسی کینورنینوری: Hydroxykynureninuria: ۱۹۵
- ۸-۴- ۲ آمینو آدیپیک اسیدوری یا ۲ اوکسو آدیپیک اسیدوری: ۱۹۶
- ۸-۵- هیدروکسی لیزینوری: Hydroxylysinuria: ۱۹۷
- بخش ۹- نقائص متابولیسم اسیدهای آمینه حاوی سولفور و انتقال گروه متیل در سیتوزول: ۱۹۸
- ۹-۱- هموسیستینوری: Homocystinuria: ۲۰۰
- ۹-۲- هموسیستینوری ناشی از نقص در متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز: ۲۰۲
- ۹-۳- هیپر هموسیستینمی خفیف: Mild Hyperhomocystinemia: ۲۰۳
- ۹-۴- کمبود سولفیت اکسیداز: Disorder of Sulphite Oxidase: ۲۰۴
- ۹-۵- نقص کوفاکتور مولیبدنیوم: Disorder of Molybdenum cofactor: ۲۰۵

- ۶-۹- کمبود متیونین سنتاز و نقائص تولید متیل کوبالامین: ۲۰۶.....
- بخش ۱۰- نقائص متابولیسم کوبالامین: ۲۰۷.....
- ۱-۱۰- اختلالات جذب و انتقال کوبالامین: ۲۰۷.....
- ۲-۱۰- نقائص متابولیسم داخل سلولی کوبالامین: ۲۰۹.....
- ۳-۱۰- نقص متیونین سنتاز (کوبالامین G) و یا متیونین سنتاز ردوکتاز (کوبالامین E): ۲۱۱.....
- ۴-۱۰- کمبود ترانس کوبالامین دو: Disorder of Transcobalamine II: ۲۱۲....
- ۵-۱۰- سوء جذب ارثی فولات: Hereditary Malabsorption of Folate: ۲۱۳....
- بخش ۱۱- نقائص متابولیسم هیستیدین: Disorders of histidine metabolism: ۲۱۴.....
- ۱-۱۱- هیستیدینمی: Histidin emia: ۲۱۴.....
- ۲-۱۱- سایر اختلالات متابولیسم هیستیدین: ۲۱۴.....
- ۱-۱۱-۲- نقص اوروکاناز: Urocanase deficiency: ۲۱۴.....
- ۲-۱۱-۲- نقص فورمیمینو ترانسفراز: Formiminotransferase deficiency: ۲۱۴.....
- ۲۱۵.....
- بخش ۱۲- نقائص متابولیسم اورنیتین و پرولین: ۲۱۵.....
- ۱-۱۲- آتروفی شیارهای شبکیه و مشیمیه: ۲۱۶.....
- ۲-۱۲- هیپوپرولینمی: Hypoprolinemia: ۲۱۷.....
- ۳-۱۲- هیپرپرولینمی تیپ I: Hyperprolinemia Type I: ۲۱۷.....
- ۴-۱۲- هیپرپرولینمی تیپ II: Hyperprolinemia Type II: ۲۱۸.....
- بخش ۱۳- نقائص متابولیسم سرین و گلیسین: ۲۱۸.....
- ۱-۱۳- نقائص کمبود سرین: Serine deficiency disorders: ۲۱۹.....
- ۲-۱۳- هیپرگلیسینمی غیر کتوتیک: Non-ketotic Hyperglycinemia: ۲۲۰.....
- ۳-۱۳- سارکوزینمی: Sarcosinemia: ۲۲۲.....
- بخش ۱۴- نقائص انتقال اسیدهای آمینه: ۲۲۳.....
- ۱-۱۴- عدم تحمل پروتئین همراه با لیزینوری: ۲۲۳.....
- ۲-۱۴- سیستینوری: Cystinuria: ۲۲۵.....
- ۳-۱۴- بیماری هارت ناپ: Hartnup Disease: ۲۲۶.....
- ۴-۱۴- هیستیدینوری: Histidinuria: ۲۲۷.....

- بخش ۱۵- نقائص چرخه گاماگلوتامیل: ..... ۲۲۸
- ۱-۱۵- نقص گلوتاتیون سنتتاز:.....Glutathione synthetase disorders ۲۲۹
- ۲-۱۵- نقص گاماگلوتامیل سیستئین سنتتاز:..... ۲۳۰
- ۳-۱۵- نقص گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز:.....Gamaglutamyl transpeptidase: ۲۳۱
- ۴-۱۵- نقص ۵ اوکسو پرولیناز: ..... prolinase disorders ۲۳۲
- ۵-۱۵- نقص دی پپتیداز(سیستئینیل گلیسیناز) متصل به غشاء:..... ۲۳۳
- بخش ۱۶- نقائص متابولیسم پپتید:..... Disorders of peptide metabolism ۲۳۴
- ۱-۱۶- نقص پرولیداز: .....Prolidase deficiency: ۲۳۴
- ۲-۱۶- کارنوزینمی: ..... Carnosinemia: ۲۳۴
- ۳-۱۶- هموکارنوزینوز: .....Homocarnosinosis: ۲۳۵
- فصل ۷: متابولیسم انرژی Energy Metabolism**..... ۲۳۷
- بخش ۱- نقائص میتوکندریایی:..... Disorders of Mithochondria: ۲۳۹
- ۱-۱- اسیدمی لاکتیک:.....Lactic Acidemia: ۲۵۰
- ۲-۱- اسیدمی لاکتیک مادرزادی: ..... Congenital lactic academia: ۲۵۳
- ۳-۱- نقص کمپلکس پیرووات دهیدروژناز: ..... ۲۵۴
- ۴-۱- نقائص چرخه اسید تری کربوکسیلیک: ..... ۲۵۶
- ۴-۱-۱- نقص کمپلکس ۲ اوکسو گلوتارات دهیدروژناز یا کمپلکس آلفا کتوگلوتارات دهیدروژناز:..... ۲۵۶
- ۲-۴-۱- نقص فوماراز (فوماریک اسیدوری):..... ۲۵۷
- ۵-۱- سندرم لای:..... Leigh Syndrome: ۲۵۷
- ۶-۱- آسیب مغزی میتوکندریایی، اسیدوز لاکتیک و حملات مشابه سکتی مغزی: .. ۲۵۸
- ۷-۱- اپی لپسی میوکلونیک و بیماری فیبر قرمز راه راه: ..... ۲۶۰
- ۸-۱- دژنره شدن سلولهای عصبی، عدم تعادل و رتینیت پیگمنتوزا: ..... ۲۶۱
- ۹-۱- سندرم کرنس-سای ره:..... Kearns-Sayre Syn (KSS): ۲۶۲
- ۱۰-۱- سندرم پیرسون:..... Pearson Syndrome: ۲۶۳
- ۱۱-۱- سندرومهای کاهش اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی یا نقص پلیمرز اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی: ..... ۲۶۴

- ش ۲- نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب و کتوزنز:..... ۲۶۸
- ۲-۱- نقص انتقال دهنده کارنیتین(نقص اولیه کارنیتین، نقص در جذب کارنیتین):  
..... ۲۷۳
- ۲-۲- نقص کارنیتین ترانس لوکاز( کمبود کارنیتین- آسیل کارنیتین ترانس لوکاز):  
..... ۲۷۴
- ۲-۳- نقص کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز یک:..... ۲۷۶
- ۲-۴- نقص کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز دو: ..... ۲۷۷
- ۲-۵- نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط: ..... ۲۷۸
- ۲-۶- نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره خیلی بلند:..... ۲۷۹
- ۲-۷- نقص ۳ L هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره بلند یا نقص پروتئین سه منظوره در میتوکندری: ..... ۲۸۰
- ۲-۸- نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه:..... ۲۸۲
- ۲-۹- نقص ۳ هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه: ..... ۲۸۴
- ۲-۱۰- نقص آسیل کوآ دهیدروژناز متعدد یا گلوٹاریک اسیدوری نوع دو یا اتیل مالونیک آدیپیک اسیدوری: ..... ۲۸۵
- ۲-۱۱- نقص ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلوٹاریل کوآ لیاز یا ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلوٹاریک اسیدوری: ..... ۲۸۶
- ۲-۱۲- نقص ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلوٹاریل کوآ سنتاز: ..... ۲۸۸
- بخش ۳- نقائص تجزیه کتونها: Disorders of Ketolysis:..... ۲۸۹
- ۳-۱- نقص ۳ اوکسو تیولاز (استواستیل لیاز میتوکندریایی): ..... ۲۸۹
- ۳-۲- نقص سوکسینیل کوآیا: ۳-اوکسو اسید کوآ ترانسفراز: ..... ۲۸۹
- بخش ۴- نقائص تولید کراتین: ..... ۲۹۰
- ۴-۱- نقص گوانیدینوآستات متیل ترانسفراز: ..... ۲۹۱
- ۴-۲- نقص آرژنین- گلیسین آمیدینو ترانسفراز: ..... ۲۹۲
- ۴-۳- نقص ناقل کراتین: Disorder of creatine transporter:..... ۲۹۳
- فصل ۸: متابولیسم کربوهیدرات ..... ۲۹۵**
- بخش ۱- نقائص متابولیسم گالاکتوز و فروکتوز: ..... ۲۹۹
- ۱-۱- فروکتوزوری اساسی: Essential Fructosuria: ..... ۲۹۹

- ۳۰۰ ..... Hereditary Fructose intolerance: عدم تحمل ارثی فروکتوز: ۱-۲
- ۳۰۱ ..... Classic Galactosemia: کلاسیک: ۱-۳
- ۳۰۲ ..... Disorder of Galactokinase: نقص گالاکتوکیناز: ۱-۴
- ۳۰۳ ..... نقص اوریدیل دی فسفات گالاکتوز اپی مراز: ۱-۵
- ۳۰۳ ..... Disorders of Gluconeogenesis: بخش ۲- نقائص گلوکونوژنز: ۲-۱
- ۳۰۴ . isorder of pyrovate carboxylase: نقص پیرووات کربوکسیلاز: ۲-۱
- ۳۰۵ ..... نقص فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز: ۲-۲
- ۳۰۶ ..... نقص فروکتوز ۶-۱ بیس فسفاتاز: ۲-۳
- ۳۰۷ ..... Glycogen Storage Disease: بخش ۳- بیماریهای ذخیره گلیکوژن: ۳-۱
- ۳۰۸ ..... Glycogenesis Type ۰: ۳-۱
- ۳۰۸ ..... گلیکوژنوز نوع یک یا بیماری ون ژیرکه: ۳-۲
- ۳۱۰ ..... گلیکوژنوز نوع دو یا بیماری پومپه: ۳-۳
- ۳۱۲ ..... گلیکوژنوز نوع سه یا بیماری کوری- فوربس: ۳-۴
- ۳۱۳ ..... گلیکوژنوز نوع چهار یا بیماری آندرسن: ۳-۵
- ۳-۶ ..... گلیکوژنوز نوع پنج یا بیماری مک آردل و گلیکوژنوز نوع هفت یا بیماری  
 تاوری: ۳۱۴
- ۳-۷ ..... گلیکوژنوز نوع شش یا بیماری هرس و گلیکوژنوز نوع نه: ۳۱۵
- ۳-۸ ..... گلیکوژنوز نوع یازده یا بیماری فانکونی- بیکل: ۳۱۶
- ۳۱۷ ..... Disorders of Glucose Transport: بخش ۴- نقائص انتقال گلوکز: ۴-۱
- ۴-۱ ..... نقص ناقل گلوکز یک: ۳۱۷
- ۴-۲ ..... نقص ناقل گلوکز دو: ۳۱۷
- ۴-۳ ..... نقص نوع یک ناقل گلوکز وابسته به سدیم یا سوء جذب گلوکز - گالاکتوز: ۳۱۸
- ۴-۴ ..... نقص نوع دو ناقل گلوکز وابسته به سدیم یا گلوکزوری کلیوی: ۳۱۸
- بخش ۵- نقائص متابولیسم گلیسرول: Disorders of Glycerol metabolism: ۳۱۹
- ۳۱۹ ..... Glycerol intolerance: ۵-۱
- ۳۱۹ ..... Disorder of Glycerokinase: ۵-۲
- ۳۲۰ ..... Disorders of Pentose metabolism: بخش ۶- نقائص متابولیسم پنتوز: ۳۲۰

- ۳۲۱ ..... ۶-۱- نقص ریبوز ۵ فسفات ایزومراز: .....
- ۳۲۱ ..... ۶-۲- نقص ترانس آلدولاز: Transaldolase deficiency: .....
- ۳۲۲ ..... ۶-۳- سایر نقائص متابولیسم پنتوز: .....
- ۳۲۲ ..... ۷- بخش هیپرانسولینیسم مادرزادی: Congenital hyperinsulinism: .....
- ۳۲۶ ..... ۷-۱- هیپرانسولینیسم مادرزادی موضعی: .....
- ۳۲۷ ..... فصل ۹: متابولیسم لیزوزومی .....**
- ۳۳۲ ..... ۱- بخش موکوپلی ساکاریدوزها: Mucopolysaccharidoses(MPS): .....
- ۳۳۳ ..... ۱-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع یک، بیماری هورلر: .....
- ۳۳۶ ..... ۱-۲- موکوپلی ساکاریدوز نوع یک، بیماری شای و بیماری هورلر- شای: .....
- ۳۳۷ ..... ۱-۳- موکوپلی ساکاریدوز نوع دو، بیماری هانتز: .....
- ۳۳۹ ..... ۱-۴- موکوپلی ساکاریدوز نوع سه، بیماری سان فلیپو: .....
- ۳۴۱ ..... ۱-۵- موکوپلی ساکاریدوز نوع چهار، سندرم مورکیو: .....
- ۳۴۲ ..... ۱-۶- موکوپلی ساکاریدوز نوع شش، بیماری ماروتولامی: .....
- ۳۴۴ ..... ۱-۷- موکوپلی ساکاریدوز نوع هفت، بیماری اسلا: .....
- ۳۴۵ ..... ۱-۸- موکوپلی ساکاریدوز نوع نه، بیماری ناتویکز: .....
- ۳۴۵ ..... ۲- بخش الیگوساکاریدوزها: Oligosaccharidosis: .....
- ۳۴۶ ..... ۲-۱- فوکوسیدوز: Fucosidosis: .....
- ۳۴۷ ..... ۲-۲- آلفا مانوزیدوز:  $\alpha$  Mannosidosis: .....
- ۳۴۹ ..... ۲-۳- بتا مانوزیدوز: B Mannosidosis: .....
- ۳۵۰ ..... ۲-۴- آسپارتیل گلوکز آمینوری: Aspartyl Glucosaminuria: .....
- ۳۵۰ ..... ۲-۵- بیماری شیندلر: Schindler Disease: .....
- ۳۵۱ ..... ۲-۶- سیالیدوز / موکولیپیدوز نوع یک: Sialidosis / Mucopolipidosis type I: ..
- ۳۵۳ ..... ۳- بخش اسفنگولیپیدوزها: Sphingolipidoses: .....
- ۳۵۳ ..... ۳-۱- گانگلیوزیدوز: GM<sub>1</sub> GM Gangliosidosis: .....
- ۳۵۶ ..... ۳-۲- گانگلیوزیدوز GM<sub>2</sub>، بیماری تی-ساکس: .....
- ۳۵۷ ..... ۳-۳- بیماری گانگلیوزیدوز GM<sub>2</sub>، بیماری سندهوف: .....
- ۳۵۹ ..... ۳-۴- بیماری گالاکتوسالییدوز: Galactosialidosis: .....
- ۳۶۰ ..... ۳-۵- لکودیستروپی متاکروماتیک: .....

- ۳-۶- بیماری گوشه: Gaucher Disease:..... ۳۶۲
- ۳-۷- بیماری نیمن پیک، انواع A و B: Niemann-Pick, Type A & B:..... ۳۶۵
- ۳-۸- بیماری فابری: Fabry Disease:..... ۳۶۶
- ۳-۹- بیماری کرابه / لکودیستروفی سلول گلوبوئید / لیپیدوز گالاکتوزیل سرامید:..... ۳۶۸
- ۳-۱۰- بیماری فاربر، لیپوگرانولوماتوز یا سرامیدوز:..... ۳۷۰
- ۳-۱۱- نقص مالتی پل سولفاتاز یا موکوسولفاتیدوز:..... ۳۷۲
- بخش ۴- موکولیپیدوزها: Muco lipidoses:..... ۳۷۳
- ۴-۱- موکولیپیدوز نوع دو/ بیماری سلول I:..... ۳۷۳
- ۴-۲- موکولیپیدوز نوع سه یا پلی دیستروفی هورلر کاذب:..... ۳۷۵
- ۳۷۵ ..... Muco lipidosis Type III / Pseudohurler polydystrophy:
- ۴-۳- موکولیپیدوز نوع چهار: Muco lipidosis type IV:..... ۳۷۶
- بخش ۵- نقائص ذخیره چربی: Disorders of Lipid storage:..... ۳۷۷
- ۵-۱- بیماری نیمن پیک، انواع C و D یا نقص در متابولیسم کلسترول:..... ۳۷۷
- ۵-۲- بیماری ولمن / بیماری ذخیره کلستریل استر:..... ۳۷۹
- بخش ۶- نقائص انتقال لیزوزومی: Disorders of Lysosomal transport: .. ۳۸۰
- ۶-۱- سیستینوز: Cystinosis:..... ۳۸۰
- ۶-۲- بیماری ذخیره اسید سیالیک یا بیماری سالو:..... ۳۸۳
- ۶-۳- سیالوری: Sialuria:..... ۳۸۵
- بخش ۷- لیپوفوشینوز سروئید نورونی: Neuronal Ceroid lipofuscinoses:..... ۳۸۵
- فصل ۱۰: متابولیسم پراکسی زومی:..... ۳۸۹**
- ۱۰-۱- نقائص تشکیل پراکسی زوم یا آدرنولکودیستروفی نوزادی:..... ۳۹۴
- ۱۰-۲- نقائص بتا اکسیداسیون پراکسی زومی:..... ۳۹۶
- ۱۰-۳- کندرودیسیپلازی ریزوملیک نقطه ای:..... ۳۹۷
- ۱۰-۴- بیماری رفسام: Refsum disease:..... ۳۹۸
- ۱۰-۵- نقص آلفا متیل آسیل کوآ راسماز:..... ۳۹۹
- ۱۰-۶- سایر نقائص آنزیمی پراکسی زومی:..... ۴۰۰
- ۱-۶-۱- هیپراگزالوری اولیه نوع یک: Hyperoxaluria type I:..... ۴۰۰

- ۴۰۰ ..... Akatalasemia: ۱۰-۶-۲ آکاتالازمی:
- ۴۰۰ ..... Adrenoleuko dystrophy: ۱۰-۶-۳ آدرنولکودیستروفی:
- فصل ۱۱: متابولیسم استرول** ..... ۴۰۵
- بخش ۱- نقائص تشکیل استرول: Disorders of sterol biosynthesis: ..... ۴۰۸
- ۱-۱- سندرم هیپر IgD / مولونیک اسیدوری: ..... ۴۰۸
- ۱-۲- دسمواسترولولوزیس: Desmosterolosis: ..... ۴۱۰
- ۱-۳- سندرم آنتلی-بیکسلا یا لانواسترولولوزیس: ..... ۴۱۱
- ۱-۴- دیسپلازی گرین برگ یا ناهنجاری پلیر-هوت: ..... ۴۱۱
- ۱-۵- سندرم چایلد: CHILD Syndrome: ..... ۴۱۲
- ۱-۶- کندرو دیسپلازی نقطه ای کنرادی-هانرمن: ..... ۴۱۳
- ۱-۷- لاتواسترولولوزیس: Lathosterolosis: ..... ۴۱۴
- ۱-۸- سندرم اسمیت-لملی-اوپیتز: Smith-Lemli-Opitz syndrome: ..... ۴۱۴
- بخش ۲- نقائص تشکیل اسید صفراوی: Disorders of bile acid synthesis: ..... ۴۱۶
- ۲-۱- نقائص تشکیل اسید صفراوی همراه با کلستاز و سوءجذب: ..... ۴۱۶
- ۲-۲- گزانتوماتوز مغزی تاندونی: Cerebrotandino xantomatosis: ..... ۴۱۷
- فصل ۱۲: گلیکوزیله شدن پروتئین** ..... ۴۱۹
- بخش ۱- نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون: ..... ۴۲۲
- ۱-۱- نقص مادرزادی گلیکوزیلاسیون نوع یک a: ..... ۴۲۳
- ۱-۲- سایر نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون: ..... ۴۲۵
- فصل ۱۳: متابولیسم لیپوپروتئین** ..... ۴۲۹
- بخش ۱- افزایش کلسترول خون: Hypercholesterolaemia: ..... ۴۳۳
- ۱-۱- افزایش فامیلی کلسترول خون: Familial Hypercholesterolaemia: ..... ۴۳۳
- ۱-۲- کمبود فامیلی آپو B صد: Familial ApoB-۱۰۰ deficiency (FDP): ..... ۴۳۶
- ۱-۳- سیتواسترولمی یا فیتواسترولمی: (CitosterolaemiaPhytosterolaemia): ..... ۴۳۷
- ۱-۴- سایر انواع افزایش فامیلی کلسترول خون: ..... ۴۳۷



- بخش ۲- افزایش توام کلسترول و تری گلیسرید خون: Mixed hyperlipidaemia: ۴۳۸ .....
- ۲-۱- هیپر لیپیدمی نوع سه یا دیس بتا لیپوپروتئینی فامیلی: ۴۳۸ .....
- ۲-۲- هیپر لیپوپروتئینی فامیلی توام: ۴۳۸ .....
- ۲-۳- سایر هیپر لیپیدمی های توام: Other Mixed hyperlipidaemia: ۴۳۹ .....
- بخش ۳- افزایش تری گلیسرید خون: Hypertriglyceridaemia: ۴۳۹ .....
- ۳-۱- افزایش فامیلی شیلومیکرون خون (هیپر لیپیدمی نوع یک یا پنج): ۴۳۹ .....
- ۳-۲- افزایش فامیلی تری گلیسرید خون: Familial Hypertriglyceridaemia: ۴۴۳ .....
- بخش ۴- نقائص متابولیسم لیپوپروتئین با تراکم بالا: ۴۴۴ .....
- ۴-۱- کمبود آپو لیپوپروتئین A یک: Apolipoprotein A1 deficiency: ۴۴۴ .....
- ۴-۲- بیماری تانژیر: Tangier Disease: ۴۴۵ .....
- ۴-۳- بیماری چشم ماهی: Fish-eye disease: ۴۴۵ .....
- ۴-۴- افزایش لیپوپروتئین با تراکم بالا: Elevation of HDL: ۴۴۶ .....
- ۴-۴-۱- افزایش فامیلی آلفا لیپوپروتئین خون: ۴۴۶ .....
- ۴-۴-۲- افزایش ثانویه لیپوپروتئین با تراکم بالا: ۴۴۶ .....
- بخش ۵- نقائص همراه با کاهش کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین و تری گلیسریدها: Low triglyceridaemia & LDL cholesterol: ۴۴۷ .....
- ۵-۱- نبودن فامیلی بتا لیپوپروتئین خون: Familial abetalipoproteinaemia: ۴۴۷ .....
- ۵-۲- کاهش فامیلی بتا لیپوپروتئین خون: ۴۴۸ .....
- ۵-۳- بیماری آندرسون: Anderson disease: ۴۴۸ .....
- فصل ۱۴: متابولیسم پورین و پیریمیدین ۴۴۹ .....**
- بخش ۱- نقائص متابولیسم پورین: Disorders of purine metabolism: ۴۵۳ .....
- ۱-۱- فعالیت بیش از حد فسفوریبوزیل پیروفسفات سنتتاز: ۴۵۳ .....
- ۱-۲- نقص آدنیلوسوکسینات لیاژ: ۴۵۴ .....
- ۱-۳- نقص میوآدنیللات دامیناز یا آدنوزین منوفسفات دامیناز عضله: ۴۵۵ .....

- ۴-۱- نقص آدنوزین دامیناز: Adenosine deaminase (ADA) deficiency: ۴۵۶.....
- ۴۵۸ ..... ۱-۵- نقص نوکلئوزید فسفوریلاز: ۴۵۹ ..... ۱-۶- نفروپاتی هیپراوریسیمیک نوجوانی فامیلی: ۴۵۹ ..... ۱-۷- گزانتینوری: Xanthinuria: ۴۶۰ ..... ۱-۸- سندرم لش-نیهان: Lesch-Nyhan syndrome: ۴۶۲ ..... ۱-۹- نقص آدنین فسفو ریبوزیل ترانسفراز: ۴۶۳ ..... بخش ۲- نقائص متابولیسم پیریمیدین: ۴۶۳ ..... ۲-۱- اوروتیک اسیدوری ارثی: Hereditary orotic aciduria: ۴۶۴ ..... ۲-۲- نقص پیریمیدین ۵ نوکلئوتیداز: ۴۶۵ ..... ۲-۳- نقص دی هیدرو پیریمیدین دہیدروژناز: ۴۶۴ ..... ۲-۴- نقص تیمیدین فسفوریلاز: Thymidinephosphorylase (TP) deficiency: ۴۶۵ ..... ۴۶۶ ..... ۲-۵- نقص دی هیدرو پیریمیدیناز: ۴۶۶ ..... Dihydropyrimidinase (DHP) deficiency: ۴۶۷ ..... ۲-۶- نقص یوریدوپروپیوناز: Ureidopropionase deficiency: ۴۶۸ ..... ۲-۷- سایر نقائص متابولیسم نوکلئوتید: ۴۶۸ ..... ۲-۷-۱- افزایش فعالیت بیش از حد نوکلئوتیداز: cleotidase hyperactivity: ۴۶۸ ..... ۴۶۹ ..... **فصل ۱۵: انتقال عصبی** ۴۷۳ ..... بخش ۱- نقائص متابولیسم آمین بیوژن: ۴۷۳ ..... ۱-۱- دیستونی پاسخ دهنده به دوپا (بیماری سگاوا): ۴۷۴ ..... ۱-۲- نقص تترا هیدرو بیوپترین (فنیل کتونوری آتیپیک): ۴۷۷ ..... ۱-۳- نقص تیروزین هیدروکسیلاز: ۴۷۸ ..... ۱-۴- نقص ال آمینو اسید دکربوکسیلاز آروماتیک: ۴۷۹ ..... ۱-۵- نقص دوپامین بتا هیدروکسیلاز: ۴۷۹ ..... ۱-۶- نقص منوآمین اکسیداز: Monoamine oxidase (MAO) deficiency: ۴۸۰ .....

- بخش ۲- نقائص متابولیسم گابا: Disorders of GABA metabolism: ۴۸۱ .
- ۲-۱- نقص گابا ترانس آمیناز: GABA transaminase deficiency: ۴۸۲
- ۲-۲- نقائص سوکسینیک سمی آلدئید دهیدروژناز: ۴۸۲ .....
- بخش ۳- نقائص متابولیسم پیریدوکسین: ۴۸۳ .....
- ۳-۱- تشنجات پاسخ دهنده به پیریدوکسین: ۴۸۴ .....
- ۳-۲- تشنجات پاسخ دهنده به پیریدوکسال فسفات: ۴۸۵ .....
- بخش ۴- سایر نواقص نوروترانسمیترها: Other neurotransmitter effects: ۴۸۶.
- ۴-۱- تشنجات پاسخ دهنده به اسید فولینیک: ۴۸۶.....
- ۴-۲- نقص پروتئین ناقل گلوکز: ۴۸۷ .....
- ۴-۳- هیپراکپلکسیا: Hyperekplexia: ۴۸۸ .....
- فصل ۱۶: سایر مسیرهای متابولیک..... ۴۸۹**
- بخش ۱- پورفیریها: Porphyrias: ۴۹۰ .....
- بخش ۱- پورفیریها: Porphyrias: ۴۹۱ .....
- ۱-۱- پورفیری حاد متناوب (کبدی): ۴۹۲ .....
- ۱-۲- پورفیری پوستی دیررس (پورفیری کبدی مزمن): ۴۹۳ .....
- ۱-۳- پورفیری اریتروپوئیتیک مادرزادی (بیماری گانتر): ۴۹۴ .....
- ۱-۴- پروتوپورفیریای اریتروپوئیتیک (کبدی): ۴۹۵ .....
- بخش ۲- نقائص انتقال یا مصرف فلزات: ۴۹۶.....
- ۲-۱- بیماری ویلسون (دژنراسانس هیپاتو لنتیکولر): ۴۹۶.....
- ۲-۲- بیماری منکس: Menkes disease: ۴۹۹ .....
- ۲-۳- آسرولوپلاسمینمی: Aceroloplasminaemia: ۵۰۱ .....
- ۲-۴- آکرودرماتیت انتروپاتیکا: Acrodermatitis enteropathica: ۵۰۲ .....
- ۲-۵- سلنیم: Selenium: ۵۰۲ .....
- ۲-۶- مولیبیدنوم: Molybdenum: ۵۰۲ .....
- ۲-۷- منگنز: Manganese: ۵۰۳ .....
- بخش ۳- نقائص عصبی پیشرونده متفرقه: ۵۰۳ .....
- ۳-۱- کمبود اولیه ویتامین بی: Primary vitamin E deficiency: ۵۰۳ .....

Thiamine (vitamin B <sub>1</sub> ) deficiency: (ویتامین ب ۱):	۳-۲
.....	۵۰۴
LTC <sub>4</sub> synthase deficiency: (سنتاز C <sub>4</sub> ):	۳-۳
Choreoacanthocytosis (neuroacanthocytosis): (کره آکانتوسیتوز):	۳-۴
.....	۵۰۵
McLeod syndrome: (سندرم مک لئود):	۳-۵
Sjogren-Larsson syndrome: (سندرم شیوگرن-لارسون):	۳-۶
Ataxia teleangiectatica: (اتاکی تلانژکتازی):	۳-۷
بخش ۴- نقائص متفرقه با تظاهر کبدی غالب:	۴-۹
Deficiency of $\alpha_1$ antitrypsin: (کمبود آلفا یک آنتی تریپسین):	۴-۱
Hemochromatosis: (هموکروماتوز):	۴-۲
سندرم کریگلر نجار (سیستم عصبی مرکزی) و سندرم ژیلبرت:	۴-۳
کلیستاز داخل کبدی پیشرونده فامیلی یا بیماری بیلر:	۴-۴
Dubin-Johnson syndrome: (سندرم دوبین جانسون):	۴-۵
Rotor syndrome: (سندرم روتور):	۴-۶
Alagille syndrome: (سندرم آلاژیل):	۴-۷
بخش ۵- سایر نقائص متابولیک:	۵-۱۵
تری متیل آمینوری (سندرم بوی ماهی):	۵-۱
Dimethylglycinuria: (دی متیل گلیسینوری):	۵-۲
بیماری ذخیره گلوتامیل ریوز ۵ فسفات:	۵-۳
Sanjad-Sakati syndrome: (سندرم سنجاد-ساکاتی):	۵-۴
Al Aqeel-Sewairi syndrome: (سندرم ال اکیل-سویری):	۵-۵
منابع:	۵۲۰
Index	۵۲۱

## فصل ۱:

### کلیات تشخیص و درمان بیماریهای متابولیک



**بخش ۱- آزمونهای تشخیصی اولیه و اساسی:**

در هر کودک مبتلا به بیماری حاد که در او احتمال بیماری متابولیک وجود دارد، آزمون‌های تشخیصی اولیه زیر بایستی انجام گیرد:

**۱-۱- گلوکز خون:**

کاهش گلوکز خون یافته تظاهرکننده در چندین نقص متابولیسم بخصوص در متابولیسم کربوهیدرات و انرژی می باشد. بنابر این در مرحله حاد بیماری بایستی نمونه‌های مناسب خون و ادرار از بیمار گرفته شود تا تشخیص دقیق را امکان پذیر سازد.

**۱-۲- آمونیاک:**

آمونیاک ماده‌ای بسیار سمی است و افزایش آمونیاک خون با میزان بالای مرگ و میر و بیماری همراه است که اصولاً قابل اجتناب می‌باشد، بنابر این اندازه‌گیری فوری آمونیاک پلاسما در همه نوزادان دچار بیماری حاد و همه بیماران مبتلا به آسیب مغزی<sup>۱</sup> بدون تشخیص الزامی است. لذا امکانات تعیین میزان آمونیاک خون بایستی در همه بیمارستانها قابل دسترس باشد. افزایش آمونیاک خون ناشی از نقص اولیه در چرخه اوره از شایعترین اورژانسها در میان بیماریهای متابولیک مادرزادی در کودکان است و در صورت عدم اندازه‌گیری آمونیاک خون، تشخیص آن میسر نمی‌گردد.

**۱-۳- وضعیت اسید- باز:**

بسیاری از بیماریهای متابولیک موجب تغییر در وضعیت اسید- باز در بدن بصورت اسیدوز و یا الکالوز می‌شوند. شرایط اندازه‌گیری گازهای خون در هر زمان و در هر بیمارستان بایستی قابل دسترس باشد.

---

<sup>۱</sup> Encephalopathy

#### ۴-۱-لاکتات:

افزایش لاکتات خون عارضه مهم هیپوکسی و یا نقص متابولیسم انرژی بوده و ممکن است علت بروز اسیدوز متابولیک باشد. اگر علت ثانویه متقاعد کننده ای نظیر شوک، آسفسکسی، بیماری قلبی یا فرآیند خونگیری مشکل برای بالا بودن لاکتات خون وجود نداشته باشد، بایستی یک نقص متابولیک اولیه در نظر گرفته شود.

#### ۵-۱-کتونهای ادراری:

دفع کتونها در ادرار ناشی از وجود اجسام کتونی نظیر ۳ بتا هیدروکسی بوتیرات و استو استات است که در طی ناشتا بودن طبیعی است، اما وجود آن پس از تغذیه و یا در نوزاد غیرطبیعی می باشد و در وضعیت اخیر ممکن است نشانه نقص در متابولیسم واسطه ای (اختلالات شکسته شدن گلوکز، پروتئین و چربی) باشد. از طرف دیگر، غیاب کتونها در ادرار در طی ناشتایی، پیشنهاد وجود نقص در اکسیداسیون اسید چرب<sup>۱</sup> را می کند. سطوح کتون اندازه گیری شده با روشهای غیر اختصاصی از جمله کتواستیکس<sup>۲</sup> ممکن است در اثر وجود ترکیبات بازدارنده، بالا باشد.

#### ۶-۱-سایر آزمونهای آزمایشگاهی:

بیماریهای متابولیک معمولا موجب اختلال عملکرد اعضاء مختلف بدن می شوند که این وضعیت ممکن است در جریان بررسیهای آزمایشگاهی معمول نظیر شمارش سلولهای خون، آزمونهای عملکرد کبد، بررسیهای انعقادی و یا اندازه گیری سطوح کراتین خون شناسایی شود. اسید اوریک خون نیز در جریان بیماریهایی که همراه با افزایش ساخت و ساز سلولی یا کاهش کلیرانس ادراری هستند، افزایش می یابد.

---

<sup>۱</sup> Fatty acid oxidation  
<sup>۲</sup> Ketostix



## فصل ۲:

### وضعیت‌های بالینی کلی



### بخش ۱- اورژانسه‌های متابولیک:

تظاهرات بالینی اولیه عدم جبران حاد متابولیک در نوزاد تقریباً همیشه غیر اختصاصی است. این تظاهرات شامل خوب نبودن حال عمومی، خواب آلودگی، مشکلات تغذیه، استفراغ، تنفس غیر طبیعی، کاهش تونوس عضلانی<sup>۱</sup> و تشنج می باشد. نوزادان مبتلا به نقائص شکسته شدن گلوکز، پروتئین و یا چربی (نقص در متابولیسم واسطه ای)، معمولاً برای دوره کوتاهی بدون علامت هستند و سپس تظاهرات بالینی بیماری آنها از روز دوم زندگی شروع می شود (مشابه علائم مسمومیت). البته علائم ناشی از افزایش آمونیاک خون ممکن است در روز اول زندگی هم بروز کند. در این موارد، علیرغم یافته های طبیعی یا غیر اختصاصی در بررسیهای معمول (نظیر نتایج آزمایشگاهی عفونت، امتحان مایع مغزی نخاعی، عکس ریه و سونوگرافی جمجمه) و درمان با آنتی بیوتیک، وضعیت کلی نوزاد سرعت رو به وخامت می رود. سابقه فامیلی ممکن است حاوی نکات مثبتی نظیر سابقه مرگ خواهر و برادران بیمار با تظاهرات بالینی مشابه (مثلاً بعلت عفونت یا سندروم مرگ ناگهانی شیرخوار) و یا اختلالات بدون توضیح در سایر اعضاء خانواده (از قبیل بیماری عصبی پیشرونده، فنیل کتونوری مادر، سقطهای متعدد، سندروم همولیز، آنزیمهای کبدی بالا و پلاکت پائین<sup>۲</sup>...) باشد. رابطه فامیلی بین پدر و مادر کودک، خطر بروز نقائص اتوزوم مغلوب را در او بالا می برد. پس از دوره نوزادی، بیماریهای متابولیک ممکن است با استفراغ راجعه و خواب آلودگی منجر به اغماء، بدون وجود علائم عصبی موضعی و یا الگوی مشخص اختلال عملکرد اعضاء بدن تظاهر کنند. اصولاً برخورد اولیه در این موارد نیز می تواند مانند طرز برخورد با نوزاد انجام شود. در این بیماران لازم است شرایطی مثل استفراغ، تب و یا تغییر در رژیم غذایی که باعث شروع عدم جبران متابولیک میگردند بدقت تعیین شوند. در جدول شماره ۱، به عوامل اختصاصی شروع کننده عدم جبران متابولیک در نقائص خاص اشاره شده است.

<sup>۱</sup> Hypotonia

<sup>۲</sup> HELLP syndrome.

در همه موارد زیر، بایستی یک اختلال متابولیک هم در فهرست سایر تشخیص‌های افتراقی از قبیل عفونت و یا بیماری سیستم عصبی مرکزی مطرح شود:

۱- در همه نوزادانی که دچار بیماری بدون توضیح، شدید یا پیش‌رونده هستند (بویژه بدنبال دوره حاملگی و زایمان طبیعی).

۲- در همه بچه‌هایی که دچار وخامت حاد حال عمومی و یا کاهش هشیاری هستند (بویژه وقتی این شرایط بدنبال استفراغ، تب و یا ناشتایی بروز کند).

۳- در همه بچه‌های مبتلا به علائم اسیدوز یا کاهش گلوکز خون. در این موارد بایستی معیارهای تشخیصی و درمانی مناسب در اسرع وقت آغاز شود تا از بروز صدمات طولانی مدت اجتناب گردد. همچنین در صورت وقوع مرگ، بایستی بررسی‌های پس از مرگ بر روی بیمار صورت گیرد.

**جدول شماره ۱: عوامل اختصاصی شروع کننده عدم جبران متابولیک در نقائص خاص**

عوامل شروع کننده	گروه اختلال متابولیک
استفراغ، ناشتایی، عفونت، تب، واکسیناسیون، جراحی (تصادف، جراحی)	متابولیسم پروتئین، انرژی، کربوهیدرات و یا هموستاز هورمونی
خوردن زیاد پروتئین یا کاتابولیسم پروتئین	متابولیسم پروتئین، آمینواسیدوپاتی‌ها، ارگانیک اسیدوری، نقائص چرخه اوره، سندروم هیپرانسولینمیسم، افزایش آمونیاک خون
مصرف میوه، قند (سوکروز)، داروهای مایع	عدم تحمل فروکتوز
مصرف لاکتوز، فرآورده‌های لبنی	گالاکتوزمی

مصرف چربی زیاد	کمبود لیپوپروتئین لیپاز، عدم تحمل گلیسرول، نقائص اکسیداسیون اسیدچرب
مصرف داروها	پورفیری ها، کمبود گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز
ورزش شدید	نقائص اکسیداسیون اسید چرب، گلیکولیز، گلیکوژنولیز عضله، متابولیسم پورین و پیریمیدین، زنجیره تنفسی

### مرحله اول: بررسی های اولیه لازم در موارد اورژانس متابولیک:

- مصرف ترکیبات بالقوه مسموم کننده (مانند پروتئین، چربی، گالاکتوز یا قند شیر، فروکتوز یا قند میوه) را در بیمار متوقف کنید.
- برای بیمار رگ گرفته و نمونه خون او را برای بررسی فوری مواد زیر بگیرید: الکتrolیتها، گلوکز،<sup>۱</sup>CRP، کراتین کیناز، ترانس آمینازهای کبدی، کراتینین، اوره، اسید اوریک، گازهای خون شریانی جهت بررسی وضعیت اسید-باز، بررسیهای انعقادی ( شامل شمارش پلاکت، زمان خونریزی، زمان پروترومبین و زمان نسبی ترومبوپلاستین<sup>۲</sup> )، آمونیاک سرم و لاکتات سرم.
- نمونه ای از پلاسما را برای اندازه گیری بعدی اسیدهای آمینه، آسیل کارنیتین،... در یخچال نگهداری کنید.
- نمونه کاغذ صافی (کارت گاتری برای غربالگری نوزادی) با نقاط خون خشک شده بیمار را برای امتحان آسیل کارنیتین (و اسیدهای آمینه و بررسیهای احتمالی اسید دزاکسی ریبونوکلیک) نگهدارید.
- از آزمایشگاه بخواهید که باقیمانده سایر نمونه ها را برای آزمایشات احتمالی مورد نیاز بعدی نگهداری کند.
- نمونه ادرار بیمار را بگیرید. رنگ و بوی ادرار را امتحان کنید.

<sup>۱</sup> C Reactive Protein  
<sup>۲</sup> PT & PTT

- امتحانات استاندارد ادرار با نوار (استیکس) را انجام دهید (مثل ارزیابی وجود اجسام کتون، گلوکز، پروتئین و PH بیش از ۵ که مورد اخیر تشخیص افتراقی اسیدوز توبولی کلیوی را مطرح می‌کند).
- نمونه ای از ادرار بیمار در مرحله حاد بیماری را برای آزمونهای اسیدهای آلی<sup>۱</sup> یا آزمایشات اضافی در یخچال نگهدارید.
- اگر مایع مغزی نخاعی گرفته شد، قسمتی از آنرا فوراً فریز کرده و برای آزمایشات بعدی نگهداری کنید.

### مرحله دوم: درمانهای خط اول در موارد اورژانس متابولیک:

درمان را با انفوزیون روزانه گلوکز ۱۰٪ بمیزان ۱۵۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار (۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار یا تقریباً ۶۰ کیلوکالری به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار) که حاوی الکتrolیت‌های مناسب باشد شروع کنید (سدیم ۱۴۰ میلی اکی والان در لیتر و در صورت برقراری جریان ادرار، پتاسیم ۲۰ میلی اکی والان در لیتر). این مقدار گلوکز معادل میزان طبیعی تولید گلوکز کبدی بوده و معمولاً در نقائص متابولیک همراه با کاهش تحمل ناشتایی مثل نقائص ذخیره گلیکوژن<sup>۲</sup> یا کمبود آنزیم آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط<sup>۳</sup> کافی می‌باشد. اما ممکن است در نقائصی که بدنبال کاتابولیسیم تشدید می‌شوند مثل ارگانیک اسیدوری‌ها یا نقائص چرخه اوره کافی نباشد. استفاده از این روش ممکن است در نقائص میتوکندریایی خطرناک باشد (بخصوص در نقص پیرووات دهیدروژناز)، چون تجویز زیاد گلوکز ممکن است اسیدوز لاکتیک را تشدید کند. با وجودیکه مزایای انفوزیون مقدار زیاد گلوکز بیش از خطرات آن است، اما میزان لاکتات خون و وضعیت اسید- باز بیمار بایستی بطور منظم بررسی شود. سایر بررسیهای اضافی از قبیل گرفتن نوار قلب، اکوکاردیوگرافی و عکس جمجمه را در صورت نیاز انجام دهید. نتایج بررسیهای اورژانس بایستی در عرض ۳۰-۶۰ دقیقه

<sup>۱</sup> Organic acid

<sup>۲</sup> GSD (Glycogen Storage Disease)

<sup>۳</sup> MCAD (Medium chain Acyl CoA dehydrogenase)

آماده و در دسترس باشد. در طی این مرحله در مورد انجام بررسیهای اختصاصی و معیارهای درمانی اضافی تصمیم بگیرید.

**مرحله سوم: درمان و بررسیهای مورد نیاز بر طبق یافته های اولیه:**

**الف- اگر نتایج بررسیهای اورژانس نشانه:**

- کاهش گلوکز خون باشد، برای درمان به صفحه ۱۲ مراجعه کنید.
- افزایش آمونیاک خون باشد، برای درمان به صفحه ۱۶ مراجعه کنید.
- اسیدوز متابولیک باشد، برای درمان به صفحه ۲۴ مراجعه کنید.
- افزایش لاکتات خون باشد، برای درمان به صفحه ۳۰ مراجعه کنید.
- بیماری کبدی شدید باشد، برای درمان به صفحه ۴۴ مراجعه کنید.

**ب- اگر نتایج بررسیهای اورژانس مشخص کننده بیماری خاصی نبوده، اما**

**هنوز احتمال بیماری متابولیک وجود داشته باشد،**

- انفوزیون گلوکز را ادامه دهید.
- سابقه و علائم بالینی بیمار را مرور کنید.
- نمونه ها را برای انجام بررسیهای متابولیک اختصاصی بفرستید (نتایج مرتبط با تشخیص بیماریهای متابولیک قابل درمان بایستی در عرض ۲۴ و یا حداکثر ۴۸ ساعت قابل دسترس باشد).
- نمونه خون خشک شده بیمار را برای بررسی فوری آسیل کارنیتین ها و اسیدهای آمینه بفرستید.
- از بیمار نمونه مجدد پلاسما برای بررسی آسیل کارنیتین ها و اسیدهای آمینه بگیرید.
- نمونه ادرار بیمار را برای امتحانات متابولیک ساده و اسیدهای آلی بگیرید.
- الکترولیتها، گلوکز، لاکتات و وضعیت اسید- باز بیمار را پایش کنید (سدیم خون بیمار را بالای ۱۳۵ میلی اکی والان در لیتر نگهدارید تا از تورم مغز جلوگیری شود).

## ۱-۲- کاهش گلوکز خون: Hypoglycemia:

تعریف: کاهش گلوکز خون در همه سنین به گلوکز خون کمتر از ۴۵ میلی گرم در صد اطلاق می شود.

موارد زیر را مد نظر داشته باشید:

- در نوزاد: شواهد بالینی علل غیر متابولیک کاهش گلوکز خون.
- در سابقه بیمار: مدت زمان گذشته پس از آخرین تغذیه بیمار (برای افتراق کاهش گلوکز خون پس از غذا از نوع پس از ناشتایی آن)، مصرف داروها و موارد غیر قابل اعتماد.
- در معاینه بیمار: بزرگی کبد، علائم نارسایی کبد یا سیروز، اعضاء تناسلی خارجی کوچک، تیره بودن رنگ پوست و کوتاهی قد.
- مقدار گلوکز مورد نیاز: مواردی که نیاز روزانه بیمار به گلوکز بیش از ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه باشد، نشانه هیپر انسولینیسم است، مگر اینکه گلوکز از محل دیگری بطور قابل توجهی دفع شود (مثلا از طریق ادرار).
- رد کردن عفونت خون، بیماری شدید منتشر و یا تاخیر رشد داخل رحمی در بیمار و یا دیابت مادر نوزاد.

### بررسیهای آزمایشگاهی لازم در طی کاهش گلوکز خون علامتدار:

در این موارد بایستی امتحانات آزمایشگاهی کافی صورت گیرد تا علت زمینه ای را روشن کند، وگرنه بسیاری از تشخیصها ممکن است در نظر گرفته نشود.

### الف- آزمونهای اساسی شامل:

- بررسی اسیدهای چرب آزاد و ۳ بتا هیدروکسی بوتیرات در سرم یا پلاسما و نوار ادرار از نظر کتون (کتواستیکس). افزایش قابل توجه اسیدهای چرب آزاد



نشانه تجزیه فعال چربی<sup>۱</sup> می باشد. بعلاوه کاهش گلوکز خون در نتیجه واکنش به ناشتایی هم رخ می دهد. در این شرایط، مقادیر طبیعی (یا کم) کتونهای پلاسما (حتی طبیعی بودن ۳ بتا هیدروکسی بوتیرات به تنهایی) قویا پیشنهاد نقص در اکسیداسیون اسید چرب یا کتوزنز را میکند.

- بررسی آسیل کارنیتینها (در نمونه خون خشک شده یا پلاسما): این آزمون اغلب نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب (البته نه همه آنها را) و ارگانیک اسیدوری های گوناگون را تشخیص می دهد.

- اندازه گیری برخی از هورمونهای سرم: از جمله انسولین (وقتی گلوکز خون کمتر از ۴۵ میلی گرم در صد است، مقدار طبیعی آن کمتر از ۵-۲ میلی واحد در لیتر می باشد) و کورتیزول (مقدار طبیعی آن کمتر از ۲۷۰ نانو مول در لیتر می باشد).

- اندازه گیری لاکتات خون: افزایش آن ممکن است نشانه صدمه کبدی یا نقائص گلیکوژنولیز/ گلوکونئوژنز باشد، اما ممکن است پس از تشنج یا خونگیری مشکل نیز دیده شود.

- یک لوله جداگانه محتوی سرم یا پلاسما برای هر یک از آزمایشات زیر یا آزمونهای فراموش شده یا گم شده.

- اسیدهای آلی ادرار: بیماریهای متابولیک گوناگون ممکن است باعث کاهش گلوکز خون شوند.

### ب- سایر آزمایشات:

- گازهای خون شریانی، شمارش سلولهای خون، CRP، الکترولیتها، فسفات، آزمونهای عملکرد کبد و کلیه، کراتین کیناز، اسید اوریک، تری گلیسریدها، کارنیتین و هورمون رشد.
- آمونیاک خون (با اتیلن دی آمین تتراسیتیک اسید<sup>۲</sup>) مثلا در صدمه کبدی.

<sup>۱</sup> Lipolysis

<sup>۲</sup> EDTA (Ethylene Diamine Tetra Acetic acid)

- اسیدهای آمینه پلازما.
- بررسیهای سم شناسی (از جمله پپتید سی<sup>۱</sup>).

### تشخیص افتراقی:

- کاهش گلوکز خون در بچه های نارس اغلب بعلت مشکلات تطابق آنها با مشکلات خارج رحمی می باشد و ممکن است نیاز به انجام آزمونهای آزمایشگاهی وسیع نداشته باشد. فراوانترین علل کاهش پایدار گلوکز خون نوزادی، اختلالات هورمونی نظیر هیپیرانسولینسم یا کم کاری هیپوفیز است. این نوع کاهش گلوکز خون معمولاً با غلظتهای پایین اسیدهای چرب آزاد و وجود اجسام کتون ناشی از مهار تجزیه چربیها همراه است.
  - نقائص مکانیسمهای تنظیم کننده ( نظیر هیپوگلیسمی کتوتیک، بیماری ذخیره گلیکوژن نوع سه، کم کاری هیپوفیز پس از سال اول زندگی) منجر به کاهش گلوکز خون همراه با کتوز شدید می شود.
  - نقائص مصرف اسید چرب ( از قبیل نقائص انتقال کارنیتین، اکسیداسیون اسید چرب یا کتوزنز) با کاهش گلوکز خون، سطوح بالای اسیدهای چرب آزاد و کتون پایین در طی کاتابولیسم چربی مشخص می شوند.
  - نقائص گلوکونئوز (مانند بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک) کاهش قابل توجه گلوکز خون با اسیدوز لاکتیک وجود دارد و سطوح کتون ممکن است پایین یا بالا باشد.
  - از آنجا که استثنائاتی برای هر قانون وجود دارد، به موارد استثناء در میان تشخیصهای افتراقی کاهش گلوکز خون نیز اشاره میشود:
- الف- طبیعی یا پایین بودن کتونها یا بالا بودن خفیف آنها همراه با اسیدهای چرب آزاد نسبتاً پایین، در هیپیرانسولینسم و کمبود هورمونهای کانتر رگولاتوری<sup>۲</sup> (نظیر کم کاری هیپوفیز) رخ می دهد.

<sup>۱</sup> C peptide

<sup>۲</sup> Counterregulatory hormones

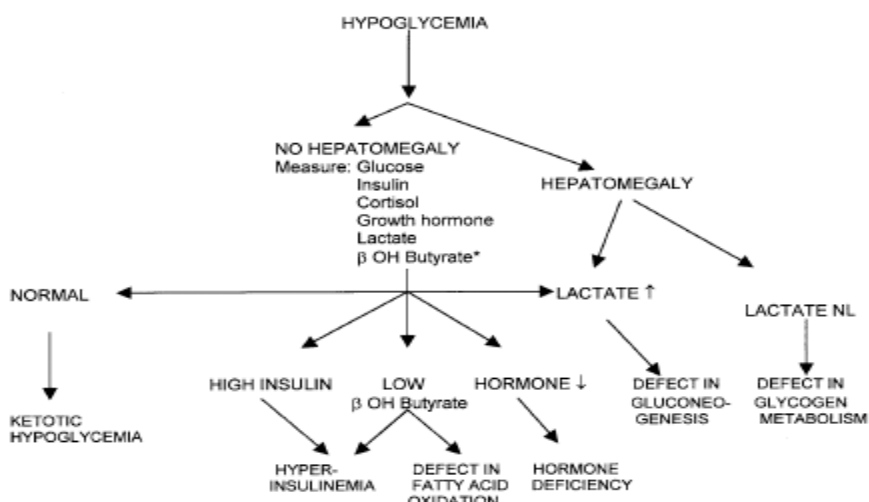
ب- طبیعی یا پایین بودن کتونها یا بالا بودن خفیف آنها همراه با اسیدهای چرب آزاد بسیار بالا، در نقائص اکسیداسیون اسید چرب و کتوژنز دیده می شود.

پ- بالا بودن کتونها، در هیپرگلیسیمی کتوتیک، ارگانیک اسیدوری، کمبود هورمونهای کانتر رگولاتوری پس از سال اول زندگی و بیماری ذخیره گلیکوژن نوع سه و نوع صفر بروز می کند.

ت- بالا بودن لاکتات (بیش از ۲ میلی مول در لیتر) بدون بزرگی کبد، در ارگانیک اسیدوری، نقائص تجزیه کتونها<sup>۱</sup>، نقائص زنجیره تنفسی<sup>۲</sup>، نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره طولانی (بخصوص هیدروکسی اسید دهیدروژناز با زنجیره طولانی) دیده می شود.

ث- بزرگی کبد، در بیماری ذخیره گلیکوژن و نقائص گلوکونئوژنز رخ می دهد.  
ج- بیماری کبد، در عدم تحمل فروکتوز، نقائص زنجیره تنفسی، نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره طولانی و تیروزینمی نوع یک بروز می کند.  
در فلوجارت شماره ۱، به انواع تشخیصهای افتراقی هیپوگلیسمی اشاره شده است.

### فلوجارت شماره ۱. انواع تشخیصهای افتراقی هیپوگلیسمی



<sup>۱</sup> Ketolysis

<sup>۲</sup> Respiratory chain

\*β OH Butyrate: بتا هیدروکسی بوتیرات.

### درمان:

- به بیمار ۷-۱۰ میلی گرم گلوکز داخل وریدی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه ( ۱۱۰-۱۵۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار روزانه از محلول گلوکز ۱۰٪) تجویز نمائید. سعی کنید گلوکز خون را مساوی یا بیش از ۱۰۰ میلی گرم در صد نگه دارید. در صورتی که گلوکز بیمار بیش از ۲۰۰ میلی گرم در صد باشد، گلوکز بصورت stat تجویز نکنید.
- منتظر نتایج بررسیهای اختصاصی بمانید و بر اساس آن درمان را ادامه دهید.
- نیاز به مقدار زیاد گلوکز (بیش از ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار در دقیقه یا سطح انسولین بیش از مقادیر طبیعی در زمان کاهش گلوکز خون)، غیر طبیعی بوده و وجود آن بطور ثابت به معنی هیپرانسولینمیسم است.
- برای درمان نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب و تولید کتونها به مباحث مربوطه مراجعه شود.

### Hyperammonemia:

### ۲-۲- افزایش آمونیاک خون:

#### مقادیر طبیعی آمونیاک خون:

- نوزاد سالم: کمتر از ۱۸۶ میکرو گرم در صد.
- نوزاد بیمار: تا ۳۰۵ میکرو گرم در صد.
- نوزاد مشکوک به بیماری متابولیک: بیش از ۳۳۹ میکرو گرم در صد.
- افراد سالم پس از دوره نوزادی: ۸۵-۱۳۵ میکرو گرم در صد.
- افراد مشکوک به بیماری متابولیک: بیش از ۱۷۰ میکرو گرم در صد.

### نمونه گیری از خون:

نمونه بایستی از خون وریدی (یا شریانی) بدون استفاده از گارو گرفته شود، در یخ حمل شود و فوراً اندازه گیری شود.

**نکته:** غلظت آمونیاک در بافت ده برابر بیش از خون بوده و در نتیجه افزایش کاذب آمونیاک شایع است. اندازه گیری آمونیاک در هر کودک بیمار که در او تشخیص بیماری زمینه ای متابولیک محتمل است، اساسی می باشد، در غیر اینصورت ممکن است افزایش آمونیاک خون نادیده گرفته شود و کودک از درمان موثر محروم گردد. اگر بدست آوردن نمونه ایده آل امکان پذیر نیست، بهر ترتیب ممکن نمونه را گرفته و در آن آمونیاک را اندازه گیری کنید و در صورت بالا بودن مقدار آن، در شرایط بهتر نمونه گیری را تکرار کنید.

### علل بالا بودن آمونیاک خون:

- نقائص چرخه اوره: شایعترین علت افزایش شدید آمونیاک خون هستند که با آسیب مغزی پیشرونده یا عود کننده و مزمن تظاهر می کند. در جدول شماره ۲ به انواع تشخیص های افتراقی وجود مقادیر مختلف متابولیت‌های چرخه اوره در پلاسما اشاره شده است. بالا بودن آمونیاک خون ممکن است بطور اولیه با الکالوز تنفسی ( اثر مرکزی ناشی از آمونیاک بالا) همراه باشد، اما الکالوز متابولیک یا اسیدوز هم ممکن است رخ دهد. نظر به اینکه فاصله زمانی بین بروز اولین علائم در بیمار تا بروز صدمه مغزی غیر قابل برگشت کوتاه است، بنابر این برخورد سریع و موثر بسیار حائز اهمیت می باشد.

- ارگانیک اسیدوری ( مثل پروپیونیک اسیدوری): تقریباً ۳۰٪ موارد افزایش شدید آمونیاک خون نوزادی را شامل می شود. در این مورد، توقف تولید اوره ناشی از کمبود استیل کوآ (که برای تولید ان استیل گلوتامات مورد نیاز است) و مهار آنزیم ان استیل گلوتامات سنتاز توسط اسیدهای آلی می باشد. در مراحل اولیه بیماری، تولید این اسیدهای آلی معمولاً با اسیدوز لاکتیک همراه است (و گاهی هم با الکالوز ناشی از استفراغ یا افزایش آمونیاک خون). متأسفانه میزان غلظت آمونیاک خون امکان افتراق تشخیص بین نقائص چرخه اوره و ارگانیک اسیدوری را نمی دهد.

- افزایش گذرای آمونیاک خون: بعلت باز بودن مجرای وریدی بویژه در نوزادان مبتلا به بیماری غشاء هیالن<sup>۱</sup> رخ می دهد. در اینحالت نسبت گلوتامین به آمونیاک پلاسما کمتر از ۱/۶ است.
- افزایش فعالیت عضله در طی تنفس با ونتیلاتور، وجود بیماری غشاء هیالن یا کمی پس از وقوع تشنج فراگیر: دراین شرایط بندرت مقادیر آمونیاک خون بیش از ۳۰۵ میکرو گرم در صد می باشد.

**جدول شماره ۲. تشخیص افتراقی وجود مقادیر مختلف متابولیت‌های چرخه اوره در پلاسما**

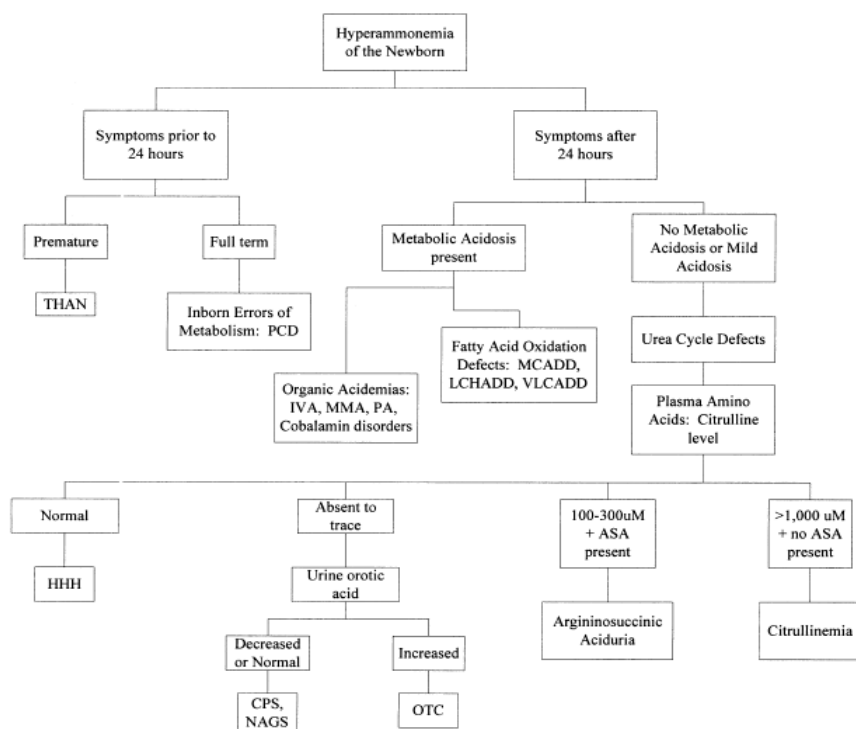
سیترولین پلاسما:	سایر یافته ها:	تشخیص:
معمولاً پایین	اسید اوروتیک بسیار بالا	کمبود اورنیتین ترانس کاربامیلاز
معمولاً پایین	آسیل ارنیتینهای ویژه واسیدهای آلی	ارگانیک اسیدوری (مثل پروپیونیک یا متیل مالونیک اسیدوری)
معمولاً پایین	کاهش اسیدان اوروتیک	کمبود کاربامیل فسفات سنتاز، کمبود ان استیل گلوتامات سنتاز
بیش از ۳۰ میکرومول	افزایش اسیداوروتیک	عدم تحمل پروتئین لیزینوریک
بیش از ۵۰ میکرومول	کاهش اسیدان اوروتیک و یا افزایش لاکتات	کمبود پیرووات کربوکسیلاز ( نوع نوزادی)
۱۰۰-۳۰۰ میکرومول	افزایش آرژنینوسوکسینات	آرژنینوسوکسینیک اسیدمی
بیش از ۱۰۰۰ میکرومول	افزایش اسید اوروتیک	سیترولینمی

<sup>۱</sup> RDS (Respiratory Distress Syndrome)

### بررسیهای اورژانس و تشخیص افتراقی:

در همه شیرخواران ترمی که آمونیاک خون آنها بیش از ۳۳۹ میکرو گرم در صد باشد، بایستی قویا به وجود بیماری متابولیک مشکوک شوید. از آنجایی که نحوه درمان بیمار بر حسب علت افزایش آمونیاک خون متفاوت است، رسیدن به تشخیص دقیق در کوتاهترین زمان ممکن بسیار حائز اهمیت می باشد. در فلوجارت شماره ۲ به انواع تشخیصهای افتراقی افزایش آمونیاک خون اشاره شده است. نتایج تمامی بررسیهای آزمایشگاهی انجام شده بایستی در عرض چند ساعت مشخص شده و اگر ضروری بود حتی در شب نیز بایستی آزمایشات صورت گیرد.

### فلوجارت شماره ۲. انواع تشخیصهای افتراقی افزایش آمونیاک خون



THAN: افزایش آمونیاک گذرای خون نوزادی. PCD: نقص پیرووات کربوکسیلاز. MMA: متیل مالونیک اسیدمی. IVA: ایزووالریک اسیدمی. PA: پیروویک اسیدمی. ASA: اسید آرژنینو سوکسینیک. HHH: هیپر اورنیتینمی، هیپر آمونمی، هموسیترولینوری. CPS: کاربامیل فسفات سنتتاز. OTC: اورنیتین ترانس کاربامیلاز. MCADD: نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط. LCHADD: نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره بلند. VLCHADD: نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره خیلی بلند. NAGS: N استیل گلوتامات سنتتاز.

### امتحانات مورد نیاز:

- بررسی‌های آزمایشگاهی اولیه (صفحه ۹).
- بررسی اسیدهای آمینه پلاسما و ادرار.
- بررسی اسیدهای آلی و اسید اوروتیک ادرار.
- بررسی آسیل کارنیتین در نمونه‌های خون خشک شده.

### نحوه برخورد اورژانس:

- به محض تایید افزایش آمونیاک خون، تسهیلات لازم جهت انجام تمامی راه‌های درمانی ممکن را فراهم کنید. در صورتی که آمونیاک بیمار بیش از ۸۵۰ میکروگرم در صد باشد، بایستی سم زدایی خارج تنه ای<sup>۱</sup> آغاز شود.
- حتی یک درمان محافظه کارانه هم نیاز به پایش آمونیاک و اسیدهای آمینه پلاسمای بیمار دارد، لذا لازم است بیمار به نزدیکترین مرکز بیماریهای متابولیک اطفال انتقال یابد.
- بایستی برای بیمار کاتتر ورید مرکزی گذاشته شود و به شریان او نیز دسترسی باشد.

<sup>1</sup> extra corporal detoxification



### اصول درمان:

- مصرف پروتئین را در بیمار متوقف کنید. آمونیاک را از بدن بیمار دفع کنید (از طریق تجویز دارو یا سم زدایی خارج تنه ای).
  - واسطه های چرخه اوره را با تجویز آرژنین یا سیترولین مجددا تولید کنید.
  - در ارگانیک اسیدوری با استفاده از کارنیتین از متابولیسم میتوکندریایی حمایت کنید.
  - با مصرف آزاد مایعات در بیمار، دفع ادراری آمونیاک را برقرار کنید.
  - در طی ۲ ساعت اولیه مواد زیر را به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار انفوزیون نمائید:
- الف- ۱۲ میلی لیتر گلوکز در دقیقه بصورت محلول ۱۰٪ (۱۰ میلی گرم) با افزودن الکترولیت‌های مناسب،
- ب- هیدروکلراید آرژنین ۳۶۰ میلی گرم (معادل با ۲ میلی مول یا ۲ میلی لیتر محلول ۱ مولار)،
- پ- بنزوات سدیم ۲۵۰ میلی گرم (در صورت دسترسی میتوان علاوه بر آن از ۲۵۰ میلی گرم فنیل استات سدیم یا ۲۵۰ میلی گرم فنیل بوتیرات سدیم خوراکی یا داخل وریدی هم استفاده نمود)،
- ت- ۱۰۰ میلی گرم کارنیتین (در صورتی که نقص اکسیداسیون اسید چرب وجود داشته باشد، به میزان کمتری نیاز است).
- در کودک هشیار و غیر اغمایی، تجویز اوندانسترون<sup>۱</sup> یا زوفران<sup>۲</sup> به میزان ۰.۱۵ میلی گرم داخل وریدی را در نظر داشته باشید (انفوزیون این دارو میتواند منجر به بروز تهوع و استفراغ شود)،
  - می توان آرژنین، بنزوات سدیم و کارنیتین را با محلول گلوکز ۱۰٪ مخلوط کرده و از رگ دیگری غیر از رگ اولیه تجویز نمود.

<sup>۱</sup> Ondansetron  
<sup>۲</sup> Zofran

- گلوکز بیمار را اندازه‌گیری کرده و در صورت نیاز انسولین به محلول گلوکز اضافه نمائید و پس از ۲ ساعت انفوزیون مواد فوق، مجدداً آمونیاک خون بیمار را اندازه‌گیری نمائید.

**نکته:** بنزوات سدیم و فنیل استات سدیم (پیش‌ساز فنیل بوتیرات سدیم که فقط بصورت خوراکی در اغلب کشورها در دسترس است) راه‌های دیگری برای دفع نیتروژن بترتیب از طریق کونژوگه شدن با گلیسین و گلوتامین فراهم می‌کنند. با وجودیکه قبل از تشخیص علت افزایش آمونیاک خون، در مورد مصرف این مواد در بیمار تردید وجود دارد، (چون از نظر تئوری در صورت وجود ارگانیک اسیدوری، خطر کاهش کوآ داخل میتوکندری وجود دارد)، اما در بسیاری از مراکز متابولیک بطور منظم از این داروها جهت سم زدایی آمونیاک در موارد ارگانیک اسیدوری بخصوص پروپیونیک اسیدوری (بدون بروز اثرات ناخواسته) استفاده می‌شود. بنزوات سدیم و فنیل بوتیرات یا استات سدیم در غلظت‌های پلاسمایی بالا (بترتیب بیش از ۲ میلی‌مول در لیتر و ۴ میلی‌مول در لیتر) موادی سمی هستند. اندازه‌گیری سطوح پلاسمایی بنزوات سدیم در دوره نوزادی بویژه در شیرخواران دچار زردی پیشنهاد می‌شود، اما متأسفانه این آزمون در اغلب مراکز قابل دسترس نیست. خطر بروز مسمومیت بدنبال مصرف مقادیر نگهدارنده روزانه این مواد به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار کم است، اما ممکن است با مصرف مقادیر بالاتر آن بروز کند. در طی درمان با بنزوات سدیم و فنیل بوتیرات سدیم بایستی مراقب افزایش غلظت سدیم سرم و کاهش غلظت پتاسیم سرم بیمار باشید (۲۵۰ میلی‌گرم بنزوات سدیم و یا فنیل بوتیرات سدیم بترتیب حاوی ۱.۷۴ میلی‌مول و ۱.۳۵ میلی‌مول سدیم هستند).

### سم زدایی خارج تنه‌ای:

در صورتی که آمونیاک خون بیش از ۵۰۰ میکرومول در لیتر (بیش از ۸۵۰ میکروگرم در صد) باشد، این اقدام بایستی فوراً در بیمار انجام شود. در صورت دسترسی به هموفیلتراسیون، بهتر است از این روش استفاده گردد وگرنه همودیالیز انجام شود.

متاسفانه دیالیز صفاقی در کاهش مقدار آمونیاک خون موثر نیست و تعویض خون نیز بار پروتئین و آمونیاک بیمار را افزایش می‌دهد، لذا ایندو روش نباید مورد استفاده قرار گیرند. در بیمارانی که یافته‌های بیوشیمیایی آنها پیشنهاد نقص کاربامیل فسفات سنتاز نوع یک یا نقص ان استیل گلوتامات سنتاز را می‌کند (وجود افزایش آمونیاک خون، اسید اوروتیک طبیعی و نبودن سایر متابولیتها)، روزانه ۱۰۰ میلی گرم کاربامیل گلوتامات خوراکی به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در سه دوز منقسم را تجویز نمائید.

### درمان نگهدارنده افزایش آمونیاک خون:

انفوزیون نگهدارنده مواد زیر بطور ۲۴ ساعته بایستی ادامه یابد:

- هیدروکلراید آرژنین ۳۶۰-۱۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار (که مقدار آن بایستی بر اساس سطح آرژنین پلاسما تنظیم شود. هدف درمان سطح ۱۵۰-۸۰ میکرومول در لیتر است). زمانی که تشخیص آرژنینمی یا عدم تحمل پروتئین لیزینوریک اثبات شد، این درمان بایستی متوقف شود.
- بنزوات سدیم ۲۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار (در نقائص تایید شده چرخه اوره می‌توان مقدار آنرا تا ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار بالا برد، به شرط آنکه سطوح پلاسمایی آن قابل پایش باشد). در صورت دسترسی به نوع داخل وریدی دارو، میتوان روزانه ۲۵۰ میلی گرم فنیل استات سدیم و یا فنیل بوتیرات سدیم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار تجویز نمود، وگرنه بایستی روزانه ۵۰۰-۲۵۰ میلی گرم فنیل بوتیرات سدیم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در سه دوز منقسم تجویز گردد.
- کارنیتین ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار (در صورت تایید وجود نقص در چرخه اوره نیازی به تجویز آن نیست).
- گلوکز ۲۰-۱۰ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار (حداکثر تا ۳۰ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار). در صورتی که قند خون بیمار بیش از ۲۰۰ میلی گرم در صد باشد، بایستی ۱-۰.۱ واحد انسولین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در ساعت به محلول گلوکز اضافه شود.

- تجویز اینترا لیپید ۱-۰.۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار (حداکثر تا ۳ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار با پایش تری گلیسریدهای سرم) پس از رد کردن نقص در اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره طولانی.
- مقادیر کافی مایعات و الکتrolیتها.
- تجویز داروی ضد استفراغ اوندانسترون ۰.۵-۰.۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار.

### درمان پس از تشخیص:

برای نقائص چرخه اوره به صفحه ۱۱۹ و برای ارگانیک اسیدوری به صفحه ۱۴۱ مراجعه شود.

### پیش آگهی:

در صورت ابتلا به نقائص چرخه اوره، اگر بیمار قبل از شروع درمان دچار اغماء طولانی (بیش از ۳۶ ساعت) باشد و یا حاصل ضرب غلظت آمونیاک (بر حسب میکرومول در لیتر) در مدت اغماء او (بر حسب روز) بیش از ۴۰۰۰ میکرومول در لیتر باشد، پیش آگهی او بد است. برای بدست آوردن غلظت آمونیاک بر حسب میکرومول در لیتر کافی است که مقدار آن بر حسب میکروگرم در صد در ضریب ۰.۵۹ ضرب شود.

### Metabolic acidosis:

### ۲-۳- اسیدوز متابولیک:

اسیدوز متابولیک با کاهش PH، غلظت بی کربنات و فشار دی اکسید کربن خون شریانی مشخص می شود.

مقادیر طبیعی در خون شریانی:  $PH = 7.37-7.43$ . فشار اکسیژن: ۱۰۰-۷۰ میلی‌متر جیوه، فشار دی‌اکسید کربن: ۴۰-۲۷ میلی‌متر جیوه. بی‌کربنات: ۲۸-۲۱ میلی‌مول در لیتر. شکاف آنیونی<sup>۱</sup>: ۱۶-۷ میلی‌مول در لیتر. در جدول زیر به انواع تشخیص‌های افتراقی در انواع اسیدوز و یافته‌های مشخصه آنها اشاره شده است.

### جدول شماره ۳. تشخیص افتراقی انواع اسیدوز و یافته‌های مشخصه همراه آن

اسیدوز ناشی از:	یافته‌های مشخص:
۱- از دست دادن بی‌کربنات از طریق کلیه	شکاف آنیونی طبیعی، افزایش کلراید، PH ادرار بیش از ۵ (همراه با اسیدوز)، سندروم فانکونی کلیوی شامل علائم اضافی اختلال عملکرد توبولی کلیه از جمله افزایش دفع گلوکز، مواد احیاء‌کننده، فسفات و اسیدهای آمینه از ادرار
۲- از دست دادن بی‌کربنات از طریق روده	اسهال، شکاف آنیونی طبیعی و افزایش کلراید. ممکن است PH ادرار در اثر هیپوکالمی و افزایش ثانویه آمونیاک ادرار بالا باشد.
۳- اسیدهای آلی مثل لاکتات یا کتونها	افزایش شکاف آنیونی

### علل کلیوی اسیدوز متابولیک:

اسیدوز متابولیک یافته تظاهر کننده در موارد زیر می‌باشد:

<sup>۱</sup> Anion gap

- اشکال گوناگون اسیدوز توبولی کلیوی اولیه (یا اسیدوز توبولی کلیوی با انواع مختلف توارث).
- بیماری فانکونی-بیکل<sup>۱</sup> (گلیکوژنوز نوع یازده ناشی از کمبود ناقل گلوکز که باعث اسیدوز توبولی کلیوی، آمینواسیدوری، فسفاتوری، گلوکزوری و کاهش گلوکز خون در حالت ناشتا می‌شود).
- سندروم لو<sup>۲</sup> که سندروم چشمی-مغزی-کلیوی شامل اسیدوز توبولی کلیوی، آب مروارید<sup>۳</sup>، گلوکوم و کاهش تونوس عضلانی است.
- استئوپتروز<sup>۴</sup> یا بیماری استخوان مرمری (شامل اسیدوز توبولی کلیوی و تغییرات استخوانی مشخص)
- سیستینوز.

#### اسیدوز متابولیک یافته همراه درموارد زیر می‌باشد:

- تیروزینمی نوع یک
- عدم تحمل ارثی فروکتوز
- بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک
- نقائص میتوکندریایی
- متیل مالونیک اسیدوری (صدمه مزمن کلیه)

#### اسیدوز متابولیک ناشی از تجمع آنیونهای آلی:

##### علل اکتسابی:

- عفونتهای شدید و سپتی سمی
- وضعیت کاتابولیک پیشرفته
- کم رسیدن اکسیژن به بافتها
- از دست دادن آب و الکترولیتها

<sup>۱</sup> Fancony-Bickle syndrome

<sup>۲</sup> Lowe syndrome

<sup>۳</sup> Cataract

<sup>۴</sup> Osteopetrosis

• مسمومیت

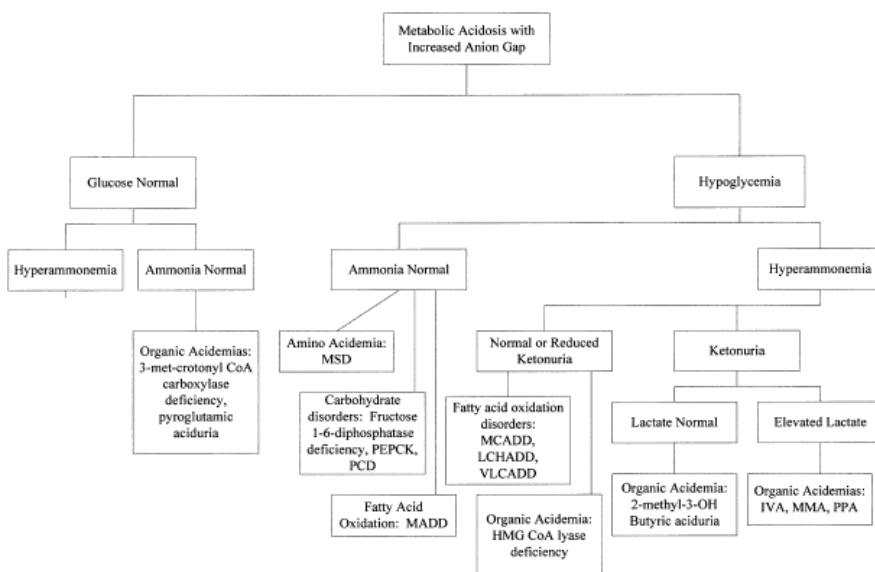
آزمایشات مورد نیاز:

تعیین اسید یا اسیدهای مسئول نظیر:

- لاکتات خون
- کتونهای خون از جمله ۳ بتا هیدروکسی بوتیرات
- اسیدهای آلی ادرار
- آمینواسیدهای پلاسما
- وضعیت کارنیتین (آزاد و کل)
- آسیل کارنیتینها (نمونه خون خشک شده)

فلوچارت شماره ۳، انواع تشخیصهای افتراقی اسیدوز متابولیک همراه با افزایش شکاف آنیونی را نشان می دهد.

فلوچارت شماره ۳، انواع تشخیصهای افتراقی اسیدوز متابولیک همراه با افزایش شکاف آنیونی



زنجیره خیلی بلند. MSD: بیماری ادرار با بوی شربت افرا. MADD: نقص مالتی پل  
آسیل کوآ دهیدروژناز. PEPEK: نقص فسفو انول پیرووات کربوکسی  
کیناز. HMG: ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلووتاریل. PCD: نقص پیرووات  
کربوکسیلاز. MMA: متیل مالونیک اسیدمی. IVA: ایزووالریک اسیدمی.  
PPA: پیروویک اسیدمی.

در جدول شماره ۴ به انواع تشخیص‌های افتراقی اختلالات متابولیک اولیه بر حسب  
وجود سایر مواد غیر طبیعی در خون اشاره شده است.



**جدول شماره ۴. تشخیص افتراقی اختلالات متابولیک اولیه بر حسب وجود**
**سایر مواد غیر طبیعی در خون**

تشخیص پیشنهادی	امونیاک	گلوکز خون	سایراسیدهای آلی	لاکتات	کتونها
ارگانیک اسیدوری	طبیعی تا بالا	متغیر	++	+/++ طبیعی	+ / ++
کمبود اکسوتیولاز	طبیعی تا بالا	متغیر	++	طبیعی	+++
دیلبت قندی	پایین	بالا	++	طبیعی تا بالا	+ / ++
نقائص زنجیره تنفسی، کمبود، پیرووات، دهیدروژناز	طبیعی تا بالا	متغیر	متغیر	+++	++ تا طبیعی
نقائص گلوکونوژنز یا ذخیره گلیکوژن	طبیعی	پایین	متغیر	++	++ تا طبیعی
نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب	طبیعی تا بالا	پایین	+	++ تا طبیعی	پایین

**Ketosis:**
**۴-۲-کتوز:**

کتوز پاسخ فیزیولوژیک بدن به ناشتایی، حالت کاتابولیک یا رژیم مولد کتون می باشد. در بعضی از بچه ها، کتوز با تهوع و استفراغ همراه است. استفراغ در شیرخواران مبتلا به افزایش کتون خون و قند خون طبیعی بندرت ناشی از بیماری متابولیک اولیه می باشد. در موارد نادر، کتوز پایدار نشانه نقص در تجزیه کتونها است. کتوز علاوه بر سایر بیماریهای متابولیک، اغلب در نقائصی که بر روی متابولیسم میتوکندریایی اثر می کنند نیز دیده می شود (بخصوص ارگانیک اسیدوری ها و نقائص زنجیره تنفسی). تشخیص افتراقی مهم کتوز، دیابت قندی است. دفع کتون در ادرار نوزاد اغلب نشانه بیماری متابولیک اولیه می باشد. کتوز همراه با کاهش گلوکز خون ناشتا، ناشی از نقائص تنظیم کننده است و با وجودیکه در شیرخواران و بچه های کوچک می تواند طبیعی باشد، ممکن است نشانه بی کفایتی غده فوق کلیه یا بیماری ذخیره گلیکوژن نوع صفر باشد. بروز کتوز پس از غذا و اسیدوز

لاکتیک همراه با کاهش گلوکز خون ناشتا و بزرگی کبد ممکن است علامت بیماری ذخیره گلیکوژن نوع سه یا سایر انواع گلیکوژنوزها باشد.

### **۵-۲- افزایش لاکتات خون: Elevated Lactate:**

**مقادیر طبیعی:** لاکتات خون: کمتر از ۱۹ میلی گرم در صد. لاکتات مایع مغزی نخاعی: کمتر از ۱۶ میلی گرم در صد.

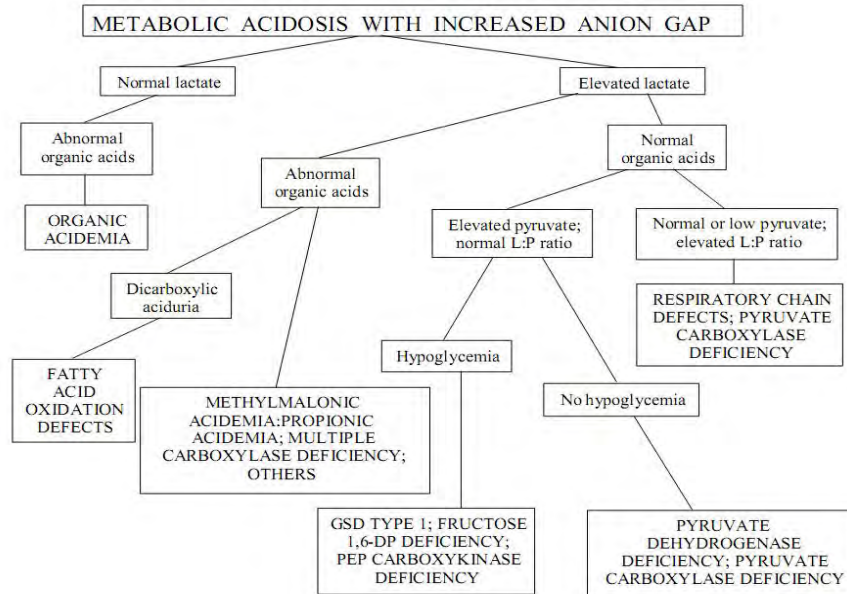
**نمونه گیری از خون:** نمونه خون وریدی بایستی بدون گارو (از ورید پوست سر یا خط داخل وریدی) گرفته شود. در کودک آرام می توان از نمونه خون شریانی نیز برای این منظور استفاده کرد. نمونه بایستی در لوله نمونه گیری حاوی فلوراید سدیم ریخته شود. معمولا اندازه گیری پیرووات لازم نیست، اما در صورتی که مقدار لاکتات بالا باشد، اندازه گیری پیرووات ممکن است برای تعیین نسبت لاکتات به پیرووات (نسبت طبیعی کمتر از ۲۰ است) در نظر گرفته شود. این کار نیاز به استخراج با اسید پرکلریک دارد. با وجودیکه مقدار آلانین پلازما انعکاسی از غلظت پیرووات (و بطور غیر مستقیم لاکتات) است، اما تحت تاثیر استفاده از گارو در خونگیری قرار نمی گیرد. مقدار طبیعی آلانین پلازما کمتر از ۴۵۰ میکرومول در لیتر و نسبت آلانین به لیزین کمتر از ۳ می باشد.

**نکته:** برای بدست آوردن غلظت لاکتات بر حسب میلی مول در لیتر کافی است که غلظت آن بر حسب میلی گرم در صد در ضریب ۰.۱۱ ضرب شود.

### **تشخیص افتراقی:**

افتراق اسیدمی لاکتیک اولیه از نوع ثانویه آن ممکن است مشکل باشد. نوع ثانویه ممکن است ناشی از نقص اولیه میتوکندریایی باشد. در بیمارانی که دچار بیماری عصبی هستند در صورت بررسی مایع مغزی نخاعی، بایستی لاکتات آن هم بطور معمول تعیین شود. در فلوجارت شماره ۴ به انواع تشخیصهای افتراقی افزایش لاکتات خون اشاره شده است.

فلوچارت شماره ۴. انواع تشخیصیهای افتراقی افزایش لاکتات خون



L:P ratio: نسبت لاکتات به پیرووات.

علل ثانویه افزایش اسید لاکتیک خون شامل موارد زیر می باشد:

- شایعترین علت آن استفاده از گارو جهت خونگیری یا خونگیری مشکل است.
- فعالیت عضلانی، تشنج یا استفاده از تهویه کمکی میزان لاکتات را تا ۳۶-۵۵ میلی گرم در صد افزایش میدهد.
- بیماری شدید سیستمیک نظیر نارسایی قلبی، آسیب عضله قلبی، شوک، نارسایی کبد یا کلیه، سپتی سمی، دیابت قندی، هیپوکسمی یا ایسکمی مرکزی و محیطی و غیره
- بیماری متابولیک شدید

- سندرم توبولی کلیوی، افزایش کلراید خون و عفونت ادراری (که منجر به لاکتیک اسیدوری می‌شود)
- داروها مانند بی‌گوانیدها
- مسمومیت با اتانول
- کمبود تیامین

علل اولیه یا متابولیک:

- نقائص زنجیره تنفسی یا چرخه اسید تری کربوکسیلیک
- نقص پیرووات دهیدروژناز یا پیرووات کربوکسیلاز
- نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره طولانی
- ارگانیک اسیدوری، نقائص متابولیسم بیوتین
- بیماریهای ذخیره گلیکوژن، نقائص گلوکونئوژنز

بررسیهای آزمایشگاهی مورد نیاز:

- بررسی آسید کارنیتین ها بطور قابل اعتمادی اکثر نقائص متابولیسم اسید چرب را کشف می‌کند.
- وجود کتوز نشانه بیماری اولیه متابولیک است (بعلت مهار در چرخه اسید تری کربوکسیلیک). این وضعیت در نقص پیرووات دهیدروژناز و نقائص اکسیداسیون اسید چرب یافت نمی‌شود.
- افزایش لاکتات پس از غذا (بیش از ۲۰٪) یا وجود اجسام کتون<sup>۱</sup> ممکن است نشانه نقص پیرووات دهیدروژناز یا نقائص زنجیره تنفسی باشد. بالا رفتن لاکتات پس از انجام آزمون گلوکز در بیماریهای ذخیره گلیکوژن نوع صفر، ۳ و ۶ دیده می‌شود.
- کاهش لاکتات پس از غذا و کاهش گلوکز خون ناشتا ممکن است نشانه بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک یا نقائص گلوکونئوژنز باشد.

---

<sup>1</sup> Paradox ketonemia

### درمان:

درمان بایستی بر اساس تشخیص اولیه انجام گردد. در مورد جزئیات تشخیص و درمان اسیدوز لاکتیک اولیه یا نقائص میتوکندریایی به صفحه ۲۳۷ مراجعه کنید.

## بخش ۲- تاخیر تکامل روانی حرکتی: Psychomotor retardation:

بسیاری از بیماری‌های متابولیک باعث صدمه متغیر و مزمن مغزی و تاخیر تکامل روانی حرکتی می‌شوند. این موضوع ممکن است پیشرونده بوده (دائمی یا تشدید شونده توسط بیماری حاد) وحتى گاهی اوقات منجر به از دست دادن مهارت‌های اکتسابی قبلا کسب شده توسط بیمار شود و بطور مشخص بدرجاتی بر روی تمامی انواع تکامل اثر می‌گذارد. ممکن است والدین مشکلات رفتاری شدید نظیر بیش‌فعالی، تحریک پذیری، تهاجم یا اختلالات خواب را در بیمار گزارش کنند. معاینه دقیق عصبی ممکن است ناهنجاریهایی را مثلا در تونوس عضلانی آشکار کند. بنابر این لازم است که با معاینه بالینی یا انجام بررسیهای اضافی نظیر اسکن اولتراسون شکم یا عکس برداری اسکلتی ابتلای سایر اعضا نیز جستجو شود. بررسی مایع مغزی نخاعی، تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی<sup>۱</sup>، گرفتن نوار مغزی و انجام آزمون های فیزیولوژیک عصبی فقط در بچه های شديدا عقب مانده لازم است صورت گیرند.

آزمون های تشخیصی در عقب ماندگی ذهنی بدون بروز علائم در شکل ظاهری بیمار:

- امتحانات آزمایشگاهی اولیه (صفحه ۹).
- بررسی عملکرد تیروئید.
- اندازه گیری متابولیت‌های کراتین در ادرار ( نشانه نقص ناقل کراتین).
- بررسیهای ژنتیک نظیر بررسی کروموزومها، سندروم X شکننده<sup>۲</sup> و سندروم رت<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> MRI (Magnetic Resonance Imaging)

<sup>۲</sup> Fragile X syndrome

<sup>۳</sup> Rett syndrome

### سایر امتحانات آزمایشگاهی لازم در عقب ماندگی ذهنی همراه با علائم عصبی

در بیمار:

- در ادرار: آزمایشات ساده، بررسی اسیدهای آلی، گلیکوزآمینوگلیکانها، الیگوساکاریدها و اسید سیالیک.
- در پلاسما یا سرم: تعیین مقدار اسیدهای آمینه.
- بررسی فعالیت آنزیم بیوتینیداز: در نمونه خون خشک شده.
- اندازه گیری پورینها و پیریمیدینها (در ادرار).
- نقائص گلیکوزیلاسیون.
- اندازه گیری تیمین.

### سایر امتحانات آزمایشگاهی لازم در عقب ماندگی ذهنی با بروز علائم در شکل

ظاهری بیمار:

- بررسی استرولها و بررسی پراکسی زومی (اسیدهای چرب با زنجیره خیلی طولانی، اسیدهای فیتانیک و پلاسمالوژنها).
- آزمون ایزوالکتریک متمرکز ترانسفرین<sup>۱</sup> جهت بررسیهای گلیکوزیلاسیون.
- سایر بررسیهای ژنتیکی از قبیل غربالگری از نظر حذفهای تحت تلومری<sup>۲</sup>.

### تشخیص افتراقی:

عقب ماندگی روانی حرکتی و

- از دست دادن پیشرونده مهارتهای کسب شده یا بزرگ شدن اعضاء: نقائص لیزوزومی را مطرح می کند.
- اختلال در چند سیستم عضوی: نقائص میتوکندریایی، پراکسی زومی و یا گلیکوزیلاسیون را مطرح میکند.
- بیماری کبدی: به صفحه ۴۴ مراجعه کنید.

<sup>۱</sup> Isoelectric Focussing of Transferin

<sup>۲</sup> Subtelomeric deletions

- نزدیک بینی پیشرونده و در رفتگی عدسی چشمی: هموسیستئین کل خون را اندازه بگیرید.
- آسیب عضله قلبی: به صفحه ۳۹ مراجعه شود.
- موی غیر طبیعی: بیماری منکس<sup>۱</sup> را در نظر داشته باشید.
- تشنج: به صفحه ۳۵ مراجعه کنید.
- بزرگی دور سر: اسیدهای آلی ادرار را چک کنید (نظیر گلووتاریک اسیدوری نوع یک و بیماری کاناوان). علاوه بر این، در این مورد، بیماری ذخیره ای لیزوزومی هم مطرح است. برای رد کردن هیدروسفالی، انجام تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی پیشنهاد می شود. یکی از لکودیستروفیها یعنی لکودیستروفی مگالانسفالیک که با کیستهای زیر کورتکس مغز مشخص می شود، فقط با تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی قابل تشخیص می باشد.

### بخش ۳- آسیب مغزی اپی لپتیک: Epileptic encephalopathy:

تشنجات اپی لپتیک در بسیاری از بیماریهای متابولیک رخ می دهند، اما بویژه در نقائص ماده خاکستری مغز شایع می باشند. همه کودکان مبتلا به تشنج و علائم اضافی همراه آن مانند اختلال رشد<sup>۲</sup>، عقب ماندگی ذهنی یا اشکالات عصبی بایستی از نظر بیماریهای متابولیک بررسی شوند.

#### بررسیهای آزمایشگاهی لازم:

- امتحانات آزمایشگاهی اولیه (صفحه ۹).
- امتحانات ساده ادرار از جمله آزمایش سولفیت ادرار برای نقص سولفیت اکسیداز، اسیدهای آلی، پورینها و پیریمیدینها و متابولیتهای کراتین.
- اندازه گیری کمی اسیدهای آمینه از جمله هموسیستئین.
- بررسیهای گلیکوزیلاسیون در سرم.

<sup>۱</sup> Menkes disease  
<sup>۲</sup> Failure To Thrive

- بررسی مایع مغزی نخاعی از نظر پروتئین، گلوکز، لاکتات، اسیدهای آمینه و نوروترانسمیترها.
- تعیین نسبت گلیسین مایع مغزی نخاعی به پلاسما (بیش از ۰.۰۶ در هیپرگلیسینمی غیر کتوتیک).
- تعیین نسبت گلوکز مایع مغزی نخاعی به پلاسما ( کمتر از ۰.۳۵ در نقص پروتئین ناقل گلوکز).
- تعیین نسبت سرین مایع مغزی نخاعی به پلاسما ( کمتر از ۰.۲ در نقائص تولید سرین).
- اندازه گیری فعالیت آنزیم بیوتینیداز در نمونه خون خشک شده.

تشخیص‌های زیر را مد نظر داشته باشید:

- لیپوفوشینوز سروئید نورونی<sup>۱</sup>.
- سایر نقائص لیزوزومی.
- نقائص پراکسی زومی.
- نقائص میتوکندریایی.
- کره اکتوسیتوز<sup>۲</sup>.

ترکیبات زیر را در بیمار امتحان کنید:

- ۱۰۰ تا ۵۰۰ میلی گرم پیریدوکسین داخل وریدی در تشنجات پاسخ دهنده به ویتامین ب ۶.
- پیریدوکسال فسفات خوراکی ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بیمار در تشنجات پاسخ دهنده به پیریدوکسال فسفات.
- اسید فولینیک داخل وریدی ۳ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بیمار در تشنجات پاسخ دهنده به اسید فولینیک.

---

<sup>۱</sup> Neuronal ceroid lipophoshinosis  
<sup>۲</sup> Choreoacanthosis



## بخش ۴ - شیرخوار شل: The floppy infant:

کاهش تونوس عضلانی علامت شایعی در بیماریهای متابولیک است که معمولا با علائمی نظیر خواب آلودگی یا اغماء، تشنج، اشکالات عصبی یا اختلال عملکرد سایر سیستمهای عضوی همراه می باشد. بررسیهای آزمایشگاهی ممکن است نقائص متابولیک ویژه ای را مشخص کند. کاهش تونوس عضلانی منفرد بیشتر در بیماریهای عصبی عضلانی اولیه یا سندروم پرادر- ویلی<sup>۱</sup> مشاهده می شود.

### بررسیهای آزمایشگاهی لازم:

- امتحانات آزمایشگاهی اولیه (صفحه ۹)، اندازه گیری الکترولیتها و کراتین کیناز.
- ادرار: امتحانات ساده، اسیدهای آلی، الیگوساکاریدها.
- پلاسما: اندازه گیری اسیدهای آمینه.
- سرم: کارنیتین (آزاد و کل)، بررسیهای پراکسی زومی.
- در نمونه خون خشک شده: بررسی آسیل کارنیتین و فعالیت آنزیم بیوتینیداز.

### در بیمار تشخیص افتراقی های زیر را مد نظر داشته باشید:

- نقائص میتوکندریایی.
- نقائص اسیدهای چرب با زنجیره طولانی و چرخه کارنیتین.
- بیماری پومپه.
- نقائص پراکسی زومی.
- نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون.
- علل آسیب مغزی ایپی لپتیک.

<sup>1</sup> Prader-Willi syndrome

## بخش ۵- عدم تحمل ورزش: Exercise intolerance:

درد ناشی از ورزش، کرامپهای عضلانی و تخریب فیبرهای عضله ممکن است باعث ناکافی رسیدن انرژی به سلولهای عضلانی ایجاد شوند.

### تشخیص افتراقی:

- نقائص گلیکوژنولیز (گلیکولیز) مانند نقص فسفوریلاز عضلانی.
- نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب مانند نقص کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز نوع دو.
- نقائص میتوکندریایی.
- نقائص چرخه نوکلئوتید پورین مانند نقص میوآدنیلات دامیناز.

### از بیمار در مورد موضوعات زیر سوال کنید:

الف- زمان شروع درد:

- در نقائص گلیکوژنولیز (گلیکولیز): علائم بطور معمول به هنگام شروع ورزش شدید رخ داده و ممکن است پس از استراحت کوتاه بهبود یابد.
- در نقائص اکسیداسیون اسید چرب: علائم بطور معمول در طی ورزش طولانی تر و در مرحله پس از ورزش رخ می دهد.
- در نقائص زنجیره تنفسی: توانایی ورزش کردن بطور همیشگی صدمه می بیند.

ب- وجود تغییر رنگ ادرار پس از ورزش (میوگلوبینوری):

- بررسی وجود سایر مشکلات همراه نظیر کم خونی همولیتیک (نقائص گلیکولیز).
- بررسی سابقه حملات مشابه سندرم رای<sup>۱</sup> (و احتمالاً نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب).

---

<sup>۱</sup> Reye syndrome

### امتحانات آزمایشگاهی لازم:

- بررسی آنزیمهای عضلانی شامل کراتین کیناز، لاکتات دهیدروژناز و ایزوآنزیمهای آن، آلدولاز، ترانس آمینازهای کبدی، کراتینین، هورمونهای تیروئید و میوگلوبین (ادرار) که در طی حملات یا پس از آن بالا می‌روند.
- بررسی آسید کاربنتین ها در نمونه های خون خشک شده.
- آزمون ایسکمی ساعد.

## بخش ۶- آسیب عضله قلب: Cardiomyopathy:

آسیب عضله قلب، تظاهر چند بیماری متابولیک مهم است و در اغلب موارد از نوع هیپرتروفیک متسع شده<sup>۱</sup> بوده و ممکن است با اختلالات شدید ریتم قلب همراه باشد. در این موارد، معمولا آسیب عضله اسکلتی همراه هم وجود دارد، اما ممکن است خفیف باشد. در جدول شماره ۵ به انواع تشخیص های افتراقی آسیب عضله قلبی به عنوان یافته بالینی اصلی بر حسب یافته های بالینی همراه اشاره شده است. با بروز این تظاهر قلبی، بررسی وجود علائم اضافی بیماری منتشر، از جمله اختلال عملکرد کبدی یا عصبی، بیماری ذخیره ای یا برهم خوردن متابولیسم بسیار حائز اهمیت می باشد. در جدول شماره ۶ به انواع تشخیص های افتراقی آسیب عضله قلبی به عنوان یافته بالینی فرعی بر حسب یافته های اضافی همراه اشاره شده است. فیبروآلاستوز اندوکارد که شامل ضخامت و سفتی اندوکارد است نیز در وضعیتهای گوناگون از جمله بیماری متابولیک، میوکارдит ویروسی یا بطور ایدیوپاتیک ممکن است رخ دهد.

<sup>1</sup> hypertrophic dilated cardiomyopathy

**جدول شماره ۵. تشخیص افتراقی آسیب عضله قلبی به عنوان یافته بالینی اصلی بر حسب یافته‌های بالینی همراه**

اختلالات / گروه‌های بیماری	یافته‌های اضافی (حتما ضروری نیست)	سن بروز (سال)
بیماری پومپه (نوع شیرخوارگی)	شیرخوار خیلی شل، نوار مغزی مشخص.	۰-۱
اکسیداسیون اسیدهای چرب	آسیب مغزی، کاهش گلوکز خون ناشتا، اسیدوز لاکتیک، اختلال عملکرد کبد	۰-۲
نقائص میتوکندریایی	اسیدوز لاکتیک، بلوک قلبی	همه سنین
سندروم بارت	۳ متیل گلوتاکونیک اسیدوری، کاهش نوتروفیلها	۰-۲
انواع موکوپلی ساکاریدوز یک، دو و شش	یافته های بیماری ذخیره ای	همه سنین

**جدول شماره ۶. تشخیص افتراقی آسیب عضله قلبی به عنوان یافته بالینی فرعی بر حسب وجود یافته های اضافی همراه**

نقائص / گروه‌های بیماری	یافته های اضافی (حتما ضروری نیست)
ارگانیک اسیدوری (پروپیونیک اسیدوری)	اسیدوز متابولیک، کتوز
هموکروماتوز	بیماری کبدی
نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون	بیماری در چند سیستم عضوی، افوزیون پری کارد
نقائص ذخیره گلیکوژن نوع سه و چهار	بزرگی کبد، کاهش گلوکز خون
نقائص لیزوزومی	گرفتاری قلبی احتمالا در پیچه ای خفیف یا دیررس
بیماری ایسکمیک مزمن قلبی	هموسیستینوری، نقص هموزیگوس گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین
کمبودهای تغذیه ای	از قبیل سلنیم، تیامین

### بررسیهای آزمایشگاهی لازم:

- امتحانات آزمایشگاهی اولیه (صفحه ۹)
- اندازه گیری لاکتات، کراتین کیناز، اندازه گیری ترانس آمینازهای کبد.
- در نمونه ادرار: امتحانات ساده، اسیدهای آلی، گلیکوزآمینوگلیکانها و الیگوساکاریدها.
- بررسی لام خون محیطی از نظر گلبولهای سفید واکوئل دار.
- در نمونه خون خشک شده: بررسی آسیل کارنیتین.
- در سرم: کارنیتین (آزاد و کل)، بررسی نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون، اندازه گیری سلنیم و تیامین.

### نکات زیر را مد نظر داشته باشید:

- بررسیهای آنزیمی در گلبول سفید از جمله آنزیم آلفا گلوکوزیداز (بیماری پومپه).
- بیوپسی پوست برای بررسیهای آنزیمی.
- بیوپسی عضله اسکلتی در موارد بیماری عضله اسکلتی (بررسی بافت شناسی، هیستوشیمی، میکروسکوپ الکترونی، بررسیهای بیوشیمیایی و عملکردی).
- بیوپسی کبد در صورت وجود بیماری مهم کبدی.
- در موارد استثنایی، بیوپسی غدد درون ریز برای بررسی تغییرات التهابی، قطعات ویروسی، علائم اختلال عملکرد میتوکندری، بیماری ذخیره لیزوزومی و تجمع چربیها یا گلیکوژن.

## بخش ۷- یافته های تغییر شکل ظاهری: Dysmorphic features:

اغلب نقائص متابولیسم واسطه ای (اشکالات در مولکولهای کوچک) فقط پس از تولد باعث بروز علائم می شوند، چون در دوران جنینی هموستاز متابولیک از طریق جفت حفظ می شود. ناهنجاریهای شکل ظاهری که قبل یا بعد از تولد ظاهر می شوند ممکن است در بیماریهای متابولیکی ایجاد شوند که:

۱- بر روی ماکرومولکول‌های ساختمانی اثر می‌کنند از جمله نقائص پراکسی زومی ویا نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون.  
 ۲- موجب تجمع پیشرونده متابولیتها می‌شوند نظیر نقائص لیزوزومی.  
 ۳- بر روی راههای علامت دهی اثر می‌کنند نظیر نقائص تولید استرول.  
 ۴- بر روی متابولیسم انرژی سلولی اثر می‌کنند مانند نقص پیرووات دهیدروژناز.  
 در بسیاری از این نقائص از جمله اشکالات مهاجرت نورونی در نقائص پراکسی زومی یا ناهنجاری مغزی در نقائص میتوکندریایی، تصویر برداری از مغز ممکن است اشکالات ساختمانی را نشان دهد. در اغلب موارد، دوره بیماری پیشرونده یا دینامیک است که اشاره بر یک فرآیند متابولیک دارد. اما بعضی از بیماریها نظیر سندروم اسمیت-لملی-اوپیتز<sup>۱</sup> ممکن است فقط باعث تغییر خفیف شکل ظاهری شوند، پس این سندروم بایستی در همه بیمارانی که دچار عقب ماندگی ذهنی و ناهنجاریهای خفیف شکل ظاهری هستند، رد شود.

#### ۱-۷- نقائص پراکسی زومی:

شدیدترین نقائص عملکرد پراکسی زومی (سندروم زل وگر<sup>۲</sup>) باعث ناهنجاریهای ویژه ای در صورت می‌شوند که در هنگام تولد قابل شناسایی است، از قبیل پیشانی بلند، بینی مسطح با قاعده پهن، چین اپی کانتوس و گوشهای غیر طبیعی. در کندرودیسپلازی ریزوملیک پانکتاتا، اشکالات اسکلتی قابل توجه تر می‌باشند.

#### ۲-۷- نقائص ذخیره لیزوزومی:

صرف نظر از وقوع موارد نادر هیدروپس جنینی غیر ایمون<sup>۳</sup>، بچه‌های مبتلا به این دسته از بیماریها اغلب در زمان تولد از نظر شکل ظاهری طبیعی بنظر می‌رسند (به استثناء بیماری سلول آی<sup>۴</sup>). سپس اشکالات شکل ظاهری در طی چند ماه یا چند سال اول زندگی توسعه می‌یابد و بیماری با صورتهای ویژه (با یافته‌های خشن)،

<sup>۱</sup> Smith-Lemli-Opitz syndrome

<sup>۲</sup> Zellweger syndrome

<sup>۳</sup> Non immune fetal hydrops

<sup>۴</sup> I-cell disease

تغییرات اسکلتی (دیسوستوزیس مالتی پلکس و قد کوتاه)، تغییرات پوست و مو و بزرگ شدن اعضاء داخلی بدن مشخص می شود.

### ۳-۷- اختلالات تولید استرول:

کلسترول در مسیر علامتدهی هدی‌هوک<sup>۱</sup> در دوره زندگی رویانی نقش مهمی را ایفا می کند. اشکال در این مسیر ممکن است حداقل مسئول بروز قسمتی از ناهنجاریهای مادرزادی ویژه ای باشد که در سندروم اسمیت-لملی-اوپیتز (شامل سر کوچک، صورتهای غیر معمول، بهم چسبیدگی انگشتان پا و ناهنجاریهای سیستم تناسلی خارجی) در مردان و در سایر نقائص ساختن استرول مشاهده می شود.

### ۴-۷- نقائص متابولیسم انرژی:

در نقائص میتوکندریایی، ممکن است اشکالات شکل ظاهری به هنگام تولد وجود داشته باشد، اما معمولاً ظریف بوده و در این زمان تشخیصی را مطرح نمی کند، چون سایر یافته های بالینی غالب تر می باشند. بچه های مبتلا به نقص شدید پیرووات دهیدروژناز ممکن است از نظر شکل ظاهری شبیه به مبتلایان به سندروم جنینی ناشی از الکل<sup>۲</sup> باشند.

### ۵-۷- سایر نقائص همراه با ناهنجاریهای شکل ظاهری:

شامل بیماری منکس، نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون و هموسیستینوری می باشند.

بررسیهای آزمایشگاهی لازم:

به صفحه ۳۴ و مبحث عقب ماندگی روانی حرکتی مراجعه کنید.

---

<sup>۱</sup> Hedyehog signal pathway  
<sup>۲</sup> Fetal alcohol syndrome

## بخش ۸- بیماری کبدی: Liver Disease:

### الگوهای تظاهرکننده:

اشکالات حاد و مزمن عملکرد سلولهای کبدی ممکن است با یافته‌های زیر همراه باشد:

- عدم رشد، لاغری عضله و عفونتهای راجعه.
- آسیب مغزی از جمله خواب آلودگی پیشرونده به سمت اغماء، تغییرات رفتاری، پسرفت هوش و علائم اکسترا پیرامیدال.
- اختلالات خونریزی دهنده شامل استفراغ خونی، خونریزی از بینی و تشکیل هماتوم.
- علائم هیپرتانسیون پورت شامل بزرگی طحال، آسیت و گردش خون شنت.
- اختلال عملکرد کلیه: در چندین بیماری متابولیک این موضوع ناشی از سمومی است که بر روی کبد و کلیه اثر می‌کنند، اما ممکن است اختلال عملکرد کلیه علت و یا نتیجه اختلال عملکرد کبد باشد.

### ۸-۱- بزرگی کبد:

بزرگی کبد به تنهایی ممکن است در اثر هر بیماری که باعث اختلال عملکرد مزمن کبد شود رخ داده و در تعدادی از بیماریهای متابولیک نادر نیز بروز کند. بزرگی طحال به تنهایی ممکن است نشانه بیماری ذخیره لیزوزومی باشد. بزرگی کبد ممکن است بصورت اتساع واضح شکم تظاهر کرده و یا یک یافته اتفاقی باشد. علل بزرگی کبد شامل افزایش اندازه سلول کبدی بدنبال ذخیره مواد گوناگون در آن (مثل چربی، گلیکوژن، سوبستراهای لیزوزومی و آهن)، التهاب یا تورم، بروز تومورها (مثلا در تیروزینمی نوع یک) و پرخونی وریدی یا انسداد صفراوی می‌باشد.

- قوام کبد ممکن است نرم باشد مثلا در بیماری ذخیره گلیکوژن، یا سفت باشد مثلا در بیماری ذخیره لیزوزومی و یا سخت و نامنظم باشد نظیر سیروز در تیروزینمی نوع یک.



• بزرگی کبد ممکن است با بزرگی طحال همراه باشد مثلا در زمانی که هیپرتانسیون پورت ناشی از سیروز باعث بزرگی طحال شده است. در بسیاری از نقائص ذخیره لیزوزومی که معمولا بیماریهای ذخیره ای منتشر هستند، عملکرد سلول کبدی طبیعی است. علاوه بر این در این موارد بایستی شواهد بدخیمی‌هایی مانند لوسمی نیز جستجو شود.

• شواهدی از اختلالات متابولیک نظیر کاهش گلوکز خون در بیماری ذخیره گلیکوژن یا سایر بیماریها از جمله بیماری کلیوی (در تیروزینمی نوع یک یا در بیماری فانکونی- بیکل) و یا زمینه خونریزی (در تیروزینمی نوع یک) ممکن است همراه با بزرگی کبد وجود داشته باشد. در کودکان مبتلا به اختلال مزمن عملکرد سلول کبدی به علل گوناگون، بزرگی کبد ممکن است یافته تظاهر کننده باشد (از جمله در کمبود آلفا یک آنتی تریپسین یا بیماری ویلسون).

## ۲-۸- کلستاز:

در کلستاز یافته بالینی تظاهر کننده معمول، زردی یا خارش است که ممکن است در اثر اختلال عملکرد سلول کبدی، انسداد مجاری صفراوی داخل یا خارج کبدی باشد. کودکان و شیرخواران مبتلا به کلستاز نیاز به ارجاع فوری به پزشک متخصص دارند. این یافته ممکن است با افزایش قابل توجه کلسترول سرم و بروز گزانتوما همراه باشد. وجود کلستاز بدون زردی یا همراه با افزایش ترانس آمینازها و یا آلکالن فسفاتاز و گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز طبیعی سرم ممکن است در نقائص تولید یا ترشح اسید صفراوی و یا در شرایطی که با هیپوپلازی مجاری صفراوی مشخص می شوند (مانند سندرم آلاژیل<sup>۱</sup>) مشاهده شود. علاوه بر این، کمبود کورتیزول نیز ممکن است بصورت کلستاز و کاهش گلوکز خون تظاهر کند.

به انواع تشخیصهای افتراقی سایر علائم بیماری کبدی و علائم همراه با آن در جداول ۱۳-۷ اشاره شده است.

<sup>۱</sup> Alagille syndrome

**جدول شماره ۷. تشخیص افتراقی نارسایی کبدی در دوره نوزادی بر حسب یافته های بالینی همراه**

یافته های بالینی	نام اختلال:
کاهش تونوس عضلانی، بیماری در سیستمهای مختلف بدن، آسیب مغزی، افزایش لاکتات	بزرگی کبد میتوکندریایی، اغلب موارد نقص اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندری <sup>۱</sup>
نکروز سلولی کبد، سیروز، افزایش شدید فریتین، افزایش شدید آلفا فتو پروتئین، ترانس آمینازهای کبدی ممکن است پائین باشند	هموکروماتوز نوزادی
تظاهر پس از شروع تغذیه با شیر، زردی، بیماری کلیوی	گالاکتوزمی
آسیب عضله قلب، کاهش گلوکز خون، افزایش لاکتات	نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب
افزایش شدید آمونیاک خون	نقائص چرخه اوره
زردی، کاهش تونوس عضلانی، بزرگی کبد و طحال	نیمن پیک نوع سی
بزرگی کبد، اختلال عملکرد سلولهای کبد، آسیب روده، از دست دادن پروتئین، بندرت نقص آلفا یک آنتی تریپسین و اختلالات تولید اسید صفراوی	نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون

**جدول شماره ۸. تشخیص افتراقی زردی شدید در دوره نوزادی بر حسب یافته های بالینی همراه**

یافته های بالینی	نام اختلال:
نقص آلفا یک آنتی تریپسین.	نقص آلفا یک آنتی تریپسین
کاهش تونوس عضلانی، بزرگی کبد و طحال	نیمن پیک نوع سی
تظاهر پس از شروع تغذیه با شیر، بیماری کلیوی	گالاکتوزمی
زردی کلستاتیک، سوء جذب	نقص در تولید اسیدهای صفراوی

<sup>۱</sup> Mt (mitochondrial) DNA

کاهش شدید تونوس عضلانی، عدم واکنش، تشنج، آب مروارید، ناهنجاریهای اسکلتی، اختلال شکل ظاهری	نقائص پراکسی زومی (بیماری زل وگر)
بزرگی کبد و طحال، لنفادنوپاتی، کم خونی	مولونیک اسیدوری
اختلال انعقادی شدید، بیماری کلیوی، افزایش آلفا فتوپروتئین	تیروزینمی نوع یک
زردی شدید نوزادی، کرنیکتروس	کریگلرنجار
زردی، آزمایشات کبدی طبیعی	روتور، دوبین جانسون
کلستاز با منشاء سلول کبدی، گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز میتواند طبیعی باشد	کلستاز داخل کبدی فامیلی و پیشرونده (بیماری بیلر <sup>۱</sup> )
ظاهر ویژه در صورت، سایر ناهنجاریها در شکل ظاهری	سندرم آلاژیل
شامل هیپوتیروئیدی، فیبروز کیستیک	سایر علل

**جدول شماره ۹. تشخیص افتراقی بزرگی کبد و کاهش گلوکز خون بر حسب یافته های بالینی همراه**

یافته های بالینی	نام اختلال:
اختلال عملکرد سلول کبدی، کلیه های بزرگ، افزایش شدید تری گلیسریدها ، افزایش اورات و لاکتات	بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک
کوتاهی قد، بیماری عضله اسکلتی	بیماری ذخیره گلیکوژن نوع دو
بیماری توبولی، عدم تحمل گلوکز - گلاکتوز	بیماری فانکونی - بیکل
افزایش لاکتات	نقائص گلوکونئوز
بزرگی کبد، اختلال عملکرد سلول کبدی، آسیب روده، از دست دادن پروتئین، بیماری در سیستمهای مختلف بدن	نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون

<sup>۱</sup> *Biller disease*

**جدول شماره ۱۰. تشخیص افتراقی بزرگی کبد و طحال در شیرخوارگی بر حسب یافته های بالینی همراه**

یافته های بالینی	نام اختلال:
علائم ذخیره در سیستم‌های مختلف	بیماری ذخیره لیزوزومی
پلی نوروپاتی، لوزه های نارنجی، کدورت قرنیه	بیماری تانژیر
کمبود آلفا یک آنتی تریپسین، بیماری ذخیره گلیکوژن نوع چهار، تیروزینمی نوع دو	سیروز کبدی

**جدول شماره ۱۱. تشخیص افتراقی زردی کلستاتیک در شیرخوارگی بر حسب یافته های بالینی همراه**

یافته های بالینی	نام اختلال:
بروز علائم پس از خوردن فروکتوز، کاهش گلوکز و افزایش اورات، بیماری کلیه و نارسایی رشد	عدم تحمل ارثی فروکتوز
کلستاز که ممکن است بدون زردی باشد، سوءجذب	نقائص تولید اسیدهای صفراوی
آسیب عضله <sup>۱</sup> ، بیماری در چند سیستم بدن، افزایش لاکتات	آسیب کبدی در بیماری میتوکندریایی
خارش، بزرگی کبد و طحال، سیروز پیشرونده، افزایش آلکالن فسفاتاز و ترانس آمینازهای کبدی، گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز احتمالاً طبیعی	کلستاز داخل کبدی فامیلی و پیشرونده (بیماری بیلر)
صورت‌های با ظاهر ویژه، ناهنجاریهای چشمی، نقص قلبی، ناهنجاریهای مهره ای	سندرم آلاژیل

<sup>۱</sup> Myopathy

جدول شماره ۱۲. تشخیص افتراقی اختلال حاد یا مزمن عملکرد کبد در شیرخوارگی بر حسب یافته های بالینی همراه

یافته های بالینی	نام اختلال:
آسیب عضله، بیماری در چند سیستم بدن، افزایش لاکتات	آسیب کبدی میتوکندریایی، سندرم پیرسون
بزرگی کبد، اختلال عملکرد سلول کبدی، آسیب روده با از دست دادن پروتئین، بیماری در سیستمهای مختلف بدن	نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون
زردی، اختلال شدید انعقادی، بیماری کلیوی، سیروز، آلفا فتو پروتئین بالا	تیروزینمی نوع یک
زردی، نارسایی رشد، بیماری کلیوی، آب مروارید و در مراحل بعدی سیروز	گالاکتوزمی
آسیب عضله قلب یا آسیب عضله، کاهش گلوکز خون	نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب (نقص ناقل کارنیتین)

جدول شماره ۱۳. تشخیص افتراقی هیپاتیت مزمن یا سیروز در کودکان بزرگتر

یافته های بالینی	نام اختلال
بیماری عصبی و کلیوی، حلقه قرنیه	بیماری ویلسون
بزرگی کبد، دیابت قندی و بیمزه، کم کاری گندها و آسیب عضله قلبی	هموکروماتوز
نارسایی رشد	نقص آلفا یک آنتی تریپسین
اختلال انعقادی، بیماری کلیه، افزایش آلفا فتو پروتئین	تیروزینمی نوع یک
بروز علائم پس از خوردن فروکتوز، کاهش گلوکز و افزایش اورات، بیماری کلیه و نارسایی رشد	عدم تحمل ارثی فروکتوز
بزرگی کبد و طحال، سیروز	نقص ترانس آلدولاز
نارسایی رشد، عفونتهای مکرر راه هوایی	فیروز کیستیک
نارسایی رشد، قد کوتاه و اسهال	بیماری سلیاک

### تشخیص افتراقی علائم همراه با صدمه کبدی در بیمار:

- صدمه کبدی پس از مصرف فروکتوز (قند میوه): در بیماری عدم تحمل ارثی فروکتوز.
- بیماری کلیوی همراه: در گالاکتوزمی، تیروزینمی و عدم تحمل ارثی فروکتوز.
- بیماری ذخیره ای کبد: در نقائص ذخیره لیزوزومی و یا ذخیره گلیکوژن.
- بیماری عصبی عضلانی همراه: در نقائص پراکسی زومی، میتوکندریایی، ذخیره گلیکوژن، بیماری ویلسون و نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون.
- کم خونی همولیتیک همراه: در بیماری ویلسون و عدم تحمل فروکتوز.
- آب مروارید همراه: در گالاکتوزمی، نقائص پراکسیزومی و یا لیزوزومی.
- وجود هیدروپس جنینی.

### بررسیهای آزمایشگاهی لازم (در این بررسیها، علل ایمونولوژی و عفونی لحاظ نشده است):

امتحانات آزمایشگاهی کلی:

- امتحانات آزمایشگاهی معمول شامل شمارش سلولهای خون، بررسی عملکرد کلیه، اندازه گیری گلوکز، اوره، کراتی نین، اسید اوریک، کراتین کیناز و فسفات خون.
- امتحانات آزمایشگاهی متابولیک اولیه (صفحه ۹).
- آزمون های عملکرد کبد: از جمله ترانس آمینازها که افزایش آن نشانه صدمه سلول کبدی است.
- گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز: افزایش آن بیشتر نشانه کلستاز است تا صدمه سلولهای کبد.
- آلکالن فسفاتاز: افزایش آن نشانه کلستاز است.
- اسیدهای صفراوی کل: افزایش آن نشانه کلستاز است.
- بررسی عملکردهای تولید مواد در کبد: آلبومین، پرآلبومین، بررسیهای انعقادی، فاکتورهای انعقادی (افزایش زمان پروترومبین در اثر کمبود تغذیه ای ویتامین کا بایستی در عرض چند ساعت پس از تجویز آن تصحیح شود).
- اندازه گیری چربیها: تری گلیسریدها و کلسترول.

- بررسیهای اضافی: اسیدهای آمینه پلاسما. توجه داشته باشید که در جریان هر گونه اختلال عملکرد سلول کبدی ممکن است تیروزین بالا برود و ضرورتاً نشانه تیروزینمی نوع یک نیست.
- اسیدهای آلی ادرار: بویژه از نظر سوکسینیل استون بررسی کنید.
- بررسی آسیل کارنیتین (در نمونه خون خشک شده): وضعیت کارنیتین سرم را نشان می‌دهد.
- بررسی گالاکتوز: اندازه گیری ضایعات گالاکتوز ۱ فسفات و فعالیت گالاکتوز ۱ فسفات اوریدیل ترانسفراز.
- آهن و فریتین.
- مس و سرولوپلاسمین (در بچه‌های بزرگتر از ۴ سال).
- غلظت آلفا یک آنتی تریپسین.
- امتحان عرق: در بیماری فیبروز کیستیک مثبت می‌شود.
- آلفا فتو پروتئین.
- انواع اسیدهای صفراوی در ادرار.
- بررسی از نظر نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون و بررسیهای لیزوزومی.
- بررسی از نظر بیماری سلیاک: اندازه گیری آنتی بادیهای آنتی گلیادین، آنتی اندومیزیم و ترانس گلوتامیناز.

## بخش ۹ – سندرم مشابه سندرم رای: **Reye-like Syndrome:**

سندرم رای با آسیب حاد کبدی-مغزی مشخص می‌شود که معمولاً عارضه عفونت است. این وضعیت در اثر اختلال حاد عملکرد میتوکندری به علل مختلف رخ می‌دهد. انواعی از این سندرم که توسط سالیسیلاتها ایجاد می‌شود امروزه نادر است و در حال حاضر خطاهای ارثی متابولیسم بیشترین علت احتمالی سندرم مشابه رای است.

**شروع کننده های سندرم مشابه رای:**

شامل سالیسیلاتها، داروهای ضد استفراغ، والپروات و موارد ایدیوپاتیک است.

**تظاهرات بالینی:**

شامل استفراغ، خواب آلودگی و حالت گیجی افزایشنده است که منجر به اغماء، تشنج، وضعیت دسربره و ایست تنفسی می شود.

**اشکالات بیوشیمیایی:**

شامل افزایش آمونیاک خون، کاهش گلوکز خون، اسیدوز متابولیک، نارسایی کبد، افزایش اسیدهای چرب و دی کربوکسیلیک اسیدوری می باشد.

**اختلال بافت شناسی:**

شامل تورم سلولهای کبد و رسوب چربی میکرو وزیکولر در تمامی لوبولهای کبدی<sup>۱</sup> می باشد.

**در میکروسکوپ الکترونی:**

اشکالات کلاسیک میتوکندریایی دیده می شود.

**آنزیمها:**

کاهش فعالیت آنزیمهای گوناگون میتوکندریایی و فعالیت طبیعی آنزیمهای سیتوزولی رخ می دهد.

**تشخیص افتراقی:**

شامل نقائص چرخه اوره، نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب و کتوزنز، نقائص میتوکندری، نقائص گلوکونئوزنز و عدم تحمل ارثی فروکتوز است.

---

<sup>۱</sup> Steatosis



### روش تشخیص:

شامل بررسیهای متابولیک اولیه، اسیدهای آلی، اسید اوروتیک، وضعیت کارنیتین، آسیل کارنیتینها، آمینواسیدهای پلاسما و ادرار و بررسیهای میتوکندریایی اولیه می باشد. در صورت نیاز، انجام بررسیهای اضافی بیوشیمیایی، آنزیمی و یا مولکولی لازم است.

### بخش ۱۰- سندرم مرگ ناگهانی غیر منتظره در شیرخوارگی:

#### Sudden unexpected Death (in infancy):

سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار، توقف ناگهانی قلبی و تنفسی او معمولا در طی خواب است که علتی برای آن یافت نمی شود. برخی از بیماریهای متابولیک از جمله نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب، نقائص میتوکندریایی، ارگانیک اسیدوری، نقائص گلوکونئوز و عدم تحمل فروکتوز فقط در نسبت کوچکی از شیرخواران فوت شده ای که دچار علائم بالینی نظیر کاهش تونوس عضلانی، تاخیر روانی حرکتی، تشنج یا بزرگی کبد بوده اند یافت شده است. اگر چه این نوع مرگ ممکن است در اثر ابتلا به اسهال تسریع شده باشد، اما بر طبق تعریف، این موارد نایستی به عنوان مرگ ناگهانی شیرخوار تقسیم بندی شوند.

#### بررسیهای آزمایشگاهی لازم:

- بررسیهای پزشکی قانونی
- بررسیهای اولیه پس از مرگ
- تعیین اسیدهای آلی ادرار، اسیدهای آمینه پلاسما و مایع مغزی نخاعی و آسیل کارنیتینها در سرم، صفرا و نمونه لکه خون<sup>۱</sup>
- نگهداری نمونه اضافی از خون حاوی اسید اتیلن دی آمین تترا استیک و نمونه فیبروبلاستها به منظور انجام بررسیهای اولیه و بررسیهای اختصاصی بعدی از نظر وجود جهش یا نقص آنزیم، بسته به نتایج بررسیهای پزشکی قانونی (نظیر کبد چرب).

<sup>۱</sup> Blood spot

• در صورتی که پس از ارزیابی کافی شیرخوار، تشخیص ویژه ای برای او داده نشده باشد، غیر ممکن است که بررسیهای خواهر و برادران بدون علامت او با آزمون های غربالگری مفید واقع شود.

### حوادث حاد تهدید کننده حیات:

بدنبال بروز حمله مشابه سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار که شیرخوار از آن جان سالم بدر برده است، لازم است بررسیهای متابولیکی از جمله امتحانات آزمایشگاهی اولیه (صفحه ۹) و بررسی آسیل کارنیتینها درلکه خون بیمار انجام شود. در صورت نیاز، می توان بررسیهای اضافی از جمله اسیدهای آمینه پلاسما، اسیدهای آلی ادرار و بررسیهای میتوکندریایی را هم در بیمار انجام داد.

## بخش ۱۱- بررسیهای پس از مرگ: Post-mortem investigations:

در صورتی که کودکی بطور ناگهانی از بیماری ناشناخته و احتمالاً ژنتیکی بمیرد، جمع آوری نمونه های پس از مرگ و بحث در مورد چگونگی بررسی آنها با پزشک متخصص بیماریهای متابولیک لازم است. بدون تشخیص قطعی، مشاوره ژنتیک با والدین و ارزیابی خطر بروز بیماری در فرزندان بعدی امکانپذیر نمی باشد.

### نمونه های لازم:

در صورتی که مشکوک به بیماری ژنتیک هستید، اما بررسیهای متابولیک خاصی تا کنون در بیمار انجام نگرفته است، نمونه های زیر بایستی از او جمع آوری گردد:

- سرم و پلاسما (فورا چند میلی لیتر از این نمونه ها را سانتریفوژ کرده و بصورت چند نمونه مجزا فریز کنید).
- نمونه خون خشک شده بر روی کارت کاغذ صافی را تهیه و نگهداری نمایید.
- نمونه ادرار را فورا فریز کنید. جهت بدست آوردن نمونه ادرار، می توان شستشوی مثانه با محلول سالین نرمال را انجام داد.

- نمونه صفرا را بصورت لکه بر روی کارت کاغذ صافی برای بررسی آسیل کارنیتین تهیه کنید. صفرا حاوی سطوح بالای آسیل کارنیتینهاست و در صورت دسترسی به آن ممکن است از خون مفیدتر باشد.
- برای بررسی اسید دزاکسی ریبونوکلیک، ۱۰-۳ میلی لیتر خون کامل را با اسید اتیلن دی آمین تترا استیک و در صورت لزوم بدون سانتریفیوژ فریز کنید.
- بیوپسی از پوست برای کشت فیبروبلاستها، تا ۲۴ ساعت و حتی بیشتر پس از مرگ، می تواند گرفته شود و در درجه حرارت محیط و یا محلول سالین نرمال ذخیره گردد. این نمونه نبایستی فریز شود.
- چندین نمونه یک میلی لیتری از مایع مغزی نخاعی را فوراً فریز کنید و در صورت امکان در  $70^{\circ}$ - سانتی گراد ذخیره کنید.
- در صورت دسترسی به مایع زجاجیه فوراً آنرا ذخیره کنید.
- قبل از بروز مرگهای منتظره، نمونه های خون و ادرار بیمار را جمع آوری کنید و در مورد انجام انواع بررسیهای احتمالی مورد نیاز با پزشک متخصص بیماریهای متابولیک مشورت نمائید.

#### نمونه های بیوپسی:

- بیوپسی قبل از مرگ بایستی با سوزنهای ظریف انجام گردد، زیرا بررسیهای بافت شناسی و آنزیمی میتوکندری در بافتهای پس از مرگ تقریباً غیرقابل تفسیر می باشد.
- نمونه بیوپسی عضله در صورت نیاز می تواند تا یک ساعت پس از مرگ گرفته شود.
- نیاز به انجام بیوپسی باز از اعضاء داخلی بستگی به تصویر بالینی داشته و فقط در موارد استثنایی لازم است. این موضوع هم بایستی قبلاً با پزشک متخصص بیماریهای متابولیک بحث شود، چون بعضی از نمونه ها بایستی فوراً در  $70^{\circ}$ - سانتی گراد یا نیتروژن مایع فریز شود و برخی دیگر برای مشاهده با میکروسکوپ الکترونی باید در گلو تار آلدئید ذخیره گردد.

- وزن نمونه بیوپسی از عضله قلب و یا عضله اسکلتی بایستی بیش از ۵۰۰ میلی گرم باشد تا انجام بررسی های اسید دزاکسی ریبونوکلیک، ایمونوسیتوشیمی، هیستوشیمی و بررسی های متابولیسم انرژی بر روی آن امکان پذیر باشد.
- وزن نمونه بیوپسی کبد جهت بررسی هیستوشیمی و بررسیهای آنزیمی بایستی بیش از ۲۰۰ میلی گرم باشد.
- بررسیهای اولیه شامل اسیدهای آمینه پلاسما و مایع مغزی نخاعی، اسیدهای آلی ادرار و آسیل کارنیتین های خون یا صفرا در نمونه لکه خون که بر روی کارت کاغذ صافی گرفته شده است، قابل انجام می باشند.

**نکته:** تخریب سلولها در پی فرآیند مرگ باعث مخلوط شدن مایع داخل سلولی با مایع خارج سلولی شده و می تواند منجر به بروز تغییرات شدیداً گمراه کننده در مقدار متابولیت‌های پلاسما شود.

## **بخش ۱۲- هیدروپس جنینی: Fetal Hydrops:**

هیدروپس جنینی، مرحله نهایی ناشی از شرایط متفاوتی است که منجر به تجمع مایع در بافتها و حفره های جنینی می شود. در اکثر موارد، این پدیده بر تمامی بدن اثر می کند، اما در بعضی از شرایط ممکن است فقط به قسمتهایی از بدن مثل شکم (آسیت) محدود باشد. هیدروپس جنینی بدو دسته ایمیون (در اثر ناسازگاریهای خونی) و غیرایمیون تقسیم می شود و در اغلب موارد در اثر بیماری قلبی عروقی (تا ۲۵٪)، اختلالات کروموزومی (بیش از ۱۰٪)، ناهنجاریهای قفسه سینه (تا ۱۰٪)، کم خونی (۱۰٪-۵) و سایر شرایط گوناگون ژنتیک یا غیر ژنتیک رخ می دهد. خطاهای ارثی متابولیسم فقط علت بروز نسبت کمی از موارد است، لذا بررسیهای متابولیک فقط بایستی پس از اینکه بررسی های دقیق اولتراسونوگرافی، آزمایشات خون مادر و آزمون های تهاجمی جنینی (شامل بررسی کروموزومها، شمارش سلولهای خون، شواهد عفونت، بیماریهای خونی و غیره) موفق به کشف تشخیص نشدند، انجام گردند.

### انواع بیماریهای متابولیک همراه با هیدروپس جنینی:

- نقائص لیزوزومی شامل انواع موکوپلی ساکاریدوزهای نوع یک، نوع چهار از زیر گروه آ و نوع هفت، سیالیدوز، موکولپیدوز نوع دو، اسفنگولیپیدوزها (نظیر گالاکتوسیالیدوز، نیمین پیک نوع آ، فاربر، گانگلیوزیدوز GM۱ و کمبود مالتی پل سولفاتاز)، نقائص ذخیره چربی (مانند نیمین پیک نوع سی و بیماری ولمن) و بیماری ذخیره اسید سیالیک.
- نقائص تولید استرول شامل سندرم اسمیت-لملی-اوپیتز، دیسپلازی گرین برگ و موالونیک اسیدوری.
- نقائص پراکسیزومی مانند زل و گر.
- بیماری ذخیره گلیکوژن نوع چهار.
- نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون.
- پورفیری اریتروپویتیک مادرزادی.
- کمبود اولیه کارنیتین.
- نقائص میتوکندری نظیر کمبود فوماراز.
- هموکروماتوز نوزادی.
- آسیب شدید عضله قلبی به هر علت.

### بخش ۱۳- یافته های بالینی غیر معمول: Unusual clinical observations:

در جداول زیر به انواع تشخیصهای افتراقی متابولیک در یافته های غیر معمول بالینی اشاره می شود:

**جدول شماره ۱۴. تشخیص افتراقی بوی غیر طبیعی ادرار و بدن بر اساس ماده مسئول و بیماری یا منشاء آن**

منشا یا اختلال:	ماده مسئول:	بوی ویژه:
فنیل کتونوری درمان نشده، درمان با فنیل بوتیرات	فنیل استات	بوی حیوان یا موش
بیماری ادرار با بوی شربت افرا	سوتولون	شربت افرا، بوی گل
ایزووالریک اسیدوری، گلووتاریک اسیدوری نوع دو	اسید ایزووالریک	اکرید (پای عرق کرده)
۳ متیل کروتونیل گلیسینوری، نقص کربوکسیلاز متعدد	اسید ۳ هیدروکسی ایزووالریک	ادرار گربه مذکر
تیروزینمی نوع یک	اسید ۲ هیدروکسی بوتیریک	کلم
تیروزینمی نوع یک	اسید ۲ اوکسو ۴ متیل بوتیریک	بوی کره مانده
سیستینوری	سولفید هیدروژن	سولفور
تیروزینمی نوع یک، سیروز	متیونین	سولفور
تری متیل آمینوری، دی متیل گلیسینوری	تری متیل آمین، دی متیل گلیسین	بوی ماهی

**جدول شماره ۱۵. تشخیص افتراقی تغییر رنگ ادرار یا پوشک شیرخوار بر حسب ماده احتمالی، منشاء آن و طرز تأیید آن**

رنگ ادرار:	ماده احتمالی:	منشا/اختلال:	تایید تشخیص:
قهوه ای یا سیاه	اسید هموژانتزیک	آلکاپتونوری	اسیدهای آلی ادرار
//	مت هموگلوبین	میوگلوبینوری	نوار ادرار
//	هموگلوبین	هموگلوبینوری	نوار ادرار، مشاهده خون
//	ملانین	سارکوم ملانوتیک	-
قرمز	اریتروسیتها	هماچوری	میکروسکوپی ادرار
//	پورفیرینها	پورفیریا (غیر از پورفیری حاد متناوب)	

مواد متفاوت (شایعترین علت)	رنگ غذاها، چغندر قرمز، توت سیاه، داروها مثل ملینها	گرفتن سابقه	
باکتری خارجی	سندرم پوشک قرمز	استفاده از پوشک پارچه ای بیش از ۱ روز	
شن- نارنجی (یا قرمز روشن)	اورات	هیپراوریگوزوری، فیزیولوژیک	اسید اوریک خون و ادرار
سبز- آبی	ایندیگوتین	تریپتوفان، سوءجذب	اسیدهای آمینه ادرار، بیماری هارت ناپ
//	بیلی وردین	زردی انسدادی	بیلی روبین سرم
//	متیلن بلو	مصرف خوراکی یا درمانی	گرفتن سابقه

### بخش ۱۴- یافته‌های آزمایشگاهی غیر معمول: Unusual laboratory findings:

کشف یافته‌های غیر منتظره در امتحانات آزمایشگاهی رایج نیاز به ارزیابی دقیق دارد. این یافته‌ها در بیماران مبتلا به علائم بالینی غیر معمول یا بدون توضیح، ممکن است نشانه بیماری متابولیک بوده و در جهت انجام ارزیابیهای تشخیصی ویژه کمک کننده باشد. جدول زیر به تشخیصهای افتراقی انواع یافته‌های آزمایشگاهی غیر معمول اشاره می‌کند.

#### جدول شماره ۱۶. انواع یافته‌های آزمایشگاهی غیر معمول و تشخیص افتراقی آنها

اختلال:	یافته:
نقص در متابولیسم کوبالامین یا اسید فولیک	کم خونی ماکروسیتی
نقائص گلیکولیز، نقص در چرخه گاما گلوتامین	افزایش تعداد رتیکولوسیتها
نقص ذخیره لیزوزومی، لیپو فوشینوز سروئید نوجوانی.	لنفوسیت‌های واکوئل دار
نقص تولید اسید صفراوی، کم کاری تیروئید	آلکالن فسفاتاز بالا
نقص تولید استرول، نقص لیپوپروتئین، نقص گلیکوزیلاسیون، نقص پراکسی زومی	کلسترول پائین

تری گلیسرید بالا	نقص ذخیره گلیکوژن، نقص لیپوپروتئین
کراتین کیناز بالا	دیستروفی ها، نقص اکسیداسیون اسیدهای چرب، نقص ذخیره گلیکوژن، نقص گلیکولیز، نقص آدنوزین منوفسفات دآمیناز عضله، نقص میتوکندریایی
کراتینین پائین	نقص تولید کراتین
آلفا فتو پروتئین بالا	تیروزینمی نوع یک، هیپاتوبلاستوما، هموکروماتوز نوزادی، هیپاتیت ویروسی، آتاکسی تلانژکتازی.
اسید اوریک بالا	نقص ذخیره گلیکوژن، عدم تحمل فروکتوز، نقص متابولیسم پورین، نقص اکسیداسیون اسیدهای چرب، نقص میتوکندریایی
اسید اوریک پائین	نقص متابولیسم پورین، کمبود کوفاکتور مولیبدنیوم
آهن یا ترانسفرین بالا	هموکروماتوز، نقص پراکسی زومی
مس بالا	نقص پراکسی زومی، بیماری ویلسون (در ادرار و کبد)
مس وسرولوپلاسمین پائین	بیماری ویلسون (سرم)، آسرولوپلاسمینمی، بیماری منکس
کم کاری پاراتیروئید	نقص میتوکندری، نقص مادرزادی گلیکوزیلاسیون
گلوکز کم مایع مغزی نخاعی	کمبود پروتئین یک در انتقال گلوکز

## Acanthocytosis:

## بخش ۱۵ – آکانتوسیتوز:

ظهور گلبولهای قرمز با زوائد خار مانند در اسمیر خون محیطی یا در زیر میکروسکوپ الکترونی ممکن است بعلت وجود تغییراتی در ترکیب چربی یا ساختمان غشاء سلولی گلبول قرمز ایجاد شده باشد. دو شکل اصلی قابل افتراق از این نوع سلول وجود دارد: ۱- سلول بار یا اکینوسیت<sup>۱</sup> که حاشیه دندانه دار با برجستگی های کوچک و یک شکل دارد و سلول اسپار یا آکانتوسیت<sup>۲</sup> که دارای تعداد کمی خارهای نامنظم با اندازه های گوناگون است. ایندو نوع سلول در بعضی از

<sup>۱</sup> burr cell (equinocyte cell)

<sup>۲</sup> spur cell (acanthocyte)



شرایط از جمله اورمی پیشرفته، صدمه شدید سلولهای کبدی، بی‌اشتهایی عصبی، کم‌کاری تیروئید، کمبود ویتامین بی یا بدنبال برداشتن طحال می‌توانند ایجاد شوند. اکتوسیتها در نوزادان نارس بطور شایع مشاهده می‌شوند. اکتوسیتها ممکن است با رقیق کردن خون قابل رویت باشند. برای اینکار بایستی نمونه خون بیمار و نمونه شاهد به نسبت یک به یک با محلول سالین نرمال رقیق شده و سپس از آنها اسمیر تهیه شود و پس از ۱۵ دقیقه تثبیت شوند. وقتی درصد اکتوسیتها بیش از ۱۵٪ باشد، اکتوسیتوز وجود دارد. در جدول زیر به انواع تشخیصهای افتراقی اکتوسیتوز، یافته‌های بالینی و سن تظاهر آنها اشاره شده است.

**جدول شماره ۱۷. تشخیص افتراقی اکتوسیتوز بر اساس تشخیص، یافته‌های بالینی و سن تظاهر آنها**

تشخیص:	یافته‌های بالینی:	سن تظاهر:
آبتالیوپروتئینمی	سوءجذب چربی، اسهال، کمبود ویتامینی، اشکالات عصبی، عدم تعادل، پائین بودن کلسترول و تری‌گلیسریدهای سرم	دوره نوزادی
بیماری ولمن	اسهال، نارسایی رشد، بزرگی کبد و طحال و کلسی فیکاسیون غده فوق کلیه	دوره نوزادی
کره اکتوسیتوز	علائم عصبی کره پیشرونده، اپی‌لپسی و دمانس	نوجوانی یا بزرگسالی
سندرم مک‌لئود	عدم واکنش یا واکنش کم با آنتی‌سرماهای گوناگون در سیستم گروه خونی Kell، گاهی علائم عصبی پیشرونده و کره	بزرگسالی (علائم عصبی)

**بخش ۱۶- مواردی که در آنها انجام بررسیهای متابولیک ویژه لازم نیست:**

- ۱- تاخیر روانی حرکتی متوسط بدون سایر علائم همراه
- ۲- اختلال متوسط رشد فیزیکی
- ۳- بروز عفونتهای مکرر
- ۴- تاخیر تکامل تکلم در اوایل بچگی
- ۵- بروز گاه به گاه تشنج مثلا در طی تب
- ۶- در برادر و خواهر سالم شیرخوار سالمی که از سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار بمیرد

نکته: عامل مهم در عدم ارزیابی علائم، بروز منفرد آنها بدون همراهی نقائص عصبی یا سایر نقائص منتشر اضافی است.

## فصل ۳:

### بررسی‌های متابولیک اختصاصی

بروز فنوتیپهای آنزیمی، متابولیک و بالینی بیماریهای متابولیک تحت تاثیر بسیاری از عوامل قرار می‌گیرد. سطحی که در آن انواع اشکالات قابل شناسایی می‌باشد، بین بیماریهای مختلف متفاوت است. بطور کلی بررسیهای متابولیک بایستی حتی الامکان در راستای فنوتیپ بالینی صورت گیرد. اگر انجام بررسیهای آنزیمی امکان پذیر باشد، نتایج آنها اغلب مفید تر از نتایج بررسیهای مولکولی می‌باشد. علاوه بر این عوامل خارجی که بر غلظت متابولیت‌های کلیدی اثر می‌کنند (نظیر ناشتایی، خوردن غذا و غیره) و نیاز به انجام آزمون‌های خاص جهت تعیین مشکلات تشخیصی نیز بایستی مد نظر قرار گیرند.

### بخش ۱- امتحانات متابولیک ساده ادرار:

#### ۱-۱- بررسی مواد احیاء کننده در ادرار:

روش آزمون: قرصهای مخصوص آزمایش (مانند بایر و کلینیتست<sup>۱</sup>) وجود هر ماده احیاء کننده بخصوص قندها را در ادرار مشخص می‌کند. جدول زیر به انواع تشخیص افتراقی برای وجود مواد احیاء کننده در ادرار اشاره می‌کند.

جدول شماره ۱۸. تشخیص افتراقی مواد احیاء کننده مختلف موجود در

ادرار بر حسب نام انواع بیماریها

نام بیماری	ماده احیاء کننده
گالاکتوزمی کلاسیک، نقص گالاکتوکیناز، بیماری کبدی (عدم تحمل ثانویه گالاکتوز)، بیماری فانکونی-بیکل	گالاکتوز
عدم تحمل فروکتوز، فروکتوزوری اساسی	فروکتوز
تیروزینمی نوع یک و دو	۴ هیدروکسی فنیل پیرووات
آلکاپتونوری	هموژانتزیک اسید
پنتوزوری، آرابینوزوری	گزیلوز، آرابینوز
دیابت قندی، سندرم فانکونی	گلوکز

<sup>۱</sup> Bayer, Clinitest

اسید اگزالیک	هیپر اگزالوری.
سالیسیلاتها، اسید اسکوربیک	داروها
اسید اوریک	هیپراوریکوزوری
اسید هیپوریک	درمان افزایش آمونیاک خون با بنزوات سدیم، سوء جذب

### ۲-۱- آزمون نیتروپروساید (واکنش براند)<sup>۱</sup>:

افزودن ۲۰۰ میکرولیتر سیانید سدیم ۰.۵٪ به ۰.۵ میلی لیتر ادرار، اسیدهای حاوی سولفور (دی سولفیدها) را در آن کشف می کند. در صورت وجود کتوز شدید ممکن است نتیجه این آزمون مثبت کاذب شود. جدول زیر به انواع تشخیص افتراقی برای وجود مواد حاوی سولفور در ادرار اشاره می کند.

جدول شماره ۱۹. تشخیص افتراقی انواع مواد حاوی سولفور در ادرار بر حسب نام انواع بیماری‌ها

نام بیماری	ماده
سیستینوری، هیپر آرژنینمی، هیپر آمینواسیدوری جنرالیزه	سیستین
هموسیستینوری کلاسیک، نقص کوبالامین، سیستاتیونینوری (در عفونتهای سیستم ادراری ناشی از باکتریها)	هموسیستین
نقص گاما گلوتامیل ترانس آمیناز	گلوتاتیون
ان استیل سیستئین، پنی سیلامین، کاپتوپریل، آمپی سیلین و سایر داروها	داروها

### ۳-۱- تست سولفیت:

با استفاده از نوار ادرار کمبود سولفیت اکسیداز و کمبود کوفاکتور مولیبدنیوم (بوژه آسیب مغزی اپی لپتیک با تظاهر زودرس) در ادرار مشخص می شود. در صورت وجود داروهای گوناگون حاوی سولفیت در ادرار، ممکن است نتیجه این تست مثبت کاذب شود.

<sup>۱</sup> Brand reaction

## بخش ۲- بررسی اسیدهای آمینه:

اسیدهای آمینه توسط کروماتوگرافی تعویض یون بهتر ارزیابی می‌شوند، اگر چه هر یک از اسیدهای آمینه بطور قابل اعتمادی توسط اسپکتروسکوپی پیاپی جرم<sup>۱</sup> قابل اندازه‌گیری می‌باشد. امروزه در طب متابولیک نوین بندرت جهت بررسی اسیدهای آمینه از الکتروفورز با لایه نازک، الکتروفورز با کاغذ و سایر روشها استفاده می‌شود. موارد کاربرد کروماتوگرافی تعویض یون:

- غربالگری متابولیک انتخابی پلاسما
- بررسی افزایش آمونیاک پلاسما و ادرار
- بررسی نقائص مشکوک اسیدهای آمینه پلاسما
- بررسی نقص مشکوک در متابولیسم انرژی در پلاسما یا بررسی پروفیل متابولیک
- بررسی بیماریهای کلیوی نظیر سنگ کلیه یا سندرم فانکونی
- بررسی آزمون نیتروپروساید مثبت ادرار
- بررسی پلاسما و مایع مغزی نخاعی در آسیب مغزی اپی لپتیک
- بررسی پلاسما در کنترل رژیم غذایی با محدودیت پروتئین یا در حالت ناشتایی

### نمونه های مورد نیاز:

پلاسما و یا سرم : حداقل ۰.۵ میلی لیتر از هر یک از آنها که حاوی اسید اتیلن دی آمین تترا استیک و یا هپارین باشد مورد نیاز است. نمونه بایستی صبح در وضعیت ناشتا و یا ۴-۶ ساعت پس از خوردن آخرین غذا گرفته شود، فوراً سانتریفوژ شده و در صورت امکان بر روی یخ خشک انتقال یابد. روش دیگر، اندازه‌گیری هر یک از اسیدهای آمینه در لکه خونی خشک شده بر روی کارت کاغذ صافی است. نمونه های اورژانس را توسط تاکسی انتقال دهید. با وجودیکه انتقال خون کامل حاوی اسید اتیلن دی آمین تترا استیک یا هپارین در عرض ۲۴ ساعت از نمونه‌گیری قابل قبول است، اما این روش برای بررسی اسیدهای آمینه انتخابی مثل فنیل آلانین،

<sup>1</sup> Tandem mass spectroscopy

تیروزین، آلانین، والین، لوسین یا ایزولوسین و از جمله در بررسی کنترل درمان فنیل کتونوری پیشنهاد نمی شود.

ادار: حداقل ۱۰-۵ میلی لیتر آنرا با دو قطره کلروفرم نگهداری و یا فریز کنید. مایع مغزی نخاعی: حداقل ۰.۵ میلی لیتر از آن مورد نیاز است. اگر مایع مغزی نخاعی برنگ خون باشد، بی ثبات است. اگر کمی خونی بود، آنرا سانتریفیوژ کرده و موضوع را به آزمایشگاه اطلاع دهید. نمونه های مایع مغزی نخاعی و پلاسما را بر روی یخ خشک ارسال نمائید.

#### یافته های ویژه در پلاسما:

- بالا بودن گلوتامین (و آلانین)؛ در افزایش آمونیاک خون دیده می شود. نسبت گلوتامین به آمونیاک کمتر از ۱/۶؛ در افزایش آمونیاک خون در دوره نوزادی و بای پس کبد<sup>۱</sup> دیده می شود.
- ایزولوسین کمتر از ۲۵ میکرومول در لیتر؛ در کاهش پروتئین پلاسما مثلا در درمان رژیمی شدید دیده می شود.
- بالا بودن آلانین و پرولین و نسبت آلانین به لیزین بیش از ۳؛ در نقص متابولیسم انرژی (مانند افزایش پیرووات) یافت می شود.
- نسبت فیشر کمتر از ۲ (مجموع مقادیر والین، لوسین و ایزولوسین تقسیم بر مجموع مقادیر فنیل آلانین و تیروزین)؛ در نارسایی کبد با خطر آسیب مغزی کبدی مشاهده می گردد.
- افزایش سیترولین؛ در بیماری کلیوی دیده میشود.
- کاهش سیترولین؛ در بیماری مزمن روده رخ می دهد.

#### نکته:

میزان مواد زیر در پلاسما به وضعیت متابولیک فرد بستگی داشته و مقادیر مرجع آنها بایستی ۴-۶ ساعت پس از مصرف آخرین غذا اندازه گیری شود.

---

<sup>۱</sup> Liver bypass

- پس از غذا خوردن؛ اسیدهای آمینه ضروری شامل لیزین، فنیل آلانین، تیروزین، والین، لوسین، ایزولوسین، گلوتامین و سیترولین افزایش می‌یابند.
- پس از ناشتایی طولانی؛ اسیدهای آمینه با زنجیره جانبی مثل والین، لوسین و ایزولوسین افزایش یافته و سایر اسیدهای آمینه کاهش می‌یابند.
- تغییرات غیر اختصاصی در اسیدهای آمینه پلاسما؛ در اثر همولیز رخ می‌دهد.
- تاخیر سانتریفوژ؛ منجر به کاهش آرژنین، افزایش اسید آسپارتیک، اسید گلوتامیک، اورنیتین، تورین و غیره می‌شود.
- انتقال نمونه در درجه حرارت اتاق؛ باعث کاهش گلوتامین، آسپارژین، سیستئین و هموسیستئین و افزایش اسید گلوتامیک و اسید آسپارتیک می‌شود.
- تریپتوفان؛ برای بررسی نیاز به روش اختصاصی دارد.
- هموسیستئین؛ جهت بررسی نیاز به روش اختصاصی دارد. برای بررسی آن پلاسما بایستی فوراً سانتریفوژ شود. مقادیر طبیعی آن بایستی در حالت ناشتا اندازه‌گیری شود و محدوده طبیعی آن در افراد کمتر از ۱۰ سال ۳.۵-۹ میکرومول در لیتر، ۱۰ سال و بالاتر ۴.۵-۱۱ میکرومول در لیتر، زنان قبل از یائسگی و یا پس از آن ۶-۱۵ میکرومول در لیتر و در مردان ۸-۱۸ میکرومول در لیتر می‌باشد.
- گابا؛ بررسی اسیدهای آمینه، میزان کل گابا که از گابای آزاد و فعال بطور فیزیولوژیک و مقادیر متغیر هموکارنوزین تشکیل شده است را تعیین می‌کند. با این روش فقط افزایش عمده در گابا مثلاً در نتیجه نقص گابا ترانس آمیناز قابل کشف می‌باشد. جهت تعیین گابای آزاد، بایستی پلاسما یا مایع مغزی نخاعی فوراً فریز شده و بر روی یخ خشک انتقال یابد. مقدار طبیعی آن در پلاسما ۱۵۰-۱۲۰ نانومول در لیتر و در مایع مغزی نخاعی در سن کمتر از یکسال ۴۰-۲۰ و سپس ۱۵۰-۲۰ نانومول در لیتر می‌باشد.



## بخش ۳- بررسی اسیدهای آلی (ارگانیک): Organic Acids:

معمولا اسیدهای آلی در ادرار بررسی می شوند و فقط در موارد استثنایی در سایر مایعات بدن اندازه گیری می شوند. روش بررسی انتخابی آنها گازکروماتوگرافی- اسپکتروسکوپی جرم است. اندازه گیری اسیدهای آلی ویژه با بررسی های رقت ایزوتوپیهای با ثبات امکان پذیر می باشد.

### موارد کاربرد کلی:

- غربالگری انتخابی متابولیک
- بروز حملات متابولیک بدون توضیح نظیر اسیدوز متابولیک، افزایش لاکتات، افزایش شکاف آنیونی، کاهش گلوکز خون، افزایش کتون خون، کتونوری نوزادی، افزایش آمونیاک خون، سیتوپینی و غیره.
- یافته های بالینی مسمومیت منتشر.
- بررسی ارگانیک اسیدوری یا نقائص مشکوک اسیدهای آمینه .
- بررسی نقص مشکوک در اکسیداسیون اسیدهای چرب.
- بررسی نقص مشکوک در متابولیسم انرژی.
- صدمه کبدی با علت نامعلوم.
- بررسی علائم عصبی یا عصبی عضلانی.
- بررسی آسیب مغزی اپی لپتیک.
- اختلال در چند سیستم عضوی، بخصوص با علائم پیشرونده یا نوسانی.
- عقب ماندگی ذهنی بدون توضیح همراه با علائم عصبی.

### موارد کاربرد اختصاصی:

- اندازه گیری اسیدهای آلی ویژه زیر در ادرار یا پلاسما برای رد کردن بیماریهای خاص یا کنترل درمان لازم است:
- اسید گلوتاریک و اسید ۳ هیدروکسی گلوتاریک در گلوتاریک اسیدوری نوع یک.

- اسید متیل مالونیک در نقائص آپوآنزیم و کوبالامین.
- اسید ۴ بتاهیدروکسی بوتیریک.
- اسید اگزالییک و اسید گلیکولیک در هیپراگزالوری نوع یک.
- اسید ان استیل آسپارتیک در بیماری کاناوان.
- سوکسینیل استون در تیروزینمی نوع یک.

اندازه گیری اسیدهای آلی در مایع مغزی نخاعی:

- ارگانیک اسیدمی مغزی.
- اندازه گیری اسیدهای آلی در پلاسما، مایع مغزی نخاعی و یا مایع زجاجیه: در زمانی که نمونه ادرار قابل دسترس نبوده و یا نمی تواند اندازه گیری شود مثلا پس از مرگ.
- جداسازی ایزومرهای نوری (نظیر اسیدهای D و L هیدروکسی گلوتاریک، اسیدهای D و L گلیسرک)

#### روش نمونه گیری:

- نمونه ادرار اتفاقی یا صبحگاهی به میزان ۲۰-۱۰ میلی لیتر جمع آوری شود (حجم ادرار وابسته به غلظت کراتی نین است و در صورتی که سطح آن پائین باشد، حجم بیشتری از ادرار لازم است). انتقال نمونه بایستی در درجه حرارت اتاق یا ترجیحا بر روی یخ خشک صورت گیرد (نمونه با ۲-۳ قطره کلروفورم نگهداری شود). نمونه های اورژانس بایستی با تاکسی ارسال گردد.
- نمونه پلاسما، مایع مغزی نخاعی و مایع زجاجیه بایستی حداقل یک میلی لیتر باشد، فوراً فریز شده و بر روی یخ خشک انتقال یابد.

## بخش ۴- بررسی‌های کارنیتین: Carnitine Analysis:

بررسی آسیل کارنیتین با روش اسپکتروسکوپی پیاپی جرم، روش انتخابی تشخیص ارگانیک اسیدوری کلاسیک و نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب در غربالگری نوزادی است. این تست همراه با بررسی اسیدهای آمینه توسط اسپکتروسکوپی پیاپی جرم امکان شناخت سریع اغلب بیماریهای متابولیک قابل درمان که با حملات حاد تظاهر می کنند را می دهد. بنابر این روش فوق بایستی در تمامی مراکز متابولیک برای ارزیابی اورژانس قابل دسترس باشد. علاوه بر این پایش طولانی مدت آسیل کارنیتین در برخی از بیماریها ممکن است مفید باشد. همچنین برای پایش درمان با کارنیتین از بررسی وضعیت کارنیتین استفاده می شود، زیرا اندازه گیری آن با روش اسپکتروسکوپی پیاپی جرم معمولا بقدر کافی دقیق نمی باشد.

### ۴-۱- بررسی آسیل کارنیتینها:

موارد کاربرد: آزمونهای غربالگری نوزادان، تشخیص ارگانیک اسیدوری یا نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب و کاهش گلوکز خون.  
روش کار: با اسپکتروسکوپی پیاپی جرم توسط اسپری الکترونی یا بمباران اتمی سریع.  
نمونه: لکه خونی خشک شده (بر روی کارت کاغذ صافی، کارت غربالگری نوزاد، کارت گاتری)، پلاسما، صفرا.  
یافته ها: بالا رفتن تشخیصی آسیل کارنیتینهای ویژه.

### ۴-۲- بررسی وضعیت کارنیتین (شامل کارنیتین کل، کارنیتین آزاد و آسیل کارنیتین):

موارد کاربرد: موارد مشکوک به نقص متابولیسم واسطه ای با تجمع استرهای کوآ ، نقص اولیه و ثانویه کارنیتین و پایش درمان با کارنیتین.  
روش کار: رادیوشیمی.  
نمونه: یک میلی لیتر سرم یا پلاسما، ۵ میلی لیتر ادرار.

جدول زیر به وضعیت کارنیتین در نقائص مختلف بر حسب انواع کارنیتین، آسیل کارنیتین و انواع کارنیتین ادرار اشاره می کند.

جدول شماره ۲۰ . وضعیت کارنیتین در نقائص مختلف بر حسب انواع کارنیتین، آسیل کارنیتین و انواع کارنیتین ادرار

وضعیت و اختلال	کارنیتین (کل، آزاد، متصل به آسیل)	افتراق آسیل کارنیتین (خون خشک شده)	کارنیتین ادرار (آزاد متصل به آسیل)
ناشتایی	طبیعی ↓ ↑	-	-
نقص CT	↓↓↓ ↓ ↓↓	همه کارنیتینها ↓	طبیعی/↑
نقص CPT <sub>1</sub>	طبیعی ↑ ↓	دو کربنه تا ۱۸ کربنه ↓	-
نقص CAC/CPT <sub>2</sub> ، ونقائص FAO	↓ طبیعی/↓ ↑	ویژه در هر اختلال	-
نقص HMCM	طبیعی طبیعی	طبیعی	-
نقص SCOT	↓ طبیعی/↓ -	طبیعی	-
برخی از ارگانیک اسیدوری ها	- ↓ ↑	ویژه در هر اختلال	↑
نقائص زنجیره تنفسی	↓ طبیعی/↓ ↓ طبیعی/↓	طبیعی	-

CT: ترانسپورتر کارنیتین. CPT: کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز. CAC: ناقل کارنیتین آسیل کارنیتین. FAO: اکسیداسیون اسیدهای چرب. HMCM: HMG کوآ سنتاز میتوکندری. SCOT: سوکسینیل کوآ ۳ اکسو اسید ترانسفراز.

## بخش ۵- سایر بررسیهای متابولیک اختصاصی:

با وجودیکه شبکه های کنترل کیفیت بین المللی برای بررسیهای متابولیک اختصاصی گوناگون از جمله اسیدهای آمینه و اسیدهای آلی تثبیت شده است، اما شرکت در آنها بطور کلی داوطلبانه می باشد.

### ۱-۵- اسیدهای صفراوی:

موارد کاربرد: نقص مشکوک در تولید اسید صفراوی، نقص پراکسی زومی. روش کار: بمباران اتمی سریع، اسپکتروسکوپی جرم، گاز کروماتوگرافی- اسپکتروسکوپی جرم، اسپکتروسکوپی پیاپی جرم با اسپری الکترونی. نمونه: ۵ میلی لیتر ادرار یا ۲ میلی لیتر مایع صفرا.

### ۲-۵- اسیدهای چرب آزاد و ۳ بتا هیدروکسی بوتیرات:

موارد کاربرد: کاهش گلوکز خون، آزمون ناشتایی. روش کار: فتومتری. نمونه: یک میلی لیتر سرم یا پلاسما که برای جلوگیری از لیز شدن چربیهای آن بایستی بر روی یخ خشک انتقال یابد.

### ۳-۵- گالاکتوز و متابولیتهای گالاکتوز:

موارد کاربرد: موارد مشکوک به نقص در متابولیسم گالاکتوز و جهت غربالگری نوزاد. روش کار: متغیر. نمونه: لکه های خونی خشک شده جهت بررسی غلظت گالاکتوز و بررسیهای آنزیمی. جهت اندازه گیری گالاکتوز یک فسفات، بررسیهای آنزیمی و بررسیهای اسید دز اکسی ریبو نوکلئیک از خون کامل محتوی اسید اتیلن دی آمین تترا استیک استفاده می شود. جهت بررسی گالاکتوز از پلاسما و جهت بررسی گالاکتیتول از ادرار استفاده می شود. در صورت نیاز می توان لکه های خونی خشک

شده و خون کامل محتوی ۲ میلی لیتر اسید اتیلن دی آمین تترا استیک را در درجه حرارت اتاق تا ۴۸ ساعت ذخیره نمود.

یافته های طبیعی: گالاکتوز پلاسما یا لکه های خونی خشک شده کمتر از ۱۰ میلی گرم در صد (۰.۵۵ میلی مول)، گالاکتوز یک فسفات گلبولهای قرمز کمتر از ۰.۵ میلی گرم در صد (۱۹ میکرومول)، گالاکتیتول ادرار کمتر از ۱۰ میلی مول به ازای هر مول کراتی نین.

بررسیهای آنزیمی در گلبولهای قرمز: شامل بررسی گالاکتوز یک فسفات اوریدیل ترانسفراز، گالاکتوکیناز و اپی مراز است.

بررسیهای جهش: در خون کامل حاوی اسید اتیلن دی آمین تترا استیک انجام می شود.

#### ۴-۵- گلوکتانین و متابولیت‌های آن:

موارد کاربرد: نقائص مشکوک در چرخه گاما گلوتامیل.

روش کار: کروماتو گرافی مایع با عملکرد بالا<sup>۱</sup>.

نمونه: ۳ میلی لیتر خون کامل حاوی اسید اتیلن دی آمین تترا استیک را سانتریفوژ کرده، سپس پلاسما آنرا جدا نموده و فریز کنید. جزء گلبول قرمز آنرا با اسید سولفو سالیسیلیک ۵٪ ( تقریبا به نسبت یک به یک، مثلا حدود ۳۰۰ میکرولیتر به ۲۰۰ میکرولیتر) بدون پروتئین کنید. سپس کاملا آنرا تکان داده یا ورتکس کنید تا رنگ قهوه ای هموژن ایجاد شود. مجددا دو بار آنرا با ۵۰۰۰ دور سانتریفوژ نموده و محلول زلال رویی را جدا و فریز نمائید. پلاسما و گلبولهای قرمز بدون پروتئین را پس از نشانه گذاری بر روی شیشه آنها بر روی یخ خشک انتقال دهید.

<sup>۱</sup> HPLC ( high Performance Liquid Chromatography)

### ۵-۵- بررسیهای گلیکوزیلاسیون:

موارد کاربرد: نقص مشکوک در گلیکوزیلاسیون پروتئین، نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون.

روش کار: الکتروفورز ترانسفرین، ایزوالکتریک متمرکز ترانسفرین، اسپکتروسکوپی پیاپی جرم، الکتروفورز مویرگی.

نمونه: ۱-۰.۵ میلی لیتر سرم.

یافته‌ها: نظیر نقائص آنزیمی، زیر گروههای آن نیز متفاوت می باشند. الگوهای گلیکوزیلاسیون غیرطبیعی درالکلیسم (تغییرات ثانویه) ، گالاکتوزمی، عدم تحمل فروکتوز و هیپاتیت نوع سی رخ می دهد.

### ۵-۶- بررسیهای لیزوزومی:

شامل بررسی گلیکوز آمینو گلیکانها و موکو پلی ساکاریدهاست.

موارد کاربرد: موارد مشکوک به بیماری ذخیره لیزوزومی و موکوپلی ساکاریدوزها.

روش کار: اندازه گیری گلیکوز آمینو گلیکانها با آزمون دی متیلن بلو.

امتحان ویژه: جداسازی گلیکوز آمینوگلیکانهای متفاوت.

نمونه: ۲۰-۱۰ میلی لیتر ادرار بدون مواد افزودنی.

یافته‌ها: افزایش گلیکوز آمینو گلیکانها ممکن است در انواع موکو پلی ساکاریدوز سه و چهار خفیف و یا مرزی باشد، اما افتراق ایندو بیماری توسط الکتروفورز امکانپذیر می باشد که می تواند دفع غیر طبیعی هپاران و کراتان سولفات را نشان دهد. بنابر این پیشنهاد می شود که همیشه آزمون اخیر نیز انجام گردد.

### ۵-۷- الیگوساکاریدها و اسید نورامینیک آزاد (اسید سیالیک):

موارد کاربرد: موارد مشکوک به بیماری ذخیره لیزوزومی و الیگوساکاریدوزها.

روش کار: کروماتوگرافی به روش لایه نازک با استفاده از رأزینهای مختلف برای رنگ آمیزی.

نمونه: ۲۰-۱۰ میلی لیتر ادرار که بصورت فریز شده انتقال یابد و یا با ۲-۳ قطره کلروفرم نگهداری شود.

یافته‌ها: روش تشخیص قابل اطمینانی جهت بیماریهای پومپه، گانگلیوزیدوزهای GM۱ و GM۲، آلفا و بتا مانوزیدوز، فوکوسیدوز، گوشه، بیماری ذخیره اسید سیالیک، سیالیدوز و آسپارتیل گلیکوز آمینوری می باشد.

### ۸-۵- اسید اوروتیک:

موارد کاربرد: موارد مشکوک به نقص هتروزیگوت اورنیتین ترانس کاربامیلاز، نقائص چرخه اوره، نقائص متابولیسم پیریمیدین، نقائص میتوکندریایی، آزمون آلپورینول. روش کار: کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا، اسپکتروسکوپی پی‌اپی جرم، الکتروفورز مویرگی.

نمونه: ۵ میلی لیتر ادرار.

یافته‌ها: افزایش آن نشانه افزایش تولید کاربامیل فسفات میتوکندریایی (نقائص چرخه اوره) یا نقائص متابولیسم پیریمیدین است. افزایشهای بدون توضیح در سایر بیماریها نظیر سندرم رت، سندرم لش نی هان و اوروتیک اسیدوری خوش خیم رخ می دهد.

### ۹-۵- بررسیهای پراکسی زومی:

شامل اسیدهای چرب با زنجیره خیلی بلند، اسید فیتانیک و اسید پرستانیک است.

موارد کاربرد: موارد مشکوک به نقائص پراکسی زومی.

روش کار: گاز کروماتوگرافی- اسپکتروسکوپی جرم.

نمونه: یک میلی لیتر پلاسما.

یافته‌ها: افزایش ویژه در اسیدهای چربی که در پراکسی زومها متابولیزه می شوند.

### ۱۰-۵- پلاسما لوزنها:

موارد کاربرد: موارد مشکوک به نقائص پراکسی زومی.

روش کار: گاز کروماتوگرافی- اسپکتروسکوپی جرم.



نمونه: گلبولهای قرمز (خون کامل حاوی اسید اتیلن دی آمین تترا استیک).  
یافته ها: کاهش غلظت این مواد در کندرودیسپلازی ریزوملیک نقطه ای و نقائص تولید مواد در پراکسی زومها مشاهده می گردد.

### ۱۱-۵- پورفیرینها:

موارد کاربرد: موارد مشکوک به پورفیری و یا تیروزینمی نوع یک.  
نمونه: نمونه اتفاقی ادرار حدود ۲۰ میلی لیتر، مدفوع تقریبا ۵ میلی لیتر و یا خون کامل هیپارینیزه ۱۰-۵ میلی لیتر که در محل تاریک و خنک ذخیره شده و بدون مواد افزودنی انتقال یابد.

### ۱۲-۵- پترینها:

موارد کاربرد: افزایش فنیل آلانین خون، آزمون تترا هیدروبیوپترین و نقائص مشکوک در نوروترانسمیترها.  
روش کار: کروماتو گرافی مایع با عملکرد بالا.  
نمونه: ۵ میلی لیتر سرم یا ادرار یا یک میلی لیتر مایع مغزی نخاعی. نمونه بایستی در محل تاریک نگهداری شود (کیسه جمع آوری ادرار تیره باشد) و خون فورا سانتریفوژ شود. همه نمونه ها را فورا فریز کرده و بر روی یخ خشک انتقال دهید. راه دیگر این است که به ۵ میلی لیتر ادرار، اسید کلریدریک ۶ مولار بیفزائید تا PH آن به ۱-۱.۵ برسد. سپس ۱۰۰ میلی گرم اکسید منگنز به آن افزوده و برای ۵ دقیقه تکان دهید. بعد بمدت ۵ دقیقه با ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ کرده و محلول رویی را که در مقابل نور با فویل آلومینیمی محافظت می شود به صورت اکسپرس پست نمائید.  
یافته ها: افزایش یا کاهش اختصاصی در نئوپترین یا بیوپترین.

### ۱۳-۵- پورینها و پیریمیدینها:

موارد کاربرد: موارد مشکوک به نقائص متابولیسم پورین یا پیریمیدین، علائم عصبی بدون توضیح، سنگ کلیه، نارسایی کلیه، نفرس، کم خونی، نقص سیستم ایمنی، بروز عوارض جانبی خطرناک در اثر مصرف آنتی‌متابولیت‌های پیریمیدینی نظیر عوارض دارویی.

روش کار: کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا، گاز کروماتوگرافی- اسپکتروسکوپی جرم (در مورد دی‌هیدرو پیریمیدینها)، اسپکتروسکوپی پی‌اچ جرم، الکتروفورز مویرگی.

نمونه: ۵ میلی لیتر ادرار ترجیحا صبحگاهی و یا جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته که در محل تاریک و خنک نگهداری شده و بصورت فریز انتقال یابد (بویژه برای تشخیص نقص آدنیلو سوکسیناز) و گرنه ۱۰ میلی لیتر ادرار با ۲-۳ قطره کلروفورم بدون اسیدی کردن نمونه نگهداری شود. داروهای مصرفی بیمار ثبت شود. برای سایر موارد به صفحه ۴۴۹ مراجعه کنید.

### ۱۴-۵- پیرووات:

موارد کاربرد: معمولا پیرووات نباید اندازه گیری شود، چون مقدار آن ممکن است گمراه کننده باشد. اندازه گیری لاکتات آزمون مرتبط تر و قابل اعتماد تری است. گاهی از اندازه گیری پیرووات برای تعیین نسبت لاکتات به پیرووات استفاده می شود. هرگز نیایستی پیرووات بدون لاکتات اندازه گیری شود. روش کار: فتومتری.

نمونه: استخراج با اسید پرکلریک.

یافته ها: نسبت لاکتات به پیرووات بطور طبیعی کمتر از ۲۰ است که در نقائص زنجیره تنفسی افزایش می یابد. در نقص پیرووات دهیدروژناز بطور معمول این نسبت طبیعی است.

### ۵-۱۵- استخراج با اسید پرکلریک (بدون پروتئین کردن خون):

موارد کاربرد: اندازه گیری پیرووات یا استواستات.  
 نمونه: فوراً خون کامل را به نسبت یک به یک با اسید پرکلریک ۱۰٪ سرد مخلوط کرده و برای ۳۰ ثانیه تکان دهید. سپس بمدت ۵ دقیقه سرد نگهدارید و در سرما آنرا سانتریفوژ نموده و محلول رویی را فریز نمائید.

### ۵-۱۶- سروتونین:

موارد کاربرد: موارد مشکوک به نقص در متابولیسم آمین بیوژنیک، سندرم کارسینوئید.  
 روش کار: کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا.  
 نمونه: ۲ میلی لیتر خون کامل حاوی اسید اتیلن دی آمین تترا استیک را با ۶ میلی گرم اسید اسکوربیک فوراً در ۷۰- درجه سانتی گراد فریز کرده و بر روی یخ خشک انتقال دهید.

### ۵-۱۷- واسطه های تولید استرول:

موارد کاربرد: موارد مشکوک به نقص در تولید کلسترول مثل سندرم اسمیت-لملی-اوپیتز.  
 روش کار: گاز کروماتوگرافی- اسپکتروسکوپی جرم.  
 نمونه: یک میلی لیتر پلاسما.

### ۵-۱۸- تری متیل آمین:

موارد کاربرد: بوی بد بدن بیمار، موارد مشکوک به تری متیل آمینوری.  
 روش کار: گاز کروماتوگرافی از نوع Head space. اسپکتروسکوپی با رزونانس مغناطیسی هسته ای<sup>۲</sup>.

<sup>۱</sup> Deproteinization of blood

<sup>۲</sup> NMR (Nuclear Magnetic Resonance)

نمونه: نمونه اتفاقی ادرار که با اسید کلریدریک اسیدی شده و با پست اکسپرس یا بر روی یخ خشک انتقال یابد.  
یافته‌ها: افزایش تری متیل آمین آزاد یا کاهش اکسید تری متیل آمین (مقدار طبیعی آن بیش از ۹۰٪ مقدار کل تری متیل آمین می باشد).

### **بخش ۶- بیوپسی‌ها و بررسیهای آنزیمی:**

دستورالعملهای معمول در مورد چگونگی انجام روشهای فوق را گرفته و قبل از نمونه گیری راجع به آن با مسئول آزمایشگاه یا آسیب شناسی صحبت کنید.

#### **۱-۶- استخراج گلبولهای سفید:**

برای استخراج گلبولهای سفید ۱۰-۵ میلی لیتر خون کامل هپارینیزه لازم است که بایستی در عرض ۲۴ ساعت در درجه حرارت محیط انتقال یابد.

#### **۲-۶- بیوپسی پوست ( فیبروبلاستها):**

فیبروبلاستها معمولا در محیط کشت پوست یافت می شوند، اما در صورت عدم دسترسی به محیط مذکور، می توان آنها را در محلول سالین نرمال حاوی بیوپسی پوست یافت. فیبروبلاستها بهر صورت که قابل دسترس باشند، نباید فریز شوند و جهت بررسی بافت شناسی بایستی در فرمالین نگهداری شوند. در صورت نیاز به بررسی با میکروسکوپ الکترونی بایستی آنها را در گلوترال‌آلدئید نگهداری نمود.

#### **۳-۶- بیوپسی ملتحمه:**

نمونه ملتحمه جهت بررسی بافت شناسی بایستی در فرمالین نگهداری شود.

#### ۴-۶- بیوپسی کبد:

نمونه کبد جهت بررسی بافت شناسی بایستی در فرمالین نگهداری شود. در صورت نیاز به بررسی با میکروسکوپ الکترونی نمونه بایستی در گلوئارآلدئید نگهداری شود. برای ارزیابی بیوشیمیایی و بررسیهای آنزیمی نمونه ها را فوراً در نیتروژن مایع فریز کنید.

#### ۵-۶- بیوپسی عضله:

فیبر باریک عضله در صورت نیاز به بررسی با میکروسکوپ الکترونی بایستی در گلوئارآلدئید ۲٪ نگهداری شود. جهت بررسی بافت شناسی، فیبرعضله بطول یک سانتی متر لازم است. بدین منظور چندین تکه از فیبرعضله بایستی فوراً در نیتروژن مایع فریز شود. نمونه جهت بررسیهای آنزیمی، ارزیابی بیوشیمیایی و یا جهش و بررسی هیستوشیمی و ایمونوشیمی آنزیم، بایستی در  $70^{\circ}$  سانتی گراد نگهداری گردد. جهت مشاهده با میکروسکوپ نوری بایستی تکه های کوچک فیبر عضله برای تثبیت با فرمالین و آماده سازی با پارافین انتخاب شود. به منظور بررسی میتوکنندری در بافت اولیه، جدا کردن فوری میتوکنندری ضروری است.

### بخش ۷- تشخیص اختلالات عصبی متابولیک:

#### موارد کاربرد:

- آسیب مغزی پیشرونده نوزادی.
- اپی لپسی نوزادی یا شیرخوارگی مقاوم به درمان.
- اپی لپسی میوکلونیک نوزادی.
- اختلالات حرکتی اکستراپیرامیدال نظیر پارکینسونیسم، دیستونی، دیسکینزی و هیپوکینزی، دیستونی پیشرونده، کره، کاهش تونوس عضلانی، عدم تعادل، رژیدیتی و افزایش تونوس اندامها.
- افتادگی پلک، تنگی مردمک، حملات اکولوجایریک.

- نقائص تنظیم سیستم عصبی خودکار مثل افزایش ترشح بزاق، اختلال حرکت روده و اشکال در تنظیم درجه حرارت.

### انواع بررسیهای لازم اولیه در خون و ادرار:

- شمارش سلولهای خونی، وضعیت شیمی بالینی.
- اندازه گیری مکرر آمونیاک و لاکتات خون.
- اندازه گیری اسیدهای آمینه شامل هموسیستئین پلاسما (در نمونه سانتیفریژ و فریز شده).
- اندازه گیری اسیدهای آلی ادرار (از جمله ۴ بتاهدروکسی بوتیرات، اسید وانیلیل لاکتیک و اسید استیل آسپارتیک).
- بررسی پورینها و پیریمیدینهای ادرار.
- اندازه گیری پرولاکتین سرم (ترشح آن وابسته به دوپامین است).
- بررسی سروتونین خون کامل (مقدار آن در نقائص پترین، نقص منو آمین اکسیداز و نقص ال آروماتیک آمینواسید دکربوکسیلاز تغییر می کند).

### بررسیهای مایع مغزی - نخاعی:

- بررسیهای معمول شامل سیتولوژی، ایمونولوژی و نسبت گلوکز مایع مغزی-نخاعی به پلاسما است (این نسبت در نقص انتقال گلوکز کمتر از ۰.۳۵ می باشد).
- لاکتات: در صورتی که بالا باشد، بایستی پیرووات نیز اندازه گیری شود.
- اسیدهای آمینه (جهت ارزیابی نتایج نمونه های همزمان پلاسما و مایع مغزی-نخاعی مورد نیاز است).
- نسبت گلیسین مایع مغزی-نخاعی به پلاسما (میزان طبیعی آن کمتر از ۰.۰۴ و در نوزاد کمتر از ۰.۰۸ می باشد. معمولا این نسبت در هیپرگلیسینمی غیر کتوتیک افزایش می یابد).
- نسبت سرین مایع مغزی-نخاعی به پلاسما (در نقائص تولید سرین این نسبت کمتر از ۰.۲ می باشد).
- اندازه گیری آلانین و تراونین (در نقائص میتوکندریایی).

- اندازه گیری آمینهای بیوژنیک و متابولیت‌های آنها.
- اندازه گیری پترینها (بایستی در لوله نمونه گیری مخصوص انجام شود و اندازه گیری آنها در پلاسما و ادرار هم صورت گیرد).
- اندازه گیری ۵ متیل تترا هیدروفولات.

#### بررسیهای ویژه:

- آزمون چالش فنیل آلانین.
- اندازه گیری سروتونین در خون کامل حاوی اسید اتیلن دی آمین تترا استیک.
- اندازه گیری گابای آزاد در مایع مغزی- نخاعی.
- بررسی آنزیمی (نظیر دی هیدروپتیریدین ردوکتاز، ال آروماتیک آمینواسید دکربوکسیلاز).
- بررسی های جهش.

#### آماده سازی و انتقال نمونه مایع مغزی- نخاعی:

نقائص نوروترانسمیترها برخلاف خطاهای ارثی که در شکسته شدن متابولیتها رخ می دهند، انعکاسی از تداخل تولید، تخریب و وضعیت گیرنده ها می باشند. در این زمینه حتی اشکالات بینابینی نیز قابل تشخیص است، اما شناخت آنها نیاز به استفاده از یک دستورالعمل شدیداً استاندارد جهت نمونه گیری و وجود مقادیر مرجع وابسته به سن دارد. غلظت‌های چندین متابولیت با جزء مایع مغزی- نخاعی مرتبط با آنها تغییر می کند. بنابر این نشانه گذاری دقیق نمونه های مایع مغزی- نخاعی که به آزمایشگاه ارسال می شود اساسی است. نمونه گرفته شده را بایستی بلافاصله فریز کرده ( بدون ماده افزودنی و بر روی یخ خشک انتقال دهید) و در  $70^{\circ}\text{C}$  - سانتی گراد ذخیره کنید. اگر نمونه خونی بود، بایستی قبل از فریز کردن، سانتریفوژ شود و موضوع به آزمایشگاه اطلاع داده شود. در سنین کمتر از یک سال، نمونه هایی با حجم ۰.۵ میلی لیتر را جمع آوری کرده و برای بررسیهای متابولیک از محتوای لوله های دوم تا پنجم استفاده کنید. در سنین بالاتر از یکسال، نمونه‌هایی

با حجم یک میلی لیتر را جمع آوری کرده و از نمونه های سوم تا ششم برای بررسی‌های متابولیک استفاده نمائید. نمونه ها را بر روی یخ خشک انتقال دهید.

#### سایر بررسیها:

- اسپکتروسکوپی با رزونانس مغناطیسی مغز امکان اندازه گیری نیمه کمی و ناحیه ای متابولیت‌های گوناگونی نظیر کراتین، لاکتات و نوروترانسمیترهای مختلف را فراهم می سازد. این روش در کشف نقائص متابولیسم کراتین اساسی بوده است.
- اسپکتروسکوپی با رزونانس مغناطیسی هسته ای<sup>۱</sup> در مایع مغزی - نخاعی و سایر مایعات بدن، روشی قوی در تعیین متابولیت‌های کلیدی شناخته شده و ناشناخته بوده و منجر به تعیین چندین بیماری جدید از قبیل نقص در متابولیسم پلی اول<sup>۲</sup> گردیده است.

---

<sup>۱</sup> Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

<sup>۲</sup> Polyol metabolism



## فصل ۴:

### Function tests: آزمون‌های عملکرد

بسیاری از بیماری‌های متابولیک از طریق بررسی وضعیت متابولیک یعنی اندازه‌گیری مکرر متابولیت‌های مناسب (نظیر گلوکز، لاکتات، اسیدهای آمینه و غیره) در طول روز (و شب) بهتر قابل شناسایی هستند. از این روش جهت ارزیابی پاسخ به عوامل خارجی و پایش اثرات درمان نیز استفاده می‌شود. گاهی انجام آزمون‌های عملکردی کنترل شده جهت نشان دادن اینکه بیمار به چالش متابولیک خاصی بطور غیرطبیعی پاسخ میدهد مورد نیاز می‌باشد.

## بخش ۱- وضعیت متابولیک: Metabolic profiling:

### موارد کاربرد:

- ارزیابی متابولیسم سوسترا (در نقائص میتوکندریایی، نقائص هموستاز گلیکوژن و نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب).
- ارزیابی دفع نیتروژن (در نقائص چرخه اوره).
- کاهش گلوکز خون با علت ناشناخته.
- پایش درمان مثلا در موارد ارزیابی هموستاز گلوکز.
- پایش وضعیت کاتابولیسم در نقائصی که با کاهش تحمل ناشتایی همراه هستند.

### روش کار:

- گرفتن نمونه ادرار در وضعیت ناشتا و نمونه‌های خون صبحگاهی قبل از مصرف صبحانه برای بررسی موارد زیر لازم است:
- گلوکز، لاکتات و آلانین (و سایر اسیدهای آمینه).
  - آسیل کارنیتین، اسیدهای چرب آزاد و ۳ هیدروکسی بوتیرات.
  - آمونیاک.
  - نمونه‌ای از سرم را جهت بررسی‌های اضافی نگهدارید.

در موارد زیر، در طول روز نمونه های خون را قبل از غذا و یک ساعت پس از هر غذا بگیرید:

- گلوکز، لاکتات، امونیاک، و اسیدهای آمینه (آلانین).
- می توانید نمونه سرمی را ذخیره کنید.

در موارد زیر، یک نمونه خون را در طی شب بگیرید:

- گلوکز، لاکتات، و اسیدهای آمینه (آلانین).
- می توانید نمونه سرمی را ذخیره کنید.

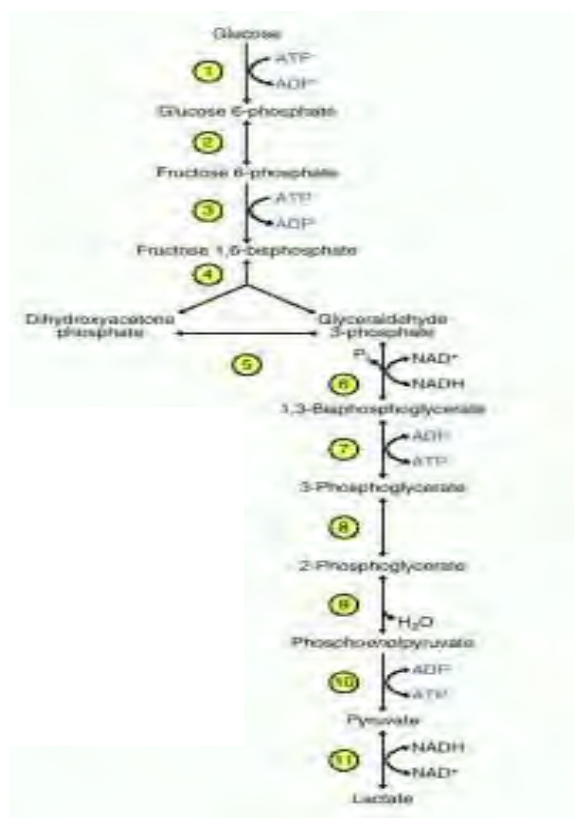
### تفسیر نتایج:

۱. گلوکز کمتر از ۴۵ میلی گرم درصد (کمتر از ۲.۶ میکرومول در لیتر) نشانه کاهش گلوکز خون است.
۲. نقائص احتمالی میتوکندریایی ممکن است با موارد زیر نشان داده شود:
  - افزایش لاکتات پس از غذا (افزایش به بیشتر از ۲.۱ میلی مول در لیتر یا افزایش بیش از ۲۰٪ در مقدار لاکتات قبل از غذا)
  - بروز کتوز پارادوکس پس از غذا.
  - افزایش میزان آلانین پس از غذا به بیش از ۷۰۰-۶۰۰ میکرومول در لیتر و نسبت آلانین به لیزین بیش از ۳.
  - طبیعی شدن لاکتات افزایش یافته در نمونه قبل از غذا یا در وضعیت ناشتا. در این صورت نقص پیرووات دهیدروژناز را مد نظر داشته باشید.
  - کاهش گلوکز خون قبل از غذا با وجود بالا بودن لاکتات. در این مورد بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک را در نظر داشته باشید.
  - افزایش آمونیاک خون، افزایش گلوتامین یا اسید اوروتیک پس از غذا. در این صورت نوع خفیف نقائص چرخه اوره را مد نظر داشته باشید.

## بخش ۲- آزمون چالش گلوکز: Glucose challenge:

در مسیر متابولیسم، گلوکز به پیرووات شکسته می‌شود (شکل شماره ۱) و پیرووات وارد متابولیسم انرژی میتوکندریایی می‌گردد. گاهی نقائص میتوکندریایی فقط پس از آزمون چالش با سوسترا (گلوکز) منجر به افزایش مهم در لاکتات می‌شوند. انجام آزمون چالش گلوکز در مواردی که لاکتات خون بطور مستمر بالا بوده یا در طی وضعیت متابولیک افزایش مهم لاکتات بدنبال غذا خوردن رخ دهد، ممنوع می‌باشد. در این موارد بایستی بررسیهای مناسب آنزیمی (مثلا با بیوپسی عضله) و ارزیابی مولکولی با تکمیل آزمایشات بیوشیمیایی اولیه صورت گیرد.

شکل شماره ۱. متابولیسم گلوکز



۱- هگزوکیناز، ۲- گلوکز ۶ فسفات ایزومراز، ۳- ۶ فسفو فروکتوکیناز، ۴- فروکتوز بیس فسفات آلدولاز، ۵- تریوز فسفات ایزومراز، ۶- گلیسرآلدئید ۳ فسفات دهیدروژناز، ۷- فسفوگلیسرید کیناز، ۸- فسفوگلیسرید موتاز، ۹- فسفو پیرووات هیدراتاز، ۱۰- پیرووات کیناز، ۱۱- L لاکتات دهیدروژناز

### موارد کاربرد:

- موارد مشکوک به نقص میتوکندریایی و با مقادیر لاکتات طبیعی.
- شک به نقص گلیکوژن سنتاز (بزرگی کبد بایستی رد شود).
- موارد مشکوک به بیماری ذخیره گلیکوژن با بررسیهای آنزیمی طبیعی و رد جهش. این بیمار بایستی کاهش راجعه گلوکز خون قبل از غذا با لاکتات بالا داشته و در زمان شروع آزمون، حداقل میزان گلوکز خون او در پائین ترین حد محدوده طبیعی باشد.

### روش کار:

قبل از شروع آزمون:

- انجام بررسیهای اولیه شامل اندازه گیری مکرر لاکتات، اسیدهای آلی، آلانین (اسیدهای آمینه) و غیره را تکمیل کنید.
- آزمون چالش گلوکز بایستی صبح و بدنبال ناشتایی شبانه انجام شود (در شیرخواران کوچک پس از گذشتن ۴-۵ ساعت از خوردن آخرین غذا).
- در شروع آزمون:
- دسترسی به ورید بیمار داشته باشید.
- نمونه های اولیه خون را گرفته و لاکتات، گلوکز و وضعیت اسید- باز را اندازه بگیرید.
- به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار ۲ گرم گلوکز خوراکی بصورت نوشیدنی یا محلول قندی ۱۰٪ به فرد بدهید (حداکثر ۵۰ گرم). توجه داشته باشید که این محلول در

صورتی که خنک باشد، طعم بهتری دارد. در کودکان برای تجویز آن می‌توان از لوله بینی-معدی استفاده نمود.

- نمونه‌های خون را پس از ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ دقیقه بگیرید و لاکتات، گلوکز و وضعیت اسید-باز را در آنها اندازه‌گیری نمایید.
- ادرار بیمار را جمع‌آوری کرده و اسیدهای آلی و لاکتات را در آن اندازه‌گیری کنید.

### تفسیر نتایج:

در جریان این آزمون، لاکتات خون نباید بیش از ۲۰٪ افزایش یابد و نبایستی به مقادیر آسیب‌زا (بیش از ۲.۱ میلی‌مول در لیتر) برسد. علاوه بر این در جریان انجام آزمون، وضعیت اسید-باز و امتحان ادرار بایستی طبیعی باقی بماند، سطوح گلوکز خون بایستی افزایش یافته و در محدوده طبیعی باقی بماند. افزایش قابل توجه لاکتات ممکن است نشانه نقائص میتوکندریایی باشد، اما طبیعی بودن آن نقائص میتوکندریایی را رد نمی‌کند. افزایش شدید گلوکز و لاکتات ممکن است نشانه نقص گلیکوژن سنتاز باشد. افزایش نامتناسب گلوکز و کاهش لاکتات ممکن است بیماری فانکونی-بیکل را نشان دهد. پائین افتادن لاکتات پس از انجام آزمون چالش گلوکز ممکن است دال بر وجود بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک باشد.

## Fasting test:

## بخش ۳- آزمون ناشتایی:

پاسخ به ناشتایی در بسیاری از خطاهای ارثی متابولیسم از جمله اختلالات هورمونی، نقائص گلوکوئوژنز، گلیکوژنولیز و مصرف اسیدهای چرب متغیر است. کودکان مبتلا ممکن است بدون علامت بوده و حتی نتایج امتحانات آزمایشگاهی طبیعی داشته باشند مگر اینکه بیمار شوند و یا تحت استرس متابولیک قرار بگیرند. در مواردی که انجام بررسیهای وسیع به تشخیص نرسیده باشد، مثلاً در بیمارانی که دچار نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره طولانی هستند، ارزیابی تغییرات متابولیک در پاسخ به ناشتایی ممکن است مفید واقع شود. قبل از سن ۶ ماهگی بندرت آزمون ناشتایی انجام می‌شود.

### هشدار:

ناشتایی در بعضی از بیماران می‌تواند منجر به ایجاد متابولیت‌های سمی و بروز عوارض شدید و گاهی کشنده شود. بنابر این ضروری است که قبل از انجام آزمون ناشتایی، وضعیت متابولیک بیمار از جمله بررسی آسیل کارنیتین (در لکه خونی خشک شده) و سایر بررسی‌های متابولیک شامل بررسی‌های عملکرد یا مولکولی کامل گردد. بطور کلی آزمون ناشتایی جهت بررسی بیماری‌های متابولیک فقط بایستی در واحدهای تخصصی متابولیک انجام پذیرد.

### موارد کاربرد:

- بروز کاهش گلوکز خون با علت ناشناخته.
- ارزیابی میزان تحمل ناشتایی.

### روش کار:

قبل از شروع آزمون:

- سایر بررسی‌های متابولیک از جمله وضعیت متابولیک را کامل کنید.
- از طبیعی بودن نتایج بررسی وضعیت کارنیتین، اسیدهای آلی، آسیل کارنیتینها و در صورت لزوم سایر بررسی‌ها یا آزمونهای اختصاصی مطمئن شوید.
- از انجام آزمونهای ناشتایی در تشخیص نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب بایستی اجتناب شود. حتی الامکان بایستی وجود این نقائص قبل از انجام آزمون ناشتایی رد شود.
- لازم است که وضعیت متابولیک فرد بمدت بیش از ۳ ماه باثبات بوده باشد که شامل استفاده از رژیم غذایی معمول و وضعیت تغذیه مناسب می‌باشد.

نکات مهم قبل از شروع آزمون:

- بایستی قبل از شروع آزمون در مورد حداکثر طول مدت ناشتایی کودک تصمیم گیری شود و این موضوع بر اساس سابقه (تحمل منتظره ناشتایی) و سن کودک تعیین گردد. بهتر است در تعیین این موضوع بر اساس جدول زیر عمل شود، مگر اینکه مسئله دیگری وجود داشته باشد:

**جدول شماره ۲۱. طول مدت انجام آزمون ناشتایی بر حسب سن فرد**

سن	کمتر از ۶ ماه	۶-۸ ماه	۸-۱۲ ماه	۱-۲ سال	۲-۷ سال	بیش از ۷ سال
طول مدت ناشتایی	۸ ساعت	۱۲ ساعت	۱۶ ساعت	۱۸ ساعت	۲۰ ساعت	۲۴ ساعت

- ناشتایی بایستی بطریقی زمان بندی شود که خطر کمی برای بروز علائم بالینی قبل از ساعت ۸ صبح وجود داشته و نمونه های خون بتواند در طول روز کاری جمع آوری گردد.
  - در موارد خاص نظیر موارد مشکوک به نقص فروکتوز ۶-۱ بی فسفاتاز، شرایط انجام آزمون گلوکاگون درخاتمه آزمون ناشتایی را فراهم سازید.
  - از والدین قبل از انجام آزمون ناشتایی رضایتنامه آگاهانه بگیرید (بخصوص با توجه به احتمال بروز عارضه کاهش گلوکز خون نظیر تشنج).
  - جهت هر فرد یک فرم ثبت اطلاعات بالینی و نتایج آزمایشگاهی آماده کنید.
- نکات مهم در زمان شروع آزمون:
- در طول زمان انجام آزمون، بایستی کاتتری در ورید بیمار وجود داشته باشد که هم بدون اشکال بتوان نمونه های خون را جمع آوری کرد و هم در صورت نیاز گلوکز داخل وریدی تجویز نمود. هر زمان که دسترسی به ورید از بین برود، انجام آزمون بایستی متوقف شود.
  - بدقت زمان شروع ناشتایی و زمان گرفتن نمونه ها را ثبت کنید. این موضوع برای تفسیر نتایج اساسی است.
  - وضعیت بالینی کودک بایستی بدقت و از نزدیک مشاهده شود. در یادداشتها، چگونگی تحمل ناشتایی و وضعیت بالینی کودک در انتهای آزمون ناشتایی را ثبت کنید.



### نمونه های لازم:

در شروع ناشتایی:

- اندازه گیری گلوکز خون در کنار تخت بیمار
- اندازه گیری گلوکز خون و گازهای خون در آزمایشگاه
- ذخیره نمونه سرمی اضافی
- بررسی اسیدهای آلی ادرار و نوار ادرار از نظر وجود کتونها
- از اولین وعده غذایی حذف شده به بعد (معمولا در ساعت ۸ صبح) بایستی هر ساعت گلوکز خون بطریق آزمایشگاهی (و یا گلوکز کنار تخت بیمار) اندازه گیری شود تا کاهش گلوکز خون بدون تاخیر قابل کشف باشد.
- تمامی ادرارهای بیمار بایستی از نظر وجود کتونها بررسی شود.
- هر زمانی که نمونه وریدی گرفته می شود، نمونه های سرمی بایستی برای بررسیهای اضافی احتمالی ذخیره گردد. همه نمونه ها را فوراً و بدقت نامگذاری کرده و در صورت لزوم فریز کنید.
- در جریان این آزمون بطور معمول پیرووات و استواسیات اندازه گیری نمی شوند، زیرا جهت اندازه گیری آنها، نمونه ها بایستی در کنار تخت بیمار بدون پروتئین شوند.

در ساعت ۸ صبح:

- اندازه گیری گلوکز خون در کنار تخت بیمار.
- اندازه گیری گلوکز خون، گازهای خون و لاکتات توسط آزمایشگاه.
- اندازه گیری اسیدهای چرب آزاد و ۳ بتا هیدروکسی بوتیرات.
- ذخیره نمونه های سرمی اضافی.

در خاتمه آزمون ناشتایی:

- اندازه گیری گلوکز خون در کنار تخت بیمار.
- اندازه گیری گلوکز خون، گازهای خون و لاکتات توسط آزمایشگاه.

- اندازه‌گیری اسیدهای چرب آزاد و ۳ بتاهیدروکسی بوتیرات.
- اندازه‌گیری انسولین، کورتیزول و هورمون رشد.
- بررسی آسید کاربنیتینها و وضعیت کارنیتین.
- اندازه‌گیری اسیدهای آمینه.
- ذخیره نمونه‌های سرمی اضافی.

جمع آوری نمونه ادرار:

- اولین نمونه ادرار را پس از خاتمه ناشتایی بگیرید.
- اسیدهای آلی ادرار را در نمونه اندازه‌گیری نمائید.
- با نوار ادرار، نمونه ادرار را امتحان کنید.
- قسمتی از نمونه ادرار را ذخیره نمائید.

### اقدامات لازم در صورت بروز کاهش گلوکز خون یا بروز علائم بالینی آن مانند خواب آلودگی:

- نمونه‌ها را جمع‌آوری کنید و ناشتایی را خاتمه دهید. از آزمایشگاه درخواست کنید که بطور اورژانس گلوکز خون را تعیین کند. اگر کودک دچار تشنج شد، نمونه‌های مذکور در خاتمه آزمون ناشتایی بایستی جمع‌آوری شود، البته ممکن است مقدار لاکتات بطور کاذب بالا باشد.
- اگر کودک علامت دار است، ۰.۲ میلی‌گرم گلوکز داخل وریدی به ازای هر کیلوگرم وزن او (بمیزان ۲ میلی‌لیتر محلول دکستروز ۱۰٪) از قبل آماده شده به ازای هر کیلوگرم وزن کودک) را به طور اولیه به آهستگی تزریق نمائید. سرعت مناسب تزریق آن ۵-۸ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه (۳-۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت از محلول دکستروز ۱۰٪) می‌باشد.
- اگر پس از تزریق مقدار اولیه هنوز کودک علامت دار است، گلوکز خون را در کنار تخت بیمار بررسی کرده و فقط در صورتی که سطح آن پائین بود گلوکز اضافی تجویز کنید، زیرا تجویز مقدار خیلی زیاد آن می‌تواند مضر باشد.

- در صورتی که کودک بدون علامت است، ابتدا یک نوشیدنی حاوی کربوهیدرات و سپس غذا به کودک بدهید.
- قبل از ترخیص کودک بدنبال آزمون، بایستی غذا خوردن کودک و تحمل آن در مرکز مشاهده شود.

### تفسیر نتایج:

قند خون کمتر از ۲.۶ میلی مول در لیتر (۴۵ میلی گرم در صد) یا بروز کاهش هشیاری در بیمار غیر طبیعی می باشد مگر خلاف آن ثابت شود. برای تفسیر نتایج به صفحه ۱۴ مراجعه شود. معمولاً در طی انجام آزمون، غلظت خونی اسیدهای چرب آزاد و سپس ۳ بتا هیدروکسی بوتیرات بالا می رود. افزایش غلظت اسیدهای چرب آزاد همراه با افزایش ناکافی ۳ بتا هیدروکسی بوتیرات، نشانه نقص در اکسیداسیون اسید چرب یا کتوژنز می باشد. با وجودیکه غلظت لاکتات خون بایستی کمتر از ۲ میلی مول در لیتر باقی بماند، در صورتی که کودک در حال تقلا باشد، ممکن است مقدار آن بطور کاذب بالا باشد. کاهش گلوکز خون با لاکتات بالا و کتوز در نقائص ذخیره گلیکوژن یا گلوکونئوژنز و نقائص میتوکندریایی مشاهده می شود. افزایش آلو ایزولوسین در میان اسیدهای آمینه پلازما، نشانه بیماری ادرار با بوی شربت افرا (از نوع متناوب) است. در صورتی که به هنگام بروز کاهش گلوکز خون، میزان انسولین پلازما از ۲ واحد بین المللی در لیتر بیشتر باشد، بایستی به هیپرانسولینسم مشکوک شد و در صورتی که میزان کورتیزول پلازما کمتر از ۴۰۰ نانو مول در لیتر باشد، ممکن است بی کفایتی قشر فوق کلیه مطرح شود.

### Glucagon Test :

### بخش ۴- آزمون گلوکاکون:

این آزمون قابلیت دسترسی بدن به گلیکوژن جهت جبران کاهش گلوکز خون را امتحان می کند. علیرغم اینکه امروزه در اغلب موارد انجام بررسیهای آنزیمی یا بررسی جهش جایگزین این آزمون گردیده، اما هنوز در برخی از موارد ممکن است انجام آن مفید باشد.

### موارد کاربرد:

- تأیید نقائص ذخیره گلیکوژن.
- تأیید کاهش ذخائر گلیکوژن در خاتمه آزمون ناشتایی، که نشانه نقائص گلوکونئوژنز می باشد.
- ارزیابی ذخائر گلیکوژن در موارد کاهش گلوکز خون نوزاد و موارد مشکوک به هیپیرانسولینسم مادرزادی.

### پیش نیازهای انجام آزمون:

گلوکز اولیه خون بیمار بایستی کمتر از ۳.۵ میلی مول در لیتر (یا کمتر از ۶۰ میلی گرم در صد) باشد. بیمار بایستی ناشتا بماند، مگر اینکه علائم بالینی کاهش گلوکز خون وجود داشته باشد یا گلوکز خون کاهش بیشتری نشان دهد.

### روش کار:

- اندازه گیری قند خون اولیه.
- تجویز ۵۰۰ میکروگرم ( یا ۱۰۰-۳۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار) گلوکاگون از طریق عضلانی.
- اندازه گیری گلوکز خون پس از ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه. در صورتی که احتمال وجود بیماری ذخیره گلیکوژن وجود دارد، لاکتات خون را هم اندازه بگیرید.

### تفسیر نتایج:

در عرض ۴۵ دقیقه بعد از تزریق گلوکاگون، میزان گلوکز خون بایستی بیش از ۱.۴ میلی مول در لیتر (۲۵ میلی گرم در صد) افزایش یابد. افزایش ناکافی گلوکز خون نشانه کاهش ذخائر گلیکوژن یا ناتوانی تبدیل گلیکوژن به گلوکز است. این موضوع ممکن است در خاتمه آزمون ناشتایی در نقائص گلوکونئوژنز (نظیر نقص فروکتوز ۶-۱ بی فسفاتاز) مشاهده گردد. بدنبال این آزمون، در بیماریهای ذخیره گلیکوژن، گلوکز خون پائین می ماند، اما لاکتات افزایش می یابد و در هیپیرانسولینسم مادرزادی، افزایش طبیعی گلوکز خون رخ می دهد.

## بخش ۵- آزمون تترا هیدروبیوپترین: Tetrahydrobiopterine (BH<sub>4</sub>) test:

این ماده کوفاکتور فنیل آلانین هیدروکسیلاز و سایر هیدرولازهاست. در صورتی که نقص اولیه در متابولیسم تترا هیدروبیوپترین بوده و یا فنیل کتونوری حساس به این کوفاکتور وجود داشته باشد، تجویز آن به افراد مبتلا به افزایش فنیل آلانین خون منجر به کاهش غلظت آن می شود.

### موارد کاربرد:

تشخیص نقص کوفاکتور تترا هیدروبیوپترین در کودکان مبتلا به افزایش فنیل آلانین خون با آزمون های غربالگری نوزادی مشخص می شود. همچنین این آزمون ممکن است در کودکان مبتلا به فنیل کتونوری، حساسیت به تترا هیدروبیوپترین را تعیین کند، اما درمان فنیل کتونوری با تترا هیدروبیوپترین هنوز بطور کامل ارزیابی نشده و به عنوان یک راه درمانی استاندارد پیشنهاد نمی گردد.

### پیش نیاز انجام آزمون:

قبل از شروع آزمون، فنیل آلانین پلاسما بایستی بیش از ۴۰۰ میکرومول در لیتر (۶ میلی گرم درصد) باشد. تجویز تک دوز فنیل آلانین به بیمار قبل از تجویز تترا هیدروبیوپترین توصیه نمی شود، زیرا در آن صورت تفسیر نتایج تست مشکل خواهد بود. علاوه بر این آزمون، میزان فعالیت دی هیدروپتریدین نیز بایستی بر روی کارت کاغذ صافی تعیین گردد (که معمولاً همراه با نمونه های آزمون تترا هیدروبیوپترین ارسال می شود).

### روش کار:

- نمونه های اولیه خون و ادرار را جمع آوری کنید.

- نیم ساعت قبل از یک وعده غذای معمول، به بیمار ۲۰ میلی گرم تترا هیدروبیوپترین ( که در آب رقیق شده است ) به ازای هر کیلوگرم وزن او بدهید.
- نمونه های خون بیمار را پس از ۱، ۲، ۴، ۸، و ۲۴ ساعت بگیرید (که بایستی در مقابل نور محافظت شوند).

#### نمونه ها:

- ۱-۲ میلی لیتر خون کامل حاوی اسید اتیلن دی آمین تترا استیک یا هپارین برای بررسی فنیل آلانین و تیروزین لازم است. پلاسمای آنرا جدا کنید و فوراً آنرا فریز کرده و بر روی یخ خشک ارسال نمائید.
- برای بررسی پترین ۵ میلی لیتر ادرار لازم است که بایستی در مقابل نور و حرارت محافظت شود. آنرا فوراً فریز کرده و بر روی یخ خشک ارسال کنید و یا ادرار را با اکسید منگنز اکسیده کرده و با پست بفرستید.

#### تفسیر نتایج:

پس از تجویز تترا هیدروبیوپترین، در فنیل کتونوری کلاسیک میزان فنیل آلانین خون بالا باقی می ماند، در حالیکه کاهش قابل توجه در فنیل آلانین و افزایش در تیروزین نشانه نقص کوفاکتور (یعنی نقص در پترین) است. کاهش آهسته و متوسط در فنیل آلانین خون نشانه فنیل کتونوری حساس به تترا هیدروبیوپترین می باشد.

### بخش ۶- آزمون چالش فنیل آلانین: Phenylalanine challenge:

این آزمون ظرفیت هیدروکسیله شدن فنیل آلانین به تیروزین را بررسی می کند که توسط آن عملکرد آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز و قابلیت دسترسی به کوفاکتور تترا هیدروبیوپترین امتحان می گردد. جهت تفسیر نتایج، مقادیر فنیل آلانین، تیروزین و پترینها بایستی پس از آزمون چالش فنیل آلانین تعیین شوند.

### موارد کاربرد:

- اختلال حرکتی دیستونیک بدون تشخیص، موارد مشکوک به سندرم سگاوا<sup>۱</sup>.
- موارد مشکوک به نقص در متابولیسم آمین بیوژنیک یا پترین.

### روش کار:

- آزمون بایستی حداقل یکساعت پس از خوردن غذا انجام شود.
- برای اندازه گیری مقادیر اولیه نمونه خون بیمار را بگیرید.
- ۱۰۰ میلی گرم فنیل آلانین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار را در آب پرتقال ریخته و در صورت نیاز از طریق لوله بینی - معدی تجویز کنید.
- نمونه های خون را پس از ۱، ۲، ۴، و ۶ ساعت بگیرید.

### نمونه ها:

تقریباً در هر زمان، ۲ نمونه یک میلی لیتری خون کامل حاوی اسید اتیلن دی آمین تترا استیک یا هپارین را گرفته، سانتریفوژ کرده و پلاسما آنرا فوراً فریز کنید و بر روی یخ خشک ارسال نمائید. سپس فنیل آلانین، تیروزین و پترینهای پلاسما را در آن بررسی نمائید.

### تفسیر نتایج:

کاهش آهسته فنیل آلانین و افزایش تاخیری تیروزین نشانه کاهش ظرفیت هیدروکسیله شدن فنیل آلانین است. اگر بدنبال آزمون، میزان بیوپترین بالا رود، نقص در متابولیسم پترین رد شده و اشکال در فنیل آلانین هیدروکسیلازاست (نظیر وضعیت هتروزیگوزیتی برای فنیل کتونوری).

---

<sup>۱</sup> Segawa syndrome

## بخش ۷- آزمون آلپورینول: Allopurinol test:

این آزمون افزایش تولید پیریمیدین در طول مسیر ساخت آنرا کشف می کند که از آن جمله می توان به افزایش تشکیل پیریمیدین ناشی از افزایش تولید کاربامیل فسفات اشاره کرد که در اثر سم زدایی آمونیاک در میتوکندری رخ می دهد.

### موارد کاربرد:

- موارد بدون تشخیص افزایش گذرا یا متناوب آمونیاک باعلائم عصبی (مانند اپی لپسی، عدم تعادل).
- حملات آسیب مغزی یا اغماء و بیماریهای دژنراتیو مغزی بدون تشخیص در دختران.
- در زنانی که در معرض خطر نقص اورنیتین ترانس کاربامیلاز هستند و جهش مسئول این نقص قابل تعیین نمی باشد.
- موارد مشکوک به وضعیت هتروزیگوزیتی یا نقص خفیف اورنیتین ترانس کاربامیلاز.

### روش کار:

بیمار بایستی از حدود ۲۴ ساعت قبل از آغاز آزمون از نوشیدن نوشابه های حاوی قهوه، چای، کاکائو، کولا و بنزوات خودداری کند. آزمون در زنان در صورت امکان در طی ۷-۱۲ روز پس از خاتمه آخرین دوره قاعدگی آنها انجام گردد. آزمون معمولاً صبح شروع می شود.

- به منظور اندازه گیری مقادیر اولیه، نمونه ادرار بیمار را جمع آوری نمائید.
- آلپورینول خوراکی را بصورت زیر تجویز نمائید: در افراد کمتر از ۶ سال ۱۰۰ میلی گرم، در افراد ۶-۱۰ سال ۲۰۰ میلی گرم و در افراد بیشتر از ۱۰ سال ۳۰۰ میلی گرم.
- ادرار بیمار را در چهار بخش زمانی جمع آوری نمائید: ۰-۶ ساعت، ۷-۱۲ ساعت، ۱۳-۱۸ ساعت و ۱۹-۲۴ ساعت.



### نمونه ها:

از هر جزء ادرار ۱۰ میلی لیتر گرفته، فریز نموده و آنرا ارسال نمائید یا با ۳ قطره کلروفرم آنرا نگهداری نموده و با پست اکسپرس بفرستید. لوله های نمونه را بدقت نشانه گذاری کرده و تمامی داروهای مصرف شده در روزهای قبل از آزمون را به آزمایشگاه اطلاع دهید. اندازه گیری اسید اوروتیک و اوروتیدین بایستی از طریق روش کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا صورت گیرد.

### تفسیر نتایج:

افزایش شدید اسید اوروتیک و اوروتیدین ادرار نشانه افزایش تولید پیریمیدین در طول مسیر ساخت آن است. این آزمون حساسیت و ویژگی متوسط داشته و نتایج آن ممکن است مثبت کاذب یا منفی کاذب باشد. منفی بودن آزمون یا تست چالش پروتئین، نقص هتروزینگوت اورنیتین ترانس کاربامیلاز را رد نمی کند، زیرا وجود موزائیسیم در کبد ممکن است تراز را به نفع سلولهای کبدی طبیعی برده و کشف اثرات متابولیکی این نوع نقص را غیر ممکن سازد. در صورتی که به این مورد مشکوک شدید، بررسی جهش یا بیوپسی کبد جهت بررسی آنزیم توصیه می شود.

## بخش ۸- آزمون ایسکمی ساعد: Forearm ischemia test:

این آزمون تولید انرژی عضلانی را در طی گلیکولیز بی هوازی (تولید لاکتات) و فعال شدن چرخه نوکلئوتید پورین (از دست دادن آمین از آدنوزین منوفسفات و تبدیل آن به اینوزین منوفسفات با تولید آمونیاک) را بررسی می کند. در بیمارانی که با ورزش دچار درد عضلانی می شوند، انجام این آزمون لازم است. نظر به اینکه انجام این آزمون برای بیمار دردناک بوده و نیاز به همکاری بسیار او دارد، لذا انجام آن در کودکان کوچک مشکل یا غیر ممکن می باشد. در صورتی که افزایش سطوح لاکتات و آمونیاک ناکافی باشد، نتایج این آزمون ارزشمند نیست.

### روش کار:

- دینامومتر یا کاف فشارسنج را آماده و تنظیم کنید.
- ۲۰-۳۰ دقیقه قبل از آزمون نمونه ادرار بیمار را بگیرید، میوگلوبین را در آن تعیین نموده و سپس به بیمار ۲۰-۳۰ دقیقه استراحت دهید.
- آنژیوکت بزرگی را بداخل ورید آرنجی بازوی مورد آزمون (در راست دستها در بازوی راست) وارد نموده و نمونه اولیه خون را برای سنجش لاکتات، آمونیاک و کراتین کیناز بگیرید.
- کاف فشارخون را در روی قسمت فوقانی بازو تا ۲۰ میلیمتر جیوه بیش از فشارخون سیستولیک فرد پرهاوا کنید.
- بیمار را راهنمایی کنید تا هر ۲-۱ ثانیه بمدت ۲ دقیقه دینامومتر را فشار دهد (با ۸۰٪ حداکثر توان خود) و او را بطور مداوم به این کار تشویق نمائید و یا فشارسنج را تا بالاتر از ۱۰۰ میلیمتر جیوه پرهاوا کرده و بمدت ۲ دقیقه آنرا در همان فشار نگهدارید و سپس کاف را آزاد کنید.
- نمونه های خون را ۱، ۳، ۵، و ۷ دقیقه پس از فعالیت عضلانی از ورید بازوی بیمار بگیرید و در آنها لاکتات، آمونیاک و کراتین کیناز را اندازه گیری نمائید.
- پس از خاتمه فعالیت عضلانی، نمونه ادرار را گرفته و میوگلوبین را در آن تعیین نمائید.

### تفسیر نتایج:

- طبیعی: افزایش لاکتات (بیش از ۲ میلی مول در لیتر بالاتر از مقدار اولیه) و آمونیاک (بیش از ۵۰ میکرومول در لیتر بالاتر از میزان اولیه).
- افزایش ناکافی در لاکتات و آمونیاک: نشانه فعالیت ناکافی عضلانی و بی ارزش بودن آزمون است.
- افزایش ناکافی در لاکتات: نشانه نقص در گلیکولیز یا گلیکوژنولیز می باشد
- افزایش ناکافی در آمونیاک: نشانه کمبود آدنوزین منو فسفات دآمیناز عضله است.
- افزایش طبیعی در لاکتات و آمونیاک با بالا رفتن کراتین کیناز یا میوگلوبین: نشانه نقص در اکسیداسیون اسید چرب با زنجیره بلند است.

## بخش ۹- اسپکتروسکوپی پاپی جرم: Tandem Mass Spectroscopy:

امروزه در چندین کشور جهان از این روش جهت تعیین آسیدل کارنیتین، اسیدهای آمینه و متابولیت‌های دیگر استفاده می‌شود. این آزمون تشخیص و درمان تعداد بسیار بیشتری از نقائص متابولیک (نقائص اسیدهای آمینه، ارگانیک اسیدوری‌ها، نقائص اکسیداسیون اسید چرب و برخی از نقائص چرخه اوره) را در همه نوزادان امکانپذیر می‌سازد. این بررسی نه تنها در نقص شدید آسیدل کوآ با زنجیره متوسط و گلووتاریک اسیدوری نوع یک مفید است، بلکه منجر به تعیین تعداد زیادی از کودکان مبتلا به نقائص بیوشیمیایی خفیف یا انواعی از بیماری‌ها با ارزش بالینی مشکوک شده است. بنابر این انجام غربالگری نوزادی با این آزمون ممکن است منجر به درمان غیر ضروری کودکان سالم و بروز اضطراب نابجای والدین شود. در حال حاضر بررسی‌های بزرگ چند مرکزی در چندین کشور جهان جهت ارزیابی مزایا و معایب این روش در دست انجام می‌باشد.

## فصل ۵:

غربالگری نوزادی: Neonatal screening



این موضوع اولین بار در دهه ۱۹۶۰ جهت تشخیص فنیل کتونوری معرفی شد و سپس تعدادی از نقائص دیگر را در بر گرفت. اخیراً انجام غربالگری نوزادان توسط اسپکتروسکوپی پی‌اپی جرم در چندین مرکز معرفی شده و امکان تشخیص بسیاری از نقائص دیگر در متابولیسم واسطه ای را فراهم کرده است.

#### نقائصی که توسط غربالگری نوزادان کشف می شوند:

- در اکثر برنامه ها: فنیل کتونوری، کم کاری تیروئید.
- در برخی از مراکز: گالاکتوزمی، کمبود بیوتینیداز، بیماری ادرار با بوی شربت افرا، سندرم آدرنوژنیتال، فیبروز کیستیک، کم خونی داسی شکل و تالاسمی.
- اسپکتروسکوپی پی‌اپی جرم در برخی از کشورها: آمینواسیدوپاتی ها، ارگانیک اسیدوری، نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب و بعضی از نقائص چرخه اوره.

#### بخش ۱- در صورتی که گالاکتوز بیمار بالا باشد، چه باید کرد:

#### What to do, if the patient's galactose is high?

ابتدا اطمینان یابید که از بیمار نمونه های خونی مناسب قبل از شروع رژیم غذایی بدون لاکتوز گرفته شده باشد. اگر مشکوک بودید، لکه های خونی بیمار بر روی کارت کاغذ صافی را گرفته و ۲ میلی لیتر خون کامل بیمار حاوی اسید اتیلن دی آمین تترا استیک را گرفته و در درجه حرارت اتاق ذخیره کنید. تشخیص گالاکتوزمی کلاسیک بایستی با اندازه گیری فعالیت آنزیم گالاکتوز ترانسفراز پس از شروع رژیم غذایی انجام شود. در صورتی که کودکی تعویض خون شده، فعالیت آنزیم گالاکتوز ترانسفراز والدین را هم امتحان کنید.

در صورتی که گالاکتوز کل ۲۰-۳۰ میلی گرم در صد (۱.۷-۱.۱ میلی مول در لیتر) باشد:

- آزمون غربالگری با لکه خون خشک شده را تکرار نموده و گالاکتوز و گالاکتوز ترانسفراز را در آن اندازه بگیرید.

• شیر بدون لاکتوز را شروع کرده و پس از مرور سرپایی وضعیت بیمار و دسترسی به نتایج آزمایشات، در مورد رژیم غذایی او تصمیم نهایی را بگیرید.

در صورتی که گالاکتوز کل بیش از ۴۰ میلی گرم در صد (۲.۲ میلی مول در لیتر) باشد:

- فوراً کودک را در بیمارستان بستری کرده و شیر بدون لاکتوز را شروع نمایید.
- ارزیابی بالینی از نظر وضعیت کلی، بررسی کامل عملکرد کبد و کلیه، آزمون های انعقادی، اولتراسون و غیره را انجام دهید.
- بررسیهای ویژه از نظر گالاکتوز، گالاکتوز ۱ فسفات و فعالیت گالاکتوز ۱ فسفات اوریدیل ترانسفراز را انجام دهید.

#### موارد کاربرد درمان رژیمی در گالاکتوزمی:

مهمترین معیار در درمان گالاکتوزمی کلاسیک، میزان گالاکتوز ۱ فسفات گلوبولهای قرمز است که ممکن است تا ۱۰۰ میلی گرم در صد (۴ میلی مول در لیتر) بالا رود. میزان طبیعی آن کمتر از ۰.۳ میلی گرم در صد یا ۱۱ میلی مول در لیتر است. در چند ماه اول زندگی بویژه در کودکانی که گالاکتوزمی خفیف دارند (در اثر کاهش فعالیت گالاکتو کیناز)، مقادیر گالاکتوز ۱ فسفات ممکن است بسرعت کاهش یابد. میزان گالاکتوز ۱ فسفات ۰.۵-۲ میلی گرم در صد (۷۶-۱۹ میلی مول در لیتر) نشانه نیاز به کاهش لاکتوز در رژیم غذایی و مقادیر بیش از ۲ میلی گرم در صد (بیش از ۷۶ میلی مول در لیتر) نشانه نیاز به رژیم بدون لاکتوز می باشد.

## بخش ۲- در صورتی که فنیل آلانین بیمار بالا باشد، چه باید کرد: What to do, if the patient's phenylalanine is high?

علل افزایش فنیل آلانین خون نوزادی:

- نقص اولیه فنیل آلانین هیدروکسیلاز.
- کمبود فنیل آلانین هیدروکسیلاز در اثر نقائص متابولیسم کوفاکتور تتراییدروبیوپترین.
- نارس بودن نوزاد.
- نارسایی کبدی/کلیوی، تیروزینمی و یا گالاکتوزمی.
- مصرف داروهایی نظیر تری متوپریم یا عوامل شیمی درمانی مانند متوترکسات.
- تغذیه کامل از طریق غیرخوراکی.

بررسیهای آزمایشگاهی ویژه:

- بررسی اسیدهای آمینه پلاسما.
- آزمون تتراییدروبیوپترین.
- بررسی پترین.
- بررسی جهش در ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز. این آزمون حساسیت بیش از ۹۸٪ داشته و می تواند جهش آسیب زا در هر دو رونویسی ژن را تعیین کند که نشانه شدت بیماری است، اما آزمون گران قیمتی است که در همه جا هم قابل دسترس نبوده و انجام آن برای درمان بیماری مطلقا مورد نیاز نمی باشد.

**نکته:** تشخیص فنیل کتونوری در امتحانات غربالگری نوزادی مانعی برای ادامه تغذیه با شیر مادر نمی باشد.



**مسیرهای متابولیک و نقائص آنها**

## فصل ۶:

### متابولیسم اسیدهای آمینه و پروتئین



## بخش ۱- متابولیسم اسیدهای آمینه و پروتئین:

کمبود آنزیمهایی که در متابولیسم اسیدهای آمینه شرکت می کنند اغلب منجر به تجمع مواد سمی و صدمه بعدی اعضاء و سیستمهای بدن می شود. در این موارد بیشترین اعضاء مبتلا مغز، کبد و کلیه ها هستند. این کمبودها در برخی از موارد موجب بروز علائم حاد می شوند. در اغلب موارد بروز علائم حاد با حالت‌های کاتابولیک همراه است که منجر به شکسته شدن پروتئینهای داخلی و آزادسازی مقادیر متنابهی از اسیدهای آمینه می گردد. در این شرایط یافته های بالینی بیماری از سمیت متابولیت‌های تجمع یافته و کمبود همزمان فرآورده نهایی، شدت نقص آنزیمی، مقدار پروتئین مصرفی یا آزاد سازی اسیدهای آمینه داخلی بدنبال شکسته شدن پروتئینها ناشی می شوند. برخی دیگر از این کمبودها منجر به ایجاد صدمه مزمن عصبی در مبتلایان می شوند بدون اینکه علائم عدم جبران حاد در آنها تظاهر نماید. خوشبختانه بسیاری از نقائص این گروه توسط آزمونهای غربالگری نوزادی به روش اسپکتروسکوپی پیاپی جرم قابل شناسایی می باشند. علاوه بر این چون اغلب اختلالات در متابولیسم اسیدهای آمینه بعلت نقص در آنزیمهای سیتوزولی هستند، بررسی اسیدهای آمینه در پلاسما و یا ادرار نیز موجب تشخیص آنها می گردد. ارگانیک اسیدوری های کلاسیک ناشی از نقص در دسته ای از آنزیمهای میتوکندریایی هستند که جهت شکسته شدن (بتا اکسیداتیو) اسیدهای کربنیک کوچک فعال شده با کوآنزیم آ (پس از از دست دادن آمین از اسیدهای آمینه) مورد نیاز می باشند. این گروه از بیماریها با بررسی اسیدهای آلی ادرار تشخیص داده می شوند. ارگانیک اسیدوری ها اغلب به متابولیسم انرژی صدمه زده و موجب بروز اسیدوز متابولیک (از نوع اسیدوز لاکتیک) می شوند. درمان نقائص آنزیمی در متابولیسم اسیدهای آمینه معمولا شامل محدودیت مصرف پروتئین و تجویز اسیدهای آمینه با متابولیسم غیر مختل بهمراه عناصر کمیاب می باشد. در صورت لزوم می توان از معیارهای ویژه ای جهت سم زدایی متابولیت‌های سمی تجمع یافته استفاده نمود. لازم به ذکر است که درمان این بیماریها محدود به دوره کودکی نبوده و معمولا بایستی در تمام طول زندگی بیمار ادامه یابد.

### علائم تظاهر کننده خاص:

- بروز اغمای حاد، عدم تعادل و یا علائم آسیب مغزی بدون شواهدی از التهاب مغز
- بدتر شدن حاد و بدون علت یک بیماری یا طولانی شدن دوره یک عفونت غیر اختصاصی
- وجود علائم عصبی پیشرونده بدون وجود یک تشخیص خاص
- وجود اختلال همزمان در عملکرد چند سیستم عضوی بدن بدون وجود یک تشخیص خاص
- بروز اسیدوز بدون علت مشخص
- وجود کتونوری در نوزاد
- کاهش سطح گلوکز خون
- افزایش سطح آمونیاک خون

### سن تظاهر بیماری:

نقائص متابولیسم اسیدهای آمینه در هر سنی می توانند تظاهر کنند، اما معمولاً در زمان تولد یا روز اول زندگی موجب بروز علائم بالینی نمی شوند. بیماریهایی که معمولاً بروز حاد دارند، اغلب در مواقع کاتابولیسم پروتئینها تظاهر می کنند. برای مثال این بیماریها ممکن است در دوره نوزادی (بدنبال تغییر وضعیت متابولیک نوزاد و یا تاخیر در مصرف غذا)، در اواخر دوره شیرخوارگی (بدنبال تغییر رژیم غذایی به صورت مصرف غذاهای پر پروتئین با فواصل زمانی بیشتر یا بروز عفونتهای شایع همراه با تب، استفراغ و کاهش مصرف غذا) و یا در زمان بلوغ (بعلت تغییر در سرعت رشد یا تاثیر عوامل روانی اجتماعی) بروز کنند.

### اصول درمان:

این بخش بیانگر اصول کلی درمانهایی است که به هنگامی که تشخیص بیماری مسجل شد مورد استفاده قرار می گیرند. در نقائصی که بطور حاد تظاهر می کنند، افزایش میزان شکسته شدن پروتئینها در یک وضعیت کاتابولیک (نظیر ناشتایی، عفونت، واکسیناسیون و یا جراحی) ممکن است موجب تجمع مقادیر زیاد

متابولیت‌های سمی در طی زمانی بسیار کوتاه شود که می‌تواند به صدمه شدید سیستم عصبی مرکزی و یا حتی مرگ منجر شود. در چنین مواردی در اولین مراحل شروع وضعیت عدم جبران متابولیک رفع وضعیت کاتابولیک در بیمار ضروری می‌باشد. از آنجایی که این موارد معمولاً در خانه رخ می‌دهند، یکی از اصول درمان، آموزش خانواده در مورد طرز صحیح برخورد با وقوع وضعیت متابولیک حاد در بیمار است. علاوه بر این، بیماران بایستی کارت یا دست بندی حاوی اطلاعات لازم، شماره تلفن و دستورالعمل‌هایی راجع به معیارهای برخورد با موارد اورژانس بیماری را بهمراه داشته باشند. واکسیناسیون این افراد بایستی شامل تلقیح واکسن بر علیه بیماری‌های آبله مرغان، هیپاتیت آ و آنفلوانزا باشد. بعلاوه این بیماران قبل و بعد از اعمال جراحی نیز نیاز به مراقبت‌های خاص دارند.

### اصول درمان طولانی مدت:

- رژیم درمانی: شامل محدودیت مصرف پروتئین در بیمار به همراه تجویز مخلوطی از اسیدهای آمینه نیمه صنعتی است که حاوی اسیدهای آمینه با متابولیسم مختل نباشد. ضمناً مواد معدنی و عناصر کمیاب نیز بایستی تجویز شود. همچنین باید مراقب بروز علائم کمبود پروتئین در بیمار باشید که ناشی از بیش درمانی بوده و می‌تواند موجب شکسته شدن پروتئین‌های موجود شود. وضعیت اخیر ممکن است با بررسی اسیدهای آمینه پلاسما قابل شناسایی باشد.
- در صورت لزوم (مثلاً در نقائص چرخه اوره) داروهای اختصاصی جهت سم زدایی را تجویز کنید.
- در صورت لزوم ویتامین‌ها یا کوفاکتورهای ویژه را تجویز نمایید، از جمله در کمبود بیوتینیداز و یا هولو کربوکسیلاز سنتتاز، هموسیستئینمی های وابسته به ویتامین های ب ۶ یا ب ۱۲، متیل مالونیک اسیدوری‌های وابسته به ویتامین ب ۱۲ و نقص متعدد آسپیل کوآ دهیدروژناز وابسته به ویتامین ب ۱۲.
- در همه نقائصی که باعث تجمع داخل میتوکندریایی استرهای کوآ می‌شوند (در اغلب ارگانیک اسیدوری‌ها) کارنیتین بایستی تجویز گردد (به میزان ۱۰۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بیمار).

- بطور منظم رشد کودک از نظر وزن، قد، دورسر و تکامل او را پایش نمائید.
- بیمارانی که بر روی رژیمهای پروتئینی محدود هستند بایستی بطور منظم بطریق آزمایشگاهی پایش شوند. این آزمایشات شامل شمارش سلولهای خون، اندازه گیری کلسیم، فسفات، منیزیم، آهن، آلکالن فسفاتاز، پروتئین کل، آلبومین، پر آلبومین، کلسترول، تری گلیسریدها، ویتامینها، کارنیتین، آمونیاک، لاکتات و اسیدهای آمینه پلاسما، وضعیت اسید-باز، بررسی اسیدهای آلی ادرار، آسیل کارنیتینها و عملکرد کبد و کلیه می باشد.

در جدول زیر به نیازهای پروتئینی روزانه فرد بر حسب سن او اشاره شده است. مقادیر تعدیل شده پروتئین در این جدول بر اساس میزان مصرف پروتئینهای با کیفیت بالاست و برای مثال در کودکان با نقائص چرخه اوره مورد استفاده قرار می گیرد. مقادیر مورد نیاز پروتئین در درمان فنیل کتونوری یا سایر نقائصی که در آنها مصرف یک اسید آمینه محدود می شود، ممکن است بیشتر از مقادیر فوق باشد. بنابر این بنظر می رسد در این بیماران فراهم کردن میزان بیشتر پروتئین مصرفی نظیر آنچه توسط انجمن تغذیه آلمان پیشنهاد شده است بسیار مناسب تر باشد.

**جدول شماره ۲۲ . نیازهای پروتئینی روزانه فرد بر حسب گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن:**

سن	میزان تعدیل شده	توصیه انجمن تغذیه آلمان	سن	میزان تعدیل شده	توصیه انجمن تغذیه آلمان
۰-۳ ماه	۱.۶-۲.۷	۲.۱-۲.۷	۷-۹ سال	۰.۹	۱.۴
۴-۱۲ ماه	۱.۱-۱.۴	۲-۲.۱	۱۰-۱۲ سال	۰.۹	۱.۱
۱-۳ سال	۱	۱.۷	۱۳-۱۵ سال	۰.۹	۱
۴-۶ سال	۰.۹	۱.۶	بالغین	۰.۸	۰.۹

### درمان بیماری حاد در منزل:

در بیماران مبتلا به نقص در متابولیسم اسیدهای آمینه به هنگام بروز بیماریهای حادی که همراه با کاهش اشتها، کاهش مصرف غذا، استفراغ، تب و سایر مشکلات هستند، لازم است اقدامات زیر به منظور جلوگیری از بروز عدم جبران متابولیک صورت گیرد:

- مصرف پروتئین در بیمار متوقف شود.
- مایعات کافی (نظیر آب و چای) و کالری کافی از نوع کربوهیدرات (بصورت پلیمرهای گلوکز و یا مالتو دکسترین) به همراه مقداری نمک بر طبق جدول زیر به کودک داده شود:

### جدول شماره ۲۳. درصد محلول کربوهیدرات، میزان کیلوکالری و محلول مصرفی روزانه بیمار در جریان بیماری حاد

سن	% محلول کربوهیدرات	میزان کیلوکالری در ۱۰۰ میلی لیتر محلول مصرفی	میزان محلول مصرفی روزانه بیمار
۰-۱ سال	۱۰	۴۰	۱۰۰-۱۵۰ میلی لیتر به ازاء هر کیلوگرم وزن
۱-۲ سال	۱۵	۶۰	۹۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن
۲-۱۰ سال	۲۰	۸۰	۱۲۰۰-۲۰۰۰ میلی لیتر روزانه
بیش از ۱۰ سال	۲۵	۱۰۰	۲۰۰۰ میلی لیتر روزانه

- پس از ۲۴-۴۸ ساعت از شروع درمان، افزودن پروتئین به رژیم غذایی بیمار را شروع کنید، به این طریق که در روز اول نیمی از مقدار پروتئین مورد نیاز روزانه، در روز دوم ۳/۴ آن و سپس مقدار کامل پروتئین مورد نیاز را بدهید.



- یک هفته پس از خاتمه بیماری، وضعیت تغذیه بیمار و سطح اسیدهای آمینه پلاسما را در او بررسی کنید، زیرا ممکن است بدنبال ابتلا به یک بیماری حاد افزایش موقتی در نیاز به پروتئین وجود داشته باشد.
- در صورتی که در بیمار استفراغ ادامه یافته، مصرف مایعات و دکستروز کم بوده، وضعیت بالینی بدتر شده یا دوره بیماری طولانی شود، بستری فوری او در بیمارستان و شروع درمان داخل وریدی لازم است. این بیماران فوراً بایستی در بخش اورژانس توسط پزشک متخصص بررسی شوند و درمان آنها بدون تاخیر شروع گردد.

### درمان موارد اورژانس در بیمارستان:

- هر فرد مبتلا به نقص متابولیک شناخته شده در متابولیسم اسیدهای آمینه و احتمال عدم جبران حاد متابولیک، بایستی در بیمارستانی بستری شود که واجد تیمی از متخصصین متابولیسم باشد که در هر زمان قابل دسترس باشند. در بیمارستان اقدامات زیر بایستی انجام شود:
- از بیمار نمونه های خونی لازم را بگیرید، که شامل امتحانات آزمایشگاهی اولیه، اسیدهای آمینه پلاسما و بررسی عملکرد کبد و کلیه ها می باشد.
  - با جایگزینی میزان بالای انرژی، وضعیت کاتابولیک را در بیمار متوقف کنید. به این منظور بهتر است محلول گلوکز ۱۰٪ به میزان ۱۵۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار (حدود ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در دقیقه) برای او انفوزیون شود. در موارد استثنایی می توان این محلول را از طریق لوله بینی-معدی تجویز نمود. میزان لاکتات بیمار را بررسی نموده و اگر لازم بود، به محلول فوق انسولین اضافه کنید. محلولهای لیپیدی تزریقی را روزانه به میزان یک گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار به رژیم درمانی او اضافه نمائید.
  - مصرف پروتئین را در بیمار متوقف کنید. در بعضی از ارگانیک اسیدوری ها با استفاده از آنتی بیوتیکهای روده ای مثل مترونیدازول یا کلیستین تجمع متابولیت های سمی می تواند کاهش یابد.

- از مصرف کافی مایعات و الکترولیت‌ها در بیمار مطمئن شوید. هدف درمان رسیدن به غلظت سدیم مساوی یا بیشتر از ۱۴۰ میلی مول در لیتر خون است که خطر تورم مغزی را کاهش می دهد.
- در صورتی که شواهدی از عفونت وجود دارد تجویز آنتی بیوتیک‌ها را شروع نمایید.
- معیارهای سم زدایی را بر اساس نوع بیماری و یافته های آزمایشگاهی آن انجام دهید: نظیر افزایش دیورز، دیالیز و یا هموفیلتراسیون.
- درمان اختصاصی دارویی را بر حسب نوع بیماری و یافته های آزمایشگاهی آن مد نظر داشته باشید (تجویز ویتامینها، کارنیتین، کاربامیل گلوتامات و سایر داروها).

### بخش ۲- نقائص متابولیسم آمونیاک (نقائص چرخه اوره):

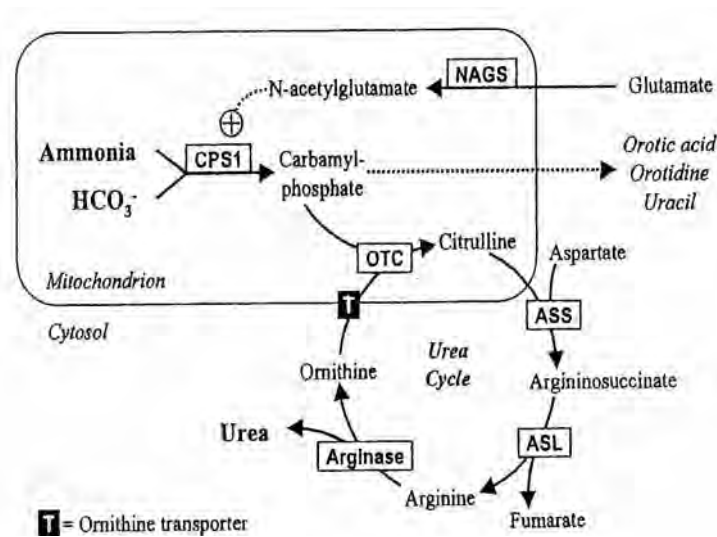
#### Disorders of ammonia detoxification (Urea Cycle defects):

این گروه از شایعترین خطاهای ارثی متابولیسم هستند (با بروز جمعی یک مورد در هر هشت هزار تولد زنده) و در همه سنین بروز میکنند. با وجودیکه تشخیص آنها آسان است، اغلب اوقات تشخیص داده نمی شوند و اصولاً قابل درمان هستند.

**بیوشیمی:** آمونیاک تولید شده از متابولیسم اسیدهای آمینه اساساً از طریق تبدیل آن به اوره در کبد متابولیزه می شود. آنزیمی که بطور اولیه اتصال آمونیاک و بی کربنات را انجام می دهد کاربامیل فسفات سنتاز یک است که خود توسط آنزیم آن استیل گلوتامات سنتاز تشکیل می گردد و بایستی توسط آن استیل گلوتامات فعال شود. سپس کاربامیل فسفات تشکیل شده بوسیله یک مولکول ناقل بنام آنزیم اورنی تین ترانس کاربامیلاز به اورنیتین متصل می شود. سیترولین تشکیل شده در نتیجه این فرآیند، در مرحله بعدی به خارج از میتوکندری حمل شده و توسط آنزیم آرژنینو سوکسینات سنتاز به آسپاراتات وصل می گردد. آرژنینو سوکسینات حاصله بوسیله آنزیم آرژنینو سوکسینات لیاژ به فومارات و آرژنین شکسته می شود که آرژنین آن به نوبه خود توسط آنزیم آرژیناز به اورنیتین و اوره هیدرولیز می گردد. سرانجام اوره به عنوان ناقل دو ازت باقیمانده در ادرار دفع می شود. اورنیتین بوسیله

اورنیتین ترانسپورتر به میتوکندری برمی گردد و بدین ترتیب چرخه اوره تکمیل می شود. متابولیسم کبدی آمونیاک (با ظرفیت کم) بطور اضافی بوسیله عمل آنزیم گلوتامین سنتاز در نواحی اطراف وریدی لبول کبدی صورت می گیرد. این آنزیم یک گروه آمینو به گلوتامات می افزاید، بنابر این به گلوتامین عملکرد بافری می دهد. افزایش غلظت گلوتامین در پلاسما (میزان طبیعی آن کمتر از ۷۰۰ میکرومول در لیتر است) حساسترین شاخص ناکافی بودن تولید اوره می باشد. بای پس کبد (مثلا در صورت باز بودن مجرای وریدی در نوزاد) با تشکیل ناکافی اوره و گلوتامین موجب افزایش آمونیاک خون می گردد. خوردن ناکافی آرژنین (مثلا در جریان تغذیه وریدی) یا نقائص انتقال اسیدهای آمینه دی بازیک نیز موجب کمبود اورنیتین داخل میتوکندری، تجمع کاربامیل فسفات و افزایش آمونیاک خون میشود.

شکل شماره ۲. چرخه اوره و امونیاک



۱ CPS: کاربامیل فسفات سنتاز یک. NAGS: ان استیل گلوتامات سنتاز. OTC: اورنیتین ترانس کاربامیلاز. ASS: آرژنینو سوکسینات سنتاز. ASL: آرژنینو سوکسینات لیاز. T: اورنیتین ترانسپورتور.

## ۱-۲- علائم بالینی کلی :

زمان تولد: طبیعی.

**دوره نوزادی:** پس از یک دوره کوتاه بدون علامت، علائم سریعا پیشرونده در عرض چند روز اول زندگی ظاهر می شود که شامل خواب آلودگی، کاهش تغذیه، هیپرونتیلیاسیون، تشنج، آسیب مغزی پیشرونده با اغمای عمیق، بی ثباتی درجه حرارت، از دست رفتن رفلکسهای نوزادی و خونریزی داخل جمجمه ناشی از نقص انعقادی می باشند.

**دوران شیرخوارگی و کودکی:** اختلال رشد جسمانی<sup>۱</sup>، مشکلات تغذیه ای، استفراغ، علائم عصبی مزمن، آسیب مغزی حمله ای با بروز خواب آلودگی، عدم تعادل و تشنج.

**دوران نوجوانی و بزرگسالی:** علائم عصبی یا روانی مزمن، مشکلات رفتاری، حملات عدم تشخیص موقعیت، خواب آلودگی، سایکوز و آسیب مغزی راجعه که معمولا با مصرف پروتئین زیاد، وضعیتهای کاتابولیسم یا استرس همراه است. **درمان در موارد حاد:** آمونیاک خون اورژانس ترین فاکتور آزمایشگاهی است و افزایش آن یکی از فوری ترین اورژانسها در طب متابولیک است که بایستی با شدت و فوریت درمان شود.

**درمان طولانی مدت:**

- حفظ وضعیت متابولیک بیمار.

---

<sup>۱</sup> FTT ( Failure To Thrive)

- محدودیت مصرف پروتئین: در صورت امکان نیازهای خفیف بیمار را با مصرف پروتئینهای طبیعی فراهم کنید. در صورت لزوم نیمی از کل میزان پروتئین طبیعی مورد نیاز بیمار را با مخلوطی از اسیدهای آمینه اساسی صنایع جایگزین کنید.
- درموارد نقص اورنیتین ترانس کاربامیلاز یا کاربامیل فسفات سنتاز، روزانه ۲۰۰-۱۰۰ میلی گرم و در موارد نقص آرژنینوسوکسینات سنتاز یا لیز روزانه ۶۰۰ میلی گرم آرژنین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار تجویز نمائید. در کمبودهای شدید اورنیتین ترانس کاربامیلاز یا کاربامیل فسفات سنتاز، راه درمانی دیگر تجویز همان میزان فوق بصورت سیترولین است که گروه آمونیاک اضافی را حذف می کند، اما از آرژنین گرانتز بوده و فقط بصورت خوراکی قابل دسترس می باشد.
- آمونیاک را با استفاده از ۴۰۰-۲۵۰ میلی گرم بنزوات سدیم و یا ۵۰۰-۲۵۹ میلی گرم فنیل بوتیرات سدیم خوراکی به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، حذف کنید.
- ویتامینها و عناصر کمیاب نظیر اسید فولیک ( بمیزان ۵۰۰ میکروگرم) را تجویز نمائید.
- در صورتی که کارنیتین پائین باشد، ۵۰-۳۰ میلی گرم کارنیتین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار به او بدهید.
- تجویز ۲۰-۴ گرم لاکتولوز سه بار در روز را مد نظر قرار دهید که در PH اسیدی، به آمونیاک روده متصل می شود.
- امتحانات آزمایشگاهی را بطور مکرر (بطور اولیه روزانه) انجام داده و برای اجتناب از کاهش شدید پروتئین بیمار، رژیم غذایی او را تطبیق دهید.

#### اهداف کلی درمان:

- میزان آمونیاک خون کمتر از ۸۰ میکرومول در لیتر (۱۳۵ میکروگرم در صد).
- میزان اسید اوروتیک ادرار کمتر از ۱۰ میلی مول به ازای هر مول کراتینین (در مورد نواقص آنزیمی پس از مرحله کاربامیل فسفات سنتاز در چرخه اوره).
- میزان گلوتامین خون کمتر از ۱۰۰۰-۸۰۰ میکرومول در لیتر (میزان آن نبایستی در طی درمان با سدیم فنیل بوتیرات خیلی پائین باشد).

- میزان گلیسین خون ۱۵۰-۱۰۰ میکرومول در لیتر (در طی درمان با بنزوات سدیم).
- میزان آرژنین خون ۱۵۰-۸۰ میکرومول در لیتر (اگر خیلی پائین بود، مقدار تجویز آرژنین یا سیترولین را افزایش دهید).
- غلظت همه اسیدهای آمینه اساسی خون بایستی در محدوده طبیعی باشد (بویژه در طی درمان با سدیم فنیل بوتیرات)، بنابر این بایستی بطور منظم غلظت آنها آزمایش شود.

### اهداف درمانی ویژه:

- میزان ایزولوسین خون بیش از ۲۵ میکرومول در لیتر نشانه مصرف کافی پروتئین است.
  - میزان تراونین بیش از ۱۰۰ میکرومول در لیتر (در سال اول زندگی بیش از ۷۰) نشانه مصرف طولانی مدت پروتئین می باشد که پس از یک دوره کمبود پروتئین ممکن است در پلاسما بالا باشد.
  - در طی درمان با فنیل بوتیرات سدیم یا بنزوات سدیم، پتاسیم سرم بایستی بطور منظم بررسی شده و از کاهش غلظت آن در خون جلوگیری شود.
  - مایعات بایستی بیش از یک لیتر روزانه مصرف شود.
  - انجام برنامه واکسیناسیون معمول به‌مراه واکسیناسیون بر علیه بیماریهای آبله مرغان، انفلوآنزا و هپاتیت آ پیشنهاد می شود.
  - عفونتها را بطور زودرس حتی بصورت blind با آنتی بیوتیکها درمان کنید.
  - توجه داشته باشید که در بیمارانی که با بنزوات، فنیل استات یا فنیل بوتیرات درمان می شوند، سطوح اسیدهای آمینه اساسی خون بخصوص انواع با زنجیره جانبی پائین است.
- پیش آگهی:** پیش آگهی تکامل مغزی بیمار به ماهیت اولیه افزایش آمونیاک خون بویژه مدت آن و یا تعداد حملات راجعه بستگی دارد.

**نکته یک:** در همه بیماران مبتلا به آسیب مغزی با علت نامشخص در هر سنی بایستی بررسی اورژانس آمونیاک خون قسمتی از بررسیهای اولیه باشد.

**نکته دو:** در هر نوزاد یا شیرخوار مبتلا به اغماء، بایستی آمونیاک خون اندازه گیری شود، زیرا کمبود آنزیمهای چرخه اوره منجر به افزایش آمونیاک خون می شود که بطور کلاسیک با اغمای ناگهانی نوزاد و تصویر بیماری شدید تظاهر می کند. خواب آلودگی نوزاد منجر به عدم پاسخ کامل به تحریکات می شود، سپس تنفس او متوقف شده و در صورت عدم لوله گذاری در نای و انجام تهویه مصنوعی، مرگ نوزاد رخ می دهد. این تصویر بالینی و افزایش آمونیاک خون در ارگانیک اسیدی و نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب نیز دیده می شود.

**نکته سه:** در صورت مشاهده غلظت آمونیاک خون بیش از ۱۵۰ میکرومول در لیتر ( ۲۵۵ میکروگرم در صد) در دوره نوزادی و بیش از ۱۰۰ میکرومول در لیتر ( ۱۷۰ میکروگرم در صد) در سایر دوره های زندگی، بایستی علل افزایش آن مورد بررسی قرار گیرد. علاوه بر این غلظت سرمی بیکربنات، سدیم، کلراید، شکاف آنیونی و کتونهای ادراری نیز بایستی بررسی شوند. وجود اسیدوز و شکاف آنیونی یا کتوز شدید نشانه افزایش آمونیاک خون ناشی از ارگانیک اسیدوری است که نوع آن بوسیله بررسی اسیدهای آلی ادرار یا وضعیت آسیل کارنیتین خون تشخیص داده می شود. در نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب که با حمله حاد بروز می کنند، افزایش آمونیاک با کاهش کتون و گلوکز خون همراه است که احتمال تشخیص سندرم رای را نیز بالا می برد، اما افزایش آمونیاک خون در بیماران بدون ارگانیک اسیدی بندرت با اسیدوز همراه است. البته آپنه و هیپوکسی در مبتلایان به نقص چرخه اوره میتواند منجر به اسیدوز لاکتیک شود، اما معمولا این افراد دچار آلکالوز تنفسی می شوند. بنابر این در اینگونه موارد، قدم بعدی بررسی کمی غلظت اسیدهای آمینه پلاسما (بررسی آرژنینمی و سیترولینمی) یا ادرار (بررسی آرژنینو سوکسینیک اسیدوری) می باشد که در صورت طبیعی بودن آنها بایستی وجود اسید اوروتیک در ادرار بررسی گردد که در مبتلایان به نقص آنزیم اورنیتین ترانس کاربامیلاز و همچنین در سیترولینمی و آرژنینمی یافت می شود. اگر اسید اوروتیک

در ادرار نبود، تشخیص بیماری، نقص کاربامیل فسفات سنتاز و یا افزایش گذرای آمونیاک خون نوزادی است.

## ۲-۲- افزایش آمونیاک خون گذرای نوزادی:

### Transient Neonatal Hyperammonemia:

#### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: معمولا در چند روز اول زندگی تظاهر می کند و علائم آن مانند نقائص شدید آنزیمی چرخه اوره است که حتی ممکن است کشنده باشد. اما اگر بیمار با انجام اقدامات اورژانس در ۵ روز اول عمر زنده بماند، این اشکال رفع شده و پیش آگهی آن خوب است.  
نقص آنزیمی: ناشناخته.

#### روش تشخیص:

- خون: آمونیاک بالا.
- اسیدهای آمینه پلاسما: سیترولین طبیعی یا بالا.
- اسید اوروتیک ادرار: طبیعی.

#### درمان:

- توقف مصرف پروتئین، تجویز آب و الکترولیت‌های کافی بصورت داخل وریدی همراه با تجویز گلوکز.
- تجویز بنزوات سدیم و فنیل استات سدیم برای دفع ازت زائد.
- تجویز آرژنین و اورنیتین برای پیشبرد چرخه اوره.
- تعویض خون تا آماده شدن همودیالیز.



### ۲-۳- نقص اورنیتین ترانس کاربامیلاز:

#### Disorder of Ornithine transcarbamylase:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: در نوزاد پسر در عرض چند ساعت اول پس از تولد و معمولاً در عرض ۴۸ ساعت اول زندگی بروز می کند. نوزاد دچار خواب آلودگی، عدم شیرخوردن، ناله کردن، افزایش تعداد تنفس، تشنج، افزایش تونوس عضلانی، اغماء عمیق، آپنه و در صورت عدم درمان مرگ می شود.

دوران شیرخوارگی و اوایل کودکی: در این دوران حملات راجعه افزایش آمونیاک خون بدنبال عفونت روی می دهد که پیش آگهی تکامل مغزی کودک را بدتر می کند. حملات مکرر استفراغ، سردرد، تکلم نامفهوم یا جیغ کشیدن، حملات راجعه سر درد شدید و عدم تعادل که در طی آن بیمار ممکن است دچار رژیدیتی عضلات یا اپی ستوتونوس شود، تشنج، اغماء، بزرگی کبد، آزمایشات غیر طبیعی عملکرد کبدی و سرانجام مرگ ممکن است رخ دهد.

دوره اواخر کودکی: مشابه بیماری اولیه کبد یا سندرم رای تظاهر می کند. با هر حمله بیماری ممکن است عقب ماندگی ذهنی کودک بدتر شود.

دوره بزرگسالی: ممکن است با حملات راجعه رفتارهای عجیب تظاهر کند. بروز بیماری حتی در این سن می تواند منجر به مرگ شود.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم اورنیتین ترانس کاربامیلاز.

توارث ژنتیکی: وابسته به X غالب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۱۴۰۰۰ تولد زنده ( شایعترین نقص چرخه اوره).

روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: افزایش گلوتامین و لیزین، کاهش سیترولین و آرژنین.
- ادرار: افزایش شدید اسید اوروتیک .

- آزمون آلپورینول: در صورت نیاز.
- بررسی آنزیم: در کبد.

**درمان:** همودیالیز، تجویز بنزوات یا فنیل استات سدیم داخل وریدی ۲۵۰ میلی گرم و آرژنین ۰.۲ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار.

**درمان مزمن:** می توان از سیترولین بجای آرژنین استفاده کرد. همچنین می توان بجای فنیل استات و یا بنزوات سدیم از فنیل بوتیرات سدیم استفاده نمود.

**درمان قطعی:** پیوند کبد است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در کبد بیوپسی شده جنین.

**نکته یک:** حملات بیماری ممکن است با مصرف زیاد پروتئین، عفونت، جراحی یا واکسیناسیون شروع شود. سکنه مغزی ناگهانی هم ممکن است در بیماران رخ دهد.

**نکته دو:** بعضی دختران مبتلا ممکن است بدون علامت بوده و برخی از پسران مبتلا ممکن است علائم بالینی خفیف مانند استفراغ مکرر، خواب آلودگی، تحریک پذیری و اجتناب از خوردن پروتئین داشته باشند.

**نکته سه:** در تشخیص افتراقی استفراغ راجعه در شیرخوار و کودک، نقص اورنیتین ترانس کاربامیلاز بایستی مد نظر باشد.

#### ۴-۲- نقص کاربامیل فسفات سنتاز:

#### Disorder of Carbamyl phosphate syntase:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

**دوره نوزادی:** بدنبال شروع تغذیه، نوزاد دچار استفراغ، تعریق شدید، خوب شیر نخوردن، تحریک پذیری، خواب آلودگی، ناله کردن، افزایش تعداد تنفس، تشنج، کاهش درجه حرارت بدن، کاهش یا افزایش تونوس عضلانی، اپی ستوتونوس،

کلونوس، اغمای عمیق، عدم پاسخ به تحریکات و آپنه می شود و بدون استفاده از تهویه کمکی<sup>۱</sup>، مرگ نوزاد روی می دهد.

**دوره شیرخوارگی:** استفراغ، خواب آلودگی، تشنج، علائم عصبی مانند فلج یکطرفه اندامها بعلت سکتته مغزی، ضعف اسپاستیک همه اندامها، عقب ماندگی شدید ذهنی، تکامل روانی حرکتی آهسته و سکتته مغزی با منشاء متابولیک.

**دوره کودکی:** حملات استفراغ، دل درد و ضعف عضلانی بمدت ۳-۲ روز، حملات مکرر استفراغ، جیغ کشیدن یا خواب آلودگی متناوب، تشنج، عقب ماندگی شدید ذهنی و کوچک شدن مغز.

**دوره بزرگسالی:** وقوع حملات فرار از خانه با فراموشی هویت<sup>۲</sup> بمدت چند روز بدون بخاطر آوردن بعدی آنها با بروز خراشها و کبودیهای بدون توضیح در بدن.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم کاربامیل فسفات سنتاز کبدی.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۶۰ هزار تولد زنده.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آمینه پلاسما: آلانین و گلوتامین بالا، سیترولین و آرژنین طبیعی یا پائین، بالا بودن احتمالی لیزین.
- ادرار: اسید اوروتیک طبیعی یا پائین.
- اسیدهای آلی ادرار: عدم وجود افزایش اسید اوروتیک.
- بررسی آنزیم: در کبد.
- سایر موارد: کاهش کارنیتین خون، آلكالوز تنفسی.

**درمان:** درمان مانند درمان فاز حاد و مزمن نقص اورنیتین ترانس کاربامیلاز است.

در فاز حاد بنزوات یا فنیل استات سدیم داخل وریدی ۲۵۰ میلی گرم و آرژنین ۰.۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار داده می شود. در درمان مزمن خوراکی می توان از سیترولین بجای آرژنین استفاده کرد. بعلاوه می توان فنیل بوتیرات سدیم روزانه

<sup>۱</sup> Assisted ventilation

<sup>۲</sup> Fugue-like

۶۰۰-۲۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار تجویز نمود. محدودیت مصرف پروتئین و تجویز مخلوطی از اسیدهای آمینه که جهت مصرف در نقائص چرخه اوره تهیه شده است، نیز لازم می‌باشد. این کاربامیل گلوتامات که آنالوگ این استیل گلوتامات بوده و می‌تواند وارد میتوکندری شود نیز در درمان این بیماری موثر است.

**درمان قطعی:** پیوند کبد است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در کبد بیوپسی شده جنین.

**نکته یک:** معمولاً سابقه مرگ زودرس در سایر فرزندان خانواده وجود دارد.

**نکته دو:** گاهی اولین حمله اغمای ناشی از افزایش آمونیاک خون در بزرگسالی رخ می‌دهد.

### Citrolinemia:

### ۵-۲- سیترولینمی:

#### علائم بالینی:

#### زمان تولد: طبیعی.

**دوره نوزادی:** چند روز پس از تولد، نوزاد دچار بی‌اشتهایی، استفراغ و خواب‌آلودگی می‌شود که سریعاً به سمت اغمای عمیق پیشرفته و سپس دچار آپنه و مرگ می‌شود. تشنج، افزایش و سپس کاهش تونوس عضلانی نوزاد، عدم پاسخ به تحریکات، بزرگی کبد و افزایش ترانس آمینازهای کبدی هم مشاهده می‌گردد.

**دوره شیرخوارگی:** این دوره با بروز اشکال تدریجی در تغذیه و استفراغهای مکرر یا در برخی موارد همراه با بزرگی کبد و افزایش ترانس آمینازهای کبدی می‌باشد. افزایش احتمالی زمان پروترومبین و زمان نسبی ترومبوپلاستین نیز ممکن است رخ دهد. در این دوره، حملات افزایش آمونیاک خون همراه با استفراغ، خواب‌آلودگی، سردرد، ترمور، تشنج یا عدم تعادل، درجاتی از عقب ماندگی ذهنی و کوچک شدن مغز و ضعف اسپاستیک اندامهای تحتانی نیز مشاهده می‌شود.

**دوره بزرگسالی:** با علائمی نظیر تکلم مبهم، تحریک پذیری، بیخوابی، دیلیریوم علیرغم هوش طبیعی، رفتارهای عجیب، حملات مانیا یا سایکوز واضح، تمایل شدید به مصرف غذاهای غنی از آرژنین (مانند نخود، لوبیا و بادام زمینی) و ضعف اسپاستیک اندامهای تحتانی تظاهر می کند.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم آرژنینو سوکسینات سنتاز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۵۷۰۰۰ تولد زنده.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آمینه پلاسما: افزایش شدید سیترولین، افزایش آلانین و گلوتامین و در اغلب موارد اسید آسپارتیک، آرژنین پائین.
- ادرار: اسید اوروتیک و سیترولین بالا.
- بررسی آنزیم: در کبد.

**درمان:** مانند فاز حاد و مزمن افزایش آمونیاک خون است، اما شیرخواران مبتلا به حمله حاد در صورتی که آمونیاک خون آنها خیلی بالا نبوده و درمان فوری شروع شود، حتی با آرژنین داخل وریدی هم میتوانند درمان شوند. محدودیت پروتئین در رژیم غذایی لازم است.

**درمان قطعی:** پیوند کبد است.

**پیش آگهی:** با عقب ماندگی ذهنی شدید یا مرزی، عقب ماندگی رشد و ریزش مو در اثر مصرف ناکافی پروتئین همراه است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی سیترولین در مایع آمنیوتیک، بررسی آنزیم در آمنیوسیتتهای کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونیک<sup>۱</sup>.

**نکته:** سابقه مرگ زودرس در سایر فرزندان خانواده وجود دارد.

---

<sup>۱</sup> Chorionic villus sampling

## ۶-۲- آرژنینو سوکسینیک اسیدوری: Argininosuccinic aciduria:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

**دوره نوزادی:** چند روز پس از تولد، نوزاد دچار بی اشتها، استفراغ و خواب آلودگی می شود که سریعاً به سمت اغمای عمیق پیشرفته و سپس دچار آپنه و مرگ می شود. تشنج، افزایش و یا کاهش تونوس عضلانی که نهایتاً به شل شدن نوزاد و عدم پاسخ به تحریکات می انجامد نیز روی می دهد. کاهش درجه حرارت، افزایش تعداد تنفس، آلكالوز تنفسی، برجستگی ملاج در اثر ورم مغزی، خونریزی مغزی و خونریزی ریوی کشنده هم مشاهده می گردد.

**دوره شیرخوارگی یا کودکی:** عقب ماندگی ذهنی، تشنج، استفراغهای دوره ای یا سردرد راجعه، خواب آلودگی، ترمور، عدم تعادل ناشی از اسپاستیسیتی، آلپسی یا موهای کوتاه و پراکنده و یا ریزش موی وسیع، موهای خشک و شکننده، بزرگی کبد، اختلال رشد و گاهی افزایش زمان پروترومبین و زمان نسبی ترومبوپلاستین با خونریزی طولانی در محل تزریق وریدی ممکن است رخ دهد.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم آرژنینو سوکسینات لیاز ( آرژنینو سوکسیناز).

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۷۰ هزار تولد زنده.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آمینه پلاسما: سیترولین، آلانین و گلوتامین بالا، آرژنین پائین.
- ادرار: اسید اوروتیک بالا.
- اسیدهای آمینه ادرار: بالا بودن شدید اسید آرژنینو سوکسینیک.
- بررسی آنزیم.

**درمان:** مانند درمان فاز حاد و مزمن سایر نقائص چرخه اوره است. در فاز حاد، مقدار نگهدارنده تجویز آرژنین داخل وریدی بایستی ۷۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو

گرم وزن بیمار باشد. چون آرژنین بصورت هیدروکلراید مصرف می شود، لازم است غلظت کلراید و بیکرینات خون بررسی شود و اگر اسیدوز هیپرکلرمیک وجود داشت، با بیکرینات سدیم درمان گردد. بجز در طی فاز حاد، در بقیه موارد تجویز آرژنین و محدودیت متوسط مصرف پروتئین جهت بیمار کافی می باشد.

**درمان قطعی:** پیوند کبد است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی اسید آرژنینو سوکسینیک در مایع آمنیوتیک یا بررسی فعالیت آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده.

### ۷-۲- آرژنینمی: Argininemia:

#### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

**دوره نوزادی:** تشنج، استفراغ های دوره ای و راجعه از روزهای اول زندگی در برخی بیماران، بی اشتها، تحریک پذیری و گریه مداوم.

**دوره شیرخوارگی:** اختلال رشد، تاخیر در تکامل، اسپاستیسیتی، اپی ستوتونوس، خواب آلودگی بدنبال تغذیه، فلج اسپاستیک دو یا چهار اندام، کوچکی دور سر و کوچک شدن مغز، راه رفتن اسپاستیک و بروز وضعیت قیچی در اندامهای تحتانی، افزایش تونوس عضلانی و رفلکسهای تاندونی، حملات استفراغ و آمونیاک بالای خون، اغماء و مرگ.

**دوره کودکی:** تحریک پذیری، بیش فعالی، عدم تعادل، حرکات کره ای یا آتوز، ترمور، بلع مشکل، ریزش بزاق از دهان، سر کوچک، تشنج، عقب ماندگی شدید روانی حرکتی، بزرگی کبد و افزایش ترانس آمینازهای کبدی، زمان پروترومبین طولانی، شکنندگی موها و بروز نواحی با رنگ های متفاوت در موی سر.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم آرژیناز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۳۶۳ هزار تولد زنده.

روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: گلوتامین بالا، آرژنین خیلی بالا (در نوزاد ممکن است طبیعی باشد).
- ادرار: اسید اوروتیک خیلی بالا.
- اسیدهای آمینه ادرار: آرژنین، سیستئین، لیزین و اورنیتین بالا.
- بررسی آنزیم.

درمان: محدودیت مصرف پروتئین و تجویز مخلوطی از اسیدهای آمینه بدون آرژنین به همراه تجویز لیزین و اورنیتین و تجویز بنزوات سدیم یا فنیل بوتیرات یا فنیل استات.

درمان قطعی: پیوند کبد است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی اسید اوروتیک در مایع آمنیوتیک.

### ۸-۲- سندرم HHH (هیپر آمونمی، هیپراورنیتینمی و هموسیترولینوری): Hyperammonemia, Hyperornitinemia & Homocitrolinuria:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: حملات متناوب افزایش آمونیاک خون.

دوره شیرخوارگی: استفراغ، خواب آلودگی، اغماء، عدم تعادل، تحریک پذیری، افتادن سر و اسپاسمهای میوکلونیک، اختلال رشد، تاخیر تکامل، عقب ماندگی ذهنی و تشنج.

دوره کودکی: عقب ماندگی ذهنی و عملکرد بد در مدرسه.



**دوران نوجوانی و بزرگسالی:** عقب ماندگی ذهنی، تشنج، حملات سردرد که به سمت عدم هشیاری می رود، فلج اسپاستیک پیشرونده اندامهای تحتانی، شروع اشکال پیشرونده در راه رفتن از نوجوانی، افزایش رفلکسهای تاندونی، بابنسکی مثبت و کلونوس، لکنت زبان و شخصیت تهاجمی.

**نقص بیوشیمی:** نقص در انتقال اورنیتین به میتوکندری.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** بسیار پائین.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آمینه پلاسما: آرژنین و سیترولین طبیعی، اورنیتین خیلی بالا (در نوزاد ممکن است طبیعی باشد)، گلوتامین و آلانین بالا، لیزین بالا در زمان بالا بودن آمونیاک خون.
- ادرار: اسید اوروتیک بالا در نیمی از موارد.
- اسیدهای آمینه ادرار: هموسیترولین و اورنیتین بالا.
- بررسی آنزیم.

**درمان:** در فاز حاد مانند سایر نقائص چرخه اوره است. در فاز مزمن محدودیت مصرف پروتئین و تجویز روزانه ۷.۵ گرم آرژنین هیدروکلراید یا ۶ گرم لیزین هیدروکلراید و ۶ گرم اورنیتین هیدروکلراید لازم است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

## ۹-۲- سایر نقائص ژنتیکی در متابولیسم آمونیاک:

### ۹-۲-۱- نقص ان استیل گلوتامات سنتاز: Disorder of N acetyl glutamate syntase:

علائم بالینی: معمولا بصورت بیماری شدید مشابه نقص کاربامیل فسفات سنتاز  
تظاهر می کند.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم ان استیل گلوتامات سنتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- آمونیاک خون بالا.
- اسیدهای آمینه پلاسما: آرژنین پائین، سیترولین طبیعی یا پائین.
- ادرار: اسید اوروتیک طبیعی یا پائین.
- اسیدهای آمینه ادرار: همو سیترولین و آرژنینو سوکسینات غیر قابل اندازه گیری، سیترولین طبیعی یا پائین.

درمان: محدودیت مصرف پروتئین و تجویز روزانه کاربامیل گلوتامات ۳۰۰-۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۹-۲-۲- سیترولینمی نوع دو یا نقص سیترین: Citrolinemia Type II/Disorder of Citrine:

علائم بالینی: در اوایل شیرخوارگی بصورت زردی کلستاتیک و در بزرگسالی  
بصورت آسیب مغزی ناشی از افزایش آمونیاک خون تظاهر می کند.

نقص آنزیمی: نامعلوم.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- آمونیاک خون بالا.
- اسیدهای آمینه پلاسما: آرژنین طبیعی یا بالا، سیترولین بالا.
- ادرار: اسید اوروتیک بالا، سیترولین بالا.

درمان: در فاز حاد بایستی آرژنین و فنیل بوتیرات سدیم یا بنزوات سدیم تجویز شود. در فاز مزمن رژیم غذایی کم پروتئین همراه با تجویز آرژنین و فنیل بوتیرات سدیم یا بنزوات سدیم لازم است. سطح آمونیاک و اسیدهای آمینه خون بایستی بطور منظم بررسی شود.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۳-۹-۲- سندرم افزایش انسولین - افزایش آمونیاک خون (صفحه ۳۲۵):

**Hyperinsulinism-Hyperammonemia syndrome (HIHA):**

۴-۹-۲- کاهش پرولین خون یا افزایش پارادوکس آمونیاک خون در وضعیت ناشتا (صفحه ۲۱۷):

**Hypoprolinemia/ Fasting paradox hyperammonemia:**

۵-۹-۲- عدم تحمل پروتئین همراه با لیزینوری (انتقال ناقص اسیدهای آمینه دی بازیک) (صفحه ۲۲۳):

**Protein intolerance with lysinuria / Defective transport of Dibasic amino acids:**

### بخش ۳ - نقائص متابولیسم اسیدهای آمینه با زنجیره جانبی:

#### Disorders of Branched-chain aminoacids metabolism:

بیوشیمی: متابولیسم اسیدهای آمینه با زنجیره جانبی (شکل شماره ۳): این اسیدهای آمینه بیشتر در عضله و کبد متابولیزه می‌شوند و همراه با سوکسینیل کوآ سوبستراهای مهم گلوکونئوژنز هستند. نقائصی که در این مسیر اثر می‌کنند شامل بیماری ادرار با بوی شربت افرا، ارگانیک اسیدوری‌های کلاسیک و نقائص گوناگون متابولیسم ویتامین‌هایی نظیر کوبالامین و بیوتین می‌باشند. اغلب نقائص در بررسی اسیدهای آلی ادرار بوسیله افزایش متابولیت‌های ویژه از قبیل اسید متیل سیتریک، اسید ۳ هیدروکسی ایزووالتریک و اسید متیل مالونیک تشخیص داده می‌شوند.

#### ۳-۱ - بیماری ادرار با بوی شربت افرا: Maple Urine Syrup Disease:

تصویر بالینی این بیماری مانند سایر نقائص اسیدهای آمینه در اثر تولید متابولیت‌های سمی ناشی از این نقص بویژه اسید ۲ اکسو ایزو کاپروئیک ایجاد می‌شود. در این بیماری برخلاف ارگانیک اسیدوری‌های کلاسیک تجمع متابولیت‌های کوآ یعنی آسیل کارنیتین‌های خاص وجود نداشته و وجود اسیدوز یا آمونیاک بالا از یافته‌های عمده این بیماری نمی‌باشد.

#### علائم بالینی:

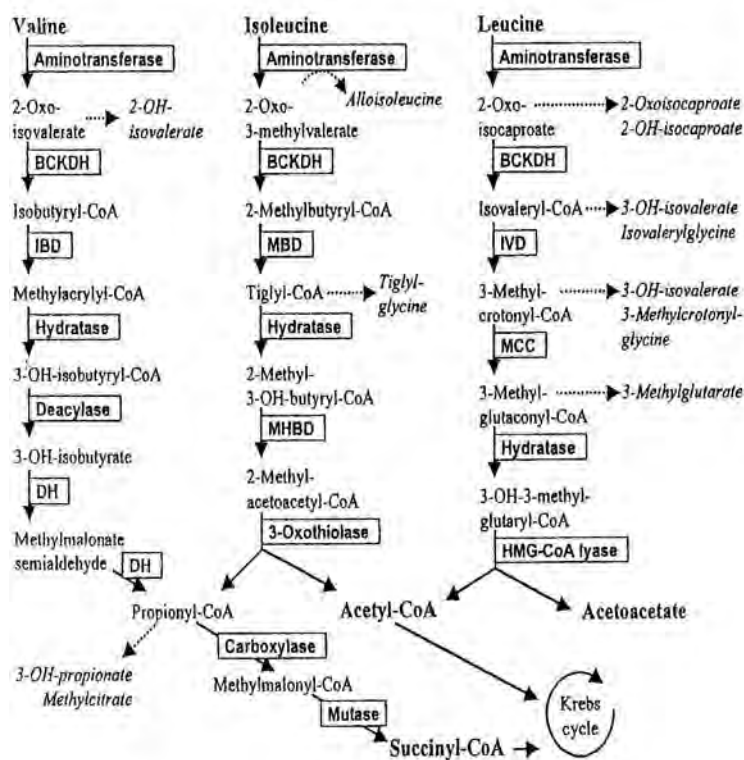
#### نوع کلاسیک بیماری:

زمان تولد: طبیعی.

**دوره نوزادی:** نوزاد ابتدا دچار استفراغ یا اشکال در تغذیه شده و در اواخر هفته اول زندگی دچار خواب آلودگی و اختلال عصبی پیشرونده، گریه با صدای زیر، دوره‌هایی از شل بودن و عدم وجود رفلکس‌های تاندونی عمقی بطور متناوب با دوره‌هایی از افزایش تونوس عضلانی و رژی‌دیتی عضلانی کلی می‌شود. بزودی نوزاد دچار اغماء یا نیمه اغماء همراه با افزایش قابل توجه تونوس عضلانی شده و در وضعیت اپی ستوتونوس قرار می‌گیرد. بندرت ممکن است وضعیت نوزاد بصورت کاهش تونوس

عضلانی و شل بودن تظاهر کند. ممکن است در نوزاد حرکات غیر طبیعی چشمها، تورم مغزی و تصویر بالینی تومور کاذب مغزی مشاهده شود. بالاخره نوزاد دچار تشنج شده و به سمت توقف تنفس، اغماء و مرگ می رود. بندرت امکان دارد شیرخوار بدون درمان زنده بماند که در این صورت دچار اختلالات عصبی واضح و عقب ماندگی ذهنی شدید می باشد. بوی ویژه بیمار به محض بروز علائم عصبی احساس می شود که ممکن است از موها، عرق یا سرومن او استشمام شود، اما از ادرار بهتر احساس می شود. این بو مانند بوی کارامل یا بوی مالت شیرین بوده و بسیار به بوی شربت افرا شباهت دارد. ممکن است در بیمار کاهش گلوکز خون، اسیدوز و کتونوری هم رخ دهد. همچنین در این بیماران، پانکراتیت، تورم مغزی و کاهش اندازه بطنهای مغزی گزارش شده است.

شکل شماره ۳. متابولیسم اسیدهای آمینه با زنجیره جانبی.



BSKAD: دهیدروژناز کتواسید با زنجیره جانبی. IBD: ایزوبوتیریل کوآ  
 دهیدروژناز. DH: دهیدروژناز. MBD: متیل بوتیریل کوآ دهیدروژناز. MHBD:  
 متیل هیدروکسی بوتیریل کوآ دهیدروژناز. IVD: ایزووالریل کوآ دهیدروژناز. MCC:  
 متیل کروتونیل کوآ. HMG: هیدروکسی متیل گلوئاریل.

## ۲-۳- سایر انواع بیماری: Other types of the disorder:

نوعی از بیماری، نوع متناوب آن است که از نوع کلاسیک خفیف تر بوده و ممکن است فقط بدنبال برخی از استرس‌های ویژه مانند عفونت یا جراحی، موجب بروز علائم در بیمار شود، اما این نوع هم می‌تواند کشنده باشد. در این بیماران حملات متناوب عدم تعادل حاد هم ممکن است رخ دهد. نوع دیگر بیماری، کتواسیدوری با زنجیره جانبی از نوع حد واسط است که با عقب ماندگی ذهنی تظاهر می‌کند. بعضی از این بیماران از ابتدای زندگی خواب آلودگی و مشکلات تغذیه ای دارند. بسیاری از آنها دچار اختلال رشد بوده و برخی با فلج چشمی تظاهر می‌کنند.  
**نقص آنزیمی:** نقص در کمپلکس آنزیمی آلفا اوکسو اسید دهیدروژناز با زنجیره جانبی.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: در اروپا یک مورد در هر ۲۰۰ هزار تولد زنده گزارش شده است.

### روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: افزایش لوسین، ایزو لوسین و والین که افزایش لوسین بیش از دو اسید آمینه دیگر می‌باشد. افزایش آلو ایزو لوسین و کاهش آلانین نیز دیده می‌شود.
- اسیدهای آلی ادرار: افزایش فرآورده های اسید اوکسو و اسید هیدروکسی با زنجیره جانبی نظیر اسید ۲ هیدروکسی ایزو والریک و اسید ۲ اوکسو ایزو کاپروئیک.
- ادرار: بدنبال افزودن دی نیترو فنیل هیدرازین به ادرار بعلت وجود اوکسو اسیدها رسوب زرد رنگ تشکیل می‌گردد. همچنین آزمون کلراید فریک ادرار منجر به بروز رنگ خاکستری مایل به سبز می‌شود.
- گاز کروماتوگرافی - اسپکتروسکوپی جرم ادرار: کشف اوکسیمها.

### درمان:

- درمان حاد نوزاد در حال اغماء شامل تعویض خون، دیالیز صفاقی یا استفاده از هر دو روش است که موجب کاستن فوری سطوح لوسین و سایر اسیدهای آمینه با زنجیره جانبی می گردد، اما معمولاً نیازی به انجام این اقدامات نیست. در شروع درمان، تجویز محلول گلوکز ۱۰٪ بصورت داخل وریدی، تجویز مخلوطی از اسیدهای آمینه فاقد لوسین، ایزولوسین و والین به میزان ۲ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن نوزاد بصورت داخل وریدی یا از طریق لوله بینی-معدی و ۰.۱ واحد انسولین به ازای هر کیلوگرم وزن نوزاد در ساعت، به همراه ۱۰۰ میلی گرم تیامین تزریقی به ازای هر کیلوگرم وزن نوزاد لازم است.
- درمان مزمن: شامل محدود کردن مصرف لوسین، ایزولوسین و والین به مقادیر ضروری برای رشد در بیمار می باشد. علاوه بر این تجویز ۱۰ میلی گرم تیامین به ازای هر کیلوگرم وزن کودک بمدت سه هفته لازم است.
- درمان فوری بیماریهای حاد: با بروز اولین نشانه های بیماری، محدودیت مصرف لوسین و ادامه مصرف سایر اسیدهای آمینه از جمله ۱۰ میلی گرم ایزولوسین و والین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار به همراه تجویز کالری اضافی بویژه به صورت گلوکز یا پلیمر آن لازم است.
- درمان قطعی: پیوند کبد است که معمولاً بدنبال آن بیمار نیاز به محدودیت مصرف پروتئین ندارد.

**هدف درمان:** بدنبال درمان، محدوده ایده آل لوسین ۲۵۰-۱۰۰ میکرومول، ایزولوسین ۱۵۰-۵۰ میکرومول و والین ۲۵۰-۱۵۰ میکرومول در لیتر پلاسما می باشد.

**پیگیری:** در پیگیری بیماری و کفایت درمان پایش نسبت لوسین یا ایزولوسین به آلانین پلاسما مهم است که بایستی ۱۲.۴-۱.۳ باشد. این نسبت بطور طبیعی ۰.۵۳-۰.۱۲ است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

نکته: این بیماران بدنال بروز وضعیت کاتابولیک همراه با عفونت و یا عدم محدودیت مصرف پروتئین دچار حملات حاد بیماری شدید می گردند.

### ۳-۳- سایر نقائص اسیدهای آمینه با زنجیره جانبی:

#### Other disorders of Branched-chain aminoacids:

##### ۳-۳-۱- هیپر لوسین-ایزولوسینمی و هیپر والینمی:

وضعیت‌های نادر با ارتباط نامشخص هستند که ممکن است در اثر کمبود آنزیم‌های آمینو ترانسفراز با زنجیره جانبی ایجاد شوند.

##### ۳-۳-۲- نقص ۳ هیدروکسی ایزوبوتیریل کوآ دآسیلاز (در متابولیسم والین):

یک بیمار مبتلا به این نقص با ناهنجاریهای متعدد ستون فقرات، تغییر شکل ظاهری، تترالوژی فالو، ناهنجاریهای مغزی، افزایش سیستئین و کونژوگه های اسید سیستامین متاکریلیک در ادرار گزارش شده است.

### بخش ۴- ارگانیک اسیدوریهای کلاسیک: Classical organic acidurias:

مقدمه: خطاهای ارثی متابولیسم اسیدهای آلی شامل طیفی از نقائص است که اغلب آنها اخیرا شناخته شده است. بسیاری از آنها در اوایل زندگی بیماری شدید و خطرناک ایجاد می کنند. این نقائص متابولیسم واسطه ای را در گیر کرده و با تجمع اسیدهای کربوکسیلیک مشخص می گردند که با آزمون گاز کروماتوگرافی-اسپکترومتری جرم ادرار تعیین می شوند. اغلب بیماران با بیماری منتشر (ارگانیک اسیدوری کلاسیک) تظاهر می کنند، اما امروزه معلوم شده که برخی از مبتلایان فقط دچار مشکلات مغزی هستند. مهمترین انواع ارگانیک اسیدوری توسط نقائصی بوجود می آیند که با متابولیسم پیچیده اسیدهای آمینه با زنجیره جانبی مرتبط هستند. تفاوت عمده بین بسیاری از ارگانیک اسیدوریها و نقائص اسیدهای آمینه، تجمع متابولیت‌های کوآ در دسته اول می باشد. نظر به اینکه محل نقص آنزیمی در



ارگانیک اسیدوریه‌ها از مرحله ای که در آن گروه آمینو از دست می رود آنقدر دور است که در آنها اسیدهای آمینه تجمع نمی یابند، این دسته از بیماریها با روشهای بررسی اسیدهای آمینه قابل کشف نیستند. آزمون گاز کروماتوگرافی- اسپکترومتری جرم روش بررسی کمی اسیدهای آلی در ادرار می باشد. روش مهم دیگر جهت کشف استرهای کارنیتین اسیدهای آلی، اسپکترومتری پیاپی جرم است. روش اخیر، غربالگری این دسته از بیماریها را در دوره نوزادی امکان پذیر می سازد. علاوه بر این، گاز کروماتوگرافی- اسپکترومتری جرم اساس پایش سطوح متابولیت‌های مربوطه در فرآیند درمان این دسته از بیماریها می باشد. بطور کلی اثرات درمانی وقتی قابل توجه است که غلظت متابولیت‌های تجمع یافته در کمترین سطح ممکن حفظ شود که البته بجز در خطاهای ارثی که به درمان با کوفاکتور پاسخ می دهند، این غلظت بندرت صفر می گردد. بطور معمول سطح متابولیت تجمع یافته در یک حد ثابت حفظ می شود و محدودیت بیشتر مصرف متابولیت منجر به افزایش کاتابولیسم و تجمع بیشتر متابولیت، اختلال در وزن گیری و توازن منفی ازت می شود. در اغلب موارد، بررسی اسیدهای آلی با حضور ترکیباتی که از متابولیت‌های باکتری‌های روده ای تولید می شوند، عوامل دارویی، مکمل‌های غذایی و یا کمبودهای تغذیه ای مخدوش می گردد. این دسته از بیماریها اغلب با کتوز همراه هستند که با دفع زیاد استواسات و ۳ بتا هیدروکسی بوتیرات مشخص می شوند. در صورتی که کتوز شدید باشد، افزایش در دفع ۳ هیدروکسی ایزو والرات، ۳ هیدروکسی ایزوبوتیرات و اسیدهای دی کربوکسیلیک از جمله ترکیبات ۳ هیدروکسی با زنجیره بلند نیز رخ می دهد. این الگو ممکن است با نقص آنزیم ۳ هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز واجد زنجیره بلند اشتباه شود. اما در مورد اخیر، میزان کتونوری بطور نامتناسب پائین است. کم بودن کتونوری همراه، وجود سایر نقائص اکسیداسیون اسید چرب که با وجود دی کربوکسیلیک اسیدوری پیشنهاد می شوند را نیز رد می کند. در نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب، نسبت اسید آدیپیک به اسید ۳ بتا هیدروکسی بوتیریک بیش از ۰.۵ می باشد. علاوه بر این وجود اسید لاکتیک در خون و ادرار هم ممکن است گیج کننده باشد، زیرا افزایش همزمان با این ترکیبات، نه تنها در اسید پیروویک، بلکه در اسیدهای هیدروکسی و

کتواسیدهای با زنجیره جانبی نیز همانگونه که در نقائص زیر واحد E<sub>3</sub> کمپلکس پیرووات دهیدروژناز دیده می شود، مشاهده می گردد. عامل مخدوش کننده دیگر این یافته ها، متابولیسم باکتریایی در روده می باشد که بویژه در سندرومهای سوء جذب اهمیت می یابد. در اینموارد D اسید لاکتیک یکی از ترکیباتی است که در ادرار یافت می شود که جهت تعیین آن بایستی بررسی آنزیمی خاصی صورت گیرد و یا پس از درمان بیمار با نئومایسین خوراکی یا مترونیدازول، ادرار مجدداً بررسی گردد. سایر ترکیباتی که از باکتریهای روده ای تولید می شوند، شامل متابولیت‌های پروبیونات از جمله متیل مالونات و ترکیبات آروماتیک نظیر ۴ هیدروکسی فنیل استات، ۴ هیدروکسی فنیل پیرووات، ۴ هیدروکسی فنیل لاکتات، فنیل استیل گلوتامین، فنیل پروپیونیل گلیسین، گلوکاترات، بنزوات و هیپورات هستند. عفونت باکتریایی سیستم ادراری نیز D اسید لاکتیک تولید کرده و مشخصه این عفونت افزایش دفع ۲ اوسو گلوکاترات است. در این موارد سوکسینات و ۳ هیدروکسی پروبیونات هم ممکن است افزایش یابند. مصرف والپروات نیز باعث دفع تعدادی از متابولیت‌های آن بصورت اسیدهای آلی از جمله ۳ هیدروکسی ایزووالرات، ۵ هیدروکسی هگزانات، P هیدروکسی فنیل پیرووات، هگزانوئیل گلیسین، تیگلیل گلیسین، ایزووالریل گلیسین و انواعی از اسیدهای دی کربوکسیلیک میشود. در شیرخواران دفع اسیدهای دی کربوکسیلیک در ادرار نتیجه مصرف تری گلیسریدهای با زنجیره متوسط است. در این موارد، وجود ۵ هیدروکسی هگزانات ممکن است به عنوان کلید تشخیص عمل کند، اما سایر اسیدهای دی کربوکسیلیک با زنجیره متوسط، اسید آدیپیک، اسید سوبریک و اسید سباسیک نیز یافت می شوند. در کودکانی که ژلاتین مصرف می کنند نیز مقادیر زیاد اسید آدیپیک در ادرار دفع می شود.

### علائم بالینی کلی در ارگانیک اسیدوری:

الف- شکل نوزادی: شامل آسیب مغزی متابولیک، خواب آلودگی، مشکلات تغذیه ای، از دست دادن آب و الکترولیتها، کاهش تونوس عضلانی تنه، افزایش تونوس

عضلانی اندامها، انقباضات میوکلونیک و اختلال در تنظیم سیستم عصبی که منجر به تورم مغزی، اغماء، نارسایی چند سیستم عضوی و بوی غیر معمول می شود.

ب- شکل متناوب مزمن: که می تواند تا بزرگسالی تظاهر کند شامل حملات راجعه اغماء کتو اسیدوتیک، خواب آلودگی، عدم تعادل، علائم عصبی موضعی، استیوپور و سپس اغماء و یا سندرم رای است.

پ- شکل پیشرونده مزمن: شامل اختلال رشد، استفراغ مزمن، بی اشتها، پوکی استخوان، کاهش تونوس عضلانی، عقب ماندگی روانی حرکتی و عفونتهای راجعه بخصوص با کاندیدا می باشد.

### یافته های آزمایشگاهی کلی در ارگانیک اسیدوری:

کتوز یا کتواسیدوز، افزایش لاکتات، افزایش آمونیاک خون، کاهش یا افزایش گلوکز خون، کاهش نوتروفیلها، پلاکتها یا همه انواع سلولهای خونی و کاهش کلسیم خون.

### روشهای کلی تشخیص در ارگانیک اسیدوری:

- اسیدهای آلی ادرار: وجود متابولیتهای ویژه.
- بررسی وضعیت کارنیتین.
- بررسی آسیل کارنیتین.
- بررسیهای آنزیمی.
- بررسی اسیدهای آمینه پلاسما.

### درمانهای کلی در ارگانیک اسیدوری:

- فاز حاد: خاتمه وضعیت کاتابولیک با انفوزیون گلوکز به میزان بالا، رفع اسیدوز، توقف مصرف پروتئین، حذف سموم، تجویز کارنیتین و سایر موارد.
- فاز مزمن و طولانی مدت: رژیم غذایی شامل محدودیت پروتئین، تجویز سایر اسیدهای آمینه (با بررسی دقیق ایزولوسین پلاسما که بایستی بیش از ۲۵ میکرومول در لیتر باشد)، مواد معدنی، ویتامینها، عناصر کمیاب و کارنیتین.

### عوارض کلی در ارگانیک اسیدوری:

از دست رفتن غلاف میلین، نکروز مغز (بویژه عقده های قاعده ای)، التهاب کلیه و لوزالمعده، ضایعات پوستی مثل اپیدرمولیز، پوکی استخوان و آسیب عضله قلب.

### ۱-۴- پروپیونیک اسیدوری: Propionic aciduria (PA):

#### علائم بالینی:

##### زمان تولد: طبیعی.

**دوره نوزادی:** استفراغ شدید که باعث اشتباه تشخیصی تنگی مادرزادی دریچه پیلور و حتی عمل جراحی می شود، کتوز شدید، کتونوری، اسیدوز، از دست دادن آب و الکترولیتها، خواب آلودگی پیشرونده به سمت اغماء، در موارد شدید کاهش درجه حرارت بدن، گاهی افزایش آمونیاک خون، اغماء و مرگ در صورت عدم استفاده از تهویه کمکی.

**دوره شیرخوارگی:** حملات کتوز راجعه بدنبال عفونت یا مصرف مقادیر معمول پروتئین، حساسیت غیر معمول به عفونتها (بویژه سپتی سمی با کلبسیلا)، کاهش نوتروفیلها، پلاکتها یا همه انواع سلولهای خونی که با کنترل وضعیت متابولیک بر طرف می شود، کاهش تونوس عضلانی، تاخیر در تکامل، یافته های مشخص در صورت مثل برجستگی پیشانی، پل بینی پهن و فرورفته، چشمهای دور از هم، چینهای اپی کانتوس، فیلتروم بلند با انحنای رو به بالای لبها، سر کوچک، عقب ماندگی ذهنی، صدمه خفیف تا متوسط شناختی، کوچک شدن مغز، تشنج، سابقه مرگ در سایر خواهر و برادر ها از بیماری مشابه و ندرتا علائم عصبی موضعی.

**دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی:** افزایش آمونیاک خون، بروز رفتارهای عجیب یا خود آسیب<sup>۱</sup> معمولا در ۳۰ سالگی، حرکات غیر ارادی، سکنه متابولیک مغزی و عقده های قاعده ای در ۸ سالگی یا ۱۵ سالگی، پوکی استخوان و بروز

<sup>1</sup> Self-injurioud behavior

شکستگی پاتولوژیک، التهاب حاد یا راجعه لوزالمعده، عفونت مزمن با کاندیدا ناشی از تاثیر اسید پروپیونیک بر روی تعداد و عملکرد لنفوسیت‌های T.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم پروپیونیل کوآ کربوکسیلاز با کوفاکتور بیوتین. این آنزیم آنزیمهای چرخه اسید تری کربوکسیلیک، چرخه اوره و سایر راههای متابولیک را مهار می کند.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** ناشایع.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید ۳ هیدروکسی پروپیونیک و اسید متیل سیتریک، افزایش کتونهای ۵ و ۶ کربنی، کاهش کارنیتین، افزایش اسید تیگلیک، تیگلیل گلیسین، بوتانون و پروپیونیل گلیسین.
- آزمون آسیل کارنیتین: افزایش پروپیونیل کارنیتین.
- اسیدهای آمینه پلاسما: افزایش گلیسین و آلانین، افزایش گلوتامین در زمان افزایش آمونیاک خون.
- خون: افزایش آمونیاک در اثر مهار آنزیم کاربامیل فسفات سنتتاز، افزایش آمیلاز و لیپاز در پانکراتیت.
- بررسی آنزیم.

**تشخیص افتراقی:**

- هیپرگلیسینمی غیر کتوتیک.
- در دوره نوزادی با سپسیس، خونریزی داخل جمجمه و خونریزی داخل بطنی اشتباه می شود.

**درمان:** شامل رژیم غذایی با محدودیت اسیدهای آمینه ایزولوسین، والین، متیونین و تراونین که متابولیسم آنها از پروپیونیل کوآ پیش می رود، تجویز روزانه ۵۰-۱۰۰ میلی گرم ال کارنیتین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و ۲۰-۱۰ میلی گرم مترونیدازول یا کلستین یا ۵ میلی گرم نئومایسین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار

بمدت ۱۰ روز در ماه جهت کاهش تولید اسید پروپیونیک در روده است. در فاز حاد علاوه بر تجویز محلول گلوکز ۱۰-۵٪، بایستی ۲۰۰ میلی لیتر مایعات به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار حاوی ۲۰۰ میلی اکی والان در لیتر سدیم و بی کربنات و ۳۰۰ میلی گرم کارنیتین داخل وریدی به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار نیز تجویز شود. در فاز حاد قطع تغذیه خوراکی لازم نیست و اگر بیمار هشیار بوده و تحمل خوراکی داشته باشد، تجویز نشاسته ذرت یا پلی کوز بطریق خوراکی یا از طریق لوله بینی-معدی توصیه می شود، زیرا ناشتایی دفع متابولیت‌های ادراری پروپیونات را افزایش می دهد. بنابر این بطور کلی بایستی از ناشتایی اجتناب شود. اگر آمونیاک خون بالا باشد، درمان با سدیم بنزوات یا فنیل استات داخل وریدی همراه با مخلوطی از اسیدهای آمینه بجز چهار اسید آمینه فوق پیشنهاد می گردد. پیوند کبد در مبتلایان موجب کاهش دفع متیل سیترات و کاهش تعداد حملات کتواسیدوز می شود.

**عوارض:** عقب ماندگی ذهنی، بروز حرکات اکستراپیرامیدال، پوکی استخوان، پانکراتیت و آسیب عضله قلب.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** اندازه گیری آنزیم در آمینوسیت‌های مایع آمنیوتیک کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی، بررسی متیل سیترات در مایع آمنیوتیک با گاز کروماتوگرافی- اسپکترومتری جرم و یا بررسی پروپیونیل کارنیتین در مایع آمنیوتیک.

**نکته یک:** تعداد کمی از بیماران فقط تظاهرات عصبی بدون کتواسیدوز شدید دارند و بدنبال کاهش اولیه تونوس عضلانی دچار افزایش تونوس عضلانی شده یا در همان وضعیت باقی می مانند. کره، آتوز یا دیستونی، افزایش رفلکس‌های تاندونی و بابنسکی مثبت و ضعف اسپاستیک همه اندامها هم بدون حملات خطرناک کتواسیدوز ممکن است روی دهد.

**نکته دو:** ممکن است تظاهر اولیه این بیماری بصورت نقص سیستم ایمنی یا کاهش علامت دار گلوکز خون باشد.

**نکته سه:** همه شیرخواران مبتلا به هیپرگلیسیممی بایستی قبل از تشخیص هیپرگلیسیممی غیر کتوتیک از نظر پروپیونیک اسیدوری بررسی شوند، زیرا در این بیماری ممکن است افزایش گلیسین خون بدون وجود کتوز رخ دهد.

**نکته چهار:** این بیماری در دوره نوزادی با سپسیس، خونریزی داخل جمجمه و خونریزی داخل بطنی اشتباه می شود.

## ۲-۴- متیل مالونیک اسیدمی: **Methyl Malonic Acidemia (MMA):**

شایعترین ارگانیک اسیدمی است.

### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

**دوره نوزادی:** بروز تصویر کلاسیک ارگانیک اسیدوری بصورت استفراغ، کتونوری، اسیدوز، از دست دادن آب و الکترولیتها، کاهش گلوکز خون و تشنج بدنبال آن، خواب آلودگی پیشرونده به سمت اغماء، و مرگ در صورت عدم درمان شدید.

**دوره شیرخوارگی:** حملات راجعه ارگانیک اسیدوری بدنبال عفونت یا مصرف مقادیر معمول پروتئین، تشنج، افزایش آمونیاک خون، استفراغ مکرر، ضریب هوشی احتمالاً طبیعی، اختلال رشد قدی، عدم وزن گیری، عدم رشد دور سر، تاخیر تکامل، بی اشتهایی شدید، عفونت کاندیدیاز بصورت ترک و قرمزی گوشه دهان و چشم، عفونتهای مکرر، کاهش پلاکتها، نوتروفیلها و کم خونی در یکماهگی، کاهش شدید تونوس عضلانی، دیستونی و ضعف شدید، تاخیر در تکامل، سکتة عقده های قاعده ای و دیستونی حاد، کوچک شدن مغز، ضعف اسپاستیک همه اندامها، یافته های مشخص در صورت مثل پیشانی بلند، پل بینی پهن، چینهای اپی کانتال، فیلتروم صاف و بلند و دهان سه گوش.

**دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی:** علائم عصبی واضح مثل ضعف و وابستگی به صندلی چرخدار، اسپاسمهای حاد غیر ارادی در پاها، عدم صدمه عملکرد

شناختی، پوکی استخوان و شکستگی استخوانها، التهاب حاد لوزالمعده، بزرگی کبد با آزمونهای عملکرد کبدی طبیعی، صدمه عملکرد کلیوی و اسیدوز توبولی کلیوی مزمن، افزایش اسید اوریک، نوروباتی اورات و نارسایی کلیه، آتروفی عصب بینایی و بروز کوری چند ماه قبل از مرگ در اوایل دهه بیست زندگی.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم متیل مالونیل کوآ موتاز با کوفاکتور ویتامین ب ۱۲. **توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۳۲ هزار تولد زنده، در ژاپن یک مورد در هر ۵ هزار تولد زنده.

### روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید متیل مالونیک، اسید ۳ هیدروکسی پروپیونیک و اسید متیل سیتریک.
- پلاسما: کارنیتین کل و آزاد پائین، اسید متیل مالونیک بالا.
- اسیدهای آمینه پلاسما: احتمالاً گلیسین و آلانین بالا.
- مایع مغزی نخاعی: افزایش اسید متیل مالونیک.
- خون: گاهی افزایش آمونیاک در کمتر از یکسالگی.
- آزمون P نیترو آنیلین ادرار: مثبت (ظهور رنگ سبز تیره).
- ادرار: افزایش اسید متیل مالونیک.
- بررسی آسیل کارنیتین پلاسما: اسید متیل مالونیک.
- بررسی آنزیم.

### تشخیص افتراقی:

- نقائص متابولیسم ویتامین ب ۱۲.
- کمبود ویتامین ب ۱۲.

**درمان:** تجویز روزانه یک میلی گرم ویتامین ب ۱۲ بصورت ترکیب هیدروکسی یا سیانو کوبالامین و بررسی پاسخ به درمان با اندازه گیری روزانه دفع کل اسید متیل مالونیک بمدت ۵ روز (مقدار طبیعی آن کمتر از ۵ میلی گرم در ۲۴ ساعت می



باشد). در کسانی که بدرمان پاسخ نمی دهند، درمان مانند مبتلایان به پروپیونیک اسیدوری است. رژیم غذایی با محدودیت اسیدهای آمینه ایزولوسین، والین، متیونین و تراونین با تجویز حداقل میزان از آنها که جهت رشد ایده آل مورد نیاز می باشد به همراه تجویز آلانین کمکی لازم است. پایش پاسخ به این درمان با اندازه گیری کمی متیل مالونات ادرار و اسیدهای آمینه پلاسما برای پیشگیری از سوءتغذیه پروتئینی لازم می باشد. در مبتلایان پیوند کبد لازم است.

**عوارض:** عقب ماندگی ذهنی در اثر سکتی در عقده های قاعده ای مغز، حرکات اکستراپیرامیدال، پوکی استخوان، نارسایی پیشرونده کلیه و عوارض عصبی دیررس در اثر افزایش اسید متیل مالونیک که این عوارض پس از بروز به پیوند کبد پاسخ نمی دهد.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی فعالیت آنزیم در آمینوسیت‌های مایع آمنیوتیک یا بررسی ادرار مادر در اواخر دوران حاملگی از نظر اسید متیل مالونیک.

**نکته یک:** تعدادی از افراد مبتلا از نظر بالینی بدون علامت بوده اند.

**نکته دو:** در برخی کودکان فقط با بروز یک حمله اسیدوز، بروز رفتار عجیب و یا اوتیسم تشخیص متیل مالونیک اسیدوری داده شده است.

**نکته سه:** در بعضی بیماران کتواسیدوز شدید وجود نداشته و این بیماران بعلت اختلال رشد یا تاخیر تکامل، حرکات اتوتوئید، آسیب عضلانی یا چشمی، علائم عصبی پیرامیدال و یا هیپرکلسیوری با اسیدوز توبولی کلیوی مراجعه می کنند.

**نکته چهار:** بیماران دچار نقص در کوفاکتور ویتامین ب ۱۲ معمولا دیرتر و با بیماری خفیف تر تظاهر می کنند.

**نکته ۵:** اسید متیل مالونیک ترا توژن نمی باشد و حاملگی طبیعی در مادران مبتلا گزارش شده است.

### ۳-۴- متیل مالونیک اسیدوری و هموسیستینوری:

#### Methylmalonic aciduria & Homocystinuria:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

**دوره نوزادی:** بروز بیماری شدید در چند روز اول زندگی، تشنج، اشکال در تغذیه، خواب آلودگی یا تحریک پذیری، گاهی کم خونی، صدمه عروق کوچک و سندرم همولیتیک اورمیک.

**دوره شیرخوارگی:** بی اشتها، تحریک پذیری یا خستگی، سر کوچک، آسیب نخاع یا دمانس، کم خونی همولیتیک، کاهش پلاکتها، نوتروفیل‌های هیپرسگمانته، اختلال رشد، دژنره شدن شبکیه و آسیب رنگدانه ای آن، کاهش تونوس عضلانی، عقب ماندگی شدید ذهنی، سکتة عقده های قاعده ای و در بعضی از موارد عدم توانایی دیدن یا شنیدن.

**دوران کودکی و نوجوانی:** خستگی، عدم تعادل، بی اختیاری خفیف ادرار، آسیب اعصاب محیطی با دوره های عود و بهبود که پیشنهاد بیماری اسکروز مالتی پل<sup>۱</sup> را می کند، عدم وجود اشکالات خونی، تظاهرات پوستی مشابه آکرودرماتیت انروپاتیکا با ضایعات قرمز رنگ، زخمهای سطحی محیطی، پوسته ریزی و هیپرکراتوز، بروز سکتة حاد مغزی و اغماء، سر کوچک، عقب ماندگی ذهنی، نیستاگموس، بیماری دژنراتیو پیشرونده عصبی، کره، آتتوز، افزایش رفلکسهای تاندونی، تشنج و کوچک شدن مغز.

**نقص آنزیمی:** نقص در متابولیسم کوبالامین و در نتیجه فعالیت ناقص آنزیم های متیونین سنتاز و متیل مالونیل کوآ موتاز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

<sup>۱</sup> Multiple sclerosis

### روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش متیل مالونات، ۳ هیدروکسی پروپیونات و متیل سیترات.
- اسیدهای آمینه پلاسما: هموسیستئین بالا، متیونین پائین.
- آزمون نیتروپروساید ادرار: مثبت.
- ادرار: همو سیستینوری و احتمالاً سیستاتیونینوری.

### تشخیص افتراقی:

- شیرخواری که از شیر مادر گیاهخوار یا مادر مبتلا به کم خونی پرنی سیوز تغذیه می کند.
- نقص ترانس کوبالامین دو.
- سندرم ایمراسلاند-گراسبک<sup>۱</sup> (نقص در جذب کمپلکس فاکتور داخلی - ویتامین ب ۱۲).

**درمان:** تجویز ویتامین ب ۱۲ روزانه به میزان ۱.۵ میلی گرم بطریق عضلانی بصورت ترکیب هیدروکسی کوبالامین همراه با استفاده از فولات، کارنیتین، بتائین و کراتین. **عوارض:** بیماری عصبی پیشرونده و کوچک شدن مغز علیرغم درمان. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

### Isovaleric aciduria:

### ۴-۴- ایزووالریک اسیدوری:

### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

**دوره نوزادی:** بیماری حاد شدید در چند روز یا چند هفته اول زندگی با استفراغ تظاهر می کند که تنگی دریچه پیلور را مطرح می کند. سایر علائم شامل تشنج موضعی یا منتشر، کاهش درجه حرارت، کتونوری شدید، اسیدوز، افزایش آمونیاک

<sup>۲</sup> Imerslund-Grasbeck Syndrome

و کاهش کلسیم خون، خونریزی داخل بطنی و مخچه، تورم مغزی و بوی ویژه مثل پای عرق کرده می باشد.

**دوره شیرخوارگی:** حملات مکرر اسیدوز، کتوز و اغماء بدنبال عفونت یا جراحی که با استفراغ یا عدم تعادل شروع می شود، گاهی کاهش گلوکز خون و کاهش گلبولهای سفید و پلاکتها دیده می شود. در انواع خفیف که در سال اول یا بعد از آن بروز می کند، خوردن پروتئین یا بروز عفونت، حملات اسیدوز و کتوز را شروع می کند.

**دوران کودکی و نوجوانی:** شامل عقب ماندگی ذهنی خفیف تا شدید و سر کوچک در برخی از بیماران، کاهش تونوس عضلانی، عدم تعادل، ترمور، دیسمتری، حرکات اکستراپیرامیدال، افزایش رفلکسهای تاندونی و راه رفتن غیر طبیعی است.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم ایزو والریل کوآ دهیدروژناز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش شدید ایزو والریل گلیسین و اسید ۳ هیدروکسی ایزو والریک.
- آسیل کارنیتین: ایزو والریل کارنیتین بالا.
- پلاسما: کاهش کارنیتین کل و آزاد.
- در طی حمله حاد بیماری: اسیدهای لاکتیک، استواستیک، ۳ بتا هیدروکسی بوتیریک، ۴ هیدروکسی ایزو والریک، مزاکونیک و متیل سوکسینیک بالا هستند.

**درمان:** در فاز حاد مانند سایر ارگانیک اسیدوری ها می باشد. درمان فاز مزمن شامل مصرف روزانه ۵۰-۱۰۰ میلی گرم ال کارنیتین و ۱۵۰-۲۵۰ میلی گرم ال گلیسین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، مصرف بی کربنات و محدودیت مصرف پروتئین و یا کاهش مصرف لوسین است.

**پیگیری درمان:** با اندازه گیری دفع ایزو والریل گلیسین در ادرار انجام می گردد.

**پیش آگهی:** در صورت تشخیص بموقع و ادامه درمان شدید، خوب است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی اسید ۳ هیدروکسی ایزو والریک یا ایزو والریل گلیسین در مایع آمنیوتیک.

**نکته یک:** در کودکانی که بعلت پانکراتیت مراجعه می کنند، بررسی از نظر ارگانیک اسیدوری لازم است.

**نکته دو:** یک زن باردار، حاملگی بدون مشکل و نوزاد طبیعی داشته است.

### ۴-۵ - ۳ متیل کروتونیل کوآ کربوکسیلاز یا ۳ متیل کروتونیل گلیسینوری:

۳Methylcrotonyl CoA carboxylase / ۳Methylcrotonyl glycinuria:

**علائم بالینی:**

**زمان تولد:** طبیعی.

**دوران نوزادی و شیرخوارگی:** معمولا طبیعی. ممکن است در دوره نوزادی با تشنج موضعی، کاهش تونوس عضلانی و سپس عقب ماندگی تکامل تظاهر کند. **دوره کودکی:** معمولا بین ۱-۳ سالگی با استفراغ یا تشنج شروع می شود. اسیدوز منتشر، کتوز شدید، خواب آلودگی، کاهش گلوکز خون، اغماء و در صورت عدم درمان مرگ کودک رخ می دهد، اما در فاصله حملات، معمولا کودکان استفراغ ندارند و اغلب کاملا خوب هستند. در برخی از مبتلایان، افزایش آمونیاک و ترانس آمینازهای خون و کاهش تونوس عضلانی دیده می شود. در برخی از بیماران ممکن است با استفراغ مزمن و اختلال رشد، اسهال مزمن و عفونتهای مکرر تنفسی فوقانی، کاندیدیاز مخاطی مزمن، اشکال در تغذیه، اسپاستیسیتی، تاخیر تکامل، بروز سکتة متابولیک مغزی بدنبال کاهش گلوکز و بروز ضعف یکطرفه اندامها بدنبال آن و یا بروز عدم تعادل متابولیک با بیماری تب دار تظاهر کند.

**دوران نوجوانی و بزرگسالی:** آسیب عضلانی و ضعف، خطر حمله بیماری بدنبال عفونت، جراحی یا مصرف پروتئین زیاد. معمولا ضریب هوشی طبیعی است.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم ۳ متیل کروتونیل کوآ کربوکسیلاز وابسته به بیوتین. توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در ۲۷ هزار تولد زنده در استرالیا، یک مورد در ۳۰ هزار تولد زنده در باواریا و یک مورد در ۵۲ هزار تولد زنده در کارولینای شمالی.

#### روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید ۳ هیدروکسی ایزو والریک و ۳ متیل کروتونیل گلیسین که افزایش اولی بیشتر از آخری است.
- آسیل کارنیتین: افزایش ۳ هیدروکسی ایزو والریل کارنیتین.
- پلاسما: کاهش کارنیتین کل و آزاد.
- در طی حمله حاد بیماری: اسید دی کربوکسیلیک، اسیدهای استواستیک و ۳ بتا هیدروکسی بوتیریک بالا.

**درمان:** در فاز حاد مانند سایر ارگانیک اسیدوری ها می باشد. در فاز مزمن تجویز روزانه ۵۰-۱۰۰ میلی گرم آل کارنیتین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و محدودیت خفیف مصرف پروتئین (۲-۱.۳ گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار) لازم است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمینوسیتها و یا نمونه پرزهای کوریونی.

### ۳-۴-۶-۳ Methylglutaconic aciduria: متیل گلوٹاکونیک اسیدوری:

گروه ناهمگونی از نقائص است که با دفع اسید ۳ متیل گلوٹاکونیک مشخص می شوند. در اغلب بیماریهای این گروه اساس ژنتیکی و بیوشیمیایی کمی درک شده است و احتمالاً شامل نقائصی در متابولیسم میتوکندریایی انرژی و نقص در تولید استرول نیز می باشد. درمان این دسته از بیماریها بیشتر علامتی است.

### علائم بالینی نوع یک:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: استفراغ، تحریک پذیری، تشنج و کاهش تونوس عضلانی.  
دوره شیرخوارگی: بروز اسیدوز و کاهش گلوکز خون بدنبال عفونت، عقب ماندگی تکامل، تاخیر تکامل کلامی و سر کوچک.

دوره کودکی: کاهش تغذیه، تشنج، کاهش تونوس عضلانی، ضعف دیستونیک اندامهای تحتانی یا ضعف اسپاستیک همه اندامها، بزرگی کبد، گریه حمله ای و رفتارهای خود آسیب.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم ۳متیل گلوتاکونیل کوآ هیدراتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید ۳هیدروکسی ایزو والریک و اسید ۳متیل گلوتاکونیک.
- آسیل کارنیتین: افزایش کارنیتینهای ۵ و ۶ کربنی.
- پلاسما: کاهش کارنیتین کل و آزاد.
- در طی حمله بیماری حاد: اسید ۳ متیل گلوتاریک بالا میرود.

درمان: در فاز حاد مانند سایر ارگانیک اسیدوری ها می باشد. در فاز مزمن مصرف روزانه ۵۰-۱۰۰ میلی گرم ال کارنیتین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و محدودیت مصرف لوسین لازم است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## علائم بالینی نوع دو (سندرم بارت): **Barth Syndrome:**

**زمان تولد و دوره نوزادی:** آسیب عضله قلبی در زمان تولد یا در چند هفته اول زندگی با نارسایی احتقانی قلب، تأخیر رشد، کاهش تونوس عضلانی و ضعف عضلانی، آسیب عضلات صورت، ناتوانی خفیف در یادگیری، کاهش نوتروفیلها بطور مزمن یا دوره ای و حساسیت به عفونتها، اسهال مزمن و زخمهای آفتی راجعه.

**دوره شیرخوارگی:** اسیدوز و کاهش گلوکز خون بدنبال عفونت، عقب ماندگی تکامل، تاخیر تکامل کلامی و سر کوچک.

**دوره کودکی:** کاهش تغذیه، تشنج، کاهش تونوس عضلانی، ضعف دیستونیک اندامهای تحتانی یا ضعف اسپاستیک همه اندامها، بزرگی کبد، گریه حمله ای و رفتارهای خود آسیب.

**نقص:** آسیب عضله قلب و کاهش نوتروفیلها صفت وابسته به X است. آنزیم ۳متیل گلوتاکونیل کوآ هیدراتاز طبیعی.

**توارث ژنتیکی:** وابسته به X مغلوب.

**میزان بروز:** نامعلوم.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید ۳متیل گلوتاریک، اسید ۲ اتیل هیدراکریلیک و اسید ۳متیل گلوتاکونیک.
- پلاسما: کاهش کلسترول در برخی بیماران.

**درمان:** شامل مصرف روزانه ۵۰-۱۰۰ میلی گرم ال کارنیتین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، مصرف کلسترول و محدودیت مصرف پروتئین می باشد. کاهش نوتروفیلها به مصرف فاکتور محرک کلونی گرانولوسیتی<sup>۱</sup> پاسخ می دهد. در بیماران پیوند قلب لازم است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

<sup>1</sup> Granulocytic colony stimulating factor



**علائم بالینی نوع سه (سندرم کاستف): Costeff Syndrome:**

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: این نوع اغلب در دوره شیرخوارگی بروز می کند، اما بروز آن ممکن است بین ۳۷-۶ سالگی باشد. آتروفی عصب بینایی، نیستاگموس، عدم تعادل، حرکات کره ای شکل و علائم اکسترا پیرامیدال با اسپاستیسیتی، رژیدیتی و اشکال در تکامل شناختی مشاهده می شود.

نقص: آتروفی عصب بینایی، آنزیم ۳متیل گلوتاکونیل کوآ هیدراتاز طبیعی.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش شدید اسید ۳متیل گلوتاکونیک و افزایش اسید ۳متیل گلوتاریک.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

**علائم بالینی نوع چهار (نوع طبقه بندی نشده یا سندرم پیرسون):**

**Unclassified or Pearson Syn:**

در بین نقائص این گروه، این نوع در بر گیرنده بیشترین بیماران می باشد. زمان تولد و دوره نوزادی: معمولا طبیعی. نوع همراه با کمبود آدنوزین تری فسفات سنتاز، در دوره نوزادی با دیسترس تنفسی و اسیدوز متابولیک شدید تظاهر می کند. گروهی دیگری از بیماران با اسیدوز، کاهش گلوکز خون و یا هر دو تظاهر می کنند.

### دوران شیرخوارگی و کودکی:

- در نوع همراه با سندرم پیرسون، اختلال رشد، کم خونی، اسهال، استفراغ، آلوپسی<sup>۱</sup>، اسیدمی لاکتیک مزمن، کاهش نوتروفیلها و پلاکتها، نارسایی لوزالمعده، سندرم فانکونی کلیوی، آسیب شبکیه و ترمور مشاهده می شود.
- در نوع همراه با کمبود آدنوزین تری فسفات سنتاز، حملات اسیدوز لاکتیک در سال اول زندگی بدنبال عفونت یا ناشتایی، آسیب قلبی با عضله هیپرتروفیه، تاخیر تکامل ذهنی و حرکتی و کوچک شدن خفیف مغز دیده می شود.
- در نوع آسیب مغزی، تظاهرات عصبی در دوره شیرخوارگی بصورت بدتر شدن پیشرونده بدنبال چند ماه تکامل طبیعی با توقف رشد وزن، قد و دور سر، کاهش تونوس عضلانی، وضعیت عجیب اندامها و رفتارهای خود تخریب<sup>۲</sup>، کره و آتوز، آتروفی عصب بینایی، صدمه عصبی شنوایی، دامانس، ضعف اسپاستیک اندامهای تحتانی، اختلال رشد، صدمه کبدی، تشنج، علائم اکستراپیرامیدال، یافته های تغییر شکل ظاهری، آلت تناسلی کوچک و مخفی بودن بیضه ها، کوچک شدن مغز و مخچه مشاهده می گردد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم آدنوزین تری فسفات سنتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید<sup>۳</sup>متیل گلووتاکونیک و اسید<sup>۳</sup>متیل گلووتاریک، افزایش واسطه های چرخه اسید تری کربوکسیلیک.
- پلاسما: کاهش کارنیتین کل و آزاد.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

<sup>۱</sup> Alopecia

<sup>۲</sup> Self-mutilation behaviors

### ۷-۴- سایر ارگانیک اسیدوری ها:

- نقص مالتی پل آسیل کوآ دهیدروژناز (از آنزیمهای وابسته به گروه فلاو پروتئین آدنین دی نوکلئوتید، صفحه ۲۸۵).
- نقص هیدروکسی متیل گلو تاریل کوآ لیا، (صفحه ۲۸۶).
- نقص ۳ اوکسو تیولاز ( صفحه ۲۸۹).
- ایزوبوتیریک اسیدوری ( نقص ایزوبوتیریل کوآ دهیدروژناز).

### ۸-۴-۳ هیدروکسی ایزوبوتیریک اسیدوری (خطای ارثی در متابولیسم والین): ۳ Hydroxyisobutyric aciduria:

#### علائم بالینی:

زمان تولد: کوچک بودن نوزاد برای سن داخل رحمی، یافته های سندرم سیلور-راسل<sup>۱</sup> شامل صورت کوچک و سه گوش با فیلتروم بلند و برجسته، بهم چسبیدگی انگشتان ۴ و ۵ دستها، چینهای سی میین<sup>۲</sup> در کف دستها، بهم چسبیدگی دوطرفه انگشتان پاها، هیپوسپادیاز و مخفی بودن بیضه ها.

دوره نوزادی، شیرخوارگی یا کودکی: حملات راجعه استفراغ، بی اشتهاپی و اشکال در تغذیه، اجتناب از خوردن غذاهای حاوی پروتئین شامل گوشت، شیرو تخم مرغ، تاخیر تکامل، تنفس سریع و عمیق، کتواسیدوز، تشنج، خواب آلودگی، از دست دادن آب و الکترولیتها، کاهش گلوکز خون، ناهنجاریهای مادرزادی صورت شامل هیپوپلازی گونه، پیشانی کوتاه، ضعف عضلات صورت، کوچکی چانه، اختلال رشد، آب مروارید، کاهش تونوس عضلانی، آسیب مغزی و سر کوچک.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم ۳ هیدروکسی ایزوبوتیرات دهیدروژناز یا متیل مالونات سمی آلدئید دهیدروژناز.

<sup>۱</sup> Silver-Russel Syndrome

<sup>۲</sup> Simian folds

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب یا وابسته به X مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید ۳ هیدروکسی ایزوبوتیریک و اسید ۲ اتیل ۳ هیدروکسی پروپیونیک.
- خون: لاکتات بالا.
- اسیدهای آمینه پلاسما: افزایش آلانین.

درمان: شامل محدودیت مصرف پروتئین، تجویز کارنیتین و هورمون رشد انسانی است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## بخش ۵- ارگانیک اسیدوری مغزی: Cerebral organic aciduria:

چندین نوع از ارگانیک اسیدوریها با علائم مغزی پیشرونده و بدون وجود اشکالات آزمایشگاهی اساسی مانند کاهش گلوکز خون، اسیدوز لاکتیک یا متابولیک تظاهر می‌کنند. تشخیص این موارد از طریق بررسی اسیدهای آلی ادرار انجام می‌گیرد، اما متابولیت‌های اختصاصی آنها گاهی فقط کمی بالا بوده و ممکن است از نظر دور بمانند.

### علائم بالینی کلی:

شامل عدم تعادل پیشرونده، علائم اکستراپیرامیدال، آسیب مغزی متابولیک یا اپی لپتیک حاد، حرکات میوکلونیک، بزرگی دور سر و گاهی عقب ماندگی روانی حرکتی غیر اختصاصی است. یافته‌های عصبی تشخیصی شامل از دست دادن پیشرونده غلاف میلین بخصوص به صورت آسیب مغزی اسفنجی شکل<sup>۱</sup>، کوچک شدن محیطی مغز، اشکال در عقده‌های قاعده‌ای، هیپوپلازی یا آپلازی مخچه بهمان

---

<sup>۱</sup> Spongi form encephalopathy

نسبت اشکالات قرینه مزمن یا متناوب در تالاموس، ساقه مغز، هیپوتالاموس یا بصل النخاع می باشد.

تشخیص افتراقی: سندرم لای<sup>۱</sup>.

## ۱-۵- گلوٹاریک اسیدوری نوع یک: Glutaric aciduria type I:

علائم بالینی:

زمان تولد: بزرگی دور سر.

دوره نوزادی، شیرخوارگی یا کودکی: شامل بزرگی دور سر تا ۶ ماهگی، تعریق شدید، کاهش تونوس عضلانی، استفراغ، تحریک پذیری، ترمور، حملات آسیب مغزی (۲-۳۷ ماهگی) بدنبال عفونت و تب بصورت از دست دادن حاد اعمالی مانند کنترل سر، رفلکسهای مکیدن و بلعیدن، توانایی نشستن یا گرفتن اسباب بازیها و بروز حرکات آتوتوئید یا دیستونیک، کاهش شدید تونوس عضلانی، تشنج و افزایش پروتئین مایع مغزی نخاعی می باشند. بهبودی از این حملات تدریجی و ناکامل بوده و معمولاً شواهدی از نقص تکاملی و دیستونی یا دیس کینزی نظیر کاهش تونوس عضلانی، اپیستوتونوس، رژیدیتی، دستهای مشت شده، بیرون آوردن زبان و شکلک در آوردن باقی می گذارد. بدنبال هر حمله بدتر شدن وضعیت عصبی مشاهده می شود. در برخی از بیماران بجای حملات حاد، دژنره شدن آهسته عصبی دیده می شود. هوش ممکن است طبیعی باشد. در بعضی از مبتلایان حملات مکرر تب بدون علت، تحریک پذیری، بی اشتها، بی خوابی و بزرگی کبد رخ می دهد، اما معمولاً حملات عدم تعادل متابولیک، کتواسیدوز یا کاهش گلوکز خون بروز نمی کند، مگر بطور نادر در طی حملات حاد که در این موارد همراه با افزایش آمونیاک خون و ترانس آمینازهای کبدی می باشد. حملات رابدومیولیز با افزایش شدید کراتین کیناز، بروز هیگروما، هماتوم ساب دورال، خونریزیهای شبکیه و آتروفی لوبهای پیشانی و تمپورال هم گزارش شده است.

<sup>۱</sup> Leigh syndrome

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم گلوتاریل کوآ دهیدروژناز با کوفاکتور ویتامین ب ۲ (در متابولیسم لیزین و تریپتوفان).

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۳۰ هزار تولد زنده در سوئد.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید گلوتاریک، اسید گلوتاکونیک و اسید ۳ هیدروکسی گلوتاریک.
- پلاسما: کارنیتین پائین.
- آسیل کارنیتین: افزایش گلوتاریل کارنیتین.
- مایع مغزی نخاعی: افزایش اسید گلوتاریک.
- بررسی آنزیم.
- ادرار در طی حمله: ممکن است غلظت اسید گلوتاکونیک بالاتر از اسید ۳ هیدروکسی گلوتاریک بوده و اسید ۳ بتا هیدروکسی بوتیریک و اسیدهای استو استیک، آدیپیک، سوبریک و سباسیک هم در ادرار وجود دارند.

**تشخیص افتراقی:**

- نقص در میتوکندری.
  - نقص در مالتی پل آسیل دهیدروژناز (گلوتاریک اسیدوری نوع دو).
- درمان:** در فاز حاد مانند سایر ارگانیک اسیدوری‌ها است. در فاز مزمن تجویز روزانه ۱۰۰ میلی گرم کارنیتین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و رژیم غذایی حاوی مقدار کم لیزین و تریپتوفان و تجویز روزانه ۳۰۰-۱۰۰ میلی گرم ریپتوفان به عنوان کوآنزیم دهیدروژنازی باشد. استفاده روزانه از ۲ میلی گرم آنالوگ گابا (اسید ۴ آمینو ۳-۴ کلرفنیل بوتیریک) به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار منجر به بهبود علائم شده است. همچنین با تجویز روزانه ۵۰-۳۵ میلی گرم ویگابترین<sup>۱</sup> به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار بهبود در غلظت گابا در مایع مغزی نخاعی رخ داده است.

---

<sup>۱</sup> Vigabatrin

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمینوسیت‌های کشت شده و اسید گلووتاریک در مایع آمنیوتیک.

**نکته یک:** هر بیمار مبتلا به فلج مغزی<sup>۱</sup> یا بزرگی دور سر بایستی از نظر ارگانیک اسیدوری بررسی شود.

**نکته دو:** در هر بیمار با خونریزیهای شبکیه و یا هماتوم ساب دورال که شواهدی از ضربه ندارد، گلووتاریک اسیدوری باید رد شود.

**نکته سه:** درمان با آنتی بیوتیک باعث حذف اسید گلووتاریک ادرار با منشاء باکتریهای روده میشود. همچنین بروز کتوز باعث افزایش دفع اسید ۳ هیدروکسی گلووتاریک در ادرار افرادی می شود که دچار نقص آنزیم نیستند. بعلاوه بروز کتوز ممکن است دفع اسید ۳ هیدروکسی گلووتاریک و اسید گلووتاریک در مبتلایان را بالا ببرد.

## ۲-۵- نقص استواسیل کوآ تیولاز میتوکندریایی:

### Mitochondrial Aceto acetyl CoA thiolase:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی، شیرخوارگی یا کودکی: تظاهرات بیماری اغلب در اواخر دوره شیرخوارگی و یا در دوره کودکی بروز می کند. بیماری حاد با کتوز شدید و اسیدوز، تشنج، دل درد، خواب آلودگی، از دست دادن آب و الکترولیتها، افزایش تعداد تنفس افزایش و اغماء مشخص می شود و معمولا در اثر عفونت، بدنبال مصرف پروتئین یا سایر علل کاتابولیسم القاء می شود. حملات ممکن است با استفراغ شروع شود. افزایش گلوکز خون، هوش طبیعی، نارسایی احتقانی عضله قلبی در اثر کمبود

<sup>۱</sup> CP (Cerebral Palsy)

کارنیتین، اختلالات عصبی مثل کاهش شدید تونوس عضلانی مرکزی، عدم تعادل، سردرد شدید، کاهش نوتروفیلها و پلاکتها نیز معمولا مشاهده می شود. گاهی عقب ماندگی ذهنی یا مشکلات تکلم دیده می شود.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم استواستیل کوآ تیولاز میتوکندری.  
توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش ۲ متیل استواستات، تیگلیل گلیسین و بوتانون، بدنال مصرف پروتئین یا ایزولوسین افزایش شدید ۲ متیل ۳ بتا هیدروکسی بوتیرات بویژه در فاز حاد بیماری

- خون: گلوکز بالا، اسیدوز لاکتیک، آمونیاک طبیعی یا بالا.

- آسیل کارنیتین: افزایش تیگلیل کارنیتین و ۲ متیل ۳ هیدروکسی بوتیلیل کارنیتین.

- سرم: افزایش کتونهایبی مانند D ۳ بتا هیدروکسی بوتیرات.

- پلاسما: کارنیتین پائین.

- ادرار: افزایش کتونهایبی مانند D ۳ بتا هیدروکسی بوتیرات.

- آزمون تجویز ایزولوسین: با تجویز ۱۰۰ میلی گرم ایزولوسین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار یکبار در زمان رفع کتوز و سپس جمع آوری ادرار بیمار بمدت ۸ ساعت، افزایش ۲ متیل ۳ هیدروکسی بوتیرات و تیگلیل گلیسین در بررسی اسیدهای آلی ادرار مشخص می شود.

**تشخیص افتراقی:** دیابت قندی و مسمومیت با سالیسیلاتها (چون آزمایش خون برای سالیسیلاتها در اثر واکنش متقاطع آنها با اسید استواستیک مثبت میشود).

**درمان:** شامل محدودیت مصرف ایزولوسین، اجتناب از ناشتایی طولانی بخصوص در طی مشکلات روده ای یا بیماری حاد تب دار و تجویز کارنیتین خوراکی می باشد. درمان فاز حاد با تجویز آب و الکتrolیتها و کارنیتین داخل وریدی است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.



**۳-۵-۲-۳-متیل-۳-هیدروکسی بوتیریل کوآ دهیدروژناز:**  
**۲-Methyl-۳-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase**  
**deficiency:**

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی یا شیرخوارگی: بروز کتوز و اسیدوزخفیف در حالات کاتابولیک، افزایش تعداد تنفس، تشنج، کاهش گلوکز خون، کره، آتتوز، تاخیر تکامل، عقب ماندگی ذهنی، آسیب عضله قلبی، کاهش تونوس عضلانی و بیماری دژنراتیو عصبی پیشرونده.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم ۲ متیل ۳ هیدروکسی بوتیریل کوآ دهیدروژناز.

توارث ژنتیکی: نیمه غالب وابسته به X.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش ۲ متیل ۳ هیدروکسی بوتیرات و تیگلیل گلیسین.
- آسیل کارنیتین: افزایش آسیل کارنیتین های ۵-۱ کربنه، هیدروکسی آسیل کارنیتین ۵ کربنه طبیعی یا بالا.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۴-۵- بیماری کاناوان (نقص آسپارتوآمیلاز):

#### Canavan Disease (Aspartoacylase disorder):

##### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی. شکل مادرزادی در چند هفته اول زندگی ظاهر میشود.

دوران شیرخوارگی و کودکی: شایعترین شکل آن تا ۶ ماهگی بارز می‌گردد که با بزرگی دور سر و کاهش تونوس عضلانی محوری معمولاً تا ۴-۲ ماهگی بروز میکند. در چند هفته اول پس از تولد تحریک پذیری، تثبیت کردن کم چشمها، مکیدن ضعیف، کاهش حرکات خودبخودی، تاخیر در بسته شدن ملاح قدما، کاهش تونوس عضلانی، افتادن سر یا کنترل کم سر روی می‌دهند. بزرگی دور سر، کاهش تونوس عضلانی محوری و اسپاستیسیته تریاد تشخیصی این بیماری است. یافته‌های تکاملی مانند لبخند زدن و گرفتن اشیاء از دست می‌رود. بی‌توجهی، اسپاستیسیته بدنبال کاهش تونوس عضلانی بصورت فلج دو یا چهار اندام، اپیستوتونوس، بابنسکی مثبت، اشکال در خواب، آتروفی زودرس عصب بینایی و نابینایی، نیستاگموس، تشنج، کاهش سرعت وزن‌گیری، عقب ماندگی ذهنی، ناشنوایی، اشکال در بلع، برگشت مواد غذایی از معده به مری، دیستونی و وضعیت دسربره یا دکورتیکه هم مشاهده می‌شوند. دوره نوجوانی: شکل نوجوانی بیماری تا ۴-۵ سالگی بروز می‌کند که در آن سندرم پیشرونده مخچه‌ای با دی‌آرتری و ترمور ظاهر می‌گردد که منجر به اسپاستیسیته و دمانس می‌شود. سرانجام آتروفی عصب بینایی و رنگدانه دار شدن شبکیه، بی‌ثباتی درجه حرارت و ذات الریه منجر به مرگ بیمار رخ می‌دهد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم آسپارتوآسیلاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

### روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید استیل آسپارتیک.
- آسیل کارنیتین: طبیعی.
- بررسی آنزیم.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی اسید ان استیل آسپارتیک با گاز کروماتوگرافی- اسپکترومتری جرم در مایع آمنیوتیک.

### D-۵-۵ ۲ هیدروکسی گلوئاریک اسیدوری: D-۲- Hydroxyglutaric aciduria:

#### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی و کودکی: استفراغ شدید که احتمال تنگی دریچه پیلور را مطرح می کند، بزرگی دور سر و افوزیون ساب دورال، عقب ماندگی تکامل، عدم توانایی غلت زدن یا نشستن، عدم دنبال کردن یا تثبیت اشیاء با چشم، کوری قشری، کاهش تونوس عضلانی، تاخیر در تکلم، حرکات غیر ارادی مانند کره و دیستونی، بروز حمله ای اپیستوتونوس، کاسه چشم کاملاً فرورفته، چینهای اپی کانتوس، پل بینی پهن و بینی سربالا، کوچکی چانه، برجستگی پیشانی و پس سر، انحنای ستون مهره که نشانه کاهش یا افزایش تونوس عضلانی است، تحریک پذیری، خواب آلودگی، اسپاستیسیتی، تشنج، افزایش رفلکسهای تاندونی، باینسکی مثبت، آسیب عضله قلبی، دم صدا دار یا آپنه، یافته های همراه با تغییر شکل ظاهری مثل پلاگیوسفالی، گوشهای غیر قرینه، چینهای عرضی کف دست، موی پیشانی رو به بالا و یافته های خشن صورت.

نقص آنزیمی: ناشناخته.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش D ۲ هیدروکسی گلو تارات و ۲ کتوگلو تارات.
- اسیدهای آلی پلاسما: افزایش D ۲ هیدروکسی گلو تارات.
- مایع مغزی نخاعی: افزایش D ۲ هیدروکسی گلو تارات و گابا.
- خون: کارنیتین پائین.
- آسیل کارنیتین: طبیعی.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۶-۵- L-۲-Hydroxyglutaric aciduria: گلو تار یک اسیدوری:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: معمولا طبیعی. ممکن است در زمان تولد کاهش تونوس عضلانی و تنفس ضعیف، تشنج و کاهش ضربان قلب رخ دهد.

دوره شیرخوارگی: تاخیر در راه رفتن و تکلم، راه رفتن غیرطبیعی، تشنج و لکودیستروفی.

دوران کودکی و نوجوانی: ناتوانی یادگیری، علائم مخچه ای نظیر دیز آرتری، دیسمتری و عدم تعادل، عقب ماندگی ذهنی، تشنج، اسپاستیسیتی، بدتر شدن وضعیت عصبی شامل عدم توانایی راه رفتن، افزایش رفلکسهای تاندونی و بابنسکی مثبت، بزرگی دور سر و احتمالا استرابیسم و نزدیک بینی.

نقص آنزیمی: ناشناخته.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید L ۲ هیدروکسی گلووتاریک.
- اسیدهای آلی پلاسما: افزایش اسید L ۲ هیدروکسی گلووتاریک.
- مایع مغزی نخاعی: افزایش اسید L ۲ هیدروکسی گلووتاریک و پروتئین.
- اسیدهای آمینه پلاسما: افزایش لیزین.
- اسیدهای آمینه مایع مغزی نخاعی: افزایش لیزین.

درمان: درمانی ندارد. تشنج بایستی با داروهای ضد تشنج درمان شود.

آزمون تشخیص قبل از تولد: افزایش اسید L ۲ هیدروکسی گلووتاریک در مایع آمنیوتیک.

## ۲ Oxoadipic aciduria: ۲-۵-۷ اوکسو آدیپیک اسیدوری:

علائم بالینی:

زمان تولد: احتمالاً بصورت کودک کلودیونی<sup>۱</sup> ظاهر می کند.

دوره نوزادی: تشنج.

دوره شیرخوارگی: عقب ماندگی تکامل حرکتی و ذهنی، کاهش شدید تونوس عضلانی، تورم پشت دست و پا، اریترودرمی ایکتیوزی شکل، عقب ماندگی خفیف سن استخوانی، اتساع بطنهای مغزی، اسیدوز متناوب، اشکال تغذیه، بلع مشکل، عدم تکلم و ناتوانی یادگیری.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم ۲ اوکسو آدیپیک دهیدروژناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

---

<sup>۱</sup> Colodion baby

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- ادرار: افزایش L ۲ اوکسو آدیپات و ۲ آمینو آدیپات.
- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید ۲ هیدروکسی آدیپیک.

درمان: شامل محدودیت مصرف لیزین و درمان اسیدوز بیمار می باشد.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۴-۵-۸-۴ هیدروکسی بوتیریک اسیدوری: ۴ Hydroxybutyric aciduria

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی و کودکی: عقب ماندگی تکامل روانی حرکتی، تاخیر تکامل کلامی، عدم توانایی ایستادن، راه رفتن و حرف زدن، تشنج، عدم تعادل و کاهش تونوس عضلانی غیر پیشرونده با عقب ماندگی خفیف ذهنی، عقب ماندگی سن استخوانی، بروز ترمور با فعالیت<sup>۱</sup>، دیزآرتری خفیف، نیستاگموس، کوچکی یا بزرگی دور سر، پرحرکتی شدید یا خواب آلودگی شدید که دومی پیشنهاد ناکولپسی را می کند، رفتار تهاجمی، کره، آتوز و اوتیسم.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم سوکسینیک سمی آلدئید دهیدروژناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: افزایش اسید ۴ هیدروکسی بوتیریک.
- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید ۴ هیدروکسی بوتیریک.

<sup>1</sup> Intention tremor

• مایع مغزی نخاعی: افزایش اسید ۴ هیدروکسی بوتیریک.  
 درمان: در یک بیمار ۳۰ کیلوگرمی، تجویز روزانه ۱.۵ گرم ویگا باترین (گاما وینیل گابا) که مهار کننده غیر قابل برگشت گابا ترانس آمیناز است تونوس عضلانی و هشیاری را بهبود داده است. این دارو ممکن است مقدار گابای سیستم عصبی مرکزی را افزایش داده و موجب بیماری عصبی و تشنج شود. تجویز متیل فنیدیت نیز خواب آلودگی روزانه را کاهش می دهد.  
 آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۹-۵- آسیب مغزی ناشی از اتیل مالونیک: Ethyl malonic encephalopathy:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.  
 دوره شیرخوارگی: مهمترین علائم بیماری شامل اختلالات سیستم عصبی مرکزی مانند کاهش تونوس عضلانی، عدم توانایی نگه داشتن سر، تاخیر تکامل از ۲-۳ ماهگی به بعد، تشنج یا اسپاسم شیرخوارگی، افزایش رفلکسهای تاندونی و بابنسکی مثبت، کلونوس قوزک پا، کوچکی دور سر، ضعف اسپاستیک همه اندامها، بدتر شدن وضعیت عصبی و اغماء است. سیانوز انتهایی، آبی یا صورتی شدن متناوب پاها، تورم اندامها، بروز په ته شی همراه با عفونت بر روی پیشانی، گونه ها و قفسه سینه، بروز اکیموز یا نقاط خونریزی، تغییر شکل ظاهری خفیف صورت، عروق متسع و پیچ در پیچ شبکیه، شیارهای پلکی با شیب به سمت بالا، چینهای اپی کانتوس، پل بینی پهن و فرورفته، بروز حملات حاد متابولیک با اسیدمی لاکتیک و کاهش خفیف گلوکز خون و اسهال مزمن نیز روی می دهد.

نقص آنزیمی: ناشناخته.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

### روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید اتیل مالونیک و اسید متیل سوکسینیک.
- خون: افزایش لاکتات و پیرووات، اسیدمی لاکتیک.
- خون: کارنیتین آزاد پائین.
- آسیل کارنیتین: افزایش انواع ۴ و ۵ کربنه.

درمان: علامتی است.

پیش آگهی: بیماری در شیرخوارگی یا اوایل کودکی کشنده است.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۱۰-۵- مالونیک اسیدوری: Malonic aciduria:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: دیستونی شدید بصورت اپی ستوتونوس، فلج اسپاستیک همه اندامها با افزایش تونوس عضلانی، دستهای مشت شده، افزایش رفلکسهای تاندونی و بابنسکی مثبت، کلونوس قوزک پا، عدم توانایی نشستن، ایستادن و راه رفتن، عقب ماندگی تکامل فیزیکی، تشنج، اسیدوز متابولیک، کاهش قند خون و اسیدوز لاکتیک، افزایش آمونیاک خون، استفراغ حمله ای، عقب ماندگی خفیف ذهنی، گاهی کاهش تونوس عضلانی و کاردیو میوپاتی هیپرتروفیک.  
نقص آنزیمی: نقص در آنزیم مالونیل کوآ دهیدروژناز.  
توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.  
میزان بروز: نادر.



### روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید مالونیک، متیل مالونات و اتیل مالونات.
- خون: افزایش اسید اوریک.
- خون: کارنیتین آزاد پائین.
- آسیل کارنیتین: افزایش مالونیل کارنیتین.

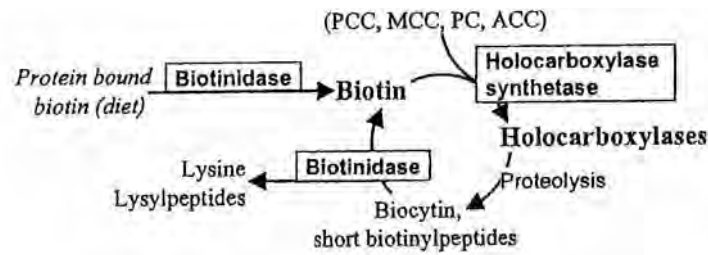
درمان: شامل رژیم غذایی کم چربی و پر کربوهیدرات، تجویز کارنیتین و درمان حاد کتواسیدوز و کاهش گلوکز خون می باشد.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### بخش ۶- نقائص متابولیسم بیوتین: Disorders of Biotin metabolism:

کربوکسیله شدن ۳ متیل کروتونیل کوآ، پرپیونیل کوآ، استیل کو آ و پیرووات وابسته به بیوتین می باشد. نقص مالتی پل کربوکسیلاز ممکن است ناشی از فعالیت ناقص آپوآنزیمهایی نظیر نقص هولوکربوکسیلاز سنتتاز، نقص در آزاد شدن بیوتین از بیوساتین (بیوتین متصل به پروتئین) که همان نقص بیوتینیداز است یا در اثر کمبود اکتسابی بیوتین باشد. (شکل شماره ۴)

نقص بیوتینیداز بخوبی قابل درمان بوده و اندازه گیری این آنزیم در برنامه های غربالگری نوزادان در برخی مراکز گنجانده شده است، اما بررسی نقص هولوکربوکسیلاز سنتتاز فقط در برنامه های غربالگری نوزادان که با اسپکترومتری پیاپی جرم صورت می گیرد، انجام می گردد.

شکل شماره ۴: متابولیسم بیوتین



PCC: پروپیونیل کارنیتین کوآ. MCC: متیل کروتونیل کوآ. PC: پروپیونیل کوآ  
ACC: آسیل کارنیتین کوآ.

### ۱-۶- نقص هولوکربوکسیلاز سنتتاز: Holocarboxylase synthetase disorder:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی هستند، اما حملات استفراغ از بدو تولد شروع می شود.  
دوره نوزادی، شیرخوارگی یا کودکی: معمولاً بیماران با بیماری شدید مشابه پروپیونیک اسیدمی یا سایر ارگانیک اسیدوری‌ها در روزها یا ماههای اول زندگی و اغلب موارد در ۶ هفته اول زندگی بروز می کنند. معمولاً بیمار دچار کتوز شدید با اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی مثبت، افزایش تعداد تنفس، احتمالاً افزایش آمونیاک خون، از دست رفتن آب و الکترولیتها و اغماء شدید می شود که در صورت عدم درمان به مرگ او منجر می گردد. بدون درمان پس از ۶ ماهگی در شیرخوار، بثورات پوسته دار یا بدون پوسته قرمز رنگ در تمامی بدن و بصورت ترشح دار در چینهای پوستی، عفونت کاندیدا در ضایعات پوستی، عدم وجود ابرو، مژه، موی سر و موهای لانگو، اختلال رشد، کاهش یا افزایش تونوس عضلانی، تحریک پذیری، حرکات آتوتوئید و اپیستوتونوس بدون سایر مشکلات عصبی مشاهده می شود.  
نقص آنزیمی: نقص در آنزیم هولوکربوکسیلاز سنتتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید ۳ هیدروکسی ایزووالریک و اسید ۳ متیل کروتونیل گلیسین که میزان اولی همیشه بیشتر از دومی است، اما گاهی برعکس می شود. افزایش پروپیونیل کوآ، ۳ متیل کروتونیل کوآ و پیرووات هم رخ می دهد.
- خون: لاکتات بالا، آمونیاک بالا.
- اسیدهای آمینه پلاسما: افزایش آلانین.
- در طی حمله حاد بیماری: اسید ۳ هیدروکسی پروپیونیک و متیل سترات در ادرار یافت می شود.
- بررسی آنزیم.

تشخیص افتراقی:

- نقص منفرد آنزیم کربوکسیلاز.
- کمبود ثانویه بیوتین در درمان با والپروات یا در اثر استریل شدن روده یا مصرف زیاد سفیده تخم مرغ خام.

**درمان:** شامل مصرف روزانه ۲۰-۱۰ میلی گرم بیوتین (حداکثر تا ۱۰۰-۶۰ میلی گرم) بدون محدودیت پروتئین می باشد. در بیمارانی که کمتر پاسخ می دهند، محدودیت متوسط پروتئین تجمع متابولیتها را کاهش می دهد. جنینهای مبتلا با تجویز روزانه ۱۰ میلی گرم بیوتین به مادر حامله درمان می شوند.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتهای کشت شده و در نمونه پرزهای کوریونی، اندازه گیری اسید متیل سیتریک و اسید ۳ هیدروکسی ایزووالریک در مایع آمنیوتیک.

**نکته:** در بیماران مبتلا به اسیدوز لاکتیک، بررسی اسیدهای آلی ادرار بایستی مد نظر باشد. اگر این آزمایشات بطور اورژانس در دسترس نیست، بایستی نمونه ادرار بیمار نگهداری شده و درمان با بیوتین شروع شود.

**Biotinidase disorder:**
**۲-۶- نقص بیوتینیداز:**
**علائم بالینی:**

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی، شیرخوارگی یا کودکی: اغلب موارد پس از ۶ ماهگی با علائم پوستی یا تشنج بروز می‌کنند. ضایعات پوستی معمولاً پراکنده بوده اما ممکن است تمامی پوست دچار قرمزی و پوسته ریزی باشد. این ضایعات با بروز ترکهای اطراف منافذ بدن همراه است و ممکن است التهاب شدید پلکها و ملتحمه یا قرنیه و ملتحمه نیز دیده شود. زخم قرنیه، التهاب اطراف دهان، التهاب زبان و التهاب پوست اطراف پیرینه از جمله درماتیت قرمز رنگ در اطراف چشمها و دهان همراه با ترک گوشه لبها می‌تواند مشاهده شود. ممکن است درماتیت از نوع سبورئیک نیز وجود داشته باشد. اغلب کاندیدیازیس پوستی مخاطی و نقص ایمنی لنفوسیت‌های B و T وجود دارد. نداشتن موها معمولاً کامل نیست و ممکن است فقط بصورت کم بودن موهای سر، ابرو یا مژه یا ریزش موها بطور مادرزادی یا دردوره شیرخوارگی رخ دهد. حملات راجعه اسیدوز، کتوز و ارگانیک اسیدوری نیز رخ می‌دهد که با کاهش درجه حرارت، کاهش شدید تونوس عضلانی، عدم رفلکسهای تاندونی و اغماء تظاهر می‌کند. حملات اسیدوز در زمان عفونت حاد ممکن است بروز کند. علائم عصبی از تظاهرات عمده بیماری بوده و شامل عدم تعادل است که ممکن است مانع راه رفتن شود یا متناوب باشد. سایر علائم شامل بروز ترمور با فعالیت اندام، در ۷۰٪ موارد تشنج که ممکن است تنها تظاهر بیماری بوده و فراوان، متناوب یا همراه تب، معمولاً فراگیر یا میوکلونیک باشد، اسپاسم شیرخوارگی، تاخیر تکامل، کاهش تونوس عضلانی در ۵۰٪ موارد، دم صدادار یا تنفس سخت و آپنه، کاندیدیاز پوستی مخاطی مزمن، پسرقت روانی حرکتی، علائم عصبی بولبر، ضعف اسپاستیک همه اندامها و افزایش رفلکسهای تاندونی است. در تعدادی از بیماران اختلالات عصبی سندرم لای ممکن است دیده شود. از علائم دیررس این دوره بروز اختلال عصبی حسی در

اعصاب بینایی و شنوایی است که ممکن است منجر به نزدیک بینی شدید و ناشنوایی شود.

**دوران کودکی و نوجوانی:** ضعف اسپاستیک اندامهای تحتانی، آتروفی پیشرونده عصب بینایی و از دست دادن حاد بینایی در طی ابتلا به بیماری حاد عفونی. **نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم بیوتینیداز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۶۰ هزار تولد زنده.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید ۳ متیل کروتونیل گلیسین، اسید ۳ هیدروکسی ایزووالریک، اسید ۳ هیدروکسی پروپیونیک و متیل سترات.
- خون: افزایش اسید لاکتیک.
- مایع مغزی نخاعی: لاکتات، پیرووات و ۳ هیدروکسی ایزووالرات بالا.
- در طی حمله حاد بیماری دردوره شیرخوارگی: افزایش آمونیاک خون.
- بررسی آنزیم: در سرم.

**تشخیص افتراقی:**

- ضایعات پوستی و ضایعات اطراف منافذ بدن در آکرودرماتیت انتروپاتیکا.
- دیسپلازی اکتودرمی.
- نقص ایمنی و اشکال در عملکرد سلولهای B و T یا نقص شدید ایمنی توام<sup>۱</sup>.

**درمان:** با مصرف ۱۰ میلی گرم بیوتین روزانه علائم پوستی، ضعف اسپاستیک همه اندامها و موهای ریخته شده در شیرخوارگی بهبود می یابد. در نوجوانی پس از ماهها درمان با بیوتین، بهبود علائم اکستراپیرامیدال و حدت بینایی مشاهده شده است. نقص ایمنی نیز بدرمان پاسخ می دهد. در یک بیمار رفع ضایعات پوستی و آلپوسی بدنبال تجویز اسیدهای چرب غیر اشباع رخ داده است، چون احتمالاً استیل کوآ کربوکسیلاز در تولید اسید فولیک مورد نیاز بوده و در این نقص نیز درگیر میشود.

<sup>۱</sup> Severe combined immune deficiency

**عوارض:** صدمه عصب بینایی و شنوایی با درمان قابل برگشت نمی باشد.  
**تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

**نکته یک:** در هر بیماری که تشنج بدون توضیح دارد، آنزیم بیوتینیداز بایستی بررسی شود.

**نکته دو:** در تشخیص افتراقی آکرودرماتیت انتروپاتیکا و دیسپلازی اکتودرمی، نقص آنزیم بیوتینیداز مد نظر باشد.

**نکته سه:** در هر بیمار مبتلا به اسیدمی لاکتیک بدون توضیح، آنزیم بیوتینیداز بایستی بررسی شود.

### **بخش ۷- نقائص متابولیسم فنیل آلانین و تیروزین:**

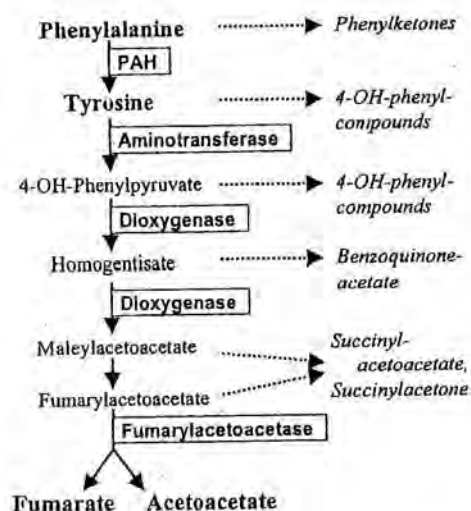
#### **Disorders of Phenylalanine & Tyrosine metabolism:**

**بیوشیمی:** متابولیسم فنیل آلانین و تیروزین در سیتوزول انجام می شود. کمبود آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز یا کوفاکتور تتراهیدرو بیوپترین باعث تجمع فنیل آلانین در بدن میشود که در اثر ترانس آمیناسیون به فنیل پیرووات تبدیل می شود. سپس باز شدن حلقه فنلی توسط از دست دادن اکسیژن توسط هموزانتزیت امکان پذیر می گردد. در مراحل بعدی متابولیسم، کمبود آنزیم فوماریل استواستاز باعث تجمع فوماریل استواستات، سوکسینیل استواستات و سوکسینیل استون می شود. (شکل شماره ۵) این مواد بسیار سمی بوده و باعث مهار چندین آنزیم از جمله ۴ هیدروکسی فنیل پیرووات دی اکسیژناز و پورفوبیلینوژن سنتاز می شوند و سرطانزا هستند (با افزودن الکیل به اسید دز اکسی ریبو نوکلئیک).

## ۱-۷- فنیل کتونوری: PhenylKetonUria (PKU):

این بیماری یکی از اولین اختلالات عصبی متابولیک است که توسط فولینگ در سال ۱۹۳۴ توصیف شده است و نخستین خطای ارثی متابولیسم است که بطور موفق درمان گردیده است (با معرفی رژیم غذایی توسط بیکل در سال ۱۹۵۳). علاوه بر این برای نخستین بار در سال ۱۹۶۳ این بیماری به عنوان الگویی جهت معرفی امتحانات غربالگری در جمعیت نوزادان مورد استفاده قرار گرفته است (توسط گاتری در نمونه خون خشک شده نوزاد)

شکل شماره ۵. نقائص متابولیسم فنیل آلانین و تیروزین



PAH: فنیل آلانین هیدروکسیلاز

علائم بالینی:

علائم بالینی بیماری در صورت عدم درمان ظاهر می شوند و شامل صدمه شدید مغزی با عقب ماندگی ذهنی، تشنج، و اسپاستیسیتی می باشند.

در زمان تولد: نوزاد طبیعی است.

در دوره نوزادی: استفراغ مکرر، تحریک پذیری، بشورات اگزما توئید، بوی غیر معمول (شبیه بوی موش یا گرگ)، موی بور، رنگ روشن پوست، چشم آبی رنگ، خارش بدون وجود ضایعات پوستی ظاهر می شوند.

در دوره شیر خوارگی: ۱/۳ مبتلایان علائم فلج مغزی به صورت افزایش تونوس عضلانی، افزایش رفلکسهای تاندونی و اسپاستیسیتی دارند. در ۱/۳ دیگر فقط علائم عصبی خفیف نظیر بابنسکی مثبت یک طرفه یا افزایش رفلکسهای تاندونی دیده می شود و ۱/۳ باقیمانده عقب ماندگی ذهنی، اختلالات رفتاری به صورت حرکات بدون هدف یا حرکات گهواره ای ریتم دار<sup>۱</sup>، بیش فعالی، ترمور، آتتوز، کوتاهی قد، سر کوچک و بیماریهای مادرزادی قلب دارند. در ۱/۴ بیماران تشنج رخ می دهد و گاهی ناهنجاریهای خفیف فیزیکی مانند کف پای صاف، بهم چسبیدگی انگشتان، چین اپی کانتوس در پلکها و فاصله زیاد بین دندانهای پیشین در بیماران دیده می شود.

### انواع بیماری:

- فنیل کتونوری کلاسیک: نیاز به رژیم غذایی ویژه دارد که بر حسب شدت بیماری متفاوت می باشد.
  - افزایش خفیف فنیل آلانین خون: در این وضعیت میزان فنیل آلانین خون کمتر از ۴۰۰ میکرومول در لیتر (۶/۶ میلی گرم درصد) است و نیاز به رژیم درمانی ندارد.
  - فنیل کتونوری حساس به ۴ هیدروکسی بیوپترین: در بسیاری از بیماران مبتلا به نوع خفیف فنیل کتونوری سطوح فنیل آلانین خون بدنال تجویز تترا هیدروبیوپترین از طریق افزایش فعالیت باقیمانده آنزیمی، کاهش می یابد.
  - نقص آنزیمی: نقص در آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز کبدی.
- توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

---

<sup>۱</sup> Rhythmic cradle-like movements



**میزان بروز:** بطور متوسط یک مورد به ازای هر ۸۰۰۰ تولد زنده و در برخی از مناطق اروپا مثل ایرلند تا یک مورد به ازای هر ۴۴۰۰ تولد زنده می باشد. میزان ناقل نقص آنزیمی در جمعیت یک مورد به ازای هر ۵۰ نفر برآورد شده است.

#### روش تشخیص:

- آزمون غربالگری نوزادی: این آزمون در نمونه خون خشک شده بر روی کارت کاغذ صافی با آزمون گاتری یا با تعیین کمی میزان فنیل آلانین خون توسط اسپکتروسکوپی پیاپی جرم انجام می گردد. این آزمونها در زمان ترخیص نوزاد از بیمارستان و پس از شروع تغذیه با شیر که حاوی پروتئین می باشد صورت می گیرند. آزمون غربالگری مثبت معمولا تکرار شده و در صورت مثبت بودن مجدد، بررسی کمی غلظت فنیل آلانین و تیروزین در خون انجام میشود تا تیروزینمی گذرای نوزادی که علت شایع مثبت شدن کاذب آزمون غربالگری است رد شود.
- نتایج بررسی اسیدهای آمینه پلاسما: فنیل آلانین بالا، تیروزین طبیعی یا پائین.
- آزمون ادرار: آزمون کلراید فریک مثبت. در این آزمون رنگ ادرار با افزودن کلراید فریک ۱۰٪، بعلت وجود اسید فنیل پیروویک به رنگ سبز تیره می شود.

#### تشخیص افتراقی: کمبود کوفاکتور تترا هیدروبیوپترین.

**درمان:** شامل رژیم غذایی با محدودیت فنیل آلانین، تجویز سایر اسیدهای آمینه ضروری و عناصر کمیاب است. حتی پس از ۶ سالگی نیز مقداری محدودیت مصرف فنیل آلانین بایستی برای تمام عمر ادامه یابد، بطوریکه سطح فنیل آلانین پلاسما همیشه کمتر از ۹۰۰ میکرومول در لیتر باقی بماند. در زنان ضروری است که درمان با رژیم حتی قبل از حاملگی هم ادامه یابد. با این وجود ممکن است عقب ماندگی ذهنی، کوچکی سر و بیماری مادرزادی قلبی در نوزادان مادران مبتلا رخ دهد. هم اکنون تجویز تترا هیدروبیوپترین در فنیل کتونوری خفیف به عنوان یک طریقه بالقوه درمان تحت بررسی می باشد.

#### هدف درمان:

- در ۱-۱۰ سالگی: فنیل آلانین پلاسما ۰.۷-۴ میلی گرم در صد.
- در ۱۱-۱۶ سالگی: فنیل آلانین پلاسما ۰.۷-۱۵ میلی گرم در صد.

- پس از ۱۶ سالگی: فنیل آلانین پلاسما کمتر از ۲۰ میلی گرم در صد.
  - در طی حاملگی: فنیل آلانین پلاسما ۶-۲ میلی گرم در صد.
- پیش آگهی:** با شروع فوری درمان موثر، هوش و تکامل طبیعی خواهد بود، اما بروز اختلالات رفتاری مثل بیش‌فعالی، اضطراب و حرکات کلیشه‌ای بدون هدف و مکرر شایع می‌باشد.

#### روش پیگیری:

- در سال اول زندگی: هر ۱-۲ هفته بررسی آزمایشگاهی و هر سه ماه معاینه بالینی صورت گیرد.
- در ۱۰-۲ سالگی: هر ۲-۴ هفته بررسی آزمایشگاهی و هر سه تا شش ماه معاینه بالینی صورت گیرد.
- در ۱۱-۱۶ سالگی: هر ۴ هفته بررسی آزمایشگاهی و هر شش ماه معاینه بالینی صورت گیرد.
- پس از ۱۶ سالگی: هر ۲-۳ ماه بررسی آزمایشگاهی و هر شش تا دوازده ماه معاینه بالینی صورت گیرد.

#### آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

**فنیل کتونوری مادر:** نقص در زن حامله مبتلا به فنیل کتونوری است که در آن فنیل آلانین پلاسما مادر بیش از ۶.۵ میلی گرم در صد یا ۳۶۰ میکرومول در لیتر می‌باشد. در این موارد درمان شدید رژیم بایستی قبل از حاملگی شروع شده و در طی حاملگی نیز ادامه یابد.

## ۲-۷- هیپرفنیل آلانینمی و نقص متابولیسم تترا هیدرو بیوپترین: Hyperphenylalaninemia & Disorders of tetrahydrobiopterine metabolism:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: نوزاد در زمان تولد طبیعی بنظر می رسد، اما در آزمون غربالگری فنیل آلانین خون بالا است. کاهش خفیف یا افزایش تونوس عضلانی و اختلال رشد دیده می شود.

دوره شیرخوارگی: در ۲-۳ ماهگی کاهش فعالیت یا از دست دادن کنترل سر، تشنج که منجر به افزایش تونوس عضلانی، رژیدیتی و آهسته شدن حرکات می شود، افزایش رفلکسهای تاندونی، بروز کلونوس و بابنسکی مثبت دیده می شود. عدم توانایی نگه داشتن بزاق، تغذیه مشکل و اشکال در بلع، خواب آلودگی یا تحریک پذیری، حرکات دیستونی، لرزش، سر کوچک، بدتر شدن پیش رونده ضریب هوشی و حملات افزایش درجه حرارت بدن نیز رخ می دهد.

نقص آنزیمی: نقص آنزیمی در تولید تترا هیدرو بیوپترین کوفاکتور فنیل آلانین هیدروکسیلاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بطور متوسط یک مورد در هر یک میلیون تولد زنده است. در ایتالیا ۱۰٪، در ترکیه ۱۵٪ و در عربستان سعودی ۶۸٪ بیماران مبتلا به فنیل کتونوری دچار این نقص هستند.

روش تشخیص:

- در پلاسما: فنیل آلانین طبیعی یا بالا.
- در مایع مغزی نخاعی: پترینها غیرطبیعی.
- در ادرار: پترینها غیر طبیعی.
- در نمونه خون خشک شده: بررسی آنزیم دی هیدرو پتریدین ردوکتاز.
- در فیبروبلاستها: بررسی انواع آنزیمهای این راه متابولیک.

**درمان:** افزایش فنیل آلانین خون در موارد کمبود خفیف ۶ پیرووینیل تترا هیدروپترین سنتاز و یا پترین کاربینولامین دهیدروژناز فقط با تجویز تترا هیدرو بیوپترین امکان پذیر می باشد. در کمبود دی هیدرو پتریدین ردوکتاز، اسید فولینیک و رژیم با محدودیت فنیل آلانین لازم است.

**عوارض:** بدون درمان صدمه غیر قابل برگشت و پیشرونده مغزی رخ می دهد. حتی با وجود درمان صدمه مغزی قابل توجه در بسیاری از بیماران مشاهده می شود.  
**آزمون تشخیص قبل از تولد:** شامل ارزیابی پترینها در مایع آمنیوتیک و در نقص دی هیدروپتریدین ردوکتاز بررسی آنزیم در آمنیوسیتها می باشد.

**نکته:** چون در برخی از بیماران ممکن است سطوح اولیه فنیل آلانین طبیعی باشد، توصیه می شود که در تمام شیرخوارانی که بیماری عصبی بدون توضیح دارند، ارزیابی از نظر این نقص صورت گیرد.

### ۳-۷- تیروزینمی نوع یک (نوع کبدی کلیوی):

#### Tyrosinemia type I (Hepatorenal form):

##### علائم بالینی:

**شکل حاد در نوزاد یا شیرخوار:** علائم آن شامل بوی ویژه مثل کلم پخته، استفراغ، کاهش گلوکز خون، بزرگی کبد، نارسایی شدید کبد، وضعیت هیپر اکستانسیون شدید سر و تنه، آسیب توبولی کلیه به صورت سندرم فانکونی، خونریزی، سپتی سمی و مرگ است.

**شکل مزمن:** علائم آن شامل هوش طبیعی، عقب ماندگی رشد، بزرگی کبد، سیروز، نرمی استخوان، هماتوم، آسیب توبولی کلیه، آسیب اعصاب محیطی به صورت درد و گزگز و مورمور، ضعف عضلانی که ممکن است به سمت فلج برود، علائم سیستمیک سیستم عصبی خودکار نظیر پرفشاری خون، بالا رفتن ضربان قلب و ایلئوس، پادرد، بزرگی طحال، واریس مری و خونریزی از آن، در ۱/۲ موارد بزرگی

کلیه ها، هیپرتروفی جزایر لوزالمعده که بدون علامت است، حملات عصبی ناشی از پورفیرینها و در برخی از بیماران تشنج و یا رفتارهای خود تخریب می باشد. **نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم فوماریل استو استات هیدروکسیلاز. **توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** در اسکاندیناوی یک مورد در هر صد هزار تولد زنده و در شمال شرقی ایالت کبک کانادا ۱.۴۶ مورد در هر هزار تولد زنده در کانادایی های با اجداد فرانسوی است.

### روش تشخیص:

- در بررسی اسیدهای آلی ادرار، سوکسینیل استون بالا تشخیصی است که گاهی می تواند طبیعی باشد. مشتقات ۴ هیدروکسی فنیل این ماده هم بالاست.
- اسیدهای آمینه پلاسما: افزایش یا طبیعی بودن تیروزین، افزایش متیونین.
- پورفیرینهای ادرار: افزایش اسید دلتا آمینو لولینیک .
- آلفا فتوپروتئین سرم: طبیعی یا بالا.
- آزمون های کبدی: غیر طبیعی.
- سایر آزمونها: کاهش گلوکز خون، زمان پروترومبین و زمان نسبی ترومبوپلاستین غیر طبیعی، آمینواسیدوری جنرالیزه.

**درمان:** نیتیسیتون<sup>۱</sup> که ۲ نیترو ۴ تری فلورومتیل بنزوئیل ۳-۱ سیکلو هگزان دیول می باشد، به میزان ۱-۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار دو بار روزانه بایستی تجویز شود. این ماده مهار کننده ۴ هیدروکسی فنیل پیرووات دی اکسیژناز بوده و باعث توقف تجمع متابولیت های سمی و بالا رفتن تیروزین می شود. رژیم غذایی با محدودیت فنیل آلانین و تیروزین نیز لازم است. در موارد بروز نارسایی کبد و یا کارسینوم سلول کبدی پیوند کبد ضروری می باشد. **عوارض:** شامل کارسینوم سلول کبدی (جهت تشخیص نیاز به بررسی آلفا فتوپروتئین دارد) و نارسایی کلیه است.

<sup>۱</sup> NTBC ( Nitisitone)

پیش آگهی: پیش آگهی با تجویز نیتیسیتون خوب است.  
 آزمون تشخیص قبل از تولد: با بررسی آنزیم در آمینوسیت‌های کشت شده یا مواد حاصل از نمونه گیری از پرزهای کوریونی و یا اندازه گیری غلظت سوکسینیل استون در مایع آمنیوتیک صورت می گیرد.

#### ۴-۷- تیروزینمی نوع II (نوع چشمی پوستی): Tyrosinemia type II (Oculocutaneous form):

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی، شیرخوارگی و یا بزرگسالی: تظاهرات چشمی شامل: اشک ریزش، ترس از نور، درد چشمها یا سابقه قرمزی آنها، خراش، زخم و یا پلاک در قرنیه و کدورت قرنیه است. تظاهرات پوستی شامل: کراتوزهای دردناک در نواحی تحت فشار کف دست و پاها، نزدیک نوک انگشتان و در زیر ناخنها بصورت پاپول یا پلاک با حاشیه نامنظم ولی مشخص است که توخالی و یا زخمی شده و بدون خارش اما دردناک هستند و به نواحی هیپرکراتوتیک کروت دار تبدیل می شوند. بروز تعریق زیاد همراه با تاول ممکن است نشانه شروع این ضایعات باشد. پلاکهای خاکستری هیپرکراتوتیک بر روی زانو، آرنج، قوزک پا یا زبان، بیش فعالی، تکامل غیر طبیعی تکلم، ناتوانی یادگیری یا رفتار خود آسیب و در ۱/۲ موارد عقب ماندگی ذهنی خفیف رخ می دهد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم تیروزین آمینو ترانسفراز (در سیتوزول).

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: این نقص در ایتالیا شایع است.

### روش تشخیص:

- در بررسی اسیدهای آلی ادرار: ۴ هیدروکسی فنیل پیرووات، لاکتات و استات بالاست.
- اسیدهای آمینه پلاسما: افزایش شدید تیروزین.
- آمینواسیدهای ادرار: افزایش تیروزین.
- آمینواسیدهای مایع مغزی نخاعی: افزایش تیروزین.

**درمان:** شامل رژیم غذایی با محدودیت تیروزین و فنیل آلانین است. در زنان مبتلا کنترل رژیم در طی حاملگی ضروری می باشد، زیرا عقب ماندگی ذهنی، کوچکی چشم و تشنج در کودکان مادران درمان نشده گزارش گردیده است.  
**عوارض:** بصورت بروز عقب ماندگی ذهنی علیرغم درمان تظاهر می کند.  
**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

**نکته:** در هر کودکی که دچار التهاب قرنیه می شود، غلظت تیروزین خون بایستی اندازه گیری شود.

### Alkaptonuria: ۷-۵- آلکاپتونوری:

در این بیماری ادرار در اثر ماندن در معرض هوا (تماس با اکسیژن) تیره رنگ می گردد. افزودن قلیا به ادرار باعث می شود رنگدانه غیر طبیعی در این بیماری سریعتر ظاهر شود.

### علائم بالینی:

**در دوره نوزادی و شیرخوارگی:** پوشکهای پارچه ای شیرخوار که با صابون یا دترژانهای قلیایی شسته شده اند، در اثر خیس شدن با ادرار سیاه یا قهوه ای شده و در پوشکهای یکبار مصرف تغییر رنگ مایل به قرمز ایجاد می شود.

**در دوره بزرگسالی:** پیگمانتاسیون منقوط صلبیه، غضروف گوش (برنگ خاکستری، آبی یا سیاه) و بافت فیبرو و غضروف، مخاط دهان، ناخن‌ها، پوست گونه‌ها، پیشانی، زیر بغل و نواحی تناسلی مشاهده می‌شود. عرق ممکن است تیره رنگ بوده و سرومن گوش برنگ قهوه‌ای یا سیاه باشد. به محضی که بافتها در جریان جراحی با هوا مواجهه می‌یابند، رنگدانه غیر طبیعی بسرعت تشکیل می‌شود.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم اسید هموژانتزیک اکسیداز در کبد و کلیه.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نامشخص.

**روش تشخیص:**

- آزمون ادرار: برای مواد احیاء کننده مثبت است.
- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید هموژانتزیک.
- ادرار: با ماندن در معرض هوا (اکسیداسیون) و یا افزودن قلیا (الکالیزاسیون) تیره می‌شود.
- آزمون کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا در پلاسما: وجود اسید هموژانتزیک.
- در رادیوگرافی ستون فقرات: ظاهر بامبو شکل مهره‌ها تشخیص آرتریت اوکرونوتیک است. استئوفیت و کلسی فیکاسیون کمی هم در لیگامانهای بین مهره‌ای دیده می‌شود.
- خون: افزایش زمان سدیمانتاسیون.

**درمان:** شامل محدودیت مصرف فنیل آلانین و تیروزین است. علاوه بر این درمان با نیتیسیتون که مهارکننده آنزیم قبل از مرحله تولید اسید هموژانتزیک است نیز موثر می‌باشد.

**عوارض:** شامل بروز زودرس آرتریت اوکرونوتیک در مفاصل لگن و زانو، درد پشت، محدودیت حرکت و انگیلوز مفاصل که در مردان زودرس تر و شدیدتر است می‌باشد. پارگی تاندونها و یا عضلات، ضخامت تاندون آشیل، جمع شدن مایع در مفاصل، تشکیل سنگ در سیستم ادراری و پروستات، بروز بالای بیماری قلبی از



۱۹۰----- فصل ۶: مسیرهای متابولیک و نقائص آنها

---

جمله اتساع آئورت یا کلسی فیکاسیون دریچه های آئورت و میترال و سکتة قلبی هم روی می دهد.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۷-۶- سایر نقائص متابولیسم تیروزین:

#### Other tyrosine metabolism defects:

#### ۷-۶-۱ تیروزینمی نوع سه: Tyrosinemia Type III:

علائم بالینی: نامعلوم است و ضایعات پوستی ندارد.  
نقص آنزیمی: نقص در آنزیم ۴ هیدروکسی فنیل پیرووات دی اکسیژناز.  
درمان: شامل رژیم غذایی با محدودیت فنیل آلانین و تیروزین می باشد.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۷-۶-۲ هاوکینسینوری: Hawkinsinuria:

علائم بالینی: مشکوک و شامل اختلال رشد و اسیدوز است.  
نقص آنزیمی: کمبود آنزیمی ناشناخته است.  
توارث ژنتیکی: اتوزوم غالب.  
روش تشخیص:  
• ادرار: هاوکینسین بالا.  
• پلاسما: تیروزین بالا.  
درمان: شامل رژیم غذایی با محدودیت فنیل آلانین و تیروزین است.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

**Albinism:**
**۳-۶-۷- آلبینیسم:**
**علائم بالینی:**

**الف- نوع تیروزیناز منفی:** در این نوع عدم کامل وجود رنگدانه در پوست، مو و چشمها از زمان تولد تظاهر میکند. مو برنگ سفید برفی یا سفید شیری بوده و رنگ پوست هاله صورتی یا مایل به قرمز دارد. عنبیه آبی یا خاکستری است و مردمکها در همه سنین رفلکس قرمز دارند. نیستاگموس شدید، ترس از نور، استرابیسم و بروز لوچی در نور متوسط شایع می باشد. با بالا رفتن سن، کاهش حدت بینایی شدیدتر می شود. در فرم آمیش<sup>۱</sup>، در عنبیه مقدار کمی رنگدانه در دهه اول زندگی ظاهر می شود. افراد مبتلا در زمان تولد کاملاً بدون رنگدانه هستند، اما در طی چندین سال اول زندگی پوستشان رنگ نسبتاً طبیعی یافته و موهایشان زرد رنگ و یا بور می شود. اگر چه عنبیه در شیرخوارگی آبی رنگ است، اما ممکن است رنگدانه برنزه و یا با افزایش سن کک مک در آن ظاهر شود. وجود تظاهرات چشمی نظیر نیستاگموس، کاهش حدت بینایی، کم بودن رنگدانه در شبکیه و رفلکس قرمز در بزرگسالی پایدار باقی می ماند. فرم دیگری از این نوع آلبینیسم، نوع حساس به حرارت است که تظاهرات آن در زمان تولد مانند نوع معمول است، اما تا زمان بلوغ الگویی از رنگدانه توسعه می یابد که با درجه حرارت در ارتباط می باشد. رنگ مو در بازوها قرمز- قهوه ای روشن و در پاها قهوه ای تیره تر است، ولی رنگ موی سرو زیر بغل سفید می ماند، یعنی رنگدانه در نواحی سردتر اندامهای بدن توسعه می یابد. در این نوع، پوست در مقابل نور برنزه نمی شود.

**ب- نوع تیروزیناز مثبت:** در افراد مبتلا به این نوع در زمان تولد مو و عنبیه مقداری رنگدانه دارند که با افزایش سن به رنگ زرد و یا حتی قرمز تغییر می یابد. رنگ پوست سفید یا کرم است. در سفید پوستها ممکن است رنگ پوست صورتی باشد، اما در مقابل نور برنزه نمی شود. رنگ عنبیه بطور زودرس آبی- خاکستری است که بمرور زمان رنگدانه قهوه ای در آن افزایش می یابد. در این بیماران شدت نیستاگموس و ترس از نور کمتر از بیماران تیروزیناز منفی می باشد. استرابیسم،

<sup>۱</sup> Amish

اسکوتوم مرکزی و عدم تشکیل نسبی عنبیه نیز ممکن است مشاهده گردد. در فرم آلبینوهای گزانتوز، رنگ مو قرمز و رنگ پوست قهوه ای مایل به قرمز است، عنبیه برنگ میشی یا قهوه ای است و بسیاری از این افراد نیستاگموس، استرابیسم یا هیپوپلازی فووی چشم ندارند. در آلبینیسم چشمی، نقص تشکیل رنگدانه محدود به چشمها بوده و بر روی پوست یا مو اثر نمی کند. عنبیه برنگ آبی روشن است که ممکن است با گذشت زمان رنگدانه دار شود. به مرور زمان ممکن است نیستاگموس بهتر شود، اما معمولاً ترس از نور شدید بوده و حدت بینایی کاهش می یابد.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم تیروزیناز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب. فرم چشمی ممکن است اتوزوم غالب، مغلوب یا وابسته به جنس باشد.

**میزان بروز:** نوع تیروزیناز منفی در سفید پوستان یک مورد در هر سی و نه هزار و در سیاه پوستان امریکا یک مورد در هر بیست و هشت هزار تولد زنده رخ می دهد.

**روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم تیروزیناز در پیاز مو.
- گرفتن سابقه در مورد رنگ پوست و معاینه پوست و چشم.

**درمان:** اجتناب از نور خورشید با استفاده از کلاه، لباسهای آستین بلند و شلوار و استفاده از کرمهای ضد آفتاب بعلت خطر توسعه سرطان پوست از جمله ملانوم بدخیم مهم می باشند. استفاده از عینکهای دودی برای ترس از نور، انجام عمل جراحی زیبایی برای استرابیسم و استفاده از عینکهای طبی برای کاهش حدت بینایی لازم است.

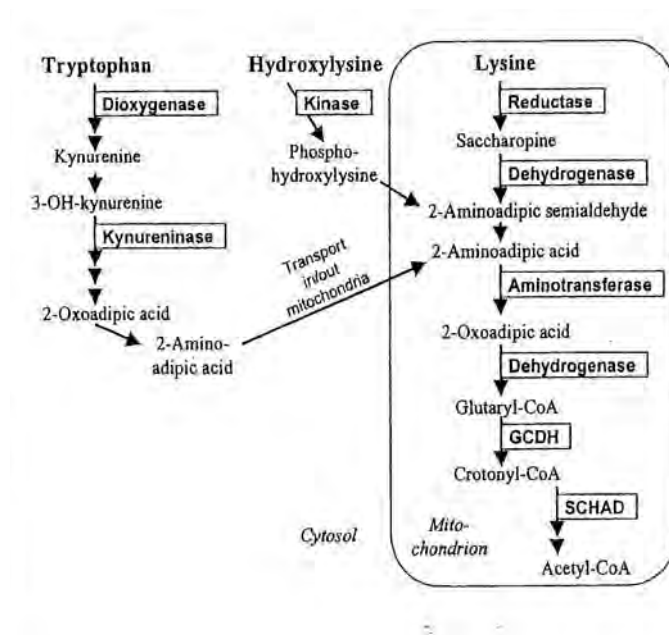
**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

## بخش ۸ - نقائص متابولیسم لیزین و تریپتوفان:

## Disorders of Lysine &amp; Tryptophan Metabolism:

بیوشیمی: لیزین بطور کامل در میتوکندری تجزیه می شود. انتقال اولیه گروه آمینو انتهایی آن به ۲ اوكسو گلو تارات ( که مولد گلو تارات است) شامل مصرف دو آنزیم و ساکاروپین واسطه ای می باشد. ۲ آمینو آدیپیک سمی آلدئید حاصله با از دست دادن هیدروژن به اسید ۲ آمینو آدیپیک تبدیل می شود. تریپتوفان از طریق یک کمپلکس سیتوزولی به کینورنن و سپس به اسید ۲ اوكسو آدیپیک تجزیه می گردد که آخری به اسید ۲ آمینو آدیپیک تبدیل شده و بداخل میتوکندری انتقال می یابد. اسید ۲ آمینو آدیپیک به اسید ۲ اوكسو آدیپیک تبدیل شده و سپس طی دو مرحله از دست دادن اکسیداتیو کربوکسیل به گلو تاریل کوآ و کرو تونیل کوآ تبدیل می گردد. (شکل شماره ۶)

## شکل شماره ۶: متابولیسم لیزین و تریپتوفان



GCDH: گلو تاریل کوآ دهیدروژناز. SCHAD : هیدروکسی آسپیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه.

### ۱-۸- تریپتوفانمی (تریپتوفانوری): (trip tophanemia (Tryptophanuria):

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: حساسیت به نور، عدم تعادل، عقب ماندگی ذهنی و حرکتی.

دوره کودکی: حساسیت به نور، عدم تعادل، عقب ماندگی ذهنی و حرکتی، اشکال در تکلم، اسپاستیسیته، کوتاهی قد.

دوره بزرگسالی: عقب ماندگی ذهنی، اشکال بینایی و شنوایی.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم تریپتوفان دی اکسیژناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۱۰ هزار تولد زنده.

روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: تریپتوفان بالا.
- اسیدهای آمینه ادرار: تریپتوفان بالا.
- ادرار: ایندولوری.
- خون: کینورنین طبیعی یا پائین.

درمان: شامل تجویز ۳۰۰-۵۰ میلی گرم نیکوتینامید روزانه در دو دوز منقسم می

باشد، زیرا علائم ناشی از کمبود نیکوتینامید است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۲-۸- هیپر لیزینمی نوع یک و دو: Hyperlysinemia Type I & II:

### علائم بالینی:

در نیمی از موارد بدون علامت است.

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی، کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: عدم تعادل، عقب ماندگی ذهنی و حرکتی، تشنج، کاهش تونوس عضلانی، اسپاستیسیتی و افزایش رفلکسهای تاندونی، کوتاهی قد، نیمه دررفتگی عدسی چشم، شلی لیگامانها و کروی شدن عدسی چشم.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم ۲ آمینو آدیپیک سمی آلدئید سنتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلازما: لیزین بالا.
- اسیدهای آمینه ادرار: لیزین بالا، الگوی سیستینوری، ساکارولیین طبیعی یا بالا.

درمان: محدودیت لیزین بر روی بیماری اثری نداشته است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۳-۸- هیدروکسی کینورینوری: Hydroxykynureninuria:

### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: التهاب دهان و لثه، اسهال، التهاب روده، بزرگی کبد و طحال و کم خونی همولیتیک.

دوره شیرخوارگی: التهاب دهان و لثه.

دوره کودکی: عقب ماندگی ذهنی، التهاب دهان و لثه، کری هدایتی، سر درد و حساسیت به نور.

دوره نوجوانی: عقب ماندگی ذهنی.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم کینوریناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

- آزمون کلراید فریک ادرار: مثبت.
- ادرار: اسید گزانتورنیک، هیدروکسی کینورنن و اسید کینورنیک بالا.

درمان: تجویز روزانه ۳۰۰-۵۰ میلی گرم نیکوتینامید.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۴-۸ - ۲ آمینو آدیپیک اسیدوری یا ۲ اوکسو آدیپیک اسیدوری:

#### ۲ Amino adipic aciduria or ۲ Oxoadipic aciduria:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: کاهش تونوس عضلانی، تورم دست و پا.

دوره شیرخوارگی: عقب ماندگی روانی حرکتی، تشنج، کاهش تونوس عضلانی، اختلال رشد، تغییر شکل ظاهری، تورم دست و پا، ناهنجاری قلبی و نقص در لنفوسیت‌های B.

دوران کودکی و نوجوانی: عقب ماندگی روانی حرکتی.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم ۲ آمینو آدیپیک آمینو ترانسفراز، یا ۲ اوکسو ادیپات دهیدروژناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: آمینو آدیپات و اوکسو آدیپات بالا.
- ادرار: آمینو آدیپات و اوکسو آدیپات بالا.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۵-۸- هیدروکسی لیزینوری: Hydroxylysinuria:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی، شیرخوارگی، کودکی و نوجوانی: عقب ماندگی ذهنی، تشنج،

میوکلونوس، بیش فعالی و اشکال تکلم.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم هیدروکسی لیزین کیناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: هیدروکسی لیزین آزاد بالا.
- اسیدهای آمینه ادرار: هیدروکسی لیزین آزاد بالا، هیدروکسی لیزین کل طبیعی.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.



## بخش ۹- نقائص متابولیسم اسیدهای آمینه حاوی سولفور و انتقال گروه متیل در

### سیتوزول:

#### Disorders of sulphur aminoacids & Transport of methyl group in cytosol:

**بیوشیمی:** سولفور آدنوزیل متیونین مهمترین گروه دهنده متیل در متابولیسم سلولی می باشد. متیله شدن مجدد هموسیستئین و متیونین اساسا توسط آنزیم متیونین سنتاز وابسته به متیل کوبالامین (ویتامین ب ۱۲) یا بتائین-هموسیستئین متیل ترانسفراز (بتائین دهنده گروه متیل است) انجام میگردد. متیل کوبالامین در چرخه فولات<sup>۱</sup> که شامل ۱۰-۵ متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز و سایر آنزیمهاست مجددا تولید می شود. شکسته شدن هموسیستئین به سیستئین<sup>۲</sup> توسط آنزیمهای وابسته به ویتامین ب ۶ یعنی سیستاتیونین بتا سنتاز و سیستاتیونین گاما لیاز صورت می گیرد. سیستئین از طریق سیستئین سولفینات (پیش ساز اسید آمینه تورین<sup>۳</sup> که جزیی از اسیدهای صفاوی است) به سولفیت شکسته می شود که خود توسط آنزیم سولفیت اکسیداز حاوی مولیدنیوم به سولفات اکسیده شده و در ادرار دفع می گردد. (شکل شماره ۷) متیونین و هموسیستئین در انتقال سیتوزولی که در طیفی از اعمال از جمله تولید کراتین، کولین، آدرنالین و متیله شدن اسید دز اکسی ریبونوکلئیک حیاتی است، نقش مرکزی ایفا می کنند. در اغلب موارد، نقائص انتقال گروه متیل در سیتوزول باعث بروز اختلالات شدید عصبی می شوند. همچنین علائم آن ممکن است بصورت عوارض عروقی ناشی از بالا بودن هموسیستئین تظاهر کند. هموسیستئین و سیستئین معمولا بصورت دی سولفیدهای هموسیستین و سیستین در فضای خارج سلولی یافت می شوند. افزایش خفیف هموسیستئین در پلاسما فوراً سانتریفوژ شده فقط از طریق بررسی با نوع ویژه ای از روش کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا یا سایر روشهای اختصاصی قابل شناسایی می باشد، اما سیستینوری کلاسیک ممکن است با آزمون نیترو پروساید مثبت (واکنش براند) در ادرار تشخیص

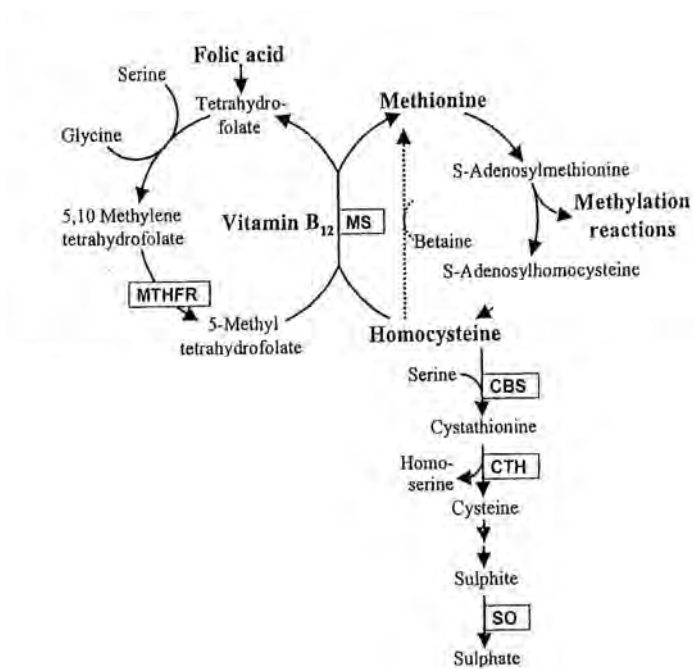
<sup>۱</sup> Folate cycle

<sup>۲</sup> Cystine

<sup>۳</sup> Taurine

داده شود. سیستینوز و سیستینوری در اثر نقائص انتقال لیزوزومی یا کلیوی ایجاد می شوند.

شکل شماره ۷: متابولیسم اسیدهای آمینه حاوی سولفور و انتقال گروه متیل در سیتوزول



MS : متیونین سنتاز. MTHFR : ۵، ۱۰ متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز. CBS :  
 سیستاتیونین بتا سنتاز. CTH : سیستاتیونین گاما-لیاز. SO : سولفیت اکسیداز.

## Homocystinuria:

## ۱-۹- هموسیستینوری:

### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: نوزاد معمولاً طبیعی است.

دوره شیرخوارگی: در این دوره مالفورماسیونهای اسکلتی بخصوص ژنوالگوم، والگوس در مچ پا و تقعر غیر طبیعی کف پا، انحراف پا به سمت داخل، بلند و باریک بودن احتمالی فرد و ظاهر مارفانوئید، نارسایی رشد جسمانی یا کوتاهی قد در برخی از بیماران، قفسه سینه قیفی شکل یا سینه کبوتری ممکن است مشاهده شود.

دوران کودکی و بزرگسالی: نابجا بودن عدسی چشم یا دررفتگی آن که معمولاً به سمت پائین بوده و با لرزش عنبیه<sup>۱</sup> مشخص می شود تا اواخر دهه اول زندگی ظاهر می شود. عوارض این علامت بصورت دررفتگی عدسی بداخل اتاق قدامی و گلوکوم با انسداد پاپیلری می باشد. نزدیک بینی، آتروفی عصب بینایی، آب مروارید و یا کنده شدن شبکیه سایر اختلالات چشمی هستند. رنگ عنبیه، پوست و موی بیمار ممکن است روشن تر از سایر اعضا خانواده باشد. پوست ممکن است مالار راش، رنگ پریدگی و قرمزی و لیویدورتیکولاریس نشان دهد که در قسمتهای انتهایی اندامها شایع است. این نواحی ممکن است در لمس کاملاً سرد بوده و سایر شواهد بی ثباتی عروقی را نیز نشان دهند. با وجودیکه عقب ماندگی ذهنی در بیماران شایع است، اما یافته ثابتی نیست و این موضوع احتمالاً نتیجه وجود یا عدم وجود بیماری ترومبوتیک یا عروقی در سیستم عصبی می باشد. در ۲۰٪ بیماران تشنج رخ می دهد. بسیاری از بیماران سکته مغزی یا فلج یک طرفه گذرا یا پایدار در اندامها دارند. در مواردی که بیماران با ضعف یکطرفه اندامها با یا بدون پاپیلادم مراجعه می کنند، شواهد انفارکتوس یافت شده است. تورتیکولی حمله ای و در تعداد کمی از موارد دیستونی نیز گزارش گردیده است. بیماری عروقی در این نقص شامل گرفتاری خود عروق و افزایش تمایل به انعقاد خون می باشد. سکته قلبی، انسداد

<sup>۱</sup> Iridodonesis

شرائین یا وریدهای محیطی، آمبولی ریه و در ۱/۳ از بیماران بیماری عروقی مغزی دیده می شود.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم سیستاتیونین سنتاز (کوفاکتور ویتامین ب ۶).

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** بطور متوسط یک مورد در هر ۳۰۰-۲۰۰ هزار تولد زنده. در ایرلند یک مورد در هر ۵۰ هزار، در دانمارک یک مورد در هر ۵۰۰ هزار و در ژاپن یک مورد در هر یک میلیون تولد زنده است.

### روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: افزایش متیونین، افزایش شدید هموسیستین (بیش از ۱۵۰ میکرومول در لیتر)، کاهش سیستین
- ادرار: افزایش هموسیستین، آزمون سیانید نیتروپروساید مثبت
- آزمون غربالگری نوزادی: بالا بودن غلظت متیونین خون

**درمان:** ۱۰۰-۵۰ میلی گرم پیریدوکسین روزانه (تا ۵۰۰ میلی گرم روزانه بی خطر است) و ۱۰ میلی گرم اسید فولیک روزانه. در بیمارانی که به این درمان پاسخ نمی دهند، رژیم غذایی حاوی بتائین ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه تجویز می شود (حداکثر سه بار و تا سه گرم روزانه). هیدروکسی کوبالامین خوراکی ( از ۵ سالگی یک میلی گرم روزانه) و ویتامین ث ۱۰۰ میلی گرم روزانه بایستی تجویز شود. مداخلات اورتوپدی برای مشکلات اسکلتی و استفاده از عینک یا مداخله جراحی جهت تصحیح مشکلات عدسی لازم است.

**هدف درمان:** حفظ سطح هموسیستین پلاسما در محدوده کمتر از ۳۰ میلی مول در لیتر است که البته تا ۶۰ میلی مول در لیتر هم رضایت بخش می باشد.

**عوارض:** در صورت عدم درمان بیماری، پوکی استخوان فراگیر در نیمی از بیماران تا پایان دهه دوم زندگی رخ می دهد که منجر به بروز شکستگی های ناشی از فشرده شدن شدید مهره ها و بروز قوز و اسکولیوز می گردد. در یک بررسی در نیمی از بیماران بزرگسال اختلالات روانی نظیر اسکیزوفرنی، افسردگی یا اختلالات شخصیتی یافت شده است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمینوسیت‌های کشت شده.

## ۲-۹- هموسیستینوری ناشی از نقص در متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز:

### Homocystinuria due to Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: نوزاد طبیعی بوده یا با آپنه مرکزی تظاهر می‌کند.

دوره شیرخوارگی: تاخیر تکاملی، سر کوچک، تشنج، اسپاسم شیرخوارگی<sup>۱</sup>، عقب ماندگی شدید ذهنی، کاهش تونوس عضلانی و آتتوز.

دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: بی‌اشتهایی و از دست دادن وزن، ضعف عضلانی پروگزیمال، راه رفتن اردکی<sup>۲</sup>، تشنج، اسپاستیسیته، ترمور، گزگز و مور مور، عدم هماهنگی در انجام کارها، از دست دادن حافظه، افزایش رفلکسهای تاندونی و بابنسکی مثبت، اختلالات رفتاری نظیر اسکیزوفرنی، افسردگی، گوشه‌گیری، توهم و رفتار ظالمانه، بروز حوادث ترومبوتیک و سکته مغزی راجعه در دهه سوم زندگی و نیاز به صندلی چرخدار.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

---

<sup>۱</sup> Infantile spasm  
<sup>۲</sup> Waddling gait

### روش تشخیص:

- ادرار: هموسیستئین بالا (بیش از ۱۵۰ میکرومول در لیتر).
- آزمون نیتروپروساید ادرار تازه: مثبت.
- اسیدهای آمینه پلاسما: متیونین طبیعی یا پائین.
- پلاسما: اسید فولیک در بسیاری از بیماران پائین، ویتامین ب ۱۲ طبیعی
- اسید فولیک مایع مغزی نخاعی: در بسیاری از بیماران پائین.

**درمان:** تجویز اسید فولیک خوراکی ۱۰-۵ میلی گرم روزانه، پیریدوکسین ۳۰۰ میلی گرم روزانه، بتائین تا ۱۰ گرم روزانه در سه دوز منقسم، ریبوفلاوین ۱۰-۵ میلی گرم روزانه، هیدروکسی کوبالامین ۱-۰.۵ میلی گرم خوراکی روزانه یا یک میلی گرم عضلانی ماهانه.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۳-۹- هیپر هموسیستینمی خفیف: Mild Hyperhomocystinemia:

#### علائم بالینی:

- این اختلال بخصوص اگر با کمبود فولات همراه باشد، عامل خطر علائم زیر می باشد:
- بیماری عروقی زودرس در دهه سوم و چهارم زندگی که بصورت سکته و یا ترومبوآمبولی تظاهر می کند.
  - افزایش خطر نقائص لوله عصبی در جنین در موارد افزایش هموسیستئین خون مادر.

### علل این اختلال:

- نقائص داخلی یا خارجی در متابولیسم اسید فولیک یا هموسیستئین، بویژه کمبود فولات.
- کمبود ویتامین ب ۱۲.

### روش تشخیص:

- افزایش هموسیستئین کل پلاسما به بیش از ۱۵ میلی مول در لیتر (گاهی تا ۴۰-۳۰ میلی مول در لیتر).

درمان: تجویز اسید فولیک ۵ میلی گرم و گاهی ۱۰۰ میلی گرم ویتامین ب ۶ روزانه و تزریق عضلانی ویتامین ب ۱۲. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### Disorder of Sulphite Oxidase: ۹-۴- کمبود سولفیت اکسیداز:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی و کودکی: اشکال در تغذیه، تشنج مقاوم به درمان، تاخیر روانی حرکتی و فلج یکطرفه اندامها، عدم تعادل، حرکات کره ای شکل، کاهش تونوس عضلانی تنه و افزایش تونوس عضلانی اندامها، کوچک شدن مغز، سر کوچک و عدسی چشمی نابجا<sup>۱</sup>.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم سولفیت اکسیداز.

توارث زنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

<sup>۱</sup> Ectopia lentis

بیماری‌های متابولیک مادرزادی - ۲۰۵-----

• اسیدهای آمینه پلاسما: تورین و سولفو سیستئین بالا، سیستئین و هموسیستئین پائین.

• ادرار: سولفو سیستئین بالا، هیپوگزانتین و گزانتین طبیعی.

• آزمون سولفیت ادرار تازه: مثبت.

• بررسی آنزیم.

• بررسی جهش.

درمان: درمانی جهت این نقص وجود ندارد و این بیماری کشنده است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۵-۹- نقص کوفاکتور مولیبدنیوم: Disorder of Molybdenum cofactor:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی و کودکی: اشکال در تغذیه، تشنج مقاوم به درمان، تاخیر روانی حرکتی و فلج یکطرفه اندامها، عدم تعادل، حرکات کره ای شکل، کاهش تونوس عضلانی تنه و افزایش تونوس عضلانی اندامها، کوچک شدن مغز و سر کوچک، عدسی چشمی نابجا.

نقص بیوشیمی: نقص در کوفاکتور مولیبدنیوم آنزیم سولفیت اکسیداز.

توارث زنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

• سرم: اسید اوریک بسیار پائین.

• ادرار: اسید اوریک پائین، هیپوگزانتین و گزانتین بسیار بالا.

• آزمون سولفیت ادرار تازه: مثبت.

• اسیدهای آمینه پلاسما: تورین بالا، سیستئین پائین.



درمان: درمان اختصاصی ندارد. محدودیت مصرف پروتئین و اسیدهای آمینه حاوی سولفور در بیماران مبتلا به اشکال خفیف بیماری باعث پیشرفت بیوشیمیایی و بالینی بیمار می گردد، اما این نقص معمولا کشنده است. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۶-۹- کمبود متیونین سنتاز و نقائص تولید متیل کوبالامین:

#### Methionine synthase deficiency & disorders of Methyl Cobalamine synthesis:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی، کودکی و بزرگسالی: کم خونی مگالوبلاستیک، عقب ماندگی ذهنی پیشرونده، بیماری عصبی و اختلالات روانی.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم متیونین سنتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: هموسیستئین بالا (بیش از ۱۵۰ میلی مول در لیتر)، متیونین طبیعی یا پائین.
- اسیدهای آلی ادرار: در نواقص کوبالامین، اسید متیل مالونیک بالا است.
- آزمون نیتروپروساید ادرار: مثبت.

درمان: هیدروکسی کوبالامین یک میلی گرم خوراکی روزانه یا به همین میزان بطریق عضلانی هفتگی، بتائین ۷۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و اسید فولیک ۱۰-۵ میلی گرم روزانه.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### بخش ۱۰- نقائص متابولیسم کوبالامین:

#### Disorders of Cobalamine metabolism:

بیوشیمی: ویتامین ب ۱۲ مواد غذایی (کوبالامین) به فاکتور داخلی معده متصل شده و در ایلئوم جذب می شود. سپس در خون به ترانس کوبالامین دو متصل شده و توسط آن انتقال می یابد. این ترکیب توسط سلول دریافت میشود، سپس در لیزوزمها آزاد گردیده و در سیتوزول به کوبالامین سه اکسیده می شود. سرانجام این ماده در طی فرآیند بیشتر به متیل کوبالامین سیتوزولی (کوفاکتور متیونین سنتاز) یا به آدنوزیل کوبالامین میتوکندریایی (کوفاکتور متیل مالونیل کوآ) تبدیل می گردد (شکل شماره ۸).

### ۱-۱- اختلالات جذب و انتقال کوبالامین:

#### Disorders of Cobalamine absorption & Transport:

بیشترین علت کمبود کوبالامین در کودکان تغذیه نامناسب است. برای مثال این کمبود در شیرخواری که مدت زمان طولانی از شیر مادری که خود مبتلا به کمبود ویتامین ب ۱۲ است (بعلت استفاده از یک رژیم غذایی صرفاً گیاهی) تغذیه کرده است روی می دهد.

#### انواع نقائص ارثی:

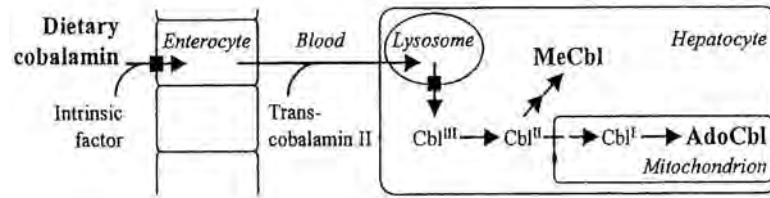
- کمبود فاکتور داخلی معده.
- سندرم ایمرسلاند-گراس بک<sup>۱</sup>: نوعی سوء جذب روده ای که در فنلاند شایع است.
- کمبود ترانس کوبالامین دو.
- سوء جذب کوبالامین: (نقص در آزاد سازی کوبالامین معدی از پروتئین ها).

---

<sup>1</sup> Imerslund-Grasbeck

- کمبود پروتئین R: (گلیکوپروتئینی است که به کوبالامین متصل شده و در معده آزاد می شود).

شکل شماره ۸: متابولیسم کوبالامین



MeCbl: متیل کوبالامین. AdoCbl: آدنوزین کوبالامین. Cbl II: کوبالامین دو.  
 Cbl III: کوبالامین سه.

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی و کودکی: در این دوران با استفراغ، اختلال رشد، تاخیر روانی حرکتی، کم خونی مگالوبلاستیک با مغز استخوان کم سلول، التهاب زبان و کوچک شدن آن، آسیب اعصاب محیطی، نخاع یا مغزی پیشرونده و گاهی بزرگی کبد و طحال تظاهر می کند. این تظاهرات معمولاً در کودکان نوپا و سنین قبل از مدرسه بروز می کند، اما علائم کمبود ترانس کوبالامین دو در ماههای اولیه زندگی بروز میکند. در سندرم ایمرسلاند- گراس بک معمولاً پروتئینوری وجود دارد.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: اسید متیل مالونیک بالا.
- اسیدهای آمینه پلاسما: هموسیستئین بالا.

- پلاسما: در نقص ترانس کوبالامین دو غلظت این ماده کم است، در بقیه نقائص غلظت کوبالامین کاهش دارد.
- آزمون شلینگ: در نقص ترانس کوبالامین دو، سندرم ایمرسلاند- گراس بک و کمبود فاکتور داخلی، غیر طبیعی است و در وضعیت اخیر با تجویز فاکتور داخلی تصحیح می‌گردد.

**درمان:** درمان اولیه تجویز هیدروکسی کوبالامین (سیانوکوبالامین) یک میلی گرم عضلانی روزانه بمدت دو هفته است. درمان طولانی مدت تجویز یک میلی گرم از آن عضلانی روزانه بمدت ۳-۱ ماه می‌باشد. در کمبود فاکتور داخلی بایستی هیدروکسی کوبالامین یک میلی گرم عضلانی یک تا دو بار در هفته به همراه ۱۵ میلی گرم فولات ۴ بار خوراکی روزانه تجویز شود. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## ۲-۱۰ نقائص متابولیسم داخل سلولی کوبالامین:

### Disorders of Intracellular Cobalamine metabolism:

انواع نقائص ارثی:

- a- نقص کوبالامین **F**: منجر به اختلال در آزاد شدن کوبالامین از لیزوزوم می‌شود.
- b- نقائص کوبالامین **C** و کوبالامین **D**: منجر به اختلال در تولید آدنوزیل کوبالامین میتوکندریایی و متیل کوبالامین سیتوزولی می‌شود.
- c- نقائص کوبالامین **A** و کوبالامین **B**: منجر به اختلال در تولید آدنوزیل کوبالامین میتوکندریایی می‌شود.
- d- نقائص کوبالامین **E** و کوبالامین **G**: منجر به اختلال در تولید متیل کوبالامین سیتوزولی می‌شود.

### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی، شیرخوارگی، کودکی و نوجوانی: علائم در مورد نقص a در دوران شیرخوارگی و کودکی شامل تاخیر تکامل، اشکال در تغذیه، اختلال رشد، کاهش تونوس عضلانی، افزایش رفلکسهای تاندونی، گیجی، تشنج، ترمور با فعالیت، ناهنجاریهای خفیف صورت، التهاب دهان و مفاصل، اشکالات رنگدانه ای در پوست، تاخیر تکامل با یا بدون اختلالات خونی مانند کاهش نوتروفیلها و پلاکتها، نوتروفیل هیپر سگمانته و کم خونی ماکروسیتی است. علائم این نوع گاهی در دوره نوزادی نیز دیده می شود. گاهی در نقائص a و b علائم نظیر علائم اختلالات جذب و انتقال می باشد. در نقص b عدم تعادل، سایکوز و عقب ماندگی ذهنی رخ می دهد. در مورد نقص c علائم نظیر متیل مالونیک اسیدوری در دوران شیرخوارگی، کودکی و نوجوانی ظاهر می شود. در نقص d اختلال رشد، کاهش یا افزایش تونوس عضلانی، تاخیر تکامل روانی حرکتی، آسیب مغزی یا اعصاب محیطی، اپی لپسی و کم خونی مگالوبلاستیک روی می دهد.

### انواع نقص آنزیمی:

- در کوبالامین A: نقص در آنزیم ردوکتاز.
- در کوبالامین B: نقص در آنزیم آدنوزیل ترانسفراز میتوکندریایی.
- در کوبالامین C: نقص در آنزیم کوبالامین سه ردوکتاز سیتوزولی (هیدروکسی ب ۱۲ را به داکسی آدنوزیل کوبالامین تبدیل میکند).
- در کوبالامین D: نقص در آنزیم سیتوزولی که هیدروکسی ب ۱۲ را به متیل کوبالامین تبدیل میکند.
- در کوبالامین F: نقص در انتقال کوبالامین به خارج از لیزوزوم.

توارث ژنتیکی: در همه انواع اتوزوم مغلوب است.

میزان بروز: نامعلوم.

### روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: اسید متیل مالونیک بالا.
- پلاسما: هموسیستئین بالا (در همه انواع بجز C)، کوبالامین و ترانس کوبالامین دو طبیعی است.

**درمان:** هیدروکسی کوبالامین عضلانی یک میلی گرم روزانه لازم است، اما سیانوکوبالامین کمتر موثر می باشد. بتائین<sup>۱</sup> در انواع a ، b و d بایستی بهمان طریق که در نوع c ( متیل مالونیک اسیدوری) مصرف می شود، تجویز گردد. فولات هم بایستی ۱۰ میلی گرم خوراکی ۴ بار روزانه به بیمار داده شود.

**عوارض:** در نوع b عوارض ترومبو آمبولیک رخ می دهد.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

### ۳-۱۰- نقص متیونین سنتاز (کوبالامین G) و یا متیونین سنتاز ردوکتاز (کوبالامین E): Disorder of Methionine Synthase (cobalamine G) or Disorder of Methionine Synthase Redoctase (cobalamine E):

#### علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوران کودکی و بزرگسالی: شامل اختلال رشد، تاخیر تکامل، عقب ماندگی ذهنی، رفتار غیر طبیعی، تاخیر روانی حرکتی، کاهش یا افزایش تونوس عضلانی، آسیب مغزی یا اعصاب محیطی<sup>۲</sup>، تشنج، اختلال در راه رفتن، نیستاگموس، کاهش حدت بینایی و کم خونی مگالوبلاستیک است.

---

<sup>۱</sup> Betaine

<sup>۲</sup> Neuropathy

### انواع نقص آنزیمی:

- نوع کوبالامین E: نقص در آنزیم متیونین سنتاززدوکتاز.
- نوع کوبالامین G: نقص در آنزیم متیونین سنتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

### روش تشخیص:

- خون: کم خونی مگالوبلاستیک.
- اسیدهای آلی ادرار: اسید متیل مالونیک بالا.
- پلاسما: هموسیستئین بالا، کوبالامین و ترانس کوبالامین دو طبیعی است.
- اسیدهای آمینه پلاسما: متیونین طبیعی یا پائین.
- ادرار: هموسیستئین بالا.
- آزمون نیتروپروساید ادرار: مثبت.

**درمان:** تجویز هیدروکسی کوبالامین خوراکی یک میلی گرم روزانه یا یک میلی گرم بصورت عضلانی هفتگی لازم است. سیانوکوبالامین کمتر موثر می باشد. بایستی روزانه ۷۵ میلی گرم بتائین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و ۱۰-۵ میلی گرم فولات خوراکی هم تجویز شود.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۴-۱۰- کمبود ترانس کوبالامین دو: Disorder of Transcobalamine II:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی و کودکی: کاهش همه رده های سلولهای خونی<sup>۱</sup> و ابتلا به عفونتهای راجعه، تاخیر تکاملی و اختلال رشد.

<sup>۱</sup> Pancytopenia

نقص بیوشیمی: کمبود ترانس کوبالامین دو.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- خون: کم خونی مگالوبلاستیک، کاهش نوتروفیلها و پلاکتها.
- اسیدهای آلی ادرار: اسید متیل مالونیک طبیعی یا بالا.
- پلاسما: هموسیستئین کل طبیعی یا بالا، ترانس کوبالامین دو بسیار پائین.
- ادرار: هموسیستئین طبیعی یا بالا.

درمان: درمان اولیه تجویز هیدروکسی کوبالامین (سیانو کوبالامین) یک میلی گرم عضلانی روزانه بمدت دو هفته است. درمان طولانی مدت تجویز یک میلی گرم از آن عضلانی روزانه بمدت ۱-۳ ماه می باشد. سپس درمان بایستی تا آخر عمر ادامه یابد. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## ۵-۱۰- سوء جذب ارثی فولات: Hereditary Malabsorption of Folate:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوره کودکی: کم خونی مگالوبلاستیک، اختلال عصبی، اختلال رشد، عقب ماندگی ذهنی، آسیب اعصاب محیطی، تشنج، اختلال حرکتی، کلسیفیکاسیون عقده های قاعده ای، زخمهای دهان واسهال.

نقص آنزیمی: ناشناخته.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.



**روش تشخیص:**

- خون: کاهش همه رده های سلولهای خونی، کم خونی مگالوبلاستیک،
- پلاسما: هموسیستئین کل طبیعی، کوبالامینها طبیعی.
- سرم: فولات پائین، ایمونوگلوبولینها پائین.
- مایع مغزی نخاعی: فولات پائین.
- جذب روده ای فولات: پائین.

درمان: تزریق عضلانی اسید فولینیک.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## بخش ۱۱- نقائص متابولیسم هیستیدین: Disorders of histidine metabolism:

**Histidinemia:****۱-۱- هیستیدینمی:**

علائم بالینی: کشف این نقص یافته تصادفی است و معمولاً بدون علامت است.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم هیستیداز یا هیستیدین آمونیالیاز.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آمینه پلاسما: هیستیدین بالا.
- اسیدهای آمینه ادرار: هیستیدین و اسید ایمیدازول پیروویک بالا.

**۱۱-۲- سایر اختلالات متابولیسم هیستیدین:****Other disorders of histidine metabolism:****Urocanase deficiency:****۱-۱۱-۲- نقص اوروکاناز:**

علائم بالینی: احتمالاً بدون علامت است.

روش تشخیص:

- ادرار: اسید اوروکانیک بالا.

## ۲-۱۱-۲- نقص فورمیمینو ترانسفراز: Formiminotransferase deficiency:

علائم بالینی: احتمالاً بدون علامت است.

روش تشخیص:

- ادرار: اسید فورمیمینو گلوتامیک بالا.

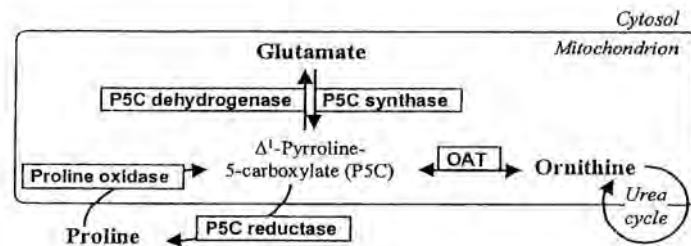
درمان: در بیماران علامت دار اسید فولینیک ۱۵ میلی گرم روزانه تجویز شده است.

## بخش ۱۲- نقائص متابولیسم اورنیتین و پرولین:

### Proline & Ornithine metabolism disorders:

**بیوشیمی:** غلظت اورنیتین که مولکول اولیه ناقل چرخه اوره می باشد، توسط آنزیم اورنیتین آمینوترانسفراز تنظیم می گردد. واکنش قابل برگشتی که بوسیله این آنزیم انجام میگیرد، در زمانهای نیاز شدید به آرژنین مثلاً در ماههای اول زندگی امکان تولید اورنیتین را میدهد، در صورتی که بعداً در طول زندگی این آنزیم برای برداشتن آرژنین مصرف شده مورد نیاز می باشد. فرآورده واسطه ای یعنی دلتا یک پیروлін ۵ کربوکسیلات می تواند از گلوتامات ساخته شود و پیش ساز پرولین است. (شکل شماره ۹)

شکل شماره ۹. متابولیسم اورنیتین و پرولین



OAT: اورنیتین آمینو ترانسفراز. P5C: دلتا یک- ۵ کربوکسیلات.

### ۱-۱۲- آتروفی شیارهای شبکیه و مشیمیه:

#### Gyrate atrophy of Retina & Choroides:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.  
 دوره کودکی: نزدیک بینی، کوچک شدن قشر مغز در ۶۰٪ موارد و ضعف عضلات پروگزیمال.

دوران نوجوانی و بزرگسالی: آب مروارید، شب کوری، از دست دادن دید محیطی، ضعف عضلات پروگزیمال و نابینایی در دهه ۴-۵ زندگی.  
 نقص آنزیمی: نقص در آنزیم اورنیتین آمینوترانسفراز.  
 توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- آمونیاک خون: طبیعی (گاهی در نوزادان غیر طبیعی).
- اسیدهای آمینه پلاسما: اورنیتین بالا.
- پلاسما: کراتین و کراتینین طبیعی یا پائین.
- ادرار: کراتینین طبیعی یا پائین.
- اسیدهای آمینه ادرار: آرژنین، اورنیتین و لیزین بالا.

تشخیص افتراقی: سندرم HHH.

درمان: تجویز روزانه ۴۰-۶۰۰ میلی گرم پیریدوکسین، محدودیت مصرف آرژنین و مصرف کراتین منوفسفات تا ۲ گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار. در نوزادان دچار آمونیاک بالا، بایستی آرژنین تجویز گردد.  
 آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

**۱۲-۲- هیپوپروولینمی:** **Hypoprolinemia:**

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی، شیرخوارگی و کودکی: آب مروارید دو طرفه، افزایش قابلیت انعطاف پوست، افزایش دامنه حرکات مفصلی و عقب ماندگی ذهنی پیشرونده.

نقص آنزیمی: دلتا یک پیرولین ۵ کربوکسیلات سنتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

- آمونیاک خون: افزایش خفیف (در وضعیت ناشتا).
- اسیدهای آمینه پلاسما: اورنیتین ، پرولین و آرژنین پائین، سیترولین طبیعی یا پائین.

درمان: تجویز روزانه پرولین و اورنیتین.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

**۱۲-۳- هیپرپروولینمی تیپ I:** **Hyperprolinemia Type I:**

علائم بالینی: ندارد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم پرولین اکسیداز.

روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: پرولین بالا.
- اسیدهای آمینه ادرار: پرولین، هیدروکسی پرولین و گلیسین بالا.

درمان: لازم نیست.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## ۴-۱۲- هیپرپرولینمی تیپ II: Hyperprolinemia Type II:

علائم بالینی:

عقب ماندگی ذهنی و تشنج، ممکن است بدون علائم باشد.  
 نقص آنزیمی: نقص در آنزیم دلتا یک پیرولین ۵ کربوکسیلات دهیدروژناز.  
 توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.  
 میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: پرولین بسیار بالا، پیرولین ۵ کربوکسیلات بالا.
- اسیدهای آمینه ادرار: پرولین، هیدروکسی پرولین و گلیسین بالا، پیرولین ۵ کربوکسیلات بالا.

درمان: ناشناخته / لازم نیست.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

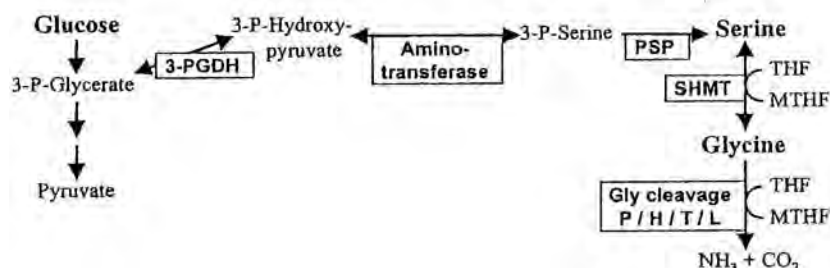
## بخش ۱۳- نقائص متابولیسم سرین و گلیسین:

### Disorders of Cerine & Glycine Metabolism:

بیوشیمی: سرین جهت تولید گلیسین، سیستئین، پورینها، تیمین و سایر متابولیتها لازم است. این اسید آمینه در راه گلیکولیز از ۳ فسفو گلیسرات تشکیل می شود و ممکن است از طریق تبدیل به پیرووات، به عنوان سوبسترای گلوکونئوژنز حمل کند. تولید گلیسین با واسطه آنزیم سرین هیدروکسی متیل ترانسفراز صورت می گیرد که آنزیمی سیتوزولی و وابسته به پیریدوکسلل فسفات می باشد و از ترا هیدروفولات به عنوان گروه پذیرنده متیل استفاده میکند. سرین و گلیسین در چرخه فولات و انتقال گروه متیل نیز نقش مهمی ایفا می کنند. علاوه بر این گلیسین به عنوان نوروترانسمیتر مهمی اصلی عمل می کند. این اسید آمینه بوسیله سیستم تجزیه

گلیسین میتوکندریایی شکسته می‌گردد که کمپلکس آنزیمی واجد ۴ پروتئین بوده و مشابه کمپلکس پیرووات دهیدروژناز است. (شکل شماره ۱۰)

شکل شماره ۱۰: متابولیسم سرین و گلیسین.



۳-PGDH : ۳ فسفو گلیسرات دهیدروژناز. PSP : ۳ فسفوسرین فسفاتاز.  
 SHMT : سرین هیدروکسی متیل ترانسفراز.  
 THF : تتراهیدروفولات. MTHF : متیل تتراهیدروفولات. Gly cleavage : تجزیه گلیسین.

### ۱-۱۳- نقائص کمبود سرین: Serine deficiency disorders:

نقائص تولید سرین در تعداد بسیار کمی از کودکان تشخیص داده شده و طیف بالینی آن هنوز به قدر کافی شناخته نشده است.

#### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: کوچک بودن مادرزادی سر، آب مروارید، کوچک بودن گنادها، اداکسیون انگشتان پا و تشنجات مقاوم به درمان.  
 دوران شیرخوارگی و کودکی: عقب ماندگی شدید ذهنی و حرکتی، سر کوچک، آب مروارید، کوچک بودن گنادها، اداکسیون انگشتان پا، تشنجات مقاوم به درمان،

۲۲۰----- فصل ۶: مسیرهای متابولیک و نقائص آنها

کم خونی مگالوبلاستیک، کاهش پلاکت، فلج اسپاستیک اندامها، اختلال رشد و نیستاگموس.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم ۳ فسفو گلیسرات دهیدروژناز و یا ۳ فسفو سرین فسفاتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: سرین پائین، گلیسین طبیعی یا پائین.
- اسیدهای آمینه مایع مغزی نخاعی: گلیسین و سرین پائین، ۵ متیل تتراهیدروفولات پائین.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاست.

درمان: تجویز خوراکی ال سرین ۶۰۰-۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه در سه دوز منقسم تا زمانی که ال سرین پلاسما طبیعی شود. در صورتی که تشنج ادامه یافت، بایستی گلیسین تا ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه در سه دوز منقسم به رژیم فوق افزوده شود.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## ۲-۱۳- هیپرگلیسینمی غیر کتوتیک: Non-ketotic Hyperglycinemia:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: چند ساعت تا چند روز پس از تولد و معمولا بعد از شروع تغذیه حاوی پروتئین، خواب آلودگی، بی اشتها، اشکال در تغذیه و مکیدن بروز می کند.

احتمالا استفراغ، شل شدن نوزاد و عدم پاسخ به تحریکات، آغماء، آپنه و بدون استفاده از تهویه مصنوعی و درمان، مرگ رخ می دهد.

**دوره شیرخوارگی:** گریه با صدای زیر، رفلکسهای نوزادی ضعیف، تشنج، بندرت تورم، سکسکه پایدار، فلج متناوب چشم یا حرکات چشمی بی ثبات هم گزارش شده است. کاهش یا افزایش تونوس عضلانی، افزایش رفلکسهای تاندونی، کلونوس، اپی ستوتونوس، حرکات خودبخودی بسیار کم و نا آگاهی ازمحیط اطراف، عدم کنترل سر یا عدم شواهد دیگر از تکامل روانی حرکتی مانند نشستن و غلت زدن و ناهمزمانی حرکات چشمها. در موارد خفیف که ممکن است بطور استثنایی روی دهد، تاخیر تکاملی خفیف، تشنج، عقب ماندگی شدید ذهنی، عدم تعادل، کره و بیش فعالی و گاهی تکامل تقریبا طبیعی در نیمه اول سال اول زندگی مشاهده می شود و تحلیل پیشرونده بافت مغزی در نیمه دوم سال اول رخ می دهد که منجر به رژیذیتی دسربره و مرگ می شود.

**نقص آنزیمی:** نقص در سیستم تجزیه گلیسین.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۱۲۰ هزار تولد زنده در شمال فنلاند.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آمینه پلاسما: گلیسین بالا.
- اسیدهای آمینه مایع مغزی نخاعی: گلیسین بالا.
- نسبت گلیسین مایع مغزی نخاعی به پلاسما: بیش از ۰.۰۶ ( میزان طبیعی آن کمتر از ۰.۰۴ است).
- ادرار: گلیسین بالا.
- بررسی آنزیم: در لنفوسیتها و کبد.

**تشخیص افتراقی:**

- نوع گذرای هیپرگلیسینمی غیر کتوتیک که از نظر بالینی مانند نوع کلاسیک آن است اما سطوح گلیسین خون تا ۸-۲ هفتگی طبیعی شده و اغلب افراد عملکرد شناختی و عصبی طبیعی خواهند داشت.



- هیپرگلیسمی با کتوز: در ارگانیک اسیدوری (مهار سیستم تجزیه گلیسین در کبد بوسیله متابولیت‌های آسیب‌زا).
- ناشتایی طولانی.

**درمان:** تعویض خون، دیالیز صفاقی و یا تجویز بنزوات سدیم ۷۰۰-۲۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه و محدودیت پروتئین در رژیم غذایی. درمان تجربی با دکسترومتورفان ۲۲-۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه به عنوان آنتاگونیست غیر رقابتی اثر ضد تشنج دارد و تجویز سایمتیدین که مهارکننده فعالیت P۴۵۰ است در افرادی که متابولیزه کننده سریع آن هستند، سطوح دکسترومتورفان را افزایش می دهد. از آنجا که درمان با بنزوات باعث کمبود کارنیتین می شود، تجویز کارنیتین نیز لازم می باشد. از تجویز والپروات بایستی اجتناب شود، زیرا فعالیت سیستم تجزیه گلیسین را مهار نموده و سطوح گلیسین را بالا میبرد. روزانه بایستی ۱۵ میلیگرم اسید فولینیک نیز تجویز شود.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی سیستم تجزیه گلیسین در نمونه پرزهای کوریونی.

**نکته:** در اثر درمان با والپروات سدیم افزایش مرزی در نسبت گلیسین مایع مغزی نخاعی به پلاسما ایجاد می گردد.

### Sarcosinemia:

### ۳-۱۳- سارکوزینمی:

سارکوزین با شکسته شدن کولین به گلیسین از طریق بتائین تشکیل می شود.

**علائم بالینی:** ندارد.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم سارکوزین دهیدروژناز.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آمینه پلاسما: سارکوزین بالا.
  - اسیدهای آمینه ادرار: سارکوزین بالا.
- درمان:** لازم نیست.

## بخش ۱۴ - نقائص انتقال اسیدهای آمینه:

چندین سیستم انتقال ویژه باعث جذب و بازجذب کامل اسیدهای آمینه در روده و کلیه ها می شوند. محاسبه بازجذب توبولی کلیوی در مورد اغلب اسیدهای آمینه مقادیر مساوی یا بیشتر از ۹۹-۹۵٪ را نشان میدهد. گاهی نقائص ژنتیکی در این سیستمهای انتقال بدون علامت بوده و فقط توسط افزایش اسیدهای آمینه مربوطه در ادرار همراه با مقادیر طبیعی یا پائین آنها در پلاسما شناسایی می گردند.

### ۱-۱۴ - عدم تحمل پروتئین همراه با لیزینوری:

#### Protein intolerance with lysinuria:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: اختلال رشد، آلوپسی، کاهش یا غیاب چربی زیر جلدی، چینهای پوستی شل، اسهال مزمن، ضایعات پوستی مشابه سوء تغذیه کواشیورکور یا آکرودرماتیت انتروپاتیکا، بثورات خشک و پوسته دار و زخمهای دو طرفه دهان، ناخنهای تغییر شکل یافته، بزرگی کبد، طحال قابل لمس، کاهش وزن و کاهش سرعت رشد قدی، کم خونی و کاهش تعداد گلبولهای سفید، تاخیر بلوغ استخوانی، پوکی استخوان و بروز شکستگی، عدم مصرف پروتئین توسط بیمار از یکسالگی، افزایش آمونیاک خون با بروز حملات استفراغ، گیجی، سردرد، کدورت بدون علامت و غیر پیشرونده در عدسی چشم، از دست دادن هشیاری و اغماء، بروز ناگهانی علائم روانی و در برخی از بیماران عقب ماندگی ذهنی.

نقص بیوشیمی: نقص در انتقال اسیدهای آمینه دی بازیک (لیزین، آرژنین و اورنیتین) در غشاء سلولهای اپی تلیال که منجر به قطع چرخه اوره و کمبود لیزین می گردد.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۶۰ هزار تولد زنده در فنلاند.

### روش تشخیص:

- خون: افزایش آمونیاک خون پس از غذا، لاکتات دهیدروژناز و فریتین بالا، اوره پائین.
- اسیدهای آمینه پلاسما: آرژنین، لیزین و اورنیتین طبیعی یا پائین، سیترولین طبیعی یا بالا، گلوتامین و آلانین بالا، احتمالاً گلیسین، سرین و پرولین بالا.
- اسیدهای آمینه ادرار: آرژنین و اورنیتین بالا، لیزین بسیار بالا.
- ادرار: اسید اوروتیک بالا.
- بررسی آنزیم: در کبد.

**درمان:** تجویز سیترولین ۸.۵-۲.۵ گرم روزانه (در سه تا ۵ دوز منقسم)، همراه با غذا که با تهیه واسطه های چرخه اوره از افزایش آمونیاک خون جلوگیری می کند. محدودیت مصرف پروتئین به ۱.۵-۱ گرم در کودکان و ۰.۷-۰.۵ گرم در بزرگسالان به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار. در فاز حاد افزایش آمونیاک خون، بایستی مصرف پروتئین متوقف شده و تجویز گلوکز داخل وریدی و انفوزیون آرژنین، اورنیتین یا سیترولین یک میلی مول و سپس ۰.۵ میلی مول به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در ساعت انجام گیرد تا علائم بهبود یابد. بنزوات سدیم یا فنیل استات داخل وریدی هم بایستی تجویز شود. تجویز داخل وریدی لیزین یا اپسیلون ان استیل لیزین باعث افزایش لیزین پلاسما می گردد. در بیماری ریوی لازم است پردنیزولون با دوز بالا تجویز گردد.

**عوارض غیر معمول:** اشکال در مغزاستخوان بصورت بروز سلولهای بزرگ مشابه هیستئوسیت های آبی دریا با اسفنگومیلیناز منفی، اریترفوفاگوسیتوز قابل توجه، پانکراتیت مزمن، ارتشاح بینابینی شدید ریه، پروتئینوز آلوئولر ریوی، نارسایی تنفسی یا انگشتان چماقی و مرگ، نارسایی مزمن کلیه با پروتئینوری، سندرم فانکونی با نرمی استخوان و تغییر شکل استخوانها و نارسایی کبدی.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

**نکته:** ضایعات پوستی این بیماری مشابه ضایعات سوء تغذیه کواشیورکور یا آکرودرماتیت انتروپاتیکیا، ناخنها تغییر شکل یافته آن مشابه با ضایعات ناخنی آکرودرماتیت انتروپاتیکیا و اسهال مزمن و ورم گوده گذار آن مشابه بیماری سلیاک است.

## Cystinuria:

## ۲-۱۴- سیستینوری:

### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی یا کودکی: شامل تشکیل سنگ در سیستم ادراری، لگنچه یا مثانه، ایجاد کولیک یا انسداد سیستم ادراری، عفونتهای ادراری مکرر، نارسایی کلیه و در برخی از بیماران پرفشاری خون می باشد. سنگ ادراری ممکن است در دهه اول یا دوم زندگی و یا بزرگسالی ظاهر شود. برخی از بیماران بدون علامت هستند. نقص بیوشیمی: نقص در بازجذب لیزین، آرژنین، اورنیتین و سیستئین.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۱۵-۲ هزار تولد زنده.

### روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: طبیعی.
- اسیدهای آمینه ادرار: آرژنین، لیزین و اورنیتین بالا، افزایش شدید سیستئین.
- آزمون نیتروپروساید ادرار: مثبت.

درمان: پیشگیری از تشکیل سنگ در سیستم ادراری با مصرف مقادیر زیاد مایعات در شبانه روز (بیش از ۵ لیتر)، و قلیایی کردن ادرار با پنی سیلامین ۱-۲ گرم روزانه در بیماران انتخابی است. درمان با این استیل پنی سیلامین، مرکاپتو پروپیلونیل گلیسین یا کاپتوپریل هم ممکن است مفید باشد. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## Hartnup Disease:

## ۳-۱۴- بیماری هارت ناپ:

### علائم بالینی:

اغلب بدون علامت می باشد.

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی یا کودکی: علائم شامل اختلال رشد، ضایعات پوستی قرمز رنگ و پوسته دار مشابه بیماری پلاگر در نواحی باز و حساس به نور بدن و گاهی ضایعات پوستی وزیکولی و تاولی یا قرمز رنگ همراه با نواحی بدون رنگدانه در مناطق مبتلا می باشد. التهاب زبان، عدم تعادل مخچه ای که ممکن است حمله ای بوده و بیمار در طی حملات بی ثبات می باشد، آهسته بودن تکامل، ترمور، نیستاگموس، دوبینی، سردرد پایدار، علائم روانی شامل بی ثباتی خفیف احساسی تا دیلیریوم شدید، هذیان، توهم و از دست دادن شخصیت هم در بیماران روی می دهد.

نقص بیوشیمی: نقص در بازجذب روده ای و بازجذب کلیوی تریپتوفان و سایر اسیدهای آمینه واجد حلقه یا اسیدهای آمینه خنثی و در نتیجه کمبود تریپتوفان که منجر به کمبود اسید نیکوتینیک و سروتونین می شود.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: ۵.۵-۲.۵ مورد در هر ۱۰۰ هزار تولد زنده.

### روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: لوسین، ایزولوسین، والین، تراونین، فنیل آلانین، تریپتوفان و تیروزین طبیعی یا پائین.

- اسیدهای آمینه ادرار: افزایش لوسین، ایزولوسین، والین، تراونین، فنیل آلانین، تریپتوفان و تیروزین.

تشخیص افتراقی: سندرم فانکونی.

درمان: مصرف مقدار زیاد پروتئین (۴ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار) و ۳۰۰-۴۰ میلی گرم اسید نیکوتینیک یا نیکوتینامید روزانه که دومی با برافروختگی کمتری همراه است. تجویز استرهای محلول در چربی اسیدهای آمینه (اتیل استر تریپتوفان) به میزان ۲۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار باعث افزایش تریپتوفان خون و مایع مغزی نخاعی و بهبود وزن گیری بیمار می گردد. محافظت در مقابل نور خورشید با استفاده از کرمهای ضد آفتاب لازم است. **آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.**

#### Histidinuria:

#### ۴-۱۴- هیستیدینوری:

##### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.  
 دوره نوزادی: احتمالاً کاهش گلوکز خون.  
 دوره شیرخوارگی یا کودکی: مشکلات سیستم عصبی مانند عقب ماندگی ذهنی خفیف یا شدید، سر کوچک، فلج اسپاستیک اندامهای تحتانی و تشنج.  
 نقص آنزیمی: نقص در انتقال هیستیدین.  
 توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب یا وابسته به X.  
 میزان بروز: بسیار بسیار کم.  
 روش تشخیص:  
 • اسیدهای آمینه پلاسما: کاهش هیستیدین.  
 • اسیدهای آمینه ادرار: افزایش هیستیدین.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

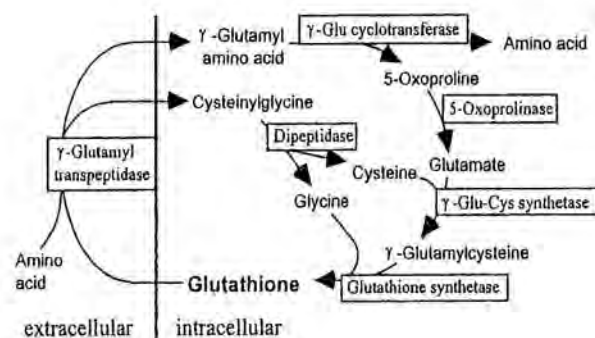
### بخش ۱۵- نقائص چرخه گاماگلوتامیل:

#### Disorders of Gama-Glutamyl cycle:

**بیوشیمی:** گلوتاتیون سه پپتیدی (شامل اسید گاما گلوتامیک، سیستئین و گلیسین) از اجزاء اساسی در متابولیسم سلولی می باشد که به عنوان دهنده گاماگلوتامیل جهت انتقال اسیدهای آمینه از عرض غشاها عمل کرده و در سیتوزول ۵ اوکسو پرولین را آزاد می سازد که در طی چرخه گاماگلوتامیل به گلوتاتیون بازیافت می شود. گروه سولفیدریل اسید آمینه سیستئین در بسیاری از واکنشها از جمله سم زدایی رادیکالهای اکسیژن و پراکسیدهای آلی به عنوان دهنده الکترون عمل می کند. دی سولفید حاصله در گلوبولهای قرمز توسط نیکوتین آمید آدنین دی فسفات هیدروژن از طریق راه پنتوز فسفات بازسازی می گردد. (شکل شماره ۱۱)

گلوتاتیون بوسیله ترانس هیدروژناسیون، پیوندهای دی سولفید در پروتئینهایی نظیر انسولین را میشکند، در حالیکه از طریق عملکرد گلوتاتیون سولفید ترانسفراز به ترکیبات گوناگون (که اغلب چربی دوست هستند) از جمله داروهای سیتوتوکسیک ضد سرطان متصل شده و اثر سمی آنها را خنثی می کند. علاوه بر این گلوتاتیون در تولید لوکوترینهای سیستئینی لازم است. نقائص چرخه گاما-گلوتامیل باعث بروز طیفی از مشکلات بالینی از جمله اسیدوز متابولیک نوزادی، کم خونی همولیتیک، عدم تعادل الکترولیتی و علائم پیشرونده عصبی می شود. همه چهار نوع نقص آنزیمی شناخته شده در این مسیر بطریق اتوزوم مغلوب به ارث می رسند. مهمترین نقص در این گروه کمبود گلوتاتیون سنتاز است. بررسی های اولیه شامل بررسی اسیدهای آلی (۵ اوکسو پرولین) ادرار و وضعیت گلوتاتیون در ادرار، گلوبولهای قرمز و سفید یا فیبروبلاستها می باشد. بررسیهای آنزیمی در گلوبولهای قرمز یا سایر سلولهای هسته دار (گلوبولهای سفید، فیبروبلاستها) صورت می گیرد، اما گلوبولهای قرمز فقط واجد قسمتی از چرخه گاماگلوتامیل می باشند (بدون دارا بودن آنزیمهای گاما- گلوتامیل ترانس پپتیداز و ۵ اوکسو پرولیناز).

شکل شماره ۱۱. چرخه گاما- گلوتامیل



### ۱-۱۵- نقص گلوپتاتین سنتتاز: Glutathione synthetase disorders:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: اسیدوز متابولیک، کم خونی همولیتیک و زردی. دوران شیرخوارگی، کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: کم خونی همولیتیک، زردی، کاهش یا افزایش تونوس عضلانی، علائم عصبی پیشرونده (عقب ماندگی ذهنی، تشنج و اسپاستیسیتی)، عفونتهای راجعه باکتریایی در اثر عملکرد مختل گلبولهای سفید، کدورت عدسی چشم و صدمه تطابق در تاریکی.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم گلوپتاتین سنتتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار بسیار کم.

روش تشخیص:

- خون: هموگلوبین پائین و رتیکولوسیت بالا.
- اسیدهای آلی ادرار: افزایش شدید ۵ اوکسو پرولین.
- گلوپتاتینون در گلبول قرمز، گلبول سفید و فیبروبلاست: کاهش شدید.



- کاهش تولید لکوترینهای سیستمینیل در منوسیتها، نوتروفیلها و ادرار.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای قرمز و فیبروبلاستها.
- بررسی جهش.

#### تشخیص افتراقی:

- نقص ۵ اوکسو پرولیناز.
- ۵ اوکسو پرولینوری ثانویه که برای مثال در جریان عدم جبران حاد در پروپیونیک اسیدوری، نقائص چرخه اوره، نقائص میتوکندریایی، نارس بودن شدید نوزاد، سندرم استیونس جانسون، مسمومیت با پاراستامول رخ می دهد.

درمان: شامل تصحیح اسیدوز با تجویز بی کربنات، سیترات و تریمتامین<sup>۱</sup>، تجویز آلفا توکوفرول ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه (جهت کمک به عملکرد گلبولهای سفید)، ویتامین ث ۱۰۰ میلی گرم و ویتامین بی ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه، تجویز ان استیل سیستمین و پرهیز از مصرف داروهایی که ممکن است باعث همولیز شود (نظیر نقص گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز) می باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۲-۱۵-نقص گاماگلوتامیل سیستمین سنتاز:

#### Gamaglutamyl cysteine synthetase disorders:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

---

<sup>۱</sup> THAM

دوران نوزادی، شیرخوارگی، کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: کم خونی همولیتیک، زردی، ضعف، آسیب عصبی و عضلانی، سایکوز، عدم تعادل و عدم توانایی یادگیری.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم گاما گلوتامیل سیستئین سنتتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار بسیار نادر.

روش تشخیص:

- خون: هموگلوبین پائین و رتیکولوسیت بالا.
- اسیدهای آمینه ادرار: افزایش آمینواسیدوری.
- گلوکاتایون در گلبول قرمز: پائین.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای قرمز، سفید و فیبروبلاستها.
- ادرار: عدم ۵ اوکسو پرولینوری.

درمان: تجویز ویتامینهای ث و بی جهت جلوگیری از صدمات سیستم عصبی مرکزی و اجتناب از داروهایی که ممکن است باعث همولیز گردد. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۳-۱۵- نقص گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز: Gamaglutamyl transpeptidase

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: احتمالاً طبیعی.

دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: عقب ماندگی ذهنی، سایکوز و عدم اشکالات خونی.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار بسیار نادر.

روش تشخیص:

- گلوکاتایون در گلبول قرمز و فیبروبلاست: طبیعی.
- ادرار: گلوکاتایون بالا.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.

درمان: درمان ویژه ای در دسترس نمی باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### OXO prolinase disorders:                      ۴-۱۵- نقص ۵ اوکسو پرولیناز:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: سر کوچک، عقب ماندگی روانی حرکتی یا ذهنی.  
دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: کولیک کلیوی، سنگ سیستم ادراری، التهاب روده بزرگ و اسهال.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم ۵ اوکسو پرولیناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار بسیار نادر.

روش تشخیص:

- خون: اسیدوز.
- وضعیت گلوکاتایون طبیعی.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- اسیدهای آلی ادرار: ۵ اوکسو پرولین بالا.

### تشخیص افتراقی:

- کمبود گلوتاتیون سنتتاز.
- ۵ اوکسوپروولینوری ثانویه.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۵-۱۵- نقص دی پپتیداز (سیستینیل گلیسیناز) متصل به غشاء:

#### Membrane-bound Dipeptidase (CysteinyI Glycine) deficiency:

### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: احتمالا طبیعی.

دوران شیرخوارگی و کودکی: عقب ماندگی ذهنی، صدمه حرکتی، آسیب اعصاب محیطی و کری نسبی.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم دی پپتیداز متصل به غشاء.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار بسیار نادر.

### روش تشخیص:

- وضعیت گلوتاتیون طبیعی.
- پلاسما: سیستینیل گلیسین بالا.
- ادرار: سیستینیل گلیسین بالا.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## بخش ۱۶- نقائص متابولیسم پپتید: Disorders of peptide metabolism:

### ۱-۱۶- نقص پرولیداز: Prolidase deficiency:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: ضایعات پوستی بصورت زخمهای پوستی، عقب ماندگی ذهنی خفیف و عفونتهای مکرر. نقص بیوشیمی: اختلال در شکسته شدن کلاژن. نقص آنزیمی: نقص در آنزیم پرولیداز (پپتیداز B). توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب. میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

- بررسی پپتید ادرار: ایمینودی پپتیدها بالا.
- بررسی آنزیم.

درمان: علامتی.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۲-۱۶- کارنوزینمی: Carnosinemia:

علائم بالینی:

اغلب بدون علامت است و گاهی ایجاد عقب ماندگی ذهنی می کند. نقص آنزیمی: نقص در آنزیم کارنوزیناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: کارنوزین ( دی پپتید بتا آلانین-هیستیدین) بالا.
- اسیدهای آمینه ادرار: کارنوزین ( دی پپتید بتا آلانین-هیستیدین) بالا.
- بررسی آنزیم.

درمان: لازم نیست.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۳-۱۶- هموکارنوزینوز: Homocarnosinosis:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: ضایعات پوستی بصورت زخمهای

پوستی، عقب ماندگی ذهنی خفیف و عفونتهای مکرر .

نقص بیوشیمی: نقص در آنزیم هموکارنوزین.

توارث ژنتیکی: اتوزوم غالب.

میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه مایع مغزی نخاعی: هموکارنوزین بالا.
- بررسی آنزیم.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## فصل ۷:

### متابولیسم انرژی      Energy Metabolism





**بیوشیمی: متابولیسم پیرووات و چرخه اسید تری کربوکسیلیک:** یکی از اعمال اصلی میتوکندری فراهم کردن انرژی به شکل آدنوزین تری فسفات<sup>۱</sup> از طریق اکسیداسیون اسیدهای چرب، اکسیداسیون استیل کوآ در چرخه اسید تری کربوکسیلیک و فسفوریلاسیون اکسیداتیو در زنجیره تنفسی می باشد. جهت نیل به این منظور، میتوکندری که حاوی بیش از ۵۰ آنزیم و کمپلکس آنزیمی است و واجد تا ۴۰ پلی پپتید متفاوت می باشد، در سلول تشکیل شده است. نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید احیاء شده اغلب از چرخه اسید تری کربوکسیلیک منشاء گرفته و توسط کمپلکس یک اکسیده می شود، در حالیکه فلاوپروتئین آمید آدنین دی نوکلئوتید احیاء شده می تواند از طریق بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب ایجاد شده و توسط کمپلکس دو اکسیده می شود. انجام واکنشهای ردوکس<sup>۲</sup> در کمپلکسهای یک، سه و چهار در عرض غشاء داخلی میتوکندری اختلاف پروتونی ایجاد می کند که خود فعال شدن آنزیم آدنوزین تری فسفات سنتازرا پیش می برد (کمپلکس پنج).

## بخش ۱- نقائص میتوکندریایی: Disorders of Mithochondria:

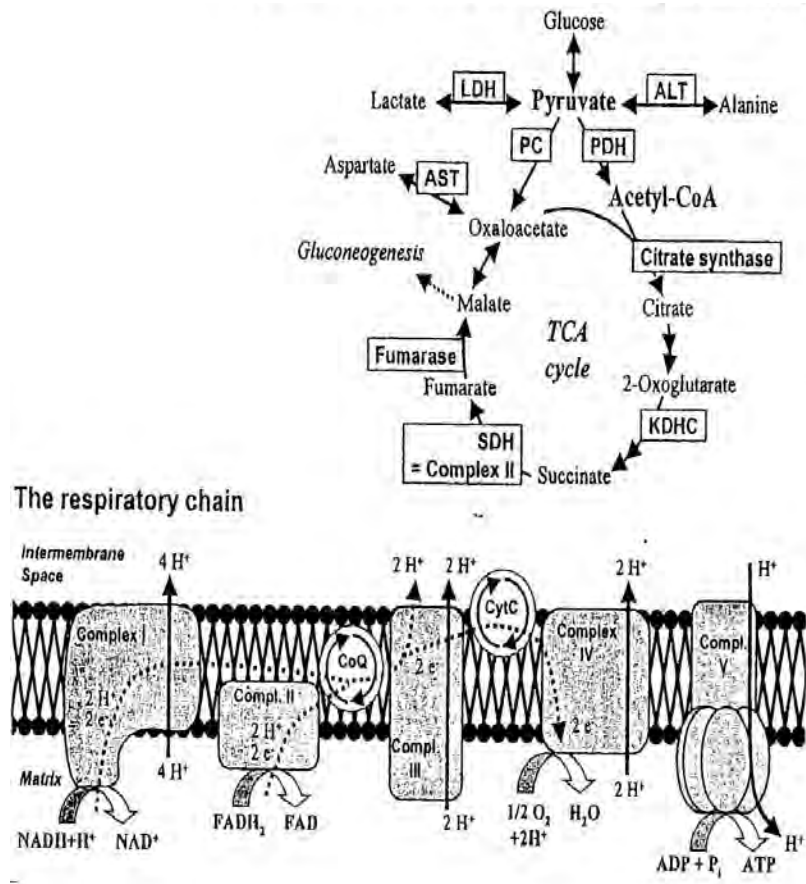
این نقائص، اختلالات آنزیمها یا کمپلکسهای آنزیمی هستند که مستقیماً در ایجاد انرژی شیمیایی توسط فسفوریلاسیون اکسیداتیو شرکت می کنند. این موارد شامل کمپلکس پیرووات دهیدروژناز، چرخه اسید تری کربوکسیلیک، زنجیره تنفسی و آنزیم آدنوزین تری فسفات سنتاز می باشند ( شکل شماره ۱۲). همپوشانی قابل توجهی در بین هر یک از این نقائص با توجه به یافته های بالینی، پاتوفیزیولوژی و ژنتیک وجود دارد، زیرا بعضی از پروتئینها در بین چندین کمپلکس آنزیمی مشترک بوده و متابولیت‌های تجمع یافته ممکن است بر روی سایر آنزیمها اثر مهاری داشته باشند. توقف زنجیره تنفسی ناشی از کمبود اکسیژن، نقائص ژنتیکی و یا مهارکننده‌ها باعث افزایش در نسبت نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید احیاء شده

<sup>۱</sup> ATP

<sup>۲</sup> Redox reactions

به اکسید شده می گردد که بنوبه خود آنزیم پیرووات دهیدروژناز و سایر آنزیمهای متابولیسم واسطه ای از جمله چرخه اسید تری کربوکسیلیک را مهار می کند. نقائصی که مانع رسیدن آدنوزین تری فسفات به سلول می شوند بسیاری از عملکردها بویژه در اعضای که نیاز به انرژی بالا دارند از قبیل مغز، عضله اسکلتی، قلب، کلیه یا ریتین را مختل می کنند.

شکل شماره ۱۲. متابولیسم پیرووات و چرخه اسید تری کربوکسیلیک



PDH: پیرووات دهیدروژناز. PC: پیرووات کربوکسیلاز. LDH: لاکتات دهیدروژناز. ALT: آلانین آمینوترانسفراز. CytC: سیتوکروم سی. AST: آسپارات آمینوترانسفراز. KDHC: ۲ اوکسولوتارات دهیدروژناز کمپلکس. SDH: سوکسینات دهیدروژناز. TCA: چرخه اسید تری کربوکسیلیک. / mtDNA nuclearDNA: اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندریایی / هسته‌ای. CoQ: کوآنزیم کیو.

بیماران مبتلا معمولا ترکیب متنابهی از علائم عصبی عضلانی یا سایر علائم گرفتاری سیستمهای مختلف و مستقل عضوی را نشان می دهند که در پاره ای از اوقات توسط تظاهر اختصاصی بافتی یک نقص ژنتیکی ویژه قابل توضیح می باشد. سیر طبیعی بیماری متغیر است، اما در اغلب موارد سرعیا پیشرونده می باشد. همپوشانی علائم با ارگانیک اسیدوری مغزی نیز وجود دارد. نقائص زنجیره تنفسی در همه سنین می توانند تظاهر کنند. برای مثال ممکن است تکامل داخل رحمی جنین بشدت متأثر شده و منجر به بروز دیستروفی شدید و ناهنجاریهای متفاوت از جمله ناهنجاری مغزی در زمان تولد شود. بچه های کوچک مبتلا در اغلب موارد از بیماری مغزی عضلانی رنج می برند، در صورتیکه در دوره بزرگسالی، بیماریهای عضلانی غلبه دارند. با وجودیکه سندرمهای ویژه ای با یافته های بالینی مشخص تعیین شده‌اند، اما این سندرومها بطور مطلق قابل تفکیک نیستند، زیرا الگوی گرفتاری اعضاء مبتلا ممکن است تغییر کند و اساس مولکولی این بیماریها ناهمگن و واجد همپوشانی است. اگر چه در اغلب موارد علائم این بیماریها پیشرونده می باشند، این امکان نیز وجود دارد که علائم برای دوره های زمانی طولانی نسبتا ثابت باقی بمانند. توارث ژنتیکی ممکن است اتوزوم غالب، مغلوب، وابسته به X و یا مادری با تظاهر یا نفوذ متغیر باشد. در کودکان نقائص زنجیره تنفسی بیشتر ناشی از بروز جهشهایی در ژنهای هسته ای زیرواحدها<sup>۱</sup> یا عوامل تجمع<sup>۲</sup> توصیف شده برای همه کمپلکسها هستند و معمولا در عرض ۵ سال اول زندگی تظاهر می کنند. در جدول زیر، به

<sup>۱</sup> Subunit

<sup>۲</sup> Assembly

تعداد زیرواحدها در اسید دزاکسی ریبونوکلئیک میتوکندری و هسته سلول اشاره شده است. نقائص اسید دزاکسی ریبونوکلئیک میتوکندریایی که با توزیع متغیری از مادر به کودک به ارث می رسند، در اغلب اوقات با سندرمهای بالینی اختصاصی همراه بوده و معمولاً در سنین دیرتری بروز می کنند. میزان بروز موارد اخیر در کودکان حدود ۱۰-۵٪ کل نقائص میتوکندریایی می باشد.

### جدول شماره ۲۴. مقایسه تعداد زیرواحدها در اسید دزاکسی ریبونوکلئیک

#### میتوکندری و هسته سلول

انواع کمپلکسهای آنزیمی	کمپلکس یک پنج	کمپلکس دو	کمپلکس سه	کمپلکس چهار	کمپلکس
اسید دزاکسی ریبونوکلئیک میتوکندری	۷ زیرواحد	-	۱ زیرواحد	۳ زیرواحد	۲ زیرواحد
اسید دزاکسی ریبونوکلئیک هسته	۳۹ زیرواحد	۴ زیرواحد	۱۰ زیرواحد	۱۰ زیرواحد	۱۰ زیرواحد

#### علائم بالینی:

ارزیابی بالینی فرد مشکوک به نقص میتوکندریایی بایستی شامل موارد زیر باشد:

- ارزیابی کامل عملکرد عضله از جمله اندازه گیری کراتین کیناز، احتمالاً انجام سونوگرافی عضله و الکترومیوگرافی.
- معاینه عصبی کامل از جمله انجام الکتروانسفالوگرافی.
- ارزیابی دقیق عملکرد سایر سیستمهای عضوی.

بیماری سیستم عصبی مرکزی یا بیماری همزمان در چند سیستم بایستی

مشخص شده و بصورت زیر دسته بندی شود:

الف- بیماری عضله که شامل همه یا هر یک از موارد زیر می شود:

- فلج پیشرونده عضلات خارج چشمی.
- افتادگی پلک، ضعف عضلانی صورت.
- عدم تحمل ورزش (از جمله خستگی غیر طبیعی، دردهای عضلانی و بروز کرامپ بدنبال بازی و غیره).
- حملات رابدومیولیز حاد (بروز درد حاد عضلانی، ضعف، افزایش شدید کراتین کیناز سرم و افزایش شدید میوگلوبین ادرار).
- الکترومیوگرافی غیر طبیعی (تغییرات خفیف ناشی از آسیب عضله).

ب- بیماری سیستم عصبی مرکزی:

- عدم یا تاخیر تکامل روانی حرکتی یا وجود عقب ماندگی ذهنی (ضریب هوشی کمتر از ۷۰).
- از دست دادن مهارت‌های کسب شده.
- حملات مشابه سکته مغزی (فلج یکطرفه اندامها، همی آنوپیی گذرا و غیره).
- وجود میگرن.
- تشنج یا الکتروانسفالوگرافی غیر طبیعی.
- بروز میوکلونوس یا اپی لپسی میوکلونیک.
- نابینایی قشری مغزی.
- علائم گرفتاری سیستم پیرامیدال (از جمله افزایش تونوس عضله، وجود اپی ستوتونوس و غیره).
- علائم گرفتاری سیستم اکستراپیرامیدال (از جمله آتوز، دیستونی و غیره).
- علائم گرفتاری ساقه مغز (از جمله اختلالات سیستم عصبی خودکار، اشکال در بلع، وجود نیستاگموس، استرابیسم و غیره).
- علائم گرفتاری مخچه (از جمله عدم تعادل، ترمور بافعالیت، دیس دیادوکوکیینی و غیره).

پ- بیماری‌های همزمان در چند سیستم عضوی (بررسی‌های لازم در داخل پرانتز نوشته شده است).

- خون ( شمارش سلولهای خون، رتیکولوسیتها): شامل کم خونی سیدروبلاستیک و کاهش همه رده های سلولهای خونی.
- سیستم معدی - روده ای (بررسی آنزیمهای کبدی، آمیلاز، لیپاز، بیلی روبین و وضعیت انعقاد): شامل اختلال عملکرد حاد یا مزمن کبد، نارسایی رشد جسمانی، اختلال عملکرد بخش برون ریز لوزالمعده (دفع چربی بیش از ۷٪)، انسداد کاذب روده و اسهال مزمن بدون توضیح (بیش از ۳ هفته).
- سیستم غدد درون ریز: شامل کوتاهی قد، تاخیر بلوغ، دیابت قندی، کم کاری پاراتیروئید و دیابت بی مزه مرکزی.
- قلب (الکترو کاردیو گرافی، اکوکاردیوگرافی): شامل آسیب عضله قلبی (در غیاب ناهنجاریهای مادرزادی قلب یا پرفشاری خون) و بلوک هدایت قلبی.
- کلیه (اوره، کراتینین، بررسی عملکرد کلیه ها): شامل اختلال عملکرد لوله های پروگزیمال ( سندرم فانکونی)، گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال.
- چشمها (معاینه کامل چشم پزشکی، الکترورتینوگرافی): شامل آب مروارید، گرفتاری شبکیه، آتروفی عصب بینایی).
- سیستم شنوایی (آزمونهای مناسب): شامل از دادن شنوایی حسی عصبی.
- اعصاب محیطی (معاینه بالینی و در صورت شک بالینی، فیزیولوژی عصبی بررسی شود): شامل علائم گرفتاری اعصاب محیطی.
- بطور کلی: تشدید علائم فوق علیرغم وجود بیماری خفیف، سابقه فامیلی مرگ ناگهانی و بدون توضیح در دوره نوزادی یا شیرخوارگی، وجود اشکالات تغذیه ای و خوب نبودن حال عمومی فرد.

#### در بیماران زیر، نقائص میتوکندریایی قویا بایستی مطرح گردد:

- وجود بیماری عضلانی به همراه ابتلای دو سیستم دیگر همانگونه که در بالا توصیف شد (یکی از ایندو سیستم ممکن است سیستم عصبی مرکزی باشد).
- بیماری سیستم عصبی مرکزی و گرفتاری دو سیستم دیگر (یکی از این دو سیستم ممکن است سیستم عضلانی باشد).

• بیماری چند سیستم عضوی (حداقل سه سیستم) و گرفتاری عضله و یا سیستم عصبی مرکزی.

### بررسیهای آزمایشگاهی متابولیک:

- افزایش لاکتات یافته آزمایشگاهی اصلی در بیماری میتوکندریایی است و این ترکیب بایستی از طریق اندازه گیریهای مکرر در خون، ادرار و مایع مغزی نخاعی بررسی گردد. توجه به این نکته حائز اهمیت می باشد که مقادیر دائماً طبیعی لاکتات، نقص میتوکندریایی را رد نمی کند. گاهی ممکن است افزایش خفیف آلانین یافته تشخیصی بیوشیمیایی باشد، اما معمولاً اندازه گیری پیرووات در رسیدن به تشخیص کمک کننده نیست.
- اسید لاکتیک خون، بایستی چند بار در طول روز، پس از دوره های ناشتایی (مثلاً بدنبال ناشتایی شبانه)، قبل و پس از غذا اندازه گیری شود.
- اندازه گیری لاکتات مایع مغزی نخاعی بویژه در مورد گرفتاری سیستم عصبی مرکزی لازم است.
- اسیدهای آلی ادرار در طول روز بایستی ارزیابی شوند (نظیر لاکتات، کتونها و سایر متابولیتها).
- اسیدهای آمینه پلاسما و مایع مغزی نخاعی بایستی بررسی شود (افزایش در آلانین و تراونین دیده می شود).
- انجام آزمون چالش گلوکز را مد نظر داشته باشید (فقط زمانی که لاکتات بطور مستمر طبیعی است).
- ارزیابی پروتئین مایع مغزی نخاعی (مثلاً پروتئین مایع مغزی نخاعی در سندرم کرنس-سای ره<sup>۱</sup> ممکن است بالا باشد).

---

<sup>۱</sup> Kearns- sayre syndrome

### بررسیهای تصویری سیستم عصبی:

در موارد زیر تصویر برداری با رزونانس مغناطیسی را انجام دهید و انجام اسپکتروسکوپی مغز با رزونانس مغناطیسی را مد نظر قرار دهید. در صورتی که به وجود کلسی فیکاسیون های داخل جمجمه مشکوک باشید، ممکن است سی تی اسکن جمجمه لازم باشد.

- در سندرم لای که ضایعات متراکم در هسته های پوتامن، گلوبوس پالیدوس و کودیت و یا ساقه مغز وجود دارد انجام تصویر برداری با رزونانس مغناطیسی  $T_2$  لازم می باشد.

- تصویربالینی مشابه سکته مغزی (که محدود به نواحی عروقی نمی باشد).

- لکودیستروفی.

- کوچک شدن مغز یا مخچه.

- افزایش واضح قابل تشخیص لاکتات در اسپکتروسکوپی مغز با رزونانس مغناطیسی  $^1H$ .

- اسپکتروسکوپی با رزونانس مغناطیسی  $^{31}P$  غیر طبیعی عضله (افزایش فسفات غیر آلی، افزایش نسبت فسفوکراتین به فسفر غیر آلی).

### بیوپسی عضله توسط جراحی:

این روش مهمترین بررسی تشخیصی در نقائص میتوکندریایی می باشد. این اقدام فقط بایستی در مراکز میتوکندریایی مجهز انجام گردد تا از اخذ نتایج نامناسب اجتناب گردد. لازم است برخی از بررسیها در بافت عضله ای که یخ زده نیست صورت گیرد.

- نمونه بیوپسی را جهت مشاهده با میکروسکوپ الکترونی ثابت نمائید (برای بررسی تعداد و شکل ظاهری میتوکندریها).

- نمونه را در نیتروژن مایع فریز کرده و در  $-70$  درجه سانتیگراد جهت بررسی هیستوشیمی آنزیمی (مانند سیتوکروم اکسیداز، آدنوزین تری فسفاتاز و سوکسینات دهیدروژناز)، ایمونو هیستوشیمی (مانند بررسی آنتی بادیها بر علیه پلی پپتیدهای زنجیره تنفسی)، بررسیهای آنزیمی و ژنتیک مولکولی نگهداری کنید.



- جهت بررسیهای نمونه بافتی تازه، فوراً میتوکندریهای آنرا جدا نمائید (مانند اندازه گیری اکسیداسیون سوسترهای نشاندار شده با کربن ۱۴ یا اندازه گیری پولاروگرافیک جذب اکسیژن). فقط این گونه بررسیها امکان شناخت نقائص انتقال را فراهم می سازد.
- جهت بررسی با میکروسکوپ نوری، نمونه را ثابت کنید.

### اشکالات واضح در بررسیهای آسیب شناسی بافتی:

- فیبرهای قرمز یا آبی راه راه<sup>۱</sup> که در کودکی شایع نیستند.
- فیبرهای کاکس<sup>۲</sup> منفی یا دچار کاهش رنگ شدید در رنگ آمیزی کلی با کاکس (مراقب اشکالات تکنیکی باشید).
- رنگ آمیزی غیر طبیعی برای سوکسینات دهیدروژناز (کاهش یافته یا تکه تکه)، یا عروق خونی که با سوکسینات دهیدروژناز شدیداً واکنش نشان می دهند.
- ظاهر غیر طبیعی میتوکندری در مشاهده با میکروسکوپ الکترونی.

- نکته:** در بیماران دچار علائم بالینی فوق الذکر و حداقل یکی از موارد زیر، وجود یک نقص میتوکندریایی مطرح میباشد:
- وجود اشکالات متابولیک مشخص.
  - تغییرات واضح در شکل ظاهری عضله.
  - اختلالات تصویری بارز در سیستم عصبی.

### در موارد مشکوک به یک تشخیص خاص ممکن است محتاج انجام بررسیهای اضافی زیر باشید:

الف- بررسیهای مولکولی: بروز اسیدمی لاکتیک با منشاء میتوکندریایی در اوایل کودکی معمولاً توسط جهشهایی در ژنهای هسته ای ایجاد شده و در این موارد ممکن است نیازی به ارزیابی اسید دزاکسی ریبونوکلیتیک میتوکندری نباشد. بررسی

<sup>۱</sup> Ragged red or ragged blue  
<sup>۲</sup> Cox

جهش ژنهای هسته ای نیز فقط پس از مشخص شدن نقص بیوشیمیایی مربوطه لازم می باشد. بررسی اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندری بخصوص در بیمارانی که یافته های بالینی سازگار با یک سندرم ویژه دارند (مانند کاهش میزان اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندری، سندرم پیرسون، سندرمهای NARP، MELAS و MERRF) مفید می باشد. در اغلب موارد جهشهای اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندری فقط در نسبتی از میتوکندریها وجود دارد (وضعیت هتروپلاسمی) و متاسفانه در همه موارد، جهشهای مولد بیماری در اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندری در خون قابل کشف نبوده (بجز در مورد سندرم LHON) و ممکن است تنها محدود به بافت عضله باشند.

ب- سایر بررسیها:

- در سندرم بارت<sup>۱</sup>: ارزیابی تترالینولئیل کاردیولیپین در پلاکتها را در نظر داشته باشید.
- در سندرم MNGIE: لازم است میزان تیمیدین ادرار و پلازما و فعالیت تیمیدین فسفوریلاز در گلبولهای سفید بررسی گردد.

**درمان:** روشهای درمان در نقائص اولیه میتوکندریایی محدود بوده و تاثیر آنها مشکوک می باشد. در صورتی که وضعیت بالینی با رژیمهای گوناگون در عرض ۶ ماه پیشرفت نکند، قطع آنها و پیگیری بالینی منطقی است.

### معیارهای کلی:

- از مصرف کافی انرژی، مایعات و الکترولیتها توسط بیمار مطمئن شوید.
- مصرف گلوکز را در بیمار محدود کرده و به هنگامی که نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب رد شد، روزانه ۱-۲ گرم چربی به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار به رژیم غذایی او بیفزائید.

<sup>۱</sup> Barth syndrome

- از بروز شرایط هیپرمتابولیسم در بیمار پیشگیری نموده و در صورت بروز، آنها را درمان نمائید. برای مثال تب، تشنج و اپی لپسی را درمان نموده و از تجویز والپروات اجتناب کنید.
- روزانه ۱۰۰-۵۰ گرم آل کارنیتین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار تجویز نمائید و پس از رد کردن نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب وضعیت کارنیتین بیمار را بررسی کنید.
- از تجویز داروهایی که ممکن است زنجیره تنفسی را مهار کند (از جمله والپروات، تتراسیکلینها و کلرامفنیکل) خودداری نمائید.
- در درمان اسیدوز از بی کربنات سدیم استفاده کنید. اگر سدیم بیمار بالاست، از بافر تریمتامین یا دیالیز استفاده کرده و توجه داشته باشید که تجویز دی کلرو استات ممکن است با توقف غیرفعال شدن پیرووات دهیدروژناز سطح لاکتات را پائین بیاورد، اما هنوز ارزش بالینی آن مشکوک بوده و عوارض جانبی جدی دارد.

#### ویتامینها و کوفاکتورها را برای حمایت از عملکرد میتوکندریایی تجویز کنید.

- ایدبنون<sup>۱</sup> یا کوآنزیم کیو<sup>۲</sup> روزانه به میزان ۱۰-۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار.
- بیوتین ۲۰ میلیگرم روزانه.
- کراتین ۲۰۰-۱۰۰ میلیگرم روزانه در آسیب عضلانی منفرد میتوکندریایی.

**نکته:** شواهد کافی در مورد مفید بودن تجویز سایر ویتامینها یا کوفاکتورها در دست نمی باشد.

<sup>۱</sup> Idebenone

<sup>۲</sup> Coenzyme Q

### Lactic Acidemia:

### ۱-۱- اسیدمی لاکتیک:

قبل از بررسی اسیدمی لاکتیک در بیمار، ابتدا اطمینان یافتن از واقعی بودن افزایش اسید لاکتیک خون ضروری می باشد (صفحه ۳۰). مرحله بعدی رد کردن شرایطی است که منجر به افزایش ثانویه در غلظت اسید لاکتیک در بیماران می گردند که شامل گروه عمده ای از موارد کاهش اکسیژن رسانی، هیپوونتیلاسیون، شوک یا کاهش خونرسانی می شود. این شرایط در بیماران مبتلا به عفونت، بیماری قلبی و ریوی، بیماری کبدی یا کم خونی شدید دیده می شود. بنابر این همه این شرایط بایستی قبل از بررسی متابولیک اسیدمی لاکتیک بایستی کنار گذاشته شوند. از نظر بالینی، فعالیت بی هوازی فقط در بیماری که هم اکنون تشنج کرده در ایجاد ثانویه اسید لاکتیک بالا حائز اهمیت می باشد. در میان مبتلایان به بیماریهای متابولیک، اسیدمی لاکتیک اغلب عارضه ثانویه نقائص متابولیک زمینه ای می باشد که بخصوص در زمان بروز بیماری حاد دیده می شوند. این نقائص متابولیک شامل اسیدمی پروپیونیک، اسیدمی متیل مالونیک، اسیدمی ایزووالریک، ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلووتاریک اسیدوری و گلوتامیک اسیدوری هستند. در نقص مالتی پل کربوکسیلاز، اسیدمی لاکتیک به عنوان نتیجه مستقیم نقص در پیرووات کربوکسیلاز رخ می دهد. هر یک از نقائص فوق با بررسی اسیدهای آلی ادرار می تواند رد شود. نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب نیز ممکن است منجر به افزایش حاد در غلظت اسید لاکتیک شوند. این دسته از بیماریها با بررسی آسیل کارنیتینهای خون بهتر رد می شوند. امتحان اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندریایی بایستی شامل ارزیابی جهشهای نقطه ای شایع و آزمون ساترن بلات<sup>۱</sup> جهت جستجوی موارد حذف ژنها باشد. این آزمون در صورت وجود اسیدمی لاکتیک در مواردی نظیر آسیب مغزی نخاعی میتوکندریایی همراه با حملات مشابه سکتة مغزی (MELAS)، آسیب مغزی نخاعی همراه با فیبرهای قرمز راه راه (MERRF)، بیماری دژنره شدن سلولهای عصبی، عدم تعادل و رتینیت پیگمنتوزا (NARP)، سندرم کرنس - سای ره و سندرم پیرسون، تشخیص قطعی را امکان

<sup>۱</sup> Southern blot

پذیر می سازد. بیمارانی که بنظر می رسد اسیدمی لاکتیک مادرزادی دارند، اما دچار نقص در اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندریایی نمی باشند در دو گروه قرار می گیرند: کسانی که نقص در گلوکونئوژنز دارند و آنهایی که نقص در اکسیداسیون دارند. افتراق این دو دسته ممکن است در تعیین درمان مفید باشد. برای این منظور از آزمون ناشتایی استفاده می شود. نکته اصلی در انجام این آزمون طولانی بودن ناشتایی است که در مراحل زودرس آن گلوکاگون تجویز می شود تا تولید گلیکوژن کبدی از گلوکز را کاهش دهد. با ادامه ناشتایی بمدت ۲۴-۱۸ ساعت، بدن بمنظور حفظ قند طبیعی خون بایستی گلوکونئوژنز انجام دهد. وجود این وضعیت در خاتمه ناشتایی با انجام آزمون مجدد گلوکاگون تأیید می گردد. در غیاب گلوکونئوژنز، انجام این آزمون در خاتمه ناشتایی منجر به افزایش غلظت خونی گلوکز نمی شود. قبل از شروع آزمون ناشتایی بایستی نمونه خون از طریق کاتتر داخل وریدی جهت اندازه گیری گلوکز، لاکتات، پیرووات و آلانین گرفته شود. پس از ۶ ساعت ناشتایی ۰.۵ میلی گرم گلوکاگون داخل عضلانی به بیمار تجویز شده و پاسخ گلوکز در ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ و ۹۰ تعیین می گردد. پاسخ به گلوکاگون معمولاً بصورت افزایش قابل اندازه گیری در گلوکز خون است (بجز در گلیکوژنوز نوع یک). در صورتی که قند خون بیمار طبیعی باشد، ناشتایی بمدت ۲۴ ساعت ادامه می یابد. در صورت غیر طبیعی بودن آزمون یا بروز علائم کاهش قند خون، در فواصل منظم گلوکز خون تعیین می گردد. هر زمان کاهش قند خون ظاهر شود نشانه وجود ناشتایی است و لازم است گلوکاگون تجویز گردد. در خاتمه ناشتایی و قبل از تجویز گلوکاگون، غلظت اسید لاکتیک، اسید پیروویک و آلانین مجدداً در نمونه خون اندازه گیری میشود. در بیماری که دچار کاهش گلوکز خون می شود، سطوح انسولین، هورمون رشد و گلوکاگون اگر قبلاً اندازه گیری نشده باشند نیز تعیین می شود. در صورتی که بیمار قادر به انجام آزمون ناشتایی نباشد و احتمال نقص در گلوکونئوژنز وجود داشته باشد، بررسی بیوتینیداز در سرم و کربوکسیلازها در گلبولهای سفید یا فیبروبلاستها مناسب است. اگر استفاده از این دو روش تشخیصی را در بیمار مطرح نکرد، جهت بررسی قطعی آنزیمی، بیوپسی کبد لازم است. اطلاعات مربوط به محل وقوع نقص با استفاده از آزمونهای مصرف یکباره مقادیر

زیاد<sup>۱</sup> سوپسترا بدست می آید (مثلا با فروکتوز، آلانین یا گلیسرول در نقص فروکتوز ۱-۶ دی فسفاتاز). بدنبال مصرف فروکتوز یا گلیسرول، فسفات بایستی اندازه گیری شود، زیرا در بیماری که در این سطح متوقف شده اند فسفات سریعاً کاهش می یابد، اما غلظت اسید اوریک ممکن است افزایش یابد. بعنوان آزمون شاهد مثبت از تجویز یکباره مقادیر زیاد گالاکتوز استفاده می شود (بجز در مورد مبتلایان به نقص گلوکز ۶ فسفاتاز). هر ترکیب بصورت یک گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار از محلول ۲۰٪ از طریق خوراکی ۶-۱۲ ساعت پس از غذا تجویز می گردد. اغلب بیماری که آزمون ناشتایی را بدون اشکال تحمل می کنند، دچار نقائص اکسیداسیون پیرووات هستند. تعداد کمی هم اسیدمی لاکتیک کاذب با لاکتیک اسیدوری دارند که در آن D اسید لاکتیک بوسیله باکتریهای روده تولید و سپس جذب می گردد. D لاکتیک اسیدوری معمولاً در بیماران مبتلا به سندرمهای سوء جذب، سندرم روده کوتاه و بیماری آنتروکولیت نکروزان دیده می شود. اینگونه تجمع اسید لاکتیک حتی می تواند منجر به اسیدوز سیستمیک و اغماء شود، اما یک دوره درمان با نئومایسین خوراکی یا مترونیدازول ممکن است این اشکال را بر طرف سازد. علاوه بر این، اسیدمی لاکتیک کاذب با لاکتیک اسیدوری ممکن است در بخش مراقبتهای ویژه نوزادی یا سایر بخشهایی که در آنها گلوکز در مقادیر بیش از ظرفیت مصرف آن توسط شیرخوار، انفوزیون می شود رخ دهد. در بیماری که مشکوک به اکسیداسیون ناقص پیرووات هستند، معمولاً بیوپسی از پوست جهت کشت فیبروبلاستهای آن انجام می گیرد و درمان با رژیم پرچربی و کم کربوهیدرات شروع می شود. فیبروبلاستها از نظر نقائص کمپلکس پیرووات دهیدروژناز و اولین آنزیم آن یعنی پیرووات دکربوکسیلاز مورد ارزیابی قرار می گیرند. بیوپسی از عضله با بررسی بافت شناسی آن و انجام بررسیهای الکترومیوگرافی و هدایت عصبی جهت تشخیص بیماری که دچار آسیب عضلانی یا اشکالاتی در ساختمان میتوکندری هستند کاربرد دارد. در دسته اختلالات انتقال الکترون، نسبت لاکتات به پیرووات خون بالا می باشد و نمونه تازه عضله که با بیوپسی باز بدست می آید امکان بهترین ارزیابی فعالیت کمپلکسهای زنجیره انتقال الکترون را فراهم میسازد.

<sup>۱</sup> loading

## ۲-۱- اسیدمی لاکتیک مادرزادی: Congenital lactic acidemia:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: با استفراغ و سپس اسیدوز متابولیک حاد و هیپرونتیلیاسیون که ممکن است منجر به اغماء و مرگ شود، کاهش گلوکز خون و تشنج بدنبال آن، عدم تعادل حمله ای یا مزمن که در اغلب موارد دژنراسانس عصبی حمله ای هم با آن همراه است تظاهر می کند. استرسهایی مانند عفونت ممکن است بروز این حملات را تسریع کند و در بین حملات، بیمار ممکن است کاهش مهارت در عملکرد داشته باشد.

دوران شیرخوارگی و کودکی: نوع دیگر تظاهر این بیماری بصورت سندرم لای یا آسیب نکرروزان تحت حاد مغزی نخاعی می باشد که با فلج عضلات چشمی و سایر علائم گرفتاری اعصاب جمجمه ای، بی نظمی تنفس، سندرم هیپوونتیلاسیون و آپنه مرکزی بروز میکند. سرانجام بیمار دچار اسپاستیسیته و بابنسکی مثبت می شود. ممکن است کوری رخ دهد. تشنج در ۱/۳ بیماران دیده می شود. در اواخر دوره بیماری، رفلکسهای تاندونی از بین می رود و ممکن است نیاز به باز کردن نای و تهویه مصنوعی باشد. این تصویر آسیب مغزی نخاعی سندرم لای مستقل از علت آن ظاهر می شود.

دوران شیرخوارگی، کودکی و نوجوانی: گروهی از بیماران تصویر آسیب متابولیک عضلات اسکلتی یا فلج عضلات چشمی را نشان می دهند که ممکن است همراه با کری عصبی یا بروز آب مروارید زودرس باشد. بسیاری از این بیماران بروز تدریجی ضعف عضلانی به شکل دیستروفی عضلانی پروگزیمال دارند. افتادگی پلک، ضعف عضلات صورت و آسیب عضله قلبی هم ممکن است روی دهد. در این نوع درزیر میکروسکوپ الکترونی، میتوکندریهای بزرگ با ظاهر عجیب و غریب مشاهده می گردد.

**درمان:** در مبتلایان به اسیدوز متابولیک حاد بایستی مقادیر زیاد بی کربنات سدیم تجویز شود. جهت درمان مزمن، در بیمارانی که دچار نقص در گلوکونئوزنز هستند بایستی از ناشتایی اجتناب شده و در طی بیماریهای ضمنی که تغذیه خوراکی امکانپذیر نیست، محلول گلوکز داخل وریدی تجویز شود. رژیم غذایی غنی از کربوهیدرات درمان کننده است و مصرف نشاسته ذرت نیز ممکن است مفید باشد. اغلب مبتلایان به نقائص اکسیداسیون، به مصرف گلوکز حساس هستند، بنابر این به رژیم پرچربی پاسخ می دهند بطوریکه ۵۰٪ یا بیشتر از میزان کالری مصرفی روزانه آنها بایستی از چربی تامین شود.

### ۳-۱- نقص کمپلکس پیرووات دهیدروژناز:

#### Disorder of Pyroate dehydrogenase complex:

این کمپلکس باعث اکسیداسیون پیرووات به استیل کوآ و دی اکسید کربن میشود و بطور همزمان نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید احیاء شده نیز ایجاد می گردد. این کمپلکس چند آنزیمی بوده و شامل اجزاء E1 (دکربوکسیلاز)، E2 (آسیل ترانسفراز)، E3 (دی هیدرولیوآمید دهیدروژناز) و E3BP (پروتئین متصل به E3 یا پروتئین X) می باشد و بعنوان کوفاکتور به تیمین پیروفسفات، اسید آلفا لیپوئیک، فلاوپروتئین آمید آدنین دی نوکلئوتید ، نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید و کوآنزیم آ نیاز دارد.

#### علائم بالینی:

**زمان تولد:** معمولا طبیعی. در برخی از بیماران تغییر شکل ظاهری مانند فاصله زیاد ابروها، چینهای اپی کانتوس، پل فرورفته بینی، بینی کوچک با سوراخهای به جلو چرخیده، فیلتروم بلند، باز شدن محدود آرنجها و انحراف دستها به سمت داخل، دررفتگی رانها ومحدودیت چرخش خارجی پاها مشاهده می شود که نشانه تظاهر قبل از تولد اثرات نقص آنزیمی می باشد.



**دوره نوزادی یا شیرخوارگی:** اسیدوز متابولیک با اسیدمی لاکتیک، بزرگی کبد و افزایش آمونیاک خون که ممکن است منجر به مرگ شود.

**دوره شیرخوارگی:** تظاهر تدریجی تر بیماری با اسیدمی لاکتیک خفیف، تاخیر تکامل روانی حرکتی، نارسایی رشد جسمانی، رشد قدی کم، سندرم لای همراه با دیستونی، کره و آتوز و نهایتاً ضعف اسپاستیک همه اندامها، تشنج، اشکال در حرکات چشمی و نارسایی تنفسی مرکزی است و مرگ بدنبال عفونت یا آپنه رخ می دهد. خفیف ترین نوع بالینی به صورت سندرم لای آهسته پیشرونده در دختران یا عدم تعادل حمله ای در پسران بروز می کند که با تجویز رژیم غذایی حاوی کربوهیدرات ظاهر شده و با تجویز رژیم غذایی پرچربی بهبود می یابد. تظاهر نادر دیگر آسیب اعصاب محیطی همراه با کاهش تونوس عضلانی و غیاب رفلکسهای تاندونی عمقی است.

**نقص آنزیم:** نقص در کمپلکس پیرووات دهیدروژناز.

**توارث ژنتیکی:** در نقص E1 آلفا وابسته به X غالب و در بقیه انواع اتوزوم مغلوب است.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- در مایعات مختلف بدن: لاکتات و پیرووات بالا، نسبت لاکتات به پیرووات طبیعی.
- بررسی آنزیم: در عضله و فیبروبلاست.

**درمان:** شامل رژیم غذایی کم کربوهیدرات و پر چربی و روزانه ۲-۰.۵ گرم تیامین است. کوآنزیم کیو ۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و کارنیتین نیز در درمان پیشنهاد شده اند. دی کلرو استات ۲۰۰-۱۵ میلی گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در ۲-۳ دوز منقسم با مهار آنزیم پیرووات دهیدروژناز باعث فعال شدن کمپلکس پیرووات دهیدروژناز می شود. بطور کلی درمان خیلی موثر نیست.

**پیش آگهی:** بد است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتها.

#### ۴-۱- نقائص چرخه اسید تری کربوکسیلیک:

#### Disorders of tricarboxylic acid cycle:

##### ۴-۱-۱- نقص کمپلکس ۲ اوکسو گلوئارات دهیدروژناز یا کمپلکس آلفا کتوگلوئارات

##### دهیدروژناز:

#### Disorder of ۲ oxoglutarate dehydrogenase complex /

#### $\alpha$ ketoglutarate dehydrogenase complex:

##### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: معمولا طبیعی.

دوره شیرخوارگی: رنگ پریدگی، اشکال در تنفس، خواب آلودگی، کاهش تونوس عضلانی، آتروفی عصب بینایی، اسیدوز متابولیک و گاهی کاهش گلوکز خون، عقب ماندگی ذهنی، تشنج، تاخیر شدید رشد، گاهی اسهال و استفراغ، بزرگی خفیف کبد، حملات کتواسیدوز و از دست دادن آب و الکترولیتها دیده می شود. در برخی از بیماران اختلال رشد، دیستونی و کنترل کم سر، تغذیه کم با رنگ پریدگی و افزایش ناگهانی تعداد تنفس روی می دهد.

نقص آنزیم: نقص در کمپلکس آلفا کتوگلوئارات دهیدروژناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: اسید ۲ اوکسو گلوئاریک، اسیدهای لاکتیک و پیروویک بالا.
- پلاسما: لاکتات بالا.
- ادرار: لاکتات بالا.
- در زمان حمله حاد بیماری: در ادرار کتون بالا و در خون ۲ اوکسو گلوئارات بالا.
- اسیدهای آمینه پلاسما: آلانین و اسیدهای آمینه با زنجیره جانبی بالا.

بیماری‌های متابولیک مادرزادی ----- ۲۵۷

**درمان:** شامل رژیم غذایی کم چربی، محدودیت پروتئین و تجویز روزانه اسید لیپوئیک ۵۰-۲۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار همراه با تیامین ۲-۰.۵ گرم می باشد. بطور کلی درمان موثری وجود ندارد. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۲-۴-۱- نقص فوماراز (فوماریک اسیدوری):

#### Disorder of Fumarase (Fumaric aciduria):

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: آسیب مغزی پیشرونده که گاهی قبل از تولد شروع شده، عقب ماندگی شدید روانی حرکتی، کاهش تونوس عضلانی، اپی ستوتونوس، نقص بینایی، استفراغ و کوچک شدن پیشرونده مغز.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم فوماراز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

• ادرار: اسید فوماریک بالا.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### Leigh Syndrome:

#### ۵-۱- سندرم لای:

آسیب نکروران تحت حاد مغزی نخاعی است که بعنوان یک سندرم مستقل در ۲-۱ سالگی رخ می دهد و ممکن است ناشی از نقائص اولیه میتوکندریایی متفاوت باشد.

### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: تاخیر یا پس رفت روانی حرکتی، کاهش تونوس عضلانی، علائم گرفتاری ساقه مغز بخصوص استرابیسم و اشکالات بلع، عدم تعادل، علائم پیرامیدال، آتروفی عصب بینایی و نیستاگموس مشاهده می شود. بدتر شدن حاد وضعیت کلی بیمار بدنبال ابتلا به عفونتهای شایع ممکن است روی دهد.

نقص بیوشیمی: جهش در ژنهای میتوکندریایی (جهش NARP)، نقص در کمپلکس آنزیمی چهار و ژنهای هسته ای گوناگون دیگر بویژه نقص کمپلکس آنزیمی یک، همچنین نقص در کمپلکس پیرووات دهیدروژناز.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

• بافت شناسی: نکروز موضعی پیشرونده، تکثیر عروقی و گلیوز در عقده های قاعده ای، ساقه مغز، مخچه و بافت اطراف بطنی مغز.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۶-۱- آسیب مغزی میتوکندریایی، اسیدوز لاکتیک و حملات مشابه سکنه مغزی:

**Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke like episodes (MELAS):**

### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی، کودکی و نوجوانی: بدنبال تکامل طبیعی، آسیب شدید و پیشرونده مغزی، آسیب عضلانی با ضعف یا عدم تحمل ورزش با خستگی پذیری

آسان و زودرس، ضعف شدید، کوتاهی قد یا حمله مشابه سکته مغزی در سنین ۱۵-۴ سالگی روی می دهد که ممکن است اولین تظاهر بیماری باشد. در شیرخواران ممکن است با تاخیر تکامل یا ناتوانی یادگیری بروز کند. اشکال در بالا رفتن از پله ها، آسیب عضلانی پیشرونده با گرفتاری عضلات پروگزیمال، لاغری عضلات و ضعف عضلات صورت معمولا وجود دارد. حمله مشابه سکته مغزی یافته اصلی بیماری است که در آن تغییرات عروقی ناشی از التهاب یا اترواسکلروز در مغز یافت نمی شود و ممکن است در چند عضو خانواده رخ داده باشد. حمله ممکن است با استفراغ، سردرد، تشنج یا اختلالات بینایی، بی حسی، عدم تکلم یا فلج یکطرفه اندامها شروع شود و یا بدنبال حمله، فلج یکطرفه اندامها یا همی انوپسی برای چند ساعت یا چند هفته ادامه یابد. حملات راجعه سردرد و یا استفراغ ممکن است چند ساعت یا چند روز طول بکشد. تاخیر تکامل، ناتوانی یادگیری یا کمبود توجه معمولا قبل از بروز اولین حمله سکته مغزی بروز می کنند. در این بیماران میگرن یا سردردهای مشابه میگرن هم دیده می شود و ممکن است تنها تظاهر بیماری باشد. برخی از بیماران هوش طبیعی دارند. آسیب مغزی ممکن است به سمت دمانس پیش برود. سایر یافته های عصبی شامل عدم تعادل، ترمور، دیستونی، اشکالات بینایی و کوری قشری است. تشنج، فلج عضلات چشم و افتادگی پلک هم ممکن است روی دهد. برخی از بیماران با علائم سندرم لای بصورت حملات راجعه پسرفت عصبی، علائم پیرامیدال و اکستراپیرامیدال، گرفتاری ساقه مغز و لکودیستروفی تظاهر می کنند. در ۲۵٪ بیماران سابقه فامیلی بیماری مثبت است. علاوه بر این دیابت قندی، کری حسی عصبی، آسیب عضله قلبی و اختلالات هدایتی قلب نظیر سندرم ولف-پارکینسون-وایت، آسیب اعصاب محیطی با یا بدون رابدومیولیز و اسیدوز توبولی کلیوی هم مشاهده می شود.

**نقص بیوشیمی:** جهش در ژنهای میتوکندریایی اسید ریبونوکلئیک ناقل<sup>۱</sup> لوسین.

**توارث ژنتیکی:** الگوی مادری داشته و ژن آن بر روی ژنوم میتوکندری قرار دارد.

**میزان بروز:** نادر.

---

<sup>۱</sup> tRNA

### روش تشخیص:

- بررسی جهش در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندری.
- خون: اسید لاکتیک بالا.
- مایع مغزی نخاعی: اسید لاکتیک بالا.

**درمان:** حمایتی است و شامل تجویز ریبوفلاوین ۲۰ میلی گرم دو بار روزانه، کوآنزیم کیو ۹۰-۳۰ میلی گرم روزانه و اسید دی کلرو استیک است که ترکیب اخیر سطح لاکتات پلاسما و مایع مغزی نخاعی را پائین می آورد. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

**نکته:** این بیماری علت عمده کری بدنبال مصرف آمینوگلیکوزید می باشد.

### ۱-۷- اپی لپسی میوکلونیک و بیماری فیبر قرمز راه راه:

#### **Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fiber disease (MERRF):**

#### علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوره کودکی یا بزرگسالی: معمولاً در اواخر کودکی و یا در بزرگسالی بروز می کند. علائمی شامل تشنج میوکلونیک، عدم تعادل تنه یا اندام، کری، اسپاستیسیتی و دمانس، آسیب عضلانی، ضعف اسپاستیک اندامهای تحتانی، افزایش رفلکسهای تاندونی و بابنسکی مثبت، آتروفی عصب بینایی، کوتاهی قد، آسیب اعصاب محیطی و در برخی از بیماران لیپوم های متعدد در گردن و تنه رخ می دهد. معمولاً سابقه فامیلی بیماری مثبت است. غیاب حملات مشابه سکتة مغزی این مورد را از نقص قبلی افتراق می دهد. در بعضی بیماران شنوایی طبیعی گزارش شده است. **نقص بیوشیمی:** جهش در ژن میتوکندریایی اسید ریبونوکلئیک ناقل لیزین.

<sup>1</sup> Q Coenzyme

توارث ژنتیکی: الگوی مادری داشته و ژن آن بر روی ژنوم میتوکندری قرار دارد.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی جهش در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندری.
- خون: اسید لاکتیک بالا.
- مایع مغزی نخاعی: اسید لاکتیک بالا.

درمان: حمایتی است و شامل تجویز ریوفلاوین ۱۰۰ میلی گرم روزانه، کوآنزیم کیو ۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه و اسید دی کلرو استیک است که ترکیب اخیر سطح لاکتات پلاسما و مایع مغزی نخاعی را پائین می آورد. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۸-۱- دژنره شدن سلولهای عصبی، عدم تعادل و رتینیت پیگمنتوزا:

**Neurodegeneration, Ataxia, Retinitis Pigmentosa (NARP):**

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی، کودکی، نوجوانی یا بزرگسالی: معمولاً اولین علامت آن شب کوری است که نشانه رتینیت پیگمنتوزا می باشد و با از دست دادن دید محیطی و در بعضی موارد دید مرکزی دنبال می شود. عدم تعادل یافته غالب بیماری است که ممکن است باعث بروز صدمات و هیپرپلازی بدنبال ضربه ها شود. ضعف عضلانی پروگزیمال ناشی از صدمه عصبی، آسیب اعصاب حسی، عدم توانایی نگه داشتن سر، سندرم لای، تاخیر تکامل، تشنج و دمانس، دیستونی و کاهش شدید تونوس عضلانی، افزایش رفلکسهای تاندونی و بابنسکی مثبت، فلج عضلات چشمی، آپنه و در برخی از بیماران میگرن، افسردگی یا پرخوری عصبی رخ می دهد. معمولاً سابقه فامیلی بیماری مثبت است.

**نقص بیوشیمی:** جهش در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی.  
**توارث ژنتیکی:** الگوی مادری داشته و ژن آن بر روی ژنوم میتوکندری قرار دارد.  
**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- بررسی جهش در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندری.
- خون: اسید لاکتیک بالا.
- مایع مغزی نخاعی: اسید لاکتیک بالا.

**درمان:** حمایتی است و شامل تجویز ریبولوین ۱۰۰ میلی گرم روزانه، کوآنزیم کیو ۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه و اسید دی کلرو استیک است که ترکیب اخیر سطح لاکتات پلاسما و مایع مغزی نخاعی را پائین می آورد.  
**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد (بعلت توزیع تصادفی اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک جهش یافته میتوکندری در سلولها).

**۹-۱- سندرم کرنس-سای ره: (Kearns-Sayre Syn (KSS):**

**علائم بالینی:**

**زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی:** طبیعی.  
**دوران کودکی و نوجوانی:** معمولاً در اواخر دوره کودکی یا نوجوانی با محدودیت حرکات خارج چشمی یا افتادگی پیشرونده پلک، دژنره شدن رنگدانه ای شبکیه و آتروفی عصب بینایی تظاهر می کند. صدمه بینایی ممکن است اولین شکایت بیمار باشد. سایر علائم شامل ضعف عضلانی یا عدم تحمل ورزش، کاهش احتمالی رفلکسهای تاندونی، اسکولیوز، عدم تعادل، دیسمتری، ترموربا فعالیت، کری حسی عصبی، دمانس، بلوک کامل قلب، شواهد بالینی آسیب عضله قلبی شامل افزایش



ضربان قلب تا نارسایی شدید، کوتاهی قد، دیابت قندی، کم کاری گنادها از جمله عدم شروع قاعدگی و تاخیر بلوغ و اسیدوز توبولی کلیوی است.

**نقص بیوشیمی:** وجود حذف در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم غالب یا مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- بررسی جهش در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندری در عضله.
- خون: اسید لاکتیک بالا.
- مایع مغزی نخاعی: پروتئین بالا.

**درمان:** شامل تجویز ویتامینهای گروه ب کمپلکس روزانه، کوآنزیم کیو ۱۰-۶۰ میلی گرم روزانه، اسید فولیک و کارنیتین و در موارد بلوک دهلیزی بطنی قلب، استفاده از پیس میکر قلبی می باشد. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

### **Pearson Syndrome:**

### **۱-۱۰- سندرم پیرسون:**

**علائم بالینی:**

**زمان تولد:** طبیعی.

**دوره نوزادی:** رنگ پریدگی، کم خونی ماکروسیتی، هموگلوبین اف<sup>۱</sup> بالا و رتیکولوسیت پائین، احتمالاً کاهش تعداد نوتروفیلها و پلاکتها و گاهی کاهش در همه رده های سلولهای خونی.

**دوره شیرخوارگی:** کم خونی که در عرض چند ماه بهبود می یابد، اختلال عملکرد لوزالمعده بصورت سوءجذب و مدفوع چرب، اختلال رشد، سندرم فانکونی کلیوی،

---

<sup>۱</sup> HbF

بیماری کبدی با ترانس آمینازهای بالا و افزایش بیلی روبین، آب مروارید، حملات اسیدوز متابولیک ناشی از اسیدمی لاکتیک.

**نقص بیوشیمی:** وجود حذف در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی. توارث ژنتیکی: احتمالا مادری.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی حذف در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندری.
- در مغز استخوان: در اوج کم خونی، افزایش سلولها و واکوئل دار شدن شدید پیش سازهای گلبولهای قرمز و سفید همراه با هموسیدرین زیاد و سیدروبلاستهای حلقوی دیده می شود.

درمان: تزریق مکرر خون و پلاکت.

**پیش آگهی:** در بیماری که از نوع نوزادی زنده می مانند، کم خونی خودبخود تا انتهای سال اول زندگی ناپدید می گردد. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۱۱-۱- سندرومهای کاهش اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی یا نقص پلیمراز اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی:

#### The mitochondrial DNA depletion syndromes/ Deficiency of Mitochondrial DNA polymerase:

علائم بالینی:

سه نوع کبدی ( انواع نوزادی، شیرخوارگی و نوپایی) و دو نوع غیر کبدی با آسیب عضلانی (انواع شیر خوارگی و نوپایی) تا کنون شناخته شده است. انواع کبدی با حملات نارسایی حاد کبد، کاهش گلوکز خون به هنگام ناشتایی و کاهش اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی مشخص می شوند. انواع غیرکبدی با آسیب

عضلانی غیر حمله ای، فیبرهای قرمز راه راه، افزایش کراتین کیناز سرم و کاهش اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی مشخص می شوند.

**نوع کبدی مغزی با بروز در دوره نوزادی:** نوزاد برای سن داخل رحمی اش کم وزن می باشد و در روز اول تولد دچار کاهش شدید گلوکز، بزرگی کبد و علائم اختلال شدید عملکرد کبد بصورت طولانی شدن زمان پروترومبین است. برخی بیماران اسیدمی لاکتیک، اسیدوز متابولیک، افزایش بیلی روبین، اختلالات انعقادی و افزایش آلفا فتو پروتئین نشان می دهند. اشکالات عصبی شامل کاهش تونوس عضلانی، نارسایی تکاملی و نیستاگموس افقی می باشد.

**نقص بیوشیمی:** کاهش در مقدار اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی در کبد هست، اما مقدار آن در سایر بافتها طبیعی است.

**نوع کبدی مغزی با بروز در دوره شیرخوارگی:** رشد داخل رحمی طبیعی است. پس از چند هفته اول زندگی شیرخوار دچار استفراغ یا اشکال در تغذیه، کاهش تونوس عضلانی و کاهش گلوکز در حالت ناشتایی، اختلال عملکرد کبد با ترانس آمینازها و بیلی روبین غیر طبیعی و افزایش گاما گلوتامیل ترانسفراز می شود.

**نقص بیوشیمی:** کاهش در مقدار اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی در کبد و عضله اسکلتی وجود دارد.

**نوع کبدی مغزی با بروز در دوره نوپایی<sup>۱</sup> (سندرم آلپرس<sup>۲</sup>):** رشد داخل رحمی و سال اول زندگی طبیعی است. در سال دوم زندگی عدم تعادل حاد تنه ای، استفراغ، نارسایی حاد کبد، کاهش گلوکز خون، تشنج، افزایش تونوس عضلانی و آسیب مغزی مشابه سندرم رای بدنبال بیماری تب دار بروز می کند. تاخیر تکلم، اختلال رشد، حرکات نیستاگموئید چشمها، عدم تعادل تنه ای، تشنج و حملات مشابه سکتة مغزی هم روی می دهند.

**نقص بیوشیمی:** عدم وجود پلیمراز اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی.

<sup>۱</sup> Toddler

<sup>۲</sup> Alpers syndrome

نوع غیر کبدی با بروز در دوره شیرخوارگی: رشد داخل رحمی و دوره نوزادی طبیعی است. سپس تغذیه کم، کاهش تونوس عضلانی، اختلال رشد، اشکال در دفع ترشحات دهانی حلقی، استفراغ، از دست دادن آب و الکترولیتها یا تنگی نفس و تکامل حرکتی نامناسب رخ می دهد. ممکن است نوع نوزادی آن کشنده بوده و در آن نوزاد در بدو تولد دچار سیانوز، گریه ضعیف، کاهش تونوس عضلانی با کاهش حرکات خودبخودی، اسیدوز متابولیک، اسیدمی لاکتیک، آلانین بالا و مرگ در عرض روزهای اول پس از تولد شود.

**نقص بیوشیمی:** کاهش در مقدار اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی در عضله.

نوع غیر کبدی با بروز در دوره نوپایی: در سال اول زندگی طبیعی هستند. در سال دوم زندگی کودک نوپا دچار از دست رفتن تکامل حرکتی، گودی زیاد کمر و راه رفتن اردکی، افزایش کراتین کیناز، توقف راه رفتن و عدم توانایی نشستن بدون کمک، نارسایی تنفسی در اثر دژنره شدن سلولهای عصبی و مرگ می شود.

**نقص:** کاهش در مقدار اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی در عضله.

در جدول زیر به سایر سندرومهای مهم میتوکندریایی بر اساس یافته های بالینی، سن بروز و نقص ژنتیکی اشاره شده است.

**جدول شماره ۲۵. سایر سندرومهای مهم میتوکندریایی بر اساس یافته های**

**بالینی، سن بروز و نقص ژنتیکی**

نام سندرم	یافته های بالینی	سن بروز	نقص ژنتیکی
Barth	آسیب عضله قلب و اسکلتی و کاهش نوتروفیلها	نوزادی (پسر)	وابسته به X
Sengers	آسیب عضله قلب و اسکلتی و آب مروارید مادرزادی	نوزادی	ناشناخته
Wolfram	دیابت قندی، دیابت بی مزه، کری و آتروفی عصب بینایی	۱-۲ سالگی	اتوزوم مغلوب

کاهش و حذفهای متعدد اسید دزاکسی ریبونوکلئیک میتوکندری	۵-۱۵ سالگی	آسیب عضلانی عصبی گوارشی و حملات انسداد کاذب روده و آسیب مغزی، عصبی و عضلانی	MNGIE
جهش اسید دزاکسی ریبونوکلئیک میتوکندری	۱۲-۳۰ سالگی	نورورتینوپاتی عصب بینایی Leber، از دست رفتن بینایی، شایع در مردان	LHON
حذف در اسید دزاکسی ریبونوکلئیک میتوکندری	۱۵-۴۰ سالگی	فلج عضلات خارج چشمی پیشرونده و مزمن	CPEO

توارث ژنتیکی: در همه انواع فوق اتوزوم مغلوب است.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

• بررسی اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندری.

درمان:

• در اشکال کبدی: شامل اجتناب از ناشتایی، تجویز نشاسته ذرت پخته نشده یک گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار سه بار روزانه یا حداقل در زمان خواب، کارنیتین ۱۰۰-۶۰ میلی گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، کوآنزیم کیو ۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه، ریوفلاوین ۱۰۰-۵۰ میلی گرم دو بار روزانه و نیاسین ۲۵-۱۰ میلی گرم دو بار روزانه و رژیم غذایی کم چربی (حداکثر ۳۰٪ کالری مصرفی روزانه بصورت چربی باشد) و مولتی ویتامین است. در این انواع، جهت درمان تشنج نباید از والپروات استفاده شود. اسیدمی لاکتیک ممکن است به درمان با اسید دی کلرو استیک ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه پاسخ دهد.

• در انواع غیر کبدی: شامل استفاده از کارنیتین و کوفاکتور، تغذیه مناسب و درمان اسیدوز متابولیک حاد با مایعات و بی کربنات است. در موارد اسیدمی لاکتیک حاد، مصرف اسید دی کلرو استیک مفید می باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## بخش ۲- نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب و کتوزنز:

### Disorders of Fatty acid oxidation and ketogenesis:

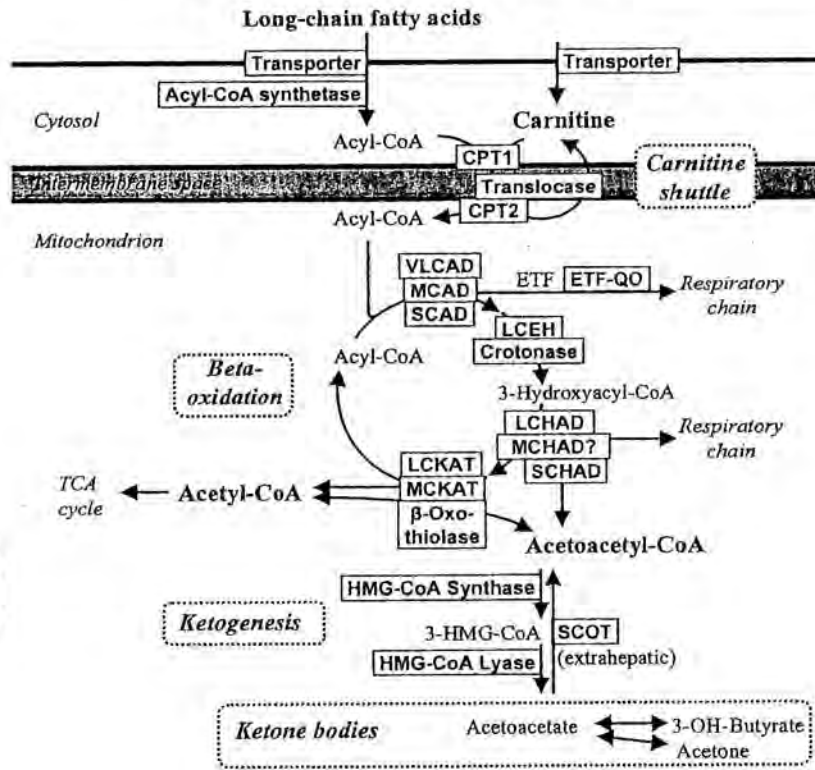
بیوشیمی: اکسیداسیون اسیدهای چرب و متابولیسم اجسام کتون: اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری یکی از منابع عمده انرژی سلولی است که تا ۸۰٪ نیاز کل بدن در طی ناشتایی را برآورده میکند. با وجودیکه مغز قادر به اکسیده کردن کامل اسیدهای چرب نیست، اما می تواند اجسام کتونی ساخته شده توسط کبد را تجزیه نماید. در طی ناشتایی یا ورزش طولانی، اسیدهای چرب با زنجیره بلند (۲۰-۱۶ کربن) که به عنوان تری گلیسرید در بافت چربی ذخیره شده اند، بوسیله لیپازها آزاد شده و تبدیل به استرهای فعال آسیل کوآ می شوند. غشاء داخلی میتوکندری نسبت به اسیدهای چرب با زنجیره بلند نفوذپذیر نبوده و این دسته از اسیدهای چرب از طریق شاتل کارنیتین<sup>۱</sup> بداخل میتوکندری انتقال می یابند. کارنیتین توسط کارنیتین ترانسپورتر<sup>۲</sup> (بجز در سلولهای کبد) بداخل سلول انتقال یافته و در کلیه ها بازجذب می گردد. چندین آنزیم ویژه طی چرخه های بتا اکسیداسیون متوالی، در هر بار دو اتم کربن بصورت یک استیل کوآ از آسیل کوآ کم می کنند. ترکیبات با زنجیره بلند در غشاء داخلی میتوکندری و ترکیبات با زنجیره متوسط و یا کوتاه در ماده زمینه ای میتوکندری تجزیه می شوند. استیل کوآ یا وارد چرخه اسید تری کربوکسیلیک شده و یا تبدیل به اجسام کتونی می شود. پروتوئهای تولید شده هم بوسیله دهیدروژنازها به زنجیره تنفسی انتقال می یابند. شکسته

<sup>۱</sup> Carnitine Shuttle

<sup>۲</sup> Carnitine transporter

شدن خارج کبدی کتونها نیاز به آنزیم سوکسینیل کوآ- ۳ اوکسو اسید کوآ ترانسفراز دارد. (شکل شماره ۱۳)

شکل شماره ۱۳: اکسیداسیون اسیدهای چرب و متابولیسم اجسام کتونی



۱) CPT: کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز یک. CPT۲: کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز ۲. ۲) SCAD: آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه. MCAD: آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط. VLCAD: آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره خیلی بلند. ETF: فلاوپروتئین انتقال دهنده الکترون. ETF-QO: اکسیدوردوکتاز فلاوپروتئین انتقال دهنده الکترون-کوآنزیم کیو. LCEH: هیدراتاز زنجیره بلند. SCHAD: هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه. MCHAD: هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط. LCHAD: هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره

بلند. MCKAT: کتواسید ترانسفراز با زنجیره متوسط. LCKAT: کتواسید ترانسفراز با زنجیره بلند. SCOT: سوکسینیل کوآ-۳ اوکسواسید کوآ ترانسفراز. TCA: اسید تری کربوکسیلیک.

**علائم بالینی:** این نقائص با تظاهرات بالینی متعددی دارند. تولید ناکافی اجسام کتونی همراه با مهار گلوکونئوژنز باعث کمی استیل کوآ در جریان شرایط کاتابولیک (از قبیل ناشتایی طولانی مدت، جراحی، عفونت و غیره) ممکن است باعث بروز اغماء هیپوکتوتیک شود که می تواند با علائم نارسایی کبدی و افزایش آمونیاک خون همراه باشد. اولین تظاهر این بیماریها اغلب در اواخر دوره شیرخوارگی است. تجمع آسیدل کارنیتینهای سمی با زنجیره بلند بویژه در نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره بلند ممکن است باعث اسیدوز لاکتیک شدید در دوره نوزادی، آسیب عضله قلبی و صدمه کبد مشابه آنچه در نقائص زنجیره تنفسی رخ می دهد شود. انواع خفیف تر نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره بلند و یا شاتل کارنیتین می توانند بر عضله اسکلتی اثر کرده و در نوجوانی یا اوایل بزرگسالی بصورت ضعف مزمن و درد یا رابدومیولیز راجعه تظاهر کرده یا باعث آسیب های حاد یا مزمن عضله قلبی شوند. دفع کلیوی مقادیر زیاد آسیدل کارنیتین نیز می تواند منجر به کاهش ثانویه کارنیتین گردد. تمامی نقائص این گروه بصورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسند، با این وجود گاهی افراد هتروزیگوت هم دچار علائم می شوند. اگر چه این نقائص ممکن است با سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار تظاهر کنند، اما در اغلب موارد تظاهر اولیه آنها بصورت حمله کاهش گلوکز خون با کتون پائین مشابه سندرم رای است و غالباً در این دسته از بیماریها علاوه بر ترانس آمینازها، مقادیر کراتین کیناز و اسید اوریک خون هم بالاست.

**نکته:** در شیرخوار یا کودک مبتلا به کاهش گلوکز خون، بالا بودن اسید اوریک و کراتین کیناز<sup>۱</sup> (که هیچیک بطور جاری در بررسی بالینی در بخشهای کودکان لحاظ نشده اند) نشانه هشدار دهنده ای برای حضور نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب می باشد. در اغلب موارد اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب بطور اولیه از نظر

<sup>۱</sup> CK (Creatine Kinase)



شیمیایی با دفع اسیدهای دی کربوکسیلیک در ادرار مطرح می‌گردند. دی کربوکسیلیک اسیدوری ممکن است در شیرخوارانی که فورمولای حاوی تری گلیسریدهای با زنجیره متوسط دریافت می‌کنند، ناشی از این استفاده از این رژیم غذایی باشد. پاسخ طبیعی به ناشتایی و اکسیداسیون چربی با شکسته شدن چربیها شروع می‌شود که منجر به آزاد شدن اسیدهای چرب آزاد می‌گردد. معمولاً در مبتلایان به نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب، در زمان بیماری و استرس متابولیک غلظت اسیدهای چرب آزاد از ۳ هیدروکسی بوتیرات خون بالاتر است، پس در این موارد، ارزیابی غلظت اسیدهای چرب و ۳ هیدروکسی بوتیرات خون جهت تشخیص کتوز پائین لازم است.

**تشخیص:** بنابر این اندازه‌گیری همزمان غلظتهای سرمی اسیدهای چرب آزاد و کتونهای نظیر ۳ هیدروکسی بوتیرات جهت تشخیص سریع نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب به هنگام کاهش حاد گلوکز خون اساسی می‌باشد. در نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب، معمولاً بررسی آسیل کارنیتین آزمون تشخیصی است. نتایج طبیعی این آزمون علیرغم وجود کاهش گلوکز خون با کتون پائین ممکن است تشخیص نقص هیدروکسی متیل گلووتاریل کوآ سنتاز را مطرح کند. در جهت کمک به تشخیص، بررسی اسیدهای آلی و کارنیتین سرم هم ممکن است مفید باشد. بررسیهای آنزیمی در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها و بررسیهای مولکولی نیز تشخیص را تأیید کرده و امکان بررسی نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب در خانواده بیمار را فراهم می‌سازد. کاربرد آزمون‌های چالش نظیر آزمون ناشتایی و یا تجویز چربی در موارد استثنایی و انتخابی لازم بوده و فقط در مراکز متابولیک تخصصی بایستی انجام گردند (بعلت خطر مسمومیت حاد قلبی و سایر عوارض). آزمونهای لازم بقرار زیر می‌باشند:

- در وضعیت حاد: بررسیهایی که در طی کاهش علامت دار گلوکز خون لازم هستند.
- نتایج آزمایشات بیوشیمیایی بالینی: گلوکز پائین، آنزیمهای کبدی، آمونیاک، لاکتات، کراتین کیناز و میوگلوبین طبیعی یا بالا.
- اسیدهای چرب آزاد و کتونهای پلاسما یا سرم.

- وضعیت کارنیتین سرم: شامل کاهش کارنیتین کل (که در طی حمله حاد ممکن است بالا باشد) و افزایش نسبت آسیل کارنیتین به کارنیتین کل می باشد. در نقص کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز، کارنیتین کل و آزاد بالا و آسیل کارنیتین پائین می باشد.
- آزمون آسیل کارنیتین ها در کارت کاغذ صافی: امکان بررسی متابولیت‌های ویژه و یا تشخیص سریع را فراهم می کند، اما نتایج آن در نقص انتقال دهنده کارنیتین ممکن است مرزی باشد.
- اسیدهای آلی ادرار: اسیدهای دی کاربوکسیلیک ویژه از امگا اکسیداسیون اسیدهای چرب در میکروزومها ایجاد می شوند، در برخی از نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب، آسیل گلیسین های خاص تشکیل می شود و نوار کتواستیکس ادرار برای کشف کتونها همیشه منفی نیست.
- بررسیهای آنزیمی: در فیبروبلاستها و لنفوسیتها.
- بررسیهای مولکولی: ممکن است در چندین نقص بخصوص نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط و بلند مفید باشد (جهشهای شایع).
- بافت شناسی: اغلب دژترسانس چربی یا آسیب عضله با رسوب چربی را نشان می دهد.

### درمان:

- اجتناب از ناشتایی بیش از ۸-۱۲ ساعت (گاهی ناشتایی به مدت ۸-۱۲ ساعت هم ممکن است طولانی باشد)، مصرف مکرر مواد غذایی ترجیحا کم چربی و غنی از کربوهیدرات، مداخله زودرس در موارد اسهال وغیره.
- در موارد حاد: تجویز محلول گلوکز داخل وریدی به میزان بالا (۷-۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در دقیقه)، افزودن انسولین در صورت نیاز و ادامه سطح گلوکز خون در حد ۵.۵ میلی مول در لیتر (۱۰۰ میلی گرم در صد)، چون تجویز زیاد گلوکز ممکن است احتمال اسیدوز لاکتیک را افزایش دهد.
- تجویز کارنیتین در موارد کمبود آن به میزان ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار. اما این ماده در نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره بلند یا

چرخه کارنیتین نباید تجویز شود، زیرا آسیل کارنیتین‌های با زنجیره بلند برای قلب سمی هستند.

- عدم تجویز چربی‌های داخل وریدی: در نقائص تایید شده اکسیداسیون اسید چرب با زنجیره بلند، تری گلیسیریدهایی با زنجیره متوسط تجویز کنید.
- در موارد حاد در نقائص تایید شده اکسیداسیون اسید چرب با زنجیره بلند و یا چرخه کارنیتین، درمان شامل دیالیز، تعویض خون و در موارد مزمن، درمان شامل مصرف تری گلیسیریدهای با زنجیره متوسط و درمان تجربی تجویز انواع دی و ال ۳ هیدروکسی بوتیرات است.
- در نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه و یا نقص فلاوپروتئین‌های انتقال الکترون، روزانه ۱۵۰ میلی گرم ریپوفلاوین به بیمار بدهید.

### ۱-۲- نقص انتقال دهنده کارنیتین (نقص اولیه کارنیتین، نقص در جذب کارنیتین):

#### Disorder of Carnitine Transporter:

#### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی و شیرخوارگی: کاهش گلوکز خون با کتوز پائین بدنال ناشتایی طولانی در طول شب رخ می دهد. معمولا حملات قبل از ۲ سالگی و بدنال ناشتایی روی می دهند. شیرخوار شل، بدون پاسخ به تحریکات و در حالت اغماء است. ممکن است اسیدوز وجود داشته باشد. حملات حاد ممکن است طولانی و غیر منتظره بوده و بالقوه کشنده می باشند. معمولا بزرگی خفیف کبد وجود دارد و همراه با افزایش آمونیاک خون، زمان پروترومبیین طولانی و افزایش ترانس آمینازهای کبدی تصویر بالینی مشابه سندرم رای را نشان می دهد. علاوه بر این کاهش تونوس عضلانی و ضعف عضلانی نیز مشاهده می شود. آسیب عضله قلبی بصورت سوفل قلبی، بزرگی یا نارسایی قلبی سریعاً پیشرونده معمولا در سن ۳ سالگی بروز می کند.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم کارنیتین ترانسپورتر.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: ناشناخته.

روش تشخیص:

- خون: افزایش اسید اوریک و کراتین کیناز، کارنیتین آزاد پائین و کارنیتین کل بسیار پائین.
- ادرار: کارنیتین آزاد طبیعی یا بالا و عدم کتونوری.
- آسیل کارنیتین: کارنیتین آزاد و استرهای کارنیتین پائین.
- اسیدهای آلی ادرار: عدم دی کربوکسیلیک اسیدوری.
- در حمله حاد بیماری: ممکن است با کاهش گلوکز خون، کتونوری وجود داشته باشد.

درمان: شامل تجویز ۱۲۰-۵۰ میلی گرم کارنیتین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار است که برای تعیین دوز سطوح سرمی آن بایستی بررسی شود.  
 آزمون تشخیص قبل از تولد: نشان دادن جذب ناقص کارنیتین توسط آمینوسیت‌های جنین مبتلا.

## ۲-۲- نقص کارنیتین ترانس لوکاز (کمبود کارنیتین - آسیل کارنیتین ترانس لوکاز): Disorder of Carnitine translocase:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: با کاهش گلوکز خون و کتوز پائین بدنبال ناشتایی طولانی که معمولاً در اثر عفونت رخ می دهد تظاهر می کند. نوزاد رنگ پریده، بدون پاسخ و دچار کاهش درجه حرارت یا تشنج، آپنه و کاهش ضربان قلب و فشارخون، حملات مکرر استفراغ، خواب آلودگی و اغماء می شود. بروز ریتم نامنظم قلبی شایع است که به علت آسیب عضله قلبی بوده و به شکل انقباضات زودرس بطنی، تاکی کاردی بطنی و یا کاهش فشارخون و ضربان قلب بعلت بلوک گره دهلیزی بطنی بروز می کند.

بیماری عضله اسکلتی بصورت ضعف و کاهش تونوس عضلانی است که به شکل کنترل کم سر و سپس ناتوانی در راه رفتن برای بیش از ۵ متر بروز می کند، اما در طی اغمای قبل از مرگ، شیرخوار ممکن است دچار افزایش تونوس عضلانی شود. بزرگی کبد که ممکن است منجر به نارسایی کبد شود و بزرگی کلیه هم دیده می شود، اما رشد و تکامل مغزی طبیعی است. سابقه مرگ در سایر بچه های خانواده از توقف قلبی تنفسی در دوره نوزادی یا بعلت سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار ممکن است وجود داشته باشد.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم کارنیتین-آسیل کارنیتین ترانس لوکاز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

• خون: افزایش آمونیاک و کاهش گلوکز، افزایش اسید اوریک، کراتین کیناز و ترانس آمینازها.

• خون: کارنیتین آزاد پائین، کارنیتین استریفیه شده بالا.

• ادرار: کارنیتین استریفیه بالا و اسید اوروتیک طبیعی، عدم کتونوری.

• آسیل کارنیتین: انواع ۱۶ کربنه، ۱۸ کربنه و ۱۸ کربنه بالا.

• اسیدهای آلی ادرار: دی کربوکسیلیک اسیدوری خفیف یا طبیعی.

**درمان:** مصرف کارنیتین و محدودیت مصرف چربیهای با زنجیره بلند، اجتناب از ناشتایی و استفاده از محلول گلوکز داخل وریدی در زمان بی اشتهایی یا استفراغ، مصرف نشاسته ذرت جهت پیشگیری از کاهش گلوکز خون و درمان افزایش حاد آمونیاک با بنزوات سدیم، فنیل استات یا فنیل بوتیرات.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتها و نمونه پرزهای کوریونی.

### ۲-۳- نقص کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز یک:

#### Disorder of Carnitine Palmitoyl transferase I:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: معمولاً طبیعی.

دوره شیرخوارگی: معمولاً در ۶ ماهه دوم زندگی با کاهش حاد گلوکز خون و کتوز پائین در طی ناشتایی ناشی از اسهال یا عفونت ویروسی تظاهر می‌کند. ممکن است در دوره نوزادی هم بروز کند. سابقه مرگ در سایر بچه‌های خانواده ممکن است مثبت باشد. بزرگی کبد، عدم آسیب عضله قلبی یا اسکلتی، اسیدوز توبولی کلیوی، صدمه عصبی ناشی از حملات شدید کاهش گلوکز، تشنج و اغماء در اثر کاهش گلوکز خون و مرگ بدنبال آنها ممکن است رخ دهد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز یک.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- خون: کراتین کیناز و ترانس آمینازها بالا، در طی حمله حاد کاهش گلوکز.
- خون: کارنیتین آزاد و کل طبیعی یا بالا.
- آسیل کارنیتین: انواع ۱۶ کربنه، ۱۸ کربنه و ۱۸:۱ کربنه پائین.
- اسیدهای آلی ادرار: عدم وجود دی کربوکسیلیک اسیدوری.
- سندرم هماتوفاگوسیتیک.

درمان: کاهش مصرف چربیهای با زنجیره بلند و جایگزین کردن آنها با تری گلیسیریدهای با زنجیره متوسط، اجتناب از ناشتایی و استفاده از محلول گلوکز داخل وریدی در زمان بی‌اشتهایی یا استفراغ.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

**نکته یک:** سندرم هماتوفاگوسیتیک در پروپیونیک اسیدوری و عدم تحمل پروتئین همراه با لیزینوری هم دیده می‌شود.

**نکته دو:** مادران در زمان بارداری این کودکان دچار همولیز، افزایش آنزیمهای کبدی و کاهش پلاکتها<sup>۱</sup> میشوند.

#### ۲-۴- نقص کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز دو:

#### Disorder of Carnitine Palmitoyl transferase II:

علائم بالینی:

زمان تولد: معمولا طبیعی.

**دوره نوزادی:** کاهش گلوکز خون و کتون پائین، بزرگی کبد، آسیب عضله قلبی، خواب آلودگی، اغماء، کیستهای کلیه و مرگ ناگهانی.

**دوره شیرخوارگی:** به علائم فوق کاهش تونوس عضلانی هم افزوده می‌گردد.

**دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی:** عدم تحمل ورزش، درد عضلانی حمله ای بهمراه رابدومیولیزو میوگلوبینوری، کاهش تونوس عضلانی و پانکراتیت.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز دو.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- خون: کراتین کیناز و ترانس آمینازها بالا، گلوکز و کتون پائین.
- خون: کارنیتین آزاد پائین.
- آسیل کارنیتین: انواع ۱۶-۱۸ کربنه بالا.
- اسیدهای آلی ادرار: عدم دی کربوکسیلیک اسیدوری.
- ادرار: میوگلوبین مثبت.

<sup>۱</sup> HELLP syndrome

درمان: تجویز کارنیتین، اجتناب از ناشتایی و استفاده از محلول گلوکز داخل وریدی در زمان بی اشتها یا استفراغ و یا کاهش گلوکز خون. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۵-۲- نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط:

#### Disorder of Medium chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD):

شایعترین نقص در اکسیداسیون اسیدهای چرب می باشد.

#### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی، شیرخوارگی یا کودکی: (معمولاً بین ۶ ماهگی تا ۲ سالگی) بدنبال ۸-۱۲ ساعت یا بیشتر ناشتایی ناشی از عفونت، جراحی و غیره، کاهش گلوکز خون و کتون پائین با استفراغ، خواب آلودگی و تشنج در بیمار شروع شده و سریعاً به سمت اغماء می رود. بزرگی کبد، افزایش آمونیاک خون، تورم مغزی در فاز حاد (شبیه سندرم رای)، آسیب عضله قلبی یا اسکلتی بصورت ضعف، کاهش تونوس عضلانی، نارسایی احتقانی قلب یا ریتم نامنظم، تاخیر تکامل، ناتوانی کلی در تکامل، مشکلات رفتاری، کمبود توجه و سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار هم مشاهده می شود. ممکن است توقف قلبی یا تنفسی رخ دهد. بیمار در فاصله حملات خوب بنظر می رسد، اما برخی از بیماران کاهش تونوس عضلانی قابل توجه با امتناع از ورزش یا قدرت کم عضلانی دارند. سابقه مرگ در سایر فرزندان ممکن است مثبت باشد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۱۰-۶ هزار تولد زنده.

روش تشخیص:



- خون: کارنیتین آزاد پائین.
- آسیل کارنیتین: انواع ۸ و ۶ کربنه بالا.
- اسیدهای آلی ادرار: اسیدهای دی کربوکسیلیک ۱۰-۶ کربنه، سوپرل گلیسین و هگزانوئیل گلیسین بالا.
- در فاز حاد بیماری: اسیدهای آدیپیک، سوپرک یا سباسیک بالا.

**درمان:** شامل اجتناب از ناشتایی و استفاده از محلول گلوکز داخل وریدی در زمان بی‌اشتهایی یا استفراغ و تجویز شبانه نشاسته ذرت ۱-۰.۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار می‌باشد. مصرف کارنیتین مورد بحث است (۱۰۰-۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه) و درمان با ریپوفلاوین ۱۵۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه که فعالیت آنزیم را در لنفوسیتها افزایش می‌دهد نیز توصیه می‌شود.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتها.

#### ۶-۲- نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره خیلی بلند:

#### **Disorder of Very long chain acyl CoA dehydrogenase (VLCAD):**

**علائم بالینی:**

**زمان تولد:** طبیعی.

**دوره نوزادی:** اسیدوز متابولیک، کاهش گلوکز خون، اسهال، استفراغ، خواب‌آلودگی، تشنج، افزایش تعداد تنفس، ریتم نامنظم قلبی، افیوژن پریکارد و شواهدی از کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، کاهش تونوس عضلانی و مرگ ناگهانی.

**دوره شیرخوارگی:** مرگ ناگهانی و سایر علائم دوره نوزادی، سابقه مرگ در سایر فرزندان.

**دوره کودکی، نوجوانی یا بزرگسالی:** درد عضلانی حمله‌ای به‌مراه رابدومیولیز و میوگلوبینوری مثلاً بدنبال ورزش.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره خیلی بلند.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نسبتا شایع.

روش تشخیص:

- خون: کارنیتین آزاد طبیعی یا پائین، کتون پائین.
- آسیل کارنیتین: انواع ۱:۱۴ کربنه بالا.
- اسیدهای آلی ادرار: در طی حملات دی کربوکسیلیک اسیدوری بالا(از انواع ۱۶-۶ کربنه).
- خون در فاز حاد بیماری: کراتین کیناز، اسید اوریک، آمونیاک و ترانس آمینازها بالا، گلوکز پائین.

**درمان:** اجتناب از ناشتایی و استفاده از محلول گلوکز داخل وریدی در زمان بی اشتها یا استفراغ یا کاهش گلوکز خون، تجویز شبنامه نشاسته ذرت ۲ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، مصرف روزانه کارنیتین ۱۰۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و مصرف تری گلیسریدهای با زنجیره متوسط و رژیم غذایی کم چربی (۱۰-۵٪ کالری دریافتی بصورت تری گلیسریدهای با زنجیره بلند باشد).  
آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی دهیدروژناسیون پالمیتوئیل کوآ در آمینوسیتها.

**۷-۲-۳ نقص L۳ هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره بلند یا نقص پروتئین سه منظوره در میتوکندری:**

**Disorder of ۳L long chain hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD) /Disorder of Mitochondrial trifunctional protein:**

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: کاهش گلوکز خون و کتون پائین، استفراغ، تشنج، آسیب عضله قلبی، کاهش تونوس عضلانی، زردی کلستاتیک گذرای نوزادی و مرگ ناگهانی.

**دوران شیرخوارگی و کودکی:** بیماری معمولاً در اواخر شیرخوارگی با کاهش حاد گلوکز خون و کتون پائین بدنبال ناشتایی طولانی مدت ناشی از عفونت رخ می‌دهد و با استفراغ شروع می‌شود. در یکسری از بیماران میانگین سنی بروز ۵-۸ ماهگی بوده است. تظاهر بیماری ممکن است بصورت مرگ ناگهانی باشد. بسیاری از مبتلایان به عنوان سندرم رای تشخیص داده می‌شوند. تشنج، کاهش تونوس عضلانی، اشکال در تغذیه، اختلال رشد و سایر علائم دوره نوزادی نیز رخ می‌دهد. بزرگی کبد، زردی و افزایش ترانس آمینازهای کبدی، آسیب عضله قلبی سریعاً کشنده در دوره شیرخوارگی، حملات قلبی حاد و خطرناک و بدنبال آن ضعف همه اندامها، ریتم نامنظم قلبی، بزرگی بطن چپ و افیوژن پرده جنب هم مشاهده می‌گردد.

**دوره کودکی، نوجوانی یا بزرگسالی:** آسیب شبکیه با ظهور رنگدانه در آن و از دست دادن پیشرونده بینایی و آسیب اعصاب محیطی که از دوران شیرخوارگی و کودکی شروع شده، اما در این دوران از مشکلات عمده بالینی است، پا درد و دردهای عضلانی بدنبال ورزش کردن، رابدومیولیز و میوگلوبینوری، ضعف، کاهش حرکات و وضعیت پای قورباغه ای<sup>۱</sup>، راه رفتن روی انگشتان<sup>۲</sup> پا یا وضعیت پا اسبی<sup>۳</sup>، عدم رفلکسهای تاندونی و بابنسکی مثبت هم رخ می‌دهد. هوش معمولاً طبیعی است.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم آل‌۳ هیدروکسی آسپیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره بلند.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

---

<sup>۱</sup> Frog- leg position  
<sup>۲</sup> Toe walking  
<sup>۳</sup> Equinus deformity

### روش تشخیص:

- در فاز حاد بیماری: اسیدمی لاکتیک.
- خون: کارنیتین آزاد پائین، اسید چرب آزاد بالا.
- آسیل کارنیتین: مشتقات ۳ هیدروکسی اسیدهای ۱۶، ۱۸ و ۱۸:۱ کربنه بالا.
- اسیدهای آلی ادرار: اسید ۳ هیدروکسی کربوکسیلیک بالا (۱۴-۶ کربنه).
- خون: کراتین کیناز، اسید اوریک، آمونیاک و ترانس آمینازها بالا، گلوکز پائین، احتمالاً اسیدمی لاکتیک دائمی.

**درمان:** شامل اجتناب از ناشتایی و تجویز شبانه نشاسته ذرت ۲ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، مصرف روزانه کارنیتین ۱۰۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و مصرف تری گلیسریدهای با زنجیره متوسط به میزان ۱.۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و رژیم غذایی با محدودیت مصرف چربی های با زنجیره بلند است. درمان با کراتین باعث کاهش درد عضله می شود. در برخی از بیماران با تجویز اسید دوکوزا هگزائنوئیک<sup>۱</sup> که از اسیدهای چرب اساسی است یا روغن کبد ماهی، آسیب اعصاب محیطی و شبکیه بهتر شده است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتها.

**نکته:** مادران جنین مبتلا در دوره بارداری ممکن است دچار کبد چرب حاد حاملگی با علائم پراکلامپسی، پروتئینوری یا پرفشاری خون، همولیز، افزایش آنزیمهای کبدی و پلاکتهای پائین شوند.

### ۸-۲- نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه:

#### Disorder of short chain acyl CoA dehydrogenase (SCAD):

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

<sup>۱</sup> DHA

**دوره نوزادی:** اسیدوز متابولیک، کاهش گلوکز خون، اسیدمی لاکتیک، افزایش آمونیاک خون، تاخیر تکامل، اختلال رشد و کاهش تونوس عضلانی.

**دوران شیرخوارگی و کودکی:** کاهش تونوس عضلانی و گاهی افزایش آن، تاخیر تکامل، تاخیر تکلم، تشنج و نیستاگموس، مرگ ناگهانی و سایر علائم دوره نوزادی و سابقه مرگ در سایر فرزندان.

**دوره نوجوانی یا بزرگسالی:** کاهش تونوس عضلانی. در یک زن در سن ۴۶ سالگی با ضعف تظاهر کرده که با ورزش تشدید شده و شواهد بالینی آسیب عضلات پروگزیمال در الکترومیوگرافی مشاهده شده است.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم آسپیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- آسپیل کارنیتین: انواع ۴ کرینه بالا.
- اسیدهای آلی ادرار: اسید اتیل مالونیک، اسید آدیپیک، متیل سوکسینات و بوتیریل گلیسین بالا.

**درمان:** شامل اجتناب از ناشتایی، مصرف روزانه کارنیتین ۱۰۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و رژیم غذایی با محدودیت مصرف چربی است. علائم عضلانی با کورتیکواستروئید درمان شده، اما تاثیر آن معلوم نیست.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

**نکته:** مادران جنین مبتلا در دوره بارداری ممکن است دچار کبد چرب حاد حاملگی یا همولیز، افزایش آنزیمهای کبدی و پلاکتهای پائین شوند.

### ۹-۲- نقص ۳ هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه:

#### Disorder of ۳ short chain hydroxy acyl CoA dehydrogenase (SCHAD):

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: اشکال در تغذیه، کاهش تونوس عضلانی، کاهش گلوکز خون و کتوژنز بدنبال ناشتایی، اختلال رشد و تشنج.

دوران شیرخوارگی، کودکی و نوجوانی: میوگلوبینوری، مرگ ناگهانی شیرخوار، استفراغ، خواب آلودگی، بزرگی کبد، تشنج و از دست دادن آب و الکترولیتها، گاهی کاهش گلوکز با افزایش انسولین خون.

نقص آنزیمی: ۳ نقص در آنزیم هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- آسیل کارنیتین: انواع ۳ هیدروکسی ۴ کربنه بالا.
- پلاسما: کارنیتین آزاد طبیعی یا پائین، گلوکز پائین و کراتین کیناز بالا.
- ادرار: اسیدهای دی کربوکسیلیک مثبت، کتون بالا.

درمان: اجتناب از ناشتایی، مصرف روزانه کارنیتین ۱۰۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، تجویز نشاسته ذرت و رژیم غذایی با محدودیت مصرف چربی. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## ۱۰-۲- نقص آسیل کوآ دهیدروژناز متعدد یا گلوٹاریک اسیدوری نوع دو یا اتیل مالونیک آدیپیک اسیدوری:

### Disorder of multiple acyl CoA dehydrogenase (MADD)/

#### Glutaric aciduria type II / Ethylmalonic adipic aciduria:

انتقال ناقص الکترون از دهیدروژنازهای وابسته به فلاوپروتئین آدنین دی نوکلئوتید<sup>۱</sup> به زنجیره تنفسی، در اثر نقائص ژنتیکی فلاوپروتئین انتقال الکترون<sup>۲</sup>، کوآنزیم کیو یا اکسیدو ردوکتاز بوده و نه تنها بر اکسیداسیون اسیدهای چرب، بلکه بر دهیدروژنازهایی که در متابولیسم اسیدهای آمینه ای از قبیل والین، لوسین و ایزولوسین، تریپتوفان و لیزین شرکت می کنند نیز اثر می کند.

#### علائم بالینی:

**زمان تولد:** طبیعی، احتمالاً نارس یا کوچک برای سن داخل رحمی.  
**دوره نوزادی:** بیماری شدید و خطرناک بصورت اسیدوز متابولیک و کاهش شدید گلوکز خون بدون کتوز، افزایش تعداد تنفس یا تنگی نفس، توقف قلبی و مرگ، بوی خاص بدن (پای عرق کرده)، رنگ پریدگی، تشنج، افزایش آمونیاک خون، تغییر شکل ظاهری صورت شامل پیشانی بلند، پل بینی فرورفته، بینی کوتاه سربالا، شکل غیر طبیعی و پائین بودن گوشها، نقائص عضلانی دیواره شکم، هیپوسپادیاز و کورده در سیستم تناسلی، بزرگی دور سر در برخی بیماران، چینهای افقی کف دست، برآمدگی کف پا، بزرگی کبد و کلیه پلی کیستیک تظاهر می کند.  
**دوران شیرخوارگی و کودکی:** شامل علائم دوره نوزادی و آسیب عضله قلبی، حملات مشابه سندرم رای، استفراغ حمله ای، اسیدوز و کاهش گلوکز و افزایش آمونیاک خون از هفته ۷ زندگی است.

<sup>۱</sup> FAD

<sup>۲</sup> ETF (Electron Transfer Flavoprotein)

دوران نوجوانی و بزرگسالی: کاهش گلوکز خون با کتون پائین، تهوع و استفراغ، اختلال عملکرد کبد با ترانس آمینازها و بیلی روبین بالا، بروز اغماء با آمونیاک طبیعی و ضعف عضلانی.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم آسیل کوآ دهیدروژناز متعدد.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- آسیل کارنیتین: انواع ۱۸-۴ کربنه بالا.
- پلاسما: کارنیتین آزاد پائین.
- اسیدهای آلی ادرار: اسیدهای لاکتیک، گلووتاریک، اتیل مالونیک و دی کربوکسیلیک مثل سوپریک، سباسیک و آدیپیک بالا.

درمان: درمان کاهش گلوکز خون، اسیدوز و از دست دادن آب و الکترولیتها، اجتناب از ناشتایی، مصرف روزانه کارنیتین ۱۰۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، تجویز ریبولوین ۱۵۰ میلی گرم روزانه و رژیم غذایی با محدودیت مصرف چربی.

پیش آگهی: تظاهر آن در دوره نوزادی معمولا در عرض چند هفته منجر به مرگ می شود.

آزمون تشخیص قبل از تولد: مقادیر زیاد اسید گلووتاریک در مایع آمنیوتیک و نقص اکسیداسیون سوبسترا توسط آمنیوسیتها کشت شده.

### ۱۱-۲- نقص ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلووتاریل کوآ لیاز یا ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلووتاریک اسیدوری:

Disorders of ۳ hydroxy ۳ methyl glutaryl CoA lyase/

۳ hydroxy ۳ methylglutaric aciduria(HMG):

این آنزیم جهت کتوژنز لازم بوده و آخرین مرحله اکسیداسیون لوسین است.



## علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی یا شیر خوارگی: بدنبال عفونتی که منجر به استفراغ یا عدم غذا خوردن شود خواب آلودگی، رنگ پریدگی، کاهش تونوس عضلانی و از دست دادن آب و الکترولیتها، سیانوز و آپنه رخ می دهد. استفراغ ممکن است اولین علامت و پایدار باشد. ممکن است پس از اولین تغذیه و یا حتی قبل از آن افزایش تعداد تنفس، تشنج، افزایش آمونیاک خون، کاهش درجه حرارت، اسیدوز متابولیک و کاهش گلوکز خون (مانند سندرم رای) بروز کند. بزرگی کبد، کوچکی دور سر، عقب ماندگی ذهنی و ضعف یکطرفه یا همه اندامها هم وجود دارد. اغلب بیماران تکامل طبیعی داشته و بدون یافته های تغییر شکل ظاهری می باشند.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلووتاریل کوآ لیاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- خون: گلوکز پائین، اسیدوز لاکتیک.
- اسیدهای آلی ادرار: اسید ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلووتاریک بالا.

درمان: شامل درمان کاهش گلوکز خون، تعویض خون یا دیالیز، تجویز بنزوات سدیم یا فنیل استات و آرژنین و درمان اسیدوز می باشد. درمان فاز مزمن، اجتناب از ناشتایی طولانی و کاهش گلوکز خون، مصرف کارنیتین روزانه و رژیم غذایی کم چربی و پرکربوهیدرات با محدودیت مصرف پروتئین بخصوص اسید آمینه لوسین و تغذیه مکرر است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتها و اندازه گیری هیدروکسی متیل گلووتارات در مایع آمنیوتیک.

**نکته:** در شیرخوارگی وجود کاهش پایدار گلوکز خون و اسیدوز متابولیک، آمونیاک و ترانس آمینازهای بالا نشانه نیاز به بررسی اسیدهای آلی ادرار است.

### ۱۲-۲- نقص ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلوئاریل کوآ سنتاز:

#### Disorder of ۳ hydroxy ۳ methylglutaryl CoA syntase:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیر خوارگی و کودکی: کاهش گلوکز خون با کتون پائین بدنبال ناشتایی

نسبتا کوتاه، استفراغ، اسهال، خواب آلودگی، تشنج و بزرگی کبد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلوئاریل کوآ سنتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: کارنیتین آزاد طبیعی.
- آسیل کارنیتین: طبیعی.
- اسیدهای آلی ادرار: دی کربوکسیلیک اسیدوری بدون کتونوری.

درمان: اجتناب از ناشتایی، مصرف روزانه کارنیتین، نشاسته ذرت و رژیم غذایی کم

چربی.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## بخش ۳- نقائص تجزیه کتونها: Disorders of Ketolysis:

جهت آگاهی از تشخیص‌های افتراقی کتوز به صفحه ۲۹ مراجعه کنید. نارسایی مصرف اجسام کتون که در کبد ساخته شده اند، باعث بروز کتواسیدوز شدید و کاهش گلوکز خون به همراه کتون بالا می شود.

### ۳-۱- نقص ۳ اوکسو نیولاز (استواستیل لیاژ میتوکندریایی):

#### ۳-Oxothiolase (mitochondrial acetoacetyl-CoA

#### lyase)deficiency:

در فصل ارگانیک اسیدوریهای مغزی به آن اشاره شد ( صفحه ۱۶۱).

### ۳-۲- نقص سوکسینیل کوآ: ۳-اوکسو اسید کوآ ترانسفراز:

#### Succinyl CoA:۳-oxoacid CoA transferase (SCOT)

#### deficiency:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیر خواری: حملات راجعه کتواسیدوز شدید بدنبال ناشتایی، افزایش تعداد تنفس، کاهش تونوس عضلانی، خواب آلودگی یا اغماء، بزرگی احتمالی قلب و مرگ ناگهانی.

دوره کودکی: افزایش تعداد تنفس، خواب آلودگی، اغماء و تکامل مغزی طبیعی.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم اوکسو اسید کوآ ترانسفراز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

• سرم: افزایش کتون، گلوکز طبیعی.

- ادرار: افزایش کتون.
- آسید کارنیتین: طبیعی.
- اسیدهای آلی ادرار: افزایش کتون.

**درمان:** در صورت وجود اسیدوز شدید ( PH کمتر از ۷.۲) استفاده از بی کربنات لازم است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

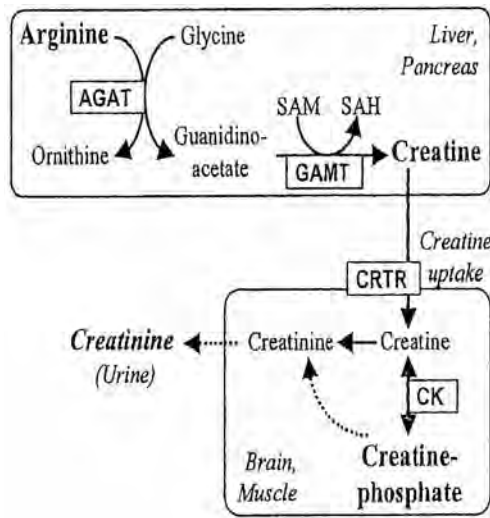
### **بخش ۴ – نقائص تولید کراتین:**

#### **Disorders of Creatine biosynthesis:**

**بیوشیمی:** کراتین در فرآیندی دو مرحله ای که شامل آنزیمهای گوانیدینوآستات متیل ترانسفراز و آرژنین- گلیسین آمیدینو ترانسفراز می باشد ساخته می شود و سولفید آدنوزیل متیونین به عنوان دهنده گروه متیل برای آن عمل می کند(شکل شماره ۱۴). جذب کراتین بداخل مغز و عضله نیاز به وجود ناقل کراتین دارد. ۹۵٪ کراتین در عضله اسکلتی و بقیه آن در سیستم عصبی مرکزی، کبد و کلیه یافت می شود. ۵۰٪ آن در کبد، کلیه و لوزالمعده ساخته شده و بقیه آن از منابع رژیمی فراهم می شود. سیستم کراتین- کراتین فسفات به عنوان سیستم بافر ذخیره سیتوزولی انرژی شیمیایی در مغز و عضله عمل می کند. نقائص تولید یا انتقال کراتین باعث کمبود کراتین مغزی باعث عقب ماندگی روانی حرکتی، صدمه تکلم و اپی لپسی می شوند. غلظت کم کراتین مغز توسط روش اسپکتروسکوپی با رزونانس مغناطیسی هسته ای<sup>۱</sup> قابل شناسایی می باشد. نسبتهای غیر طبیعی کراتین به کراتینین و پیش ساز آن یعنی گوانیدینوآستات ممکن است در ادرار و سرم وجود داشته باشد.

<sup>۱</sup> NMR ( Nuclear Magnetic Resonance) spectroscopy/ MRS ( Magnetic Resonance Spectroscopy)

شکل شماره ۱۴. تولید کراتین



AGAT: آرژنین-گلیسین آمیدینو ترانسفراز. SAM: اس آدنوزیل متیونین. SAH: اس آدنوزیل همو سیستئین. GAMT: گوانیدینو استات متیل ترانسفراز. CRTR: کراتین ترانسپورتر. CK: کراتین کیناز.

#### ۴-۱- نقص گوانیدینو استات متیل ترانسفراز:

#### Disorder of Guanidinoacetate methyltransferase (GMAT):

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیر خواری و کودکی: تاخیر تکامل، عقب ماندگی ذهنی، رفتار اوتیسمی، تاخیر تکلم، کاهش شدید تونوس عضلانی، علائم پیرامیدال و اکستراپیرامیدال، بروز حملات افتادن مشابه تشنج، بروز دیستونی از ۶-۴ ماهگی، استفراغ مکرر و اشکال در دفع ترشحات.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم گوانیدینوآستات متیل ترانسفراز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: افزایش گوانیدینوآستات.
- ادرار: نسبت کراتین به کراتینین پائین، افزایش گوانیدینوآستات.
- مایع مغزی نخاعی: افزایش گوانیدینوآستات.
- اسپکتروسکوپی مغز با روش رزونانس مغناطیسی: کاهش شدید کراتین.

درمان: شامل کراتین خوراکی روزانه ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، کاهش رژیم اسید گوانیدینوآستیک با تجویز اورنیتین همراه با محدودیت مصرف آرژنین می باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۲-۴- نقص آرژنین- گلیسین آمیدینوترانسفراز:

#### Disorder of arginine-glycine amidinotransferase:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیر خوارگی و کودکی: تاخیر تکامل، عقب ماندگی ذهنی، رفتار مشابه اوتیسم خفیف با گوشه گیری، تمرکز کم و حرکات کلیشه ای دست، تاخیر تکلم شدید یا عدم تکلم، کاهش خفیف تونوس عضلانی، تشنج و کوچکی دور سر.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم آرژنین- گلیسین آمیدینو ترانسفراز.

توارث ژنتیکی: احتمالا اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار بسیار نادر.

### روش تشخیص:

- پلاسما: گوانیدینوآستات پائین، کراتین طبیعی.
- ادرار: کراتین بسیار پائین، گوانیدینوآستات پائین، نسبت کراتین به کراتینین طبیعی یا پائین.
- مایع مغزی نخاعی: گوانیدینوآستات پائین.
- اسپکتروسکوپی مغز با رزونانس مغناطیسی: کاهش شدید کراتین.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها.

**درمان:** تجویز روزانه فورمولای حاوی اسیدهای آمینه اساسی بدون آرژنین ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، کراتین منوهیدرات خوراکی ۳۰۰-۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار با محدودیت مصرف آرژنین و تجویز اورنیتین ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

### ۴-۳- نقص ناقل کراتین: Disorder of creatine transporter:

بنظر می رسد این نقص علت شایع عقب ماندگی ذهنی وابسته به X با یا بدون اپی لپسی باشد.

### علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: معمولا طبیعی. گاهی کاهش شدید تونوس عضلانی از زمان تولد، گاهی عقب ماندگی ذهنی، دیستونی، کره، آتوز، افزایش دور سر و رفتار مشابه اوتیسم در دوره شیرخوارگی. دوره کودکی: تاخیر متوسط تکامل، تشنج، تاخیر تکلم، عقب ماندگی ذهنی متوسط تا شدید، کاهش شدید تونوس عضلانی، قد کوتاه، اشکال در بلع، سابقه ناتوانی یادگیری در مادر یا مادر بزرگ مادری.

نقص بیوشیمی: نقص در کراتین ترانسپورتر.

توارث ژنتیکی: وابسته به کروموزوم X.

میزان بروز: بسیار نادر. ۲.۱٪ در میان بیماران دچار عقب ماندگی ذهنی وابسته به X و غیر سندرمی.

روش تشخیص:

- پلاسما: گوانیدینوآستات طبیعی، کراتین بالا
- ادرار: کراتین بالا، گوانیدینوآستات طبیعی، نسبت کراتین به کراتینین بالا.
- مایع مغزی نخاعی: گوانیدینوآستات پائین.
- اسپکتروسکوپی مغز با رزونانس مغناطیسی: کاهش شدید کراتین.

درمان: تشنج بخوبی بدرمان پاسخ می دهد. ممکن است تجویز روزانه کراتین منوهیدرات خوراکی ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار به دختران علامت دار مفید باشد، اما درمان موثری برای هموزیگوتها وجود ندارد. **آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.**

نکته: گوانیدینوآستات ادرار و پلاسما حتی در بستگان مادری بیمار که دچار اختلال یادگیری هستند بالاست. در ناقلان زن میزان اختلال یادگیری متغیر است.



## فصل ۸: متابولیسم کربوهیدرات

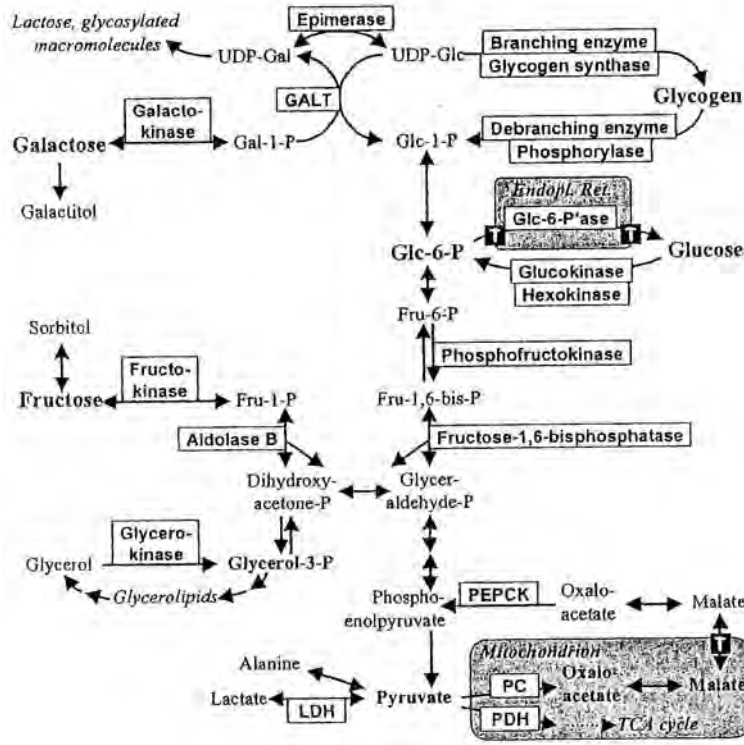
### Carbohydrate Metabolism



گلوکز مهمترین منبع دسترسی سریع به انرژی می باشد. گلوکز توسط گلیکولیز سیتوزولی به پیرووات شکسته شده و بداخل میتوکندری حمل می گردد. سپس در چرخه اسید تری کربوکسیلیک بطور کامل اکسیده شده و ایجاد انرژی شیمیایی می کند. احیاء قابل برگشت پیرووات به لاکتات امکان گلیکولیز بی هوازی را فراهم می سازد. در گلوکونئوژنز، پیرووات بوسیله آنزیم پیرووات کربوکسیلاز به اگزالواستات کربوکسیله می شود که خود از طریق مالات بداخل سیتوزول انتقال یافته و در ایجاد گلوکز ۶ فسفات مصرف می گردد. آنزیمهای این مسیر شامل فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز و فروکتوز ۶-۱ بیس فسفاتاز(آلدولاز آ) هستند. تبدیل گلوکز ۶ فسفات به گلوکز در رتیکولوم اندوپلاسمیک صورت می گیرد و علاوه بر آنزیم گلوکز ۶ فسفاتاز چندین سیستم انتقال دیگر را هم شامل می گردد. گلیکوژن از گلوکز ۶ فسفات ساخته می شود و اغلب آن در کبد و عضله ذخیره می شود. بیماریهای ذخیره ای ممکن است در اثر نواقص آنزیمی در ساختن گلیکوژن (مانند گلیکوژن سنتاز و آنزیم شاخه ساز)، گلیکوژنولیز (نظیر فسفوریلازهای ویژه بافتی، آنزیم شاخه شکن و گلوکوزیداز لیزوزومی) و گلیکولیز (نظیر فسفوفروکتوکیناز و غیره) بروز کنند. لاکتوز (دی ساکارید گالاکتوز-گلوکز) موجود در شیر و فرآورده های شیری در روده تجزیه و جذب می گردد. اکسیداسیون کامل گالاکتوز نیاز به فعال شدن و تبدیل آن به اوریدیل دی فسفات گلوکز بوسیله گالاکتوکیناز، گالاکتوز ۱ فسفات اوریدیل ترانسفراز و اوریدیل دی فسفات گالاکتوز ۴ اپیمراز دارد که اسکلت کربنی آنرا بصورت دست نخورده حفظ می کند. در این مسیر آخرین مرحله قابل برگشت بوده و اوریدیل دی فسفات- گالاکتوز توسط همه سلولها برای گلیکوزیلاسیون ماکرومولکولها یا تولید لاکتوز می تواند ساخته شود. نقائص در متابولیسم گالاکتوز باعث افزایش تولید گالاکتیتول و در نتیجه بروز آب مروارید ناشی از آن در عدسی چشم می شوند. فروکتوز جزئی از شکر(سوکروز، دی ساکارید گلوکز- فروکتوز) است و در میوه ها و سبزیجات گوناگون به مقادیر زیاد وجود دارد. بعلاوه فروکتوز، سوکروز و سوربیتول (که اساسا از طریق فروکتوز متابولیزه می شود) از مواد افزودنی شایع به خوراکیها می باشند. فسفوریلاسیون غیر قابل برگشت فروکتوز بوسیله فروکتوکیناز باعث ایجاد فروکتوز ۱ فسفات می شود که توسط آلدولاز بی به متابولیتهای سه

کربنه فسفردار تجزیه می شود که وارد مسیر گلیکولیز یا گلوکونئوژنز می گردند. (شکل شماره ۱۵)

شکل شماره ۱۵. متابولیسم کربوهیدرات



Glc: گلوکز. Gal: گالاکتوز. P: فسفات. Fru: فروکتوز. PC: پیرووات کربوکسیلاز. LDH: لاکتات دهیدروژناز. PDH: پیرووات دهیدروژناز. PEPCK: فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز. TCA: اسید تری کربوکسیلیک. Glc-۶-P ase: گلوکز ۶ فسفاتاز. GALT: گالاکتوز ۱ فسفات اوریدیل ترانسفراز. Endopl.Ret: رتیلولوم اندوپلاسمیک. T: ترانسپورتر.

گلیسرول ۳ فسفات سوبسترای تولید تری گلیسریدها، فسفولیپیدها، اسفنگولیپیدها و سایر گلیسرولیپیدهاست. این سوبسترا از طریق دی هیدروکسی استون فسفات بطور نزدیک در ارتباط با راه گلیکولیزی باشد. واکنش گلیسرول ۳ فسفات دهیدروژناز بوسیله آنزیمهای متفاوتی در سیتوزول، پراکسی زوم (وابسته به نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید و قابل برگشت است) و میتوکندری (که وابسته به فلاوپروتئین آمید آدنین دی نوکلئوتید و غیر قابل برگشت است) انجام می گردد و نقش مهمی در انتقال معادل‌های احیاء کننده بین اجزاء مختلف سلولی (مانند شاتل گلیسرول ۳ فسفات) ایفا می کند. علاوه بر این گلیسرول ۳ فسفات توسط فعال شدن گلیسرول (با واسطه گلیسروکیناز) که خود نتیجه شکسته شدن گلیسرولیپید در کبد، کلیه و مخاط روده است تولید می شود.

### بخش ۱- نقائص متابولیسم گالاکتوز و فروکتوز:

#### Disorders of Galactose and Fructose metabolism:

بیمارانی که دچار نقص در متابولیسم گالاکتوز یا فروکتوز هستند، فقط پس از خوردن لاکتوز (شیر و فرآورده های لبنی) یا فروکتوز (سوکروز) در رژیم غذایی دچار علائم بالینی می شوند. وجود مواد احیاء کننده در ادرار اولین کلید مهم تشخیصی است. علاوه بر این در بسیاری از کشورها گالاکتوزمی از طریق غربالگری نوزادی کشف می شود. گالاکتوز ۱ فسفات و فروکتوز ۱ فسفات که بترتیب در گالاکتوزمی کلاسیک و عدم تحمل ارثی فروکتوز تجمع می یابند، بویژه برای کبد، کلیه ها و مغز سمی هستند.

#### ۱-۱- فروکتوزوری اساسی: Essential Fructosuria:

این اختلال یافته اتفاقی است و مبتلایان معمولاً بدون علامت هستند. آنزیم ناقص فروکتوکیناز است.

## ۲-۱- عدم تحمل ارثی فروکتوز: Hereditary Fructose intolerance

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیر خوارگی: علائم معمولاً بدنبال خوردن فروکتوز (پس از شروع غذاهای تکمیلی و یا قطع شیر مادر) شروع می شود و شامل بی اشتها، دل درد و کولیک، استفراغ، کاهش گلوکز خون، اختلال رشد، بی تفاوتی به محیط اطراف، بزرگی کبد وطحال، پروتئینوری و اغماء می باشد.

دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: اجتناب از مصرف غذاهای حاوی فروکتوز یا غذاهای شیرین، بی اشتها، دل درد، استفراغ و بزرگی کبد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم فروکتوز ۱ فسفات آلدولاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۲۰ هزار تولد زنده.

روش تشخیص:

- پلاسما: گلوکز پائین، فروکتوز طبیعی یا بالا.
- ادرار: مواد احیاء کننده مثبت، پروتئین مثبت، اسیدهای آمینه، گلوکز، اسید اوریک، ترانس آمینازهای کبدی و آلومین بالا.

درمان: رژیم غذایی بدون فروکتوز و سوکروز و تجویز ویتامینها.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

نکته: میوه ها، قند، شکر و فرمولای حاوی شکر، منابع رژیمی فروکتوز هستند.

## ۳-۱- گالاکتوزمی کلاسیک: Classic Galactosemia:

### علائم بالینی:

علائم معمولاً پس از شروع مصرف شیر در روز سوم یا چهارم زندگی شروع می‌شود.

#### زمان تولد: طبیعی.

**دوره نوزادی:** استفراغ شدید که تشخیص تنگی دریچه پیلور و نیاز به جراحی را مطرح می‌کند، زردی، بی‌اشتهایی، بزرگی کبد، اختلال رشد، از دست دادن وزن و عفونت نوزادی با باکتری ایشریشیاکولی<sup>۱</sup>.

**دوران شیر خواری و کودکی:** آب مروارید، سیروز، آسیت، ورم، خونریزی، بزرگی طحال، عقب ماندگی ذهنی، بیش‌فعالی، سندرم فانکونی کلیوی، اختلالات عصبی، تاخیر تکلم و پسودو تومور سربری.

**دوران نوجوانی و بزرگسالی:** عقب ماندگی ذهنی، نارسایی تخمدان، اختلالات عصبی نظیر کاهش تونوس عضلانی، عدم تعادل و ترمور.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم گالاکتوز ۱ فسفات اوریدیل ترانسفراز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۵۵ هزار تولد زنده.

#### روش تشخیص:

- سرم و گلبولهای قرمز: گالاکتوز و گالاکتوز ۱ فسفات بالا.
- ادرار: مواد احیاء کننده مثبت.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- با صدمه توپولهای کلیه: در ادرار مواد احیاء کننده مثبت، اسیدهای آمینه، گلوکز و آلبومین بالا.

<sup>۱</sup> E.Coli

**درمان:** حذف شیر و فرآورده های آن از رژیم غذایی و جایگزین کردن آن با فورمولای حاوی کازئین هیدرولیز شده یا سویا.  
**عوارض:** عقب ماندگی ذهنی در صورتی که بیماری تثبیت شده باشد، عدم تعادل، ترمور، نارسایی تخمدان، تاخیر تکلم و آب مروارید در صورتی که درمان پس از سه ماهگی شروع شود.  
**آزمون تشخیص قبل از تولد:** با بررسی آنزیم در آمینوسیتها و یا خون بند ناف.

#### ۴-۱- نقص گالاکتوکیناز: Disorder of Galactokinase:

**علائم بالینی:**

- زمان تولد: طبیعی.
- دوران نوزادی و شیرخوارگی: آب مروارید و پسودو تومور سربری.
- نقص آنزیمی: نقص در آنزیم گالاکتوکیناز.
- توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.
- میزان بروز: نادر.
- روش تشخیص:
- پلاسما: گالاکتوز بالا.
- خون: گالاکتوز ۱ فسفات پائین.
- ادرار: مواد احیاء کننده مثبت، گلوکز، گالاکتوز و گالاکتیتول بالا.
- بررسی آنزیم.

**درمان:** حذف شیر و فرآورده های آن از رژیم غذایی.  
**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.



### ۵-۱- نقص اوریدیل دی فسفات گالاکتوز اپی مراز:

#### Disorder of Uridyldiphosphate galactose epimerase:

علائم بالینی:

تظاهرات بالینی مانند گالاکتوزمی کلاسیک بوده و عقب ماندگی روانی حرکتی نیز وجود دارد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم اوریدیل دی فسفات گالاکتوز اپی مراز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- سرم و گلبولهای قرمز: گالاکتوز و گالاکتوز ۱ فسفات بالا.
- ادرار: مواد احیاء کننده مثبت.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای قرمز.

درمان: نظیر درمان گالاکتوزمی کلاسیک است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### بخش ۲- نقائص گلوکونئوژنز: Disorders of

#### Gluconeogenesis:

یافته ویژه نقائص این گروه، کاهش مکرر گلوکز خون همراه با اسیدوز لاکتیک با یا بدون کتوز است. کاهش شدید گلوکز خون و بزرگی کبد بخصوص در نقائص آنزیمی مشاهده می شود که در راه گلوکونئوژنز به گلوکز نزدیک هستند (نظیر نقص گلوکز ۶ فسفاتاز و فروکتوز بیس فسفاتاز)، در حالیکه دژنرسانس پیشرونده نوروئی و اسیدوز لاکتیک یافته های اساسی آن دسته از نقائص آنزیمی است که در راه فوق به چرخه اسید تری کربوکسیلیک نزدیک هستند (مانند فسفوانول پیرووات

کربوکسی کیناز و پیرووات کربوکسیلاز). بیماری ناشی از کمبود آنزیمی گلوکز ۶ فسفاتاز در گروه بیماریهای ذخیره گلیکوژن (نوع یک آن) قرار می گیرد.

### ۱-۲- نقص پیرووات کربوکسیلاز: Disorder of pyrovate carboxylase

جهت شروع راه گلوکونئوژنز از لاکتات یا آلانین، ساخته شدن اگزالواستات از پیرووات ضروری نیست. بعلاوه این موضوع از یک طرف امکان برداشتن سیترات، ۲ اوسوگلوکوتارات یا سوکسینیل کوآ از چرخه اسید تری کربوکسیلیک را برای ساختن ترکیبات گوناگون فراهم می کند و از طرف دیگر جهت تولید آسپاراتات لازم می باشد. آسپاراتات در انتقال معادل‌های احیاء کننده از عرض غشاء میتوکندری و در چرخه اوره مورد استفاده قرار می گیرد.

#### علائم بالینی:

نوع خفیف یا ساده (نوع آ): در ۶ ماه اول زندگی با حملات حاد اسیدوز متابولیک با اسیدمی لاکتیک و یا تاخیر تکامل، عقب ماندگی روانی حرکتی، اختلال رشد، استفراغ یا تحریک پذیری، بزرگی دور سر و افوزیون ساب دورال، کاهش گلوکز خون بدنبال ۲۴ ساعت ناشتایی، تشنج، احتمالاً کاهش تونوس عضلانی، شلی، کره و آتوز تظاهر می کند.

نوع شدید یا کمپلکس (نوع ب): در دوره نوزادی با اسیدوز شدید لاکتیک، افزایش تعداد تنفس، بزرگی کبد، از دست رفتن آب و الکترولیتها، اغماء، شوک و آپنه، افزایش آمونیاک و سیترولین خون، کتواسیدوز شدید، کتونوری، کاهش تونوس عضلانی، تشنج، کاهش گلوکز خون، اسیدوز توبولی کلیوی و آسیب مغزی تظاهر می کند.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم پیرووات کربوکسیلاز با کوفاکتور بیوتین.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

### روش تشخیص:

- پلاسما: لاکتات، پیرووات و کتونها بالا، آمونیاک طبیعی یا بالا.
- اسیدهای آمینه پلاسما: سیترولین، آلانین، لیزین و پرولین بالا.
- ادرار: کتونها و لاکتات بالا.
- اسیدهای آلی ادرار: اسید ۲ اوکسوگلووتاریک بالا.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها.

### تشخیص افتراقی: کمبود مالتی پل کربوکسیلاز.

درمان: در طی حمله حاد تجویز بی کربنات سدیم جهت درمان اسیدوز متابولیک و اسیدوز توبولی کلیوی و مایعات غیر خوراکی لازم است. در طی فاز مزمن، رژیم غذایی بدون کربوهیدرات، تجویز روزانه ۴۰-۱۰ میلی گرم بیوتین و ۲۰-۱۰ گرم سوکسینات لازم می باشد. پیوند کبد کتواسیدوز و اسیدوز توبولی کلیه را بهبود می دهد، اما اثری بر یافته های مغزی بیماری ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتها.

نکته: سابقه مرگ فرزندان قبلی در خانواده وجود دارد.

### ۲-۲- نقص فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز:

#### Disorder of Phosphoenolpyruvate carboxykinase:

#### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: کاهش تونوس عضلانی، بزرگی کبد، اسیدوز لاکتیک، کاهش گلوکز خون و اختلال رشد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز.

میزان بروز: بسیار نادر.

بقیه موارد ناشناخته است.

### ۳-۲- نقص فروکتوز ۱-۶ بیس فسفاتاز:

#### Fructose ۱-۶ bisphosphatase deficiency

در این بیماری بر خلاف عدم تحمل ارثی فروکتوز، عدم تحمل میوه ها و فرآورده های آنها وجود ندارد.

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: با اسیدوز شدید متابولیک که در نیمی از موارد در ۴-۱ روزگی رخ می دهد، هیپرونتیلیاسیون، تحریک پذیری، خواب آلودگی، ضعف و کاهش تونوس عضلانی، آپنه، اغماء، افزایش تعداد ضربان قلب، بزرگی کبد، تشنج، کاهش گلوکز خون، اسیدمی لاکتیک و توقف قلبی تظاهر می کند. حملات بعدی اسیدوز بدنبال ناشتایی ناشی از عفونتها با استفراغ، بی اشتهایی، کاهش گلوکز خون و اسیدوز لاکتیک بروز می کند.

دوران شیرخوارگی و کودکی: علائم آن مانند دوره نوزادی است، اما ممکن است بزرگی کبد وجود نداشته باشد. هوش معمولاً طبیعی است و سابقه مرگ در فرزندان وجود دارد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم فروکتوز ۱-۶ دی فسفاتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: اسید ۲ اوسوگلووتاریک بالا.
- پلاسما: کتون، لاکتات و پیرووات بالا، گلوکز پائین.

**درمان:** در فاز حاد، مایعات، بی کربنات سدیم و گلوکز بایستی تجویز شود. در فاز مزمن اجتناب از ناشتایی، رژیم غذایی با محدودیت مصرف فروکتوز و سوکروز (از جمله شربتهای آنتی بیوتیک و یا استامینوفن) لازم است. با افزایش سن، تحمل به ناشتایی بهتر می شود.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد، زیرا آنزیم در آمنیوسیتها بارز نمی شود.

### بخش ۳- بیماریهای ذخیره گلیکوژن: Glycogen Storage

#### Disease:

این دسته از بیماریها با ذخیره گلیکوژن، بزرگی کبد، کاهش گلوکز خون و یا اختلال عملکرد عضو مبتلا (بیماری کبد، آسیب عضلانی) تظاهر می کنند. علائم بر اساس نقص آنزیمی ( که اغلب خاص عضو مبتلاست) بوده و ممکن است بطور اولیه کبدی ( انواع یک، سه b، چهار، شش و نه)، عضلانی (انواع پنج و هفت)، یا مخلوطی از این دو دسته (انواع دو و سه a) باشند. همه انواع بیماریهای ذخیره گلیکوژن بجز برخی از اشکال نوع شش (که از نوع وابسته به X می باشد) از نظر توارث ژنتیکی اتوزوم مغلوب هستند. بروز تجمعی این دسته از بیماریها تقریباً یک مورد در هر ۲۰ هزار تولد زنده می باشد. تشخیص این نقائص توسط بیوپسی و بررسیهای آنزیمی تأیید می گردد. انجام آزمون های چالش اختصاصی (جهت فروکتوز، گالاکتوز، گلوکز و گلوکاگون) فقط در موارد استثنایی لازم است. نظر به اینکه گلیکوژن بطور معمول در کبد و عضله ذخیره می شود، اغلب در گلیکوژنوزهای کلاسیک این اعضاء مبتلا می شوند. تنها استثناء در این مورد بیماری پومپه یا گلیکوژنوز نوع دو می باشد. در این بیماری که از انواع بیماریهای ذخیره لیزوزومی است علائم عمده مربوط به گرفتاری قلب بوده و اشکالی در ارتباط با تجمع کبدی گلیکوژن وجود ندارد. از آنجایی که متابولیسم کبدی گلیکوژن جهت هموستاز گلوکز اساسی است، انواع گلیکوژنوزهای کبدی معمولاً با کاهش گلوکز خون تظاهر می کنند. از طرف دیگر چون گلیکوژن عضله به هنگام انقباض برای تولید آدنوزین تری فسفات مصرف می شود، انواع گلیکوژنوزهای عضله با کرامپهای عضلانی، ضعف، سفتی عضله یا

رابدومیولیز بروز می کنند. از نقائص اختصاصی در آنزیمهای تجزیه کننده گلیکوژن، هشت نوع مجزا از گلیکوژنوزها نتیجه می شوند که به قرار زیر می باشند:

### ۳-۱- گلیکوژنوز نوع صفر: • Glycogenesis Type ۰:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: احتمالاً بزرگی کبد.

دوره شیرخوارگی: احتمالاً بزرگی کبد، کاهش مکرر گلوکز خون همراه با کتوز و افزایش لاکتات در طی ناشتایی.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم گلیکوژن سنتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- خون: لاکتات بالا، گلوکز پائین، کتونها در حالت ناشتایی بالا.
- بررسی آنزیم: در کبد.
- آزمون چالش با گلوکز: افزایش لاکتات.

درمان: درمان کاهش گلوکز خون.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۳-۲- گلیکوژنوز نوع یک یا بیماری ون ژیرکه:

#### Glycogenesis Type I ; Von Gierke Disease:

علائم بالینی:

زمان تولد: بزرگی کبد و کلیه.

**دوران نوزادی، شیرخوارگی و کودکی:** احتمال کاهش گلوکز خون در دوره نوزادی هست، اما اغلب اوقات پس از ۳-۴ ماهگی بروز می‌کند. علائم آن شامل اسیدوز متابولیک، شکم برآمده، بزرگی کبد و کلیه‌ها بدون بزرگی طحال، تاخیر رشد قدی، ظاهر عروسکی و چاق صورت، لاغری پاها، عضلات شل و کم تکامل یافته، تظاهرات کاهش قند خون نظیر تحریک پذیری، بی‌خوابی، اشکال تغذیه‌ای و تشنج، تمایل به خونریزی (بعلت اشکال در چسبندگی پلاکتها و زمان خونریزی طولانی)، استفراغ و تشنج بخصوص صبحگاهی، حملات متناوب اسهال (ناشی از سوء جذب گلوکز)، گزانتوم<sup>۱</sup> پوستی در زانو، آرنج، باسن و رانها، ضایعات زرد رنگ در شبکیه (بعلت بالا بودن تری گلیسریدهای خون)، افزایش اسید اوریک خون، پوکی استخوان و شکستگی‌های مکرر خودبخودی می‌باشد.

**دوران نوجوانی و بزرگسالی:** افزایش اسید اوریک خون و نقرس، پانکراتیت و تاخیر در بلوغ.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم گلوکز ۶ فسفاتاز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آلی ادرار: اسید ۲ اوکسوگلووتاریک بالا.
- خون: کتون، لاکتات، اسید اوریک، ترانس آمینازها و تری گلیسرید بالا، گلوکز پائین.
- آزمون چالش با گلوکز: کاهش لاکتات بالا رفته.
- ادرار: علائم آزمایشگاهی سندرم فانکونی.
- بررسی آنزیم: در کبد.
- بررسی جهش.

**درمان:** شامل اجتناب از کاهش گلوکز خون با مصرف کربوهیدراتهایی که به آهستگی جذب می‌شوند (مانند پلیمر گلوکز، نشاسته و مالتو دکسترین) هر ۳-۴ ساعت و تغذیه مستمر شبانه (بیش از ۱۰ ساعت هر شب) با نشاسته ذرت پخته

<sup>۱</sup> Xantoma

نشده یا ترکیبات قبلی از طریق لوله بینی- معدی بدون افزودن شکر یا لاکتوز، محدود کردن مصرف فروکتوز (سبزیجات و میوه جات)، مصرف فرآورده های جایگزین شیر نظیر سویا و کلسیم و در صورت نیاز استفاده از آلپورینول می باشد. جهت مقابله با کاهش نوتروفیلها در انواع غیر از یک a، می توان از فیلگراستیم<sup>۱</sup> فاکتور محرک کلونی گرانولوسیتی ۳-۲ میکروگرم به ازای هر کیلو گرم وزن بیمار از طریق زیر جلدی استفاده نمود (در صورتی که با بیوپسی مغز استخوان میلودیسپلازی رد شود میتوان این مقدار را افزایش داد).

**پیگیری:** پس از ۱۴ سالگی بایستی اسکن اولتراسون سالانه کبد و بررسی منظم عملکرد کلیه انجام گردد.

**عوارض:** شامل بروز آدنوم کبدی و گاهی خونریزی بداخل آن یا تبدیل آن به سرطان، پوکی استخوان، سندرم فانکونی کلیوی، آمیلوئیدوز، دفع زیاد کلسیم در ادرار و نفروکلسینوز، گلمرولونفریت فوکال سگمنتال، فیبروز بینابینی کلیه و گاهی نارسایی کلیه است. در نوع یک b کاهش نوتروفیلها، عفونتهای راجعه باکتریایی، زخمهای دهان و مخاط روده و بیماری التهابی روده<sup>۲</sup> دیده می شود. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در کبد بیوپسی شده جنین.

### ۳-۳- گلیکوژنوز نوع دو یا بیماری پومپه:

#### Glycogenesis Type II ; Pompe Disease:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: سیانوز و حملات تنگی نفس که منجر به نارسایی قلب می شود، اشکال در تغذیه و اختلال رشد، آسیب عضله قلبی، بزرگی و نارسایی قلب و مرگ.

<sup>۱</sup> Filgrastim

<sup>۲</sup> IBD (Inflammatory Bowel Disease)



**دوران شیرخوارگی و کودکی:** نارسایی قلب، بزرگی قلب و کبد، اختلال رشد، ضعف بعلت ابتلای عضلات اسکلتی، کاهش قابل توجه تونوس عضلانی، کاهش یا غیاب رفلکسهای تاندونی، بزرگی زبان و بیرون بودن زبان از دهان با برجسته بودن شکم در کمتر از نیمی از بیماران، اسکولیوز یا لوردوز. تعداد کمی از بیماران با وجود گرفتاری عضلات اسکلتی و کاهش تونوس عضلانی، بیماری قلبی ندارند. سابقه مرگ در فرزندان خانواده مثبت است.

**دوران نوجوانی و بزرگسالی:** در دهه دوم یا سوم زندگی ضعف پیشرونده عضلات پروگزیمال، آسیب پیشرونده عضلات اسکلتی با ابتلای خفیف قلبی یا بدون آن، درد پشت، غیاب رفلکسهای تاندونی، بی اختیاری ادرار و گرفتاری دیافراگم که منجر به آپنه به هنگام خواب، نارسایی تنفسی یا ذات الریه میشود، مشاهده می گردد.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم آلفا گلوکوزیداز(اسید مالتاز لیزوزومی).

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۵۰ هزار تولد زنده.

**روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم: در عضله، فیبروبلاستها، گلبولهای سفید یا کبد.
- بررسی بیمار با گرفتن نوار قلبی و اکوکاردیوگرافی.

**درمان:** درمان نگهدارنده و حمایتی می باشد. در بیماری عضلانی پیشرفته، استفاده از ونتیلاتور لازم است. علاوه بر این می توان از درمان جایگزینی با آنزیم صناعی<sup>۱</sup> بطریق داخل وریدی استفاده نمود. تغذیه از غذاهای پر پروتئین با افزودن لوسین و آلانین توصیه می شود.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتها.

---

<sup>۱</sup> ERT (Enzyme replacement Therapy)

### ۳-۴- گلیکوژنوز نوع سه یا بیماری کوری- فوربس: Glycogenesis Type III; Cori- Forbes Disease:

مشابه گلیکوژنوز نوع یک، اما خفیف تر از آن است.

#### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی و کودکی: در این دوران، بزرگی کبد که ممکن است مانع راه رفتن و یا ایستادن شود، بزرگی طحال، عدم بزرگی کلیه ها، احتمال کاهش گلوکز خون و تشنج بویژه بدنبال ناشتایی، غیاب گزانتوم پوستی و افزایش اسید اوریک، رشد و تکامل معمولاً طبیعی، وجود اختلال شدید رشد که احتمالاً در اثر اسیدوز توبولی کلیوی است و ممکن است موجب تأخیر رشد قدی شود مشاهده می‌شوند.

دوران نوجوانی و بزرگسالی: با آسیب پیشرونده عضلانی همراه با کاهش تونوس عضلانی، لاغری عضلات، ضعف بدون کرامپ، میوگلوبینوری بدنبال ورزش شدید، تغییر شکل قفسه سینه، قوز و اسکولیوز، بروز ضعف بدنبال راه رفتن سریع یا بالا رفتن از پله ها، وابسته شدن به تخت یا صندلی چرخدار، در برخی از بیماران فاسیکولاسیون عضلانی، گرفتاری اعصاب محیطی، آسیب عضله قلبی و ندرتا نارسایی قلبی، درد قفسه سینه، تنگی نفس کوششی، تخمدانهای پلی کیستیک و مرگ ناگهانی همراه است.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم آمیلو ۶-۱ گلوکوزیداز یا آنزیم شاخه شکن.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: آلانین، لوسین، ایزولوسین و والین پائین.
- خون: کراتین کیناز، ترانس آمینازهای کبدی و کلسترول بالا، گلوکز پائین.
- بررسی آنزیم: در عضله، فیبروبلاستها، گلبولهای سفید یا کبد.
- آزمون چالش با گلوکز: افزایش لاکتات.

**درمان:** تغذیه مکرر با مقادیر زیاد کربوهیدرات، تجویز نشاسته ذرت، رژیم غذایی پر پروتئین و مصرف روزانه آلانین اضافی به میزان ۰.۲۵-۲ گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بیمار لازم می باشد.

**عوارض:** سیروز، آدنوم کبدی و تخمدانهای پلی کیستیک.  
**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتها یا نمونه پرزهای کوریونی.

### ۵-۳- گلیکوژنوز نوع چهار یا بیماری آندرسن:

#### Glycogenesis Type IV; Andersen Disease:

**علائم بالینی:**

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: بزرگی کبد.

دوران شیرخوارگی و کودکی: بزرگی کبد، کاهش تونوس عضلانی و لاغری عضلات، بزرگی طحال، آسیت، سیروز، نارسایی احتقانی قلب و مرگ که تا ۴ سالگی رخ می دهد.

**نقص آنزیمی:** نقص در آنزیم آمیلو ۱-۴ ← ۱-۶ ترانس گلوکوزیلاز یا آنزیم شاخه ساز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

**روش تشخیص:**

- خون: بیلی روبین و ترانس آمینازهای کبدی بالا، زمان پروترومبین طولانی.
- بررسی آنزیم: در عضله، فیبروبلاستها، گلبولهای سفید یا کبد.
- بیوپسی کبد.

درمان: پیوند کبد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

**۶-۳- گلیکوژنوز نوع پنج یا بیماری مک آردل و گلیکوژنوز نوع هفت یا بیماری تاوری:**

**Glycogenosis Type V; McArdle Disease & Glycogenosis Type VI; Tauri Disease:**

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: ضعف، سفتی، خستگی و درد عضلانی، درد

عضلانی بدنبال ورزش، زردی، همولیز و میوگلوبینوری.

نقص آنزیمی: در نوع پنج، نقص در آنزیم فسفوریلاز عضله و در نوع هفت، نقص در

آنزیم فسفو فروکتوکیناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: کراتین کیناز و اسید اوریک بالا.

- بررسی آنزیم.

- ادرار: میوگلوبین.

- آزمون ایسکمی: افزایش آمونیاک خون، عدم افزایش لاکتات خون.

درمان: اجتناب از ورزش زیاد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۷-۳- گلیکوژنوز نوع شش یا بیماری هرس و گلیکوژنوز نوع نه: Glycogenosis Type VI; Hers Disease & Glycogenosis Type IX:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی، شیرخوارگی و کودکی: بزرگی کبد، کاهش خفیف گلوکز خون، کوتاهی قد و کاهش تونوس عضلانی.

دوره بزرگسالی: قد و اندازه کبد در بزرگسالی طبیعی می‌باشد.

نقص آنزیمی: در نوع شش، نقص در آنزیم فسفوریلاز کبدی و در نوع نه، نقص در آنزیم فسفوریلاز کیناز کبدی.

توارث ژنتیکی: اغلب وابسته به X، بقیه موارد اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: لاکتات، کلسترول، تری گلیسریدها و ترانس آمینازهای کبدی بالا، گلوکز پائین، اجسام کتون در حالت ناشتا بالا.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای قرمز سفید، کبد و عضله.
- ادرار: اجسام کتون در حالت ناشتا بالا.
- آزمون چالش با گلوکز: افزایش لاکتات.

درمان: حفظ گلوکز پلاسما در وضعیت طبیعی کافی است. اغلب درمانی لازم نمی‌باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۸-۳- گلیکوژنوز نوع یازده یا بیماری فانکونی-بیکل: Glycogenesis Type XI; Fanconi –Bickel:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی، شیرخوارگی و کودکی: بزرگی کبد، کاهش گلوکز خون در حالت ناشتایی، کوتاهی قد، نرمی استخوان، بزرگی کلیه و پر ادراری، صورت عروسکی (تپل)، عدم تحمل گلوکز- گالاکتوز، سوءجذب و سندرم فانکونی.

دوران نوجوانی و بزرگسالی: بزرگی کلیه و پرادراری دیده نمی شود، اما بقیه علائم وجود دارد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم گلوکز ترانسپورتر دو.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: کتون، کلسترول، تری گلیسریدها و اسید اوریک بالا، گلوکز پائین، اجسام کتون در حالت ناشتا بالا.
- ادرار: فسفات، اسیدهای آمینه، کلسیم و اسیداوریک بالا.
- بررسی جهش.

درمان: تغذیه مکرر و استفاده از کربوهیدراتهایی با جذب آهسته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## بخش ۴ - نقائص انتقال گلوکز: Disorders of Glucose Transport:

تعداد قابل توجهی از ناقلان اختصاصی در انتقال گلوکز و سایر منوساکاریدها از غشاهای سلولی شرکت می‌کنند. ناقلان خانواده گلوکز، انتشار غیر فعال گلوکز در بافتهای گوناگون را افزایش می‌دهند، در حالی که ناقلان سرمی گلوکز واسطه انتقال فعال آن در راستای اختلاف غلظت الکتروشیمیایی سدیم در اعضای هستند که بازجذب کامل گلوکز در آنها ضروری می‌باشد (مانند کلیه‌ها و روده‌ها). ممکن است ناقلان گلوکز در ایجاد دیابت قندی دخیل باشند، اما شواهد قطعی دال بر این موضوع هنوز در دسترس نیست.

### ۴-۱ - نقص ناقل گلوکز یک:

#### Disorder of Glucose Transporter I (GLUT<sub>1</sub>):

این نقص در پروتئین ناقل گلوکز روی می‌دهد و تظاهرات بالینی آن شامل آسیب مغزی اپی لپتیک، کوچک شدن پیشرونده دور سر و عقب ماندگی ذهنی می‌باشد (صفحه ۲۰۶).

### ۴-۲ - نقص ناقل گلوکز دو:

#### Disorder of Glucose Transporter II ( GLUT<sub>2</sub>):

همان بیماری فانکونی - بیگل (گلیکوژنوز نوع یازده) است (صفحه ۳۱۶).

### ۳-۴- نقص ناقل گلوکز یک وابسته به سدیم یا سوء جذب گلوکز - گالاکتوز:

#### Sodium-dependent glucose transporter I (SGLT<sub>1</sub>):

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: اسهال شدید بدنبال معرفی این منوساکاریدها در رژیم غذایی، عدم تعادل و از دست دادن آب و الکترولیتها.  
نقص ناقل: نقص ناقل گلوکز یک وابسته به سدیم.

روش تشخیص:

- ادرار: گلوکزوری خفیف.
- آزمون تحمل گلوکز- گالاکتوز: غیر طبیعی.
- آزمون تحمل فروکتوز: طبیعی.

درمان: جایگزینی رژیمی گلوکز- گالاکتوز با فروکتوز.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۴-۴- نقص ناقل گلوکز دو وابسته به سدیم یا گلوکزوری کلیوی:

#### Sodium-dependent glucose transporter II (SGLT<sub>2</sub>):

علائم بالینی: فقط گلوکزوری با گلوکز طبیعی خون وجود دارد.

درمان: لازم نیست.



## بخش ۵- نقائص متابولیسم گلیسرول: Disorders of Glycerol metabolism:

### ۵-۱- عدم تحمل گلیسرول: Glycerol intolerance:

علائم بالینی:

شامل خواب آلودگی منجر به اغماء، کاهش درجه حرارت بدن، کاهش گلوکز خون، تعریق و گاهی تشنج که در اثر کاتابولیسم، استرس و یا خوردن گلیسرول شروع می شود می باشد.

نقص بیوشیمی: ناشناخته.

درمان: شامل رژیم غذایی با محدودیت مصرف چربی یا در واقع گلیسرول است.

### ۵-۲- نقص گلیسرکیناز: Disorder of Glycerokinase:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوره نوزادی، شیرخوارگی، نوجوانی یا نوع جوانی<sup>۱</sup>: استفراغ راجعه، اسیدوز، کاهش گلوکز خون، خواب آلودگی منجر به اغماء، کاهش درجه حرارت بدن، تغییر شکل ظاهری صورت، عقب ماندگی ذهنی، کوتاهی قد، لوچی چشم، ضعف و هیپرتروفی کاذب عضلات، پوکی استخوان، هیپوپلازی غده فوق کلیه، تیره بودن رنگ پوست در اثر بیماری آدیسون، سیستم تناسلی خارجی غیر طبیعی، کاهش سطح هشیاری و تشنج.

دوره بزرگسالی یا نوع بزرگسالی<sup>۲</sup>: بدون علامت است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم گلیسرکیناز.

توراثت ژنتیکی: وابسته به X.

میزان بروز: نادر.

<sup>۱</sup> Juvenile form  
<sup>۲</sup> Adult form

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آلی ادرار: گلیسرول بالا.
- سرم: تری گلیسریدها بالا، کراتین کیناز طبیعی یا بالا، گلوکز پائین و اسیدوز.

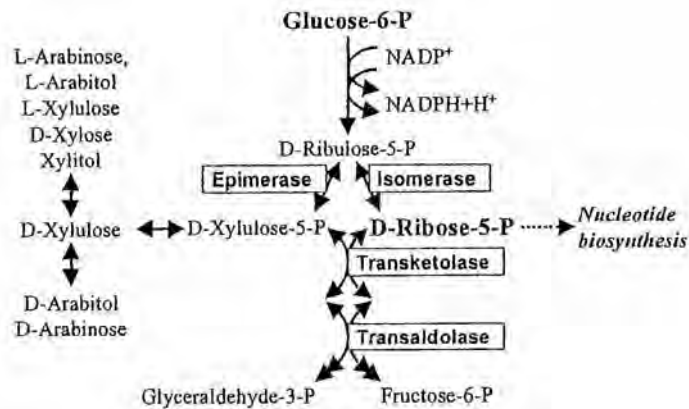
درمان: شامل محدودیت مصرف چربی (گلیسرول) و درمان مشکلات همراه می باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## بخش ۶- نقائص متابولیسم پنتوز: Disorders of Pentose metabolism:

راه پنتوز فسفات (شکل شماره ۱۶) جهت تولید قند ریبوز (و در نتیجه نوکلئوتیدها) و تولید مجدد نوکلئوتید امید آدنین دی فسفات احیاء شده از شکل اکسید شده آن (که در واکنشهای بیوسنتزی گوناگون و احیاء گلوکاتایون مورد نیاز است) لازم می باشد. قندهای ۵ کربنه دیگر مانند ال آرآبینوز و گزیلوز از خارج به بدن وارد می شوند (در میوه ها غلظت بالایی دارند).

شکل شماره ۱۶. متابولیسم پنتوز



NADP: نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید. P: فسفات.

### ۱-۶- نقص ریبوز ۵ فسفات ایزومراز:

#### Disorder of ribose ۵ phosphate isomerase:

علائم بالینی:

تاکنون فقط یک بیمار با آسیب پیشرونده ماده سفید مغزی، عدم تعادل و آسیب متعدد و خفیف اعصاب محیطی تشخیص داده شده است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم ریبوز ۵ فسفات ایزومراز.

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: بسیار بسیار نادر.

روش تشخیص:

- بررسی پلی اؤل ادرار: ریبیتول و D آرابیتول بالا.
- بررسی پلی اؤل پلاسما: ریبیتول و D آرابیتول بالا.
- بررسی پلی اؤل مایع مغزی نخاعی: ریبیتول و D آرابیتول بالا.
- اسپکتروسکوپی مغز با رزونانس مغناطیسی: مثبت.

درمان: نامعلوم.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۲-۶- نقص ترانس آلدولاز: Transaldolase deficiency:

علائم بالینی:

تاکنون فقط در یک بیمار بزرگی کبد و طحال و سیروز کبدی مشاهده شده است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم ترانس آلدولاز.

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: بسیار بسیار نادر.

### روش تشخیص:

- بررسی پلی اؤل ادرار: ریبتول، D آرابیتول و اریتریتول بالا.
- بررسی آنزیم.

درمان: نامعلوم.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۳-۶- سایر نقائص متابولیسم پنتوز:

#### Other Disorders of Pentose metabolism:

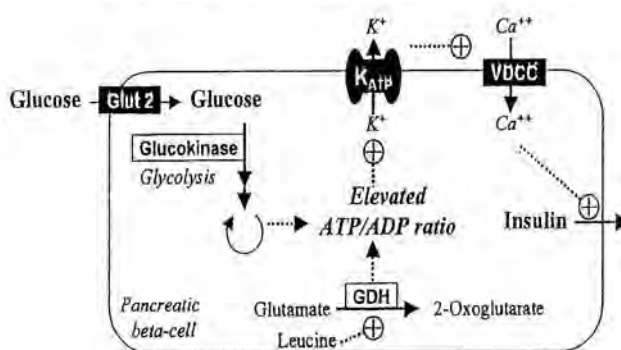
این نقائص ممکن است بطور اتفاقی از طریق مثبت شدن آزمون مواد احیاء کننده ادرار کشف شوند. بررسی دقیق وجود پنتوز با کروماتوگرافی با لایه نازک منوساکاریدها و دی ساکاریدهای ادرار و یا بررسی گاز کروماتوگرافی پنتوزها و پلی اؤل ها قابل انجام می باشد. با وجودی که بیماریهای پنتوزوری اساسی و یا گوارشی شرایط خوش خیمی هستند، ال آرابینوزوری فقط در یک بیمار توصیف شده است. در بیماری پنتوزوری اساسی (نقص گزیلیتول دهیدروژناز) ال گزیلوز بالاست. در بیماری پنتوزوری گوارشی بدنبال مصرف زیاد میوه جات، گزیلوز و آرابینوز ادرار افزایش می یابند. در ال آرابینوزوری (نقص احتمالی در آنزیم آرابیتول دهیدروژناز)، ال آرابینوز و ال آرابیتول ادرار بالا هستند.

### بخش ۷- هیپرانسولینسم مادرزادی: Congenital hyperinsulinism:

بیوشیمی: تنظیم ترشح انسولین ( شکل شماره ۱۷): گلوکز توسط ناقل نوع ۲ آن به سلول بتای لوزالمعده حمل شده و از طریق آنزیم گلوکوکیناز وارد مسیر گلیکولیز میشود. افزایش نتیجه شده در نسبت آدنوزین تری فسفات به آدنوزین دی فسفات باعث خروج انسولین از سلول می گردد که توسط مکانیسم پیچیده ای شامل بسته شدن کانال پتاسیمی آدنوزین تری فسفات (که حاوی گیرنده سولفونیل

اوره می باشد)، دپلاریزه شدن غشاء سلول، فعالیت کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ و ورود کلسیم انجام می گیرد. نسبت داخل سلولی آدنوزین تری فسفات به آدنوزین دی فسفات ممکن است با افزایش میزان اکسیداسیون گلوتامات به ۲ اوکسو گلوتمارات افزایش یابد که با واسطه آنزیم گلوتمات دهیدروژنازی می باشد. با این مکانیسم، لوسین به عنوان فعال کننده آلوستریک<sup>۱</sup> گلوتمات دهیدروژناز می تواند موجب افزایش ترشح انسولین شود. هیپر انسولینیسم مادرزادی (نزیدیوبلاستوز<sup>۲</sup>) شایعترین علت کاهش پایدار گلوکز خون در اوایل کودکی است (جدول شماره ۲۶).

شکل شماره ۱۷. تنظیم ترشح انسولین



۲ Glut: گلوکز ترانسفراز ۲

### روش تشخیص:

- میزان دائمی انسولین بیش از ۳ میلی واحد در لیتر با گلوکز خون کمتر از ۴۰ میلی گرم در صد ( ۲ میلی مول در لیتر).
- افزایش مقدار نیاز به گلوکز (بیش از ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در دقیقه).
- در جریان کاهش گلوکز خون: کاهش اجسام کتون و اسیدهای چرب آزاد سرم، گازهای خون و لاکتات طبیعی، کتواستیکس ادرار منفی و آمونیاک طبیعی یا بالا.

<sup>۱</sup> Allosteric

<sup>۲</sup> Nesidioblastosis

### تشخیص افتراقی:

- هیپرانسولینیسیم گذرا در نوزاد (که در جریان صدمه جنینی ناشی از دیابت، آسفکسی نوزاد، عفونت و ناسازگاری Rh دیده می شود).
- سندرم بک ویت-وایدمن (شامل بزرگی جثه و زبان، امفالوسل و چینهای بخش خارجی گوش است).
- هیپرانسولینیسیم همراه با نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون (نوع یک b)، سندرم آشر<sup>۱</sup> (نوع یک c) و سایر سندرومها.

### درمان:

- رگ گیری از ورید مرکزی و انفوزیون محلول گلوکز با میزان بالا (۲۵-۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در دقیقه).
- تجویز دیازوکساید ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در سه دوز منقسم روزانه. این اقدام معمولاً فقط بمدت ۵ روز موثر بوده و ممکن است باعث نارسایی شدید قلب شود. علاوه بر این بایستی تجویز هیدروکلروتیازید ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در دو دوز منقسم روزانه تجویز شود.
- سایر درمانها شامل سوماتواستاتین ۵-۱ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در ساعت بطریق داخل وریدی است. در درمان طولانی مدت تجویز اوکترئوتاید<sup>۲</sup> ۲۰-۳ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه در ۳-۴ دوز منقسم از طریق زیرجلدی را مد نظر داشته باشید.
- در وضعیت حاد یک میلی گرم گلوکاگون روزانه یا ۱۰-۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در ساعت بطریق داخل وریدی بطور مستمر برای ۳-۲ روز تجویز کنید.
- تجویز نیفدیپین (داروی مسدود کننده کانالهای کلسیم) روزانه به میزان ۰.۵-۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در موارد انتخابی ممکن است قابل توجه باشد.

<sup>۱</sup> Usher syndrome

<sup>۲</sup> Octrotide

• در مواردی که درمانهای محافظه کارانه غیر موثر باشند، بیمار بایستی برای بررسی بیشتر با روش توموگرافی با پرتو پوزیترون<sup>۱</sup> فوراً به پزشک متخصص ارجاع گردد. در ۹۵-۹۰٪ موارد بایستی برداشتن کامل یا تقریباً کامل لوزالمعده صورت گیرد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

نکته یک: فرم منتشر بایستی از فرم موضعی یا آدنوماتوز(در ارتباط با درمان) افتراق یابد.

نکته دو: تعداد زیادی از بیماران بخصوص در دوره نوزادی به دیازوکساید پاسخ نمی‌دهند.

جدول شماره ۲۶. انواع هیپرانسولینیسیم مادرزادی، توارث ژنتیکی، یافته‌های بالینی و درمان آنها

یافته های بالینی/درمان	توارث ژنتیکی	پروتئین یا آنزیم ناقص
بروز معمولاً زودرس با دوره بیماری شدید. اغلب نیاز به برداشتن لوزالمعده دارد.	اغلب اتوزوم مغلوب	گیرنده سولفونیل اوره
پاسخ خوب به دیازوکساید	اتوزوم غالب	گلوکوکیناز
سندرم هیپرانسولینیسیم، افزایش آمونیاک، معمولاً بدون علامت. ممکن است در اوایل زندگی بروز کند، اما در دوره کودکی رفع میشود. اغلب نسبت به لوسین حساس است. پاسخ خوب به دیازوکساید، رژیم با محدودیت پروتئین.	اتوزوم غالب	گلوتامات دهیدروژناز
کاهش متناوب و غیر قابل پیش بینی گلوکز خون با تشنج. افزایش ۳ هیدروکسی گلوکوتارات در اسیدهای آلی ادرار، افزایش ۴ هیدروکسی بوتیرات کارنیتین در آسید کارنیتین پلاسما. پاسخ خوب به دیازوکساید.	اتوزوم مغلوب	هیدروکسی آسید کوآ با زنجیره کوتاه

<sup>۱</sup> PET (Positron Emission Tomography)

**۱-۷- هیپرانسولینسم مادرزادی موضعی:****Focal congenital hyperinsulinism:**

شکل خاصی از هیپرانسولینسم مادرزادی می باشد.

**روش تشخیص:**

• اسکن لوزالمعده با پرتو پوزیترون - ال دوپا<sup>1</sup> این بیماری قبلا با کاتتریسم انتخابی وریدهای لوزالمعده و اندازه گیری همزمان گلوکز و انسولین تشخیص داده می شد.

**درمان:** پس از تعیین ناحیه آدنوم، درمان برداشتن انتخابی لوزالمعده است.  
**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.



## فصل ۹: متابولیسزم لیزوزومی

**Lysosomal Metabolism:**



**بیوشیمی:** لیزوزومها جهت شکسته شدن داخل سلولی مولکولهای گوناگون و ترکیباتی با اندازه های متفاوت مورد نیاز هستند. به این منظور آنها واجد طیفی از هیدرولازها در محیط اسیدی (  $PH = 5$  ) می باشند. برخی از آنزیمهای لیزوزومی توسط سایر سلولها ترشح و جذب می شوند که این عمل از طریق آندوسیتوز انجام می گردد. بدین ترتیب آنها در مایعات بدن قابل اندازه گیری خواهند بود. نقائص ژنتیکی آنزیمهای لیزوزومی موجب تجمع سوبستراهای ناقص تجزیه شده در داخل اندامکهای داخل سلولی و صدمه پیشرونده عملکرد سیستمهای سلولی مبتلا می شود (نظیر بافت هم بند، اعضاء توپر، غضروف، استخوان و بیش از همه سیستم عصبی). بنابر این سلول و در نتیجه تمامی عضو متورم شده و موجب بروز بزرگی مشخص عضو مبتلا و سایر یافته های تغییر شکل ظاهری می گردد. موکوپلی ساکاریدوزها نقائصی در شکسته شدن گلوکزآمینوگلیکانها هستند که خود از زنجیره های طویلی از قندهای آمین دار استیله یا سولفات تشکیل شده اند که به یک اسکلت پروتئینی چسبیده است. اینها ماده زمینه ای چسبنده خارج سلولی را تشکیل می دهند. الیگوساکاریدوزها نقائصی در مسیر شکسته شدن زنجیره های جانبی پیچیده کربوهیدراتی پروتئینهای قنددار (گلیکوپروتئینها) هستند. بعلاوه این گروه شامل سیالیدوز (که بطور بالینی موکولپیدوز نوع یک نامیده میشود) نیز هست. اسفنگولپیدوزها نقائصی در شکسته شدن لیپیدهای غشاء هستند که حاوی سرامید (متشکل از اسفنگوزین و یک اسید چرب با زنجیره بلند) متصل به یک قسمت قطبی می باشد. اسفنگولپیدها بویژه در سیستم عصبی وجود دارند و شامل سربروزیدها، سولفاتیدها، اسفنگومیلین، تری هگزوزید، گانگلیوزید و سایر مواد هستند. موکولپیدوزها یافته های بالینی موکوپلی ساکاریدوزها و اسفنگولپیدوزها را دارند و ناشی از نقص در چندین آنزیم لیزوزومی در ارتباط با اشکال در ورود مواد (نظیر نقص فسفوریلاسیون در دستگاه گلژی) می باشند. نقائص زنجیره لیزوزومی شامل بیماریهای ذخیره لیپید (از جمله لیپوفوشینوزهای سروئید)، بیماری ذخیره گلیکوژن نوع دو و نقائص انتقال لیزوزومی هستند.

### تشخیص:

بین نقائص مختلف هم پوشانی بالینی زیادی وجود دارد و سن تظاهر آنها نیز ممکن است متغیر باشد.

### علائم بالینی:

- پیشرفت مزمن علائم بدون حملات متابولیک حاد.
- اغلب (اما نه همیشه) در دوره نوزادی مشخص نیستند، گاهی هیدروپس جنینی، صورتهای دچار تغییر شکل ظاهری یا بزرگی قلب در نوزادی دیده می شود.
- در اغلب موارد بطور اولیه کاهش تونوس عضلانی، تاخیر حرکتی و بعدا عقب ماندگی ذهنی دارند.
- بزرگی کبد، طحال و قلب بطور پیشرونده.
- یافته های صورت خشن، تغییرات اسکلتی و تغییرات پوستی.
- عدم تعادل، افزایش تحریک پذیری و اسپاستیسیته در نقائص ذخیره عصبی مشاهده می شود.
- لکه قرمز آلبالویی<sup>۱</sup> در ناحیه ماکولا در برخی نقائص دیده می شود.

### بررسیها:

- معاینه اسکلت (رادیوگرافی لگن، وجود دیزوستوزیس مالتی پلکس).
- ارزیابی اعضاء پارانشیمی توسط اولتراسونوگرافی و قلب بوسیله الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی.
- بررسی چشمها (شبکیه، ماکولا، عدسی و قرنیه)، شنوایی و تصویر برداری مغز با رزونانس مغناطیسی.
- بررسی از نظر وجود واکوئلهها در گلبولهای سفید (وجود آنها فقط در بررسی اسمیر فوری خون قابل اعتماد است و نباید از خون موجود در لوله حاوی اسید اتیلن دی

---

<sup>۱</sup> Cherry-red spot

آمین تتر استیک برای این منظور استفاده کنید) و ارزیابی سلولهای حاصل از آسپیراسیون یا بیوپسی مغز استخوان.

- بررسی گلیکوزآمینوگلیکانها و الیگوساکاریدها در ادرار.
- در صورت نیاز، فعالیت آنزیمی را در گلبولهای سفید یا فیبروبلاستها اندازه گیری نمائید.

• فعالیت چیتوتریوزیداز (در سرم، نمونه خون خشک شده) را بررسی نمائید. این آنزیم که نشانگر فعالیت منوسیت/ماکروفاژ بوده و آنزیمی چیتیلولایتیک می باشد، در چندین نقص ذخیره ای لیزوزومی از جمله بیماری گوشه و نیم پیک بسیار بالا است و ممکن است جهت غربالگری و پایش درمان از آن استفاده شود. نتایج منفی کاذب در بررسی این آنزیم در ۶٪ سفیدپوستان مشاهده می گردد. همچنین فعالیت این آنزیم در تعداد زیادی از شرایط غیر متابولیک از جمله آترواسکلروز، سارکوئیدوز، بتا تالاسمی یا مالاریا هم بالا می رود.

#### درمان قطعی:

- پیوند مغز استخوان در بیماران مبتلا به برخی از نقائص در مرحله پیش از بروز علائم بالینی (مانند موکوپلی ساکاریدوز نوع یک، بیماری کرابه با بروز دیررس و لکودیستروفی متاکروماتیک) سودمند می باشد، اما در سایر بیماریها مثل انواع سه و چهار موکوپلی ساکاریدوزها مفید نیست.
- هم اکنون درمان جایگزینی با آنزیم صناعی در بیماریهای گوشه، فابری و موکوپلی ساکاریدوز نوع یک امکانپذیر می باشد و در اروپا و کانادا قابل دسترس است. در حال حاضر کارآزمایی های بالینی جهت درمان موکوپلی ساکاریدوزهای نوع دو، شش و بیماری پومپه در حال انجام می باشد.

## بخش ۱- موکوپلی

### ساکاریدوزها: (MPS) Mucopolysaccharidoses

این بیماریها دسته ای از نقائص ژنتیکی هستند که در آنها موکوپلی ساکاریدهای اسیدی (که بطور شیمیایی به عنوان گلیکوزآمینوگلیکانها نامیده می شوند) در بافتها ذخیره شده و در مقادیر زیاد در ادرار ترشح می شوند. ذخیره این مواد منجر به بروز اختلالاتی در انواع متنوعی از بافتها و سیستمها شده و تغییرات قابل توجهی در شکل ظاهری بیمار ایجاد می نماید. کودکان مبتلا به موکوپلی ساکاریدوزها معمولاً در زمان تولد طبیعی بنظر می رسند، اما در اغلب موارد بعداً دچار تغییر شکلهای اسکلتی پیشرونده از جمله صورتهای خشن، دیسپلازی استخوانی، انقباضات عضلانی غیرقابل برگشت و بزرگی کبد می شوند. بر حسب نوع موکوپلی ساکاریدوز، ممکن است عقب ماندگی روانی حرکتی پیشرونده با از دست دادن مهارتهای اکتسابی، کدورت قرنیه و کری هم وجود داشته باشند. علاوه بر این، انواع فتهها و عفونتهای راجعه تنفسی فوقانی و تحتانی در این بیماران شایع هستند. همه انواع موکوپلی ساکاریدوزها بجز نوع دو که وابسته به X می باشد، اتوزوم مغلوب می باشند. تشخیص این نقائص بطور اولیه توسط بررسی گلیکوزآمینوگلیکانها (که قبلاً موکوپلی ساکارید نامیده میشدند) در ادرار است (البته باید توجه داشت که آزمونهای غربالگری ممکن است نتایج منفی کاذب نیز بویژه در انواع موکوپلی ساکاریدوز سه و چهار بدهد) که سپس با ارزیابی آنزیمی لیزوزومی در گلبولهای سفید تازه جدا شده یا فیبروبلاستهای کشت شده تأیید می گردد. پیوند مغز استخوان در بیماران مبتلا به موکوپلی ساکاریدوز نوع یک قبل از بروز علائم بالینی مفید و در تعداد کمی از مبتلایان به موکوپلی ساکاریدوزهای انواع دو و شش موثر بوده است. در مورد سایر انواع موکوپلی ساکاریدوزها درمان بمقدار زیاد علامتی می باشد. یافته شایع در میان موکوپلی ساکاریدوزها ظاهر رادیوگرافیک خاصی بنام دیسوستوزیس مالتی پلکس<sup>۱</sup> است و چنان یافته ثابتی در این دسته از بیماریهاست که بعنوان راهی برای غربالگری موکوپلی ساکاریدوزها از آن استفاده می گردد. این یافته بجز در بیماران

<sup>۱</sup> *Dysostosis multiplex*

مبتلا به سان فلیپو در سایر موکوپلی ساکاریدوزها، در بیماری گانگلیوزید منتشر GM1 و در موکولیپیدوزها هم دیده می شود. در جدول زیر به انواع گلیکوزآمینو گلیکانهای آسیب زا در انواع موکوپلی ساکاریدوزها و یافته بالینی یا سیستم عضوی مبتلا اشاره شده است.

**جدول شماره ۲۷ . گلیکوزآمینو گلیکانهای آسیب زا در انواع موکوپلی ساکاریدوزها و یافته بالینی یا سیستم عضوی مبتلا**

یافته های بالینی مشخصه	انواع موکوپلی ساکاریدوزها	طبیعی	نام گلیکوزآمینوگلیکان
یا سیستم های عضوی مبتلا	یک دو سه چهار شش هفت نه		
اسکت و اعضاء داخلی	- + ۲+	- ۲+ ۲+	درماتان سولفات
عقب ماندگی ذهنی	- طبیعی/+	- - + + +	هپاران سولفات
اسکت	- - - + - - -	-	کراتان سولفات
-	++ + - + - - -	+	کندرویتین سولفات

**۱-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع یک، بیماری هورلر:**

**Mucopolysaccharidosis Type I, Hurler Disease:**

**علائم بالینی:**

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: در این دوره رینیت مزمن، عفونتهای مکرر تنفسی و التهاب گوش میانی، تنفس صدادار و خرخر، یافته های صورت خشن، برجستگی پیشانی، چشمهای برآمده و دور از هم با پلکهای پف آلود و پل بینی فرورفته، صورت مسطح، بینی پهن و سوراخهای بینی پهن و برگشته بطرف بیرون، لبهای پهن و بزرگ، زبان بزرگ و اغلب بیرون زده از دهان باز، هیپرتروفی لثه و ستیغهای آلونولر استخوانی، دندانهای کوچک و دور از هم، پرموئی در تمامی بدن، موهای ضخیم و خشن، ابروهای پرپشت و خط موی پائین در روی پیشانی به همراه موی زیاد، زیادی موی

جنینی، پوست ضخیم، سر بزرگ، برجسته و دراز، استخوانی شدن شیارطولی جمجمه، کدورت قرنیه که مشخصه بیماری است و ممکن است منجر به کوری شود، کری حسی عصبی یا عصبی هدایتی و گاهی نیستاگموس، استرایسیم یا گلوکوم دیده می شوند. در طول سال اول زندگی تاخیر تکاملی ممکن است رخ دهد. اوج عملکرد هوشی ممکن است در ۲-۴ سالگی یا زودتر باشد، اما پس از آن پسرفت هوشی تا سطح صدمه شدید روی می رود. علیرغم ظاهر غیرمعمول، اغلب این بچه ها دوست داشتنی هستند. در این بیماران کوتاهی قد شایع است. توقف رشد قدی در ۲-۳ سالگی رخ می دهد و قد بندرت به بیش از یک متر می رسد. گردن کوتاه است و بنظر می رسد سر بزرگ مستقیماً بر روی قفسه سینه قرار دارد. قسمت تحتانی قفسه دنده ای پهن است، پشت قوزدارد و قوز در قسمت تحتانی ناحیه پشتی یا قسمت فوقانی قسمت کمری وجود دارد. مفاصل سخت شده و حرکت بخصوص در آرنجها بشدت محدود می باشد. دستها پهن و انگشتان کلفت و کوتاه است. این وضعیت با تاشدگی و محدودیت باز شدن انگشتان ظاهر مشخص دست چنگالی<sup>۱</sup> را ایجاد می کند. شکم برجسته و کبد و طحال خیلی بزرگ و خیلی سفت می شوند. هیدروسل، فتق های مغبنی و نافی شایع است و بدنبال ترمیم جراحی، עוד فتق بسیار شایع است. در برخی بیماران، آسیب حاد عضله قلب و فیبروالاستوز آندوکارد در سال اول زندگی تظاهر می کنند. از یافته های مهم دیررس عوارض قلبی است و بیماری قلبی دیررس معمولاً دریچه ای است. سوفلها، نارسایی دریچه آئورت و آترزی دریچه میترال یا تری کوسپید از ذخیره موکوپلی ساکارید در دریچه ها ناشی شده و منجر به نارسایی احتقانی قلب می گردد. ضخامت دریچه های شرائین کرونری منجر به آنژین صدری و سکته قلبی میشود. عوارض دیررس قلبی اغلب علت مرگ این بیماران می باشد. ظاهر رادیوگرافیک دیسوستوزیس مالتی پلکس شامل پهن شدن تنه استخوانها، ضخیم شدن دیواره خارجی کورتکس استخوان در سال اول زندگی و سپس باریک شدن آن در اثر اتساع حفره مرکزی استخوان می باشد. مراکز اپیفیزی کم توسعه یافته، استخوانهای اندام فوقانی کوتاه و کلفت شده و به سمت انتهاها باریک می گردد و قسمت های میانی آن اغلب بزرگ

<sup>۱</sup> Claw hand



است. مجموعه بزرگ، کاسه چشم کم عمق و زین ترکی به شکل کفش یا حرف J است.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم آلفا<sub>۱</sub> ایدورونیداز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** در ایالت بریتیش کلمبیای کانادا یک مورد در هر ۱۴۴ هزار تولد زنده.

**روش تشخیص:**

- گرانولهای مشخص (اجسام ریلی<sup>۱</sup>) در نوتروفیلها و سایر گلبولهای سفید.
- ادرار: مقادیر زیاد درماتان سولفات و هپاران سولفات به نسبت دو به یک.
- الکتروفورز گلیکوزآمینوگلیکانها.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.

**درمان:** درمان جایگزینی با آنزیم جهت تظاهرات غیر مغزی، قرنيه و دریچه های قلبی بطور هفتگی و بطریق داخل وریدی تا ۶۲ هفته موثر است. پیوند مغز استخوان عوارض محیطی و هیدروسفالی را رفع می کند و اگر زود انجام شود، عملکرد مغزی را حفظ می کند، اما عوارض چشمی یا اسکلتی را بهبود نمی بخشد. در صورت نیافتن فرد دهنده سازگار مغز استخوان، پیوند خون بند ناف غیر خویشاوند ممکن است گزینه دیگر درمانی باشد. در واقع پیوند مغز استخوان و درمان جایگزینی با آنزیم مکمل هم می باشند. درمانهای حمایتی و علامتی نیز جهت ترمیم فتق، برداشتن لوزه و آدنوئید در صورت انسداد راه هوایی، گذاشتن شنت برای هیدروسفالی و استفاده از کمکهای شنوایی و بینایی و درمان بیماری دریچه ای قلب لازم می باشند.

**عوارض:** شامل فشار بر نخاع، هیدروسفالی و دژنراسانس رنگدانه ای شبکیه<sup>۲</sup> می باشد. مرگ معمولاً تا ۱۰ سالگی رخ می دهد.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی فعالیت آنزیم در آمینوسیتها و نمونه پرزهای کوریونی.

<sup>۱</sup> Reilly bodies

<sup>۲</sup> Pigmentar Retinal degeneration

## ۲-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع یک، بیماری شای و بیماری هورلر - شای: Mucopolysaccharidosis Type I, Scheie Disease & Hurler-Scheie Disease:

### علائم بالینی بیماری شای:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: اشکالات مفصلی از اوایل کودکی تا سن ۵ سالگی، ایجاد مفاصل سفت و زاویه دار می کند. دست چنگالی مشابه بیماری هورلر، ژنووالگوم، تقعر زیاد کف پا و پای دردناک سفت، سندرم کانال کارپ، ظاهر انگشت ماشه ای<sup>۱</sup> و آرتريت دژنراتیو مفصل ران شایع هستند، اما قد طبیعی است. سایر علائم شامل صورت خشن، پرمویی، فتق مغبنی، کری پیشرونده در برخی از بیماران، تنگی یا نارسایی دریچه آئورت، آپنه خواب و علائم نخاعی در نتیجه فشار بر نخاع گردنی می باشند. هوش طبیعی است و طول عمر طبیعی بجز در کسانی که بیماری قلبی را توسعه می دهند دیده می شود. در دهه دوم زندگی کدورت شدید قرنیه، دژنره شدن رنگدانه ای شبکیه، بروز گلوکوم، صدمه بینایی و کوری احتمالی رخ می دهد. یک بیمار در ۲۵ سالگی با علامت سایکوز پارانوئید مراجعه کرده است.

### علائم بالینی بیماری هورلر - شای:

تظاهرات بالینی آن حد واسط انواع هورلر و شای می باشد. دوره بیماری می تواند طولانی تر از بیماری هورلر باشد. ممکن است یافته های صورت خشن وجود داشته باشد و فک تحتانی کوچک در برخی از بیماران دیده میشود. هوش معمولاً طبیعی است، اما در بعضی از بیماران عقب ماندگی ذهنی وجود دارد. زندگی بیمار تا بزرگسالی شایع است، اما قد کوتاه است. سایر علائم شامل کدورت قرنیه و گلوکوم، فتق، سفتی مفاصل و دست چنگالی، بزرگی کبد و طحال، ضایعه در دریچه های

<sup>۱</sup> Trigger finger

قلب، آسیب نخاعی، هیدروسفالی، افزایش فشار داخل جمجمه که منجر به ضعف عضلانی و اسپاستیسیته ناشی از انسداد سیستم قاعده ای می شود، سایکوز، تفکر پارانوئید و بزرگی زبان میباشند.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم آلفا ۱ ایدورونیداز. مقداری از فعالیت آنزیم در فیبروبلاستها باقی مانده است.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** در ایالت بریتیش کلمبیای کانادا یک مورد در هر ۵۰۰ هزار تولد زنده .

**روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- بررسی جهشها.

**درمان:** مانند بیماری هورلر شامل درمان جایگزینی با آنزیم و درمان حمایتی است. سایر درمانها شامل پیوند قرنیه، جراحی گلوکوم، تعویض دریچه قلبی و گذاشتن شنت جهت هیدروسفالی می باشد. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

### ۳-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع دو، بیماری هانتز:

#### Mucopolysaccharidosis Type II, Hunter Disease:

دو نوع بالینی شدید و خفیف دارد.

**علائم بالینی:**

**زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی:** طبیعی.

**دوره کودکی:** اغلب در حدود ۲-۴ سالگی تظاهر واضح دارد و از نظر علائم ظاهری کاملا مشابه بیماری هورلر است بجز اینکه کدورت قرنیه قابل مشاهده در بیماری

هانتز دیده نمی شود. بعلاوه پیشرفت بیماری ممکن است آهسته تر از بیماری هورلر باشد. بیماری هانتز توسط ضایعات پوستی ندولر از سایر موکوپلی ساکاریدوزها متفاوت است و این ضایعات مشخصا بر روی ناحیه کتف، قسمت فوقانی بازو یا قسمتهای خارجی رانها ظاهر می شود و گاهی ممکن است بزرگ عاچی باشد. بیماران مبتلا به شکل شدید بیماری، یافته های صورت خشن موکوپلی ساکاریدوزها به همراه کوتاهی قد، بزرگی سر، سفتی و محدودیت حرکت مفاصل را دارند. از دست دادن شنوایی ممکن است شدید نباشد، اما معمولا پیشرونده می باشد. تیره رنگ شدن تدریجی رنگ پوست هم مشاهده می شود. علائم تنفسی مزمن، آب ریزش از بینی یا تنفس مشکل، عفونتهای مکرر سیستم تنفسی فوقانی و التهاب گوش میانی ممکن است زودرس ترین علائم بیماری باشند. فتق های مغبنی و نافی شایع بوده و تکامل مغزی معمولا حداقل تا ۲ سالگی ادامه می یابد. بعلاوه، بزرگی کبد و طحال، اسهال، خشونت صدا، دژنره شدن شبکیه منجر به کوری، گلوکوم، پاپیلدما، کوچک شدن مغز، فلج همه اندامها بعلت فشار بر نخاع (ناشی از ضخامت لایه منژ) و هیدروسفالی دیده می شود. کودک مبتلا از ۶-۲ سالگی ممکن است فعالیتهای اولیه کنترل نشده مثل پرت کردن، لذت از ایجاد سر و صدا و پرحرکتی را نشان دهد. معمولا کله شق، بی نظم و بدون ترس بوده و به برقراری نظم و ترتیب پاسخ نمی دهند. پرداختن به بازیهای تهاجمی و خشن در این کودکان شایع می باشد. عادات غذایی غیر معمول و مصرف مواد غیر خوراکی، انسداد راه هوایی و عوارض قلبی نظیر نارسایی احتقانی قلب ممکن است مشاهده شود. پس از ۶-۵ سالگی وضعیت بیمار رو به وخامت می رود، راه رفتن بی ثبات، کاهش فعالیت فیزیکی، پسرقت تکلم، اشکال در خوردن غذاهای جامد و از دست دادن وزن، تشنج، عفونتهای تنفسی مکرر و بالاخره مرگ از عوارض قلبی یا تنفسی تا ۱۵ سالگی رخ می دهد. در نوع بالینی خفیف، بیمار در کودکی یافته های ظاهری طبیعی یا کمی خشن دارد که با بالا رفتن سن مشخص تر می گردند. هوش بیمار طبیعی بوده و ممکن است تا دهه هشتم زندگی زنده بمانند، اما مرگ در دهه دوم زندگی بعلت بیماریهای قلبی، تنفسی یا انسداد راه هوایی ممکن است روی دهد.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم ایدورونات سولفاتاز.

توارث ژنتیکی: وابسته به X مغلوب.

میزان بروز: در انگلستان و ایالت بریتیش کلمبیای کانادا یک مورد در هر ۱۰۰ هزار پسر زنده متولد شده.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلوبولهای سفید، فیبروبلاستها، سرم یا بافتها.
- ادرار: دفع هیپاران سولفات و درماتان سولفات بمقادیر زیاد و تقریباً به نسبت مساوی.

درمان: درمان جایگزینی با آنزیم تا کنون موثر نبوده و پیوند مغز استخوان در موارد کمی انجام شده است. درمان اغلب حمایتی می باشد.  
**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتها یا مایع آمنیوتیک یا نمونه غلیظ شده پرزهای کوریونی.

#### ۴-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع سه، بیماری سان فلیپو:

#### Mucopolysaccharidosis Type III, Sanfilippo Disease:

چهار نوع از این بیماری بر حسب نقص آنزیمی در متابولیسم هیپاران سولفات وجود دارد که از نظر بالینی غیر قابل افتراق می باشند.

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: این بیماران معمولاً پس از ۲-۱ سالگی بعلت تاخیر در تکامل یا پس از ۴-۳ سالگی بعلت تاخیر تکلم مراجعه می کنند. لبهای کلفت، پرمویی، بزرگی سر، نبودن قوز و کدورت قرنیه، محدودیت خفیف در حرکت مفاصل، خط موی پائین بر روی پیشانی، ابروهای پرپشت، غیاب عوارض قلبی، اشکال در تغذیه بخصوص مواد جامد، عفونتهای تنفسی مکرر، اسهال آبکی،

وجود فتقها، بزرگی خفیف کبد و طحال، عقب ماندگی ذهنی، عدم اختلال در رشد قدی و قدرت عضله، از دست دادن مهارتهای یاد گرفته شده نظیر تکلم و کنترل ادرار و مدفوع، صدمه شنوایی، مشکلات عصبی پیشرونده، اشکال در راه رفتن و هماهنگی آن، تشدید رفلکسهای تاندونی، حرکات مشابه آتتوز، آب ریزش دائمی از دهان، خوردن مواد غیر خوراکی، تشنج و وابسته شدن به تخت و تغذیه با لوله بینی-معدی و یا از طریق گاستروستومی، رفتار تهاجمی و بدتر شدن رفتار با بالا رفتن سن، رفتارهای خطرناک و مخرب بصورت ترکیبی از رفتار تهاجمی، دمانس شدید و قدرت فیزیکی طبیعی، بیش فعالی، احتمال رفتار اوتیستی و عدم تکلم، کله شقی و کناره گیری و بیخوابی یا اختلال خواب دیده می شود. بلوغ زودرس، عدم تکلم پس از دهه اول زندگی و بیماری روانی در بزرگسالی می تواند روی دهد. بطور کلی در این بیماری، دژنره شدن شدید مغزی با اثرات نسبتاً خفیف آن بر روی اسکلت، احشاء و یافته های صورت مشاهده می شود.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم هیپاران *ان سولفاتاز* در نوع *A*، *ان استیل گلوکزآمینیداز* در نوع *B*، استیل ترانسفراز در نوع *C* و *ان استیل گلوکزآمین ۶ سولفاتاز* در نوع *D*.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۲۴ هزار تولد زنده در هلند.

**روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- ادرار: افزایش دفع هیپاران سولفات.

**درمان:** درمان حمایتی می باشد.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتها یا نمونه پرزهای کوریونی.

## ۵-۱- موکوپولی ساکاریدوز نوع چهار، سندرم مورکیو:

### Mucopolysaccharidosis Type IV, Morquio Disease:

دو نوع نقص آنزیمی در متابولیسم کراتان سولفات وجود دارد که از نظر بالینی غیر قابل افتراقند.

#### علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

**دوران کودکی و نوجوانی:** مشخص ترین یافته ها در این بیماری تغییر شکل اسکلتی و کوتاهی قد بویژه کوتاهی تنه و گردن، قفسه سینه کبوتری، افقی بودن قسمت فوقانی جناغ سینه، ژنووالگوم قابل توجه، مفاصل بزرگ و برجسته با حرکت زیاد و هیپراکستانسیون بخصوص در مچ دستها بعلت شلی غضروفها، شل بودن مچ دست و قدرت کم در گرفتن اشیاء، کف پای صاف، برجسته شدن دنده های تحتانی در ۱۲-۱۸ ماهگی و برجستگی استخوان جناغ سینه، وضعیت ایستادن خمیده به سمت جلو بعلت خم بودن زانوها و رانها، راه رفتن غیر طبیعی و عقب ماندگی رشد بویژه پس از ۵ سالگی، اسکولیوز شدید که ممکن است منجر به بروز عوارض قلبی تنفسی شود، کوتاهی قد نهایی (۸۵-۱۰۰ سانتیمتر)، بدتر شدن تغییر شکل‌های اسکلتی و سفت شدن مفاصل با افزایش سن، تاری قرنیه، بروز گلوکوم در دهه سوم زندگی، کری پیشرونده حسی عصبی و یا هدایتی پس از ۲۰ سالگی، دهان پهن، دندانهای کوچک با هیپوپلازی مینا یا شکستگی آن با رنگ زرد یا خاکستری، پوسیدگی دندانها، فتق مغبنی و یافته های صورت خشن خفیف می باشد. در این بیماران هوش طبیعی است. نارسایی آئورت از تظاهرات دیررس است و تغییرات دیسوستوزیس مالتی پلکس در این سندرم وجود ندارد. تظاهرات عصبی شامل ضعف و اشکال در راه رفتن، فلج اسپاستیک اندامهای تحتانی یا بلا استفاده بودن پاها به هنگام بیدار شدن، افزایش رفلکسهای تاندونی، از دست دادن حس ارتعاش در

اندام‌های تحتانی، بیماری لگ-پرتس<sup>۱</sup> دو طرفه در اوایل نوجوانی یا بیماری شدید مفصل ران می‌باشند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم *ان استیل گالاکتوزآمین ۶ سولفاتاز* در نوع A و بتا گالاکتوزیداز در نوع B.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- ادرار: افزایش دفع کراتان سولفات.

درمان: شامل اتصال جراحی ستون فقرات گردنی جهت پیشگیری از فشار بر نخاع، استئوتومی در ژنوالگوم و انجام جراحی جهت برداشتن فشار از نخاع است.

عوارض: فشار بر نخاع در اثر نیمه دررفتگی یا دررفتگی مفصل اطلس- آسه از عوارض خطرناک بوده و ممکن است باعث مرگ شود (دستکاری سر در زمان لوله گذاری نای بایستی با احتیاط انجام شود).

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

#### ۶-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع شش، بیماری ماروتولامی:

#### Mucopolysaccharidosis Type VI, Maroteaux-Lamy Disease:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی. ممکن است بزرگی سر، برجستگی استخوان جناغ سینه، فتق مغبنی یا نافی در زمان تولد و تنفس پر سر و صدا از اوایل شیرخوارگی در بیمار وجود داشته باشد.

<sup>۱</sup> Legg-Perthes disease



**دوره کودکی:** تغییر شکل اسکلتی و یافته‌های صورت خشن خفیف تر از بیماری هورلر است. عقب ماندگی رشد از ۲-۳ سالگی در بیمار شروع می‌شود. بزرگی سر، سفتی پوست، پرمویی، بزرگی و بیرون بودن زبان از دهان، تنه کوچک، شکم برجسته و گودی زیاد کمر، جناغ برجسته، تغییرات پیشرونده مفاصل و محدودیت افزایش یافته حرکات، ژنواالگوم، خم بودن نسبی زانوها، دست چنگالی، قوز ناحیه کمری، بزرگی کبد، بزرگی طحال در نیمی از بیماران، اسهال مکرر در برخی از مبتلایان، کدورت قرنیه، گلوکوم، کری و هوش طبیعی شایع می‌باشد. یافته قلبی جزء مهمی از این بیماری است و نارسایی دریچه‌های میترا و آئورت، تنگی دریچه آئورت و آسیب حاد عضله قلبی معمولاً در شیرخوارگی روی می‌دهد. قد نهایی کوتاه (۱۳۸-۱۰۷ سانتیمتر) است و عفونت‌های تنفسی ممکن است منجر به مرگ بیمار شود.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم ان استیل گالاکتوزآمین ۴ سولفاتاز (آریل سولفاتاز B).

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- ادرار: افزایش دفع درماتان سولفات.

**درمان:** پیوند مغز استخوان بر روی کدورت قرنیه و تغییرات دیسوستوزیس مالتی پلکس بی اثر است. درمان علامتی جهت آسیب نخاعی، مشکلات دریچه‌ای و سندرم کانال میچ دست لازم است.

**عوارض:** شامل فشار بر نخاع و فلج اندامهای تحتانی، هیدروسفالی، پاپیلادم و از دست دادن پیشرونده بینایی و عدم توسعه ویژگیهای ثانویه جنسی است. نارسایی قلبی ممکن است باعث مرگ بیمار قبل از ۳۰ سالگی شود.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

## ۷-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع هفت، بیماری اسلای: Mucopolysaccharidosis Type VII, Sly Disease:

### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: معمولا طبیعی. در نوع شدید بیماری، صورت خشن، تورم گوده گذار نوزادی، آسیت، بزرگی کبد و طحال و هیدروپس جنینی، پاچنبری و دررفتگی مفاصل ران و آسیب پیشرونده عضله قلبی در زمان تولد دیده می شود و احتمالا مرگ در ۶ ماهه اول زندگی بیمار رخ می دهد.

دوره شیرخوارگی یا کودکی: یافته های صورت خشن، شکم برجسته، بزرگی کبد و طحال، کوتاهی قد، اختلالات نسبتا شدید اسکلتی، فتق نافی، پوست پف کرده پشت دستها و پاها، قوز در نواحی پشتی و کمری، بزرگی سر، قفسه سینه کبوتری، عقب ماندگی تکامل و پس از ۲ سالگی عقب ماندگی تکلم، راه رفتن دردناک، عقب ماندگی ذهنی خفیف، کدورت قرنیه، عفونتهای مکرر تنفسی فوقانی، هیپرپلازی لثه، هیدروسفالی و در برخی از بیماران دررفتگی مفاصل ران از علائم شایع می باشد. سابقه سقط خودبخودی در مادر مثبت است. برخی از انواع خفیف پس از ۴ سالگی یا حتی دیرتر با علائم اسکلتی بارز در بیمار تظاهر می کنند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم بتا گلوکورونیداز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در ۳۰۰ هزار تولد زنده در ایالت بریتیش کلمبیای کانادا.

### روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- ادرار: افزایش دفع درماتان سولفات و هپاران سولفات.

درمان: درمان ها حمایتی است. درمان جایگزینی با آنزیم در مدل حیوانی در دست بررسی می باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمینوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

### ۸-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع نه، بیماری ناتویکز: Mucopolysaccharidosis Type IX, Natowicz Disease:

علائم بالینی:

فقط در یک دختر ۱۴ ساله گزارش شده است. بیمار دچار کوتاهی قد، یافته‌های خفیف تغییر شکل ظاهری با پل بینی مسطح، شکاف کام نرم، توده‌های متعدد بافت نرم همراه با تورم و درد در اطراف مفاصل قوزک پا، انگشتان دست و کشکک و شکاف در ولو بوده است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم هیالورونیداز.

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: ناشناخته.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبول‌های سفید و فیبروبلاستها.
- ادرار: افزایش دفع کندرویتین سولفات.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ناشناخته.

### بخش ۲- الیگوساکاریدوزها: Oligosaccharidosis:

از نظر بالینی شبیه موکوپلی ساکاریدوزها هستند، اما شیوع آنها کمتر است. در بیماران میزان تغییر شکل اسکلتی و صورتهای خشن از شدید تا خفیف متغیر است. معمولاً عقب ماندگی روانی حرکتی، تشنج و علائم عصبی پیشرونده وجود دارد، اما بزرگی کبد، کری و کدورت قرنیه ممکن است دیده نشوند. در برخی از نقائص بخصوص سیالیدوز لکه قرمز آلبالویی در ماکولا مشاهده می گردد. تظاهر زودرس علائم نسبت به موکوپلی ساکاریدوزها شایعتر می باشد. برخی از بیماریهای این گروه در زمان تولد یا در سال اول زندگی تظاهر می کنند (برای مثال با هیدروپس جنینی یا بزرگی قلب) و اغلب در عرض چند سال (و یا زودتر) کشنده هستند. شدت بیماری در ارتباط با جهش رخ داده در فرد بسیار متغیر است. نقص متابولیسم الیگوساکاریدی در گانگلیوزیدهای GM1 و GM2 و گالاکتوسالیدوز نیز مشاهده می شود.

### Fucosidosis:

### ۱-۲- فوکوسیدوز:

فوکوز قندی شش کربنه است که در آن هیدروکسی متیل انتهایی توسط یک گروه متیل جایگزین شده و در گلیکو پروتئینها و گلیکولیپیدها به عنوان الیگوساکارید انتهایی می باشد که به گالاکتوز یا ان استیل گلوکز آمین متصل شده است.

### علائم بالینی:

#### زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: با یافته های صورت خشن، عقب ماندگی رشد قدی و تکامل شناختی، دژنره شدن مغز که به سمت بروز اسپاستیسیتی و دمانس می رود، از دست دادن تدریجی قدرت عضله و ترمور، برجستگی شکم در اثر بزرگی کبد و طحال، تار بودن قرنیه، افزایش غلظت کلراید عرق و کوچک شدن مغز تظاهر می کند و رژیدیتی دسربره و مرگ در دهه اول زندگی روی می دهد. در رادیوگرافی یافته دیسوستوزیس مالتی پلکس وجود دارد. در نوع تدریجی تر بیماری، علائم اولیه

توسعه آنژیوکراتوما هست که از ۶ ماهگی تا ۴ سالگی شروع شده و در باسنها و نواحی تناسلی شدیدتر می باشد (نظیر ضایعات بیماری فابری). سایر علائم شامل دژنره شدن رنگدانه ای شبکیه، پوست کلفت، خطوط قرمز بر روی لثه بصورت عمود بر ریشه دندان، عروق پیچاپیچ در ملتحمه، یافته های صورت خشن و پف آلودگی پلکها، کاهش احتمالی تعریق، عدم بزرگی کبد و طحال، دژنره شدن تدریجی تر مغز و یافته های عصبی نظیر راه رفتن مشکل و با پاهاى باز، اسپاستیسیته، افزایش رفلکسهای تاندونی و بابنسکی مثبت، تشنج، کری، دیستونی پیشرونده، کوتاهی قد و دور سر طبیعی، قوز و اسکولیوز و والگوس رانها می باشد. نوع دیگر بالینی بیماری، دیسپلازی اپی فیزها و متافیزهای ستون فقرات است که در آن قد بیمار نسبتا کوتاه بوده، اما تکامل مغزی طبیعی است.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم آلفا فوکوسیداز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم: در گلوبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: با رنگ آمیزی ارسینول یا رنگ آمیزی نین هیدرین و سپس حرارت دادن تا ۱۲۰ درجه، نقطه آبی رنگ ایجاد می کند.
- آزمون عرق: کلراید کاملا بالا.
- در مغز استخوان: لنفوسیتهای واکوئل دار و سلولهای کف آلود.

**درمان:** در بیمار انجام پیوند مغز استخوان منجر به درجات خفیف تر تاخیر تکاملی می شود. سایر درمانها حمایتی است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتهای کشت شده.

**$\alpha$  Mannosidosis:**

**۲-۲- آلفا مانوزیدوز:**

**علائم بالینی:**

### الف - نوع شدید شیرخوارگی:

زمان تولد و دوره نوزادی: احتمالاً طبیعی.

دوره شیرخوارگی: علائم آن مشابه موکوپلی ساکاریدوز شدید است. فتق ممکن است زودرس ترین علامت آن باشد. در بیمار یافته های صورت خشن، پوست کلفت، بزرگی کبد و طحال، تنفس پر سر و صدا، ترشح از بینی یا عفونتهای مکرر تنفسی، بزرگی دور سر با برجستگی پیشانی، عقب ماندگی شدید ذهنی، اختلال شنوایی، تاخیر در تکامل تکلم، راه رفتن با پاهای باز، قوز، کدورت قرنیه و آب مروارید پشت عدسی مشاهده می شوند. وخامت سریع بیماری و مرگ بیمار بعلت ذات الریه بین ۱۰-۳ سالگی رخ میدهد.

### ب- نوع تدریجی کودکی:

دوره کودکی: در کمتر از ۱۰ سالگی با عقب ماندگی ذهنی و کری، قوز و اسکولیوز، التهاب تخریبی سینوویوم زانوها، هیدروسفالی و فلج اسپاستیک اندامهای تحتانی، پرخوری، اشکالات قلبی عروقی نظیر انقباضات زودرس بطنی و کوتاه شدن فاصله PR در نوار قلب، عدم گرفتاری چشمها و بزرگی کبد و طحال تظاهر می کند. ادامه زندگی بیمار تا بزرگسالی شایع است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم آلفا مانوزیداز لیزوزومی.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.
- در مغز استخوان: وجود لنفوسیتها و نوتروفیلها و اکوئل دار.

درمان: احتمالاً پیوند مغز استخوان یا پیوند سلولهای بنیادی خونی است که درمان

آخری آسیبهای مغزی را هم بهتر می کند.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتها کشت شده یا نمونه

پرزهای کوریونی.

**۲-۲-β بتا مانوزیدوز: Mannosidosis:**

علائم بالینی:

الف- نوع شدید شیرخوارگی:

زمان تولد و دوره نوزادی: احتمالا طبیعی.

دوره شیرخوارگی: در بیمار در ۱-۲ سالگی یافته‌های صورت خشن، کوتاهی قد، عقب ماندگی ذهنی، تشنج، اسپاستیسیته بارز می‌شود و مرگ بیمار در بزرگسالی رخ می‌دهد.

ب- نوع تدریجی اواخر کودکی:

در بین ۱۰-۲۰ سالگی با عقب ماندگی ذهنی، کری، آنژیوکراتوما و احتمالا آسیب اعصاب محیطی تظاهر می‌کند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم بتا مانوزیداز لیزوزومی.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمینوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

#### ۴-۲- آسپارتیل گلوکز آمینوری: Aspartyl Glucosaminuria:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: در ۵-۱ سالگی یافته های صورت خشن، دور سر کوچک، کوتاهی قد، کدورت عدسی و اسپاستیسیته، عقب ماندگی ذهنی، تاخیر در تکلم، دوره عصبی پیشرونده، دیسوستوزیس مالتی پلکس احتمالی، تغییرات مهره ها، فتق، بزرگی خفیف کبد و طحال و اختلالات رفتاری شایع است. مبتلایان تا بزرگسالی زندگی می کنند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم آسپارتیل گلوکز آمیناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۱۷ هزار تولد زنده در فنلاند.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتهای کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

#### ۵-۲- بیماری شیندلر: Schindler Disease:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.



**دوره شیرخوارگی:** نوع یک یا شیرخوارگی زودرس در کمتر از یک سالگی با کری، آتروفی عصب بینایی، اسپاستیسیتی، عقب ماندگی ذهنی شدید، علائم عصبی پیشرونده، تشنج، واکنش شدید به صدا، میوکلونوس، عدم تعادل، کاهش تونوس عضلانی، استرایسیم و فلج عضلات چشمی تظاهر می‌کند.

**دوره نوجوانی یا بزرگسالی:** نوع دو یا نوع نوجوانی یا بزرگسالی (بیماری کانزاک<sup>۱</sup>) (پس از ۲۰ سالگی با یافته‌های صورت خشن و آنژیوکراتوما تظاهر می‌کند. **نقص آنزیم:** آلفا ان استیل گالاکتوز آمینیداز (آلفا گالاکتوزیداز B). **توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** بسیار نادر.

**روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.

**درمان:** ناشناخته.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمینوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

## ۶-۲- سیالیدوز / موکولپیدوز نوع یک: Sialidosis / Mucopolidosis type I

نام دیگر این بیماری موکولپیدوز نوع یک است.

**علائم بالینی:**

**زمان تولد و دوره نوزادی:** طبیعی.

<sup>۱</sup> *Kanzaki disease*

**دوره شیرخوارگی:** نوع شدید شیرخوارگی در کمتر از ۶ ماهگی با یافته های صورت خشن، کری، بزرگی سر، کوتاهی قد، کدورت قرنیه و عدسی، لکه قرمز آلبالویی در ماکولا، فتق، عقب ماندگی ذهنی، علائم عصبی پیشرونده، تشنج، کاهش تونوس عضلانی، گرفتاری کلیه، ورم و بزرگی کبد و طحال تظاهر می کند. در این نوع، مرگ در ۷-۱ سالگی رخ می دهد. نوع شیرخوارگی خفیف یا ماکولوپیدوز نوع یک، در ۳-۱ سالگی با علائم نوع شدید بعلاوه میوکلونوس، عدم تعادل و اسپاستیسیته، بدون گرفتاری کلیه و با کاهش سرعت هدایت عصبی مشخص می شود. در این نوع مرگ در ۲۰-۱۰ سالگی رخ می دهد. در هر دو نوع شیرخوارگی دیسوستوزیس مالتی پلکس دیده می شود.

**دوره نوجوانی یا بزرگسالی:** نوع بزرگسالی در سنین ۲۰-۱۰ سالگی با کدورت عدسی، لکه قرمز آلبالویی در ماکولا، عقب ماندگی ذهنی، علائم عصبی پیشرونده، میوکلونوس، عدم تعادل، اسپاستیسیته، تشنج و کاهش تونوس عضلانی تظاهر می کند. **نقص آنزیم:** نقص در آنزیم سیالیداز (آلفا نورامینیداز).

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.

**درمان:** ناشناخته.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیت های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

## بخش ۳- اسفنگولیپیدوزها: Sphingolipidoses:

اسفنگولیپیدها در تمامی بدن وجود دارند، اما در سیستم عصبی از اهمیت خاصی برخوردار هستند. از ایندسته ترکیبات، گالاکتوسربروزید، سولفاتیدها و اسفنگومیلین اجزاء اصلی غلافهای میلین هستند و گانگلیوزیدها بویژه در ماده خاکستری مغز یافت می‌شوند. بنابر این اسفنگولیپیدوزها معمولا با مشکلات اولیه در سیستم عصبی مرکزی یا محیطی تظاهر می‌کنند. علاوه بر این اسفنگولیپیدها اغلب در سیستم رتیلولواندوتلیال یا سایر سلولها تجمع می‌یابند. یافته‌های بالینی مشخص این بیماریها شامل عقب ماندگی روانی حرکتی پیشرونده، مشکلات عصبی بویژه اپی لپسی، عدم تعادل و یا اسپاستیسیته است. بزرگی کبد و طحال ناشایع نیست، اما تغییر شکل ظاهری یا اسکلتی نادر است (بجز در گانگلیوزیدوز GM1). در برخی از نقائص لکه قرمز آلبالویی در ماکولا و سلولهای کف آلود در مغز استخوان یا لنفوسیت‌های واکنش دار مشاهده می‌گردد. یافته‌های بالینی رفتاری سیستم عصبی و رادیوگرافیهای این سیستم همیشه اختصاصی نیست. برخی از اسفنگولیپیدوزها ممکن است در بررسی الیگوساکاریدهای ادرار کشف شوند. لکودیستروپی متاکروماتیک و بیماری کرابه از دسته لکودیستروپی‌های لیزوزومی هستند که بطور بالینی از سایر اسفنگولیپیدوزها قابل افتراق می‌باشند.

### ۳-۱- گانگلیوزیدوز GM1: GM1 Gangliosidosis:

اختلافش با سایر بیماریهای ذخیره ای وجود علائم بالینی از زمان تولد می‌باشد.

#### علائم بالینی:

سه نوع بالینی دارد: شیرخوارگی، بزرگسالی مزمن و مورکیوB.

#### الف- نوع شیرخوارگی زودرس:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: در زمان تولد، تورم صورت، تورم گوده‌گذار اندامها یا آسیت، رفلکس مکیدن ضعیف، کمی اشتها و اختلال رشد

جسمانی داخل رحمی در مبتلایان دیده می شود. در دوره نوزادی در برخی از نوزادان هیدروپس جنینی، کمی فعالیت، کاهش تونوس عضلانی، یافته های صورت خشن، برجستگی پیشانی و پرمویی بر روی آن، پل بینی فرورفته، گوشه های بزرگ و پائین قرار گرفته، فیلتروم بلند، هیپرتروفی لثه و زبان بزرگ، لکه قرمز آلبالویی در ماکولا در نیمی از بیماران، نیستاگموس احتمالی، بزرگی کبد و احتمالاً طحال، عقب ماندگی روانی حرکتی، عدم هماهنگی حرکات، گریه ضعیف، خواب زیاد و بی حرکتی در اغلب طول روز، لبخند زدن بندرت و بی علاقه ای به اطراف مشاهده می شود. پس از ۶ ماهگی، افزایش رفلکسها، بزرگی احتمالی سر، افزایش حساسیت به صدا، ضعف عضلانی، اسپاستیسیته، علائم پیرامیدال، تشنج، بلع ضعیف، آتروفی عصب بینایی، کری، رژیدیتی دسربره، عدم پاسخ به تحریکات و آسیب عضله قلبی تظاهر می کنند. آنژیوکراتوما در ۱۰ ماهگی و بروز ذات الریه مکرر تا ۱۶ ماهگی روی می دهد. در اواخر دوره شیرخوارگی، تظاهرات اسکلتی نظیر سفتی و محدودیت حرکت مفاصل، انگشتان کوتاه و کلفت، برجستگی فک بالا، بزرگی مچ دست و مچ پا، کنتراکتور زانو، آرنج و انگشتان در وضعیت خم شده، قوز در فقرات پشتی و کمری و دیسوستوزیس مالتی پلکس شدید در رادیوگرافی دیده می شوند.

**نوع شیرخوارگی دیررس یا نوجوانی:** اغلب در حدود ۱ سالگی با دژنره شدن پیشرونده مغزی شروع می شود. تظاهر اولیه آن ممکن است با عدم تعادل باشد. سایر علائم شامل وجود ناهماهنگی در حرکات یا افتادن مکرر و ضعف عضلانی کلی، از دست دادن قدرت تکلم و سپس بروز اسپاستیسیته و رژیدیتی، تشنج، میوکلونوس و بروز میوکلونوس ناشی از صدا هستند. در بیمار ظاهر خشن صورت در اواخر شیرخوارگی احتمال دارد دیده شود، اما معمولاً بزرگی کبد و طحال وجود ندارد. استرابیسم یا نیستاگموس ممکن است روی دهد، اما با وجودیکه لکه قرمز آلبالویی در ماکولا دیده نمی شود، بیمار ممکن است بعداً دچار کوری شود. لکه مونگولین<sup>۱</sup> وسیع نیز ممکن است بر روی پوست بیمار مشاهده شود. معمولاً مرگ بیمار در ۷-۳ سالگی در وضعیت رژیدیتی دسربره روی می دهد.

<sup>۱</sup> Mongolian spot

**نوع مزمن یا بزرگسالی:** با دیزآرتری پیشرونده مخچه ای، عدم تعادل پیشرونده، میوکلونوس، اسپاستیسیتی، قوز، دیستونی، صدمه خفیف هوشی، اشکال در تکلم یا راه رفتن، بندرت لکه قرمز آلبالویی در ماکولا و بیماری پیشرونده تظاهر می کند. در بیمار یافته های تغییر شکل ظاهری وجود نداشته، تشنج ناشایع است و بینایی حفظ می شود.

**نوع مورکیو B:** با دیسپلازی شدید اسکلتی بدون گرفتاری عصبی، وجود یافته های بالینی و رادیوگرافیک مشخصه بیماری مورکیو و دژنره شدن مغزی غیر معمول تظاهر می کند. در این بیماران نقص شدید بتا گالاکتوزیداز در فیبروبلاستهای کشت شده و گلبولهای سفید وجود دارد.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم بتا گالاکتوزیداز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.

**درمان:** درمان با میگلوستات<sup>۱</sup> ممکن است بعنوان مهارکننده تولید سوبسترا عمل کند. روش دیگر درمان با چاپرون<sup>۲</sup> است که در غلظت کم، فعالیت آنزیم در فیبروبلاستهای کشت شده انسان را به حالت اول بر می گرداند و تجویز خوراکی آن بمدت یک هفته، فعالیت آنزیم را در مغز مدل حیوانی مبتلا به نوع نوجوانی افزایش داده و مقدار GM۱ کشف شده بطور بافتی شیمیایی در مغز را کاهش می دهد. بهر حال درمان موثری وجود ندارد.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی الیگوساکارید گالاکتوزیل در مایع آمنیوتیک و بررسی آنزیم در آمنیوسیتهای کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

---

<sup>۱</sup> Miglustat  
<sup>۲</sup> Chaperone

**نکته:** در شیرخواران دچار آسیب عضلات قلبی و نارسایی احتقانی قلب این بیماری بایستی مد نظر باشد.

## ۲-۳- گانگلیوزیدوز GM۲، بیماری تی-ساکس:

### GM۲ Gangliosidosis, Tay-Sachs Disease:

#### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: تظاهر بیماری بالینی می تواند بین زمان تولد و ۱۰ ماهگی باشد، اما معمولا شیرخواران تا حدود ۶ ماهگی سالم و هشیار بنظر می رسند. زودرس ترین تظاهر بیماری تشدید پاسخ بیمار نسبت به صدا<sup>۱</sup> می باشد که در آن بدنبال شنیدن صدا، دستها و پاهای بیمار از هم باز می شوند. این علامت تا یک ماهگی آشکار می شود، اما معمولا مورد توجه قرار نمی گیرد. این علامت در برخی از شیرخواران طبیعی نیز دیده میشود و تا ۴ ماهگی ناپدید می گردد، اما در کودک مبتلا با گذشت زمان تشدید شده و حتی با محرک صوتی بسیار آرام هم تولید می شود و ممکن است با کلونوس همراه شود. ضعف حرکتی، خواب آلودگی یا هشیاری کم تا ۸ ماهگی در بیمار بروز می کنند و سپس از دست دادن توانایی نشستن یا کنترل سر، کاهش پیشرونده تونوس عضلانی، نیستاگموس یا نگاه خیره و ثابت و لکه قرمز آلبالویی در ماکولا رخ می دهند. بعلت دژنره شدن پیشرونده مغز و ماکولا، شیرخوار تا ۱۸-۱۲ ماهگی کور، سفت و دسربره شده و در اثر اشکال در بلع بایستی با لوله بینی- معدی تغذیه شود. اندامها ممکن است شل و در وضعیت پای قورباقه ای قرار گیرند، اما معمولا افزایش تونوس عضله و رفلکسهای تاندونی، بابنسکی مثبت و اپی ستوتونوس دیده می شود. بعد از یکسالگی تشنج در بیمار شایع است. علاوه بر این، ظاهر عروسکی صورت با پوست شفاف، مژه های بلند، موی بور و رنگ صورتی

<sup>۱</sup> Startle

مشخص پوست، عدم بزرگی کبد و طحال و پس از ۱۵ ماهگی بزرگی سر مشاهده می شود. مرگ بیمار بین ۲-۴ سالگی و معمولا بعلت ذات الریه و آسپیراسیون رخ می دهد.

**نوع تدریجی تر نوجوانی:** معمولا در حدود ۲ سالگی با عدم تعادل و هماهنگی، از دست دادن قدرت تکلم و دژنره شدن پیشرونده مغزی تظاهر می کند که به سمت بروز اسپاستیسیته و رژیدیتی دسربره می رود.

**نوع مزمن یا بزرگسالی:** با پیشرفت بسیار آهسته علائم بیماری که تقریبا اثری بر روی هوش ندارد، بیماری روانی و در برخی موارد مشکلات حرکت چشم تظاهر می کند و در تشخیص افتراقی بیماری نیمین پیک نوع C قرار می گیرد.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم هگزوزآمینیداز A.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر چهار هزار تولد زنده در یهودیان اشکنازی، در غیر یهودیان یک مورد در هر ۴۰ هزار تولد زنده.

**روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.

**درمان:** درمان خاصی وجود ندارد. درمان با میگلوستات ممکن است بعنوان مهارکننده تولید سوپسترا مفید باشد.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

### ۳-۳- بیماری گانگلیوزیدوز GM۲، بیماری سندھوف:

#### GM۲ Gangliosidosis, Sandhoff Disease:

این بیماری از نظر علائم بالینی از بیماری تی-ساکس غیر قابل افتراق می باشد.

## علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: تظاهر بیماری بین ۹-۴ ماهگی با بروز علائم ضعف حرکتی و کاهش تونوس عضلانی، ظاهر عروسی صورت مانند بیماری تی-ساکس، از دست دادن مهارت‌های یادگیری شده، لکه قرمز آلبالویی در ماکولا، کوری پیشرونده و آتروفی عصب بینایی، افزایش حساسیت شنوایی، بزرگی سر، تشنج، اسپاستیسیتی، بدتر شدن وضعیت مغزی و رژیدیتی دسربره، کوری کامل، تغذیه به کمک لوله بینی-معدی و بزرگی کبد و طحال در برخی از بیماران است و مرگ بین سنین ۴-۱ سالگی از برونکوپنومونی یا آسپیراسیون رخ می دهد.

نوع نوجوانی تحت حاد یا نوع مزمن یا بزرگسالی: معمولا بین ۱۰-۲ سالگی با عدم تعادل و هماهنگی، کره، آتنوز یا دیستونی، دژنره شدن پیشرونده عصبی، تشنج، اسپاستیسیتی، لکه قرمز آلبالویی احتمالی در ماکولا یا رتینیت پیگمنتوزا و آتروفی عصب بینایی تظاهر می کند. بیمار تا ۱۵ سالگی کور و دسربره شده و کمی بعد از آن مرگ رخ می دهد. در نوع بزرگسالی علائم روانی، عدم تعادل و دیزارتری با پیشرفت بسیار آهسته بیماری دیده می شود.

نقص آنزیم: نقص در آنزیمهای هگزوزآمینیداز A و B.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۳۰۰ هزار تولد زنده.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.
- در سی تی اسکن مغز: علامت سبیل ترکی<sup>۱</sup> دیده می شود.

<sup>1</sup> Turkish moustache sign



**درمان:** درمان حمایتی است. درمان با میگلوستات ممکن است بعنوان مهارکننده تولید سوپسترا مفید باشد.  
**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده.

### ۴-۳- بیماری گالاکتوسالییدوز: Galactosialidosis:

ترکیبی از یافته‌های لیپیدوز مغزی و موکوپلی ساکاریدوز بدون وجود موکوپلی ساکاریدوری پیشنهاد تشخیص موکولپیدوز را می‌کند.

#### علائم بالینی:

**نوع شیرخوارگی زودرس:** شدیدترین نوع بیماری است. هیدروپس جنینی ناشی از آن منجر به مرده زایی یا مرگ در اوایل نوزادی می‌شود. در دوره نوزادی ورم وسیع، بزرگی کبد و طحال، فتق مغربی، ورم شدید ولوو یا کیسه بیضه و یافته‌های صورت خشن مشاهده می‌شود. تاخیر کلی روانی حرکتی، تلانژکتازی، دیسوستوزیس مالتی پلکس، کدورت قرنیه و لکه قرمز آلبالویی در ماکولا، پروتئینوری، نارسایی کلیه و بزرگی قلب و نارسایی احتقانی آن حتی در هفته اول زندگی ممکن است دیده شوند. معمولاً سابقه هیدروپس جنینی مکرر در خانواده مثبت می‌باشد.

**نوع شیرخوارگی دیررس:** در ماه اول زندگی با یافته‌های صورت خشن، بزرگی کبد و طحال، دیسوستوزیس مالتی پلکس، کدورت قرنیه و لکه قرمز آلبالویی در ماکولا، تشنج، عقب ماندگی خفیف ذهنی، گرفتاری دریچه‌های قلبی، کری هدایتی یا هدایتی عصبی، کوتاهی قد، لاغری عضلات و نبودن چربی زیر جلدی تظاهر می‌کند.

**نوع نوجوانی یا بزرگسالی:** بین سنین یک تا ۴۰ سالگی با یافته‌های خفیف صورت خشن، تشنج، عقب ماندگی ذهنی، عدم تعادل، کاهش رفلکسهای تاندونی،

کدورت قرنیه و لکه قرمز آلبالویی در هر دو ماکولا، از دست دادن قدرت بینایی و آنژیوکرآتوم بروز می کند.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیمهای بتا گالاکتوزیداز و سیالیداز بعلت نقص پروتئین تثبیت کننده لیزوزومی<sup>۱</sup>

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.

**درمان:** درمان موثری وجود ندارد.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتهای کشت شده.

### ۵-۳- لکودیستروفی متاکروماتیک:

#### Metachromatic Leucodystrophy(MLD):

**علائم بالینی:**

نوع شیرخوارگی دیررس: قبل از ۳۰ ماهگی شروع شده و در عرض ۷-۱ سال منجر به مرگ می شود. اولین تظاهر آن از دست دادن مهارتهای حرکتی اکتسابی بخصوص راه رفتن است. کاهش تونوس عضلانی، ژنو رکروآتوم شدید، کاهش یا غیاب رفلکسهای تاندونی، تاخیر در راه رفتن در برخی از بیماران، بروز عدم تعادل و ضعف بدنبال عفونت که ممکن است ناپدید شده و دوباره بعدا ظاهر شود و درد شدید پاها در بیمار رخ می دهد. در مرحله بعدی، عدم تعادل، دیزآرتری یا عدم تکلم، پسرفت عملکردهای مغزی، افزایش تونوس عضلانی و رفلکسهای تاندونی، نیستاگموس و آتروفی عصب بینایی و گاهی لکه قرمز آلبالویی در ماکولا ظاهر می شوند. سپس

<sup>۱</sup> PPCA (protective protein-cathepsin A)

بیمار دچار فلج اسپاستیک همه اندامها، رژیدیتی دسبره یا دکورتیکه، حرکات دیستونیک، تشنج در ۱/۳ موارد، اشکال در تغذیه و از دست دادن قدرت تکلم می شود. در مرحله آخر عدم پاسخ به والدین و لبخند زدن، از دست دادن ارتباط با محیط اطراف، کوری، عدم توانایی بلع و نیاز به تغذیه با لوله بینی-معدی بروز می کند و مرگ بیمار بدنبال ابتلا به ذات الریه رخ می دهد.

**نوع نوجوانی:** بین ۱۶-۴ سالگی با کاهش عملکرد در مدرسه، گاهی رفتار غیر معمول، حالت گیجی، دمانس، سایکوز و یا بیماری عاطفی، اختلال در راه رفتن، عدم تعادل، رژیدیتی عضلانی و اشکال در وضعیت بدن، عدم راه رفتن، بی اختیاری ادرار، تظاهرات احشایی غیر معمول نظیر کوله سیستیت حاد، پانکراتیت خونریزی دهنده مزمن، توده شکمی یا خونریزی گوارشی بروز می کند.

**نوع بزرگسالی:** پس از بلوغ حدود ۱۵ سالگی و گاهی در ۶۲ سالگی تظاهر می کند. در این نوع علائم روانی، دمانس بصورت از دست دادن حافظه یا کاهش توانایی ذهنی، اسکیزوفرنی، بی ثباتی هیجانی، اضطراب یا بی تفاوتی، توهمات شنوایی، هذیان، سایکوز، افسردگی و الکلیسم مزمن مشاهده شده است. اشکالات حرکتی بصورت اختلال در راه رفتن و دیزآرتری، کاهش تونوس عضلانی و افزایش رفلکسهای تاندونی، عدم تعادل و یافته های مشابه پارکینسون، آسیب اعصاب محیطی در برخی از بیماران، دیستونی، ضعف اسپاستیک همه اندامها، آتروفی عصب بینایی و نیستاگموس، تشنج و وضعیت دکورتیکه در بیمار روی می دهند و سرانجام کوری، عدم تکلم و عدم پاسخ بروز می کند.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم آریل سولفاتاز A (سولفاتیداز).

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- مایع مغزی نخاعی: افزایش پروتئین.
- ادرار: افزایش سولفاتیدها.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.

**درمان:** درمان حمایتی است. پیوند مغز استخوان در دوره قبل از بروز علائم یا اوایل آن ممکن است مفید باشد. پیوند در انواع نوجوانی و بزرگسالی بترتیب نتایج خوب و تاحدی مفید داشته است، اما برای نوع شیرخوارگی دیررس توصیه نمی شود. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمینوسیت‌های کشت شده و نمونه پرزهای کوریونی.

**نکته:** در نوع کاذب نقص آنزیم، میزان آنزیم طبیعی است، اما فعال کننده ساپوسین B<sup>۱</sup> که کوفاکتوری است که فعالیت آنزیم را چند برابر افزایش می دهد، فعالیت کمی دارد.

### ۳-۶- بیماری گوشه: Gaucher Disease:

شایعترین بیماری ذخیره لیزوزومی است و از نظر بالینی سه نوع آن شناخته شده است.

#### علائم بالینی:

**نوع یک:** در ۲۵٪ موارد بدون علامت بوده یا با بزرگیطحال که بطور اتفاقی یافت می شود، بروز میکند. در بیماران شدیداً مبتلا ممکن است اولین علامت آن بزرگی بدون دردطحال باشد که مانع غذاخوردن یا باعث نزدیکی دردناک می شود. بروز سکنه درطحال تصویر شکم حاد ایجاد می کند. بزرگی کبد معمولاً بدون علائم بیماری آن و سکنه کبد که منجر به بروز شکم حاد یا سندرم باد-کیاری می شود، کمتر از بزرگیطحال شایع هستند. کاهش پلاکتها، احتمالاً همراه با کاهش گلبولهای سفید و کم خونی ناشی از پرکاریطحال، خونریزی، په ته شی و کبود شدن آسان پوست، تظاهرات اسکلتی همراه با حملات حاد درد، حساسیت، قرمزی و تورم مشابه استئومیلیت حاد، درد مفصل ران، شکستگی پاتولوژیک استخوانها،

<sup>۱</sup> Saposin B activator

درجاتی از پوکی استخوان، شکستگی فشاری اجسام مهره‌ای، فشار بر نخاع و بر ریشه اعصاب، خونریزی در داخل نخاع، قوز و اسکولیوز، تاخیر در بلوغ، ارتشاح ریه با نارسایی احتمالی آن، انگشتان چماقی و شنت راست به چپ در داخل ریه، زرد یا قهوه‌ای شدن رنگ پوست، عدم گرفتاری سیستم عصبی، آمبولی چربی مغز در اثر بیماری اسکلتی، آسیب اعصاب محیطی و حساسیت به سرطان بویژه انواع لنفوپرولیفراتیو سایر تظاهرات این نوع می‌باشند. در تعداد کمی از بیماران در دهه چهارم زندگی پارکینسون توسعه می‌یابد.

**نوع دو:** بیماران در این نوع، در زمان تولد و دوره نوزادی طبیعی هستند. بیماران در سه ماه اول زندگی با بزرگی طحال، تحریک پذیری، فقدان هشیاری، ضعف در نگهداشتن سر، آپراکسی حرکات چشمی یا استرابیسم ثابت تظاهر می‌کنند. در عرض ۶ ماه، بیماری دژنراتیو عصبی ظاهر شده و بسرعت به سمت تصویر کلاسیک اسپاستیسیستی و اپی ستوتونوس همراه با تریسموس، استرابیسم و اکستانسیون شدید گردن پیش می‌رود. سایر علائم شامل تشنج، حرکات کره آتتوئید و عدم توانایی ثابت نگه داشتن چشمها است. سرانجام مرگ بیمار از آپنه، پنومونی آسپیراسیون یا نارسایی تنفسی رخ می‌دهد. زیر گروهی از این نوع دوره سرعاً پیشرونده همراه با تظاهر در دوره نوزادی داشته‌اند که مرگ آنها در ۲ ماهگی رخ داده است. ایکتیوز لامبر، نوزاد کلودیونی و هیدروپس جنینی با بی حرکتی جنین هم ممکن است دیده شود.

**نوع سه:** تظاهرات آن شامل میوکلونوس، تشنج، عدم تعادل، اسپاستیسیستی، دمانس احتمالی، فلج حرکات خارجی چشم و صدمه خفیف شناختی می‌باشد. مرگ در کودکی یا نوجوانی در اثر بیماری ریوی یا کبدی رخ می‌دهد. در کسانی که دژنراسانس عصبی ویا اپی لپسی میوکلونیک پیشرونده دارند، مرگ در بزرگسالی بعلت این شرایط عارض می‌شود.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم بتا گلوکوزیداز اسیدی (گلوکوسربروزیداز).

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** در یهودیان اشکنازی یک مورد در هر ۸۵۵-۶۴۰ تولد زنده.

### روش تشخیص:

- در مغز استخوان: وجود سلولهای گوشه که ماکروفاژهای پر از چربی با سیتوپلاسم کف آلود هستند.
- پلاسما: افزایش اسید فسفاتاز، فریتین و آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- رادیوگرافی استخوان ران: ظاهر فلاسک ارلن مایر.

**درمان:** درمان جایگزینی با آنزیم سرزیم<sup>۱</sup> می باشد، زیرا ماکروفاژهای پر از چربی دارای گیرنده مانوز هستند که گلوکوسربروزید متصل به مانوز را فرو می برد. میزان سرزیم انسانی مورد نیاز که در سلولهای تخمدان خوکچه هندی کشت شده تولید می شود، ۳۰-۶۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار هر دو هفته یکبار یا ۲.۳ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار سه بار در هفته می باشد. در بیماران بزرگسال که درمان جایگزینی با آنزیم عملی نیست، راه دیگر درمان جهت کاهش سوبسترا مصرف میگلوستات است. پیوند مغز استخوان و یا درمان با آنزیم در نوع یک بیماری موثر می باشد. ممکن است ژن درمانی گزینه دیگر درمانی باشد که در آن ژن طبیعی به سلولهای خونساز بیمار معرفی می شود. جهت پایش درمان از چیتوتریوسیداز<sup>۲</sup> که در ماکروفاژهای فعال شده تولید می شود استفاده می گردد که در اکثر موارد در بیماری گوشه میزان آن بسیار بالاست.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده و نمونه پرزهای کوریونی.

<sup>۱</sup> Cerezyme

<sup>۲</sup> Chitotriosidase

### ۳-۷- بیماری نیمن پیک، انواع A و B: Niemann-Pick, Type A & B:

#### علائم بالینی:

**نوع A** یا **نوع شیرخوارگی حاد**: با بزرگی کبد و طحال در زمان تولد، ورم نوزادی و هیدروپس جنینی در برخی از بیماران، بزرگی جفت، شکم برجسته، کبد بزرگتر از طحال (بر عکس گوشه) و آزمونهای کبدی غیرطبیعی، زردی طولانی نوزادی و حملات زردی بدون علت مشخصی، گاهی بصورت زردی حاد و احتمالاً بزرگی لنف نودها تظاهر می‌کند. تا ۶ ماهگی حملات تنگی نفس محتاج به اکسیژن که در برخی از آنها عفونتی واضح نیست بروز می‌کنند. در بعضی از بیماران از زمان تولد تنفس پر سر و صدا و آب ریزش از بینی مشاهده می‌شود. تبهای بدون توضیح و نارسایی رشد جسمانی در ۸-۹ ماهگی و توقف رشد قدی تا ۱۸-۱۵ ماهگی روی می‌دهد. سایر علائم شامل بی‌اشتهایی، استفراغ، اسهال یا یبوست، گرفتاری عصبی بصورت عدم کسب خصوصیات اصلی تکاملی نظیر نشستن و سپس از دست دادن خصوصیات کسب شده، ضعف یا کاهش تونوس عضلانی، افزایش رفلکسهای تاندونی، دژنراسانس عصبی به سمت ظهور وضعیت اسپاستیسیتی و رژیڈیتی، عدم آگاهی نسبت به محیط اطراف، تشنج، در ۵۰٪ بیماران لکه قرمز آلبالویی در ماکولا، تغییر رنگ زرد مایل به قهوه‌ای در پوست، وجود گزانتوم در صورت و دستها، پوکی استخوان، کم‌خونی هیپوکروم میکروسیتی و سپس کاهش پلاکت‌ها یا گلبولهای سفید و بالاخره مرگ از آسفکسی یا ذات‌الریه است.

**نوع B** یا **نوع نوجوانی - بزرگسالی**: مسئول ۱/۴ موارد بالینی است. در نوجوان یا بزرگسال بصورت بزرگی طحال بروز می‌کند. کاهش همه رده‌های سلولهای خونی ناشی از پرکاری طحال است و پارگی طحال ممکن است رخ دهد. در برخی از بیماران با انواع نسبتاً خفیف، بعضی از علائم عصبی مانند عقب ماندگی ذهنی، علائم اکستراپیرامیدال، عدم تعادل مخچه‌ای و لکه قرمز آلبالویی در ماکولا دیده میشود. گروه دیگری از بیماران تظاهر نسبتاً شدید بیماری و بروز زودرس آن، اختلال رشد، اتساع شکم، طحال بسیار بزرگ و کبد بسیار بزرگ حتی بزرگتر از طحال، کاهش

تونوس عضلانی، تاخیر تکامل، لاغری شدید زودرس، ظاهر صورت بیماران شبیه هم بعلت از دست دادن بافت چربی بر روی پیشانی و اطراف کاسه چشم، بدون علائم عصبی و لکه قرمز آلبالویی در ماکولا و بالاخره خونریزی، کم خونی و کاهش پلاکتها و نارسایی کبد را دارند. سایر بیماران بیماری کبدی یا ریوی، سیروز صفراوی یا کبدی خطرناک را نشان می دهند. در یکسری از بیماران وزن و قد معمولا کم گزارش شده است.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم اسفنگومیلیناز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نوع A بجز در یهودیان اشکنازی در سایر جمعیتها نسبتا نادر است. نوع B در عربها، ترکها و پرتغالیها نسبتا شایع می باشد.

**روش تشخیص:**

- در مغز استخوان: سلولهای نیمین پیک با ظاهر کف آلود که توت مانند یا شبیه کندوی عسل هستند.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها.

**درمان:** پیوند مغز استخوان در نوع B موثر است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمینوسیتها کشت شده و نمونه پرزهای کوریونی.

### **۳-۸- بیماری فابری: Fabry Disease:**

**علائم بالینی:**

**زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی:** طبیعی.

**دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی:** اولین علامت بیماری درد آزاردهنده، باکیفیت سوزشی و متناوب در انگشتان دست و پا، یا دستها و پاها است که معمولا در ۱۰ سال اول زندگی رخ می دهد و ممکن است با گزگز و مورمور انتهاهای اندامها



همراه باشد. حمله درد ممکن است مختصر بوده یا هفته‌ها طول بکشد، در اثر مواجهه با گرما یا سرمای شدید، خستگی یا استرس هیجانی القاء شود و با افزایش درجه حرارت بدن و میزان سدیمانتاسیون همراه باشد. ممکن است تشخیص آرتریت روماتوئید یا تب روماتیسمی جهت بیمار داده شود و دژنره شدن مفاصل بین انگشتی دست منجر به تغییر شکل دست شود. درد شکم یا پشت پیشنهاده التهاب آپاندیس یا کولیک کلیوی را میکند که با داروهای مخدر هم بهبود نمی‌یابد. حملات درد خودبخود ناپدید شده و مجدداً بروز می‌کند. با افزایش سن، تعداد و شدت درد کم می‌شود. ممکن است حملات راجعه تب هم رخ دهد. ضایعات پوستی در نوجوانی یا پس از آن بصورت نقاط قرمز تیره است که با فشار کمرنگ نمی‌شود، بصورت گروهی رخ می‌دهد و با په‌ته‌شی اشتباه می‌گردد. این ضایعات که آنژیوکراتوم نامیده می‌شوند، با گذشت زمان ممکن است برجسته شده و در لمس زبر باشند. اغلب در کیسه بیضه و باسنها دیده می‌شوند، اما در رانها، پشت و مخاط دهان هم بروز می‌کنند. گاهی ضایعات بزرگ در کیسه بیضه خونریزی می‌کنند، در غیر اینصورت معمولاً بدون علامت هستند. در نوک انگشتان دست و پا، یا دستها و پاها ممکن است برنگ قرمز روشن بوده یا در لمس حساس باشند. سایر علائم شامل لنفادم پاها، کاهش تعریق یا غیاب آن، عدم تحمل بیماران به گرما و برافروختگی با ورزش، وریدهای کوچک پیچ در پیچ و متسع در ملتحمه، کدورت قرنیه در مردان و برخی از زنان حتی در ۶ ماهگی، آب مروارید کیسول خلفی عدسی، از دست دادن بینایی بدنبال انسداد شریان مرکزی شبکیه، ورم پلک در برخی از بیماران و کری حسی عصبی است. تظاهرات گوارشی بصورت درد پس از غذا یا اسهال بروز می‌کند که ممکن است سالها تنها علائم بیماری باشند و بروز دیورتیکول و پارگی آن هم رخ می‌دهد. عوارض طولانی مدت مانند بیماری مزمن کلیه است که ابتدا بصورت پروتئینوری شروع می‌شود و بصورت پرادراری، پرفشاری خون و نارسایی کلیه ظاهر می‌شوند. علائم قلبی بصورت ایسکمی یا سکته قلبی، آنژین یا سنکوپ، کوتاهی تنفس، بزرگی و نارسایی قلب، اشکالات ریتم قلب، فاصله PR کوتاه و تظاهرات مغزی عروقی بصورت سکته مغزی گذرا یا دائمی، تشنج، عدم توانایی تکلم یا فلج یکطرفه اندامها روی می‌دهند. سایر علائم شامل تنگی نفس با فعالیت، کم‌خونی،

پریاپیسم، سایکوز و غیرطبیعی بودن حس حرارت پوست هستند. مرگ در اثر افزایش اوره خون یا بیماری قلبی عروقی یا مغزی عروقی رخ میدهد. **نقص آنزیم:** نقص در آنزیم آلفا گالاکتوزیداز A یا سرامید تری هگزوزیداز. **توارث ژنتیکی:** وابسته به X مغلوب. **میزان بروز:** پس از گوشه شایعترین بیماری ذخیره لیزوزومی میباشد. **روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.

**درمان:** جهت حملات درد از دی فنیل هیدانتوئین ۳۰۰-۲۰۰ میلی گرم چهار بار روزانه یا از کاربامازپین استفاده می شود. درمان جایگزینی با آنزیم با فابرازیم<sup>۱</sup> -۰.۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار است که بطریق داخل وریدی هر ۲ هفته و بمدت ۲۲-۲۰ هفته بکار می رود. استفاده از چاپرونهای شیمیایی با مقدار کم بعنوان فعال کننده جهت افزایش فعالیت آنزیم جهش یافته مفید می باشد. روشهای محرومیت از سوبسترا هم در مدل‌های حیوانی تحت بررسی است. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

**۹-۳- بیماری کرابه / لکودیستروفي سلول گلوبوئید / لیپیدوز گالاکتوزیل سرامید:**  
**Krabbe disease / Globoid cell leucodystrophy/ Galactosyl ceramide lipidoses:**

**علائم بالینی:**

نوع کلاسیک یا با بروز زودرس:  
 زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

<sup>1</sup> Fabrazyme

**دوره شیرخوارگی:** بیمار بین ۳-۶ ماهگی اغلب تحریک پذیری، حملات گریه کردن یا جیغ کشیدن بدون دلیل واضح دارد. سپس دژنراسانس عصبی سریعا پیشرونده با رژیدیتی عضلات رخ می دهد. دستهای بیمار مشت شده و پاها در وضعیت اکستانسیون هستند. گاهی بیمار از زمان تولد سفتی اندامها با تحریک پذیری و اسپاسمهای عضلانی را نشان می دهد. ممکن است اسفراغ یک علامت زودرس باشد. این بیماران به صدا، نور یا لمس بسیار حساس بوده و با این محرکات دچار رژیدیتی شده و شروع به جیغ زدن می کنند. تب بدون توضیح یا تشنج، عقب ماندگی یا پس رفت تکامل روانی حرکتی بطور زودرس ممکن است مشاهده شود. بیمار رژیدیتی و اپیستوتونوس دارد و اندامهای فوقانی او در وضعیت خم شده و اندامهای تحتانی در همه مفاصل در وضعیت اکستانسیون و نزدیک به محور بدن قرار دارند. کاهش رفلکسهای تاندونی، بدتر شدن سریع وضعیت ذهنی و حرکتی، پاسخ آهسته مردمکها به نور و رنگ پریدگی خفیف دیسک بینایی هم دیده می شوند. اغلب کوچکی سر و گاهی بزرگی آن یا هیدروسفالی روی می دهد. اشکالات استخوانی و بزرگی کبد و طحال وجود ندارد. در ۹-۱۲ ماهگی بیمار دچار کوری، کری، شلی و یا وضعیت دکورتیکه است، تماسش را با محیط اطراف از دست می دهد و نیاز به تغذیه با لوله بینی-معدی دارد. آسیب اعصاب محیطی بصورت کاهش سرعت هدایت عصبی و ناپدید شدن احتمالی رفلکس زانو بروز می کند. مرگ بیمار حول و حوش ۲ سالگی روی میدهد.

**نوع غیر کلاسیک یا با بروز دیررس:** این نوع اغلب موارد حدود ۱۰ سالگی تظاهر می کند و در موارد کمی بین سنین ۲۰-۱۰ سالگی رخ می دهد. در نوع اواخر شیرخوارگی، تظاهر بیماری بین ۶ ماهگی و ۳ سالگی است. تظاهرات و پیشرفت بیماری در این نوع کمی از بیماری کلاسیک متفاوت است و مرگ حدود ۲ سال پس از تظاهر اولیه رخ می دهد. در گروه دیگری که بین ۳-۸ سالگی تظاهر می کنند، پیشرفت بیماری آهسته است و در دوره پیگیری ۷ ساله هیچکدام از بیماران نمرده اند. تاخیر تکاملی، تشنج، ضعف یکطرفه اندامها یا عدم تعادل در برخی از این بیماران دیده شده است. در نوع بزرگسالی، تظاهر بیماری بین ۱۰-۳۵ سالگی است و با ضعف اسپاستیک و پیشرونده اندامهای تحتانی یا آسیب اعصاب محیطی و در

سایرین با دمانس مشخص می شود. در این نوع، پروتئین مایع مغزی نخاعی طبیعی یا فقط کمی بالاست.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم بتا گالاکتوسربروزیداز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** در سوئد ۱.۹ مورد در هر صد هزار تولد زنده و در ژاپن یک مورد در ۱۰۰-۲۰۰ هزار تولد زنده.

**روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- مایع مغزی نخاعی: افزایش پروتئین.

**درمان:** در برخی از بیماران با تظاهر دیررس، تثبیت علائم بیماری با پیوند سلولهای بنیادی خونساز<sup>۱</sup> انجام شده است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتهای کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

### ۱۰-۳- بیماری فاربر، لیپوگرانولوماتوز یا سرامیدوز:

#### Farber Disease, Lipogranulomatosis, Ceramidosis:

**علائم بالینی:**

**نوع شدید بیماری:**

**زمان تولد:** طبیعی.

**دوران نوزادی و شیرخوارگی:** در چند هفته یا چند ماه اول زندگی با تورم دردناک و سفتی مفاصل، ندولهای قابل لمس زیر جلدی در پوست اطراف مفاصل مبتلا، گریه خشن، ارتشاح بینابینی ریوی، تاخیر تکامل، اشکال در تغذیه و اختلال رشد، تب متناوب و تحریک پذیری قابل توجه تظاهر می کنند. در برخی از بیماران

<sup>۱</sup> hematopoietic stem cell

بزرگی کبد، کدورت قرنیه و لکه قرمز آلبالویی در ماکولا دیده شود. افزایش در تعداد و اندازه ندولها و توسعه گرانولوما در حلق و حنجره، ایجاد بلع مشکل و انسداد راه هوایی می‌کند. مرگ بیمار تا ۲ سالگی در اثر عوارض ریوی رخ می‌دهد.

### نوع خفیف تر و نادر بیماری:

در این نوع کنتراکتور<sup>۱</sup> زانوها، مچ دست و انگشتان در وضعیت خم شده، ندولهای زیر جلدی با هوش طبیعی و بدون گرفتاری کبد و ریه دیده می‌شود. زندگی بیمار تا اوایل کودکی یا اواخر نوجوانی ادامه می‌یابد و مرگ در اثر سوءتغذیه شدید و ذات الریه رخ می‌دهد. در تعداد کمی از بیماران بزرگی کبد و طحال و ارتشاح شدید ریوی از دوره نوزادی بدون وجود ندولهای زیرجلدی دیده می‌شود و مرگ در عرض چند ماه رخ می‌دهد. نوع نادر دیگر با تاخیر تکامل، پسرفت عملکردها از ۲۴-۱۲ ماهگی، عدم تعادل، ترمور، رژی‌دیتی، تشنج و کاهش رفلکسهای تاندونی، سفتی مفاصل و ندولهای زیر جلدی تظاهر می‌کند که در آن مرگ بیمار در حدود سه سالگی رخ می‌دهد.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم سرامیداز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

### روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها.
- بیوپسی از ندولهای پوستی.

**درمان:** حمایتی است. در انواع خفیف بیماری، پیوند مغز استخوان یا سلولهای بنیادی خونساز باعث بهبودی نسبی در علائم غیر عصبی می‌گردد.  
**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

<sup>۱</sup> Contracture

### ۱۱-۳- نقص مالتی پل سولفاتاز یا موکوسولفاتیدوز:

#### Multiple sulfatase deficiency, Mucopolysaccharidosis:

##### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: معمولا طبیعی. در نوع نادر نوزادی، بیمار با تصویر موکوپلی ساکاریدوز شدید در زمان تولد تظاهر می کند که با آسیب شدید مغزی، بزرگی کبد و طحال، گردن کوتاه و مرگ زودرس مشخص می شود و در صورت زنده ماندن تا ۳-۲ سالگی دچار ایکتیوز می شود.

دوره شیرخوارگی: نوع شایع بیماری در اواخر شیرخوارگی با دژنره شدن پیشرونده میلین مشابه لکودیستروپی متاکروماتیک، یافته های موکوپلی ساکاریدوز خفیف و در برخی بیماران با تاخیر تکامل مشخص می شود. معمولا در ۳-۲ سالگی، دژنرسانس عصبی با افزایش رفلکسهای تاندونی و کلونوس مچ پا، بیرون زدگی شدید چشمها، ضعف اسپاستیک همه اندامها، تشنج، کوری، کری، کوچکی سر، اشکال در بلع و نیاز به تغذیه با لوله بینی-معدی تظاهر می کند و مرگ در ۱۸-۱۰ سالگی عارض می شود. علائم مشابه موکوپلی ساکاریدوز ممکن است خیلی زود بروز کند و شامل پرمویی، یافته های صورت خشن، چشمهای بیرون زده، دست چنگالی، بزرگی سر، هیپرپلازی لثه با پوسیدگی دندانها، تنفس مشکل، فتق، ترشح از بینی، بزرگی کبد و طحال، سفتی و کنتراکتور مفاصل، عوارض قلبی، آتروفی عصب بینایی، نیستاگموس و دژنره شدن شبکیه، ایکتیوز، قرنیه شفاف و احتمالا بروز لکه قرمز آلبالویی در ماکولا می باشند.

نوع نوجوانی: در حدود ۵ سالگی با کوری و التهاب شبکیه، فلج آهسته پیشرونده همه اندامها، عدم تعادل، دیزارتری، بزرگی کبد، گردن کوتاه و قد کوتاه و پوست ایکتیوزی مشخص می شود. دیسوستوزیس مالتی پلکس مشابه بیماری مورکیو یا ماروتولامی در این بیماران دیده می شود. مرگ بیمار در ۲۶ سالگی رخ می دهد.

نقص آنزیم: نقص تعدادی از سولفاتازها در اثر کمبود فاکتور یک تعدیل کننده سولفاتاز یا آنزیم تولید کننده C آلفا فورمیل گلیسین.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید، نقص چندین سولفاتاز از قبیل ایدورونات سولفاتاز، هیپاران سولفاتاز، آریل سولفاتاز A و B و استروئید سولفاتاز وجود دارد.
- ادرار: افزایش درماتان سولفات و هیپاران سولفات و سولفاتید.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای موکو پلی ساکاریدها مثبت است.
- مایع مغزی نخاعی: افزایش احتمالی پروتئین.

درمان: حمایتی است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

## بخش ۴ - موکولیپیدوزها: Mucopolidoses:

این دسته از بیماریها یافته های بالینی توأم موکوپلی ساکاریدوزها و اسفنگولیپیدوزها را دارند. انواع کلاسیک دو و سه با نقص چندین آنزیم لیزوزومی همراه می باشند. موکولیپیدوز نوع یک همان بیماری سیالیدوز است.

### ۴-۱ - موکولیپیدوز نوع دو / بیماری سلول I:

#### Mucopolidosis type II/I Cell Disease:

در این بیماری وجه تسمیه I cell بعلت وجود انکلوزیونهای سیتوپلاسمی شدیدی است که با میکروسکوپ فاز کنتراست قابل مشاهده می باشند و I نشانه Inclusion است.

علائم بالینی:

**زمان تولد:** در رفتگی مفصل ران، وجود فتق، یافته های صورت خشن، پاچنبیری و زردی کلستاتیک احتمالی.

**دوران نوزادی و شیرخوارگی:** در بیمار عقب ماندگی شدید تکامل روانی حرکتی، عدم یادگیری غلتیدن، نشستن، راه رفتن و تکلم، سر کوچک، بسته شدن زودرس شیارهای مجسمه در یکماهگی، ضریب هوشی خیلی پائین، عقب ماندگی رشد قدی، پیشانی بلند با ستیغ ابرویی برجسته، چینهای اپی کانتوس و پلکهای پف آلود، پل بینی مسطح، نوک بینی پهن و سوراخهای بینی برگشته به طرف خارج، فیلتروم بلند، قرنیه شفاف، هیپرتروفی شدید لثه، کلفت و سفت بودن گوشها، پوست ضخیم و سفت و صاف، زبان بزرگ، خشونت صدا، شکم برجسته، محدودیت حرکت مفصلها و توسعه کانتراکتورها، دست چنگالی، قوز پشتی کمری یا کمری، فتق نافی، بزرگی خفیف کبد، بزرگی خفیف طحال یا عدم بزرگی آن، فتق مغبنی در پسران، ترشح از بینی، شیوع عفونتهای تنفسی و التهاب گوش میانی و بزرگی زودرس قلب مشاهده می گردد. مرگ بیمار در سنین ۸-۲ سالگی بعلت ذات الریه یا نارسایی احتقانی قلب رخ می دهد. یافته های دیسوستوزیس مالتی پلکس در این بیماری دیده می شود. سابقه بیماری در سایر فرزندان وجود دارد.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم *ان استیل گلوکز آمیل فسفوترانسفراز* (نقص در تعدیل آنزیمهای لیزوزومی در سیستم گلژی پس از ترجمه آنها که جهت انتقال آنها به لیزوزومها بایستی صورت گیرد).  
**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگو ساکاریدها مثبت است.

**درمان:** درمان علامتی است. پیوند مغز استخوان باعث بهبودی محدودی شده است.  
**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتهای کشت شده و نشان دادن مقادیر زیاد اسید هیدرولازهای متعدد در مایع آمنیوتیک.



## ۲-۴- موکولیپیدوز نوع سه یا پلی دیستروفی هورلر کاذب:

### Mucopolipidosis Type III / Pseudohurler polydystrophy:

#### علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوره کودکی: معمولا در سنین ۲-۴ سالگی با علائم مفصلی تظاهر می کند. درد شدید که ممکن است باعث بیداری از خواب شود و حساسیت، سفتی و محدودیت پیشرونده حرکت مفاصل که پیشنهاد بیماری روماتوئید آرتريت جوانی را می کند در بیمار روی می دهد، اما در آن سدیمانتاسیون طبیعی می باشد. ممکن است شیارهای جمجمه بطور زودرس بسته شود یا جمجمه طبیعی باشد. دست چنگالی، کانتراکتور زانو، ران و آرنج در وضعیت خمیده، کوتاهی قد بخصوص در پسرها، تغییرات تخریبی پیشرونده در مفصل ران که منجر به راه رفتن اردکی و اشکال در حرکت می شود نیز در بیمار مشاهده می شود. بندرت ابتلای مفصل ران و ستون فقرات تنها تظاهر بالینی می باشد. سایر علائم شامل یافته های صورت خشن در برخی از بیماران، پرمویی، هیپرتروفی لثه و دندانهای بر روی هم سوار شده، ضخامت پوست و شفاف بودن قرنیه، هوش احتمالا طبیعی و محدودیت کم در عملکرد شناختی، نارسایی دریچه آئورت، بزرگی متوسط کبد و فتق مغبنی در برخی از بیماران می باشد. زندگی بیمار تا بزرگسالی ناشایع نیست.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم ان استیل گلوکز آمینیل ال فسفو ترانسفراز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگو ساکاریدها مثبت است.

درمان: درمان حمایتی است و شامل درمان اورتوپدی و فیزیوتراپی جهت اشکالات مفصل ران، تجویز پامیدرونات<sup>۱</sup> داخل وریدی برای بهبود حرکت و درد استخوانی می باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمینوسیت‌های کشت شده و نمونه پرزهای کوریونی.

### ۳-۴- موکولیپیدوز نوع چهار: Muclipidosis type IV:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: کدورت قرنیه، دژنره شدن شبکیه، عقب ماندگی ذهنی، دژنرسانس عصبی پیشرونده، کاهش تونوس عضلانی، فلج حرکات چشمی و استرابیسم.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم موکولیپیدین یک (پروتئین کانال کلسیم است که احتمالاً در اندوسیتوز مهم است).

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی جهش.
- گاسترین سرم: بالا که ممکن است در غربالگری مفید باشد.
- ذخیره گانگلیوزیدها و اجسام مشابه لیپوفوشین در داخل و خارج واکوئله‌ها.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

---

<sup>۱</sup> Pamidronate

## بخش ۵- نقائص ذخیره چربی: Disorders of Lipid storage:

نقائص ذخیره چربی از نظر علائم بالینی مشابه اسفنگولیپیدوزها هستند، اما با ذخیره سایر ترکیبات چربی مشخص می شوند. لیپوفوشینوز سروئید نورونی (از جمله بیماری باتن<sup>۱</sup>) هم متعلق به همین گروه می باشد.

### ۵-۱- بیماری نیمن پیک، انواع C و D یا نقص در متابولیسم کلسترول: Niemann-Pick, Type C & D/Disorder of cholesterol metabolism:

علائم بالینی:

نوع کلاسیک:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: معمولاً طبیعی. در نوع ناشی از بیماری تظاهرات نوزادی از قبیل بزرگی کبد و طحال، زردی یا اختلال عملکرد کبد دیده می شود. زردی نوزادی با بیماری عصبی زودرس و سریعاً پیشرونده نیز گزارش شده است. در نیمی از بیماران اندازه دور سر در زمان تولد کمتر از صدک سه می باشد.

دوره کودکی: بزرگی طحال بمدت ۷ سال ممکن است تنها تظاهر این بیماری قبل از بروز علائم عصبی باشد. علائم معمول بیماری تظاهرات عصبی در سنین ۱۳-۳ سالگی است که شامل ترمور، اشکال در راه رفتن یا عدم تعادل پیشرونده، از دست دادن تمرکز، اشکال در انجام تکالیف مدرسه و فلج حرکات عمودی چشمها، دیزارتری، دیستونی، تشنج، بزرگی کبد و طحال، از دست دادن ناگهانی حس وضعیت که ممکن است منجر به افتادن و صدمه دیدن شود، رفتار غیر طبیعی ناشی از سایکوز یا دمانس که ممکن است بیمار را وابسته به صندوق چرخدار یا بستر کند، کوری، اسپاستیسیته یا رژیذیتی بجای کاهش تونوس عضلانی زودرس، بلع مشکل، آب ریزش از دهان، پنومونی ناشی از آسپیراسیون و مرگ می باشند. در نوع شدید

<sup>۱</sup> Batten disease

زودرس، برخی از بیماران با اختلال عملکرد پیشرونده کبد یا آسیب قبل از بروز علائم عصبی تظاهر می کنند که منجر به مرگ می شود. برخی دیگر با تاخیر تکامل از دوره شیرخوارگی و شروع دژنراسانس عصبی در ۳ سالگی و سایرین با کاهش تونوس عضلانی تظاهر می کنند.

**نوع با بروز دیررس:**

**دوره نوجوانی یا بزرگسالی:**

ممکن است بصورت علائم روانی، سایکوز، دمانس یا از دست دادن پیشرونده شناخت در بزرگسالان تظاهر کند. در اغلب مبتلایان فلج حرکات عمودی چشم و در برخی عدم تعادل و علائم پیرامیدال و اکستراپیرامیدال و تصویر بالینی نوع کلاسیک مشاهده می شود. بعضی از بیماران فقط هیپاتیت نوزادی دارند و سپس تا توسعه علائم سایکوتیک در دوره نوجوانی یا بزرگسالی بدون علامت می مانند. در برخی از بزرگسالان تظاهرات عصبی رخ نمی دهد. بهرحال سابقه بزرگی طحال کلید مهمی در تشخیص بیماری است.

**نقص آنزیم:** نقص در خروج کلسترول لیزوزومی و در نتیجه ذخیره ثانویه اسفنگومیلین.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- بررسی تجمع کلسترول و صدمه استریفیه شدن آنها در فیبروبلاستها.
- آزمون فیلیپین<sup>۱</sup> جهت تجمع کلسترول آزاد: مثبت.
- آسپیراسیون مغز استخوان: سلولهای کف آلود.

**درمان:** حمایتی است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمینوسیتهای کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

---

<sup>۱</sup> Filipin test

## ۲-۵- بیماری ولمن / بیماری ذخیره کلستریل استر:

### Wolman Disease/Cholesterylester storage disease:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: علائم بیماری در چند هفته اول زندگی شروع می شود و اغلب بیماران تا ۶ ماهگی می میرند. شیرخوار بمدت ۷-۲ هفته اول زندگی طبیعی بنظر می رسد، سپس دچار اسهال و استفراغ، اختلال رشد، اتساع شکم، لاغری شدید، زردی در برخی از بیماران، تب پائین، بزرگی شدید کبد و طحال حتی در هفته اول زندگی، بزرگی و کلسیفیه شدن غدد فوق کلیه، کم خونی که تا ۶ هفتهگی بارز می شود، تاخیر تکامل روانی حرکتی، ضعف، کاهش یا افزایش رفلکسهای تاندونی و کاهش گلوکز خون می شود. معاینه عصبی بیمار و هشیاری طبیعی می باشد.

دوره کودکی یا بزرگسالی: بیماری ذخیره کلستریل استر در دوره کودکی یا بزرگسالی دوره تدریجی تری دارد و با بزرگی کبد و یا کبد و طحال تظاهر می کند. در این بیماران دل درد راجعه، خونریزی مکرر از بینی یا روده، نارسایی حاد یا مزمن کبد در تعداد کمی از بیماران، زردی، افزایش چربیهای خون و کلسترول پلاسما و کمبود فاکتورهای انعقادی ۲ و ۵ مشاهده می شود. بطور کلی دوره بیماری در این بیماران بسیار خوش خیم تر می باشد.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم اسید لیپاز لیزوزومی.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- پلاسما: کلسترول و چربیها پائین یا طبیعی.
- سرم در وضعیت ناشتا: هیپرلیپیدمی.

- خون: سدیمانتاسیون احتمالا بالا، آزمونهای عملکرد کبدی احتمالا غیرطبیعی.
- اسپیراسیون مغز استخوان: سلولهای هیستئوسیت بزرگ کف آلود.
- خون محیطی: واکوئل دار بودن نوتروفیلها.

**درمان:** در این بیماران پیوند مغز استخوان ممکن است موفقیت آمیز باشد. جهت کاهش تولید کلسترول و آپولیپوپروتئین B از مهارکننده های هیدروکسی متیل گلوکاریل کوآ ردوکتاز استفاده می شود.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیت های کشت شده.

## **بخش ۶- نقائص انتقال لیزوزومی: Disorders of Lysosomal transport:**

این گروه از نقائص با نارسایی انتقال ترکیبات معین از غشاء لیزوزومی مشخص می شوند و نقص کوبالامین F در دسته متابولیسم کوبالامین را هم شامل می شود (آزاد شدن ناقص کوبالامین لیزوزومی).

### **۱-۶- سیستینوز: Cystinosis:**

**علائم بالینی:**

**نوع نفروپاتیک کلاسیک:**

**زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.**

**دوره شیرخوارگی:** معمولا در سنین ۲-۴ سالگی با علائم اختلال در عملکرد توبولهای کلیوی بصورت سندرم فانکونی کلیوی کلاسیک بروز می کند که با آمینواسیدوری کلی (که در آن گلیسین بمقدار خیلی زیاد، لوسین در مقادیر متوسط و پرولین در ادراریافت می شود)، فسفاتوری و گلوکزوری مشخص می شود. سایر

علائم شامل کاهش فسفات خون و نرمی استخوان مقاوم بادرمان با ویتامین د ، اسیدوز مزمن و کاهش پتاسیم خون، شکاف آنیونی مثبت ادرار در اسیدوز توبولی کلیه (مجموع غلظت سدیم و پتاسیم بیشتر از غلظت کلراید است)، عقب ماندگی شدید رشد، پرادراری و پرنوشی و حساسیت به از دست دادن آب و الکترولیتها، کاهش پتاسیم خون با بروز حملات راجعه ضعف، کلاپس و مرگ ناگهانی می باشد. ممکن است بیمار با تصویر بالینی سندرم بارتر، پروتئینوری توبولی، دفع مقادیر زیاد کارنیتین آزاد و آسیب بالینی عضلات، سنگهای اورات و اغزالات کلسیم در سیستم ادراری، دفع زیاد کلسیم منجر به نفروکلسینوز، صدمه گلومرولی و کاهش کلیرانس کراتینین، کوتاهی قد، تاخیر سن استخوانی، تاخیر در وزن گیری، عدم اختلال رشد مغزی و در نتیجه بزرگی نسبی سر، معمولا موی خیلی بور و پوست روشن، اشکال در تعریق و عدم تحمل گرما، صدمه احتمالی تولید اشک و بزاق تظاهر کند. همچنین رسوب اجسام کریستالی در قرنیه که با slit lamp مشاهده می شوند و مشخصه سیستینوز هستند در بیمار وجود دارد که در زمان تولد وجود نداشته و قبل از بروزعلائم بالینی آسیب کلیه بروز می کنند. ضخیم شدن قرنیه با تاری واضح آن، زخمهای قرنیه، ترس از نور، آسیب شبکیه و تغییرات آن که در معاینه ته چشم در ناحیه تمپورال آن دیده می شوند ممکن است زودرس ترین تظاهرات بالینی بیماری باشند، اما صدمه قدرت بینایی تا دهه سوم زندگی و پس از آن رخ نمی دهد. علاوه بر این آسیب عضلانی ناشی از رسوب کریستالها در عضله و لاغری آن (تشدید علائم ناشی از کمبود کارنیتین)، صدمه احتمالی شناخت بینایی و فضایی، با هوش و عملکردهای بینایی طبیعی هم دیده می شود. پس از پیوند کلیه در یک زن مبتلا حاملگی رخ داده است.

**نوع خوش خیم یا بزرگسالی:** عدم آسیب کلیه یا علائم شبکیه، وجود رسوبات کریستالی در قرنیه، گلبولهای سفید و مغز استخوان و ترس از نور احتمالی در میانسالی که معمولا شدید نیست رخ می دهد.

**نوع بینابینی:** در این نوع، اشکالات کلیوی که در سنین بالاتر ظاهر می شوند، سندرم فانکونی نسبی و پیشرفت آهسته بیماری گلومرولی مشاهده شده است. ترس

از نور و آسیب شبکیه متغیر بوده و تاخیر نسبی رشد در برخی از بیماران دیده شده است.

**نقص بیوشیمی:** نقص در سیستم‌های لیزوزومی که ناقل لیزوزومی از عرض غشاء می باشد (اشکال در انتقال سیستمین به خارج از لیزوزوم).

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۲۰۰-۱۰۰ هزار تولد زنده در امریکای شمالی، یک مورد در هر ۲۶ هزار تولد زنده در ایالت بریتانی فرانسه.

#### روش تشخیص:

- وجود سیستمین در فیبروبلاستهای کشت شده و گلبولهای سفید تازه جدا شده.
- رسوب کریستالهای سیستمین در بافت‌های بدن: از جمله آسپیراسیون مغز استخوان، کلیه، لنف نودها و بیوپسی ملتحمه.
- خون: کلسترول، سدیمان‌تاسیون و پلاکت بالا.
- وجود کم خونی در صورت بروز اورمی.

**درمان:** درمان حمایتی است و شامل تهیه مقادیر کافی آب ، سدیم و پتاسیم و تجویز محلول پلی سیترا جهت جایگزینی الکترولیت‌های فوق است. در بیماران با پتاسیم طبیعی تجویز محلول بیسیترا یا بی کربنات سدیم بمیزان ۶۰-۴۵ میلی لیتر روزانه، درمان نرمی استخوان با تجویز ۱۵-۱۰ هزار واحد ویتامین د روزانه یا معادل آن ۲۵-۱ دی هیدروکسی کله کلسیفرول (درمان جایگزینی با فسفات نیاز به ویتامین د را کاهش میدهد)، تجویز کارنیتین ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه که ادامه آن برای سالها لازم است تا سطح کارنیتین عضله طبیعی شود، پیوند کلیه در نوع نفروپاتیک که علیرغم آن بیماری چشمی و تیروئید تمایل به بدتر شدن دارد و تجویز سیستمین بیتارتارات (با گروه آمینو خنثی که پس از ورود به لیزوزوم با سیستمین، دی سولفید مخلوطی تشکیل می دهد که شبیه لیزین است و توسط ناقل لیزین بخارج از لیزوزوم میرود) که به میزان ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه شروع شده و کم کم به میزان ۹۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار افزایش می یابد می باشد. بررسی گلبولهای سفید،



کاهش سیستین ذخیره شده را تا ۸۰٪ نشان داده است و رشد کودکان درمان شده به ۶۰-۵۰٪ میزان طبیعی رسیده است. علاوه بر این سیستمین عملکرد تیروئید را حفظ می‌کند و تشخیص و درمان زودرس با آن از صدمه گلوامرولی که غیر قابل برگشت می‌باشد نیز جلوگیری می‌نماید، اما اختلال توبولی ممکن است توسعه یابد. علائم گوارشی ناشی از مصرف سیستمین با امپرازول ۲۰-۱۰ میلی گرم دو بار روزانه بهتر می‌شود. مزه و بوی سیستمین نامطبوع است، پس مصرف کپسول آن ترجیح دارد. فسفوسیستامین که بی بو و بی مزه است نیز قابل استفاده می‌باشد، اما هیچیک از اینها در درمان بیماری قرنیه موثر نیست. قطره چشمی سیستمین در صورتی که ۱۴-۱۰ بار روزانه مصرف شود بطور قابل توجهی موثر می‌باشد.

**عوارض:** شامل کم کاری تیروئید بعلت کوچک شدن غده ناشی از تجمع سیستمین (بیش از ۷۰٪ بیماران بزرگتر از ۱۰ سال نیاز به درمان جایگزینی با هورمون تیروئید دارند)، دیابت وابسته به انسولین در برخی از بیماران، کم کاری غدد تناسلی در مردان بزرگسال، تاخیر احتمالی بلوغ در دختران، ابتلای دیررس سیستم عصبی مرکزی، کوچک شدن مغز در گرافی‌های سیستم عصبی، تشنج، ترمور، علائم پیرامیدال یا عقب ماندگی ذهنی و در موارد نادر اشکال در راه رفتن و وابستگی به صندلی چرخدار می‌باشد.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی محتوای سیستمین در آمینوسیت‌های کشت شده و نمونه پرزهای کوریونی.

## ۲-۶- بیماری ذخیره اسید سیالیک یا بیماری سالا:

### Sialic acid storage disease (Salla disease):

پس از تجزیه گلیکوپروتئینها، گلیکوزآمینوگلیکانها و گلیکوپروتئینها، قندهای اسیدی بایستی به خارج از لیزوزوم انتقال یابند. برداشت این مولکولهای کوچک توسط سیستمهای انتقالی تسهیل می‌شود که ویژگی وسیعی جهت سوپسترا دارند. در پستانداران، ناقلی که مسئول انتقال اسید ان استیل نورآمینیک (اسید سیالیک) است انواعی از آنیونهای آلی با ساختمان متفاوت نظیر لاکتات، اسید گلوکوروبیک و

اسید هگزا اورونیک را می شناسد. نقص ژنتیکی در این ناقل آنیونی مسئول نقائص ذخیره اسید سیالیک می باشد.

### علائم بالینی:

#### نوع شیر خوارگی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: در این نوع پوست روشن، یافته های صورت خشن، بزرگی شدید کبد و طحال، هیدروپس جنینی یا آسیت جنینی احتمالی، تشنج، عقب ماندگی شدید عصبی روانی، قرنیه شفاف، رنگ پریدگی دیسک بینایی، دیسوستوزیس مالتی پلکس، فلج اسپاستیک همه اندامها، بزرگی قلب و سندرم نفروتیک در بیمار مشاهده می شود و مرگ از عفونت تنفسی قبل از ۴ سالگی رخ می دهد.

#### نوع بزرگسالی یا بیماری سال:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: معمولا پس از ۶ ماهگی با عدم تعادل، دیز آرتری، عقب ماندگی ذهنی، یافته های خفیف صورت خشن، کاهش تونوس عضلات محوری، جمجمه ضخیم شده، نیستاگموس، فلج اسپاستیک همه اندامها و تشنج تظاهر می کند، اما طول عمر بیمار طبیعی می باشد.

نقص بیوشیمی: نقص در ناقل سیالین.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر. نوع بزرگسالی در فنلاند نسبتا شایع است.

#### روش تشخیص:

- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای اسید سیالیک آزاد مثبت است.
- بررسی ناقل آزاد: در فیبروبلاستها.

درمان: درمان حمایتی در مورد ناتوانیهای هوشی و عصبی لازم است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی ناقل آزاد در آمنیوسیتهای کشت شده.

## ۳-۶- سیالوری: Sialuria:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: معمولا در زیر ۲ سالگی با علائم عقب ماندگی ذهنی، بزرگی قلب، بزرگی شدید کبد و طحال، یافته‌های خفیف صورت خشن، دیسوستوزیس مالتی پلکس، فلج اسپاستیک همه اندامها، تشنج و تاخیر تکامل بروز می‌کند. نقص آنزیم: نقص در آنزیم اوریدین دی فسفات ان استیل گلوکزآمین ۲ اپی مراز. توارث ژنتیکی: اتوزوم غالب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- ادرار: افزایش شدید اسید سیالیک آزاد.
- بررسی اسید سیالیک آزاد: در فیبروبلاستها.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها.

درمان: درمان موثری وجود ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده.

## بخش ۷- لیوفوشینوز سروئید نرونی: Neuronal Ceroid

### lipofuscinoses:

لیوفوشینوز سروئید از شایعترین نقائص متابولیک عصبی است اما تشخیص آن ممکن است مشکل باشد. در این بیماری از نظر بالینی، تغییرات رفتاری، هماهنگی کم حرکات، تکلم ضعیف، از دست دادن تدریجی مهارت‌های اکتسابی، اپی لپسی میوکلونیک، علائم اکستراپیرامیدال، کوری پیشرونده (در اثر آسیب شبکیه و یا آتروفی عصب بینایی)، نیستاگموس و وضعیت دسربره دیده می‌شود. از نظر

بیوشیمیایی ذخیره رنگدانه های چربی خود فلوروسانس<sup>۱</sup> یا سروئید و تجمع پروتئینهای فعال کننده اسفنگولیپید A و B (در نوع شیرخوارگی) یا تجمع زیرواحد C در آدنوزین تری فسفات سنتاز میتوکندریایی (در سایر اشکال بیماری) دیده می شود. در بررسی لنفوسیتها با میکروسکوپ الکترونی در بیوپسی پوست، الگوی ذخیره ای مشخص دیده می شود. در نوع نوجوانی یا بیماری باتن، با میکروسکوپ نوری لنفوسیتهای واکوئله مشاهده می گردند. در برخی از انواع بیماری بررسی آنزیمی امکانپذیر می باشد.

### علائم بالینی:

**نوع شیرخوارگی زودرس:** در زمان تولد و دوره نوزادی طبیعی هستند. معمولا در زیر ۱ سالگی با علائم عقب ماندگی ذهنی، سر کوچک، آتروفی عصب بینایی، دژنراسانس شبکیه، رنگ قهوه ای ماکولا، تشنج، کاهش تونوس عضلانی، عدم تعادل و میوکلونوس تظاهر می کند که در کمتر از ۱۰ سالگی منجر به مرگ بیمار می شود.

**نوع شیرخوارگی دیررس:** این نوع در کمتر از ۴ سالگی تظاهر می کند. تظاهرات آن مانند نوع زود رس است، اما تغییر رنگ قهوه ای ماکولا در آن دیده نمی شود. کاهش تونوس عضلانی ممکن است رخ دهد. در این نوع هم مرگ در کمتر از ۱۰ سالگی بروز می کند.

**نوع نوجوانی یا بیماری باتن:** این بیماری در کمتر از ۷ سالگی تظاهر می کند و علائم آن شامل علائم سایکوتیک، پارکینسونیسم، اشکال بینایی، عدم کوچکی سر، وجود آب مروارید و بقیه علائم نوع شیرخوارگی، پرمویی، پوست تیره، اشکالات نوار مغز، میوکلونوس احتمالی، اختلال خواب، توهم و اختلالات رفتاری، عدم تعادل و کاهش تونوس عضلانی است. مرگ بیمار در کمتر از ۳۰ سالگی رخ می دهد.

---

<sup>1</sup> Auto fluorescence

**نوع بزرگسالی یا بیماری کوفس<sup>۱</sup>:** این نوع در بزرگسالی با اپی لپسی، عدم تعادل، علائم پیرامیدال یا اکستراپیرامیدال تظاهر میکند، اما سن بروز بیماری و یافته‌های بالینی آن بسیار متنوع می‌باشد.

**نقص آنزیم:** در نوع شیرخوارگی زودرس نقص در آنزیم پالمیتوئیل پروتئین تیواستراز، در نوع شیرخوارگی دیررس نقص در آنزیم تری پپتیدیل پپتیداز یک، و در نوع نوجوانی نقص در پروتئین متصل به غشاء بنام پروتئین CLN<sup>۳</sup> می‌باشد. در نوع بزرگسالی نقص بیوشیمیایی مشخص نشده است.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر. نوع شیرخوارگی زودرس در فنلاند نسبتاً شایع می‌باشد.

#### روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید در نوع شیرخوارگی زودرس.
- بررسی آنزیم: در لنفوسیتها و گلبولهای سفید در انواع شیرخوارگی دیررس و نوجوانی.

**درمان:** در نوع شیرخوارگی زودرس احتمالاً سیستامین<sup>۲</sup> موثر است. در نوع شیرخوارگی دیررس درمان جایگزینی با آنزیم احتمالاً موثر می‌باشد. عوامل نوروتروفیک<sup>۳</sup> (پلی پپتیدهایی که از رشد، افتراق و بقای سلولهای عصبی حمایت می‌کنند نظیر فاکتور رشد نرونی) نیز ممکن است موثر باشند.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی جهش در آمینوسیتها کشت شده در انواع شیرخوارگی دیررس و نوجوانی، بررسی آنزیم در آمینوسیتها و نمونه پرزهای کوریونی در نوع شیرخوارگی زودرس.

<sup>۱</sup> Kufs disease

<sup>۲</sup> Cystamine

<sup>۳</sup> Neurotrophic factors

## فصل ۱۰: متابولیسم پراکسی زومی:

**Peroxisomal metabolism:**



**بیوشیمی:** اعمال مهمی که در پراکسی زوم ها صورت می گیرد شامل بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره بسیار بلند و مواد وابسته، آلفا اکسیداسیون اسیدهای چرب واجد ۳ متیل (مانند اسید فیتانیک)، و تولید اترلیپیدها و فسفولیپیدهای ویژه ای است که اساسا در سیستم عصبی مرکزی، قلب و عضله اسکلتی وجود دارند (نظیر پلاسما لوژنها، ایزوپرنوئیدها، کلسترول و اسیدهای صفراوی). بسیاری از واکنشهای وابسته به اکسیژن در پراکسی زومها رخ می دهد تا سلول را در مقابل رادیکالهای اکسیژن حفظ کند و پراکسید هیدروژن تولید شده توسط کاتالاز تجزیه می شود. پراکسینهای گوناگون توسط ژنهای پکس<sup>۱</sup> کد می شوند و برای تشکیل پراکسی زومها و انتقال از عرض غشاء مورد نیاز می باشند. پروتئینهای پراکسیزومی پس از ساخته شدن بر روی پلی ریبوزومهای سیتوزولی و اتصال به پراکسی زومهای از قبل موجود، موجب بزرگ شدن پراکسیزوم و سپس تقسیم آن و تشکیل پراکسیزومهای جدید می شوند. پروتئینهای پراکسیزومی جهت ورود بداخل پراکسیزوم حداقل حاوی یکی از دو علامت متفاوت برای تعیین هدف ( pts<sup>۲</sup> و pts ) هستند.

#### یافته های بالینی کلی:

- علائم عصبی نظیر آسیب مغزی، کاهش تونوس عضلانی، تشنج، کری و غیره.
- اشکالات اسکلتی بویژه کوتاهی قسمت پروگزیمال اندامها و کلسیفیکاسیونهای نقطه ای.
- اشکالات چشمی شامل آسیب شبکیه، کوری، آب مروارید و غیره.
- یافته های تغییر شکل ظاهری بخصوص اشکالات جمجمه و صورت در انواع شدید بیماری.
- اختلال عملکرد کبدی روده ای شامل هپاتیت نوزادی، بزرگی کبد، کلستاز، سیروز و غیره در انواع شدید بیماری.

---

<sup>۱</sup> PEX



### نتایج بررسیهای مورد نیاز:

- بطور معمول: کلسترول طبیعی یا پائین، بیلی روبین طبیعی یا بالا و آزمونهای عملکرد کبد غیر طبیعی می باشد.
  - اسیدهای چرب با زنجیره بسیار بلند سرم: افزایش انواع ۲۶ کربنه و غیره را نشان می دهد که نشانه نقص در بتا اکسیداسیون پراکسی زومی است و در اغلب نقائص پراکسی زومی شناخته شده یافت می شود.
  - پلاسما لوزنها (در گلبولهای قرمز): در نقائصی که بر تولید اترلیپید اثر می کنند مقدارشان کاهش می یابد.
  - اسید فیتانیک سرم: در نقائص تشکیل پراکسی زوم و بیماری رفسام افزایش می یابد (منع اسید فیتانیک از رژیم غذایی است، پس همیشه در نوزادان طبیعی پائین می باشد. این اسید از طریق آنزیم فیتانوئیل کوآ هیدروکسیلاز به اسید پریستانیک تبدیل می شود).
  - اسید پریستانیک سرم: در نقائصی که بر بتا اکسیداسیون پراکسی زومی اثر می کنند بالا می رود. افزایش آن به تنهایی نشانه نقص در آنزیم آلفا متیل آسیل کوآ راسماز می باشد.
  - واسطه های اسید صفراوی (سرم و ادرار): فرآورده های حد واسط افزایش می یابند.
  - بررسیهای آنزیمی و جهشها.
- در جدول زیر به نتایج بررسیهای آزمایشگاهی در انواع نقائص پراکسی زومی اشاره شده است.

**جدول شماره ۲۸. نتایج بررسیهای آزمایشگاهی در انواع نقائص پراکسی زومی:**

اسیدهای صفراوی	اسید پرستانیک	اسیدفیتانیک	پلاسمالوژنها	اسیدچرب با زنجیره بسیار طولانی	نام نقص
طبیعی یا بالا	طبیعی یا بالا	طبیعی یا بالا	طبیعی یا پائین	بالا	نقائص تشکیل پراکسی زوم و بتا اکسیداسیون
طبیعی	طبیعی یا پائین	بالا یا طبیعی	پائین	طبیعی	کندرو دیسپلازی ریزوملیک پانکتاتا
طبیعی	طبیعی	طبیعی	طبیعی	بالا	آدرنولکودستروپی وابسته به X
طبیعی	پائین	بالا	طبیعی	طبیعی	بیماری رفسام
بالا	بالا	بالا	طبیعی	طبیعی	نقص آلفا متیل آسیل کوآ راسماز

**تشخیص:**

هنگامی که به نقائص تشکیل پراکسی زوم و یا نقائص بتا اکسیداسیون پراکسی زومی مشکوک شدید، ابتدا بایستی اسیدهای چرب با زنجیره خیلی بلند اندازه گیری شود که اگر میزان آن طبیعی باشد، این نقائص را رد نمی کند، اما در صورتی که میزان آن غیر طبیعی باشد، بایستی فیروبلاستها و سطوح پلاسمالوژن در گلوبولهای قرمز بررسی شوند. در صورتی که سطوح پلاسمالوژن کم باشد، نقص در تشکیل پراکسی زوم تأیید می شود، اما اگر این سطوح طبیعی باشد، احتمالاً نقص بتا اکسیداسیون پراکسی زومی وجود دارد یا ممکن است نقص ساده در تشکیل پراکسی زومها مثل بیماری رفسام شیرخوارگی که در آن پلاسمالوژنها کاملاً طبیعی هستند هم مطرح شود. علاوه بر این جهت نیل به تشخیص صحیح بایستی متابولیت‌های پراکسی زومی نظیر اسید های دی و تری هیدروکسی کولستانوئیک، اسید فیتانیک و اسید پرستانیک نیز بررسی شوند. در صورتی که تشخیص نقائص بتا اکسیداسیون پراکسی زومی تأیید شد، ماهیت نقص آنزیمی بایستی با استفاده از بررسی مستقیم آنزیم آسیل کوآ اکسیداز، پروتئین دوکاره B و تیولازهای پراکسی زومی مشخص گردد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: با بررسی فعالیت آنزیم در آمینوسیتها و بررسی مواد در مایع آمنیوتیک یا مایع پرزهای کوریونی می باشد.

### ۱-۱۰- نقائص تشکیل پراکسی زوم یا آدرنولکودیستروپی نوزادی:

#### Disorders of peroxisomal biogenesis/ Neonatal Adrenoleukodystrophy:

علائم بالینی:

#### نوع نوزادی:

زمان تولد و دوره نوزادی: با زردی شدید نوزادی، کلاستاز و افزایش بیلی روبین مستقیم و ترانس آمینازهای کبدی، کاهش شدید تونوس عضلانی که منجر به تشخیص آسیب عضلانی میشود، تشنج شدید مقاوم به درمان، تظاهرات مغزی شدید، مکیدن ضعیف و تغذیه کم که منجر به اختلال رشد در نوزاد میشود مگر با لوله بینی-معدی تغذیه شود، حرکات خودبخودی بسیار کم یا عدم حرکات، نبودن یا ضعیف بودن رفلکسهای مورو و گرسپ، کاهش رفلکسهای تاندونی، بزرگی پیشرونده کبد، اشکالات چشمی نظیر نیستاگموس، آتروفی عصب بینایی و دژنراسانس رنگدانه ای شبکیه و تاخیر شدید تکامل روانی حرکتی تظاهر می کند. سایر علائم شامل اشکال شنوایی و آسیب شبکیه، یافته های احتمالی شکل ظاهری سندرم زل وگر شامل پیشانی بلند و برجسته، پس سر صاف با ملاحظه های بزرگ و شیارهای وسیع جمجمه، شیارهای غیر طبیعی لاله گوش، پل بینی پهن، چینهای اپی کانتال و ستیغ هیپوپلاستیک فوق کاسه چشمی، اختلالات کبدی کلیوی، کلسی فیکاسیون نقطه ای کشکک، هیپوپلازی احتمالی سیستم تناسلی خارجی و عدم شواهد بالینی نارسایی غدد فوق کلیه و الکترولیتهای طبیعی می باشند. میانگین سن مرگ بیمار در ۱۵ ماهگی است، اما ممکن است در ۴ ماهگی نیز رخ دهد. بیمارانی که تا دوره نوجوانی زنده می مانند شدیداً معلول و دچار تغییر شکل ظاهری هستند.

**نوع شیرخوارگی:** با آسیب شبکیه منجر به کوری، کری حسی عصبی، علائم گوارشی، اختلال کبدی و بزرگی کبد با زردی و هیپرتانسیون پورت، اختلال رشد و یافته‌های تغییر شکل ظاهری تظاهر می‌کند.

**نوع کودکی:** علائم آن شامل اختلال رشد، عقب ماندگی شدید روانی حرکتی، علائم عصبی، کوری، کری و یافته‌های تغییر شکل ظاهری می‌باشد.

**سایر انواع:** برخی از انواع نوزادی پیشرفت آهسته تری نسبت به نوع نوزادی شایع دارد. بیماری رفسام شیرخوارگی نوع خفیف بیماری است که در اوایل کودکی تظاهر می‌کند. سندرم زل وگر نوع شدید بیماری است که در عرض چند ماه کشنده می‌باشد.

**نقص بیوشیمی:** نارسایی در انتقال پروتئین بداخل ماده زمینه ای پراکسی زوم. در این بیماریها، ساختمان پراکسی زوم خالی بوده و فقط حاوی پروتئینهای غشایی بدون وجود کاتالاز و سایر پروتئینهای ماده زمینه ای می‌باشد.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نقائص تشکیل پراکسی زوم یک مورد در هر ۵۰-۲۵ هزار تولد زنده و سندرم زل وگر یک مورد در هر ۱۰۰ هزار تولد زنده .

#### روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: وجود اسیدهای دی کربوکسیلیک با زنجیره متوسط مانند آدیپیک، سوبریک و سباسیک که نشانه نارسایی در بتا اکسیداسیون پراکسی زومی است، اما در مقایسه با نقائص بتا اکسیداسیون میتوکندریال این اسیدوری خفیف است.
- ادرار: افزایش دفع اسید پایپکولیک.
- پلاسما: کاهش اسید دوکوزاهگزا انوئیک.
- بیلی روبین و ترانس آمینازهای کبدی: در بیماری زل وگر بالا.

**درمان:** درمان موثری وجود ندارد. درمان علامتی و حمایتی است نظیر تجویز ویتامینهای محلول در چربی، درمان جایگزینی با استروئید جهت تصحیح نارسایی غدد فوق کلیه و استفاده از اسید دوکوزاهگزا انوئیک ۲۵۰ میلی گرم روزانه. استفاده

از کلوفیبرات جهت القاء تشکیل پراکسی زومهای کبدی در بیماری زل وگر موفق نبوده است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی اسیدهای چرب با زنجیره خیلی بلند و فعالیت دی هیدروکسی استن فسفات آسیل ترانسفراز در آمینوسیت‌های کشت شده و نمونه پرزهای کوریونی و بررسی فعالیت کاتالاز در مایع آمنیوتیک و یا در نمونه پرزهای کوریونی توسط ایمونوفلورسانس.

## ۲-۱۰- نقائص بتا اکسیداسیون پراکسی زومی:

### Disorders of peroxisomal $\beta$ oxidation:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی، شیرخوارگی و کودکی: بیماری در هر یک از این دوره ها می توان تظاهر کند و علائم بالینی آن مشابه علائم نقص در تشکیل پراکسی زوم می باشد.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم آسیل کوآ اکسیداز و پروتئین دو کاره<sup>۱</sup>.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: اسیدهای چرب با زنجیره خیلی بلند.
- پلاسما: افزایش اسیدهای صفراوی ویژه.
- پلاسما لوزنها: طبیعی.

درمان: درمان ندارد.

---

<sup>۱</sup> Bifunctional protein

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی فعالیت آنزیم در آمینوسیتها و بررسی مواد غیر طبیعی در مایع آمنیوتیک یا مایع پرزهای کوریونی.

### ۳-۱۰- کندرو دیسپلازی ریزوملیک نقطه ای:

#### Chondrodysplasia rhizomelic punctata:

##### علائم بالینی:

زمان تولد: کوتاهی قد.

دوران نوزادی، شیرخوارگی و کودکی: علائم بالینی آن شامل کوتاهی قسمت پروگزیمال اندامها، تغییر شکل ظاهری صورت، کوتاهی قد، سر کوچک، اسپاستیسیته، عقب ماندگی ذهنی و روانی حرکتی، کانتراکتور مفصلی، ایکتیوز، آتروفی درم و آب مروارید می باشد.

نقص آنزیمی یا بیوشیمی: نقص در انتقال پروتئینهای معین بداخل پراکسی زوم یا نقص آنزیمی که در تولید پلاسمالوژن مداخله می کند.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

##### روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: اسید فیتانیک بالا و اسید پریستانیک پائین.
  - پلاسمالوژنها: پائین.
  - در رادیوگرافی از اندامها: منقوط بودن اپی فیزها دیده می شود.
  - بافت شناسی غضروف اپی فیزی دیستروفیک: کلسیفیکاسیون نامنظم و منقوط.
- تشخیص افتراقی: در جدول زیر به انواع تشخیص های افتراقی کندرو دیسپلازی ریزوملیک نقطه ای با توارث، تظاهر بالینی و نقص بیوشیمی آنها اشاره شده است.

**جدول شماره ۲۹. تشخیص افتراقی کندرو دیسپلازی ریزوملیک نقطه ای با توارث، تظاهر بالینی و نقص بیوشیمی آنها**

نام بیماری	توارث	تظاهر بالینی	آنزیم یا پروتئین ناقص
کندرو دیسپلازی ریزوملیک نقطه ای	اتوزوم مغلوب	شدید	آنزیم تولید پلاسمالوژن
کنرادی هانرمن	وابسته به X غالب	-	استرول دلتا ۸ ایزومراز
کنرادی هانرمن	وابسته به X مغلوب	-	آریل سولفاتاز E
تعداد بسیار محدود بیماران	اتوزوم غالب	متغیر	ناشناخته

**درمان:** در برخی از موارد محدودیت مصرف اسید فیتانیک ممکن است موثر باشد. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی فعالیت آنزیم در آمینوسیتها و بررسی وجود مواد غیر طبیعی در مایع آمنیوتیک یا مایع پرزهای کوریونی.

**۴-۱۰- بیماری رفسام: Refsum disease:**

**علائم بالینی:**

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.  
 دوره کودکی، نوجوانی یا بزرگسالی: تظاهرات بالینی در هر یک از این دوره ها می تواند شروع شود. علائم بالینی شامل آسیب اعصاب محیطی متعدد، رتینیت پیگمنتوزا، عدم تعادل مخچه ای، کری، عدم بویایی، ایکتیوز و علائم قلبی و اسکلتی است، اما هوش بیمار طبیعی می باشد.  
**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم فیتانوئیل کوآ هیدروکسیلاز.  
**توارث ژنتیکی:** وابسته به X.  
**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آلی ادرار: اسید فیتانیک بالا و اسید پرستانیک پائین.
- مایع مغزی نخاعی: پروتئین بالا.

درمان: رژیم با محدودیت مصرف اسید فیتانیک.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی فعالیت آنزیم در آمینوسیتها و بررسی وجود مواد غیر طبیعی در مایع آمنیوتیک یا مایع پرزهای کوریونی.

**۵-۱۰- نقص آلفا متیل آسیل کوآ راسماز:**

**Disorder of  $\alpha$  methylacyl coA rasmase:**

**علائم بالینی:**

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوره کودکی یا بزرگسالی: تظاهرات بالینی شامل آسیب اعصاب محیطی متعدد، رتینیت پیگمنتوزا، اپی لپسی، اسهال، بیماری کبد، تاخیر حرکت و ضعف اسپاستیک اندامهای تحتانی است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم آلفا متیل آسیل کوآ راسماز.

توارث ژنتیکی: وابسته به X.

میزان بروز: نادر.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آلی ادرار: اسید فیتانیک و اسید پرستانیک بالا.
- پلاسما: افزایش اسیدهای صفراوی ویژه.
- ادرار: افزایش اسیدهای صفراوی ویژه.
- صفر: افزایش اسیدهای صفراوی ویژه.



درمان: جایگزین کردن اسیدهای صفراوی.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی فعالیت آنزیم در آمینوسیتها و بررسی وجود مواد غیر طبیعی در مایع آمنیوتیک یا مایع پرزهای کوریونی.

### ۱۰-۶- سایر نقائص آنزیمی پراکسی زومی:

#### Hyperoxaluria type I: ۱۰-۶-۱- هیپراگزالوری اولیه نوع یک:

علائم بالینی: شامل سنگ کلیه و نفروکلسینوز است.

#### Akatalasemia: ۱۰-۶-۲- آکاتالازی:

علائم بالینی: شامل زخمهای دهانی مزمن است و نقص آنزیمی آن کمبود آنزیم کاتالاز می باشد.

#### Adrenoleuko dystrophy: ۱۰-۶-۳- آدرنولکودیستروفی:

نقص مغزی دژنراتیو و پیشرونده است که در کودکی با افزایش رنگدانه در پوست و شواهد آزمایشگاهی بیماری دژنراتیو غدد فوق کلیه بروز می کند.

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: در تعداد کمی از بیماران در شیرخوارگی با علائمی نظیر نقائص پراکسی زومی تظاهر می کند. این علائم شامل کاهش شدید تونوس عضلانی،

اختلال رشد و بیماری کلستاتیک کبدی، تشنج و احتمالا اپی ستوتونوس حمله ای می باشد. در اغلب موارد تظاهر بیماری با علائم رفتاری است.

**دوره کودکی:** نوع کلاسیک بیماری (۴۰٪ موارد) در این دوره رخ می دهد. برخی از بیماران در ۸-۴ سالگی بیش فعال و گوشه گیر یا مهاجم می شوند که ممکن است بصورت بروز ناگهانی حالت‌های عجیب و غریب باشد. سایر علائم شامل ضعیف شدن عملکرد در مدرسه، بی توجهی، کاهش تمرکز، تغییر در حافظه یا از دست دادن آن (بیمار اغلب اشتباهات اختلال بیش فعالی-کاهش توجه تشخیص داده می شود و متیل فنیدیت می گیرد)، اشکال در برقراری ارتباط و از دست دادن مهارت‌های کلامی می باشد. برخی از کودکان ممکن است با عدم تعادل تظاهر کنند.

**دوران نوجوانی و بزرگسالی:** در تعدادی از بیماران، علائم در دوره نوجوانی تظاهر می کند که شامل مشکلات بینایی بصورت نیستاگموس افقی، همی انوپسی همونیموس، دوبینی، از دست دادن توانایی شناخت بینایی اشیاء، استرابیسم، از دست دادن بینایی و آتروفی عصب بینایی، از دست دادن شنوایی، اشکال در درک صحبت در محل‌های شلوغ، اشکال در راه رفتن بصورت راه رفتن بی ثبات و سفتی پاها، افزایش رفلکس‌های تاندونی، فلج اسپاستیک یکطرفه یا همه اندامها، آپراکسی، گراف استزی، دیزآرتری و بلع مشکل، تیره شدن رنگ پوست در نواحی پوشیده بدن، بروز تشنج در اواخر دوره بیماری (ممکن است اولین علامت عصبی باشد) و بروز علائم نارسایی غدد فوق کلیه در برخی از بیماران بصورت خستگی، استفراغ متناوب، ضعف کلی، از دست دادن وزن و کاهش فشار خون می باشد. هنگامی که علائم عصبی ظاهر می شوند معمولا سریعا پیشرونده بوده و منجر به بروز وضعیت دکورتیکه، کوری و کری می شوند. در برخی از انواع بیماری، علائم رفتاری نخاع بصورت سفتی پاها بروز می کند که به سمت فلج اسپاستیک اندام‌های تحتانی پیش می رود. همچنین ممکن است بیمار با علائمی نظیر علائم تومور مغزی از جمله سردرد یکطرفه، از دست دادن بینایی و افزایش رفلکس‌های تاندونی بروز کند. معمولا بیماری عصبی در عرض ۵-۱۵ سال بدتر می شود و بیمار وابسته به صندلی چرخدار می گردد. در این زمان ممکن است بیمار اشکال در ادرار کردن، صدمه حس ارتعاش اندام تحتانی و هدایت عصبی، اختلال عملکرد شناختی در نیمی از موارد، ناتوانی

جنسی و نارسایی گنادها و کاهش پلاکت داشته باشد. در زنان هتروزیگوت علائم آسیب نخاع، اعصاب محیطی و غدد فوق کلیه دیده می شود و اگر مرد مبتلایی در خانواده نباشد، تصور می شود که بیمار دچار مالتی پل اسکروز است. سرانجام این زنان دچار ناتوانی شدید با ضعف اسپاستیک اندامهای تحتانی می شوند. در برخی از زنان هتروزیگوت هم اختلال حسی متناوب از سن ۴۰ سالگی، افزایش رفلکسهای تاندونی و صدمه حس ارتعاش در اندام تحتانی بدون سایر علائم گزارش شده است. در اغلب هتروزیگوتها عملکرد غدد فوق کلیه طبیعی است، اما دمانس در برخی از آنها گزارش شده است. همچنین در برخی از زنان در دوره نوجوانی، بیماری پیشرونده مغزی نظیر آنچه در مردان مبتلا به نارسایی غدد فوق کلیه مشاهده می شود، گزارش گردیده است. علاوه بر این بعضی از بیماران با علائم بیماری آدیسون بدون یافته های عصبی مراجعه می کنند. بندرت ممکن است مردان در دوره بزرگسالی تظاهر بیماری مغزی بدون گرفتاری نخاع را داشته باشند و در برخی از آنها اشتباهات تشخیص اسکیزوفرنی داده می شود.

**نقص بیوشیمی:** کمبود پروتئین آدرنولکودیستروپی (این پروتئین یک ناقل غشایی متصل به آدنوزین تری فسفات جهت انتقال آنزیم لیگنوسروئیل کوآ سنتاز است که آسپیل کوآیی با زنجیره خیلی بلند می باشد).

**توارث ژنتیکی:** وابسته به X .

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- افزایش نسبت اسیدهای چرب ۲۶ کربنه به ۲۲ کربنه: در فیبروبلاستها.
- پلازما: افزایش اسیدهای چرب با زنجیره خیلی بلند (۲۴،۲۵ و ۲۶ کربنه) در اثر نقص در بتا اکسیداسیون این اسیدهای چرب در پراکسی زومها.

**درمان:** پیوند زودرس مغز استخوان موجب توقف پیشرفت یا حتی بهبودی در برخی از بیماران شده است. درمان با آنتی اکسیدان ان استیل ال سیستئین، روغن لورنزو که مخلوط ۴ به یک از روغن تری اولئات و تری اروکات ( اسید چرب غیر اشباع که سطوح پلاسمایی اسیدهای چرب ۲۶ کربنه را طبیعی می کند) است و

اسید دوکوزا هگزا انوئیک هم ممکن است مفید باشد. همچنین بررسی سطوح اسیدهای چرب ضروری برای پیشگیری از کمبود آنها لازم است. تجویز بوتیرات و ۴ فنیل بوتیرات هم تحت بررسی هستند.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی سطوح اسیدهای چرب ۲۶ کربنه و پروتئین آدرنولکودیستروپی در مایع آمنیوتیک یا مایع پرزهای کوریونی.

**نکته یک:** هر پسری که در طی کودکی دچار نارسایی غدد فوق کلیه می شود، بایستی از نظر آدرنولکودیستروپی بررسی شود.

**نکته دو:** مفیدترین آزمون جهت بررسی عملکرد غده فوق کلیه، ارزیابی پاسخ به تجویز هورمون آدرنوکورتیکوتروپین می باشد.

**نکته سه:** وجود علائم سایکوتیک در بیمار مبتلا به آدیسون بایستی تشخیص آدرنولکودیستروپی را مطرح سازد، اما ممکن است در آدرنولکودیستروپی عملکرد غده فوق کلیه طبیعی باشد.

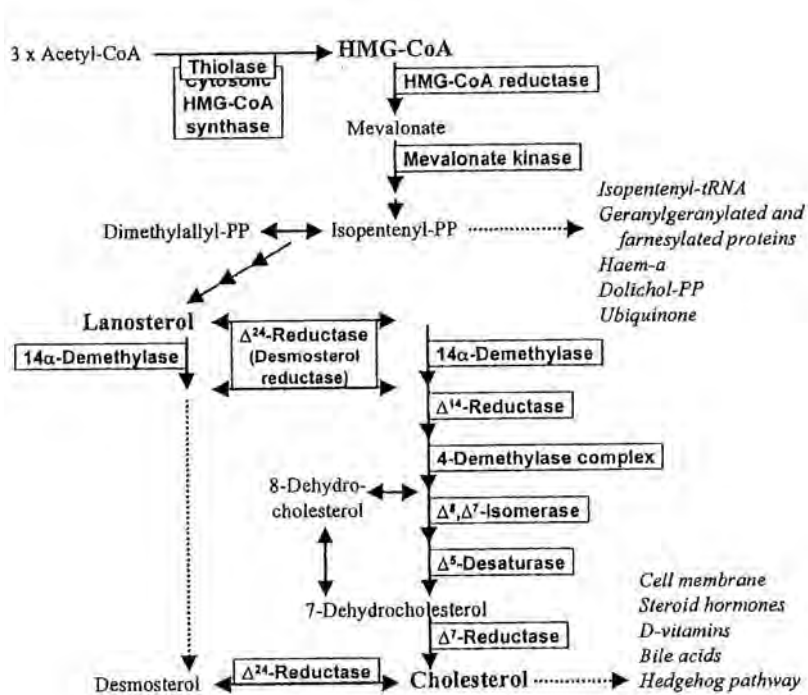
## فصل ۱۱: متابولیسٹ استرول

**Sterol metabolism:**



بیوشیمی: اولین مرحله تولید کلسترول، تراکم سیتوزولی ۳ استیل کوآ به ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلوئاریل<sup>۱</sup> کوآ است که سپس از طریق اسید مولونیک به ایزوپرنوئیدهای فعال شده تبدیل می‌گردد. تعدیل و متراکم شدن بیشتر، اولین استرول و پیش ساز کلسترول یعنی لانواسترول را ایجاد می‌کند (شکل شماره ۱۸).

شکل شماره ۱۸. متابولیسم استرولها



HMG: ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلوئاریل. PP: پیروفسفات.

<sup>۱</sup> HMG

## بخش ۱- نقائص تشکیل استرول: Disorders of sterol biosynthesis:

این نقائص بطور بالینی بصورت گرفتاری چند سیستم عضوی با یافته های تغییر شکل ظاهری و دیسپلازیهای اسکلتی متغیر ظاهر می شوند. همچنین این بیماریها بایستی در موارد سقطهای مکرر بدون توضیح و تغییر شکل ظاهری جنین مد نظر باشند. متاسفانه تشخیص بیوشیمیایی این گروه از بیماریها همیشه آسان نیست. معمولا کلسترول سرم در همه نقائص بجز (گاهی) سندرم اسمیت-لملی-اوپیتز طبیعی بوده و بررسی های اختصاصی استرول هم گاهی ممکن است نتایج طبیعی ایجاد کند. در چنین مواردی با بررسی جهش یا ارزیابی عملکرد می توان به تشخیص رسید (در فیبروبلاستهای کشت شده در محیط بدون استرول). بنظر می رسد که آسیب زایی بیماری در همه نقائص به استثناء سندرم اسمیت-لملی-اوپیتز و نقص در آنزیم موالونیت کیناز، بیشتر در ارتباط با تکامل قبل از تولد قرار گیرد. درمان با کلسترول بجز در مبتلایان به سندرم اسمیت-لملی-اوپیتز و یا مبتلایان به کاهش کلسترول خون، بندرت توصیه می شود.

### ۱-۱- سندرم هیپر IgD / موالونیک اسیدوری:

#### Hyper IgD / Mevalonic aciduria:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی و کودکی: در این دوره اغلب مبتلایان حملات راجعه تب، لنفادنوپاتی حساس، بزرگی کبد و طحال، درد مفصلی و بثورات شبیه سرخک دارند. این حملات معمولا بدون وجود حادثه تسریع کننده خاصی هر ۳-۶ هفته روی می دهند. از میان آزمایشات، سدیمانتاسیون، CRP، کراتین کیناز و ترانس آمینازهای کبدی و تعداد گلبولهای سفید بالاست. نوع خفیف تر بیماری در دوره کودکی با عدم تعادل و دیستروپی شبکیه بدون حملات تب یا افزایش ایمونوگلوبین نوع D



بروز می‌کند. در نوع شدیدتر بیماری، بیماران دچار عدم تعادل، کاهش تونوس عضلانی و تاخیر تکاملی هستند. در شدیدترین نوع بیماری، بیمار در دوره شیرخوارگی یا کودکی میمیرد. ممکن است بیمار با علائم عدم چربی زیرجلدی، اسهال، اختلال رشد و بزرگی کبد و طحال مراجعه کند. عقب ماندگی روانی حرکتی در همه بیماران وجود دارد، اما عقب ماندگی ذهنی معمولاً خفیف و غیر پیشرونده می‌باشد. در همه بیمارانی که زنده می‌مانند، کوچک شدن پیشرونده مخچه، عدم تعادل و دیزآرتری پس از ۲ سالگی رخ می‌دهد و پیشرونده می‌باشد. یافته‌های تغییر شکل ظاهری شامل جمجمه باریک و بلند با برجستگی پیشانی، گوشه‌های پائین قرار گرفته با چرخش به عقب، شکاف آنتی مونگلوئید چشمها، فیلتروم بلند، دهان و فک تحتانی کوچک و لبهای باریک می‌باشد. حملات مکرر تب با اسهال و استفراغ حتی ممکن است ۲۵ بار در سال رخ دهد، هر بار ۴-۵ روز طول می‌کشد و در آنها عامل عفونی کشف نمی‌شود. در طی حملات تب در بعضی از بیماران درد مفصلی، ورم زیر جلدی و بثورات پوستی بروز می‌کند. در اغلب بیماران کم خونی شدید، افزایش ایمونوگلوبین نوع D، کراتین کیناز و کلسترول طبیعی یا کمی پائین وجود دارد. در برخی از بیماران آسیب عضلانی، کاهش تونوس عضلانی و رفلکسهای تاندونی رخ می‌دهد و در برخی دیگر آب مروارید، آتروفی عصب بینایی، یووئیت و رتینیت پیگمنتوزا بروز می‌کند.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم مولونات کیناز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** کمتر از یک مورد در هر ۱۰۰ هزار تولد زنده.

**روش تشخیص:**

- اسیدهای آلی ادرار: اسید موالونیک و موالونولاکتون بالا (مقدار اولی بیش از ۵۰۰ میلی مول و دومی کمتر از ۱۰۰ میلی مول به ازای هر مول کراتینین است).
- سرم: کراتین کیناز، ایمونوگلوبین نوع D و ترانس آمینازهای کبدی بالا، کلسترول، اسیدهای صفراوی و یوبی کینون طبیعی یا پائین.
- ادرار: لکوتریانها و پروستاگلانینها بالا.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها، گلبولهای سفید و لنفوبلاستها.

**درمان:** درمان موثری وجود ندارد. بنظر می رسد درمان با کورتیکواستروئیدها در حملات حاد موثر باشد. جایگزینی یوبی کینون، و ویتامینهای بی و ث پیشنهاد شده است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی سطوح اسید موالونیک در مایع آمنیوتیک.

## ۲-۱- دسمواسترولووزیس: Desmosterolosis:

**علائم بالینی:**

زمان تولد، دوران نوزادی، شیرخوارگی و کودکی: معمولاً در مبتلایان بزرگی یا کوچکی سر، تغییر شکل ظاهری صورت، فک تحتانی کوچک، شکاف کام، ندولهای لته، بزرگی بطنهای مغزی، پا چنبری، اندامهای ریزو ملی و مزو ملی، ابهام جنسی، هیپوپلازی کلیه، ناهنجاریهای مادرزادی قلب نظیر مجرای شریانی باز، هیپوپلازی ریه، عقب ماندگی روانی حرکتی و تاخیر تکامل مشاهده می شود.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم ۳ بتا هیدروکسی استرول دلتا ۲۴ ردوکتاز (دسمو استرول ردوکتاز که دسمواسترول را به کلسترول تبدیل می کند).

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب .

**میزان بروز:** تا کنون ۲ مورد گزارش شده است.

**روش تشخیص:**

- استرولهای پلاسما: دسمواسترول بالا.
- در فیبروبلاستها و لنفوسیتها: دسمواسترول بالا.

**درمان:** ناشناخته.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی نشده است.

### ۳-۱- سندرم آنتلی-بیکسler یا لانواسترولولوزیس:

#### **Antley-Bixler syndrome/ Lanosterolosis:**

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: سندرمی همراه با ناهنجاریهای مادرزادی متعدد و ناهنجاریهای اندام، تغییر شکل ظاهری جمجمه و صورت و در بعضی از مبتلایان همراه با ابهام جنسی است.

نقص بیوشیمی: نقص در POR (فلاوپروتئینی است که به همه اکسیدوردوکتازهای P<sub>450</sub> نظیر ۳ بتا هیدروکسی استرول ۱۴ آلفا دمتیلاز، الکترون می دهد).

توارث ژنتیکی: نامعلوم .

میزان بروز: ناشناخته.

روش تشخیص:

- استرولهای پلاسما: لانواسترول و دی هیدرولانواسترول بالا.
- در فیبروبلاستها: لانواسترول و دی هیدرولانواسترول بالا.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۴-۱- دیسپلازی گرین برگ یا ناهنجاری پلیر- هوئ:

#### **Greenberg dysplasia/ Pelyer-Huet anomaly:**

علائم بالینی: شامل کندرودیسپلازی نقطه ای<sup>۱</sup> شدید و هیدروپس جنینی است و معمولاً قبل از تولد موجب مرگ جنین میشود. در ناهنجاری پلیر- هوئ، در افراد

<sup>۱</sup> Punctate Chondrodysplasia

هموزیگوت برای جهشهای خاص، عقب ماندگی روانی حرکتی، اپی لپسی و اشکالات اسکلتی مشاهده می شود.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم ۳ بتا هیدروکسی استرول دلتا ۱۴ ردوکتاز (گیرنده لامین B).

توارث ژنتیکی: نامعلوم .

میزان بروز: ناشناخته.

روش تشخیص در دیسپلازی گرین برگ:

• استرولهای پلازما یا فیروبلاستها: افزایش کولستا ۸، ۱۴ دین ۳ بتا اول.

روش تشخیص در ناهنجاری پلیر-هوت:

• در خون: گلبولهای سفید با شکل غیر طبیعی.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### CHILD Syndrome: ۵-۱- سندرم چایلد:

علائم بالینی: در بیمار ضایعات پوستی ایکتیوتیک یکطرفه با حدود مشخص در خط میانی تنه، اپی فیزهای منقوط<sup>۱</sup> در سمت مبتلا در رادیوگرافی و نقائص اندام مشاهده می شود. این بیماری در مردان کشنده است.

نقص آنزیم: نقص در کمپلکس آنزیمی ۳ بتا هیدروکسی استرول ۴ دمتیلاز.

توارث ژنتیکی: وابسته به X غالب.

میزان بروز: ناشناخته.

روش تشخیص:

• استرولهای پلازما یا فیروبلاستها: ۴ متیل استرولها بالا.

<sup>۱</sup> Punctate epiphysis

**درمان:** تجربی می باشد. در بیمارانی که کلسترول پائین یا ضایعات پوستی فعال دارند، ۱۵۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار کلسترول تجویز می شود. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

### ۶-۱- کندرو دیسپلازی نقطه ای کنرادی-هانرمن:

#### **Chondrodysplasia punctata Conradi-Hunermann:**

**علائم بالینی:**

**زمان تولد و دوره نوزادی:** طبیعی.

دوره شیرخوارگی، **کودکی یا بزرگسالی:** در بیمار کوتاه قدی ریزوملیک، کوتاهی غیر قرینه قسمت‌های پروگزیمال اندامها، اپی فیزهای منقوط، آب مروارید، ایکتیوز و عقب ماندگی روانی حرکتی مشاهده می گردد. در دوره شیرخوارگی، اریترودرمی ایکتیوزی شکل نوزادی یا مادرزادی، نبودن موها و ناخنهای تغییر شکل یافته دیده می شود. در سایر انواع آن، ایکتیوز غیر اریترودرمیک با نبودن موها و ناخنهای تغییر شکل یافته مشاهده می شود. فک تحتانی کوچک، فاصله زیاد بین چشمها، هیپوپلازی خط وسط صورت، برجستگی پیشانی، هیپوپلازی کلیه، ناهنجاریهای مهره و دنده، اسکولیوز، هیپوپلازی عصب بینایی، کوچکی چشم و آب مروارید هم ممکن است رخ دهد. این بیماری در مردان کشنده است.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم ۳ بتا هیدروکسی استرول دلتا ۸ و دلتا ۷ ایزومراز.

**توارث ژنتیکی:** وابسته به X غالب.

**میزان بروز:** ناشناخته.

**روش تشخیص:**

• استرولهای پلاسما، فیبروبلاستها: ۸ دهیدروکسی کلسترول و ۸ یا ۹ کلستنول بالا.

**درمان:** تجربی می باشد. در بیمارانی که کلسترول پائین یا ضایعات پوستی فعال دارند، ۱۵۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار کلسترول تجویز می شود.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۱-۷- لاتواسترولووزیس: Lathosterolosis:

علائم بالینی:

با ناهنجاریهای شدید و ذخیره چربی تظاهر می کند. سایر علائم آن با سندرم اسمیت-لملی-اوپیتز همپوشانی دارد.

نقص آنزیم: ۳ بتا هیدروکسی استرول دلتا ۵ دساچوراز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

• استرولهای پلاسما و فیبروبلاستها: لاتواسترول بالا.

درمان: با تجویز کلسترول ممکن است ذخیره چربی تشدید شود.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۱-۸- سندرم اسمیت-لملی-اوپیتز: Smith-Lemli-Opitz syndrome:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: در این بیماران تغییر شکل ظاهری مجسمه و صورت شامل سر و فک تحتانی کوچک، افتادگی پلک، سوراخهای بینی برگشته به سمت خارج، بهم چسبیدگی انگشتان دوم و سوم پا، ناهنجاریهای کلیوی، قلبی و گوارشی، ناهنجاریهای خط وسط از جمله هولو پروزنسفال<sup>۱</sup>، ناهنجاریهای سیستم تناسلی خارجی در پسرها، نارسایی غدد فوق کلیه و شکاف کام می باشد. در

<sup>۱</sup> Holoprosencephaly

بیش از ۹۰٪ بیماران عقب ماندگی روانی حرکتی، اختلالات رفتاری، اختلال رشد، مشکلات تغذیه، کاهش تونوس عضلانی و عقب ماندگی ذهنی روی می دهد. در تعداد کمی از بیماران استرابیسم، آب مروارید، ناهنجاریهای ریوی، اختلالات انعقادی و بیماری مزمن کبد گزارش شده است. بیماری می تواند با شدت بسیار متفاوتی در بیمار بروز کند که طیف آن از مرگ داخل رحمی تا زندگی و طول عمر طبیعی متغیر است.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم ۳ بتا هیدروکسی استرول دلتا ۷ ردوکتاز.

**نقص بیوشیمی:** نقص در آخرین مرحله تولید کلسترول.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد به ازای هر ۴۰ هزار تولد زنده.

**روش تشخیص:**

- استرولهای پلاسما، فیبروبلاستها و لنفوسیتها: ۷ و ۸ دهیدروکلسترول بالا.
- پلاسما: کلسترول طبیعی یا پائین.
- بررسی جهشها.

**درمان:** شامل تجویز ۱۰۰-۵۰ میلی گرم کلسترول به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار می باشد که در شیرخواران بالینی بیشتر تجویز شود. در بیماران مبتلا به نوع خفیف بیماری، تجویز سیم و استاتین ۱-۰.۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار ممکن است مفید باشد. در بیماری حاد که تجویز کلسترول خوراکی امکان ندارد، می توان از پلاسمای فروزن بعنوان منبع اورژانسی کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین استفاده نمود.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** اندازه گیری استرول در مایع آمنیوتیک و آمنیوسیت‌های کشت شده و نمونه پرزهای کوریونی کشت شده.

## بخش ۲- نقائص تشکیل اسید صفراوی: Disorders of synthesis: bile acid

بیوشیمی: اسیدهای صفراوی در کبد از کلسترول ساخته می شوند. در این فرآیند، برخی از مراحل مشتمل بر بتا اکسیداسیون پراکسی زومی است و اولین واکنش آن (یعنی ۷ آلفا هیدروکسیلاسیون)، واکنش محدود کننده سرعت تولید کلسترول می باشد. دو اسید صفراوی اصلی تولید شده یعنی اسید کولیک و اسید کنودزاکسی کولیک به استرهای فعال کوآ تبدیل شده و با گلیسین یا تورین کونژوگه می شوند تا نمکهای صفراوی تشکیل دهند و در صفرا دفع گردند. اسیدهای صفراوی جهت جذب چربی در روده لازم هستند، تشکیل کلسترول کبدی را تنظیم می کنند (با مهار آنزیم هیدروکسی متیل گلوکاریل کوآ ردوکتاز) و جهت تولید کافی صفرا ضروری می باشند.

### ۱-۲- نقائص تشکیل اسید صفراوی همراه با کلستاز و سوء جذب:

#### Disorder of bile acid synthesis with cholestasis & malabsorption

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: زردی دوره نوزادی طولانی، مدفوع چرب، اسهال مقاوم بدرمان، نرمی استخوان، خونریزی، خارش و گاهی بزرگی کبد و طحال.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم ۳ بتا هیدروکسی دلتا ۵ استرول (۲۷ کربنه) دهیدروژناز و یا آنزیم دلتا ۴، ۳ اوکسو استرول ۵ بتا ردوکتاز و یا آنزیم اکسی استرول ۷ آلفا هیدروکسیلاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.



### روش تشخیص:

- پلاسما: بیلی روبین کونژوگه، ترانس آمینازهای کبدی، الکالن فسفاتاز و زمان ترومبوپلاستین نسبی طبیعی یا بالا، گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز طبیعی، کلسیم و کلسترول طبیعی یا پائین، ویتامینهای محلول در چربی پائین و اسیدهای چرب ویژه بالا.
- ادرار: افزایش اسیدهای صفراوی ویژه.
- صفر: افزایش اسیدهای صفراوی ویژه.

تشخیص افتراقی: کلستاز داخل کبدی فامیلی پیشرونده.

درمان: جایگزینی اسیدهای صفراوی.

پیش آگهی: به استثناء نقص در اکسی استرول ۷ آلفا هیدروکسیلاز که ممکن است نیاز به پیوند کبد داشته باشد در بقیه موارد پیش آگهی خوب است. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## ۲-۲- گزانتوماتوز مغزی ناندونی: Cerebrotandino xantomatosis:

### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی، شیرخوارگی، کودکی و بزرگسالی: هیپاتیت نوزادی خود محدود شونده، اسهال مقاوم به درمان، عقب ماندگی روانی حرکتی، آب مروارید، بروز گزانتوماها از دهه دوم زندگی به بعد، اترواسکلروز، پوکی استخوان، عدم تعادل پیشرونده و دمانس.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم استرول ۲۷ هیدروکسیلاز.

نقص بیوشیمی: تجمع کلستانول ( و کلسترول) بویژه در سیستم عصبی.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

**روش تشخیص:**

- پلاسما: کلستانول بالا، کلسترول طبیعی یا بالا.
- ادرار: افزایش الکلهای صفراوی ویژه.

**درمان:** جایگزینی اسیدهای صفراوی و تجویز استاتینها.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

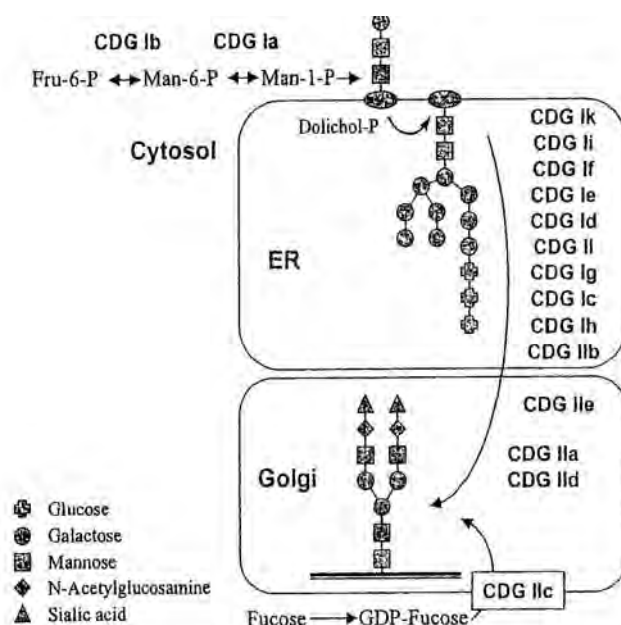
## فصل ۱۲: گلیکوزیله شدن پروتئین

**Protein glycosylation:**



بسیاری از آنزیمها، پروتئینهای انتقالی و غشایی، هورمونها و غیره جهت عملکرد نیاز به گلیکوزیله شدن دارند ( جهت تشکیل گلیکو پروتئینها). در تشکیل زنجیره های جانبی کربوهیدراتی در سیتوپلاسم، رتیکولوم اندوپلاسمی و یا شبکه گلژی بیش از ۳۰ آنزیم شرکت می کنند ( شکل شماره ۱۹). شکسته شدن گلیکو پروتئینها در لیزوزومها صورت می گیرد.

شکل شماره ۱۹. گلیکوزیله شدن پروتئینها.



Fru: فروکتوز. Man: مانوز. P: فسفات. GDP: گوانوزین دی فسفات. ER: رتیکولوم اندوپلاسمیک. CDG: نقص مادرزادی گلیکوزیلاسیون.

### بخش ۱- نقائص مادرزادی گلیکوزیلاسیون:

#### Congenital Disorders of Glycosylation (CDG):

این گروه از نقائص که قبلاً بنام سندرمهای گلیکوپروتئین با کمبود کربوهیدرات نامیده می شدند، با اختلال در عملکردهای گوناگون فیزیولوژیک و طیف وسیعی از علائم مشخص می شوند. دسته بندی این نقائص بر اساس نکات پاتوفیزیولوژیک می باشد: نوع یک شامل نقائصی در تجمع گلیکان متصل به دولیکول و انتقال آن به پروتئین (اغلب در رتیکولوم اندوپلاسمی) است، در صورتی که نوع دو به نقائصی در گلیکانهای وابسته به پروتئین (اغلب در شبکه گلژی) اشاره می کند. تاکنون اساس مولکولی ۱۶ نقص مشخص گردیده و شایعترین نوع آنها نوع یک a (نقص در آنزیم فسفومانومتاز) است.

#### روش تشخیص:

ارزیابی تشخیصی این دسته از نقائص با بررسی الگوهای گلیکوزیلاسیون در آزمون ایزوالکتریک متمرکز ترانسفرین شروع می شود. این الگوها به انواع یک (افزایش در باندهای دی سیالوترانسفرین و آسیالوترانسفرین همراه با کاهش تترا سیالو ترانسفرین) و دو (افزایش باندهای تری سیالوترانسفرین و منوسیالوترانسفرین) تقسیم میشوند و این انواع مشابه انواع نقائص گلیکوزیلاسیون می باشند. نقائص ثانویه گلیکوزیلاسیون ممکن است در اثر الکلیسم مزمن، گالاکتوزمی کلاسیک یا عدم تحمل فروکتوز ایجاد شوند.

#### درمان:

در اغلب موارد علامتی است و شامل تغذیه با رژیمهای پر کالری از طریق لوله بینی-معدی می باشد. تجویز مانوز در نوع یک a درمان موفقی است و جهت ارتقاء تصویر بالینی بیماران مبتلا به نوع دو، از فوکوز استفاده شده است.

## ۱-۱- نقص مادرزادی گلیکوزیلاسیون نوع یک a:

### Congenital Glycosylation Disorders Type 1a:

شایعترین نوع نقص مادرزادی گلیکوزیلاسیون است و تاکنون ۸۰٪ بیماران تشخیص داده شده در این دسته قرار می‌گیرند.

#### علائم بالینی:

علائم کلی: شامل تغییر شکل ظاهری صورت، پل بینی فرورفته، فک برجسته، گوش‌های بزرگ، توده‌های چربی غیر معمول بخصوص در باسنها، اختلال رشد، اسهال، استفراغ شدید و جهنده، بروز رفلکس آغ زدن یا پریدن غذا در حلق با ورود لقمه غذا بدهان، ناتوانی جویدن غذا، تاخیر تکامل، آتروفی چربی زیرجلدی یا بروز خطوط یا لکه‌های ناشی از آن، لکه‌های پوستی ضخیم شده بر روی اندام تحتانی، حوادث ترومبوآمبولیک و بزرگی احتمالی جثه.

علائم اسکلتی: بروز قوز و اسکولیوز از سنین مدرسه، ایجاد کانتراکتور در اندامها، تغییر شکلهای اسکلتی، محدودیت احتمالی حرکات مفصل پا و وابسته شدن به صندلی چرخدار.

علائم رفتاری: اغلب افرادی اجتماعی و خوشحال با رفتار کلیشه ای هستند.

علائم عصبی: عقب ماندگی روانی حرکتی و ذهنی (ضریب هوشی ۴۰-۶۰)، کری، کاهش تونوس عضلانی، اپی لپسی، کوچک شدن مخچه، تکلم بریده بریده، اختلال در میلینه شدن سیسم عصبی، سکته‌های مغزی خونریزی کننده که در کودکی شایعتر است، آسیب اعصاب محیطی، عدم تعادل، حملات مشابه سکته مغزی، تشنج، استیوپور و فلج یکطرفه اندامها، اغماء، کره، آتروز و دیستونی در برخی از موارد و کاهش سرعت هدایت عصبی.

علائم چشمی: استرابیسم، آب مروارید و رتینیت پیگمنتوزا.

علائم قلبی: افوزیون پریکارد در دوره شیرخوارگی، آسیب عضله قلبی و ناهنجاریهای قلبی.

علائم کبدی: بزرگی کبد و فیروز و اجسام انکلوزیونی در امتحان بافت شناسی کبد.

علائم کلیوی: بزرگی کلیه، پروتئینوری و سندرم نفروتیک.  
علائم غدد درون ریز: کم کاری گنادها، عدم بروز بلوغ در زنان و کاهش گلوکز خون.  
علائم هموستاز: بررسیهای انعقادی غیر طبیعی، حوادث خونریزی دهنده یا آمبولی.

#### زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

**دوران شیرخوارگی و کودکی:** ممکن است بیمار با عفونتهای شدید، نارسایی قلب یا کبد، کاهش تونوس عضلانی، ورم، خواب آلودگی، اشکال در تغذیه در سه ماه اول زندگی و تمایل کم به شیر خوردن، تمایل به خونریزی یا ترومبوز، عدم توانایی نگه داشتن سر در یکسالگی و تشنج در کمی از موارد تظاهر کند. کودکان بزرگتر معمولاً عقب ماندگی ذهنی غیر پیشرونده و علائم عصبی از جمله عدم تعادل و حملات مشابه سکته مغزی با علائم تشنج، استیوپور، اغماء و فلج یکطرفه اندامها دارند.

**دوران نوجوانی و بزرگسالی:** در نوع نوجوانی بیماری، عدم تعادل مخچه ای، هماهنگی کم در حرکات، لاغری اندام تحتانی، تشنج در نیمی از موارد، قوز و اسکولیوز و در نوع بزرگسالی کم کاری گنادها و پیری زودرس مشاهده می شود.  
**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم فسفومانوموتاز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نامعلوم.

#### روش تشخیص:

- سرم: کاهش پروتئینهای گوناگون نظیر آنتی ترومبین سه، فاکتورهای انعقادی نه و یازده، پروتئین C و پروتئین S.
  - ادرار: پروتئینوری.
  - خون: افزایش پلاکتها.
  - مایع مغزی نخاعی: افزایش پروتئین.
  - بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- درمان:** علامتی است.



آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی فعالیت آنزیم در آمینوسیتها و نمونه پرزهای کوریونی.

### ۱-۲- سایر نقائص گلیکوزیلاسیون مادرزادی:

#### Congenital Glycosylation Disorders:

در جدول زیر به یافته های بالینی اصلی، نقص آنزیمی و محل آن در داخل سلول، الگوی نوع ایزوالکتریک متمرکز ترانسفرین و نوع سلول مورد استفاده جهت تائید نقص آنزیمی در همه نقائص گلیکوزیلاسیون مادرزادی اشاره شده است.

جدول شماره ۳۰. یافته های بالینی اصلی، نقص آنزیمی و محل آن در داخل سلول، الگوی نوع ایزوالکتریک متمرکز ترانسفرین و نوع سلول مورد استفاده جهت تائید نقص آنزیمی در نقائص گلیکوزیلاسیون مادرزادی:

نوع نقص	نام آنزیم	محل داخل سلول	نوع IEF	تائید با نوع سلولی	تظاهرات بالینی اصلی
Ia	فسفومانوزتاز	سیتوزول	یک	گلبول سفید/ فیبروبلاست	عقب ماندگی روانی حرکتی، تغییر شکل ظاهری، آتروفی مخچه، تشنج، اشکال انعقادی، بی اشتها، اسهال، استفراغ، کاهش تونوس عضلانی
Ib	فسفومانوزایزومراز	سیتوزول	یک	گلبول سفید/ فیبروبلاست	علائم گوارشی، بزرگی و فیبروز مادرزادی کبد، اشکال انعقادی، هوش طبیعی
Ic	۱-۳α گلوکوزیل ترانسفراز	RE	یک	فیبروبلاست	علائم گوارشی و کبدی، عقب ماندگی روانی حرکتی، اپی لپسی، استرابیسم، عدم تعادل، کاهش تونوس عضلانی، تغییر شکل ظاهری متغیر
Id	۱-۳ مانوزیل ترانسفراز	RE	یک	فیبروبلاست	افزایش تونوس عضلانی، تشنج، عقب ماندگی روانی حرکتی، آتروفی عصب بینایی، کلونوم غنبيه، سر کوچک
Ie	دولیکول P مانوز سنتاز یک	RE	یک	فیبروبلاست	عقب ماندگی روانی حرکتی، تغییر شکل ظاهری، تشنج، سر کوچک، عدم رشد جسمانی، کاهش تونوس عضلانی محوری، کراتین کیناز و ترانس آمینازها بالا

دولیکول P مانوز یوتیلیزه	RE	یک	فیبروبلاست	عقب ماندگی روانی حرکتی، بیماری پوستی، تشنج، عدم رشد جسمانی، صدمه بینایی
$\alpha$ ۱-۶ مانوزیل ترانسفراز	RE	یک	فیبروبلاست	عقب ماندگی روانی حرکتی، کاهش تونوس عضلانی، عدم رشد جسمانی، تغییر شکل ظاهری، سر کوچک
$\alpha$ ۳ گلوکوزیل ترانسفراز	RE	یک	فیبروبلاست	ورم، آسیت، بزرگی کبد، اشکالات انعقادی، علائم گوارشی، آلبومین پائین
$\alpha$ ۱-۳ مانوزیل ترانسفراز	RE	یک	فیبروبلاست	عقب ماندگی روانی حرکتی، اشکالات چشمی، تشنج، بزرگی کبد، اشکالات انعقادی
$\beta$ ۱-۴ مانوزیل ترانسفراز	RE	یک	فیبروبلاست	آسیب عضله قلب، اشکالات انعقادی، سر کوچک، هیدروپس جنینی، تشنج مکرر
$\alpha$ ۱-۲ مانوزیل ترانسفراز	RE	یک	فیبروبلاست	سر کوچک، تاخیر تکامل، تشنج، بزرگی کبد، کاهش تونوس عضلانی
ان استیل گلوکز آمینیل ترانسفراز	گلژی	دو	فیبروبلاست	عقب ماندگی شدید روانی حرکتی بدون آسیب اعصاب محیطی یا رفتار کلیشه‌ای اشکالات انعقادی، تشنج، هیپوپلازی مغز.
گلوکوزیداز یک	RE	طبیعی	فیبروبلاست	بزرگی کبد، اشکال تغذیه ای، تغییر شکل ظاهری صورت و جمجمه، کاهش تونوس عضلانی، تشنج، هیپو ونتیلیسیون
GDP فوکوز ترانسپورتر	گلژی	طبیعی	فیبروبلاست	عقب ماندگی روانی حرکتی، تغییر شکل ظاهری صورت و جمجمه، کاهش تونوس عضلانی، عفونتهای شدید، تاخیر رشد، سر کوچک
$\beta$ ۴، ۱ گالاکتوزیل ترانسفراز	گلژی	دو	فیبروبلاست	کاهش تونوس عضلانی، اشکال انعقادی، سر بزرگ، هیدروسفالی، آسیب عضلانی، عقب ماندگی روانی حرکتی
COG-۷	گلژی	دو	فیبروبلاست	تغییر شکل ظاهری، دیسپلازی اسکلتی، زردی، بزرگی کبد و طحال، اپی لپسی، عفونت راجعه، کاهش تونوس عضلانی، نارسایی قلب، پوست شل و چروک خورده، مرگ در شیر خواری

RE: اندوپلاسمیک رتیکولوم، IEF: آزمون ایزوالکتریک متمرکز، COG: کمپلکسی در توزیع گلژی.

بیماری‌های متابولیک مادرزادی-----۴۲۷

---

درمان: علامتی است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی فعالیت آنزیم در آمینوسیتها و نمونه پرزهای کوریونی.

نکته: همه انواع نقائص فوق توارث ژنتیکی اتوزوم مغلوب دارند و در اغلب موارد تظاهرات بالینی بیماری از دوره نوزادی یا شیرخوارگی شروع می شود.

## فصل ۱۳: متابولیسف لیپوپروتئین

**Lipoprotein metabolism:**



**بیوشیمی:** لیپوپروتئینها مسئول انتقال چربی در خون هستند. هسته این ذرات حاوی مولکولهای آب گریز شامل تری گلیسریدها و استرهای کلسترول می باشد، در حالیکه سطح آنها از مولکولهای باردار آب دوست مثل فسفولیپیدها و کلسترول تشکیل شده است. آپولیپوپروتئینهایی که به این ذرات چسبیده اند (نظیر آپو B ۱۰۰، آپو B ۴۸ و آپو A یک) جهت ثبات ساختمانی مهم می باشند و بعنوان لیگاند (نظیر آپو B ۱۰۰، آپو E و آپو A یک) یا کوفاکتور ( آپو C دو، آپو A یک و آپو A چهار) آنزیمهای ویژه مورد نیاز هستند. لیپوپروتئینها بر اساس تراکشان به انواع با تراکم بالا (HDL)، تراکم متوسط (IDL)، تراکم پائین (LDL)، تراکم خیلی پائین (VLDL) و شیلومیکرونها تقسیم بندی می شوند.

شیلومیکرونها و لیپوپروتئینهای با تراکم خیلی پائین غنی از تری گلیسرید بوده و بترتیب در شبکه گلژی مخاط دوازدهه و سلولهای کبدی تجمع می یابند. شیلومیکرونها بعنوان وسایل انتقال تری گلیسریدها در روده جذب می شوند، پس از غذا در مقادیر زیاد تولید شده و از طریق مجاری لنفاوی به جریان خون وارد می شوند. لیپوپروتئینهای با تراکم خیلی پائین که توسط کبد ساخته می شوند و تری گلیسریدها (بخصوص پس از تبدیل به لیپوپروتئینهای با تراکم پائین) کلسترول را به سلولهای محیطی می رسانند. آپو C دو بعنوان کوفاکتور لیپوپروتئین لیپاز (که گلیکوپروتئین متصل به اندوتلیوم می باشد) نقش مهمی در شکسته شدن شیلومیکرونها و لیپوپروتئینهای با تراکم خیلی پائین بازی کرده و در سلول جهت متابولیسم بیشتر، تری گلیسریدها را به گلیسرول و اسیدهای چرب تجزیه می کند. بقایای شیلومیکرونها توسط کبد از طریق گیرنده آپو E جذب شده و متابولیزه می گردد. لیپوپروتئینهای با تراکم خیلی پائین به انواع با تراکم متوسط تبدیل شده و پس از برداشتن چربیهای بیشتر از آن سرانجام به ذرات لیپوپروتئین با تراکم پائین که غنی از کلسترول هستند تبدیل می شوند. در صورتی که به این ذرات در محیط نیاز نباشد، آنها مجدداً از طریق گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین جذب کبد می گردند. لیپوپروتئینهای با تراکم پائین بصورت چندین زیر واحد متفاوت وجود دارند ( انواع یک تا شش)، که نوع شش آن بعنوان ذره بسیار آتروژن، کوچک و متراکم می باشد. لیپوپروتئین با تراکم پائین توسط آپو B ۱۰۰ به گیرنده خود متصل

شده و بوسیله اندوسیتوز جذب می گردد و در لیزوزوم اساسا توسط اسید لیپاز شکسته می شود. کلسترول آزاد شده از این واکنش، فعالیت هیدروکسی متیل گلوکاریل کوآ سنتاز را مهار کرده و از طریق آسیل کوآ- کلسترول آسیل ترانسفراز در قطرات چربی سلول ذخیره می گردد. لیپوپروتئینهای با تراکم بالا هم بصورت چندین زیر واحد متفاوت وجود دارد (انواع یک تا سه). این ذره در اثر متابولیسم شیلومیکرون و تداخل با لیپوپروتئینهای با تراکم خیلی پائین ایجاد می شود. لیپوپروتئینهای با تراکم بالا توسط آپو A یک (جزء پروتئینی عمده) و آپو A چهار، لسیتین-کلسترول آسیل ترانسفراز را فعال کرده و با استرهای کلسترول موجب غنی شدن آن می شود. این ذرات بوسیله پروتئین تبدالی بنام CETP ممکن است با تری گلیسریدهای سایر لیپوپروتئینها تعویض شوند. قسمت اعظم کلسترول لیپوپروتئینهای با تراکم بالا با این مکانیسم توسط مسیر لیپوپروتئینهای با تراکم پائین متابولیزه می شوند. علاوه بر این لیپوپروتئینهای با تراکم بالامستقیم (اساسا از طریق آپو A یک) بوسیله کبد جذب شده و شکسته می شوند. پس بدین ترتیب لیپوپروتئینهای با تراکم بالابعدوان وسیله نقلیه ای جهت انتقال معکوس کلسترول از سلولهای محیطی به کبد عمل کرده و اثر محافظت از عروق را بعهدده دارند. در جدول زیر به انواع لیپوپروتئینها، نوع آپو لیپوپروتئین و انواع عملکرد آنها اشاره شده است.

### جدول شماره ۳۱. انواع لیپوپروتئینها، نوع آپولیپوپروتئین و انواع عملکرد آنها

عملکرد	آپولیپوپروتئین	لیپوپروتئین
انتقال تری گلیسریدهای خارجی، ویتامینهای محلول در چربی و داروها	A یک و چهار، B چهار، C یک، دو و سه و E	شیلومیکرون
انتقال تری گلیسریدهای داخلی	C یک، دو و سه، B صد و E	لیپوپروتئین با تراکم خیلی پائین
فرآورده برداشته شدن تری گلیسرید از لیپوپروتئین با تراکم خیلی پائین	C دو ، B صد و E	لیپوپروتئینهای با تراکم متوسط
فرآورده برداشته شدن تری گلیسرید از لیپوپروتئین با تراکم متوسط، انتقال کلسترول به بافت خارج کبدی و تنظیم تولید کلسترول	B صد	لیپوپروتئین با تراکم پائین

لیپوپروتئین با تراکم بالا	A یک ، دو و چهار، D، E، C یک و سه	اساسا تعدیل سایر لیپوپروتئینها و انتقال کلسترول به کبد
لیپوپروتئین a	B صد و آپو a	احتمالا جهت ترمیم عروق، عامل خطر آترواسکلروز

## بخش ۱- افزایش کلسترول خون: Hypercholesterolaemia:

### ۱-۱- افزایش فامیلی کلسترول خون: Familial Hypercholesterolaemia:

این بیماری شایعترین بیماری تک ژنی انسان است.

#### علائم بالینی:

افزایش کلسترول خون از زمان تولد در هتروزیگوتها و هموزیگوتها وجود دارد، اما هموزیگوتها بیماری شدیدتری دارند. غلظت کلسترول خون ۶۰۰-۱۲۰۰ میلی گرم در صد است. معمولا اولین تظاهر بالینی بیماری ظهور گزانتوماست که ممکن است مسطح، توپروز یا تاندینو باشد. گزانتوما بویژه بر روی تاندون آشیل و تاندونهای اکستنسور دستها، نوع توپروز آن بر روی آرنجها، زانوها و سایر جاها، نوع زیر پریوستی آن در زیرزانو در برجستگی استخوان تیبیا و آرنج بروز می کند. گزانتوم پوستی برنگ نارنجی روشن یا زرد است و بر روی باسنها و دستها، پرده بین انگشتی بین انگشتان اول و دوم و گاهی بر روی زبان یا مخاط دهان ظاهر می شود. یک قوس مشابه قوس پیری در قرنیه در افراد هموزیگوت مبتلا قبل از ۱۰ سالگی دیده می شود. نتیجه بالینی بسیار مهم ابتلا به این بیماری، وقوع اترواسکلروز شدید شریان آئورت و شراین کرونر و عروق محیطی و مغزی بطور زودرس می باشد بطوریکه در بیماران، آنژین بالینی در ۵ سالگی و سکته قلبی در ۱۸ ماهگی و ۳ سالگی گزارش گردیده است و اغلب بیماران تا ۳۰ سالگی بعلت این گرفتاری می



میرند. رسوب گزانتوم بر روی اندوکارد و دریچه های میترا و آئورت منجر به تنگی و نارسایی آنها می شود. حملات راجعه التهاب مفصلی یا تنوسینویت در قوزک پا، مچ دست و مفاصل بین انگشتی پروگزیمال ۱۲-۳ روز طول می کشد و سپس خودبخود خاموش می شود و ممکن است با سدیمانتاسیون بالا همراه باشد. در نوع هتروزیکوت بیماری، گزانتوم تا زمان مرگ توسعه می یابد و بر روی تاندونهای نظیر آشیل روی می دهد. گزانتولاسما<sup>۱</sup> که گزانتوم پلکی است معمولا در هتروزیکوتها و در افرادی با کلسترول طبیعی دیده می شود، اما بندرت در هموزیکوتها مشاهده می گردد. قوس قرنیه هم که در افرادی با متابولیسم چربی طبیعی دیده می شود، در ۱۰٪ هتروزیکوتها تا ۳۰ سالگی و در ۵۰٪ افراد طبیعی بالای ۳۰ سال مشاهده می شود. معمولا تظاهرات بالینی بیماری شریان کرونر در دهه چهارم زندگی بروز می کند.

**نقص بیوشیمی:** نقص در گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین.

**توارث ژنتیکی:** در هتروزیکوتها بصورت غالب تظاهر می کند و هموزیکوتها دو کپی غیرطبیعی از ژن ناقص را دارند.

**میزان بروز:** نوع هتروزیکوت یک مورد در هر ۵۰۰ تولد زنده.

**روش تشخیص:**

- پلاسما: افزایش کلسترول (در هتروزیکوتها ۳۰۰ میلی گرم در صد و بالاتر، در هموزیکوتها بیش از ۶۰۰ میلی گرم در صد)، تری گلیسرید طبیعی، کاهش لیپوپروتئین با تراکم بالا.
  - سابقه فامیلی مثبت: (بیماری قلبی عروقی و کلسترول بیش از ۲۶۰ میلی گرم در صد در والدین).
  - بررسی فعالیت گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین: در فیبروبلاستها و لنفوسیتها.
- درمان:** در صورتی میزان کلسترول کل بیشتر از ۲۲۰ میلی گرم در صد و میزان لیپوپروتئین با تراکم بالا طبیعی (بیشتر از ۳۵ میلی گرم در صد) باشد، با در نظر گرفتن میزان کلسترول اقدامات زیر لازم می باشد:

<sup>۱</sup> Xanthelasma

- ۱- اگر میزان کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین ۱۵۰-۱۳۰ میلی گرم در صد بود، بایستی مجدداً در عرض ۲ سال چک شود.
- ۲- اگر میزان کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین بیشتر از ۱۵۰ میلی گرم در صد بود، بایستی کلسترول رژیم غذایی محدود شود.
- ۳- اگر میزان کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین علیرغم استفاده از رژیم غذایی بمدت ۱۲-۶ ماه بیشتر از ۱۹۰ میلی گرم در صد باشد یا بطور اولیه بیشتر از ۱۶۰ میلی گرم در صد باشد، دارودرمانی را مد نظر قرار دهید.
- ۴- اگر میزان کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین بیشتر از ۲۵۰ میلی گرم در صد باشد، بیمار بایستی به مرکز بیماری‌های متابولیک انتقال یابد.

جهت رژیم درمانی در هتروزیدگوتها در صورتی که مصرف کلسترول روزانه کمتر از ۳۰۰ میلی گرم باشد، ترکیب چربی مصرفی را تعدیل کنید بطوریکه کمتر از ۱/۳ انرژی مصرفی روزانه از چربی تامین گردد. در میان داروهای پیشنهاد شده رزینهای متصل شونده به آنیون نظیر کلستیرامین و کلستییول که از بازیافت اسیدهای صفراوی جلوگیری کرده و باعث تحریک تشکیل گیرنده های لیپوپروتئین با تراکم پائین می شوند، غلظت کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین را ۲۰-۱۵٪ کاهش می دهند. مقدار دارو بایستی بتدریج افزایش یابد تا روزانه به ۰.۲-۰.۴ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیمار در ۲-۳ دوز منقسم برسد. در درمان دارویی بیماران، سیتواسترین ۱-۶ گرم روزانه، فیبراتها و مهارکننده های هیدروکسی متیل گلوکاریل کوآ (استاتینها) را هم مد نظر داشته باشید. از گروه لوواستاتین و مواستاتین سطوح خونی کلسترول و لیپوپروتئین با تراکم پائین را کاهش داده و گیرنده های لیپوپروتئین با تراکم پائین را بطور معنی داری افزایش میدهند. درمان ترکیبی با کلستیرامین و لوواستاتین، سطوح کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین را ۶۰-۵۰٪ کاهش می دهند. لوواستاتین، استاتینهای طبیعی تعدیل شده بطریق شیمیایی نظیر سیمواستاتین و پراواستاتین یا استاتینهای صنعتی از قبیل آتورواستاتین، سربواستاتین و فلوواستاتین در درمان هتروزیدگوتها دچهار هیپرکلسترولمی فامیلی و سایر انواع هیپرکلسترولمی استفاده می شوند. اثرات جانبی این داروها شامل

سمیت کبدی و آسیب عضلانی است که ممکن است بصورت رابدومیولیز ظاهر کند. افزودن اسید نیکوتینیک به این داروها ممکن است تاثیر آنها را بر روی کلسترول افزایش دهد.

در چند بیمار هتروزیگوت، پیوند کبد میزان کلسترول پلاسما را طبیعی کرده و ضایعات عروق کرونر و گزانتومای بیماران را بر طرف کرده است. روش دیگر درمان، برداشتن لیپوپروتئین با تراکم پائین توسط پلاسمافرز یا آفرز هفتگی یا دو هفته یکبار است که غلظت کلسترول خون را کاهش داده و باعث بهبود ضایعات عروق کرونر و گزانتوما می گردد. از روش آناستموز پورتا-کاو و ژن درمانی نیز در درمان این بیماری می توان استفاده نمود. متاسفانه در هموزیگوتها رژیم درمانی و مصرف دارو موثر نمی باشد.

**پیگیری:** هر ۳-۶ ماه در طی درمان.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی فعالیت گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین در آمینوسیت‌های کشت شده و بررسی میزان کلسترول در نمونه خون جنینی.

## ۲-۱- کمبود فامیلی آپو B صد: (FDP): Familial ApoB-100 deficiency

این بیماری مانند نقص گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین است. در هموزیگوت‌های مبتلا، سطح کلسترول و خطر قلبی عروقی نظیر هتروزیگوت‌های مبتلا به هیپرکلسترولمی فامیلی می باشد (قسمتی از عملکرد آپو B توسط آپو E جایگزین می گردد).

**نقص بیوشیمی:** کمبود آپو B صد.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم کودامینانت.

**میزان بروز:** نوع هتروزیگوت آن یک مورد در هر ۷۰۰ تولد زنده.

**درمان:** مانند نقص گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین است.

### ۳-۱- سیتواسترولمی یا فیتواسترولمی: (Citosterolaemia Phytosterolaemia)

علائم بالینی: شامل بروز گزانتوم، آترواسکلروز زودرس و گاهی همولیز است. نقص بیوشیمی: جذب روده ای استرولهای مصرفی موجود در ماهیها و گیاهان افزایش یافته و دفع صفاوی آنها کاهش می یابد.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- سرم: کلسترول طبیعی تا بسیار بالا، فیتواسترولها و سیتواسترولها بالا.
- گاز کروماتوگرافی - اسپکتروسکوپی جرم: فیتواسترولها و سیتواسترولها بالا.

درمان: رژیم غذایی با کاهش مصرف چربیهای گیاهی و استفاده از رزینهای تعویض آنیون.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۴-۱- سایر انواع افزایش فامیلی کلسترول خون:

#### Other Hypercholesterolemia:

- بیماری ولمن: بیماری ذخیره استرکلسترول در لیزوزوم است (صفحه ۳۷۹).
- بیماری هیپرلیپوپروتئین a.
- هیپریتا لیپوپروتئینمی.
- هیپرکلسترولمی پلی ژنیک.
- هیپرکلسترولمی ثانویه در کم کاری تیروئید، بیماری کلیه، سندرم کوشینگ، بی اشتهاهی عصبی و آکرومگالی یا افزایش ترشح STH<sup>۱</sup>.

<sup>۱</sup> STH ( SomatoTrophin hormone)

**بخش ۲- افزایش توام کلسترول و تری گلیسرید خون:****Mixed hyperlipidaemia:****۲-۱- هیپر لیپیدمی نوع سه یا دیس بتا لیپوپروتئینی فامیلی:****Hyperlipidaemia Type III (familial dysbetalipoproteinaemia):**

علائم بالینی: شامل گزانتوم، گزانتلاسم، آترواسکلروز، تغییر رنگ چینهای کف دست برنگ نارنجی.

نقص بیوشیمی: وجود انواعی از آپو E منجر به اشکال در جذب لیپوپروتئین با تراکم متوسط و بقایای لیپوپروتئین ها در کبد می شود.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب در نوع آپو E دو، سایر جهشها در دامنه اتصال گیرنده از نوع اتوزوم غالب هستند.

میزان بروز: یک مورد در هر ۵ هزار تولد زنده.

روش تشخیص:

- سرم: کلسترول و تری گلیسریدها بالا.

درمان: استفاده از رژیم غذایی و داروهای کاهش دهنده چربیها و درمان سایر عوامل خطر مانند دیابت قندی.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

**۲-۲- هیپر لیپوپروتئینی فامیلی توام:****Familial Combined hyperlipoproteinaemia:**

علائم بالینی: از نظر بالینی خفیف تر از نقص گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پائین می باشد.

نقص بیوشیمی: نامشخص. تولید بیش از حد لیپوپروتئین با تراکم خیلی پائین وجود دارد.

توارث ژنتیکی: هتروژن.

میزان بروز: یک مورد در هر ۳۰۰ تولد زنده.

روش تشخیص:

- سرم: کلسترول و تری گلیسریدها بالا.
- سابقه فAMILI: مثبت.

درمان: استفاده از رژیم غذایی، استاتینها و کاهش مصرف کربوهیدراتهای با جذب سریع.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۲-۳- سایر هیپر لیپیدمی های توام: Other Mixed hyperlipidaemia:

شامل کمبود لیپاز کبدی است که مشابه نقص در انواع آپو E می باشد.

### بخش ۳- افزایش تری گلیسرید خون: Hypertriglyceridaemia:

۳-۱- افزایش فAMILI شیلمیکرون خون (هیپر لیپیدمی نوع یک یا پنج):

Familial chylomicronaemia (hyperlipidaemia type I or V):

این بیماری بعنوان هیپرلیپوپروتئینمی نوع یک هم نامیده می شود. تری گلیسریدها ۸۰-۹۵٪ شیلمیکرونها را تشکیل می دهند.

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

**دوران نوزادی، شیرخوارگی، کودکی و بزرگسالی:** اولین علامت بیماری، شیری رنگ بودن خون، سرم یا پلاسماست که در ۲ روزگی، یک هفته‌گی یا یک ماهگی مشخص می‌گردد. ظاهر مشخصه ناشی از زیاد بودن شیلومیکرونهای خون با قرار دادن پلاسما بمدت ۲۴-۱۸ ساعت در ۴ درجه سانتی‌گراد پدیدار می‌شود، به اینصورت که شیلومیکرونها به شکل لایه کرم رنگ در بالا ظاهر می‌شوند و لایه زیری شفاف است ( در انواع هیپرلیپوپروتئینمی سه، چهار و پنج هر دو لایه کدر است و در نوع دو، پلاسما شفاف می‌باشد). نمونه خون بایستی بدنبال ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شده باشد و فرد در عرض دو هفته قبل از آزمایش نبایستی افزایش یا کاهش وزن غیر معمول داشته یا از رژیم غیرمعمول یا داروهای موثر بر چربیها مصرف کرده باشد. شایعترین تظاهر بالینی بیماری، حملات حاد و مکرر دل درد است که بالاخره در همه بیماران رخ می‌دهد. این حملات می‌تواند ابتدا در دوره شیرخوارگی، اواسط کودکی و یا دوره بزرگسالی شروع شود. شدت حملات از کولیک شیرخوارگی خفیف تا پریتونیت شدید متغیر است. در اغلب موارد درد تمامی شکم را میگیرد یا در وسط اپی‌گاستر، ربع فوقانی راست یا چپ شکم احساس می‌گردد. ممکن است با اسپاسم، رژیدیتی یا حساسیت ریباند، تب و افزایش گلبولهای سفید همراه باشد و حتی باعث وابستگی به مصرف داروهای مخدر شود. همچنین ممکن است با بی‌اشتهایی، اتساع شکم، اسهال یا استفراغ همراه باشد. حمله حاد درد همیشه با افزایش چربی خون همراه است و عدم رعایت رژیم غذایی، مصرف غذاهای رایج، عفونت، مصرف الکل، حاملگی و مصرف قرصهای پیشگیری از بارداری موجب بروز دل درد می‌شوند. بروز پانکراتیت حاد با دل درد شدید، که به پشت یا شانه‌ها تیر می‌کشد و تعریق، افت فشارخون، ضعف شدید و شوک از عوارض هیپر شیلومیکرونمی می‌باشند. بزرگی کبد و طحال بخصوص در شیرخواران و کودکان غالب است و در عرض ۴۸-۲۴ ساعت پس از شروع رژیم بدون چربی، اندازه این اعضاء کاهش می‌یابد. آمبولی چربی و انواعی از عوارض منسوب به آن از قبیل تشنج، فلج گذرا یا خونریزی گوارشی هم رخ می‌دهد. در شیرخواران مبتلا تحریک پذیری، رنگ پریدگی یا کم‌خونی، خونریزی از قسمت تحتانی روده، بزرگی طحال و سابقه فامیلی مثبت، قبل از یکسالگی گزارش می‌گردد. در نیمی از

مبتلایان، گزانتوم برجسته پوستی بخصوص بر روی باسنها، قسمت‌های پروگزیمال اندامها، سطوح اکستنسور و حتی بر روی گونه‌ها، بر روی غشاهای مخاطی از جمله کام سخت و لوزه‌ها به شکل ندولهای ۵-۱ میلیمتری مسطح یا پلاک مانند زرد رنگ یا با مرکز زرد رنگ یا قرمز رنگ ظاهر می‌شوند. این ضایعات دردناک یا خارش دار تیستند. بثورات حتی در هفته اول زندگی ممکن است ظاهر شوند. این بثورات در عرض چند روز پس از افزایش تری گلیسریدهای پلاسما به بالاتر از سطح ۲ هزار میلی گرم در صد ظاهر شده و با کاهش رژیم این سطوح، سرعت رنگ از دست می‌دهند و ناپدید شدن کامل آنها ۳ هفته بطول می‌انجامد. در این بیماران، گزانتومهای توپروز، تاندینو، مسطح و گزانتولاسها رخ نمی‌دهد. در بالا بودن طولانی چربیهای خون لیپمیا رتینالیس<sup>۱</sup> بروز می‌کند که در آن کل فوندوس چشم، رنگ پریده یا برنگ صورتی کمرنگ شده و ممکن است رفلکس نوری اضافی بر روی عروق دیده شود و شرائین و وریدها سفید شیری بنظر برسند. بدنبال حملات مکرر پانکراتیت ممکن است دیابت یا نارسایی بخش برون ریز لوزالمعده عارض شود. برخی از بیماران کم خونی دارند، امادر آنان افزایش اسید اوریک خون یا منحنی تحمل غیر طبیعی گلوکز رخ نمی‌دهد.

**اشکال بیوشیمی:** نقص در شکسته شدن تری گلیسریدها از شیلو میکرونها و لیپوپروتئینهای با تراکم خیلی پائین.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم لیپوپروتئین لیپاز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۳۰۰ تولد زنده.

**روش تشخیص:**

- سرم: تری گلیسریدها شدیداً بالا (۴۰۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم در صد)، کلسترول طبیعی یا بطور متوسط بالا.
- نسبت کلسترول به تری گلیسرید: همیشه کمتر از ۰.۲.
- در الکتروفورز لیپوپروتئین: باند مشخصه شیلومیکرون در مبدا.

<sup>۱</sup> Lipemia retinalis



- پلاسما: میزان لیپوپروتئین با تراکم خیلی پائین طبیعی یا کمی بالا، کاهش میزان لیپوپروتئین با تراکم پائین و لیپوپروتئین با تراکم بالا.
- آنکوباسیون پلاسما در پلی وینیل پیرولیدون ۳٪: شیلو میکرون ها را از سایر لیپوپروتئین ها تفکیک میکند.

**تشخیص افتراقی:** نقص آپو C دو است که در آن بیمار دچار پانکراتیت و دل درد می شود، اما بدون گزائتم و بزرگی کبد است. در موارد کمی بزرگی طحال و در نیمی از آنها کم خونی وجود دارد. شایعترین علل پلاسما شیری رنگ ثانویه شامل دیابت، الکلیسم، نفروز، لوپوس اریتماتو سیستمیک، لنفوم یا هیستوسیتوز بدخیم هستند که نقصی در لیپوپروتئین با تراکم پائین ندارند.

**درمان:** محدودیت مصرف چربیهای اشباع شده و اشباع نشده (کمتر از ۱۵٪ کالری مصرفی بایستی از چربی تامین شود) لازم است، اما محدود کردن تری گلیسریدهای با زنجیره متوسط لازم نیست، زیرا اینها سهمی در ساختن شیلو میکرونها ندارند. در بالغین کمتر از ۵۰ گرم چربی روزانه و در بچه ها ۰.۵ گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بیمار جهت شروع درمان مفید است. از کمبود اسیدهای چرب اساسی و مصرف عواملی که موجب افزایش غلظت تری گلیسریدها می شوند از قبیل الکل، استروئیدها، مسدود کننده های گیرنده بتا آدرنرژیک، زولوفت<sup>۱</sup>، ایزوترتینوئین و داروهای مدر بایستی پیشگیری شود. در طی حاملگی نیز محدودیت شدید مصرف چربی در رژیم بایستی رعایت شود. در نوزادی با شیلو میکرومی و نارسایی احتقانی قلب، تجویز پلاسمافرز، سطح تری گلیسریدها و عملکرد قلب را به وضع طبیعی بازگردانده است. درمان فاز حاد بیماری شامل آفرز چربی است. در نقص آپو C دو، درمان تجویز آپو C دو بصورت پلاسمای یخ زده تازه است. در یک مورد حمله پانکراتیت ناشی از نقص آپو C دو با انفوزیون پلاسمای طبیعی انسانی درمان شده است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

<sup>۱</sup> Zoloff

**نکته یک:** بیماران با پانکراتیت تشخیص داده شده یا دل درد مکرر بایستی از نظر هیپر لیپیدمی غربالگری شوند.

**نکته دو:** شیرخواران و کودکان مبتلا به پانکراتیت و بیماران مبتلا به پانکراتیت فAMILIAL بایستی از نظر هیپر شیلومیکرومی بررسی شوند.

**نکته سه:** چربی خیلی بالای پلاسما، میزان بسیاری از مواد محلول در آنرا بطور کاذب کاهش می دهد. مثلا به ازای هر ۰.۹ گرم در صد افزایش تری گلیسریدهای پلاسما، غلظت سدیم ۱٪ کاهش نشان می دهد که نیاز درمان ندارد. از طرف دیگر چربی بالا، سطوح هموگلوبین و بیلی روبین خون را افزایش می دهد.

## ۲-۳- افزایش فAMILIAL تری گلیسرید خون: Familial Hypertriglyceridaemia:

### علائم بالینی:

در اغلب موارد بدون علامت می باشد. بعنوان سندرم متابولیک همراه با چاقی، اختلال در تحمل گلوکز، افزایش اسید اوریک و پرفشاری خون نیز تظاهر میکند.

**نقص بیوشیمی:** جهشهایی در ژن لیپوپروتئین با تراکم پائین.

**توارث ژنتیکی:** احتمالا پلی ژنیک.

**میزان بروز:** نامعلوم.

### روش تشخیص:

- سرم: تری گلیسریدها بالا (افزایش شیلومیکرون ها و لیپوپروتئین با تراکم خیلی پائین).

**تشخیص افتراقی:** شامل دیابت، سندرم کوشینگ، کم کاری تیروئید و بیماری کلیوی است.

**درمان:** استفاده از رژیم غذایی، کاهش مصرف کربوهیدراتهایی که سریعا جذب می شوند، تجویز داروهای نظیر فیبراتها، نیکوتینامید و روغن ماهی، انجام ورزش منظم و کاهش وزن.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### بخش ۴ - نقائص متابولیسم لیپوپروتئین با تراکم بالا:

##### Disorders of HDL metabolism:

هیپو آلفا لیپوپروتئینمی (کاهش لیپوپروتئینهای با تراکم بالا یا کاهش آپو A یک) در اغلب موارد فامیلی بوده و عامل خطر مهم اترواسکلروز زودرس می باشد، اما علت آن معمولا واضح نیست. علل ثانویه آن شامل افزایش تری گلیسرید خون، نارسایی کبد، مشکلات روده، التهاب حاد و یا مصرف برخی از داروها مانند استروئیدها می باشد. درمان آن علامتی و از طریق اجتناب از سایر عوامل خطر اترواسکلروز می باشد.

#### ۴-۱- کمبود آپو لیپوپروتئین A یک: Apolipoprotein A1 deficiency:

علائم بالینی:

شامل بروز اترواسکلروز زودرس، گزانتوم، کدورت قرنیه و گاهی آمیلوئیدوز می باشد. توارث ژنتیکی: جهشهایی در ژن آپو A یک با شدت متفاوت، گاهی همراه با آمیلوئیدوز فامیلی.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- سرم: کاهش لیپوپروتئین با تراکم بالا و کاهش آپو A یک.

درمان: اجتناب از عوامل خطر اترواسکلروز.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## ۴-۲- بیماری تانژیر: Tangier Disease:

### علائم بالینی:

شامل آسیب اعصاب محیطی متعدد (با علائم ضعف، پarestزی، اختلال در سیستم عصبی خودکار، افتادگی پلک و غیره)، لوزه‌های نارنجی و هیپرپلاستیک، تغییر رنگ مخاط روده به رنگ نارنجی، بزرگی کبد و طحال و کدورت قرنیه است. نقص بیوشیمی: نقص انتقال داخل سلولی استرهای کلسترول در ماکروفاژها و ایجاد سلولهای کف آلود.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

### روش تشخیص:

• سرم: کاهش لیپوپروتئین با تراکم بالا و کاهش آپو A یک، افزایش تری گلیسریدها، کلسترول طبیعی یا پائین.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## ۴-۳- بیماری چشم ماهی: Fish-eye disease:

### علائم بالینی:

شامل کدورت قرنیه، آسیب کلیوی منجر به نارسایی کلیه و کم خونی هیپوکروم است. در بیماری کلاسیک فقط کدورت قرنیه دیده می شود.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

### روش تشخیص:

- سرم: کاهش لیپوپروتئین با تراکم بالا و کاهش آپو A یک، افزایش تری گلیسریدها.
- نسبت کلسترول آزاد به کل: بیشتر از ۰.۷.

درمان: علامتی است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## ۴-۴-۴ افزایش لیپوپروتئین با تراکم بالا: Elevation of HDL:

### ۴-۴-۴-۱ افزایش فAMILI آلفا لیپوپروتئین خون:

#### Familial hyperalphalipoproteinaemia :

در این بیماری نقص پروتئین انتقال استرهای کلسترول موجب می شود این استرها در لیپوپروتئین با تراکم بالا باقی بمانند. افزایش سطوح لیپوپروتئین با تراکم بالا دیده می شود. افراد از نظر بالینی بدون علامت بوده و اغلب طول عمر بالا دارند.

### ۴-۴-۴-۲ افزایش ثانویه لیپوپروتئین با تراکم بالا:

#### Secondary hyperalphalipoproteinaemia:

علل آن شامل ورزش، مصرف الکل و داروهایی نظیر استروژنهاست.

## بخش ۵- نقائص همراه با کاهش کلسترول لیپوپروتئین با تراکم پائین و تری گلیسریدها: Low triglyceridaemia & LDL cholesterol:

### ۱-۵- نبودن فامیلی بتا لیپوپروتئین خون: Familial abetalipoproteinaemia:

#### علائم بالینی:

شامل سوء جذب چربی (مدفوع چرب، استفراغ و اختلال رشد) و کمبود ویتامینهای آ و بی (با علائم آسیب اعصاب محیطی، عدم تعادل، علائم مخچه ای، آسیب شبکیه و عضلات) می باشد.

**نقص بیوشیمی:** نقص پروتئین انتقال تری گلیسرید میکروزومی. در نتیجه این نقص، انتقال تری گلیسرید بداخل رتیکولوم اندوپلاسمیک دچار اشکال شده و تولید لیپوپروتئینهای حاوی آپو B کاهش می یابد که بنوبه خود ظرفیت انتقال ویتامینهای محلول در چربی و داروها را کم میکند. این امر منجر به اختلال عملکرد گلبولهای قرمز نیز می شود.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نامعلوم.

#### روش تشخیص:

- سرم: کاهش شدید کلسترول و تری گلیسریدها، فقدان آپو B.
- اسمیر خون محیطی: آکانتوسیتها.
- سرم والدین: کلسترول، تری گلیسریدها و آپو B طبیعی.

**درمان:** شامل رژیم غذایی با مصرف چربی خیلی کم و تجویز ویتامین بی ۱۰۰ میلی گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار خوراکی و تجویز ویتامینهای آ، د، و کا بطریق عضلانی است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

## ۲-۵- کاهش فامیلی بتا لیپوپروتئین خون:

### Familial hypobetahipoproteinaemia:

علائم بالینی:

علائم آن مانند آبتا لیپوپروتئینمی فامیلی اما خفیف تر از آن است.

نقص بیوشیمی: نقص در آپولیپو پروتئین B.

توارث ژنتیکی: اتوزوم کودامینانت.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

• سرم: کاهش شدید کلسترول و تری گلیسریدها، فقدان آپو B.

• اسمیر خون محیطی: آکانتوسیتها.

• سرم والدین: کاهش کلسترول، تری گلیسریدها و آپو B.

درمان: نظیر آبتا لیپوپروتئینمی فامیلی است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## ۳-۵- بیماری آندرسون: Anderson disease:

علائم بالینی:

شامل سوء جذب چربی، اختلال رشد و کمبود ویتامینهای محلول در چربی می باشد.

نقص بیوشیمی: احتمالاً نقص در تجمع شیلومیکرونها در سلولهای روده.

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

• سرم: کاهش کلسترول، تری گلیسریدها، آپو B و آپو A یک.

• سلولهای روده: حاوی قطرات چربی.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## فصل ۱۴: متابولیسف پورین و پیریمیدین

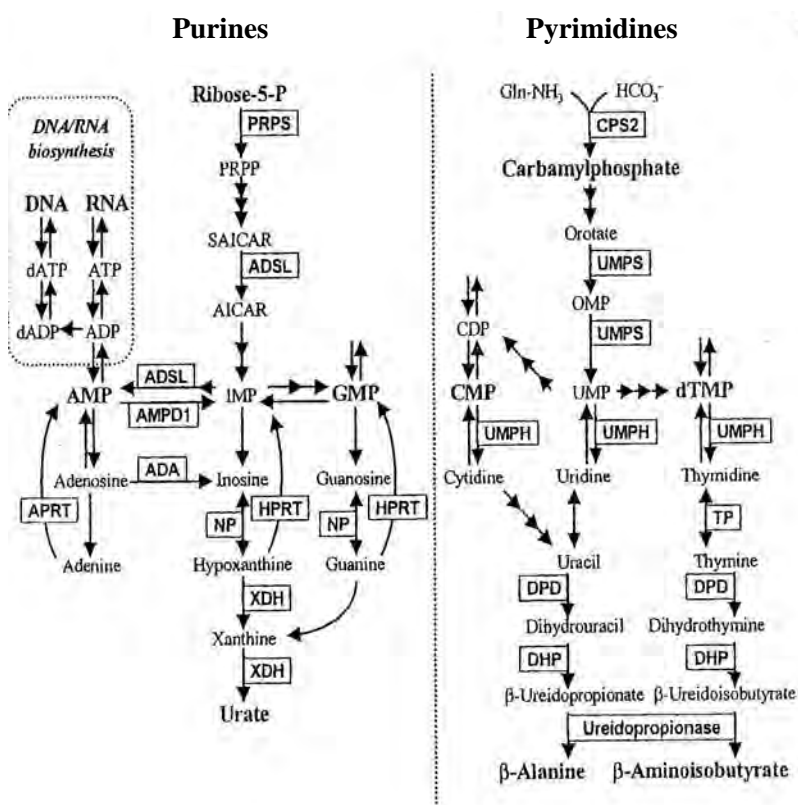
**Purine & Pyrimidine etabolism:**





**بیوشیمی:** تشکیل پورین شامل مسیر پیچیده ای است که منجر به تولید اینوزین منو فسفات می شود که خود به آدنوزین یا گوانوزین منو فسفات تبدیل می گردد. پورینها سرانجام از طریق هیپوگزانتین و گزانتین به اسید اوریک تجزیه می شوند. تشکیل پیریمیدین از طریق کاربامیل فسفات (که توسط آنزیم کاربامیل فسفات سنتاز دو سیتوزولی تولید می شود) شروع شده و از طریق تشکیل اسید اوروتیک منجر به تولید اوریدین منو فسفات و سپس ترکیبات سیتیدین یا تیمیدین می گردد ( شکل شماره ۲۰).

شکل شماره ۲۰. متابولیسم پورین و پیریمیدین



PRPS: فسفوریبوزیل پیروفسفات سنتتاز. ADSL: آدنیلوسوکسینات  
 لیا. SAICAR: سیکا ریبوزیل. AICAR: ایکا ریبوزیل. IMP: اینوزین  
 منوفسفات. AMPD<sup>۱</sup>: منوآدنیلات دامیناز. GMP: گوانوزین منو فسفات. ADA:  
 آدنوزین د آمیناز. APRT: آدنین فسفوریبوزیل ترانسفراز. HPRT: هیپوگزانتین  
 :گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز. NP: نوکلئوزید فسفوریلاز. XDH: گزانتین  
 دهیدروژناز (گزانتین اکسیداز). CPS<sup>۲</sup>: کاربامیل فسفات سنتاز. Gln: گلوتامین.  
 UMPS: اوریدین منوفسفات سنتاز. dTMP: دزاکسی ریبوز تیمیدین  
 منوفسفات. TP: تیمیدین فسفوریلاز. DPD: دی هیدروپیریمیدین  
 دهیدروژناز. DHP: دی هیدروپیریمیدیناز. UMP: اوریدین منوفسفات. CMP:  
 سیتیدین منوفسفات. UMPH: اوریدین منوفسفات هیدرولاز. OMP: اوروتیدین  
 منوفسفات.

### علائم بالینی:

- تظاهرات کلیوی: عفونتهای راجعه ادراری، سنگ کلیه و نارسایی کلیه.
- تظاهرات عصبی: عقب ماندگی روانی حرکتی، اپی لپسی، اسپاستیسیتی،  
 دیستونی، عدم تعادل، اوتیسم، کری و رفتار خود تخریب.
- آرتريت.
- کوتاهی قد.
- کرامپهای عضلانی و لاغری عضله.
- کم خونی.
- نقص ایمنی با بروز عفونتهای راجعه.

### بررسیهای آزمایشگاهی:

- الف - اسید اوریک سرم، اسید اوریک ادرار ۲۴ ساعته.
- ب- نسبت اسید اوریک به کراتینین در ادرار صبحگاهی: در نوزادان: ۰.۲-۳ ، در  
 یکسالگی: ۰.۲-۲ ، در ۲-۵ سالگی: ۰.۲-۱.۵ ، در ۶-۱۴ سالگی: ۰.۲-۱ و در  
 بزرگسالی: ۰.۱۵-۰.۶ مول/مول.

- افزایش این نسبت: در افزایش فعالیت آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات سنتتاز، سندرم لش نیهان و نفروپاتی جوانی فامیلی ناشی از افزایش اسید اوریک خون دیده می شود.
- کاهش این نسبت: در نقص آنزیمی نوکلئوزید فسفوریلاز، گزانتینوری و افزایش فعالیت آنزیم نوکلئوتیداز دیده می شود.
- نکته: فرمول تبدیل مول و میلی گرم در نسبت اسید اوریک به کراتینین: مول/مول =  $0.67 \times$  میلی گرم/میلی گرم.
- پ- بررسی کریستالهای ادرار.
- ت- اندازه گیری پورینها و پیریمیدینهای ادرار توسط کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا:
- در ادرار ۲۴ ساعته یا ادرار صبحگاهی ( دفع پورین و پیریمیدین تحت تاثیر رژیم غذایی قرار می گیرد و در طی روز ممکن است تغییر قابل توجهی کند).
- اجتناب از متیل گزانتینها (مانند قهوه، چای، کاکائو و لیکورایس) از روز قبل از آزمایش ادرار و در طی جمع آوری آن.
- رد کردن وجود عفونت ادراری.
- به منظور تشخیص بیماری عصبی: ادرار را فوراً فریز کرده و بر روی یخ خشک انتقال دهید (زیرا متابولیت‌های نشانگر در نقص آنزیمی آدنوزیل سوکسیناز بی ثبات هستند).

## بخش ۱- نقائص متابولیسم پورین: Disorders of purine metabolism:

### ۱-۱- فعالیت بیش از حد فسفوریبوزیل پیروفسفات سنتتاز:

**Phosphoribosyl pyrophosphate synthetase (PRPS) superactivity:**

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: ممکن است با افزایش اسید اوریک خون و وجود خون، کریستال و اسید اوریک در ادرار تظاهر کند.  
دوره کودکی: با کری، عقب ماندگی شدید تکامل عصبی، عقب ماندگی ذهنی و اوتیسم بروز می کند.

اواخر دوره نوجوانی یا اوایل دوره بزرگسالی: در این دوران سنگ سیستم ادراری، نقرس، آرتریت نقرسی، کولیک کلیوی، دفع سنگ و عدم علائم عصبی رخ می دهد.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات سنتتاز.

توارث ژنتیکی: وابسته به X.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: افزایش اسید اوریک.
- ادرار: افزایش اسید اوریک و هیپوگزانتین.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و لنفوبلاستها.

درمان: شامل تجویز آلوپورینول ۲۰-۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه، رژیم غذایی محدود از نظر مصرف پورین، قلیایی کردن ادرار و مصرف زیاد مایعات است. بایستی مراقبت بیمار از نظر تشکیل سنگهای گزانتینی کلیه صورت گیرد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

نکته: در مادر نیز کری ارثی و نقرس یا افزایش اسید اوریک خون وجود دارد.

## ۲-۱- نقص آدنیلوسوکسینات لیاز:

**Adenylo succinate Lyase(ADSL)deficiency:**

علائم بالینی:

### زمان تولد: طبیعی.

**دوران نوزادی و شیرخوارگی:** عقب ماندگی شدید روانی حرکتی، عقب ماندگی ذهنی متوسط تا شدید، تشنج، یافته های اوتیسم در برخی از بیماران شامل عدم تماس چشمی، رفتارهای کلیشه ای و خود آسیب، عدم تعادل در برخی از بیماران، عقب ماندگی رشد، کاهش تونوس عضلانی و لاغری عضلات.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم آدنیلوسوکسینات لیاز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

### روش تشخیص:

- خون: افزایش سوکسینیل آدنوزین، سوکسینیل آمید و ایمیدازول کربوکسامید ریپوزید.
- ادرار: افزایش سوکسینیل آدنوزین، سوکسینیل آمید و ایمیدازول کربوکسامید ریپوزید.
- مایع مغزی نخاعی: افزایش سوکسینیل آدنوزین، سوکسینیل آمید و ایمیدازول کربوکسامید ریپوزید.
- اسیدهای آمینه خون: پس از هیدرولیز اسیدی خون، افزایش گلیسین و اسید آسپارتیک مشاهده می شود.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و لنفوسیتها.

**درمان:** شامل درمان علامتی و از جمله درمان تشنج است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

### ۳-۱- نقص میوآدنیلات دآمیناز یا آدنوزین منوفسفات دآمیناز عضله:

**Myoadenylate deaminase (muscle AMP deaminase deficiency):**

**علائم بالینی:**

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوره کودکی: خستگی زودرس و کرامپهای عضلانی بدنبال ورزش. در اغلب موارد ممکن است بدون علامت یا با علائم کمی همراه باشد.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم میو آدنیلات دامیناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

• خون: افزایش کراتین کیناز.

• آزمون ایسکمی: افزایش ناکافی در آمونیاک و افزایش طبیعی در لاکتات خون.

درمان: شامل تجویز روزانه ۶۰-۲ گرم ریبوز است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۴-۱- نقص آدنوزین دامیناز: Adenosine deaminase (ADA) deficiency

علت نیمی از موارد نقص ایمنی ترکیبی شدید است.

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: از چند ماهگی با سندرم نقص ایمنی ترکیبی شدید تظاهر میکند. علائم آن شامل عفونتهای شدید باکتریایی و ویروسی، اسهال راجعه یا پایدار، اختلال رشد، عفونت پوستی، ذات الریه و التهاب راجعه گوش میانی است. بیمار بدنبال دریافت واکسنهای زنده ضعیف شده دچار عفونت منتشر و در صورت دریافت خون از فردی با سلولهای T سالم، دچار علائم واکنش پیوند بر علیه میزبان می شود. علاوه بر این در بیمار، بیماریهای اتوایمون نظیر کم خونی همولیتیک، کاهش پلاکت یا نارسایی تیروئید در مبتلایان شایع است. علائم عصبی مانند کاهش تونوس

عضلانی، ترمور، نیستاگموس، اسپاستیسیتی، دیستونی، آتوز و عدم توانایی نگه داشتن سر، کم بودن موی سر، تاخیر تکامل، لنفوم سلولهای B، اختلال عملکرد کبد، هیپاتیت راجعه، عدم مشاهده بافتهای لنفاوی در معاینه حلق و نبودن سایه تیموس در رادیوگرافی روی می دهند. البته اشکال خفیف تر بیماری دیرتر بروز می کنند و یا دردوره بزرگسالی علائم نقص سیستم ایمنی را بارز می کنند. این بیماری بدون اختلال در سیستم ایمنی نیز گزارش گردیده است.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم آدنوزین دامیناز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۵۰۰-۴۰۰ هزار تولد زنده در نیویورک.

**روش تشخیص:**

- خون: کاهش لنفوسیتها، کاهش گاماگلوبولینها، افزایش آدنوزین و داکسی آدنوزین.
- ادرار: افزایش داکسی آدنوزین.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای قرمز.
- آزمون غربالگری نوزادی: بر روی لکه خونی خشک شده بر روی کاغذ صافی.

**درمان:** تزریق گلبولهای قرمز اشعه دیده و یخ زده از افراد سالم به بیماران، بمدت یکماه سطوح آنزیم و ایمنی با واسطه سلولی طبیعی در بیمار فراهم می کند، پس این درمان بایستی هر ماه تکرار شود. درمان جایگزینی آنزیم با آنزیم گاوی کونژوگه شده به پلی اتیلن گلیکول<sup>۱</sup> نیز ثابت شده در بسیاری از بیماران مفید است. این درمان ابتدا با تزریق عضلانی دو بار در هفته و سپس یکبار در هفته عملکرد سیستم ایمنی را به حالت طبیعی بر می گرداند. از روش اخیر جهت آمادگی بیماران شدیداً بدحال برای دریافت پیوند نیز استفاده می شود. از ژن درمانی نیز جهت درمان استفاده شده است، به این ترتیب که از سلولهای CD۳۴ جدا شده از خون بند ناف اتولوگ خون محیطی بیمار، بعنوان دریافت کننده های وکتور ویروسی حاوی ژن آدنوزین دامیناز انسانی استفاده شده و سپس به بیمار تزریق می شوند.

<sup>۱</sup> PEG-ADA



درمان قطعی: پیوند مغز استخوان یا کبد جنینی.  
 آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتها و نمونه پرزهای کوریونی.

### ۵-۱- نقص نوکلئوزید فسفوریلاز:

#### Nucleoside phosphorylase (NP) deficiency:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی و کودکی: علائم بیماری معمولا بین ۶-۱ سالگی و بندرت دیرتر از آن آغاز می شود. تظاهرات بیماری شامل تاخیر تکامل، ضعف یا فلج اسپاستیک دو اندام یا همه اندامها، کاهش یا افزایش تونوس عضلانی، عفونتهای مکرر پوست، ریه و گوش میانی، کم خونی همولیتیک خود ایمن و نقص ایمنی سلولی می باشد.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم پورین نوکلئوزید فسفوریلاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: کاهش اسید اوریک، افزایش گوانوزین و اینوزین.
- ادرار: کاهش اسید اوریک، افزایش گوانوزین و اینوزین.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای قرمز.

درمان: پیوند مغز استخوان.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۶-۱- نفروپاتی هیپراوریسمیک نوجوانی فامیلی:

#### Familial juvenile hyperuricaemic nephropathy:

علائم بالینی:

- زمان تولد، دوران نوزادی، شیرخوارگی و کودکی: طبیعی.
- دوره نوجوانی: معمولا علائم آن از زمان بلوغ شروع می شود و شامل نقرس و نارسایی کلیوی زودرس می باشد.
- نقص بیوشیمی: احتمالا نقص در انتقال کلیوی.
- توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.
- میزان بروز: نادر.
- روش تشخیص:
- پلاسما: افزایش اسید اوریک.
  - ادرار: کاهش اسید اوریک.
  - سابقه فامیلی مثبت.

درمان: نامعلوم.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۷-۱- گزانتینوری: Xanthinuria:

علائم بالینی:

- زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.
- دوره کودکی: معمولا علائم آن از اوایل کودکی شروع می شود و شامل بروز خون در ادرار، سنگ کلیه (از نوع گزانتین که رادیولوسنت است)، نارسایی کلیوی، آسیب

عضلانی و مفصلی، یافته های تغییر شکل ظاهری و کاهش یا افزایش تونوس عضلانی می باشد. بیماری در بیش از نیمی از هموزیگوتها بدون علامت است. **نقص آنزیم:** نقص در آنزیم گزانتین اکسیداز یا دهیدروژناز. نقص سولفات اکسیداز و کمبود کوفاکتور مولیبدنیوم از سایر علل این بیماری هستند. **توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- پلاسما: کاهش اسید اوریک، افزایش شدید گزانتین و افزایش هیپوگزانتین.
- ادرار: کاهش اسید اوریک، گزانتین و هیپوگزانتین خیلی بالا.
- سابقه فامیلی مثبت.

**درمان:** شامل رژیم غذایی با محدودیت مصرف پورین و مصرف فراوان مایعات است. در صورتی که مقداری از فعالیت آنزیم باقی مانده باشد، تجویز آلپورینول مفید است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

## ۸-۱- سندرم لشی-نیهان: Lesch-Nyhan syndrome:

**علائم بالینی:**

**زمان تولد و دوره نوزادی:** طبیعی.

**دوره شیرخوارگی:** بیمار معمولاً پسری است که تا ۸-۶ ماهگی طبیعی می باشد. سپس دچار ظهور کریستالها یا شنهای نارنجی در پوشک، بروز سنگهای اوراتی سیستم ادراری ( که رادیولوسنت هستند)، دفع بدون درد خون در ادرار، عفونت ادراری، کولیک و دفع سنگ از ادرار می شود که معمولاً قبل از تکامل یافته های عصبی و رفتاری تظاهر می کنند. سایر علائم شامل اشکال در تکامل حرکتی در ۶ ماهه دوم زندگی همراه با کاهش یا افزایش تونوس عضلانی، کم خونی

مگالوبلاستیک بعلت کمبود فولات، حرکات غیر ارادی نظیر دیستونی، کره و آتوز، بروز حرکات کره بدنال هیجانانگ مثبت یا منفی، حرکات رقص مانند در دستها و پاها<sup>۱</sup>، اسپاسمهای اپی ستوتونیک دوره ای، اسپاستیسیتی و وضعیت قیچی بودن اندامهای تحتانی و اسپاسم عضلانی که منجر به دررفتگی مفصل ران می شود، افزایش رفلکسهای تاندونی و بابنسکی مثبت، تشنج و عقب ماندگی ذهنی دربرخی از بیماران، دیزآرتری، رفتارهای تهاجمی و خود آسیب مانند گاز گرفتن لبها و انگشتان (همراه با جیغ زدن و گریه کردن) که منجر به از دست رفتن بافتها می شود (دیس اتونومی و سندرم کورنلیا دلانز<sup>۲</sup> از تشخیص افتراقی های این رفتارها هستند)، غیاب آسیب اعصاب محیطی حسی، حساسیت به درد، استفراغ، تاخیر رشد وزن و قد، نقرس، اختلال عملکرد بیضه ها و ناهماهنگی لبها و زبان است که منجر به اشکال در تغذیه و بلع می شود. معمولا هوش بیماران طبیعی یا تقریبا طبیعی بوده و کنترل ادرار و مدفوع دارند، اما هرگز راه رفتن را یاد نمی گیرند. تهاجم کلامی، نقرس و آرتريت حاد نقرسی در بزرگسالان درمان نشده روی می دهند.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم هیپو گزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز.

**توارث ژنتیکی:** وابسته به X مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۳۸۰ هزار تولد زنده.

**روش تشخیص:**

- ادرار: افزایش اسید اوریک و هیپوگزانتین.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای قرمز همولیز شده.

**درمان:** شامل رژیم غذایی پر پروتئین و پر کالری با محدودیت مصرف پورین است که متاسفانه خیلی موثر نمی باشد، اما منجر به افزایش گزانتین و هیپوگزانتین و احتمالا سنگهای گزانتینی می شود که بایستی به طریق سنگ شکنی یا جراحی درمان شوند. مصرف فراوان مایعات و تجویز آلپوپورینول ۴۰۰-۲۰۰ میلی گرم روزانه و تجویز فولات که در دو مرحله تولید پورین لازم است نیز توصیه می شود. سنگهای

<sup>۱</sup> Balism

<sup>۲</sup> Cornelia De Lange syndrome

اوراتی با مصرف آلوپورینول حل می شوند. عوارض عصبی بایستی درمان علامتی شوند و تنها راه موفق کنترل رفتارهای خود آسیب، کشیدن دندانها و محدود کردن فعالیت فیزیکی است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتها و نمونه پرزهای کوریونی.

**نکته:** در هر بیمار مبتلا به افزایش اسید اوریک خون با یا بدون وجود فلج مغزی، فعالیت این آنزیم بایستی بررسی شود. همچنین دفع بدون درد خون در ادرار، دفع سنگ اوراتی یا بروز حملات حاد آرتریت نقرسی در دوره بزرگسالی در بیمار با یا بدون وجود فلج مغزی یا حرکات آتوتوئید که همراه با رفتار و هوش طبیعی باشد، اما بیمار قادر بر راه رفتن نیست یا راه رفتن اسپاستیک دارد و یا بهنگام راه رفتن پایش را بر روی زمین می کشد، نیاز به بررسی این آنزیم دارد.

#### ۹-۱- نقص آدنین فسفو ریبوزیل ترانسفراز:

#### **Adenine phosphoribosyltransferase (APRT) deficiency:**

**علائم بالینی:** ممکن است بدون علائم بوده و یا از زمان تولد تا ۷۴ سالگی تظاهر کند. بندرت با ظهور نقاط قهوه ای رنگ بر روی پوشک شیرخوار مشخص می شود. در موارد علامت دار تظاهرات آن شامل سوزش ادرار و وجود خون، کریستال یا سنگ در ادرار، تب و عفونت ادراری، کولیک کلیوی یا احتباس ادراری بعلت سنگ، احتمال بروز نارسایی حاد کلیه در شیرخوارگی بعلت سنگ و نارسایی مزمن کلیه محتاج به دیالیز یا پیوند کلیه می باشد. سنگها از نوع دی هیدروکسی آدنین و رادیولوسنت هستند.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم آدنین فسفو ریبوزیل ترانسفراز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نادر.

### روش تشخیص:

- ادرار: افزایش آدنین و ۸-۲ دی هیدروکسی آدنین.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای قرمز.

**درمان:** رژیم غذایی با محدودیت مصرف پورین، مصرف فراوان مایعات و تجویز روزانه آلوپورینول ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بیمار تا میزان حداکثر ۳۰۰ میلی گرم مفید است. قلیایی کردن ادرار اثری ندارد و استفاده از سنگ شکنی جهت برداشتن سنگهای از قبل تشکیل شده لازم است. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

### بخش ۲- نقائص متابولیسم پیریمیدین:

#### Disorders of pyrimidine metabolism:

#### ۱-۲- اوروتیک اسیدوری ارثی: Hereditary orotic aciduria:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

**دوران نوزادی و شیرخوارگی:** شامل کم خونی مگالوبلاستیک بدون پاسخ بدرمان، اختلال رشد، عقب ماندگی ذهنی، اسهال، استرابیسم، اختلالات عصبی، انسداد سیستم ادراری و احتمالاً نقص سیستم ایمنی سلولی است. **نقص آنزیم:** نقص در آنزیم اوریدین منو فسفات سنتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: افزایش اسید اوروتیک.
- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید اوروتیک.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای قرمز.

درمان: شامل تجویز روزانه ۱۵۰-۲۵ میلی گرم به اوریدین ازای هر کیلوگرم وزن بیمار است. درمان با اندازه گیری اسید اوروتیک بایستی پایش شود. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## ۲-۲- نقص پیریمیدین ۵` نوکلئوتیداز:

### Pyrimidine ۵`-nucleotidase deficiency:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: از دوره نوزادی با هموگلوبینوری احتمالی بروز می کند. کم خونی همولیتیک مزمن با نقاط بازوفیلیک در گلبولهای قرمز و بزرگی طحال در دوره شیرخوارگی تظاهر می کند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم اوریدین منو فسفات هیدرولاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی گلبول قرمز: افزایش گلوکوتایون.

- بررسی آنزیم: در گلبولهای قرمز.

تشخیص افتراقی: مسمومیت مزمن با سرب.

درمان: بندرت تزریق خون لازم می باشد.

پیش آگهی: نسبتاً خوب است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۲-۳- نقص دی هیدرو پیریمیدین دهیدروژناز:

#### Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی، شیرخوارگی، کودکی و نوجوانی: از دوره نوزادی با اشکالات تغذیه ای واحتمالا افزایش تونوس عضلانی بروز می کند. در دوران شیرخوارگی، کودکی و نوجوانی علائم تشنج، سر کوچک، عقب ماندگی ذهنی، اختلال رشد و احتمالا یافته های اوتیسم ظاهر می شوند. اغلب موارد بدون علامت هستند. مسمومیت با ۵ فلورووراسیل در بیماران بدون علامت شدید و گاهی کشنده است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم دی هیدرو پیریمیدین دهیدروژناز.

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- پلاسما: افزایش اوراسیل و تیمین.
- ادرار: افزایش اوراسیل و تیمین.
- مایع مغزی نخاعی: افزایش اوراسیل و تیمین.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۲-۴- نقص تیمیدین فسفوریلاز: Thymidinephosphorylase (TP) deficiency:

علائم بالینی:



زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: از دوره نوزادی با آسیب مغزی میتوکندریایی، علائم گوارشی و آسیب عصبی عضلانی تظاهر می کنند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم تیمیدین فسفوریلاز.

نقص بیوشیمی: سندرم کاهش اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: لاکتات بالا و تیمیدین خیلی بالا.
- ادرار: لاکتات بالا و تیمیدین خیلی بالا.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۵-۲- نقص دی هیدروپیریمیدیناز:

#### Dihydropyrimidinase (DHP)deficiency:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: از دوره شیرخوارگی با علائم مشابه نقص آنزیمی دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز شروع می شود. علاوه بر این اشکالات تغذیه، آتروفی مادرزادی پرزهای میکرونی روده و فلج اسپاستیک همه اندامها نیز بروز می کند. بیماران ممکن است بدون علامت باشند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم دی هیدروپیریمیدیناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: اوراسیل و تیمیدین بالا.
- ادرار: اوراسیل و تیمیدین بالا، دی هیدرو اوراسیل و دی هیدرو تیمیدین بالا.
- مایع مغزی نخاعی: اوراسیل و تیمیدین بالا.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۶-۲- نقص یوریدوپروپیوناز: Ureidopropionase deficiency:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: از دوره شیرخوارگی با علائم مشابه نقص آنزیمی دی هیدرو پیریمیدین دهیدروژنازشروع می شود. علاوه بر این دیستونی، افزایش تونوس عضلانی، آتروفی عصب بینایی و اسکولیوز هم در بیمار روی میدهد. نقص آنزیم: نقص در آنزیم یوریدوپروپیوناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- ادرار: اوراسیل و تیمیدین طبیعی یا بالا، دی هیدرو اوراسیل و دی هیدروتیمیدین طبیعی یا بالا، یوریدوپروپیونات، بتا آلانین و یوریدو ایزوبوتیرات بالا.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

**۷-۲- سایر نقائص متابولیسم نوکلئوتید:**  
**۷-۲-۱- افزایش فعالیت بیش از حد نوکلئوتیداز: cleotidase hyperactivity:**

این بیماری بعنوان سندرم کمبود نوکلئوتید هم نامیده می شود.

**علائم بالینی:**

شامل عقب ماندگی روانی حرکتی (اساسا تکلم)، تشنج، عدم تعادل، عفونتهای راجعه و اختلالات رفتاری (نظیر بیش فعالی، توجه کم و تعامل اجتماعی ضعیف) می باشد.  
**نقص آنزیم:** افزایش شدید فعالیت آنزیم نوکلئوتیداز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** نامعلوم.

**روش تشخیص:**

- ادرار: اسید اوریک پائین یا در حد پائین طبیعی.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها.
- سایر بررسیهای پورین و پیریمیدین: طبیعی.

**درمان:** تجویز ۵۰ میلی گرم اوریدین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار که بتدریج به میزان ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار افزایش می یابد و موجب بهبود قابل ملاحظه در تکلم، رفتار، تشنج و فراوانی عفونتها می گردد.  
**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

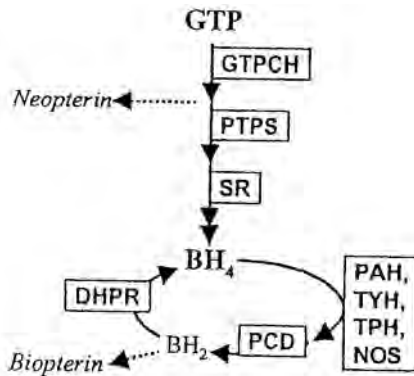
## فصل ۱۵: انتقال عصبی

Neurotransmission:



نقائص تک ژنی در انتقال پیام عصبی به عنوان علت آسیبهای مغزی شدیداً پیشرونده و زودرس شناخته شده اند. تشخیص این دسته از نقائص بیشتر بر اساس تعیین کمی نوروترانسمیترها یا متابولیت‌های آنها در مایع مغزی نخاعی از جمله تعیین گلوتامات، گلیسین، گابا، متابولیت‌های آمینهای بیوژنیک و پترینهاست. تظاهر بالینی نقائص نوروترانسمیترها کاملاً مشخص بوده و در هر کودکی که دچار آسیب مغزی بدون توضیح می شود نایستی در نظر گرفته شوند. در عقب ماندگی ذهنی منفرد یا اختلالات تکاملی فراگیر بررسی نوروترانسمیترها ضروری نمی باشد. چندین نقص (نظیر کمبود گابا ترانس آمیناز، هیپرگلیسینمی غیر کتوتیک و تشنجاتی که به ویتامین ب ۶، پیریدوکسال فسفات یا اسید فولینیک پاسخ می دهند) معمولاً با آسیب مغزی شدید اپی لپتیک و زودرس تظاهر می کنند. نقائص تشکیل دوپامین منجر به بروز مشکلات حرکتی پیشرونده اکستراپیرامیدال می شوند. در این گروه از نقائص، طیف علائم فردی و دوره بیماری وسیع بوده و از دیستونی موضعی متناوب تا فلج ارثی دو اندام، فلج مغزی و آسیبهای مغزی شیرخوارگی شدید و کشنده متفاوت می باشد.

**بیوشیمی پترینها:** نقص در متابولیسم آمین بیوژن ممکن است ناشی از کمبود تتراهیدروبیوپترین باشد که کوفاکتور هیدروکسیله شدن تیروزین، تریپتوفان و فنیل آلانین و همچنین آنزیم نیتریک اکساید سنتاز است. تتراهیدرو بیوپترین توسط چند آنزیم مجدداً تولید می شود (شکل شماره ۲۱).

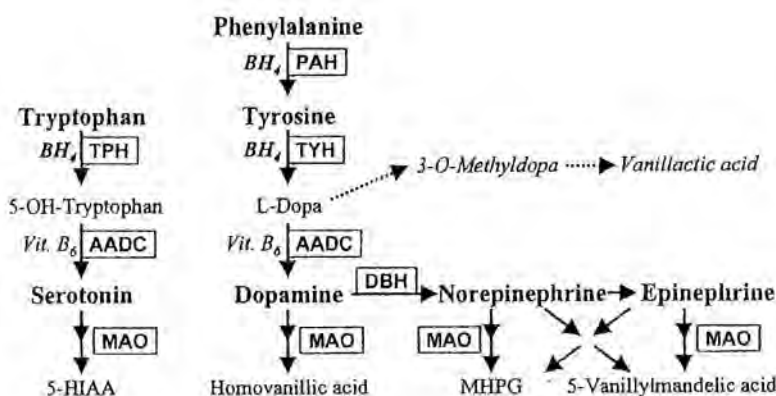


شکل شماره ۲۱. تشکیل پترینها.

GTP: گوانوزین تری فسفات. GTPCH: گوانوزین تری فسفات سیکلو هیدرولاز. PTPS: ۶ پیرووئیل تتراهیدروپترین سنتاز. SR: سپاپترین ردوکتاز. BH<sub>4</sub>: تتراهیدروبیوپترین. PAH: فنیل آلانین هیدروکسیلاز. TYH: تیروزین هیدروکسیلاز. TPH: تریپتوفان هیدروکسیلاز. NOS: نیتریک اکساید سنتاز. BH<sub>2</sub>: دی هیدروبیوپترین. PCD: پترین کربینولامین دهیدراتاز. DHPR: دی هیدروپتیریدین ردوکتاز.

**بیوشیمی آمینهای بیوزن:** آنزیم ال آمینواسید دکربوکسیلاز حلقوی موجب تشکیل سروتونین و دوپامین به یک نسبت می شود. دوپامین ممکن است توسط آنزیم دوپامین بتا هیدروکسیلاز به نوراپی نفرین و اپی نفرین تبدیل شود. شکسته شدن آمین بیوزن بوسیله آنزیم منوآمین اکسیداز A و سایر آنزیمها صورت می گیرد ( شکل شماره ۲۲).

شکل شماره ۲۲. آمینهای بیوزن



PAH: فنیل آلانین هیدروکسیلاز. TYH: تیروزین هیدروکسیلاز. TPH: تریپتوفان هیدروکسیلاز. BH<sub>4</sub>: تتراهیدروبیوپترین. AADC: آروماتیک ال آمینواسید دکربوکسیلاز. MAO: منو آمین اکسیداز. DBH: دوپامین بتا هیدرولاز. MHPG: ۳ متیل ۴ هیدروکسی فنیل گلیکول. ۵-HIAA: اسید ۵ هیدروکسی اندول استیک.

### بخش ۱- نقائص متابولیسم آمین بیوژن:

#### Disorders of biogenic amine metabolism:

##### علائم بالینی:

- علائم کلی: آسیب مغزی اپی لپتیک شدید یا پیشرونده، اپی لپسی میوکلونیک، عقب ماندگی روانی حرکتی.
- کمبود دوپامین: پارکینسونیسم- دیستونی، دیسکینزی و کمی حرکات، کره و دیستونی، کاهش تونوس عضلانی محوری و افزایش تونوس عضلانی در اندامها که ممکن است در طی روز بدتر شود، حملات اکولوجیریک، تنگی مردمکها، افتادگی پلکها، کاهش پلک زدن و افزایش ترشح بزاق.
- کمبود نور اپی نفرین: کاهش تونوس عضلانی محوری، علائم مخچه ای، تنگی مردمکها، افتادگی پلکها، کاهش فشار خون و گلوکز خون.
- کاهش سروتونین: بیخوابی، افسردگی، اختلال تنظیم درجه حرارت و اشکال در حرکات روده.

### ۱-۱- دیستونی پاسخ دهنده به دوپا (بیماری سگاوا):

#### Dopa-responsive dystonia (Segawa disease):

##### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: احتمالاً رژیدیتی، اسپاستیسیتی، افزایش رفلکسهای تاندونی و تونوس عضلانی.

دوران شیرخوارگی، کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: شامل دیستونی، ترمور، رژیدیتی، پارکینسونیسم و نوسان شبانه روزی علائم می باشد. سایر علائم احتمالی شامل آهسته بودن حرکات، دیس کینزی دهانی- صورتی یا دهانی- فک تحتانی، بلع مشکل، کاهش تونوس عضلانی، اسکولیوز، کج شدن گردن و پا چنبری



می باشند. با این علائم اشتباهات تشخیص فلج مغزی آتوتوئید یا دیستونیک برای بیمار داده می شود.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم گوانوزین تری فسفات سیکلو هیدرولاز.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم غالب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

- مایع مغزی نخاعی: آمینهای بیوژن و پترینها پائین، اسید ۵ هیدروکسی اندول استیک طبیعی یا پائین، اسید هموانیلیک پائین.
- خون: فنیل آلانین طبیعی.
- آزمون چالش فنیل آلانین را در نظر بگیرید.

**درمان:** تجویز روزانه ۱۲-۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار موجب برگشت کامل علائم در عرض چند هفته می شود. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## ۲-۱- نقص ترا هیدروبیوپترین (فنیل کتونوری آتیپیک):

### **Tetrahydrobiopterine deficiency (Atypical phenylketonuria):**

بطور کلی مبتلایان علائم کمبود سروتونین و دوپامین را نشان می دهند.

#### **علائم بالینی:**

**زمان تولد:** طبیعی. احتمالاً وزن پائین زمان تولد و فنیل آلانین خون بالا. **دوره نوزادی:** اشکال در تغذیه، بی ثباتی درجه حرارت، کاهش تونوس عضلانی تنه ای یا افزایش تونوس عضلانی اندامها، سر کوچک، کاهش فعالیت، افزایش ترشح بزاق، عقب ماندگی ذهنی و فیزیکی علیرغم درمان فنیل کتونوری، دیستونی و اختلال رشد.

**دوران شیرخوارگی، کودکی و نوجوانی:** شامل کاهش فعالیت، از دست دادن کنترل سر، افزایش تونوس عضلانی بویژه در اندامهای تحتانی، تشنج، خواب آلودگی و تحریک پذیری، آهسته بودن حرکات، رژیدیتی یا اسپاستیسیته حمله ای، سفتی و کجی گردن با رژیدیتی پیشرونده، حملات اکستانسیون اندامها و اپی ستوتونوس پشت، کره، آتتوز، ترمور، علائم اکستراپیرامیدال، احتمال حملات اکولوجیریک، اگزما، رنگ روشن مو و پوست، افزایش رفلکسهای تاندونی، آب ریزش از دهان، اشکال در تغذیه و بلع، آتروفی قشر مغز، حملات بدون علت افزایش درجه حرارت و ذات الریه است. مرگ ناگهانی کودک تا ۵ سالگی روی می دهد یا کودک دچار سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار می شود.

**نقص آنزیم:** شامل نقص در یکی از ۵ آنزیم زیر است:

- گوانوزین تری فسفات سیکلو هیدرولاز یک
- ۶ پایرووئیل تترا هیدروپترین سنتاز
- دی هیدروپتریدین ردوکتاز
- پترین کربینولامین دهیدراتاز
- سپاپترین ردوکتاز

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب

**میزان بروز:** یک مورد در یک میلیون تولد زنده. بطور کلی کمتر از ۰.۲٪ هیپرفنیل آلانینی می ها را تشکیل می دهد. در ایتالیا ۰.۱۰٪، در ترکیه ۰.۱۵٪، در تایوان ۰.۱۹٪ و در عربستان سعودی ۰.۶۸٪ هیپرفنیل آلانینی می ها را تشکیل می دهد.

**روش تشخیص:**

الف- مایع مغزی نخاعی: بطور کلی آمینهای بیوزن ( اسید ۵ هیدروکسی اندول استیک و اسید همووانیلیک) پائین،

- در نقص گوانوزین تری فسفات سیکلو هیدرولاز یک نئوپترین و بیوپترین پائین
- در نقص ۶ پایرووئیل تترا هیدروپترین سنتاز نئوپترین بالا و بیوپترین پائین
- در نقص دی هیدروپتریدین ردوکتاز نئوپترین طبیعی و بیوپترین بالا
- در نقص پترین کربینولامین دهیدراتاز نئوپترین و پری ماپترین بالا
- در نقص سپاپترین ردوکتاز نئوپترین طبیعی و بیوپترین و سپی آپترین بالا

ب- خون: فنیل آلانین بالا یا طبیعی، پرولاکتین بالا (در نقص سپیپترین ردوکتاز طبیعی است)

پ- ادرار: بطور کلی آمینهای بیوژن و پترینها پائین،

- در نقص گوانوزین تری فسفات سیکلو هیدرولاز یک نئوپترین و بیوپترین پائین
  - در نقص ۶ پاپروئیل تترا هیدروپترین سنتاز نئوپترین بالا و بیوپترین پائین
  - در نقص دی هیدروپتریدین ردوکتاز نئوپترین طبیعی و بیوپترین بالا
  - در نقص پترین کربینولامین دهیدراتاز نئوپترین و پری ماپترین بالا
  - در نقص سپیپترین ردوکتاز نئوپترین طبیعی و بیوپترین و سپی آپترین بالا
- ت- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- ث- بررسی دی هیدروپتریدین ردوکتاز در نمونه خون خشک شده

**درمان:** تجویز آل دوپا روزانه بمیزان ۱۲-۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار (در نوزاد ۳-۱ و در شیرخوار ۷-۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه) شروع می شود و همیشه به همراه یک مهارکننده دکربوکسیلاز محیطی که امکان ورود آن را به سیستم عصبی مرکزی میدهد تجویز می شود تا در آنجا مجدداً به سروتونین و دوپامین کربوکسیله شود (مانند کاربی دوپا به میزان ۲۰-۱۰٪ مقدار آل دوپا). کاربی دوپا روزانه بمیزان یک میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار شروع می شود و برای روزها یا هفته ها ادامه می یابد. علاوه بر این تجویز روزانه ۵ هیدروکسی تریپتوفان ۹-۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار با افزایش تدریجی آن به میزان یک میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در عرض روزها یا هفته ها، محدودیت مصرف پروتئین و فنیل آلانین و استفاده روزانه از تترا هیدروبیوپترین ۲۰-۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در دوزهای منقسم لازم است. جهت تعیین میزان ایده آل مصرفی بایستی متابولیت‌های نوروترانسمیتر و پترینها در مایع مغزی نخاعی اندازه گیری شود. در نقائص خفیف ۶ پاپروئیل تترا هیدروپترین سنتاز و پترین کربینولامین دهیدراتاز کنترل افزایش فنیل آلانین خون فقط با تجویز تترا هیدروبیوپترین بتهایی امکانپذیر می باشد. در نقص دی هیدروپتریدین ردوکتاز رژیم غذایی با محدودیت مصرف فنیل آلانین لازم است. در

این مورد، میزان مورد نیاز تترا هیدرو بیوپترین ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار است و چون ممکن است سطح فولات پائین باشد، روزانه ۱۵-۱۲.۵ میلی گرم اسید فولیک نیز تجویز می گردد. بطور کلی درمان با تترا هیدروبیوپترین ممکن است غلظت تیروزین پلاسما و مایع مغزی نخاعی را کاهش دهد، پس بایستی سطوح آن پایش شده و در صورت نیاز به رژیم غذایی افزوده گردد. اگر ۵ هیدروکسی تریپتوفان بعلت اثرات جانبی گوارشی تحمل نشود، تک درمانی با ال دوپا- کاربی دوپا کافی است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ارزیابی پترینها در مایع آمنیوتیک و در نقص دی هیدروپتیریدین ردوکتاز با بررسی آنزیم در آمنیوسیتها.

**نکته:** در شیرخوارانی که بیماری عصبی بدون توضیح دارند و همچنین در کسانی که افزایش فنیل آلانین خون آنها علیرغم محدودیت مصرف فنیل آلانین در رژیم غذایی منجر به بیماری عصبی پیشرونده می شود، احتمال متابولیسم ناقص بیوپترین بایستی بررسی شود.

### ۳-۱- نقص تیروزین هیدروکسیلاز:

#### Tyrosine hydroxylase (TYH) deficiency:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی و کودکی: با کره، آتتوز، ترمور، کاهش تونوس عضلانی تنه و افزایش تونوس عضلانی اندامها، علائم پارکینسون، افتادگی پلک، کاهش حرکات، افزایش ترشح بزاق، تحریک پذیری و تاخیر تکامل تظاهر می کند. بنابر این بطور کلی علائم کمبود شدید دوپامین را دارند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

### روش تشخیص:

- مایع مغزی نخاعی: اسید همووانیلیک بسیار پائین.
- پلاسما: پرولاکتین طبیعی.
- ادرار: نوراپی نفرین، دوپامین، اسید همووانیلیک و اسید وانیل مندلیک طبیعی یا پائین.

درمان: تجویز آل دوپا بمیزان ۱-۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۴-۱- نقص ال آمینو اسید دکربوکسیلاز آروماتیک:

### Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency:

#### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: کاهش تونوس عضلانی، بی ثباتی درجه حرارت، اشکالات تغذیه، افتادگی پلک، تنگی مردمک، کاهش تونوس عضلانی تنه و تحریک پذیری.

دوران شیرخوارگی، کودکی و نوجوانی: علاوه برعلائم قبلی حملات اکولوجیریک، تعریق، کاهش یا افزایش تونوس عضلانی اندامها، کره، افزایش ترشح بزاق، تاخیر تکامل، عقب ماندگی ذهنی و رنگ پریدگی رخ می دهد. این علائم ممکن است در دوره کودکی یا نوجوانی نیز بروز کنند. بطور کلی علائم کمبود دوپامین و سروتونین را نشان می دهند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم آمینو اسید دکربوکسیلاز آروماتیک.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

### روش تشخیص:

- مایع مغزی نخاعی: آل دوپا و ۵ هیدروکسی تریپتوفان بالا، اسید همووانیلیک و اسید ۵ هیدروکسی اندول استیک خیلی پائین.
- پلاسما: نوراپی نفرین و اپی نفرین پائین، آل دوپا و ۵ هیدروکسی تریپتوفان بالا.
- ادرار: آل دوپا و ۵ هیدروکسی تریپتوفان بالا.
- اسیدهای آلی ادرار: اسید وانیل لاکتیک بالا.
- بررسی آنزیم: در پلاسما.

**درمان:** شامل تجویز روزانه تری هگزی فنیدیل تا ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در سه دوز منقسم، ترانیل سیپرومین ۸ میلی گرم در دو دوز منقسم، پرگولاید ۴ میلی گرم در دو دوز منقسم یا بروموکریپتین ۰.۵-۰.۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در دو دوز منقسم، ویتامین ب ۶ تا ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در سه دوز منقسم و مصرف مهار کننده های منو آمین اکسیداز می باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۵-۱- نقص دوپامین بتا هیدروکسیلاز:

#### Dopamine beta-hydroxylase (DBH) deficiency:

#### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: احتمالا کاهش تونوس عضلانی، کاهش درجه حرارت، افتادگی پلک و کاهش گلوکز خون.

دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: فقط کاهش تونوس عضلانی، افتادگی پلک، تشنج و افت فشارخون وضعیتی ممکن است تظاهر کند. بطور کلی علائم کمبود نوراپی نفرین بویژه افت شدید فشارخون وضعیتی را نشان می دهند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم دوپامین بتا هیدروکسیلاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- مایع مغزی نخاعی: ال دوپا بالا، نوراپی نفرین پائین، اسید همو وانیلیک بالا
- پلاسما: نوراپی نفرین و اپی نفرین پائین، دوپامین و ال دوپا بالا
- ادرار: نوراپی نفرین و اسید وانیل مندلیک پائین، اسید همو وانیلیک بالا
- بررسی آنزیم: در پلاسما

درمان: تجویز روزانه دی هیدروکسی فنیل سرین ۵۰۰-۲۵۰ میلی گرم در دو-سه دوز منقسم.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۶-۱- نقص منوآمین اکسیداز: Monoamine oxidase (MAO) deficiency:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوره کودکی: عقب ماندگی ذهنی خفیف.

دوران نوجوانی و بزرگسالی: رفتار خشن و تهاجمی، حرکات احتمالا کلیشه ای دست، عقب ماندگی تکاملی خفیف، برافروختگی ( سندرم کارسینوئید) و عقب ماندگی ذهنی خفیف.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم منوآمین اکسیداز.

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: نامعلوم.

**روش تشخیص:**

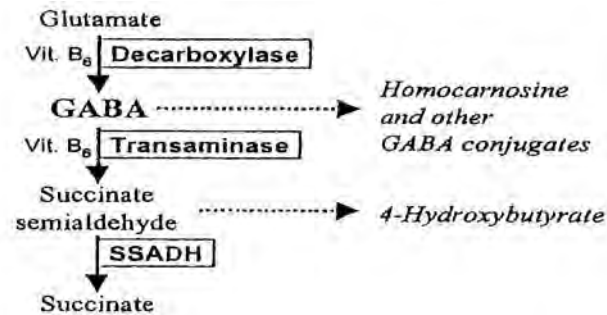
- ادرار: سروتونین و تیرامین بالا، اسید همو وانیلیک و اسید وانیل مندلیک پائین، اسید ۵ هیدروکسی اندول استیک طبیعی.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاست‌ها.

**درمان:** شامل تجویز سیپروهیتادین هیدروکلراید یا سرتالین هیدروکلراید است که خطر تشدید سندرم سروتونین-کارسینوئید را دارد.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

**بخش ۲- نقائص متابولیسم گابا: Disorders of GABA metabolism:**

**بیوشیمی:** اسید گاما آمینو بوتیریک، نوروترانسمیتر مهاری عمده سیستم عصبی مرکزی در بالای سطح ساقه مغز می باشد. آنزیمهای گلوتامات دکربوکسیلاز و گابا ترانس آمیناز آنزیمهای وابسته به ویتامین ب ۶ هستند ( شکل شماره ۲۳).

شکل شماره ۲۳. متابولیسم گابا



SSADH: سوکسینیک سمی آلدئید دهیدروژناز



### ۱-۲- نقص گابا ترانس آمیناز: GABA transaminase deficiency:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی، شیرخوارگی و کودکی: بی اشتها، استفراغ، تاخیر روانی حرکتی، تشنج، عقب ماندگی ذهنی، خواب آلودگی، کاهش تونوس عضلانی محوری، افزایش رفلکسهای تاندونی، بزرگی جنه و قد بلند (در اثر افزایش ترشح هورمون رشد) و احتمالاً آسیب مغزی اپی لپتیک کشنده نوزادی.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم گابا ترانس آمیناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آمینه پلاسما: افزایش گابا، هموکارنوزین و بتا آلانین طبیعی یا بالا.
- اسیدهای آمینه مایع مغزی نخاعی: افزایش گابا.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در نمونه پرزهای کوریونی.

### ۲-۲- نقائص سوکسینیک سمی آلدئید دهیدروژناز:

### Succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: احتمالاً کاهش تونوس عضلانی، تشنج و کاهش رفلکسهای تاندونی.

دوران شیرخوارگی و کودکی: عقب ماندگی تکاملی (ذهنی، حرکتی و تکلم)، عدم تعادل، بیش فعالی، گاهی اوتیسم، رفتار تهاجمی و سر کوچک یا بزرگ. نقص آنزیم: نقص در آنزیم سوکسینیک سمی آلدئید دهیدروژناز. توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب. میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: افزایش اسید ۴ هیدروکسی بوتیریک.
- پلاسما: افزایش اسید ۴ هیدروکسی بوتیریک.
- مایع مغزی نخاعی: افزایش اسید ۴ هیدروکسی بوتیریک.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و لنفوسیتها.

درمان: علامتی است. تجویز روزانه ویگابترین ۵۰-۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار ممکن است مفید باشد، اما می تواند موجب تشدید اپی لپسی بیمار شود.

پیش آگهی: مطلوب است.

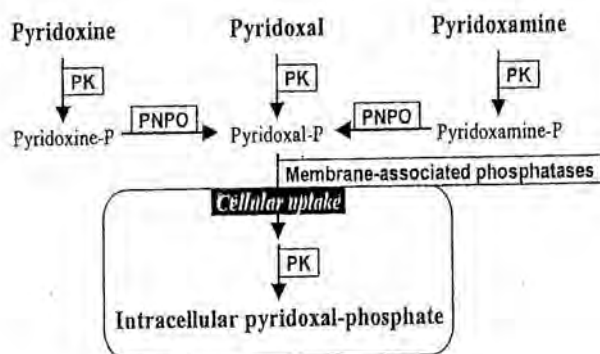
آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتها و مایع آمنیوتیک.

### بخش ۳ - نقائص متابولیسم پیریدوکسین:

#### Disorders of pyridoxine metabolism:

بیوشیمی: پیریدوکسال فسفات یا ویتامین ب ۶، کوفاکتور واکنشهای دکربوکسیلاسیون و ترانس آمیناسیون در مسیرهای گوناگون از جمله تشکیل سروتونین و دوپامین می باشد. این ویتامین از پیریدوکسال رژیمی، پیریدوکسامین و پیریدوکسین ساخته می شود. آنزیمهای این مسیر شامل پیریدوکسال کیناز و پیریدوکسامین<sup>۵</sup> فسفات اکسیداز میباشند ( شکل شماره ۲۴).

شکل شماره ۲۴. متابولیسم پیریدوکسین



PK: پیریدوکسال کیناز. PNPO: پیریدوکسین (پیریدوکسامین) ۵ فسفات اکسیداز. P: فسفات

### ۱-۳- تشنجات پاسخ دهنده به پیریدوکسین:

#### Pyridoxine-( vitamin B۶-) responsive seizure:

این تشنجات بصورت مغلوب به ارث می رسند و ممکن است هتروژن باشند، اما علت آنها ناشناخته می باشد. با وجودیکه در اغلب موارد با افزایش گلوتامات و کاهش غلظت گابا در مایع مغزی نخاعی همراه هستند، ولی ناشی از کمبود آنزیم گلوتامات دکربوکسیلاز نمی باشند و جهت درمان آنها دستورالعمل یکسانی با استفاده از پیریدوکسین وجود ندارد، بطوریکه ممکن است بطور اولیه مقادیر بالایی برای کنترل آنها لازم باشد. معمولاً پیشنهاد می شود درمان ابتدا با تجویز مقدار ۱۰۰ میلی گرم داخل وریدی شروع شود و اگر تشنج بیمار کنترل نشد، هر ۱۰ دقیقه ۱۰۰ میلی گرم دیگر افزوده گردد تا حداکثر مقدار کل تجویز شده به ۵۰۰ میلی گرم برسد. در صورتی که حداقل یک پاسخ نسبی وجود دارد، بایستی قبل از اینکه در مورد نتیجه نهایی مصرف آن در کنترل تشنج تصمیم گیری شود، پیریدوکسین روزانه بمقدار ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار بمدت یک هفته ادامه یابد.

### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: آسیب مغزی اپی لپتیک از روز اول - دوم زندگی تا ۲۸ روزگی تظاهر می‌کند و تشنجات آن فقط به پیریدوکسین پاسخ می‌دهد. سه نوع تظاهر غیر معمول وجود دارد:

- تظاهر دیررس یعنی پس از ۲۸ روزگی.
- تظاهر دوره نوزادی با پاسخ اولیه بدرمانهای ضد تشنج مرسوم.
- تظاهر دوره نوزادی که پاسخ آن بطور اولیه به پیریدوکسین منفی است، اما بعداً مثبت می‌شود.

نقص آنزیم: نامعلوم.

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- توقف پایدار تشنجات با پیریدوکسین.
- اسیدهای آمینه مایع مغزی نخاعی: کاهش گابا، افزایش اسید گلوتامیک.

درمان: مقدار نگهدارنده تجویز روزانه پیریدوکسین ۱۵-۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار بصورت خوراکی است. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۲-۳- تشنجات پاسخ دهنده به پیریدوکسین فسفات:

#### Pyridoxal phosphate responsive seizure:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: شامل بروز تشنجات نوزادی مقاوم بدرمان است که به پیریدوکسین پاسخ نمی دهد، اما به پیریدوکسال فسفات پاسخ میدهد. سایر علائم شامل سر کوچک و کاهش تونوس عضلانی است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم پیریدوکسامین ` ۵ فسفات اکسیداز.

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- توقف پایدار تشنجات با پیریدوکسال فسفات.
- اسیدهای آمینه مایع مغزی نخاعی: ال دوپا و ۵ هیدروکسی تریپتوفان بالا، اسید همووانیلیک و اسید ۵ هیدروکسی اندول استیک خیلی پائین، افزایش تراونین و گلیسین.
- اسیدهای آلی ادرار: اسید وانیلیک بالا.

درمان: تجویز روزانه پیریدوکسال فسفات ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار بصورت خوراکی در دو-سه دوز منقسم است. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### بخش ۴ - سایر نواقص نوروترانسمیترها:

### Other neurotransmitter defects:

#### ۴-۱- تشنجات پاسخ دهنده به اسید فولینیک:

#### Folinic acid-responsive seizure:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: تشنجات نوزادی مقاوم به درمان و آسیب عضله قلبی.

نقص آنزیم: نامعلوم.

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- توقف پایدار تشنجات با اسید فولینیک.

درمان: تجویز روزانه اسید فولینیک ۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار بصورت داخل وریدی در سه دوز منقسم است. تجویز طولانی مدت دارو بصورت خوراکی منجر به توقف تشنج و تکامل مطلوب می شود. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## ۲-۴- نقص پروتئین ناقل گلوکز:

### Glucose transport protein (GLUT1) deficiency:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: آسیب مغزی اپی لپتیک شیرخوارگی، سر کوچک و عقب

ماندگی روانی حرکتی.

نقص آنزیم: نامعلوم.

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- مایع مغزی نخاعی: کاهش گلوکز.
- خون: لاکتات طبیعی یا پائین.
- نسبت گلوکز مایع مغزی نخاعی به خون: کمتر از ۰.۳۵ (میزان طبیعی  $0.65 \pm 0.1$ ).

درمان: رژیم کتوژنیک.

پیش آگهی: با درمان زودرس خوب است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۳-۴- هیپراکپلکسیا: Hyperekplexia:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: تشدید پاسخ واکنش به محرک خارجی در بیمار،

سفتی کلی بدن و افزایش تونوس عضلانی.

نقص بیوشیمی: نقص در زیر واحد آلفا یک گیرنده گلیسین.

توارث ژنتیکی: اتوزوم غالب و مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- اسیدآمینوهای مایع مغزی نخاعی: کاهش گابا.

- بررسی جهش.

درمان: کلونازپام.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## فصل ۱۶: سایر مسیرهای متابولیک

Other metabolic pathways:





## بخش ۱- پورفیریاها: Porphyrias:

**بیوشیمی:** مسیر ساخته شدن هم از گلیسین و سوکسینیل کوآ شامل ۸ آنزیم متفاوت است و اساسا در مغز استخوان (۰.۸۵٪) و کبد رخ می دهد. هم به بیلی روبین شکسته شده و از طریق صفرا دفع می شود. پورفیریاها بیماریهای ناشی از نقائص تشکیل هم هستند که در اثر نقائص آنزیمی بطریق اتوزوم غالب ایجاد می شوند.

### علائم بالینی:

در این نقائص تجمع متابولیت‌های واسطه ای ویژه موجب بروز علائم شکمی، عصبی و پوستی خاص می شود. پورفیریاها کبدی و اریتروپوئیتیک بر اساس منشاء اولیه متابولیت‌های آسیب زا افتراق داده می شوند. پورفیریای اریتروپوئیتیک مادرزادی ( بیماری گانتر) با تغییر رنگ ویژه ادرار (برنگ قهوه ای، بروز نقاط فلورسان قرمز در پوشک شیرخوار) مشخص می شود. شروع کننده های حملات حاد بیماری (پورفیری حاد کبدی) شامل داروهای گوناگون (بویژه القاء کننده های آنزیمی)، گرسنگی، استرس، الکل، هورمون‌ها و قاعدگی می باشند.

### بررسیهای آزمایشگاهی لازم:

- انجام آزمونهای غربالگری جهت کشف پورفوبیلینوژن در ادرار (آزمون واتسون-شوارتز، آزمون هوئش<sup>۱</sup>) به هنگامی که به پورفیری حاد کبدی مشکوک هستید.
  - بررسیهای ویژه شامل:
- الف- ادرار (بخصوص در پورفیریای کبدی و بیماری گانتر): بررسی از نظر پیش سازهای پورفیرین (شامل اسید دلتا آمینو لوولینیک و پورفوبیلینوژن) و پورفیرینها (شامل اورو، پنتا، هگزا، هپتا و کوپروپورفیرین)
- ب- مدفوع: بررسی از نظر کوپروپورفیرین بویژه ایزومر یک آن و پروتوپورفیرین

<sup>۱</sup> Hoesch

پ- گلبولهای قرمز (بخصوص در پروتو پورفیریا): بررسی از نظر آنزیمهای سیتوزولی (نظیر اسید دلتا آمینو لوولینیک دهیدراتاز، یوروپورفیرینوژن ۳ سنتاز، پورفوبیلینوژن دز آمیناز و اوروپورفیرینوژن دکربوکسیلاز)

### ۱-۱- پورفیری حاد متناوب (کبدی):

#### Acute intermittent (hepatic) orphyria:

##### علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی، شیرخوارگی و کودکی: معمولا طبیعی. نوع نادری که با نقص در آنزیم اسید دلتا آمینو لوولینیک دهیدراتاز همراه است ممکن است کمی پس از تولد با همان علائم حاد رخ دهد.

دوران نوجوانی و بزرگسالی: بطور کلی اغلب بدون علامت می باشد. اما ممکن است با کولیک شکمی و استفراغ، علائم شکم حاد (عدم دفع گاز و مدفوع)، افزایش ضربان قلب و پر فشاری خون و آسیب اعصاب محیطی متعدد تظاهر کند که معمولا چند روز طول می کشد و با ایلئوس خفیف همراه است. در عرض چند روز ممکن است علائم خودبخود بر طرف شده یا بیمار به سمت آسیب اعصاب محیطی حرکتی، اختلال تعادل الکترولیتها (کاهش سدیم و منیزیم خون)، حالت گیجی، تشنج و اغماء برود. در زنان ۱۰-۵ برابر مردان شایعتر است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم پورفوبیلینوژن دز آمیناز

توارث ژنتیکی: اتوزوم غالب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

ادرار: افزایش پیش سازهای پورفیرین (شامل اسید دلتا آمینو لوولینیک و پورفوبیلینوژن) در طی حمله حاد. در نوع مغلوب همراه با نقص در آنزیم اسید دلتا آمینو لوولینیک دهیدراتاز فقط اسید دلتا آمینو لوولینیک و کوپوروپورفیرین سه در ادرار بالا هستند.

**درمان:** اجتناب بیمار از عوامل تسریع کننده حملات. در طی حمله حاد بیمار بایستی در واحد مراقبت‌های ویژه بستری شده و داروی ضد درد (کلرپرومازین، پتیدین و یا سایر داروهای مخدر)، داروی ضد استفراغ (پرومازین)، محلول گلوکز داخل وریدی (روزانه ۶-۴ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار) و همین-آرژینات<sup>۱</sup> (۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار بصورت انفوزیون کوتاه مدت برای ۴ روز) دریافت کند.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## ۲-۱- پورفیری پوستی دیررس (پورفیری کبدی مزمن): Porphyria cutanea tarda ( chronic hepatic porphyria):

شایعترین نوع پورفیری می باشد.

**علائم بالینی:**

زمان تولد، دوران نوزادی، شیرخوارگی، کودکی و نوجوانی: معمولاً طبیعی.  
دوره بزرگسالی: تظاهرات آن اغلب در دوره بزرگسالی رخ می دهد و شامل حساسیت چشمها به نور، شکنندگی پوست، بروز تاولهای پوستی در محل‌های در معرض نور خورشید و بیماری کبدی است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم اوروپورفیرینوژن سه دکربوکسیلاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم غالب.

میزان بروز: نادر.

**روش تشخیص:**

ادرار: افزایش پورفیرین ها (اورو پورفیرین و هپاتوپورفیرین).

مدفوع: افزایش پورفیرین ها (اورو پورفیرین و هپاتوپورفیرین).

---

<sup>1</sup> Hemin- Arginate

درمان: شامل اجتناب بیمار از نور خورشید و سایر عوامل تسریع کننده حملات، استفاده از کرم ضد آفتاب، انجام فلبوتومی و یا مصرف کلروکین ( دو بار در هفته هر بار ۱۲۵ میلی گرم) می باشد.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۳-۱- پورفیری اریثروپوئیک مادرزادی (بیماری گانتر):

#### Congenital erythropoietic porphyria (Gunther disease):

##### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی. ممکن است با هیدروپس جنینی و کم خونی همولیتیک شدید داخل رحمی بروز کند.

دوران نوزادی، شیرخوارگی و کودکی: ادرار قرمز رنگ، بثورات پوستی ناشی از نور خورشید، تغییر رنگ دندانها، بزرگی طحال و کم خونی. ممکن است در دوره نوزادی با ادرار قرمز رنگ، افزایش طولانی مدت بیلی روبین و ضایعات شدید حاد پوستی ناشی از فتوتراپی تظاهر کند.

دوره بزرگسالی: ممکن است با علائم فوق یا نوع شدیدتر از آنها از قبیل کم خونی وابسته به تزریق خون، تاولهای پوستی، شکنندگی پوست، عفونت و اسکار تظاهر کند که منجر به تخریب و تغییر شکل شدید صورت می شود.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم اوروپورفیرینوزن سه کوسنتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم غالب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

ادرار: افزایش پورفیرین ها (ایزومر یک کوپرو پورفیرین).

مدفوع: افزایش پورفیرین ها (ایزومر یک کوپرو پورفیرین).

خون: افزایش پورفیرین ها

درمان: علامتی.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۴-۱- پروتوپورفیریای اریتروپوئیک (کبدی):

#### Erythropoetic (Hepatic) protoporphyria:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی. ممکن است با هیدروپس جنینی و کم خونی همولیتیک شدید داخل رحمی بروز کند.

دوران نوزادی، شیرخوارگی و کودکی: تورم صورت، پشت دستها و پشت پاها، ضایعات پوستی حاد و دردناک در نواحی در معرض تابش نور خورشید، حساسیت چشمها به نور، تغییرات مزمن پوست و اشکالات کبدی. ممکن است با ادرار قرمز و افزایش طولانی بیلی روبین در دوره نوزادی و ضایعات شدید پوستی حاد ناشی از فتوتراپی تظاهر کند.

دوره بزرگسالی: ممکن است با علائم فوق یا نوع شدیدتر از آنها از قبیل کم خونی وابسته به تزریق خون، تاوهای پوستی، شکنندگی پوست، عفونت و اسکار تظاهر کند که منجر به تخریب و تغییر شکل شدید صورت می شود.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم فرو چلاتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم غالب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

ادرار: افزایش پورفیرین ها.

مدفوع: افزایش پورتو پورفیرین ها.

خون: افزایش پورتو پورفیرین ها.

**درمان:** شامل محافظت بیمار در مقابل نور خورشید است. در ۱/۳ بیماران مصرف بتا کاروتن موثر است. با کاهش تماس با نور، علائم کاهش می یابد.

**عوارض:** در ۵-۲٪ موارد نارسایی کبدی حاد یا تحت حاد در اثر تجمع پروتوپورفیرینها رخ می دهد که ممکن است مصرف کلستیرامین و اسیدهای صفراوی در پیشگیری از آن موثر باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## **بخش ۲- نقائص انتقال یا مصرف فلزات:**

### **Disorders of transport or utilization of metals:**

#### **۱-۲- بیماری ویلسون (دژنراسانس هپاتو لنتیکولر):**

#### **Wilson disease (hepatolenticular degeneration):**

##### **علائم بالینی:**

تظاهر بالینی معمول با بیماری کبدی یا عصبی یا هر دو آنهاست. تظاهر شایع در زنان با گرفتاری کبدی و در مردان با بیماری عصبی می باشد. علائم سه گانه معمول بیماری ویلسون شامل علائم عصبی، حلقه قرنیه و کاهش سرولوپلاسمین خون است.

##### **زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.**

**دوران شیرخوارگی، کودکی، نوجوانی و بزرگسالی:** در برخی از شیرخواران با حمله حاد همولیز تظاهر می کند، اما معمولاً زودرس ترین علامت آن در کودکی گرفتاری کبد است که ممکن است حتی در ۴ سالگی ظاهر شود. بیماری کبدی ممکن است بصورت بزرگی بدون علامت آن بوده و تا دوره بزرگسالی، بزرگی طحال و اسپایدر آنژیوما به این تصویر اضافه گردد. کودکان در اثر نارسایی کبدی یا دوره شدید و سریع پیشرونده بیماری ممکن است بمیرند. حمله نارسایی حاد کبد در عرض چند هفته به سمت زردی، آسیت، مشکلات انعقادی و انعقاد داخل عروقی

منتشر می‌رود و مرحله نهایی آن نارسایی کلیه و اغماء می‌باشد. تصویر بالینی اخیر اغلب در دوران نوجوانی و بزرگسالی مشاهده می‌شود. همچنین ممکن است تظاهر اولیه بیماری کبدی با هیپاتیت حاد بصورت استفراغ، بی‌اشتهایی، تهوع و زردی باشد که اغلب همراه کم‌خونی همولیتیک کومبس منفی است که می‌تواند گذرا باشد. در این وضعیت معمولاً اسید اوریک سرم پائین است و ممکن است بزرگی طحال هم وجود داشته باشد. حمله هیپاتیت حاد ممکن است خودبخود خاموش شود یا منجر به هیپاتیت مزمن فعال شود که با حالت کسالت، خستگی و بی‌اشتهایی همراه با بزرگی کبد و طحال بروز می‌کند که می‌تواند منجر به سیروز شود و یا از ابتدا بصورت سیروز تظاهر کند. عدم شروع قاعدگی، تاخیر بلوغ یا در مردان بزرگی بافت سینه‌ها ممکن است رخ دهد. کم‌خونی همولیتیک در کودکی ممکن است همراه با علائم کبدی یا بصورت منفرد بروز کند. علاوه بر این، سنگ کیسه صفرا در کودکان و بزرگسالان ممکن است ایجاد شده و منجر به دل‌درد شود. تظاهر معمول بیماری ویلسون با علائم عصبی است که از ۶ تا ۴۶ سالگی می‌تواند تظاهر کند. این علائم عصبی، همه علائم حرکتی هستند و اشکالات حسی وجود ندارند. این علائم شامل دیزآرتری و صحبت کردن سنگین، منوتون و غیر قابل افتراق برای شنونده، ناهماهنگی در حرکات ارادی، ترمور به هنگام استراحت یا بافعالیت، حرکات غیر ارادی کره‌ای شکل یا اسپاسمهای خفیف، راه رفتن بی‌ثبات، رژیدیتی اطراف دهان و یا پاهای، آب‌ریزش از دهان، تشنج و سر دردهای راجعه می‌باشند. بطور کلی دو نوع علائم عصبی قابل مشاهده است: نوع دیستونیک که در کودکان شایعتر بوده و با لرزشهای خشن دستها و حرکات غیر ارادی کره‌ای یا آتوتوئید همراه است و نوع اسکروتیک کاذب که در بزرگسالان شایعتر است و با ترمور بافعالیت مشخص می‌شود. نوع اخیر پیشرفت آهسته‌تری دارد. تظاهرات روانی بیماری نظیر پسرقت عملکرد هوشی یا عملکرد در مدرسه، بروز رفتارهای غیرطبیعی، اشکال در بلع، تکلم ناقص، لرزش، ناهماهنگی، آب‌ریزش از دهان و ناتوانی یادگیری نیز شایع است و گاهی اشتباهات تشخیص اسکیزوفرنی یا دمانس عضوی برای آن گذاشته می‌شود. حلقه کیزر-فلچر<sup>۱</sup> در بیمارانی که تظاهر عصبی یا روانی دارند همیشه وجود دارد

<sup>۱</sup> Kayser-Fleischer ring



که بصورت حلقه خاکستری- سبز یا قرمز- طلایی در حاشیه خارجی قرنیه و گاهی فقط در بالا یا پائین قرنیه و نه در طرفین آن مشاهده می شود. این حلقه ممکن است در کودکانی که با بیماری کبدی مراجعه میکنند و یا بزرگسالانی که فقط دچار بیماری کبدی هستند وجود نداشته باشد. آب مروارید در اصطلاح گل آفتاب گردان در برخی از بیماران و علائم پوکی استخوان یا استئومالاسی، شکستگی خودبخودی استخوانها، درد یا سفتی مفصلی و استئوآرتریت دژنراتیو زودرس در بیش از نیمی از بیماران روی می دهند. سایر علائم بیماری شامل سنگ کلیه، بیماری توبولی کلیوی، سندرم فانکونی و نفروکلسینوز، کاهش نوتروفیلها و پلاکتها، کم کاری پاراتیروئید و بیماری قلبی است.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم آدنوزین تری فسفاتاز ناقل مس (در کبد).

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

**میزان بروز:** یک مورد در ۱۰۰-۳۰ هزار تولد زنده.

**روش تشخیص:**

- سرم: مس و سرولوپلاسمین طبیعی یا پائین.
- ادرار: مس بالا.
- در فیبروبلاستها: مس بالا.
- در بیوپسی کبد: مس بالا.

**درمان:** شامل اجتناب از مصرف مس در آب و غذا (ماهی، جگر) و مصرف D پنی سیلامین روزانه ۰.۵ گرم در بیماران کمتر از ۱۰ سال و یک گرم در بیماران بالاتر از ۱۰ سال (روزانه با نیمی از مقدار معمول در چهار دوز منقسم شروع شده و ۲-۳ ساعت قبل از غذا با معده خالی خورده شود) است. پایش مس ادرار و تطبیق دوز لازم است تا دفع ادراری ۲۴ ساعته مس به بیش از ۲ میلی گرم در روز برسد. با این درمان، ترمور، راه رفتن غیر طبیعی، اشکال در تکلم و نوشتن پیشرفت می کند، اما رژیم غذایی و کانتراکتورهای عضلانی کمتر ممکن است بهتر شوند. با درمان، علائم کبدی و روانی نیز بهتر شده و حلقه قرنیه بهبود می یابد. زمانی که بهبودی رخ می دهد بایستی میزان مصرف دارو را به نصف تقلیل داد. عوارض جانبی مصرف دارو

شامل تب، بثورات جلدی، کاهش پلاکتها و کاهش عملکرد مغز استخوان است که در صورت بروز آنها، بایستی دارو را قطع کرده و مجدداً روزانه به میزان ۲۵-۱۰ میلی گرم مصرف دارو را آغاز کرد. در بسیاری از بیماران نیاز به مصرف همزمان پردنیزون نیز هست که بعداً بدون بروز عوارض جانبی می‌توان آنرا قطع نمود. در صورت بروز کاهش شدید عملکرد مغز استخوان، سندرم نفروتیک و یا آرتریت، دارو بایستی قطع شود. بنابر ایندر طول دوره درمان بایستی بطور منظم شمارش سلولهای خونی و امتحان کامل ادرار بررسی شود. در بیمارانی که به آنها نمیتوان پنی سیلامین تجویز کرد، ترین تن<sup>۱</sup> داروی موثری است. روی هم بصورت ترکیب استات آن بایستی تجویز شود تا با القاء ساخت متالوتیونین در سلولهای مخاطی جذب مس را کاهش دهد. ترکیب آمونیم تتراتیومولیبدیت<sup>۲</sup> هم به مس متصل می‌شود و در بیمارانی که بار مس خیلی بالا دارند و پس از شروع درمان با پنی سیلامین علائم عصبی آنها بدتر می‌شود، بایستی مصرف شود، اما در کودکان بعلت اثر مهارى آن بر رشد استخوانها نباید تجویز گردد. درمان نارسایی حاد کبدی، دیالیز صفاقی است. پلاسمافرز و هموفیلتراسیون هم ممکن است روشهای موثری جهت برداشتن مس باشند. در شرایط حاد سریعاً پیشرونده و در بیماری کبدی پیشرونده ای که بدرمان پاسخ نمی‌دهد، پیوند کبد موثر است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

نکته: همه کودکانی که دچار بیماری مزمن یا راجعه کبد هستند بایستی از نظر بیماری ویلسون بررسی شوند.

## ۲-۲- بیماری منگس: Menkes disease:

مهمترین یافته بیماری اثر آن بر سیستم عصبی مرکزی است.

<sup>۱</sup> Trientine

<sup>۲</sup> Tetrathio molybdate (TTM)

### علائم بالینی:

زمان تولد: معمولا طبیعی. گاهی نارس هستند.

دوره نوزادی: کاهش درجه حرارت و افزایش بیلی روبین خون.

دوره شیرخوارگی: شامل استفراغ، اشکال در تغذیه و کم وزن گرفتن، تشنج احتمالا مقاوم بدرمان، بی تفاوتی به محیط اطراف، خواب آلودگی، کاهش تونوس عضلانی، علاقه کم به تغذیه، دژنراسانس سریعا پیشرونده عصبی، حرکات خودبخودی و عدم تماس با محیط، ضعف اسپاستیک همه اندامها، اپی ستوتونوس و از دست دادن توانایی شنوایی و بینایی، موهای کوتاه و شکننده بخصوص در محل تماس با بستر، موهای در هم پیچیده یا بروس مانند که ممکن است کم رنگ یا سفید باشند، پوست رنگ پریده و ضخیم بویژه در گونه ها، شل بودن پوست و مفاصل، عدم تعادل، اشکالات استخوانها و بافت هم بند، پوکی استخوان منتشر و شکستگی دنده ها، هماتوم ساب دورا و استخوانهای کرمی شکل متعدد در شیارهای جمجمه، پل بینی پهن، چینهای اپی کانتوس، تاخیر رشد فیزیکی، سر کوچک، دیورتیکول مثانه یا حالب، فتق نافی و خونریزی گوارشی می باشد. مرگ بیمار معمولا در ۱۲-۳ ماهگی است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم آدنوزین تری فسفاتاز ناقل مس (غیر کبدی).

نقص بیوشیمی: کمبود مس و در نتیجه تقریبا ۱۳ آنزیم وابسته به آن.

توارث ژنتیکی: وابسته به X مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در ۳۵ هزار تولد زنده در ملبورن استرالیا و یک مورد در هر

۲۵۰ هزار تولد زنده در اروپا.

روش تشخیص:

• سرم: کاهش مس و سرولوپلاسمین.

بیماری‌های متابولیک مادرزادی ----- ۵۰۱

**درمان:** تجویز زیر جلدی هیستیدینات مس از ماه اول زندگی است که بهتر است از دوره داخل رحمی شروع شود. این ماده جذب مس توسط سلولها از پلاسما را افزایش می دهد.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی انتقال مس در آمینوسیت‌های کشت شده و نمونه پرزهای کوریونی.

### ۲-۲- آسرولوپلاسمینمی: Aceroloplasminaemia:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: معمولا طبیعی.

دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: دیابت، آسیب شبکیه، علائم اکستراپیرامیدال، دیستونی، دیزآرتری و دمانس.

نقص بیوشیمی: نقص در ساختن سرولوپلاسمین

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- سرم: مس طبیعی و کاهش شدید سرولوپلاسمین، کاهش آهن.

درمان: ندارد.

پیش آگهی: در دوره بزرگسالی کشنده است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی انتقال مس در آمینوسیت‌های کشت شده و نمونه پرزهای کوریونی.

#### ۴-۲- آکرودرماتیت انتروپاتیگا: Acrodermatitis enteropathica:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: بی اشتها، اختلال رشد، ترمور، درماتیت هیپرکراتوتیک، وزیکول، تاول و بثورات چرکی بویژه حول و حوش دهان، مقعد و نواحی اکستنسور اندامها، موهای ظریف و پراکنده با نبودن موها در برخی نواحی، اجابت مزاج شل و مکرر، افسردگی، تحریک پذیری، اشکالات بینایی، افزایش حساسیت به عفونتها، ضایعات مخاطی و تغییرات خلق.

نقص بیوشیمی: کاهش جذب روی از روده (نقص در ناقل).

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

• سرم: کاهش روی (ممکن است میزان آن طبیعی باشد) و کاهش الکان فسفاتاز.

درمان: مصرف روزانه ۱۵۰-۵۰ میلی گرم روی.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۵-۲- سلنیم: Selenium:

در ساختمان چندین آنزیم شرکت دارد. کمبود آن ممکن است موجب آسیب عضلات اسکلتی یا عضله قلبی شود.

#### ۶-۲- مولیبدنوم: Molybdenum:

کوفاکتور آنزیمهای سولفیت اکسیداز و گزانتین اکسیداز است.

**۲-۷- منگنز: Manganese:**

کوفاکتور آنزیم پرولیداز است. نقص آن تا کنون شناخته نشده است.

**بخش ۳- نقائص عصبی پیشرونده متفرقه:**

**۳-۱- کمبود اولیه ویتامین بی: Primary vitamin E deficiency:**

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: دژنراسانس نخاعی مخچه ای (با علائم عدم تعادل، آسیب اعصاب محیطی متعدد و ضایعه سیستم پیرامیدال)، آسیب شبکیه، فلج حرکات چشمی و عقب ماندگی پیشرونده.

نقص بیوشیمی: نقص در پروتئین ناقل آلفا توکوفرول.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

• پلاسما: کاهش ویتامین بی.

تشخیص افتراقی: کمبود تغذیه ای ویتامین بی، نارسایی لوزالمعده و آبتا لیپوپروتئینمی.

درمان: مصرف میزان بالای ویتامین بی و پایش سطوح پلاسمایی آن.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۲-۳- کمبود تیامین (ویتامین ب ۱): Thiamine (vitamin B1) deficiency:

تیامین جهت ساخته شدن استیل کولین مورد نیاز بوده و کوفاکتور اعمال ترانس کتولاسیون یا دکربوکسیله شدن اوکسواسیدها و آنزیم ترانس کتولاز در راه پنتوز فسفات است. کمبود تیامین در کودکان مبتلا به نقائص متابولیک یا سایر بیماریهای شدید ناشایع نبوده و در کشورهای در حال توسعه یا توسعه نیافته آندمیک می باشد (بیماری بری بری).

#### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی، کودکی و بزرگسالی: خستگی، تمرکز کم، تحریک پذیری، بی اشتها، تهوع، اشکالات عصبی، خشونت صدا، علائم چشمی، عدم تعادل، اختلالات روانی (انسفالوپاتی ورنیکه<sup>۱</sup>) و نارسایی احتقانی قلب.

#### روش تشخیص:

- خون: افزایش لاکتات، گلی اکسیلات.
- مایع مغزی نخاعی: افزایش لاکتات.
- ادرار: افزایش گلی اکسیلات.
- گلبولهای قرمز: کاهش فعالیت آنزیم ترانس کتولاز.
- پاسخ بالینی بدردمان با تیامین.

درمان: مصرف روزانه ۲۰۰۰-۱۰۰ میلی گرم تیامین بطریق خوراکی، داخل عضلانی یا وریدی.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۳-۳- نقص لکوترین C۴ سنتاز: LTC۴ synthase deficiency:

<sup>1</sup> Vernike encephalopathy

لکوتریانها گروهی از واسطه های لیپیدی بسیار فعال بیولوژیک هستند که از طریق مسیر ۵ لیپوآکسیژناز و اغلب از اسید آراشیدونیک ساخته می شوند. این گروه شامل لکوتریانهای سیستئینیل ( $LTC_4$ ،  $LTD_4$  و  $LTE_4$ ) و لکوتریان  $B_4$  هستند. تشکیل لکوتریانها ممکن است تحت تاثیر نقائص چرخه گاما-گلوتامیل قرار بگیرد. متاسفانه بررسی لکوتریانها در مایع مغزی نخاعی و سایر مایعات بدن بطور معمول قابل دسترس نمی باشد.

#### علائم بالینی:

عقب ماندگی پیشرونده روانی حرکتی، کاهش تونوس عضلانی، عدم برقراری تماس چشمی، اختلال رشد و سر کوچک.  
نقص آنزیمی: نقص در آنزیم لکوترین  $C_4$  سنتاز.

#### روش تشخیص:

- مایع مغزی نخاعی: لکوتریان  $C_4$  پائین.
- سلولهای هسته دار: میزان آنزیم لکوتریان  $C_4$  سنتاز کم.
- خون: وضعیت گلوکوتیون طبیعی.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۴-۳- کره آکانتوسیتوز: (Choreoacanthocytosis (neuroacanthocytosis)

#### علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.



دوران شیرخوارگی، کودکی و بزرگسالی: کره، دیستونی، دیزآرتری، حرکات غیر ارادی، دمانس پیشرونده، اپی لپسی، بلع مشکل، آسیب اعصاب محیطی و رفتار خود تخریب.

نقص بیوشیمی: نقص در ژن ویژه بیماری.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب، گاهی اتوزوم غالب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: کراتین کیناز بالا، لیپوپروتئینها طبیعی.
- اسمیر خون محیطی: آکانتوسیتوز.

تشخیص افتراقی: بیماری هانتینگتون، بیماری ویلسون، اختلالات تیک اولیه و

تشخیص های افتراقی آکانتوسیتوز.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۵-۳- سندرم مک لئود: McLeod syndrome:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی، کودکی و بزرگسالی: واکنش کم یا عدم واکنش با انتی سرمهای گوناگون در سیستم گروه خونی Kell، اپی لپسی، اشکال حرکتی، علائم روانی، آسیب اعصاب محیطی با پیشرفت آهسته، گاهی آسیب عضلات اسکلتی یا عضله قلبی با ظهور دیررس.

نقص بیوشیمی: نقص در ژن کد کننده پیش ساز گروه خونی Kell.

توارث ژنتیکی: وابسته به X مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: کراتین کیناز بالا، لیپوپروتئینها طبیعی.
- اسمیر خون محیطی: آکانتوسیتوز.

تشخیص افتراقی: تشخیص های افتراقی آکانتوسیتوز (صفحه ۶۰).

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### Sjogren-Larsson syndrome: ۳-۶- سندرم شیوگرن-لارسون:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی، شیرخوارگی و کودکی: کراتوز ایکتیوز مانند با چینهای بزرگ پوستی و گرفتاری کف دست و پا از زمان تولد، فلج اسپاستیک دو یا همه اندامها، اپی لپسی، عقب ماندگی ذهنی، قد کوتاه و ترس از نور. نقص آنزیم: نقص در آنزیم الکل چربی: نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید اکسیدوردوکتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- ادرار: افزایش لکوترین B<sub>4</sub>.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۷-۳- اتاکسی تلانژکتازی: Ataxia teleangectatica:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.  
دوره کودکی: عدم تعادل مخچه ای پیشرونده از اوایل کودکی، اپراکسی پیشرونده حرکات چشم، کره، آتوز، تلانژکتازی پوست و ملتحمه پلکی، افزایش حساسیت به عفونتهای سینوسی و ریوی، بدخیمیهای لنفورتیکولر و سایر بدخیمیها.  
نقص بیوشیمی: نقص در پروتئینی از گروه فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز که در ترمیم اسید دزاکسی ریو نوکلئیک شرکت می کند.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- سرم: افزایش آلفا فتوپروتئین
- خون: کاهش لنفوسیتها، کاهش ایمونوگلوبین های A، E و G<sub>2</sub>
- بررسی جهش

تشخیص افتراقی: اتاکسی فریدریش، کمبود اولیه ویتامین ای و سندرم مارینسکو شیوگرن.

درمان: تجویز گاما گلوبولین داخل وریدی، تخلیه وضعیتی سیستم تنفسی و عدم استفاده از واکسنهای ویروسی زنده.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

## بخش ۴ - نقائص متفرقه با تظاهر کبدی غالب:

### ۴-۱ - کمبود آلفا یک آنتی تریپسین: Deficiency of $\alpha 1$ antitrypsin:

این پروتئین یکی از مهمترین مهارکننده های پروتئازها (نظیر الاستاز، تریپسین، کموتریپسین، ترومبین و پروتئازهای باکتریها) در پلاسماست و انواع گوناگونی از آن وجود دارد که بوسیله روش ایزوالکتریک متمرکز افتراق داده می شوند.

#### علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی، دوره شیرخوارگی و دوره کودکی: بیشترین تظاهر کبدی بیماری با سندرم هپاتیت نوزادی، بزرگی کبد و افزایش بیلی روبین مستقیم خون یا کلستاز زودرس است. ادرار تیره رنگ بعلت بیلی روبین، خونریزی احتمالی در اثر کمبود ویتامین کا و گاهی کم رنگ شدن رنگ مدفوع که مشابه تصویر آترزی مجاری صفراوی خارج کبدی است نیز دیده می شود. معمولا کلستاز تا ۶ ماهگی برطرف شده و زردی رفع می شود. استفراغ احتمالا جهنده، اختلال رشد، وزن کم و بزرگی طحال در برخی از بیماران روی می دهد. تظاهر دیگر بیماری، علائم گذرای بیماری کبدی با عفونت متناوب یا آپاندیسیت در ۲ سالگی یا پس از آن است که در کودکی که قبلا بدون علامت بوده بروز می کند. گروه دیگری از بیماران در کودکی فقط بزرگی کبد بدون سابقه زردی نوزادی دارند یا بطور اولیه با علائم هپاتیت حاد تظاهر می کنند. در تعداد زیادی از بیماران پس از رفع زردی، تظاهرات بیماری کبدی رجعت نمی کند، اما تعداد کمی به سوی سیروز و مرگ زودرس یا مرگ در دوره کودکی یا نوجوانی می روند. در برخی از بیماران خارش، خونریزی گوارشی، افزایش آمونیاک خون، انسفالوپاتی کبدی، هپاتوم و کارسینوم هپاتوسلولر بروز میکند. آمفییزم در ۹۰٪ بیماران واجد تظاهرات ریوی در سن ۵۵ سالگی و در

سیگاریها در ۲۰-۴۰ سالگی مشاهده می شود و علائم آن شامل تنگی نفس کوششی، سرفه و عفونتهای راجعه ریوی است.

**نقص آنزیم:** نقص در آنزیم آلفا یک آنتی تریپسین.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم غالب.

**میزان بروز:** یک مورد در هر ۱۵۰۰ تولد زنده در سوتد و یک مورد در هر ۶ هزار تولد زنده در امریکا.

**روش تشخیص:**

- سرم: کاهش آلفا یک آنتی تریپسین.
- بررسی آنزیم با روش ایزوالکتریک متمرکز.

**درمان:** علامتی است و شامل اجتناب بیماراز سیگار کشیدن، تجویز کلستیرامین برای خارش و تجویز ویتامین های کا و د می باشد. در بیماری کبدی پیشرفته پیوند کبد لازم است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

## **۲-۴- هموکروماتوز: Hemochromatosis:**

تجمع آهن ممکن است در سلولهای پارانشیمی بدن تحت انواعی از شرایط رخ دهد. هموکروماتوز اولیه اغلب در اثر جهش ژن HFE ایجاد می شود. نوع اتوزوم مغلوب در اثر جهش در ژن گیرنده ترانسفرین دو و نوع غالب در اثر جهش در ژن فریتین رخ می دهد. انواع ثانویه بیماری در کم خونی همولیتیکی که نیاز به تزریق مکرر خون دارد می تواند بروز کند.

**روش تشخیص:**

- سرم: افزایش ترانس آمینازها، فریتین، آهن و اشباع ترانسفرین.
- بیوپسی کبد: افزایش محتوای آهن.

**درمان:** شامل خونگیری وریدی منظم، تجویز دفروکسامین و اجتناب از مصرف ویتامین ث است.

### علائم بالینی:

**هموکروماتوز نوزادی:** در این بیماری آسیب کبدی از قبل از تولد وجود دارد و نارسایی کبدی نوزادی معمولا سریعاً کشنده می باشد. در این نوع بیماری، ذخیره آهن در اعضاء مختلف بجز سیستم رتیکولاندوتلیال رخ میدهد. توارث ژنتیکی آن هتروژن بوده و درمان آن پیوند کبد می باشد.

**هموکروماتوز ارثی:** با بزرگی کبد وطحال، سیروز کبدی، کارسینوم سلول کبدی، اشکالات مفصلی و قلبی، اختلال هیپوفیز (کم کاری گنادها)، دیابت و تیره رنگ شدن پوست تظاهر می کند. تظاهر آن معمولا در ۴۰-۵۰ سالگی و در مردان شایعتر می باشد. نقص بیوشیمی در پروتئین HFE است که تنظیم کننده جذب آهن توسط ترانسفرین است. توارث ژنتیکی آن بصورت اتوزوم مغلوب می باشد.

**هموکروماتوز نوجوانی:** با انباشته شدن شدید آهن در اعضاء بدن، دل درد و آسیب عضله قلبی در دهه اول زندگی بروز می کند. توارث ژنتیکی اتوزوم مغلوب دارد و نقص بیوشیمی آن در هموجوولین<sup>۱</sup> است که تعدیل کننده تجلی هپسیدین است (هپسیدین جذب آهن روده‌ای و آزاد شدن آهن از ماکروفاژها را مهار می کند).

### ۳-۴- سندرم کریگلر نجار (سیستم عصبی مرکزی) و سندرم ژیلبرت:

#### Crigler Najjar syndrome (CNS) & Gilbert syndrome:

### علائم بالینی:

نوع یک سیستم عصبی مرکزی: زردی شدید نوزادی، آسیب مغزی ناشی از بیلی روبین و کرنیکتروس.

<sup>۱</sup> Hemojuvelin

نوع دو سیستم عصبی مرکزی: معمولاً خوش خیم بوده و آسیب مغزی ناشی از بیلی روبین بندرت در آن مشاهده می شود.  
 سندرم ژیلبرت: بیماری خوش خیم با بروز زردی متناوب که برای اولین بار در دوره نوجوانی مشاهده می شود.  
 نقص آنزیم: نقص در آنزیم بیلی روبین اوریدیل دی فسفات گلوکورونیل ترانسفراز.  
 توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.  
 میزان بروز: سندرم ژیلبرت ۸٪ در جمعیت شایع است.  
 روش تشخیص:

- سرم: افزایش بیلی روبین غیر مستقیم، آزمونهای عملکرد کبدی طبیعی و عدم همولیز.

درمان: شامل فتوتراپی، پلاسمافرز و پیوند کبد در نوع یک سیستم عصبی مرکزی است. در نوع دو سیستم عصبی مرکزی و سندرم ژیلبرت، تجویز فنوباریتال لازم است که سطح بیلی روبین را کاهش می دهد.  
 آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۴-۴- کلستاز داخل کبدی پیشرونده فAMILIAL یا بیماری بیلر:

#### Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) / Byler disease

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی، شیرخوارگی و کودکی: زردی، خارش، بزرگی کبد و طحال، عقب ماندگی رشد و سیروز پیشرونده.

نقص پروتئین: نقص در پروتئینهای مختلف مسئول انتقال در سیستم کبدی صفراوی.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

• سرم: افزایش بیلی روبین مستقیم و غیر مستقیم (بیشترین جزء آن مستقیم است)، ترانس آمینازهای کبدی و الکالن فسفاتاز بالا و گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز معمولاً طبیعی.

درمان: پیوند کبد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

#### ۵-۴- سندرم دویین جانسون: Dubin-Johnson syndrome:

علائم بالینی:

دوره نوجوانی: معمولاً با زردی خفیف و گاهی بزرگی کبد و طحال تظاهر می کند.

نقص پروتئین: نقص در ناقل آنیون آلی و چند منظوره کانالیکولی.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

• سرم: افزایش بیلی روبین مستقیم و غیر مستقیم (بیشترین جزء آن مستقیم است)، آزمونهای عملکرد کبدی معمولاً طبیعی.

• بیوپسی کبد: رسوب رنگدانه مشابه ملانین در سلولهای کبدی که از سایر جهات طبیعی هستند.

درمان: نیاز نیست.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.



**۴-۶- سندرم روتور: Rotor syndrome:**

علائم بالینی:

دوره نوجوانی: معمولا با زردی خفیف و گاهی بزرگی کبد و طحال تظاهر می کند.  
نقص پروتئین: نقائص مختلف در ناقل آنیون آلی.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- سرم: افزایش بیلی روبین مستقیم و غیر مستقیم (بیشترین جزء آن مستقیم است)، آزمونهای عملکرد کبدی معمولا طبیعی.
- بیوپسی کبد: طبیعی.

درمان: نیاز نیست.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

**۴-۷- سندرم آلاژیل: Alagille syndrome:**

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: ظاهر مشخص در صورت، ناهنجاریهای چشمی، عروقی، مهره ای و نقائص مادرزادی قلب، اختلال رشد، سوءجذب و بیماری کلیوی.

نقص بیوشیمی: اختلال در یکی از راههای علامت دهی<sup>۱</sup> (Notch pathway).

توارث ژنتیکی: اتوزوم غالب.

<sup>۱</sup> Signalling pathway

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- سرم: افزایش بیلی روبین مستقیم.
- بیوپسی کبد: هیپوپلازی مجاری صفراوی.

درمان: در بیماری شدید کبدی، پیوند کبد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### بخش ۵ - سایر نقائص متابولیک:

#### ۱-۵- تری متیل آمینوری (سندرم بوی ماهی):

**Trimethylaminuria ( TMA-uria, fish odor syndrome):**

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: بوی نامطبوع بدن مشابه بوی ماهی در اثر تری متیل آمین آزاد که قابل تبخیر است (با رژیم غذایی پر کولین، درمان با کارنیتین و غیره افزایش می یابد).

نقص پروتئین: احتمالاً نقص در شکسته شدن آمینهای بیوژنیک و داروهای معین، برخی واکنشهای آدرنرژیک.

نقص آنزیم: نقص در ایزوفرم ۳ منواکسیژناز حاوی فلاوین.

توارث ژنتیکی: اتوزوم غالب.

میزان بروز: نامعلوم.

**روش تشخیص:**

- ادرار: افزایش تری متیل آمین آزاد.
- نسبت تری متیل آمین اکسیده به آزاد: کاهش (مقدار طبیعی آن بیشتر از ۹۰٪ است).

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

**۲-۵- دی متیل گلیسینوری: Dimethylglycinuria:**

**علائم بالینی:**

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: بوی نامطبوع بدن مشابه بیماری تری متیل

آمینوری و خستگی مزمن.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم دی متیل گلیسین دهیدروژناز.

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: نامعلوم.

**روش تشخیص:**

- سرم: افزایش کراتین کیناز.
- اسپکتروسکوپی ادرار با رزونانس مناطیسی هسته ای: افزایش دی متیل گلیسین.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۳-۵- بیماری ذخیره گلوتامیل ریبوز ۵ فسفات:

#### Glutamyl ribose ۵ phosphate storage disease:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوره کودکی: از حدود ۲ سالگی به بعد با پس رفت توانایی تکلم، سر کوچک، تاخیر تکامل، یافته های کمی خشن صورت، آتروفی عصب بینایی، کاهش تونوس عضلانی، لاغری عضله، تشنجات مکرر، نیستگموس، پروتئینوری و کاهش آلبومین خون، نارسایی کلیه و کاهش رفلکسهای تاندونی تظاهر می کند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم آدنوزین دی فسفات ریبوزیل پروتئین لیاز.

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: نامعلوم.

روش تشخیص:

- بیوپسی کلیه: تجمع گلوتامیل ریبوز ۵ فسفات.
- اتوپسی مغز: تجمع گلوتامیل ریبوز ۵ فسفات در سلولهای مغزی.

درمان: ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۴-۵- سندرم سنجاد-ساکاتی: Sanjad-Sakati syndrome:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: وزن کم در زمان تولد، تشنج ناشی از کلسیم پائین خون، یافته های مشخص صورت نظیر چشمهای گود رفته، مژه های

بلند، لبهای باریک، فیلتروم بلند و فک تحتانی کوچک، پل بینی فرورفته و بینی نوک دار، تاخیر تکامل، اختلال شدید رشد قد و وزن پس از تولد، خطاهای انکساری بینایی، کم کاری گنادها، آلت تناسلی کوچک و عدم نزول بیضه در پسرها، کم کاری پاراتیروئید و شیوع عفونتها.

نقص در سیستم عصبی مرکزی: اختلال رشد هیپوتالاموس.

نقص پروتئین: نقص در چاپرون ویژه توبولین.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- سرم: کلسیم و پاراتورمون پائین، هورمون رشد احتمالا طبیعی.
- بررسی جهش.

درمان: تجویز کلسیم، ویتامین D و تجویز هورمون رشد انسانی ۰.۰۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار شش بار در هفته.  
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

### ۵-۵- سندرم ال اکیل - سویری: Al Aqeel-Sewairi syndrome:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: شامل تورم دردناک پیشرونده مفاصل بین انگشتی دستها و پاها، اشکال در راه رفتن، کاهش محدوده حرکتی و تغییر شکل دستها و پاها و سایر مفاصل، حساسیت مچ دست، تورم دوکی شکل و حساسیت انگشتان، کانتراکتور مفاصل بین انگشتی، بیرون زدن کره چشم، بینی پهن با پل بینی باریک، فاصله زیاد بین چشمها، پر مویی احتمالی، هوش طبیعی یا عقب ماندگی خفیف ذهنی، پوکی

شدید استخوان، آسیب احتمالی اعصاب محیطی و توده های زیرجلدی بزرگ و دردناک در دستها و پاها که بتدریج اندازه شان افزایش می یابد می باشند.

**نقص در سیستم عصبی مرکزی:** اختلال رشد هیپوتالاموس.

**نقص بیوشیمی:** جهش در ژن ویژه.

**توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب یا غالب.

**میزان بروز:** نادر.

**روش تشخیص:**

• بررسی جهش.

**درمان:** تجویز روزانه پردنیزولون ۱۰-۵ میلی گرم و متوترکسات هفته ای ۵ میلی گرم موجب بهبود درد مفصلی، توده ها و کنتراکتورها می شود. انفوزیون پامیدرونات ۲ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بیمار دو بار در ماه جهت درمان استئوپنی لازم است.

**آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

## منابع:

- ۱- Blau Nenad, Duran Marinus, Blaskovics Milan E & Gibson K M. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic disease. ۲<sup>nd</sup> edition. Springer. Germany. ۲۰۰۲
- ۲- Nyhan W L, Barshap B A & Ozand P T. Atlas of metabolic diseases. ۲<sup>nd</sup> edition. Hodder Arnold publication, London. ۲۰۰۶.
- ۳- Blau Nenad, Hoffmann Georg F, Leonard James & Clarke Joe T.R. Physician's guide to the treatment and follow up of metabolic diseases. Springer. Germany. ۲۰۰۶.
- ۴- Scriver Charles R, Beaudet Arthur L, Sly William S, Valle David & et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. ۸<sup>th</sup> edition. ۱-۴ volume. McGraw-Hill. New York. ۲۰۰۱.
- ۵- Mahan L, Kathleen & Arlin Marian. Krause's Food, Nutrition and diet therapy. ۱۲<sup>th</sup> edition. W. B . Saunders. Philadelphia. ۲۰۰۷.
- ۶- Burtis Carl A & Ashwood Edward R. Tietz fundamentals of clinical chemistry. ۵<sup>th</sup> edition. W. B . Saunders. Philadelphia. ۲۰۰۷.
- ۷- Fernanders John, Sandubrag & Berghe George vanden. Inborn metabolic disease, diagnosis and treatment. ۴<sup>th</sup> edition. Springer. Germany. ۲۰۰۶.
- ۸- Zschocke Johannes & Hoffmann Georg F. Manual of metabolic pediatrics. ۲<sup>nd</sup> edition. Schattauer publication. Germany. ۲۰۰۴.
- ۹- Hommes Frits A. Techniques in diagnostic human biochemical Genetics. A lab manual. Wiley-liss Inc. Newyork. ۱۹۹۱.
- ۱۰- The Regents of the University of California. Inborn Errors of Metabolism Intensive Care Nursery House Staff Manual. UCSF Children's hospital. ۲۰۰۴
- ۱۱- Ward JC. Inborn errors of metabolism of acute onset in infancy. Pediatr Rev ۱۱:۲۰۵-۲۱۶, ۱۹۹۰.

**Index****A**

Abetalipoproteinemia

۴۴۷

Acanthocytosis ۶۰

Acatalasemia ۴۰۰

Acetoacetyl-CoA

lyase ۱۶۴

Acetylgalactosamine-

۴-sulphatase ۳۴۳

Acetylgalactosaminid

ase ۳۵۱

Acetylglucosamyl

Phosphotransferase

۳۷۴

Acid lipase ۳۷۹

Acid maltase ۳۱۱

Acid-base status ۳

Acidosis ۲۴

Acerloplasminemia

۵۰۱

Acrodermatitis

Enteropathica ۵۰۲

Acylcarnitines ۷۱

Acyl-CoA

dehydrogenase

Long-chain

hydroxyl- ۲۸۰

Medium-chain ۲۷۸

Short-chain ۲۸۲

Short-chain

hydroxyl- ۲۸۴

Very long-chain ۲۷۹

Adenine

phosphoribosyl-

Transferase ۴۶۲

Adenosine deaminase

۴۵۶

Adenosylcobalamin

۲۱۰

Adenylosuccinase ۴۵۵

Adrenoleukodystroph

y

Neonatal ۳۹۴

X-linked ۴۰۰

Al aqeel- Sewairi

syndrome ۵۱۸

Alagille Syndrome

۵۱۴

Alanine ۱۳

Albinism ۱۹۱

Aldolase B ۱۲۷

Alkaptonuria ۱۸۸

Allopurinol test ۱۰۰

Alpers syndrome ۲۶۵

Alpha-۱-antitrypsin

۵۰۹

ALTE ۲۰

Amino acids

Analysis ۶۶

Metabolism ۱۱۳

Transport disorders

۲۲۳

Aminoadipic aciduria

۱۹۶

Ammonia ۱۶

Amylo-۱,۴→۱,۶-

Transglucosylase ۳۱۳

Amylo-۱,۶-

glucosidase ۳۱۲

Andersen disease ۳۱۳

Anderson disease ۴۴۸

Angiokeratoma ۳۴۶

Antitrypsin, α۱- ۵۰۹

Antley-Bixler

syndrome ۴۱۱

ApoB ۴۳۱

ApoCII ۴۳۱

ApoE variants ۴۳۸

Apolipoprotein A۱ ۴۴۶

Arabinosuria ۳۲۲

Arginase ۱۳۲

Argininemia ۱۳۲

Arginin:glycine

Amidotransferase

۲۹۲

Argininosuccinate

Lyase ۱۳۱

Synthase ۱۳۰

Argininosuccinic

aciduria ۱۳۱

Arylsulphatase A ۳۶۱

Arylsulphatase B ۳۴۳

Aspartoacylase ۱۶۷

Aspartylglucosaminur

ia ۳۵۰

Ataxia

teleangiectatica ۵۰۸

ATP synthase ۱۵۹



<b>B</b>	Carbohydrate	Elevated ۴۳۳
Barth syndrome ۶۶, ۱۵۷	metabolism ۲۹۸	Chondrodysplasia punctata ۴۱۳
Basic laboratory tests ۳	Carboxylase deficiency, Multiple ۱۷۴	Differential diagnosis ۳۹۸
Beckwith-Wiedemann Syndrome ۳۲۴	Cardiomyopathy ۳۹	Rhizomelic form ۳۹۷
Benzoate, Na ۲۱	Carnitine Analysis ۷۱	X-linked dominant ۳۹۸
Beta-oxidation Mitochondrial ۲۶۸	Deficiency, primary ۲۷۳	Chondroitin sulfate ۳۳۳
Peroxisomal ۳۹۱	Palmitoyltransferase ۲۷۶	Choreoacanthocytosis ۵۰۵
BH۴ see	Translocase ۲۷۴	Chylomicronemia ۴۲۹
Tetrahydrobiopterine	Transporter ۲۷۳	Chylomicrones ۴۳۹
Bile acids Analysis ۷۳	Uptake deficiency ۲۷۳	Cirrhosis ۴۹
Biosynthesis ۴۱۶	Carnosinemia ۲۳۴	Citrullinemia ۱۲۹
Peroxisomal disorders ۳۸۹	Carsinosinase ۲۳۴	Type II ۱۳۵
Biogenic amines ۱۴۴	Cbl defects ۲۰۷	CLN ۳۸۵
Analysis ۷۷	CDG ۴۱۹	Cobalamine ۲۰۷
Biotin metabolism ۱۷۴	Analysis ۷۵	Malabsorption ۲۰۷
Biotinidase ۱۷۷	Type Ia ۴۲۳	COG complex ۴۲۶
Branched-chain AA ۱۳۷	Ceramidase ۳۷۱	Congenital lactic acidemia ۲۵۳
Maple syrup urine dis ۱۳۷	Ceramid- Trihexosidase ۳۶۸	Conjunctival biopsy ۸۰
Metabolism ۱۳۷	Cerebrotendinous Xanthomatosis ۴۱۷	Conradi-Hunermann ۴۱۳
Organic aciduria ۱۴۱	Ceroid lipofuscinoses ۳۸۵	Copper ATPase ۴۹۸
Brand reaction ۶۵	Cherry-red spot ۳۵۳	Cori disease ۳۱۲
Byler disease ۵۱۲	CHILD syndrome ۴۱۲	Costeff syndrome ۱۵۸
<b>C</b>	Chitoriosidase ۳۳۱	CPEO ۲۶۷
Canavan disease ۱۶۷	Cholestasis ۴۵	Creatine ۲۹۰
Carbamylphosphate Synthase ۱۲۷	Cholestrol Decreased ۴۴۷	Transporter ۲۹۳

Crigler Najjar syndrome ۵۱۱	Dolicholphosphate-mannose synthase ۴۲۶	Disorders ۲۶۹
CSF-analyses ۸۱	Dopamine $\beta$ -hydroxylase ۴۷۹	Metabolism ۲۶۸
Cysthationine Beta-synthase ۲۰۱	Dopamine deficiency ۴۷۳	Ferrochelataze ۴۹۵
Gamma-lyase ۲۰۱	Dopa-responsive ۴۷۳	Fibroblasts ۸۰
Cystathioninuria ۲۰۱	Dystonia	Fish odor syndrome ۱۵
Cysteinylglycinase ۲۳۳	Dubin-Johnson syndrome ۵۱۳	Fish-eye disease ۴۴۵
Cystinosis ۳۸۰	Dysbetalipoproteinemia ۴۳۸	Floppy infant ۳۷
Cystinuria ۲۲۵	Dysmorphy ۴۱	Fetal hydrops ۵۶
<b>D</b>		Folic acid cycle ۲۱۳
Dehydrocholesterol ۴۱۳	<b>E</b>	Folinic acid responsive Seizures ۴۸۶
Dehydrogenase deficiency, multiple ۲۸۵	E $\alpha$ deficiency ۲۵۴	Forbes disease ۳۱۲
Dermatan sulphate ۳۳۳	Encephalopathy, epileptic ۳۵	Forearm ischemia test ۱۰۱
Desmosterol reductase ۴۱۰	Enzyme studies ۸۰	Formiminotransferase ۲۱۵
Desmosterolosis ۴۱۰	ETF ۲۸۵	Fructokinase ۲۹۸
Dihydroliipoamide DH ۲۵۴	ETF-QO ۲۸۵	Fructose ۱,۶-Bisphosphatase ۳۰۶
Dihydropteridine Reductase ۴۷۵	Ethylmalonic Aciduria ۲۸۵	Intolerance ۳۰۰
Dihydropyrimidinase ۴۶۶	Encephalopathy ۱۷۲	Metabolism ۲۹۷
Dihydropyrimidine DH ۴۶۵	Exercise tolerance ۳۸	Fructosuria,essential ۲۹۹
Dimethylglycinuria ۵۱۶	<b>F</b>	Fucosidosis ۳۴۶
Dipeptidase, Cysteinylglycine ۲۳۳	Fabry disease ۳۶۷	Fumarase ۲۵۷
	Fanconi-Bickel disease ۳۱۶	Fumaric aciduria ۲۵۷
	Farber disease ۳۷۰	Fumarylacetoacetate ۱۸۶
	Fasting test ۹۰	Function tests ۸۵
	Fatty acid analysis	
	Free ۷۳	
	Very long-chain ۷۴	
	Fatty acid	

<b>G</b>	GDP-fucose	Glutathione
GABA	transporter ۴۲۶	Analysis ۷۴
Analysis ۶۸	Gilbert syndrome ۵۱۱	Synthetase ۲۲۹
Metabolim ۴۸۱	Glucagon test ۹۵	Glycerokinase ۳۱۹
Transaminase ۴۸۲	Glucocerebrosidase	Glycerol
Galactocerebrosidase	۳۶۳	Intolerance ۳۱۹
۳۷۰	Glucokinase ۳۲۵	Metabolism ۳۱۹
Galactokinase ۳۰۲	Gluconeogenesis	Glycine ۲۱۸
Galactosemia ۳۰۱	Disorders ۳۰۳	Cleavage system ۲۱۹
Galactose	Glucose	Receptor ۴۸۸
Analysis ۷۳	Blood concentration	Glycogen
Metabolism ۲۹۷	۳	Metabolism ۲۹۷
Neonatal screening	Challenge ۸۸	Storage disease ۳۰۷
۱۰۵	Metabolism ۲۹۷	Synthase ۳۰۸
Galactose-۱-	Transport ۳۱۷	Glycogenesis type .
phosphate	Transporter ۱ ۳۱۷	۳۰۸
Uridyltransferase	Transporter ۲ ۳۱۸	Glucosaminoglycans
۳۰۱	Glucose-۶-phosphatase	۷۳,۳۳۳
Galactosialidosis ۳۵۹	۳۰۹	Glycosidase ۳۱۰
Galactosidase	Glucose-galactose	Glycosylation studies
Alpha-A- ۳۶۸	Malabsorption ۳۱۸	۷۵
Alpha-B- ۳۴۲	Glucosidase ۳۱۱	Greenberg dysplasia
Beta- ۳۶۵	Glucosuria, renal ۳۱۸	۴۱۱
Galactosyltransferase	Glucosyltransferase	GTP cyclohydrolase
۴۲۶	۴۲۶	۴۷۵
GALT ۳۰۱	Glucuronidase ۳۴۴	Guanidinoacetate
Gammaglutamyl	GLUT ۳۱۷	Methyltransferase
Cycle ۲۲۸	Glutamate DH ۳۲۵	۲۹۱
Transpeptidase ۲۳۱	Glutamyl ribose ۵	Gunther disease ۴۹۴
Gammaglutamylcysteine	Phosphate ۵۱۷	Gyrate atrophy ۲۱۶
ne	Glutaric aciduria	<b>H</b>
Synthetase ۲۳۱	Type I ۱۶۲	Hemochromatosis ۵۱۰
Ganglisisidosis ۳۵۳	Type II ۲۸۵	Hartnup disease ۲۲۶
Gaucher disease ۳۶۲	Glutaryl CoA DH ۱۶۳	Hawkinsinuria ۱۹۰

HDL ۴۴۶	L-form ۱۶۹	Hyperinsulinism ۳۲۲
Elevated ۴۴۶	۳-Hydroxybutyrate	Focal ۳۲۶
Heparan sulfate ۳۳۳	Análisis ۷۳	Hyperlucine-
Hepatic lipase ۴۳۹	۳-Hydroxyisobutyric	isolucine-
Hepatomegaly ۴۴	Aciduria ۱۶۰	1۴۱
+Hypoglycemia ۴۷	۳-Hydroxy isobutyryl-	Hyperlipidemia ۴۳۸
+Splenomegaly ۴۸	CoA deacylase	Hyperlipoproteinemia
Hers disease ۳۱۵	۱۴۱	Familial combined
Hexosaminidase ۳۵۷	۴-Hydroxybutyric	۴۳۸
HHH síndrome ۱۳۳	Aciduria ۱۷۱	Hyperlysinemia ۱۹۴
Histidase ۲۱۴	Hydroxykynureninuri	Hyperoxaluria type I
Histidinemia ۲۱۴	a ۱۹۵	۴۰۰
Histidinuria ۲۲۷	Hydroxylysineuria ۱۹۷	Hyperprolinemia ۲۱۷
HMG-CoA	Hydroxysterol, ۳β	Hyperglyceridemia
Lyase ۲۸۷	see sterol	۴۳۹
Synthase ۲۸۸	Hyperammonemia	Hyperuricemic
Holocarboxylase	۱۶,۱۱۹	Nephropathy ۴۵۹
Synthetase ۱۷۵	Emergency therapy	Hypervalinemia ۱۴۱
Homocarnosinosis ۲۳۵	۲۰	Hypobetaliipoproteine
Homocysteine	Long-term therapy	mia
Análisis ۶۵	۱۱۵	۴۴۸
Metabolism ۲۰۰	Maintenance	Hypoglycemia ۱۲
Mild elevation ۲۰۳	therapy ۲۳	Hypoprolinemia ۲۱۷
Homocystinuria ۲۰۰	Hypercholesterolemia	Hypotonia, muscular
Homogentisate	۴۳۳	۳۷
Dioxygenase ۱۸۹	ApoB-۱۰۰ deficiency	Hypoxanthine:guanin
Hunter disease ۳۳۷	۴۳۶	e phosphoribosyl-
Hurler disease ۳۳۳	Familial ۴۳۳	Transferase ۴۶۱
Hyaluronidase ۳۴۵	Polygenic ۴۳۷	<b>I</b>
Hydrops ۵۶	Secondary ۴۳۷	I-cell disease ۳۷۳
۲-Hydroxyglutaric	Hyperekplexia ۴۸۸	IDL ۴۳۱
Aciduroia D-form	Hyperglycinemia ۲۲۰	Iduronate-۲-
۱۶۸	Hyper-IgD syndrome	sulphatase ۳۳۸
	۴۰۸	Iduronidase ۳۳۵
		Imerslund-Grasbeck

Syndrome ۲۰۷	Lamin B receptor ۴۱۱	Jaundice ۴۶
Infant death, sudden ۵۳	L-amino acid Decarboxylate ۴۷۸	Neonatal ۴۶
Insulin ۳۲۲	Lanosterolosis ۴۱۱	Liver phosphorylase ۳۱۵
Intrinsic factor ۲۰۷	Lathosterolosis ۴۱۴	Kinase ۳۱۵
Isobutyric aciduria ۱۶۰	LCAD ۲۸۰	LCT۴ synthase ۵۰۵
Isobutyryl-CoA DH ۱۶۰	LCHAD ۲۸۰	Lysine ۱۹۳
Isovaleric aciduria ۱۶۰	LDL ۴۳۱	Lysinuric protein Intolerance ۱۳۶, ۲۲۳
Isovaleryl-CoA DH ۱۵۲	Receptor ۴۳۴	Lysosomal disorders ۳۲۸
<b>J</b>	Lecithine:cholesterol Acyltransferase ۴۴۵	Diff.diagnosis ۳۳۰
Jaundice	Leigh síndrome ۲۵۷	Lipid storage ۳۵۲
Infantile ۴۸	Lesch-Nyhan síndrome ۴۶۰	Transport ۳۸۰
Neonatal ۴۶	Leukocytes (enzyme studies) ۸۰	Lysosomal studies ۷۵
<b>K</b>	Leukotrienes ۵۰۵	<b>M</b>
Kearns-Sayre syndrome ۲۶۲	LHON ۲۶۷	Malonic aciduria ۱۷۳
Keratan sulphate ۳۳۳	Lipid storage disorders ۳۷۷	Manganese ۵۰۳
Keto see oxo ketones	Lipogranulomatosis ۳۷۰	Mannosidosis Alpha- ۳۴۷
۳-OH-Butyrate Analysis ۷۳	Lipoprotein (a) ۴۲۹	Beta- ۳۴۹
Ketogenesis ۲۶۸	Lipoprotein lipase ۴۴۱	Mannosyltransferase ۴۲۶
Ketolysis ۲۸۹	Lipoprotein metabolism ۴۲۹	$\alpha$ ۱,۳ ۴۲۶
Metabolism ۲۶۸	Liver biopsy ۸۱	$\alpha$ ۱,۶ ۴۲۶
Ketosis ۲۹	Liver disease ۴۴	$\beta$ ۱,۴ ۴۲۶
Krabbe disease ۳۶۸	Cholestasis ۴۵	Maple syrup urine disease ۱۳۷
<b>L</b>	Chronic hepatitis ۴۹	Maroteaux-Lamy disease ۳۴۲
Lactate ۲۴, ۲۳۹	Cirrhosis ۴۹	MCAD ۲۷۸
Lactic acidosis ۲۵۰	Hepatomegaly ۴۴	McArdle disease ۳۱۴
	Infants ۴۸	

McLeod syndrome ۵۰۶	Mutase ۱۴۹	Myoadenylate deaminase ۴۵۵
MELAS ۲۵۸	Mevalonate kinase ۴۰۹	N
Menkes disease ۴۹۹	Mevalonic aciduria ۴۰۸	N-
MERRF ۲۶۰	Mitochondrial disorder ۲۳۹	Acetylglucosaminyl Transferase ۳۷۵
Metabolic crisis ۶ Triggers ۷	MNGIE ۲۶۷	N-Acetylglutamate Synthase ۱۳۵
Metabolic Profiling ۸۶	Molybdenum cofactor ۲۰۵	NARP ۲۶۱
Metachromatic Leukodystrophy ۳۶۰	Monoamine oxidase ۴۸۰	Natowicz disease ۳۴۵
Methionine ۱۹۸ Synthase ۲۰۶	Morquio disease ۳۴۱	Neonatal screening ۱۰۷
Methyl group transfer ۱۹۸	MSUD ۱۳۷	Nesidioblastosis ۳۲۳
Methyl-acyl-CoA Racemase ۳۹۹	MtDNA depletion ۲۶۶	Neuraminic acid ۷۵
Methylcobalamine ۲۰۶	MTHFR ۲۰۲	Neuraminidase ۳۵۲
Methylcrotonyl-CoA Carboxylase ۱۵۴	MTP ۲۸۰	Neuroacanthocytosis ۵۰۵
Methylcrotonylglycinu ria ۱۵۴	Mucolipidin I ۳۷۶	Neuronal ceroid Lpofuscinosis ۳۸۵
Methylene-FH۴ Reductase ۲۰۲	Mucopolysaccharides ۷۵	Neurotransmitter Análysis ۷۷
Methylglutaconic Aciduria ۱۵۵	Mucopolysaccharidos es ۳۳۲	Disorders ۴۶۹
Methylglutaconic- CoA Hydratase ۱۵۶	Multiple Carboxylase defi. ۱۷۴	Niemann-Pick disease Type A,B ۳۶۵
Methyl-hydroxy-CoA DH ۱۶۶	Dehydrogenase defi. ۲۸۵	Type C,D ۳۷۷
Methylmalonic aciduria ۱۵۱	Sulphatase defi. ۳۷۲	Nitroprusside test ۶۵
Methylmalonyl-CoA	Muscle AMP deaminase ۴۵۵	Norepinephrine Deficiency ۴۷۳
	Phosphofructokinase ۳۱۴	Nucleoside Phosphorylase ۴۵۸
	Phosphorylase ۳۱۴	Nucleotide depletion Syndrome ۴۶۸
	Muscle biopsy ۸۱	Nucleotidase Hyperactivity ۴۶۸

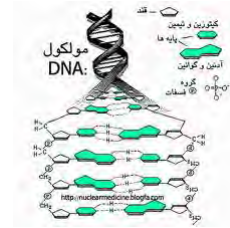
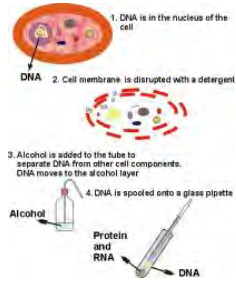
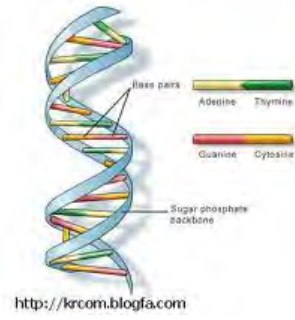
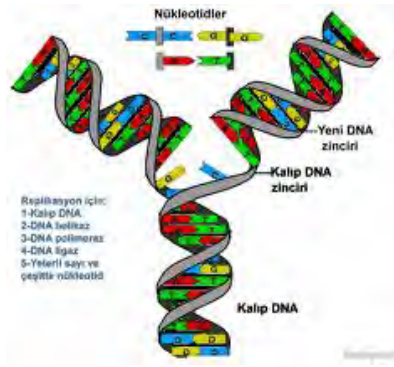
<b>O</b>	Pentosuria ۳۲۲	Phosphoserine
Odor ۵۸	Peptidase	Phosphatase ۲۱۹
Oligosaccharides ۷۵	Pepstatin insensitive	Phytanic acid ۳۱۲
Oligosaccharidoses	۲۳۴	Phytosterolemia ۴۳۷
۳۴۵	Peptidase B ۲۳۴	PKU ۱۸۱
Organic acids ۶۹	Peptide metabolism	Plasmalogens ۷۶, ۳۹۱
Organic aciduria ۱۴۱	۲۳۴	Pompe disease ۳۱۰
Cerebral ۱۶۱	Perchloric acid	Phorphobilinogen
Ornithine ۲۱۵	Extraction ۷۹	Deaminase ۴۹۲
Aminotransferase	Peroxisomal disorders	Porphyrias ۴۹۱
۲۱۶	۳۹۴	Porphyryn analysis ۷۷
Transcarbamylyase	Phenylacetate, Na- ۲۱	Post-mortem
۱۲۶	Phenylalanine	Investigations ۵۴
Orotic acid, analysis	Challenge ۹۸	Pristanic acid ۳۱۲
۷۶	Hydrolase ۱۸۱	Profiling, Metabolic
Orotic aciduria ۴۶۳	Metabolism ۱۷۹	۸۶
Oxoacid	Neonatal screening	Progressive familial
dehydrogenase ۱۷۰	۱۰۹	Intrahepatic
Oxoglutarate DH ۲۵۶	Phenylbutyrate, Na-	cholestasis ۵۱۲
Oxoprolinase ۲۳۲	۲۱	Prolidase ۲۳۴
Oxoprolinuria ۲۳۳	Phenylketonuria ۱۸۰	Proline
Oxosterol ۵	Atypical ۴۷۳	Oxidase ۲۱۷
$\beta$ -reductase ۴۱۶	Maternal ۱۸۳	Propionic aciduria ۱۴۵
Oxothiolase ۲۸۹	Phosphatidylinositol-۳	Propionyl-CoA
Oxysterol ۷ $\alpha$ -	Kinase ۵۰۸	Carboxylase ۱۴۶
Hydroxylase ۴۱۶	Phosphoenolpyrovate	Protein glycosylation
<b>P</b>	Carboxykinase ۳۰۵	۴۱۹
Palmitoyl-protein	Phosphoglycerate DH	Protein requirements
Thioesterase ۳۸۷	۲۲۰	۱۱۶
Pearson sındrome ۱۵۸	Phosphomannomutase	Protoporphyrin ۴۹۵
Pelger-Huet anomaly	۴۲۶	Pseudos-Hurler
۴۱۱	Phosphomannose	Dystrophy ۳۷۵
Pentose metabolism	Isomerase ۴۲۶	Pterine carbinolamine
۳۲۰	Phosphoribosyl-	Dehydratase ۴۷۵
	PP synthatase ۴۵۴	Pterins analysis ۷۷

Purines	Reducing substances	Sialinic acid storage
Analysis ۷۸	۶۴	۳۸۳
Disorders ۴۵۳	Refsum disease ۳۹۸	SIDS ۵۳
Metabolism ۴۴۹	Infantile ۳۹۸	Simple urine tests ۶۴
Pyridoxal phosphate-	Respiratory chain ۲۴۰	Sitosterolemia ۴۳۷
Responsive seizures	Retardation,	Skin biopsy ۸۰
۴۸۵	psychomotor ۳۳	Sly disease ۳۴۴
Pyridoxamine ۵`	Reye-syndrome ۵۱	Sjogren-Larsson syn
Phosphate oxidase	Ribose ۵-P isomerase	۵۰۷
۴۸۵	۳۲۱	Smith-Lemli-Opitz
Pyridoxine	Rotor syndrome ۵۱۴	Syndrome ۴۱۴
Metabolism ۴۸۳		Sphingolipidoses ۳۵۳
-responsive seizures	<b>S</b>	Sphingomyelinase ۳۶۶
۴۸۴	Salla disease ۳۸۳	SSADH deficiency
Pyrimidine ۵`	Sandhoff disease ۳۵۷	۴۸۱
Nucleotidase ۴۶۴	Sanfillipo disease ۳۳۹	Sterol
Pyrimidines	Sanjad-Sakati syn ۵۱۷	Delta۱۴ reductase
Analysis ۷۸	Sarcosinemia ۲۲۲	۴۱۲
Disorders ۴۶۳	SCAD ۲۸۲	Delta۲۴ reductase
Metabolism ۴۴۹	SCHAD ۲۸۴	۴۱۷
Pyrroline carboxylase	Scheie disease ۳۳۶	Delta۵ desaturase
Dehydrogenase	Schindler disease ۳۵۰	۴۱۰
۲۱۸	SCOT ۲۸۹	Delta۷ reductase ۴۱۴
Synthase ۲۱۷	Segawa disease ۴۷۳	Delta۷ Deta۸
Pyruvate	Selenium ۵۰۲	isomerase ۴۱۳
Analysis ۷۸	Sengers syndrome ۲۶۶	۱۴ $\alpha$ -demethylase
Carboxylase ۳۰۴	Sepiapterine reductase	۴۱۱
Dehydrogenase ۲۵۴	۴۷۵	۲۷-Hydroxylase ۴۱۷
Metabolism ۲۳۷	Serine ۲۱۸	۴-demethylase ۴۱۲
Pyrovoyl-tetrahydro	Serotonin	Analysis ۷۹
pterine synthase	Analysis ۷۹	Biosynthesis ۴۰۵
۴۷۵	Deficiency ۴۷۳	Succinic
<b>R</b>	SGLT ۳۱۸	semialdehyde
R-binder ۲۰۷	Sialidosis ۳۵۱	DH ۱۷۱



۵۳۰----- نام نقائص متابولیک، مواد بیوشیمیایی و سایر موضوعات مهم بر حسب حروف الفبای لاتین فهرست

Succinyl-CoA:۳-oxoacid-CoA transferase ۲۸۹	Disorders ۲۵۶ Trifunctional protein ۲۸۰	Decarboxylase ۴۹۳
Sudden infant death ۵۳	Triglycerides Decreased ۴۴۷ Elevated ۴۳۹	Vitamin B <sub>1</sub> (Thiamine) ۵۰۴ B <sub>12</sub> (cobalamine) ۲۰۷
Sulphatase deficiency Multiple ۳۷۲	Transfer protein ۴۴۷	B <sub>6</sub> (pyridoxine) ۴۸۳
Sulphatidase ۳۶۱	Trimethylamine analysis ۷۹	B <sub>6</sub> -dependent seizures ۴۸۴
Sulphite oxidase ۲۰۴	Trimethylaminuria ۵۱۵	E (tocopherol) ۵۰۳
Sulphite test ۶۵	Tryptophan ۱۹۴	VLCAD ۲۷۹
Sulphor AA ۱۹۸	۲,۳-Dioxygenase ۱۹۴	VLCFA ۳۹۳
SUR۱ ۶۵	Tryptophanemia ۱۹۴	VLDL ۴۳۱
<b>T</b>	Tyrosinemia ۱۸۵	Von Gierke disease ۳۰۸
Tandem MS ۱۰۳	Tyrosine Aminotransferase ۱۸۷	<b>W</b>
Tangier disease ۴۴۵	Hydroxylase ۴۷۷	Wilson disease ۴۹۶
Tauri disease ۳۱۴	Metabolism ۱۷۹	Wolfram syndrome ۲۶۶
Tay-sachs disease ۳۵۶ e	<b>U</b>	Wolman disease ۳۷۹
Tetrahydrobiopterine Deficiency ۴۷۳	UDP-galactose epimerase ۳۰۳	<b>X</b>
Metabolism ۴۷۱	Urea cycle ۱۱۹	Xanthine oxidase ۴۵۹
Test ۹۷	Ureidopropionase ۴۶۷	Xanthinuria ۴۵۹
Thiamine deficiency ۵۰۴	Uric acid ۴۵۹	Xylitol dehydrogenase ۳۲۲
Thymidine Phosphorylase ۴۶۵	Uridine monophosphate Synthase ۴۶۳	<b>Z</b>
Tocoferol transfer protein ۵۰۳	Urine color and odor ۵۸	Zellweger syndrome ۳۹۵
Transaldolase ۳۲۱	Urocanase ۲۱۴	
Transcobalamine II ۲۱۲	Uroporphyrinogen III Cosynthase ۴۹۴	
Tricarboxylic acid cycle ۲۳۹		





در کانال تلگرام کارنیل هر روز انگیزه خود را شارژ کنید 😊

<https://telegram.me/karnil>

