

آمینواسیدوری

۱

دکتر پرویز واحدی

استاد گروه بیماری‌های داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بیماری می‌شوند که از نوع خفیف گرفته تا نوع کشنده آن متفاوت هستند. اکثر این بیماری‌ها تظاهرات خود را در همان دوران نوزادی یا کمی بعد آشکار می‌کنند (و یا ممکن است ضمن بررسی‌های غربال‌گری به وجود آن‌ها پی برد). همچنین ممکن است با آزمون‌های غربال‌یاب عیوب مزبور را وقتی هنوز جنین از مادر زاییده نشده است با بررسی مایع آمنیوتیک مادر یا ویلوزیته‌های جفت مشخص کرد. اطفال مبتلا به عیوب سرشتی متابولیسم با یک یا چند تا از علایم و نشانه‌هایی مثل اسیدوز متابولیک، استفراغ‌های پیگیر، ناتوانی شدید، تاخیر نمو، بالا بودن متابولیت خاصی به شکل اسید آمینه یا آمونیوم در ادرار یا خون یا بوی خاص ادرار

■ نحوه برخورد با بیمار مبتلا به نقایص سرشتی متابولیسم (۱)

بسیاری از بیماری‌های دوران طفولیت ناشی از جهش‌های ژنی می‌باشند که در رموز پروتئین‌های خاص اتفاق می‌افتد. این جهش‌ها ممکن است موجب تغییراتی در ساختمان پروتئین‌ها یا مقدار آن‌ها گردد و در این راستا ممکن است توان عملی پروتئین خواه این پروتئین یک آنزیم، رسپتور، ناقل، یا عنصری ساختمانی باشد شدیداً مختل شود. این اختلالات بیوشیمیایی تحت عنوان نقایص سرشتی متابولیسم نامگذاری شده‌اند. اکثر این جهش‌ها از نظر بالینی اشکالی ایجاد نمی‌کنند. با این وجود، برخی دیگر منجر به حالات

(جدول ۱) یا تغییرات جسمی مثل هیپاتومگالی شناسایی شوند. همچنین بر حسب این که بیماری در دوران نوزادی یا در دوران بعدی طفولیت خود را نشان می‌دهد در تعیین علت موثر خواهد بود. معمولاً اختلالات سرشتی متابولیسم که در دوران نوزادی موجب بیماری می‌شوند، شدید بوده و در صورتی که به سرعت اقدام به درمان مناسب نشود غالباً کشنده‌اند. یافته‌های بالینی در این بیماران ویژگی خاصی نداشته و شبیه بچه‌های بزرگتر مبتلا به سپتی سمی است. معمولاً اطفال مبتلا به اختلالات متابولیک به هنگام تولد حالتی طبیعی دارند. با این وجود، گاه

علایم و نشانه‌هایی مثل لتارژی، بدخوراکی، تشنج و استفراغ در ساعات اول تولد بروز می‌کنند. سابقه دگرگونی وضعیت بالینی در نوزادی طبیعی اختلال سرشتی متابولیسم را مطرح می‌کند. سیر بالینی این اختلالات با بسیاری از بیماری‌های ارثی با عواملی که از زمان تولد موجب ناهنجاری‌هایی می‌شوند متفاوت است. گاه استفراغ این بیماران آنقدر شدید است که پزشک تصور می‌کند بیمار مبتلا به تنگی پیلور است، گرچه امکان این هست که در چنین اطفالی هر دو پدیده با هم وجود داشته باشند. لتارژی، بدخوراکی، تشنجات و اغما ممکن است در هیپوگلیسمی یا هیپوکالسمی نیز مشاهده شود.

جدول ۱ - شناخت عیوب سرشتی متابولیسم اسیدهای آمینه از طریق بوی ادرار

بوی ادرار	نوع اختلال سرشتی متابولیسم
عرق پا	اسیدی گلوٹاریک (تیپ II)
استخر شنا	Hawkin sineria
عرق پا	اسیدی ایزووالریک
شربت افرا	بیماری ادرار شربت افرا
کلم جوشیده	هیپرمتیونمی
ادرار گربه نر	کمبود ماتمیل کربوکسیلاز
موشی یا کپک	فنیل کتونوری
ماهی گندیده	تری متیل آمینوری
کلم جوشیده	تیروزین

به این اشکال اختلالات سرشتی غیراختصاصی می‌باشند و عبارتند از: تاخیر قوای روانی (Mental retardation) (عقب‌ماندگی ذهنی)، نقایص سیستم حرکتی و تشنج. گاه حملات حاد خاموش و بدون علامت برگزار می‌شوند و معمولاً عواملی مثل استرس یا عفونت آن‌ها را برانگیخته و تشدید می‌کنند و چه بسا طفل در زمان یکی از این حملات فوت کند. به‌طور کلی، در هر طفلی که یک یا چند تا از تظاهرات بالینی زیر مشاهده شود، باید عیب سرشتی متابولیسم مطرح شود:

■ تاخیر قوای روانی، تاخیر رشد و نمو، نقایص سیستم حرکتی یا تشنجات.

■ استشمام بویی غیرعادی به خصوص به هنگام

بروز بیماری‌های حاد

■ حملات متناوب بدون تفسیر استفراغ، اسیدوز،

اغتشاش قوای روانی، یا اغما

■ هیپاتومگالی

■ سنگ کلیه

گرچه ممکن است علایم ناشی از عیوب سرشتی متابولیسم بین منسوبین بیمار متفاوت باشد، ولی معمولاً یک طفل از یک خانواده، که به شکل نوزادی بیماری مبتلا باشد، سایر برادران و خواهران وی نیز به همان شکل مرض دچار خواهند شد.

■ انواع عیوب سرشتی اسیدهای آمینه (۳)

و ۲ و ۱)

با روش‌های کروماتوگرافی می‌توان در ادرار طبیعی مقادیر کمی از پنج اسید آمینه (گلیسین، گلوتامین، آلانین، سرین و هیستیدین) را جست،

در چنین مواردی پاسخ به تزریق وریدی گلوکز یا کلسیم شک و تردید را برطرف می‌کند. چون اکثر عیوب سرشتی متابولیسم به شکل اوتوزوم مغلوب به ارث می‌رسند. بنابراین، بررسی سابقه هم‌خونی و یا مرگ یکی از منسوبین درجه اول باید شک به این بیماری‌ها را برانگیزد. برخی از این اختلال‌ها شیوع بیشتری در جمعیت‌های خاص دارند. بنابراین توجه به زمینه نژادی افراد بیمار به تشخیص کمک می‌کند. معمولاً معاینه‌های فیزیکی یافته اختصاصی را نشان نمی‌دهند و اکثراً این یافته‌ها در ارتباط با سیستم عصبی مرکزی هستند. با این وجود، هیپاتومگالی از نشانه‌های شایع تعدادی از عیوب سرشتی متابولیسم می‌باشد. به ندرت استشمام بوی خاصی تشخیص را ساده می‌کند (جدول ۱).

جهت رسیدن به تشخیص تعیین غلظت آمونیوم، بیکربنات و pH ضروری است. معمولاً بالا بودن آمونیوم خون ناشی از عیب آنزیم‌های چرخه اوره است. با این حال، افزایش آمونیوم سرم در برخی اطفال مشاهده می‌شود. وقتی آمونیوم، pH و بیکربنات خون طبیعی باشند سایر آمینواسیدوپاتی‌ها (مثل هیپیرگلیسمی) یا گالاکتوزمی مطرح می‌شود. اطفال مبتلا به گالاکتوزمی دچار آب مروارید، هیپاتومگالی، آسیت و یرقان هم هستند.

دوران بعد از نوزادی اکثر عیوب سرشتی متابولیسم که موجب پیدایش علایمی در روزهای اول زندگی می‌شوند در روزهای بعدی عمر با شروعی پنهانی‌تر ادامه می‌یابند. ممکن هم هست که این عیوب در دوران نوزادی ماه‌ها یا حتی سال‌ها مورد توجه قرار نگیرند.

زودرس‌ترین تظاهرات بالینی در بچه‌های مبتلا

ولی در حالات بیماری دفع پانزده اسید آمینه دیگر قابل ارزیابی است.

در یک تقسیم‌بندی آمینواسیدوری را به دو نوع آمینواسیدوری سرریز (Overflow) و کلیوی (Renal) تقسیم می‌کنند. در نوع سرریز به علت افزایش غلظت خونی ناشی از برخی اختلالات متابولیک مقادیر زیادی اسید آمینه از طریق ادرار دفع می‌شود، در حالی که در نوع کلیوی، لوله‌های کلیوی از باز جذب یک یا چند اسید آمینه که به‌طور طبیعی در خون وجود دارد عاجز می‌مانند.

در بیماری‌های کبدی، کبد قادر بر دز آمینه کردن اسیدهای آمینه نیست به‌طوری که مقادیر زیادی از اسید آمینه‌ها در ادرار پیدا می‌شوند. این وضعیت به خصوص در بیماری‌های مزمن و شدید کبدی دیده شده و به‌صورت دفع لوسین و تیروزین که نشانه پیش آگهی بدی هم می‌باشد تظاهر می‌کند. نمونه‌های دیگر آمینواسیدوری‌های سرریز شامل تمام بیماری‌هایی هستند که به علت بلوک‌های متابولیک آنزیمی ایجاد شده و عمدتاً در این مجموعه از آن‌ها بحث خواهد شد. این آمینواسیدوری‌ها ارثی بوده و معمولاً با عقب‌ماندگی ذهنی همراه هستند.

قابل ذکر است که در سندروم فانکونی که به علت آسیب لوله‌های پروکسیمال کلیه ایجاد می‌شود نیز آمینواسیدوری مشاهده می‌گردد.

اسیدهای آمینه در سنتز ترکیبات مختلف بدن وظایف عمده‌ای را عهده دارند. این ترکیبات شامل پروتئین‌های سازنده ساختار بدن، هورمون‌های پپتیدی و آنزیم‌هایی هستند که وجود آن‌ها جهت انجام گلوکونئوزنریا تولید انرژی از طریق تشکیل

استیل - COA ضروری می‌باشند. بیست نوع اسید آمینه وجود دارد که می‌توان آن‌ها را بر مبنای خواص شیمیایی زیر تقسیم کرد (جدول ۲):

- اسیدهای آمینه آروماتیک
- اسیدهای آمینه آلیفاتیک
- اسید آمینه‌های گوگرددار
- اسید آمینه‌های اسیدی
- اسید آمینه‌های بازی
- اسید آمینه‌های هیدروکسی لیک
- اسید آمینه‌های ایمینو

وجود ده اسید آمینه که بدن قادر به سنتز آن‌ها نبوده و باید از طریق رژیم غذایی تامین شود، برای انسان ضروری است. این اسید آمینه‌ها به اسید آمینه‌های اصلی (Essential amino acid) موسوم می‌باشند.

اختلال‌های اسیدهای آمینه به علت پیدایش نقصی در راه متابولیسم آن‌ها پیدا می‌شود. علائم حاصل از این اختلالات به علت تجمع ماده‌ای است که عمل متابولیسم در روی آن صورت نمی‌گیرد. غالباً این اختلالات در نوزادانی که در ابتدای تولد ظاهری طبیعی دارند پیدا می‌شود ولی بعد از مدتی که تحت تغذیه پروتئین قرار می‌گیرند دچار علائم مربوط می‌گردند. بسیاری از این اختلالات قبل از بروز علائم با غربال‌یابی توسط اسپکترومتری توده‌ای قابل شناسایی هستند.

■ **علل اختلالات متابولیسم اسیدهای آمینه**
در ادامه بیماری‌های مربوط به اختلالات متابولیسم اسیدهای آمینه مورد بررسی قرار می‌گیرند.

جدول ۲ - طبقه‌بندی بیوشیمیایی اسیدهای آمینه و اختلالات مربوط به آنها

PKU, HPA	فنیل آلانین*	اسیدهای آمینه آروماتیک
Tyrosinemia I-III, TNT Alkaptonuria	تیروزین	
هیستیرینمی	هیستیدین	
	تریئوفان	
MSUD	لوسین*	اسید آمینه‌های آلیفاتیک
MSUD	والین*	
MSUD	ایزولوسین*	
	آلانین*	
هوموسیستینوری	متیونین	اسید آمینه‌های گوگرددار
سیستینوری	سیستین	
	اسید آسپارتیک	اسید آمینه‌های اسیدی
	آسپاراژین	
عیوب سیکل اوره	گلوتامین	
کمبود آرژیناز	آرژینین	اسید آمینه‌های بازی
سیستینوری		
عیوب سیکل اوره	اورنی تین	
سیستینوری		
عیوب سیکل اوره	سیترولین	
سیترولینمی		
سیستینوری	لیزین*	
	سرین	اسید آمینه‌های هیدروکسیلیک
هیپرپرولینمی	پرولین	اسید آمینه‌های ایمینو

* اسید آمینه‌های ضروری برای بدن. PKU (فنیل کتونوری)، HPA (هیپر فنیل آلانینمی)، TNT (تیروزینمی موقتی نوزاد)، MSUD (بیماری ادرار بامزه شربت درخت افرا)

■ اختلالات اسید آمینوهای آروماتیک

□ اختلالات متابولیسم فنیل آلانین

فنیل کتونوری (Phenylketonuria). PKU نمونه‌ای از اختلال متابولیسم اسید آمینه آروماتیک فنیل آلانین است که ناشی از کمبود فنیل آلانین هیدروکسیلاز بوده و ویژگی آن تاخیر قوای روانی است. از هر ۱۳/۵ تا ۱۹ هزار تولد یک نفر به این بیماری مبتلا می‌شود و در سیاهان شیوع کمتری دارد.

■ آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز کبدی (PAH) عامل تبدیل اسید آمینه فنیل آلانین به تیروزین است. لازمه فعال شدن این آنزیم، کوفاکتور تتراهیدروبیوپتیرین (tetrahydrobiopterin) می‌باشد. کاتابولیسم حدود ۷۵ درصد فنیل آلانین رژیم غذایی از این طریق صورت می‌گیرد. در اکثر موارد PKU به علت کمبود PAH ایجاد می‌شود که نتیجه آن افزایش غلظت فنیل آلانین و متابولیت‌های آن یعنی فنیل استات و فنیل لاکتات است. غلظت تیروزین در بیماران مبتلا طبیعی یا در حد طبیعی است.

کمبود کامل آنزیم PAH موجب بروز PKU کلاسیک می‌شود که با افزایش غلظت فنیل آلانین سرم به بیشتر از ۲۰ میلی‌گرم / دسی‌لیتر و ظهور بالای آن در ادرار همراه است. کمبود ناقص این آنزیم سبب PKU خیفی می‌شود.

مکانیسم اختلال روانی ناشی از افزایش فنیل آلانین مشخص نیست و ظاهراً این افزایش موجب تاخیر رشد مغز، میلینیزاسیون و سنتز نوروترانسمیترها می‌شود.

بیماری از طریق اوتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد

و تقریباً تمام موارد بیماری ناشی از جهش در ژن دارای رمز PAH می‌باشد که در کروموزوم 12q24.1 قرار دارد. در اکثر بیماران مبتلا دو نوع جهش مختلف مشاهده شده است.

■ تظاهرات بالینی. امروزه با توجه به غربال‌یابی مرسوم در کشورها، برخورد با تظاهرات واضح و آشکار PKU نادر می‌باشد. نوزادان مبتلا قبل از شروع به تغذیه مواد حاوی فنیل آلانین علامتی ندارند. اگر غربال‌یابی صورت نگیرد، ممکن است بیماری تا اوایل دو سالگی تظاهری نداشته باشد. در صورت عدم معالجه، شاخص‌ترین علامت بیماری عقب‌ماندگی ذهنی است.

این تاخیر قوای روانی در صورت ادامه رژیم حاوی فنیل آلانین و عدم توجه به تشخیص بیماری در طول زمان تکمیل میلینیزاسیون اعصاب یعنی تا وقتی طفل به مرحله نوجوانی (زمان خاتمه رشد مغز) می‌رسد، همچنان ادامه دارد و بعد از آن متوقف می‌شود. در یک بررسی روی ۵۱ بیماری که تحت درمان قرار نداشته‌اند شدت تاخیر قوای روانی بین انواع شدید ($IQ < 35$) و متوسط (۶۱ تا ۳۶ IQ) مشاهده شده است و پدیده صرع در ۳۳ درصد این بیماران گزارش شده است. گرچه برخی از این بیماران طی زمان دچار اختلال حرکتی بودند، ۸۰ درصد آن‌ها از این جهت اشکالی نداشته‌اند.

غالباً تاخیر قوای روانی آن‌قدر شدید است که بیماران به بستری شدن در بخش‌های روانی احتیاج پیدا می‌کنند. گاه استفراغ در این بیماران چنان شدید است که به غلط به‌عنوان تنگی پیلور مورد معالجه قرار می‌گیرند و ممکن است از اولین علائم بیماری باشد. بچه‌های بزرگتر هیپراکتیو

افزایش دفع متابولیت‌های فنیل آلانین (اسیدهای فنیل پیروویک و O - هیدروکسی فنیل استیک) نیز از یافته‌های دیگر آزمایشگاهی در تشخیص این بیماری است. غلظت کوفاکتور تتراهیدروبیوپترین سرم در این بیماران طبیعی است.

در MRI آسیب ماده سفید مغز در اکثر بیماران واضح است و تغییرات حاصل به طور قرینه مشاهده می‌شود. احتمالاً این تغییرات ثانوی به افزایش گردش میلین به علت بالا رفتن غلظت فنیل آلانین می‌باشد.

■ پرهیز از رژیم حاوی فنیل آلانین سبب بهبود علائم به جز اختلال شناخت (که قبلاً تثبیت شده است) می‌گردد. اطفالی که این تحدید رژیم در آن‌ها اعمال شده باشد دارای نمره IQ در حد متوسطی هستند. با این حال، به طور متوسط این IQ نصف یک انحراف استاندارد کمتر از بچه‌های سالم می‌باشد. برخی از این بچه‌ها دچار اشکالات رفتاری و ناتوانایی در یادگیری مطالب درسی هستند و برخی مبتلا به اختلالات پنهانی بینایی می‌باشند.

□ هیپرفنیل آلانینمی (کمبود تتراهیدروبیوپترین) هیپرفنیل آلانینمی بدخیم

حدود ۲ درصد اطفال مبتلا به هیپرفنیل آلانینمی (PHA)، عیب و نقص کروموزومی در یکی از آنزیم‌های لازم جهت تولید یا چرخش کوفاکتور تتراهیدروبیوپترین (BH4) قرار دارد. در سابق این اطفال به‌عنوان مبتلایان به فنیل کتونوری مورد بررسی قرار می‌گرفتند، ولی علی‌رغم کنترل کافی فنیل آلانین سرم از نظر عصبی وضعیت رو به پیشرفتی نداشته و بهبود نمی‌یافتند. در این زمان

بوده، حرکات غیرارادی را از خود نشان داده و دچار آنتوز و تکان‌های ریتمیک می‌باشند. در معاینه فیزیکی پوستی روشن‌تر از خواهران و برادران خود و چشمان آبی دارند. برخی از این اطفال دارای پوستی چرب (Seborrheic) یا آگزمایی می‌باشند که البته خفیف بوده با سن بهتر می‌شوند. بوی بدن آن‌ها نامطبوع است (بوی اسید فنیل استیک). در بررسی عصبی یافته ثابتی مشاهده نمی‌شود، با این حال، هیپرتونیک بوده و رفلکس‌های تاندونی آن‌ها هیپراکتیو است. حدود یک چهارم این بچه‌ها دچار تشنج می‌باشند و EEG در بیش از ۵۰ درصد آن‌ها غیرطبیعی است. میکروسفالی، فک برجسته، دندان‌های بافاصله، هیپوپلوی مینای دندان در آن‌ها شایع است.

■ تشخیص بر مبنای افزایش فنیل آلانین سرم (بیشتر از ۲۰ میلی‌گرم / dl) و کمبود کامل PAH قرار دارد.

مرسوم‌ترین روش تشخیص آزمایشگاهی این بیماری اسپکترومتری توده‌ای است. با این روش غلظت تیروزین و استرأسیل کارنی‌تین اندازه‌گیری می‌شود. بالا بودن غلظت فنیل آلانین و طبیعی بودن غلظت تیروزین تشخیص را مسلم می‌کند. علاوه بر آن، با روش طیف نگارجرمی می‌توان به وجود بسیاری دیگر از عیوب متابولیسم پی برد. با توجه به این که فعالیت PAH تنها در کبد توجیه می‌شود، تجزیه آنزیمی جهت تایید تشخیص انجام نمی‌گیرد.

روش دیگر تشخیص بیماری روش مهار میکروبی Cuthrie است که در نوزاد (۴ ساعت بعد از تولد) به‌عنوان آزمون غربال‌یاب به کار می‌رود.

بود که BH4 به عنوان کوفاکتور هیدروکسیلازهای فنیل آلانین، تیروزین و تریپتوفان شناسایی شد. در هیدروکسیلاز تیروزین و تریپتوفان در بیوسنتز میانجی‌های دوپامین و سروتونین عهده‌دار نقش می‌باشند. همچنین BH4 کوفاکتور نیتریک اوکساید سنتاز (که سبب تولید نیتریک اکساید از آرژینین می‌گردد) نیز می‌باشند. با توجه به این که از نظر کمبود این کوفاکتور بررسی می‌شوند، امروزه همه بیماران مبتلا به کمبود HPA در همان روزهای اول عمر شناسایی می‌شوند.

■ معمولاً علائم و نشانه‌های HPA مشابه PKU کلاسیک بوده و از هم قابل تشخیص نیستند. گرچه این بیماران در ابتدای تولد شناسایی می‌شوند، تظاهرات عصبی در آن‌ها مثل عدم کنترل تعادل گردن و بنابراین شل شدن و افتادگی آن، هیپرتونی، سیلان بزاق از کنار لب، اشکالات بلع و تشنجات میوکلونیک علی‌رغم اقدام به تحدید رژیم در سه ماهگی پیدا می‌شوند. استثنائاً بیمارانی که مبتلا به کمبود کاربینولامین دهیدراتاز BH2 هستند چنین سیر بدخیمی وجود ندارد و تنها فنیل آلانین سرم آن‌ها بالاتر از مقدار طبیعی است علت آن هم این است که BH2 بدن و اعمال اثر آنزیمی تولید می‌شود. در چنین افرادی ممکن است مقدار فنیل آلانین پلاسما شبیه PKU کلاسیک و یا در حد HPA خوش‌خیم (دایمی) باشد.

■ تشخیص کمبود BH4 و نقص آنزیمی موجب آن بر مبنای یکی از آزمون‌های زیر قرار دارد:

۱- اندازه‌گیری نئوپترین (حاصل اکسیداسیون دی هیدرونئوپترین تری فسفات) و بیوپترین (حاصل اکسیداسیون دی هیدرونئوپترین و

تتراهیدروبیوپترین) در مایعات بدن به خصوص در ادرار که اولی افزایش و دومی کاهش یافته است. ۲- آزمون BH4 loading ضمن مصرف خوراکی این ماده (۷-۱۰ میلی‌گرم / kg) که در عرض ۶-۴ ساعت سبب طبیعی شدن فنیل آلانین در مبتلایان به کمبود BH4 می‌گردد.

۳- بررسی آنزیم دی هیدروپتیدین ردوکتاز در انساجی مثل کبد، لکوسیت‌ها، گلبول‌های سرخ و فیبروبلاست‌های کشت شده که مرسوم نیست.

۴- مطالعه ژنی مربوط به دی هیدروپتیدین و کاربینولامین دهیدراتاز

□ هیپرفنیل آلانینمی خوش‌خیم

گاه اطفال مبتلا به هیپرفنیل آلانینمی تنها مبتلا به افزایش جزئی فنیل آلانین خون می‌باشند (کمتر از ۲۰ mg / دسی‌لیتر) و در نتیجه، در ادرار آن‌ها اسید فنیل پیروویک پیدا می‌شود. احتمالاً کمبود آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز مشابه آنچه در نوع کلاسیک PKU ذکر شد در این پدیده نیز نقش دارد. تنها تا حدودی آثار فعالیت آنزیمی وجود دارد به طوری که ۱ تا ۳۵ درصد آنزیم مزبور در خون این بیماران قابل جستجو است. این بیماران رشد طبیعی داشته و علامتی ندارند. در واقع در اطفالی که غلظت فنیل آلانین سرم آن‌ها بین ۱۰-۲۰ میلی‌گرم / دسی‌لیتر بوده و تیروزین آن‌ها طبیعی و فاقد PKU می‌باشند تنها تحدید پروتئین‌های رژیم جهت کنترل غلظت فنیل آلانین کفایت می‌کند.

فنیل کتونوری مادری افزایش غلظت سرمی فنیل آلانین در مادر مبتلا به PKU یا هیپرفنیل آلانینمی در اوایل حاملگی ممکن است موجب ناهنجاری‌های مادرزادی در جنین گردد. این خطر

می‌شود که عبارتند از: انواع ۳، ۲، ۱ تیروزینمی ارثی (HT) و آلکاپتونوری. به استثنای آلکاپتونوری سه نوع دیگر با افزایش تیروزین خون همراه است.

■ مقدار طبیعی تیروزین پلاسما ۳۰ تا ۱۷۰ میکرومول بر لیتر است و مقادیر بالاتر از ۲۰۰ میکرومول بر لیتر هیپرتیروزینمی محسوب می‌شود. با این حال، علایم بالینی هیپرتیروزینمی وقتی ظاهر می‌شوند که مقدار تیروزین پلاسما از ۵۰۰ میکرومول بر لیتر تجاوز کند.

هیپرتیروزینمی با اندازه‌گیری اسیدهای آمینه پلاسما مشخص می‌شود. معمولاً این آزمون در بررسی بیماری کبدی یا اختلالات عصبی مثل تشنج یا تاخیر رشدی که نتوان علت آن را مشخص نمود به کار می‌رود. همچنین افزایش تیروزین ادرار در سندروم فانکونی نیز مشاهده می‌شود (اختلال عمل لوله‌های پروکسیمال کلیه).

در برخی کشورها نوع ۱ و ۲ بیماری با آزمون‌های غربال‌یاب مشخص می‌گردد.

هیپرتیروزینمی به علت انواعی از اختلالات ژنتیک و اکتسابی دیده می‌شود (جدول ۳) و شامل اند بر:

■ کمبودهای آنزیمی ارثی که از انهدام تیروزین جلوگیری می‌شود.

■ تیروزینمی موقتی در نوزادان

■ بیماری‌های کبدی

■ اختلالات دیگری مثل اسکوربوت و

هیپرتیرویدیسم

عمده‌ترین نکته در بررسی بیمار مبتلا به هیپرتیروزینمی و بیماری کبدی است و در صورتی که بیماری کبدی در کار باشد انجام سایر

بستگی به حالات متابولیک مادر داشته و به PKU جنین ارتباطی ندارد. این ناهنجاری‌ها شامل تاخیر رشد داخل رحمی جنین، تاخیر روانی، میکروسفالی و ناهنجاری‌های قلبی می‌باشد و در واقع نمای بالینی شبیه آمبریوپاتی الکلی است.

خطر بروز این ناهنجاری‌ها بستگی به غلظت فنیل آلانین خون مادر داشته و با ژنوتیپ جنین (هتروزیگوت یا هوموزیگوت PKU) بی ارتباط است. در صورتی که زن حامله مبتلا به PKU مواجه نشده و غلظت خونی فنیل آلانین خون وی بیشتر یا مساوی ۲۰ میلی‌گرم / لیتر باشد، در ۷۳ تا ۹۲ درصد بچه‌ها میکروسفالی و تاخیر قوای روانی پیدا شده و ۱۲ درصد با بیماری مادرزادی قلب متولد می‌شود.

در صورت مواجهه مادر و سقوط فنیل آلانین قبل از انعقاد نطفه یا ۱۰ هفته قبل از بارداری پیش آگهی در طفل خیلی خوب خواهد بود.

■ اختلالات متابولیسم تیروزین

تیروزین یک اسید آمینه آروماتیک است که در سنتز هورمون‌های تیروئید، کاتکولامین‌ها و ملانین دخالت دارد. اختلال کاتابولیسم تیروزین موجب بروز عوارض ژنتیک و ارثی چندی می‌گردد که به افزایش غلظت تیروزین پلاسما می‌انجامد.

انهدام تیروزین با واسطه پنج واکنش آنزیمی صورت می‌گیرد. لوله‌های پروکسیمال کلیه و هپاتوسیت‌ها تنها سلول‌هایی هستند که با توجه به مقادیر زیاد آنزیم در کاتابولیسم تیروزین شرکت می‌کنند.

در اثر کمبود آنزیم‌های خاص کاتابولیسم تیروزین چهار نوع اختلال مغلوب اوتوزوم ایجاد

آمونیاک و سنتز پروتئین‌ها مختل می‌گردد. اختلال سنتز پروتئین در هیپاتوسیت‌های فاقد FAH منجر به کاهش تیروزین آمینوترانسفراز (TAT) و عدم تخریب تیروزین و افزایش این ماده در پلاسما می‌گردد. تیروزین اثری سمی بر کلیه و کبد ندارد، ولی موجب تظاهرات جلدی، چشمی و گاه تاخیر رشد می‌شود.

به علت نیمه عمر کوتاه، FAA، نمی‌توان آن‌را در مبتلایان به HT1 اندازه‌گیری نمود، ولی متابولیت‌های عمده FAA یعنی سوکسینیل

آزمون‌ها جهت ردیابی نوع یک HT (که اختلال بالفعل کشنده‌ای بوده و مستلزم اقدام به درمان فوری است) ضرورتی نخواهد داشت.

تیروزینمی ارثی تیپ ۱ یا تیروزینمی هیپاترنال شدیدترین شکل اختلال متابولیسم تیروزین است. کمبود آنزیم فوماریل آستوآستات هیدرولاز (FAH) و تجمع فوماریل آستوآستات (FAA) سبب آسیب مستقیم یا غیرمستقیم DNA سلول‌های کلیه و کبد می‌شود و در نتیجه، بسیاری از روندهای متابولیک مربوط به کبد مثل گلوکونئوژنز، سم‌زدایی

جدول ۳ - تظاهرات بالینی کمبودهای آنزیمی در کاتابولیسم تیروزین

نقص آنزیمی	نام بیماری	مقدار بالای تیروزین خون	زخم قرنیه	هیپرکراتوز	تاخیر قوای روانی	ورم مفصلی
تیروزین آمینوترانسفراز	تیروزینمی نوع II، تیروزین چشمی - جلدی، R	+++	+++	++	+/-	.
OH - ۴ - فنیل - پیرووات دی اکسیژناز	تیروزینمی نوع III	++	+/-	+/-	++	.
هوموژنتیزات دی اکسیژناز	آلکاپتونوری	+++
متیل آستوآستات ایزومراز	هنوز در این ارتباط انسانی شناخته نشده است	؟	؟	؟	؟	؟
فیماریل آستوآستات	تیروزینمی تیپ ۱، تیروزینمی هیپاترنال	++

(که موجب هیپراکستانسیون ته و گردن می‌شود)، استفراغ، ایلئوس پارالیتیک و گاه آسیب‌های ناشی از خود آزادی می‌باشند. پیدایش ضعف و فلج شدید تقریباً در ۳۰ درصد بیماران گاه موجب نارسایی تنفسی و مرگ می‌شود. این حملات بین یک تا هفت روز طول می‌کشند. در حین حملات اسید ۵ - آمینولولینیک ادرار که معمولاً هم قبل از حملات بیماری بالا بوده است، در هنگام حملات عصبی افزایش بیشتری پیدا می‌کند. البته پیگیری در حین حملات دفع این ترکیب از طریق ادرار ارزش پیش‌آگهی یا تشخیصی زیادی ندارد.

تظاهر کلیوی بیماری تابلوسندروم شبه فانکونی با مشخصات اسیدوز متابولیک، هیپرفسفاتوری، هیپوفسفاتمی و راشی تیسیم مقاوم به مصرف ویتامین D بروز می‌کند. بزرگ شدن کلیه‌ها (Nephromegaly) و درجاتی از نفروکالسنوز (با اولتراسون مشخص می‌شود) مشاهده شده است.

■ در آزمایشات کم‌خونی نورموسیتی و صعود شدید بیلروبین سرم (مستقیم و غیرمستقیم) ترانس آمینازها و α - فنوپروتئین مشاهده می‌شود. افزایش α - فنوپروتئین خون بند ناف اطفال مبتلا دلیلی بر آسیب داخل رحمی است. غالباً فاکتورهای انعقادی شدیداً سقوط کرده‌اند. مقدار اریتروزین و سایر اسید آمینه‌ها به خصوص تیروزین سرم به‌طور متوسطی افزوده شده‌اند. آمینو اسیدوری همه اسیدهای آمینه، هیپرفسفاتورها و هیپوفسفاتمی شایع هستند. دفع ادراری اسید ۵ - آمینولولونیک (که احتمالاً ثانوی به مهار ۵ - آمینو لولونیک هیدراتاز توسط سوکسینیل آستون است) افزوده شده است. دفع SAA و SA در سرم و ادرار نقش تشخیصی دارد.

آستوآستات (SAA) و سوکسینیل آستون (SA) وارد جریان خون شده اندازه‌گیری این مواد در تشخیص بیماری مورد استفاده است. این بیماری در برخی نژادها شیوع بیشتری دارد.

تعریف بالینی این اختلال بر مبنای علایمی نهاده شده است که در اعقاب مردم فرانسه - کانادا دیده شده است و شکل شدید بیماری را شامل می‌شود. اطفال مبتلا گاه در دو هفتگی عمر علایمی را نشان می‌دهند، یا آن‌که در سال اول عمر سلامت به نظر می‌رسند. بیشترین اعضا مبتلا به این اختلال عبارتند از کبد، اعصاب و کلیه‌ها. کراراً در مقدمه بیماری یک کریز حاد کبدی پیدا می‌شود که بیماری ضمن آن که ایجاد حالت کاتابولیک در بیمار نموده آن‌را تشدید و تسریع می‌کند. تب، بی‌قراری، استفراغ، خونریزی (ملنا، همتمز، همتوری)، هپاتومگالی، یرقان، افزایش ترانس آمینارهای سرم و هیپوگلیسمی شایع هستند. بوی دهان طفل شبیه کلم است که ثانوی به متابولیت‌های متیونین می‌باشد. اکثراً این اختلالات خود به خود بهبود می‌یابند، ولی ممکن است به نارسایی کبدی و مرگ هم بیانجامند. در مبتلایان (کوپنرها) درجات متغیری از نارسایی رشد، هپاتومگالی و اختلالات انعقادی به جای می‌مانند. سیروز کبدی و نهایتاً کارسینوم هپاتوسلولی در بچه‌هایی که عمرشان از ۲ سال بگذرد دیده می‌شود. شیوع کارسینوم کبدی به ۳۷ درصد می‌رسد.

تقریباً در ۴۰ درصد بچه‌ها حملات نوروپاتی حاد محیطی شبیه پروفیری حاد دیده می‌شود. این کرینرها غالباً به علت عفونت جزئی تحریک شده و ویژگی آن دردهای شدید (معمولاً در پاها) هیپوتونی

ثابتی مشاهده شده است و شک دارند که آیا کمبود این آنزیم موجب هیچ گونه تظاهر بالینی می‌گردد؟ سن شروع بین ۱ تا ۱۷ ماهگی است. تاخیر رشد، تشنج، آتاکسی متناوب و رفتار خود آزار یافته‌های عمده در این بیماری است. اختلال کبدی یا کلیوی وجود ندارد. افزایش تیروزین پلازما وجود ۴ - هیدروکسی فنیل پیروویک اسید و متابولیت‌های آن (اسیدهای ۴ - هیدروکسی فنیل لاکتیک و ۴ - هیدروکسی فنیل آستیک) در ادرار و کاهش فعالیت آنزیم 4HPPD در بیوپسی کبد مشخصه این بیماری است.

تیروزینمی موقتی نوزاد در تعداد معدودی از نوزادان در دو هفته اول عمر ممکن است تیروزین پلازما به ۶۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بالغ شود. چنین اطفالی اکثراً نارس بوده و از رژیم‌های سرشار از پروتئین استفاده می‌کنند. احتمالاً علت آن تاخیر بلوغ ۴ - هیدروکسی فنیل پیرووات داکسی ژناز می‌باشد. در برخی از این بیماران لتارژی، بدخورامی و کاهش فعالیت حرکتی دیده می‌شود، ولی اکثراً بدون و به علت بالا بودن میزان فنیل آلانین خون مورد توجه قرار می‌گیرند (آزمون Gunthrie مثبت است). تیروزین پلازما شدیداً بالا بوده و افزایش فنیل آلانین متوسطی در آن‌ها مشاهده می‌شود. بالا بودن شدید تیروزین خون این بیماری را از فنیل کتونوری مشخص می‌کند. بیماری خود به خود در ماه اول عمر بهبود می‌یابد.



بیوپسی کبد مشخصات هیپاتیت مزمن فعال و سیروز غیراختصاصی را نشان می‌دهد. هیپرپلازی سلول‌های جزیره‌ای لوزالمعده نیز شایع است. تشخیص قطعی با اندازه‌گیری فعالیت فوماریل آستوآستات هیدرولاز در بیوپسی کبد یا فیبروبلاست‌های کشت شده میسر است. باید که بیماری را از سایر علل هیپاتیت و نارسایی کبدی در اطفال مثل گالاکتوزی، عدم تحمل ارثی به فروکتوز، بیماری ذخیره آهن در نوزاد باز شناخت. تیروزینمی تیپ II (سندروم Richnor-Han-hart، تیروزینمی چشمی جلدی) این اختلال اوتوزوم مغلوب ولی نادر با تاخیر قوای روانی، هیپرکراتوز منقوط کف دست و پا و زخم‌های قرنیه تبخالی شکل مشخص می‌گردد، قبل از ظهور ضایعات پوستی اشک ریزش فراوان، قرمزی، درد و فتوفوبی پیدا می‌شود. معمولاً زخم‌های قرنیه در هفته‌های اول زندگی ظاهر می‌شوند که احتمالاً ناشی از رسوب تیروزین است. تاخیر قوای روانی که در کمتر از ۵۰ درصد بیماران دیده می‌شود، خفیف تا متوسط بوده و ممکن است با (Self-sutilation) همراه باشد.

آزمایشگاه هیپر تیروزینمی (۲۰ - ۵۰ mg / دسی‌لیتر) و تیروزینوری شدیدی را نشان می‌دهد. برخلاف تیروزینمی نوع یک، آزمون‌های کبدی و کلیوی و غلظت سایر آنزیم‌های سرمی طبیعی هستند.

تیروزینمی تیپ III (کمبود اولیه ۴ - هیدروکسی فنیل پیرووات دی اکسی ژناز، 4HPPD)، تا به حال تنها ۴ مورد آن شناخته شده است که در همه آن‌ها یافته‌های عصبی گوناگونی بدون فنوتیپ بالینی