

# آمینواسیدوری



دکتر پرویز واحدی

استاد گروه بیماری‌های داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## ■ الکاپتونوری

بیماری نادری است (شیوعی برابر ۱ در ۲۵۰ هزار) با توارث اوتوزوم مغلوب و ناشی از کمبود اکسیداز هوموژانتیازیک که سبب تجمع مقدار زیادی اسید هوموژانتیازیک در بدن شده و از طریق ادرار دفع می‌شود. بیشتر در اسلواکی دیده می‌شود. تظاهرات بالینی آن شامل اوخرافامی (Ochronosis) و تورم مفصلی است که ممکن است تا اواسط بلوغ خود را نشان ندهد. تنها علامت در بچه‌ها تیره شدن ادرار (به رنگ تقریباً سیاه در لوله آزمایش ساکن) است که علت آن اکسیده شدن و پلیمریزه شدن اسید هوموژانتیازیک و قلیایی شدن pH آن است، در حالی که ادرار طبیعی که دارای pH

اسیدی است حتی چند ساعت بعد از قرار گرفتن در لوله آزمایشگاه سیاه نمی‌شود. به همین جهت تیره شدن ادرار هیچ گاه در فرد مبتلا مورد توجه قرار نمی‌گیرد (زیرا باید ادرار در لوله آزمایش بررسی شود) و در سن بلوغ وقتی ورم مفصل و اوخرافامی بروز می‌کند بیمار متوجه آن می‌گردد. اوکرونوزیس اصطلاحی است که به تیره شدن نسج که ثانوی به تجمع و رسوب پلیمر اسید هوموژانتیازیک در غضروف و سایر انساج مزانشیمی اطلاق می‌شود. این علامت به شکل لکه‌های سیاه و تیره در ملتحمه چشمی یا به صورت پیگمانتاسیون‌های سیاه در ملتحمه، قرنیه و غضروف گوش پیدا می‌شود. ورم مفصلی تنها اثر ناتوان‌کننده ناشی از این رسوب

هیستیدینمی (Histidinemia) می‌نماید، بیماری که از طریق مغلوب اوتوزوم به ارث رسیده و شیوعی برابر ۱ نفر از هر ۱۰ هزار نفر دارد. ژن هیستیداز در بازوی بلند کروموزوم ۱۲ قرار دارد.

تظاهرات بالینی ناشی از این کمبود آنزیمی به شکل اختلال کلام و تاخیر رشد جسمی و روانی، بروز می‌کند. معه‌ها چه بسا افراد زیادی که دچار این بیماری هستند، ولی بدون علامت می‌باشند، لذا رابطه هیستیدینمی با علائم بالینی مزبور کاملاً ثابت نشده است.

مقدار هیستیدین پلاسما و مایع نخاع در بیماران مبتلا افزایش یافته است و مقادیر زیادی از این ماده از طریق ادرار دفع می‌شود. تشخیص قطعی با بیوپسی کبد یا پوست میسر است.

#### ■ بیماری هارت ناپ

تریپتوفان اسید آمینه اصلی و پیش‌تاز اسید نیکوتینیک و سروتونین می‌باشد. کمبودهای احتمالی آنزیم‌های مختلفی در متابولیسم تریپتوفان به اشکال انفرادی گزارش شده است، ولی در هیچ کدام از این موارد کمبود آنزیمی با بررسی میزان فعالیت آنزیم مربوطه به اثبات نرسیده است. شایع‌ترین اختلال متابولیسم تریپتوفان بیماری هارت‌ناپ است (Hartnup disorder) این بیماری به شکل اوتوزوم مغلوب منتقل می‌شود، علت آن اختلال عبور اسیدهای آمینه مونوآمینو - مونو کربوکسیلیک (اسید آمینه‌های خنثی) از مخاط روده و لوله‌های کلیوی است.

بررسی‌هایی که روی نوزادان انجام شده است، نشان می‌دهد که اکثر بیماران مبتلا بدون علامت

است که تقریباً در تمام افراد مبتلا با پیشرفت عمر پیدا می‌شود. مفاصل بزرگ (مهره‌ها، لگن و زانوها) جایگاه رسوب این ماده بوده و تظاهرات آن در مردان شایع‌تر است. در عکس مشخصات اوستئوآرتریت مشاهده می‌شود، در حالی که از نظر بالینی به آرتریت روماتوئید شباهت دارد.

تغییرات دژنراتیو مهره‌ای کمتر کاملاً مشخص بوده و تنگی فضاها، مفصلی و جوش خوران اجسام مهره‌ای مشاهده می‌شود. همچنین شیوع بالای بیماری قلبی (والولیت میترال و آئورت کالسیفیکاسیون دریچه‌های قلب و انفارکتوس میوکارد) گزارش شده است.

آزمایشگاه دفع روزانه ۴ - ۸ گرم اسید هوموژانتیزیک را نشان می‌دهد. این اسید با معرف فلهینگ یا بندیکت عکس‌العمل مثبتی نشان می‌دهد. در حالی که ادرار تیره ناشی از مسمومیت با فنول و تومورهای ملانوتیک این خاصیت احیاکنندگی را ندارند. آنزیم مربوطه تنها در کبد و کلیه‌ها دیده می‌شود. ژن آلکاپتونوری در بازوی بلند کروموزوم ۳ قرار دارد.

#### ■ هیستیدینمی

هیستیدین تنها در دوران طفولیت به عنوان اسید آمینه اصلی محسوب می‌شود و راه سنتز آن در بچه‌های بزرگ‌تر و افراد بالغ به خوبی روشن نیست. این اسید آمینه توسط اسید اوروکانیک (Urocanic acid) منهدم و به اسید گلوتامیک تبدیل می‌گردد.

کمبود هیستیداز که موجب تبدیل هیستیدین به اسید اوروکانیک می‌شود ایجاد اختلالی موسوم به

### ■ اختلال در اسید آمینه‌های آلیفاتیک

این اسیدهای آمینه شامل والین، لوسین، ایزولوسین و اسیدمی‌های آلی مربوطه است. گام‌های اولیه انهدام و تخریب این سه اسید آمینه شبیه یکدیگر است و گرچه ممکن است ترانس آمینازوالین با ترانس آمیناز لوسین - ایزولوسین تفاوت داشته باشد، اما تنها یک سیستم آنزیمی در دکربوکسیلاسیون مشتقات سرکتواسید دخالت دارد. همه متابولیت‌های واسطه‌ای اسیدهای آلی بوده و کمبود هر کدام از آنزیم‌های تجزیه‌کننده آن‌ها، به استثنای ترانس آمینازها موجب اسیدوز می‌شود. در چنین حالتی، قبل از بلوک آنزیمی، اسیدهای آلی در بدن تجمع یافته و از طریق ادرار دفع می‌شوند. این اختلالات معمولاً موجب اسیدوز متابولیک شدیدی در روزهای اول عمر می‌گردند. گرچه اغلب یافته‌های بالینی جنبه اختصاصی ندارند، ولی برخی تظاهرات پزشکی را به تشخیص نوع کمبود آنزیمی رهنمون می‌باشند. تشخیص قطعی با اندازه‌گیری اسیدهای آلی در مایعات بدن به خصوص در ادرار و تجزیه آنزیمی میسر است. البته اسیدهای آلی محدود به نقایص راه‌های کاتابولیک اسیدهای آمینه مزبور نیست و احتیاس سایر اسیدهای آلی مشتق از لیزین، اسید لاکتیک و اسیدمی دی‌کربوکسیلیک ناشی از نقص انهدام اسیدهای چرب نیز موجب اسیدمی آلی می‌شوند.

### ■ بیماری ادراری شربت درخت افرا

این بیماری (Maple syrup urine Disease) اختلال اسید آمینه‌های زنجیره‌ای یا آلیفاتیک است که به علت کمبود کمپلکس آلفا کتواسیددزیدروژناز زنجیره‌ای (Branched-chain alpha-ketoacid

هستند. عمده‌ترین تظاهر بالینی این اختلال حساسیت پوست این بیماران نسبت به نور است. بدین معنی که به محض تماس جزئی با نور خورشید پوست زبر و قرمز می‌شود و اگر تماس بیشتر شود راشی شبیه پلاگر پیدا می‌شود. راش ممکن است خارش‌دار بوده و به اگزمای مزمنی تبدیل شود. این علائم در طفل ۱۰ روزه هم ممکن است اتفاق افتد. برخی بیماران دچار آتاکسی متناوب با یا بدون راش جلدی می‌باشند. تغییرات روانی حمله‌ای مثل تحریک‌پذیری، بی‌ثباتی روان و تمایل به خودکشی که معمولاً هم با آتاکسی همراهند در این بیماران گزارش شده است. حاملگی در این بیماران با اختلالی در مادر یا جنین همراه نیست. عمده‌ترین یافته در این بیماری آمینواسیدوری است (دفع اسید آمینه‌های آلانین، سرین، ترئونین، والین، لوسین، ایزولوسین، فنیل آلانین، تیروزین، تریپتوفان (هیستیدین). در عین حال دفع ادراری پرولین، هیدروکسی پرولین و آرژینین همچنان طبیعی است و این خود نکته تشخیصی عمده‌ای در افتراق بین بیماری هارت ناپ از سایر انواع آمینواسیدوری‌هایی مثل سندروم فانکونی است. غلظت پلاسمایی اسید آمینه‌های خنثی معمولاً در حد طبیعی است. این یافته غیرمنتظره ناشی از جذب اسید آمینه‌های دی‌پتیدی است. زیرا احتمالاً انتقال اسید آمینه‌هایی مثل پتیدهای با وزن ملکولی کوچک از جدار روده طبیعی است. به علت تجزیه تریپتوفان جذب نشده از روده‌ها توسط باکتری‌ها مشتقات اندول (به خصوص اندیکان) به مقدار زیاد دفع می‌شود. معالجه با اسید نیکوتینیک یا نیکوتینامید و رژیم سرشار از پروتئین نتایج مفیدی عاید بیماران مبتلا می‌کند.

در حالت طبیعی در خون وجود ندارد) که افزایش یافته‌اند تشخیص تایید می‌شود. MRI مغز در مراحل حاد بیماری را به خصوص در مخچه، ساقه پستی مغز، پایه مغز و کپسول داخلی نشان می‌دهد. بعد از حمله حاد و با افزایش سن، هیپومیلینیزاسیون و آتروفی مغزی پیدا می‌شود.

در جریان عفونت یا انجام جراحی بروز کتواسیدوز شدید و خیز مغزی ممکن است موجب مرگ این بیماران گردد و اشکالات روانی و عصبی ماندگار شوند.

انواع دیگر MSUD شامل اند بر نوع متوسط، نوع خفیف (که درجات خفیف‌تر بیماری محسوب می‌شوند)، نوعی که پاسخگو به تجویز تیامین هستند و بالاخره نوع ثانوی به کمبود دی هیدرولیبویل دهیدروژناز که بیمار علاوه بر MSUD دچار اسیدوز لاکتیک نیز می‌باشد.

تمام اشکال MSUD از طریق اوتوزوم مغلوب به ارث می‌رسند. فعالیت آنزیمی در لکوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های کشت شده قابل بررسی است. پره والانس بیماری ۱ در ۱۸۵ هزار نفر است. در عین حال شیوع شکل کلاسیک بیماری در مردم Mennonite ایالات متحده آمریکا ۱ در ۱۷۶ نفر می‌باشد. تشخیص قبل از تولد طفل با بررسی آنزیم‌های آمینوسیت‌ها و نسج ویلوزیته‌های کروویونیک جفت امکان‌پذیر می‌باشد.

#### ■ اختلال در اسید آمینه‌های گوگرددار

##### □ هوموسیستینوری (Homocystinemia)

حاصل کاتابولیسم طبیعی متیونین اسید آمینه‌های S - آدنوزیل متیونین و سیستئین می‌باشند.

dehydrogenare complex) یعنی آنزیم ثانویه راه متابولیک سه اسید آمینه زنجیره‌ای (لوسین، ایزولوسین و والین) ایجاد شده و با علایم تاخیر قوای روان - حرکتی، مشکلات تغذیه‌ای و بوی مخصوص ادرار که شبیه بوی شربت درخت افرا است مشخص می‌گردد. بر مبنای یافته‌های بیوشیمیک و بالینی ۵ فنوتیپ MSUD شناسایی شده است.

#### □ MSUD کلاسیک

این شکل بیماری با شدیدترین تظاهرات خود را نشان داده و شایع‌ترین نوع MSUD محسوب می‌شود. بچه‌های مبتلا که در زمان تولد طبیعی هستند، به خوبی قادر به عمل تغذیه نبوده و در هفته اول عمر دچار استفراغ هستند و در عرض چند روز وارد مرحله اغما می‌شوند. در امتحان فیزیکی این بچه‌ها هیپرتونیسیته و سفتی عضلات به همراه اوپستوتونوس وجود دارد. گاه حملات هیپرتونیسیته با حملات هیپوتونیسیته همراه است. غالباً یافته‌های عصبی با سستی سمی و مننژیت اشتباه می‌شود. اکثر بیماران دچار تشنج و هیپوگلیسمی هستند. معه‌ها برخلاف سایر حالات هیپوگلیسمی، اصلاح قند خون تغییری در وضعیت این اطفال ایجاد نمی‌کند. معمولاً بررسی‌های آزمایشگاهی جز اسیدوز متابولیک شدید نکته‌ای را نشان نمی‌دهد. در صورت عدم معالجه طفل مبتلا در همان چند هفته یا چند ماه اولیه می‌میرد.

بوی مخصوص ادرار، عرق یا جرم گوش (Cerumen) پزشک را مشکوک به این بیماری می‌کند و با اندازه‌گیری لوسین، ایزولوسین، والین و Alloisoleucine سرم (پیش‌تاز ایزولوسین که

بیشتر هوموسیستئین که یک ماده واسطه‌ای از کاتابولیسم متیونین محسوب می‌شود به متیونین تبدیل می‌شود این عکس‌العمل توسط متیونین سنتاز صورت می‌گیرد که به متابولیت اسید فولیک احتیاج دارد. هوموسیستئین (و دایمر آن هوموسیستئین) تنها به مقدار خیلی کم در پلاسما و ادرار موجود است. سه شکل مختلف هوموسیستئینی عبارتند از:

نوع ناشی از کمبود سیستاتین سنتاز (نوع ۱، هوموسیستینوری کلاسیک) که شایع‌ترین شکل اختلال متابولیسم متیونین است و حدود ۴۰ درصد مبتلایان بدان به تجویز ویتامین B6 پاسخ می‌دهند. اطفال مبتلا به این پدیده در زمان تولد طبیعی هستند. تظاهرات بالینی بیماری غیراختصاصی بوده و با اختلال رشد و نمو مشخص می‌شود. معمولاً تشخیص بعد از سن سه سالگی، وقتی دررفتگی عدسی چشم پیدا می‌شود (Ectopia lens) میسر است. در این حال طفل دچار میوپی شدید و لرزش مردمک (Iridonesis) می‌شود. در مراحل بعدی عمر ممکن است آستیگماتیسم، گلوکوم، استافیلوم، آب مروارید، کنده شدن شبکیه و آتروفی عصب بینایی پیدا شود. تاخیر پیشرونده روانی شایع است. معه‌ها هوش برخی بیماران همچنان طبیعی باقی می‌ماند و اختلالات روانی و رفتاری در بیش از ۵۰ درصد و تشنج در ۲۰ درصد بیماران گزارش شده است. ناهنجاری‌های اسکلتی مشابه سندروم مارفان در هیات قد بلند و لاغر اندام‌های دراز، اسکولیوز، سینه فرو رفته یا برجسته، سقف کام بلند و رشد نامناسب دندان‌ها شایع‌اند. معمولاً این بچه‌ها چشمانی آبی و گونه‌های سرخ خاصی دارند. حملات ترومبوآمبولی

عروق بزرگ و کوچک و به خصوص مغز در آن‌ها شایع است. آتروفی عصب بینایی، فلج، اختلالات تشنجی، قلبی - ریوی و هیپرتانسیون شدید (به علت انفارکتوس‌های کلیه) و نیز پیامدهای وخیم ترومبوآمبولی که ثانوی به تغییرات دیواره عروق و افزایش چسبندگی پلاکت‌ها ناشی از هوموسیستئین بالای خون است نیز گزارش شده‌اند.

در عین حال شیوع ترومبوآمبولی‌های بعد از عمل جراحی کمتر از گذشته دیده می‌شود.

افزایش متیونین و هوموسیستئین (یا هوموسیستئین) مایعات بدن یافته‌های مثبت آزمایشگاهی را در این بیماران تشکیل می‌دهد. جستجوی هوموسیستئین تازه (نه مانده) به تشخیص کمک می‌کند. مقدار سیستئین پلاسما کم بوده و یا وجود ندارد. بررسی آنزیمی در نمونه‌های بیوپسی کبد، کشت فیبروبلاست‌ها یا لنفوسیت‌هایی که توسط فیتوهماگلوآنتی‌ژن تحریک شده‌اند را قطعی می‌کند. تشخیص قبل از تولد طفل ضمن بررسی سلول‌های کشت شده مایع آمنیوتیک یا ویلوزیته‌های جفت میسر است.

■ هوموسیستینوری ثانوی به نقص تشکیل متیل‌کوبالامین (نوع II هوموسیستینوری). متیل‌کوبالامین کوفاکتور آنزیم سنتاز متیونین است که متیلاسیون هوموسیستئین به متیونین را کاتالیز می‌کند. کمبود این فاکتور موجب پیدایش استفراغ، بدخورامی، لتارژی، هیپوتونی و اختلال رشد در چند ماه اول زندگی می‌شود.

آزمایشات آنمی مگالوبلاستی، هوموسیستینوری و هیپومتیونمی را نشان می‌دهد. کشت فیبروبلاست‌ها کمبود آنزیمی را مشخص می‌کند.

هوموسیستینوری) دیده می‌شود. کمبود این آنزیم به شکل اوتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد و اهمیت بالینی زیادی ندارد. ویتامین B6 در معالجه این بیماران موثر واقع می‌شود.

### ■ اختلالات اسید آمینه‌های اسیدی

#### □ بیماری Canavan

اسید N-استیل آسپارتیک مشتق اسید آسپارتیک در مغز ساخته شده و به مانند اسید گلوتامیک و به مقدار زیاد در بدن وجود دارد. نقش آن معلوم نیست. ولی مقادیر زیاد N-استیلی آسپارتیک در ادرار و کمبود آنزیم آسپارتوآمیلاز که سبب جدا شدن گروه N-استیل از آن می‌شود موجب بیماری کاناوان می‌شود که بیماری است با انتقال اوتوزوم مغلوب و مشخصه دژنراسانس ماده سفید مغز. این دژنراسانس سبب لیپودیستروپی شدیدی به خصوص در یهودی‌های اشکنازی می‌گردد (یکی از دو فرقه یهود که در اروپای شرقی زندگی می‌کنند). کمبود این آنزیم سبب تجمع اسید N-استیل آسپارتیک در مغز شده و دفع این اسید را از طریق ادرار باعث می‌شود. با پیشرفت بیماری، بطن‌های مغزی به علت آتروفی مغزی بزرگ می‌شوند.

اطفال مبتلا در زمان تولد طبیعی بوده و تا سن ۳-۶ ماهگی علامتی ندارند و از این زمان است که دچار ماکروسفالی و هیپوتونی شدید گردیده و دائماً سر آن‌ها به یک طرف می‌افتد. با پیشرفت سن، بیماران مبتلا به هیپررفلکسی و هیپرتونی، سختی مفصلی (به علت عدم استفاده از آن)، تشنج، آتروفی عصب بینایی، اشکال در خوردن غذاها، گاه رفلوی معدی - مری و در

■ هوموسیستینوری ثانوی به کمبود متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (نوع III هوموسیستینوری). بیماری به شکل اوتوزوم مغلوب به ارث رسیده و بسیار نادر است. فقدان کامل آنزیم منجر به پیدایش حملات آپنه و تشنجات میوکلونیک شده و به سرعت منجر به اغما و مرگ می‌گردد. فقدان آنزیم با عقب ماندگی ذهنی، تشنج، میکروسفالی و اسپاستی سیتی همراه است. بیماری زودرس عروقی و نوروپاتی محیطی به علت فقدان این آنزیم گزارش شده است. آزمایشات هوموسیستینمی و هوموسیستینوری را نشان می‌دهد. غلظت متیونین کم یا در حد پایین طبیعی است و این یافته موجب تفریق آن از نوع I بیماری می‌شود (در نوع I متیونین و هوموسیستین مایعات بدن هر دو بالا می‌باشند) همچنین ترومبوآمبولی عروق نیز در این بیماران گزارش شده است. تجزیه آنزیمی در کشت فیبروبلاست‌ها و لکوسیت‌ها به تشخیص کمک می‌کند.

#### □ سیستاتیونینمی

سیستاتیونین متابولیت واسطه‌ای ناشی از تجزیه متیونین است که توسط سیستاتیوناز به سیستئین و هوموسرین تجزیه می‌شود. کبد نوزاد و جنین طبیعی فاقد این آنزیم است و بنابراین در دوره نوزادی به خصوص در نوزادان نارس سیستئین یک اسید آمینه اصلی محسوب می‌شود که باید توسط رژیم به طفل تجویز شود. نوع ثانویه سیستاتیونینوری در مبتلایان به کمبود ویتامین B6 یا B12 یا بیماری کبدی (به خصوص وقتی کبد به علت گالاکتوزومی دچار آسیب شود) یا به علت نقص متیلاسیون هوموسیستئین (نوع II و III

روانی و عصبی گزارش شده است و گاه این بیماران به دنبال عفونت یا جراحی دچار اسیدوز مرگ‌آور می‌شوند. گلوکاتایون گلوبول‌های سرخ این بیماران شدیداً کاسته شده است. افزایش ۵ - اکسوپروولین خون در این بچه‌ها ظاهراً ناشی از تبدیل ۷ - گلوکاتامیل سیستین به ۵ - اکسوپروولین است.

### ■ اختلالات اسید آمینه‌های بازی و عیوب سیکل اوره

سیکل اوره عمده‌ترین راه مصرف فرآورده‌های زاید حاصل از متابولیسم پروتئین‌ها در حیوانات پستاندار محسوب می‌شود. در هر چرخش این سیکل دو مول آمونیاک به شکل یک مول اوره دفع می‌شود. آمونیا هم به شکل آمونیوم آزاد و هم به شکل اسید آسپارتیک در این سیکل ورود می‌کند. هم کاربامیل فسفات سنتتاز (CPS) و هم اورنی تین ترانس کاربامیلاز (OTC) در میتوکندری‌های سلولی جای دارند. سه آنزیم دیگر یعنی آرژینوسوکسینات سنتتاز (AS)، آرژینوسوکسینات لیزلز (AL) و آرژیناز (ARG) در سیتوزول وجود دارند. سیتروولین و اورنی تینین داخل میتوکندری و سیتوزول قرار می‌گیرند. اخیراً با کشف N - استیل گلوکاتامات که تنظیم‌کننده GPS است. فعالیت سیکل اوره بهتر شناسایی شده و مورد بررسی قرار گرفته است. N - استیل گلوکاتامات تحت اثر N - استیل گلوکاتامات سنتتاز (که خود توسط آرژینین تنظیم می‌شود) تشکیل می‌شود. بنابراین عواملی که سبب افزایش آرژینین شدند (مثل رژیم‌های سرشار از پروتئین) نیز سبب تشدید فعالیت سیکل اوره می‌گردند. انقطاع و شکست در سیکل اوره به علت کمبود

نهایت لاغری شدید شده و اکثراً در دهه اول عمر می‌میرند. CT اسکن، MRI دژنسانس منتشر ماده سفید که عمدتاً در نیم‌کره‌های مغزی و کمتر در مخچه و ساقه مغز است را نشان می‌دهد. بیوپسی مغز دژنسانس اسفنجی رشته‌های میلین، تورم آستروسیتی و میتوکندری‌های دراز سلولی را مشخص می‌کند. مقدار N اسید آسپارتوآسیلاز ادرار و خون بیماران بالاست و کمبود آنزیم مربوطه در کشت فیبروبلاست‌ها قابل جستجو است.

### □ کمبود گلوکاتایون سنتتاز

گلوکاتایون حاصل عمده اسید گلوکتامیک در بدن می‌باشد که از طریق سیکل ۷ - گلوکاتامیل تجزیه می‌شود. به علت داشتن گروه سولفیدریل (-SH) و نیز فراوانی آن در سلول، گلوکاتایون نقش حفاظتی سایر ترکیبات حاوی سولفیدریل (مثل آنزیم‌ها و کوآنزیم A) از اکسیداسیون را دارد. همچنین در سم‌زدایی پراکسیدها مثل هیدروژن پراکساید عهده‌دار نقش است. بالاخره ممکن است این ماده در انتقال اسیدهای آمینه از جداره روده (از طریق سیکل ۷ - گلوکاتامیل) موثر باشد.

دو شکل کمبود گلوکاتایون سنتتاز شناسایی شده است: شکل شدید آن (فقدان کامل آنزیمی)، با اسیدوز شدید و ۵ - اکسوپروولینوری شناسایی می‌شود و شکل خفیف (که تنها با کاهش آنزیم مربوطه در گلوبول‌های سرخ مشخص می‌گردد) و بیمار نه دچار ۵ - اکسوپروولینوری و نه اسیدوز می‌باشد. در هر دو شکل بیماری به علت کمبود گلوکاتایون آنمی همولیتیک وجود دارد.

در برخی بچه‌های مبتلا به شکل شدید که به‌صورت اوتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد نقایص

در امتحانات آزمایشگاهی وقتی هیپراآمونیمی ناشی از اختلالات آنزیم‌های سیکل اوره است ممکن است یافته خاصی مشاهده نشود. معمولاً اوره خون خیلی پایین است. در بچه‌هایی که دچار اسیدمی آلی هستند در بسیاری از موارد هیپراآمونیمی با اسیدوز شدید همراه است و نوزادان به غلط با تشخیص عفونت منتشر تحت پیگیری قرار می‌گیرند. اتوپسی هم معمولاً نکته قابل توجهی را نشان نمی‌دهد. بنابراین در هر طفلی که نتوان وجود عفونت واضحی را توجیه کرد باید که از نظر آمونیاک سرم مورد بررسی قرار گیرد. غلظت آمونیاک پلاسما در این اطفال بیمار معمولاً بیشتر از  $200 \mu\text{M}$  است (مقدار طبیعی کمتر از  $35 \mu\text{M}$  است).

#### □ کمبود اورنی تین ترانس کاربامیلاز (OTC)

در این اختلال غالب وابسته به جنس مردان همی‌زیگوت خیلی شدیدتر از زنان هتروزیگوت مبتلا هستند. زنان هتروزیگوت ممکن است تنها دچار شکل خفیف بیماری بوده و یا تظاهرات نداشته باشند و شاید بتوان گفت که این نوع کمبود شایع‌ترین اختلالات سیکل اوره است.

تظاهرات بالینی در طفل نوزاد مرد شبیه هیپراآمونیمی است و در هتروزیگوت‌های زن یا مرد در تابلو حملات هیپراآمونیمی که در بین حملات طفلی کاملاً سالم به نظر می‌رسد مشخص می‌گردد. شروع بیماری ممکن است در اوایل طفولیت باشد و معمولاً بعد از مصرف رژیم پرپروتئین یا ایراد استرس یا عفونت بروز می‌کند. در طی یکی از این حملات امکان مرگ وجود دارد. برخی بچه‌ها به غلط به عنوان سندروم Reye درمان می‌شوند.

آنزیمی توان بدن را جهت دفع مواد از ته بی‌مصرف و زائد مختل نموده و موجب پیدایش یافته‌های بالینی پیچیده‌ای می‌گردد که معمولاً به شکل هیپراآمونیمی، عقب ماندگی ذهنی، عدم تحمل نسبت به مواد پروتئینی، تشنج و اغما ظاهر شده و در صورت عدم معالجه در زمان طفولیت منجر به مرگ می‌شوند. تمام انواع اختلالات سیکل اوره به شکل اوتوزوم مغلوب منتقل می‌شوند به جز کمبود OTC که متصل به کروموزوم X می‌باشد.

افراد فاقد این آنزیم‌ها کلاً از هر ۳۰ هزار نوزاد زنده یک نفر را تشکیل داده و شایع‌ترین علل ژنتیک هیپراآمونیمی در اطفال شمرده می‌شوند. علاوه بر عیب ژنتیک افزایش شدید آمونیا در برخی دیگر از عیوب سرشتی متابولیسم دیده می‌شود که از آن‌ها پروپیونیک اسیدمی و هیپرانسولینیسیم همراه با هیپراآمونیمی قابل ذکر می‌باشند.

#### □ تظاهرات بالینی هیپراآمونیمی

در دوران نوزادی، علایم و نشانه‌های هیپراآمونیمی صرف نظر از علل گوناگون آن عمدتاً در ارتباط با اختلال عمل مغز می‌باشد. به‌طور کلی، طفل مبتلا در زمان تولد وضعی طبیعی دارد، ولی چند روز بعد از شروع به تغذیه پروتئین علایمی به شکل امتناع از خوردن، استفراغ، تاکی‌پنه بروز نموده و با پیدایش لتارژی سریعاً به اغما عمیقی دچار می‌گردد. تشنجات شایع‌اند. در بچه‌های تا دو سال سن و بزرگ‌تر، هیپراآمونیمی با استفراغ و اختلالات عصبی مثل آتاکسی، تیرگی شعور، حالت هیجان و بی‌قراری و پرخاشگری مشخص می‌گردد. این تظاهرات گاه با دوره‌هایی از لتارژی و خواب آلودگی توأم شده و ممکن است به اغما انجامد.



تاخیر خفیف یا متوسط قوای روانی شایع است. در بازماندگان از این اختلال سنگ صفراوی بدون علت معلومی گزارش شده است.

عمده‌ترین یافته آزمایشگاهی در زمان حمله حاد بیماری هیپراآمونیمی بدون افزایش در هیچ یک از اسید آمینه‌های خون می‌باشد. مثل کمبود آنزیم CPS غلظت گلوتامین و آلانین به علت هیپراآمونیمی افزوده شده‌اند. افزایش قابل توجه دفع اسید اوروتیک سبب تفریق این اختلال از کمبود CPS می‌گردد. گاه اوروتات‌ها در ادرار به شکل سنگ مشاهده می‌شود. در شکل خفیف این اختلالات آزمایشگاهی در بین حملات طبیعی هستند. این شکل بیماری به خصوص با عدم تحمل به پروتئین لیزینوریک اشتباه می‌شود ولی افزایش دفع لیزین، اورنی‌تین و آرژینین و نیز افزایش سیترولین خون که از مشخصات عدم تحمل به پروتئین لیزینوریک است در مبتلایان به کمبود OTC مشاهده نمی‌شود. تشخیص قطعی با بررسی فعالیت آنزیمی کبد میسر است. تشخیص قبل از تولد نوزاد با بررسی پلی‌مورفیسم خاص DNA در نمونه‌های جفت امکان‌پذیر می‌باشد. تشخیص ناقلین این کمبود با استفاده از رژیم سرشار از پروتئین که موجب افزایش آمونیاک پلاسما و اسید اوروتیک ادرار می‌شود و یا افزایش دفع این اسید به دنبال مصرف آلوپورینول با دوز بالا میسر می‌باشد.

#### □ سیترولینمی

سیترولینمی زمینه‌ای است که از طریق اوتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد. این اختلال از نظر بالینی و بیوشیمیایی به اشکال مختلفی از انواع شدید تا انواع

بدون علامت دیده می‌شود. علائم و نشانه‌های آن در نوزادان مشابه اشکال شدید کمبودهای CPS و OTC است. شکل خفیف آن سیری تدریجی داشته و با اختلال رشد و نمو، استفراغ‌های زیاد، موهایی خشک و شکننده یا شبیه اشکال خفیف‌تر کمبود OTC مشخص می‌گردد جز آن که سیترولن پلاسما در مبتلایان به سیترولیمی شدید افزایش یافته است. ترشح ادراری اسید اوروتیک در این بیماران به میزان متوسطی افزوده شده است و مبتلایان به دفع بلورهای این اسید در ادرار دچار می‌شوند.

کمبود آنزیم آرژینینوسوکسینیک اسید سنتتاز سبب آن می‌باشد و بنابراین میزان اسید آرژینینوسوکسینیک پلاسما در این بیماران افزوده شده و از راه ادرار دفع می‌شود. تشخیص قطعی بر مبنای بررسی آنزیمی حاصل بیوپسی کبد یا کشت فیروبلاست قرار گرفته است. تشخیص قبل از تولد با بررسی فعالیت آنزیمی مایع آمنیوتیک امکان‌پذیر است.

#### □ اسیدوری آرژینینوسوکسینیک

به علت کمبود آنزیم آرژینینوسوکسینات لیاژ به صورت اوتوزوم مغلوب به ارث رسیده و ژن مربوط به آن در بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار دارد. شدت تظاهرات بالینی و بیوشیمیایی آن متفاوت است. در نوزادان در همان روزهای اول تولد در تابلو هیپراآمونیمی شدید بروز نموده و مرگ و میر بالایی دارد. نوع خفیف آن با عقب ماندگی ذهنی، حملات استفراغ، تاخیر رشد و هیپاتومگالی، موهایی خشک و شکننده مشخص می‌شود. هیپراآمونیمی، افزایش متوسط آنزیم‌های کبدی، گلوتامین و آلانین و سیترولین مشخصات آزمایشگاهی آن را تشکیل

می‌دهند. اسید آرژینینوسوکسینیک پلاسما می‌خون، ادرار و مایع نخاعی نیز بالا است. امکان تشخیص بیماری قبل از تولد طفل با بررسی فعالیت آنزیمی مایع آمنیوتیک مقدور می‌باشد.

#### □ هیپر آرژینینمی

ناشی از کمبود آنزیم آرژیناز است. علائم بالینی آن با سایر نقایص آنزیمی سیکل اوره کاملاً متفاوت است. شروع بیماری تدریجی و پنهانی است و در چند ماهه اول عمر و گاه سال‌ها طفل سالم به نظر می‌رسد. تدریجاً فلج هر دو پا (Diplegia) پیدا شده و پاها حالت قیچی ماندگی را به خود می‌گیرند. حرکات دیسکینزی و نیز تاخیر رشد در طفلی که قبلاً از سلامت برخوردار بوده است پیدایش یک بیماری دژنراتیو سیستم عصبی مرکزی را خبر می‌دهد و سال‌ها این اطفال با تشخیص فلج مغزی (Cerebral palsy) مورد پیگیری قرار می‌گیرند. عقب ماندگی ذهنی پیشرونده بوده و بروز تشنجات شایع‌اند. حملات هیپرآمونیمی شدید در این پدیده دیده نمی‌شود. ممکن است کبد در لمس بزرگ شده باشد.

آرژینین پلاسما و مایع نخاعی شدیداً افزایش یافته است و دفع ادراری اسید اوروتیک مشاهده می‌شود. آمونیم پلاسما ممکن است طبیعی یا کمی بالا باشد. دفع ادراری آرژینین، لیزین، سیستین و اورنیتین افزوده شده است به طوری که ممکن است با سیستینوری اشتباه شود. معه‌ها امکان طبیعی بودن دفع این اسیدها وجود دارد. بنابراین قبل از رد آرژینینمی می‌بایست اسید آمینه‌های پلاسما را اندازه‌گیری کرد. ترکیبات Guanidino ( $\alpha$ ) - کتو - گوانیدینو والریک اسید، اسید آرژینیک) ادرار

افزایش شدیدی پیدا کرده‌اند. تشخیص با بررسی فعالیت آنزیمی گلبول‌های سرخ مقدور می‌باشد. هنوز روش تشخیص قبل از تولد در نوزاد شناخته نشده است.

#### □ هیپرآمونیمی ناپایدار و موقت نوزاد

گرچه مقدار پلاسما می‌آمونیم در طفل رسیده طبیعی شبیه بچه‌های بزرگ‌تر است، ولی مقدار آن در اکثر اطفال نارس با وزنی کمتر از میزان استاندارد به‌طور موقت بالا است ( $40 \mu\text{M} - 50$ ) این هیپرآمونیمی بیش از ۶ - ۸ هفته نمی‌پاید و طفل مبتلا بدون علامت است. در انواع شدید ولی موقتی هیپرآمونیمی (مقدار آمونیاک تا  $400 \mu\text{M}$  در پلاسما)، سندروم دیسترس تنفسی خفیفی دیده شده و در ۲ - ۳ روز اول زندگی به اغما و در صورت عدم معالجه به مرگ می‌انجامد. اسید آمینه‌های سیکل اوره به جز سیترولین در پلاسما این بیماران افزایش یافته است.

#### □ اورنی تین

اورنی تین یکی از متابولیت‌های واسطه‌ای سیکل اوره است که توسط دو آنزیم اورنی تین ۵ - آمینوترانسفراز و اورنی تین اکسیداز به پیش‌تاز پرولین و پوترسین (Putrescine) تجزیه می‌شود. دو اختلال ناشی از هیپراورنی تینمی عبارتند از:

۱ - آتروفی پیچان شبکیه (Gyrate atrophy) و مشیمیه ناشی از کمبود آنزیم اورنی تین ۵ - آمینوترانسفراز که با شب‌کوری، نزدیک‌بینی و از بین رفتن دید محیطی و آب مروارید زیر کپسولی بین سنین ۵ و ۱۰ سالگی شروع شده و در ۴۰ سالگی به کوری کامل می‌انجامد. این افراد هوش طبیعی داشته و افزایش شدید اورنی تین پلاسما در آن‌ها

مشاهده می‌شود. هیپراآمونیمی یا افزایش هیچ‌گونه اسید آمینه‌ای در این بیماران مشاهده نمی‌شود.

۲ - سندروم هیپراآمونیمی - هیپراورنی‌تینمی - هوموسیتروپولینمی (سندروم HHH) ناشی از کمبود اورنی‌تین اکسیداز با تظاهرات هیپراآمونیمی که بلافاصله بعد از تولد یا زمان بلوغ مشخص می‌گردد. حملات استفراغ، تارژی، اغما، ضعف اندام‌های تحتانی، افزایش رفلکس‌های تاندونی عمقی، اسپاستی سیتی، کلونوس، تشنج و تاخیر رشد پسیکوموتور آن را مشخص می‌کند. مقدار اورنی‌تین و هوموسیتروپولین و آمونیوم پلازما بالا است.

#### □ لیزین

شکل فامیلی هیپرلیزینمی به علت کمبود آنزیم  $\alpha$  - آمینوآدیپیک سمی آلدئید سنتتاز با تظاهرات شدید تاخیر قوای روحی و جسمی، شلی مفاصل و تشنج تا اشکال بدون علامت (که از طریق غربال‌یابی مشخص می‌شوند) بروز می‌کند. یافته‌های لابراتواری شامل هیپرلیزینمی، ساکاروپینمی، لیزینوری و ساکاروپینوری می‌باشند (در حالت طبیعی ساکاروپین در ادرار یا خون قابل جستجو و ردیابی نیست). تشخیص بر مبنای اندازه‌گیری فعالیت آنزیمی در کشت فیبروبلاست‌های پوست قرار دارد.

اسید گلووتاریک ماده‌ای واسطه‌ای به هنگام تخریب لیزین، هیدروکسی لیزین و تریپتوفان است. در نوع ۱ اسیدوری گوتاریک نمو بچه تا دو سالگی طبیعی است. علامت مشخصه بیماری دیستونی و دیسکینزی پیش‌رونده است. تشنج، سفتی عمومی عضلات و دیستونی متعاقب یک عفونت به ناگاه به سراغ طفل می‌آید.

حملات حاد استفراغ، ستوز، تشنج و اغما همراه با هپاتومگالی، هیپراآمونیمی، افزایش ترانس آمینازهای سرم، اختلاطی از علایم سندروم Reye در جریان عفونت یا استرس بیمار را آزار می‌دهد. معمولاً مرگ در دهساله اول عمر و طی یکی از این حملات پیدا می‌شود. توان هوشی برخی از این اطفال طبیعی است. اسیدوز متابولیک و ستوز، هیپوگلیسمی، هیپراآمونیمی و صعود ترانس آمینازها، افزایش اسید گلووتاریک خون و ادرار یافته‌های آزمایشگاهی بیماری را تشکیل می‌دهند. بررسی آنزیم گلووتاریل کوآنزیم دهیدروژناز لکوسیت‌ها و کشت شده فیبروبلاست‌ها تشخیص را قطعی می‌کند. بررسی قبل از تولد با اندازه‌گیری اسید گلووتاریک مایع آمنیوتیک یا بررسی آنزیمی ویلوزیته‌های جفت میسر است.

#### □ عدم تحمل به پروتئین لیزین

بیماری نادری است که بیماران مبتلا برخلاف سیستمینوری، دچار افزایش دفع سیستمین از طریق ادرار نیستند. تهوع، استفراغ، اسهال خفیف که ممکن است منجر به تاخیر رشد، تحلیل عضلات و هیپوتونی گردد مشخصات آن را تشکیل می‌دهند. اطفالی که از شیر مادر تغذیه می‌شوند تا مدتی بعد از شیر گرفتن سالم‌اند زیرا پروتئین شیر مادر کم است. بعد از آن به خصوص به علت مصرف غذاهای سرشار از پروتئین، علایم هیپراآمونیمی، هپاتواسپلنومگالی، موهای کم و شکننده، اندام‌های لاغر همراه با تجمع چربی در قسمت‌های مرکزی بدن، تاخیر رشد (ولی طبیعی ماندن هوش) در بیمار پیدا می‌شوند. تاخیر مختصر قوای روانی در ۲۰ درصد بیماران گزارش شده است. ۶۵ درصد

گلووتاریک پلازما و به خصوص در مایع نخاعی بالاست. در بسیاری از بیماران غلظت لیزین پلازما افزوده شده است. در اتوپسی دژنرسانس ماده سفید زیر قشر مغز مشاهده می‌شود (مشابه بیمار کاناوان) معهداً ابتلا مخچه در بیماری کاناوان خیلی جزئی بوده و بیماران مبتلا مقدار زیادی N-استیل اسید اسپارتیک از طریق ادرار دفع می‌کنند.

در نوع D-2 همان علائم نوع L-2 منتها بلافاصله بعد از تولد پیدا شده و به علاوه بیماران دچار ماکروسفالی، گوش‌های برجسته، هیپرتلوریسم و بینی پهن هستند. MRI بزرگ شدن بطن‌های مغزی را به علت زوال ماده سفید نشان می‌دهد.

#### ■ اختلال در اسید آمینه‌های هیدروکسیلیک

##### □ گلیسین و سرین

سرین و گلیسین جزو اسید آمینه‌های اصلی محسوب نمی‌شوند. کمبود ۳ - فسفوگلیسرات دهیدروژناز در دو برادر با علائم عقب ماندگی ذهنی، تشنج، هیپرتونی و میکروسفالی گزارش شده است. گرچه سرین و گلیسین پلاسمای ناشتای این دو بیمار خیلی پایین بوده است، ولی دفع هیچگونه اسید آمینه‌ای در ادرار آن‌ها مشاهده نشده است.

گلیسین از سرین و ترئونین به وجود می‌آید. هیپرگلیسینمی در مبتلایان به اسید می‌پروپیونیک و اسید می‌متیل مالونیک دیده می‌شود. این دو اختلال مجموعاً به هیپرگلیسینمی ستونیک موسومند زیرا با حملات اسیدوز شدید و کتوز مشخص می‌شوند. اصطلاح هیپرگلیسینمی غیرستونی (NKH) به کمبود ارثی آنزیم تجزیه‌کننده گلیسین اطلاق می‌شود که با هیپرگلیسینمی بدون کتوز همراه

این بیماران دچار فیبروز ریه می‌شوند. حملات حاد پروتئینوز آلوئولی در سنین بالاتر عمر در این بیماران گزارش شده است. گاه ابتلا کلیه مشابه گلومرولونفریت که ممکن است به ESRD انجامد مشاهده می‌شود.

هیپرامونومی و افزایش دفع اسید اوروتیک که تنها بعد از مصرف غذاهای پروتئینی پیدا می‌شوند از مشخصات بالینی بیماری است. معمولاً آمونوم خون و اسید اوروتیک ناشتا طبیعی است. گرچه غلظت پلاسمایی لیزین، آرژینین و اورنی‌تین مختصری افزایش یافته است ولی مقدار دفع ادراری این اسیدها به خصوص لیزین شدیداً افزوده شده‌اند.

کم‌خونی خفیف و افزایش فریتین، LDH و TBG سرم نیز افزوده شده‌اند. باید این اختلال را از هیپرامونیمی ثانوی به نقایص سیکل اوره به خصوص کمبود OTC در زنان هتروزیگوت تشخیص داد. افزایش دفع ادراری لیزین، اورنی‌تین و آرژینین و صعود سیترولین پلازما در کمبود OTC دیده نمی‌شود.

##### □ اسیدوری ۲ - هیدروکسی گلووتاریک

در اشخاص طبیعی مقادیر جزئی ایزومرهای D و L اسید هیدروکسی گلووتاریک در ادرار دیده می‌شود.

در نوع L-2 این بیماری مقادیر زیادی از این اسید از طریق ادرار دفع می‌شود. اطفال مبتلا به این بیماری سالم به دنیا می‌آیند، ولی بعد از گذشت چند ماهی از عمر دچار بی‌ثباتی گام برداشتن، آتاکسی، لرزش، هیپوتونی، دیستونی و سایر حرکات غیرارادی می‌شوند. غلظت L-2 اسید هیدروکسی

نوع II) و پرولینوری در هر دو نوع کمبود مشاهده می‌شود. همچنین در پروتئینوری‌های شدید به علت بازجذب ناشی از زیادی دفع پروتئین، هیدروکسی پرولین و گلیسین از طریق ادرار دفع می‌شوند.

#### □ هیدروکسی پرولینمی

که احتمالاً ناشی از کمبود هیدروکسی پرولین اکسیداز است نیز بدون علامت است و افزایش غلظت هیدروکسی پرولین خون مشخصه آن می‌باشد. در این بیماران مقادیر زیادی پرولین و گلیسین از راه ادرار دفع می‌شود.

است. چهار شکل نوزادی، بعد از دوران نوزادی، نوع دیررس و نوع موقتی آن را تشخیص داده‌اند. نوع نوزادی در همان چند روزه اول عمر پیدا شده و با علائم لتارژی، هیپوتونی شدید، اغما، آپنه، تشنج و سکسکه مشخص می‌شود. میزان گلیسین سرم خیلی بالا است و دفع این ماده در ادرار پیدا می‌شود. ۳۰ درصد این بیماران علیرغم معالجه می‌میرند و آن‌ها که زنده می‌مانند دچار تاخیر رشد قوای پسیکوموتور و تشنجات غیرقابل درمان می‌شوند. این نوع شایع‌ترین شکل NKH می‌باشد.

#### ■ اختلال در اسید آمینه‌های Immino

##### □ پرولین و هیدروکسی پرولین

پرولین و هیدروکسی پرولین به مقدار فراوان در نسوج کولاژن وجود دارند ولی هیچ کدام از این دو ماده به جز در اوایل طفولیت، آن هم به مقدار خیلی کم در ادرار ظاهر نمی‌شوند. دفع این مواد نمایانگر گردش کولاژن در بدن بوده و این گردش در بیماری‌هایی مثل راشی‌تیسیم یا هیپرپاراتیرویدیسم افزایش می‌یابد.

نوع ارثی هیپرپرولینمی به علت کمبود پرولین اکسیداز (دهیدروژناز) (نوع ارثی) یا آنزیم - پیرولین - ۵ - کاربوکسیلیک اسید دزیدروژناز ایجاد می‌شوند. هیچ کدام از این دو شکل با علائم بالینی همراه نیستند. افزایش غلظت پرولین (به خصوص در



منابع

1. Milme MD. Amino aciduria. In: Hart F(Ed). French's index of differential diagnosis; 1985: 22-23.
2. Bodamer O. Disorders of amino acid metabolism - I. In up to date 2004.
3. Bodamer O. Disorders of amino acid metabolism - II. In up to date 2004.
4. Rezvani I. Rosenblatt DS. An approach to inborn errors of metabolism. Defects in metabolism of Amino acids. In: Behrman(Ed). Nelson's text book of pediatrics; 2000: 343-376.
5. Grompe M. Disorders of tyrosine metabolism. In up to date 2003.
6. Thoene IG. Disorders of Amino acid metabolism. Disorders of urea cycle. In: stein JH(Ed). internal Medicine; 2000: 1906.