

## گزارش مورد Case Report

## گزارش یک مورد ارگانیک اسیدمیا

دکتر مهرداد شکیبا\*

## چکیده

حدود یک قرن از تشخیص اولین بیماری ژنتیکی متابولیسم می گذرد، یکی از مهمترین این گروه از بیماریهای Organic Acidemia (OA) می باشد که با علائم متعدد عصبی - تنفسی و خونی خود را نشان می دهد. شایعترین بیماری این گروه Methyl Malonic Acidemia (MMA) می باشد. مورد فوق یک پسر ۱۲ ساله است که با حملات اسیدوز، کاهش سطح هوشیاری بدون ضایعات پوستی مراجعه کرده است و در نهایت با اندازه گیری متابولیت های حد واسط در خارج از کشور تشخیص بیماری مشخص گردید. به واسطه عدم امکانات آزمایشگاهی عموماً اینگونه تشخیصها در کشور ما داده نمی شود اما توجه به وجود این بیماریها در تشخیص افتراقی بیماری عصبی - اختلالات رشدی و اسیدوز غیر قابل توجهیه، در درمان و مشاوره ژنتیکی بیماران حائز اهمیت است.

## واژه های کلیدی: ارگانیک اسیدمیا، متابولیک اسیدوزیز، متیل مالونیک اسید میا

## مقدمه

از سالی که Garret برای اولین بار اختلالات ارثی متابولیسمی را برای بیماری الکا پتون ادراری به کار برد حدود یک قرن می گذرد. در این مدت بیماریهای متعددی تحت این عنوان طبقه بندی شده اند که مهمترین آنها Organic Acidemia (OA) می باشد (۱) (Methyl Malonic Acidemia) MMA به همراه Propionic Acidemia به عنوان شایعترین و شدیدترین فرم OA می باشند که به طور متوسط در هر ۵۰۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ تولد زنده رخ می دهد. کمبود آنزیم MCM (L-Methyl Malonyl - COA Mutase) واقع شده بر

روی کروموزوم P12-P21<sup>6</sup> عامل ۵۰٪ بیماری می باشد که حداقل تاکنون ۳۰ نوع موتاسیون آن کشف شده است (۴، ۷، ۶، ۵، ۴). از آنجا که این آنزیم برای فعالیت احتیاج به متابولیت های vit B<sub>12</sub> دارد اختلال در این مواد نیز حالت کلینیکی مشابه MMA ایجاد می کند.

**علائم بالینی** حداقل چهار فرم بیماری MMA شناخته شده است. در یک طیف آن کاملاً بدون علامت (حالت Benign Adult type) می باشد که فقط با تستهای غربال گیری قابل شناخت است و در حالی که Newbern onset با شروع تغذیه علائم شدیدی به صورت استفراغ، کاهش سطح هوشیاری، دیسترس تنفسی، تشنج و حالت شبیه Sepsis ظاهر می کند که عموماً به فوت منجر می شود ضایعات پوستی - دهانی شبیه Ethyma Gangrenosum, Acrodermalitis Entropathica نیز در انواع خفیف تر ممکن است ظهور کند (۹، ۸، ۱۱، ۱۰).

حالات حد واسط Intermediate و Intermittant شدت علائم کمتری دارند اما تحت شرایط استرس نظیر عفونت، مصرف مواد پروتئینی جراحی و

\* - استادیار گروه بیماریهای کودکان

ساله به نظر می‌رسد و با اشکال در راه رفتن و نفسهای تند با دیسترس شدید همراه است .

فشار خون ۱۱۰/۸۰ دست راست، تعداد تنفس ۶۸ در دقیقه، درجه حرارت  $37^{\circ}\text{C}$  زیر بغل، ضربان قلب ۱۳۰ در دقیقه، وزن ۱۸ کیلو، قد ۱۲۲ سانتی متر در معاینه، صورت کشیده و پیشانی نسبتا جلو آمده، دهان مختصری باز افتاده همراه دیسترس و استفاده از عضلات کمکی تنفسی و خواب آلود. در معاینه قلب و ریه کاملاً طبیعی و شکم نرم بود. در اندامها ورمی موجود نبود اما در معاینه اعصاب محیطی رفلکسهای عمقی زانو شدت یافته بود. آزمایشهای درخواست شده عبارت بودند از:

pH: 7.14	Urinalysis
HCO <sub>3</sub> : 6 mmol/lit	Color: yellow
PCO <sub>2</sub> : 16 mmHg	Sugar: ++
Na: 135 meq/dl	Protein: - Negatove
K: 6.2 meq/dl	Reaction: Acid
Ca: 9.8 mg/dl	Keton: +++
Hg: 10 mg/dl	Rbc-wbc: Negative
WBC: 3200 10 <sup>6</sup> /lit	
pt: 150,000 10 <sup>6</sup> /lit	

در بدو ورود برای وی بی کربنات به میزان ۱ meq/kg/hr تا رسیدن pH به ۷/۳۰ شروع شد و سپس روی بی کربنات نگهدارنده ۴ meq/kg در روز گذاشته شد. آنتی بیوتیک سیستمیک، آمپی سیلین و جنتامایسین شروع شد و یک ملین (شیر منیزی) جهت جلوگیری از یبوست آغاز گردید. روز اول بیمار NPO بود و سرم قندی ۱/۵ برابر برای وی شروع شد و بیمار جهت انجام همودیالیز آماده گردید. خوشبختانه بعد از ۱۸ ساعت حال وی بهتر شد. سطح هوشیاری بهتر و قادر به تحمل مواد آبیکی شد. برای وی کانتین خوراکی یک گرم شروع شد. با توجه به سابقه بیماری پیشنهاد شد که سرم بیمار و یک برگه معرفی به مراکز خارجی فرستاده شود که نتایج آنها بعد از چند ماه وصول شد (جدول ۱).

#### جدول ۱

استرس دچار حملات اسیدوز، هیپو گلیسمی، کاهش سطح هوشیاری پانکراتیت و ضایعات هسته‌ای، مغزی می‌شوند. در بین حملات معمولاً مشکلی ندارد (۱۲، ۱۳، ۱۴). ممکن است به خاطر عوارض بیماری دچار هیپوتونی و مشکلات عصبی و رشدی بگردند. موارد نادر از نفروپاتی به صورت Hyporeninemic Hypoaldosteronism و type IV اسیدوز توبولار کلیوی و یا نارسایی پیشرونده کلیوی و Corpulmonale قلبی گزارش شده است (۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸).

یافته‌های آزمایشگاهی بیماری اسیدوز متابولیک با

Anion gap بالا همراه کتوز و افزایش لاکتیک و آمونیاک خون و کاهش قند، گلبولهای سفید و قرمز می‌باشد. در اندازه گیری امینواسیدها افزایش گلیسین و propionic و methyl citrate و افزایش MMA به بیشتر از ۱۰ mg/dl تشخیصی است اگرچه می‌توان فعالیت آنزیم در فیبرلاست را نیز اندازه گیری کرد.

#### گزارش مورد

م. آ. پسر ۱۲ ساله‌ای که به خاطر دیسترس شدید تنفسی و مختصر کاهش سطح هوشیاری به دنبال سرماخوردگی از روز قبل به بیمارستان افشار مراجعه کرده است. بیماری وی به سن ۵ سالگی برمی‌گردد که به دنبال یک عفونت تنفسی دچار کاهش شدید سطح هوشیاری شده و به مدت ۵ روز در بیهوشی عمیق بوده است بهمین جهت به تهران منتقل گردید و سرانجام با درمانهای نگهدارنده بهتر می‌شود اما در راه رفتن و تکلم دچار مشکل می‌گردد. در همان هنگام برای وی بیماری متابولسمی مطرح می‌گردد اما آزمایشها قادر به تأیید تشخیص خاصی نبود و تا حمله اخیر دیگر مشکل خاصی نداشته است اما مادر وی ذکر می‌کند گاهی احساس می‌کرده تنفس کودک تندتر می‌شده و بوی خاصی شبیه استون از وی استشمام می‌کرده است.

در شرح حال گذشته، اولین بار در سن ۲/۵ ماهگی به خاطر دیسترس تنفسی و عفونت به مدت ۱۰ روز در بیمارستان بستری شده است و بار دیگر هم در سن ۳/۵ سالگی به عنوان پنومونی ۳ روز در بیمارستان بستری شده است. وی حاصل یک زایمان طبیعی از یک پدر و مادر خویشاوند است و سابقه یک فوت را در بچه قلبی خانواده به علت Sepsis نوزادی می‌دهد. اما بیماری دیگری در خانواده وجود ندارد و یک فرزند سالم هم دارند. غذای کودک ابتدا شیر مادر بوده و بعداً نسبت به ترکیبات گوشتی عدم تحمل نشان می‌داده و استفراغ می‌کرده است و اکنون نیز در صورت خوردن گوشت یا تخم مرغ دچار تهوع و سردرد می‌شود. در معاینه پسری است که ظاهراً ۸ تا ۹

## بحث و نتیجه گیری

بیمار فوق یک مورد MMA با علائم متناوب است که به دنبال عفونت تنفسی با کاهش سطح هوشیاری بستری شده است. وجود شرح حال فوت در فرزند قبلی و ازدواج فامیلی در این مورد با متابولیک اسیدوز بسیار کمک کننده بوده به خصوص که این مشکل یکبار دیگر نیز تکرار شده بوده است. به احتمال زیاد مشکلات وی در ۲/۵ ماهگی و ۳/۵ سالگی نیز علائمی از همین بیماری بوده است که در حالات خفیف آن با اشکالات تنفسی و بی حالی شبیه به Sepsis ظهور کرده است. متأسفانه امکان دسترسی به پرونده‌های قبلی نبوده تا از وضعیت اسیدوز وی مطلع گردیم، اما تذکر این نکته ارزشمند است که با توجه به شیوع ازدواجهای فامیلی در منطقه توجه ویژه‌ای به وضعیت اسید و باز کودکان با علائم عفونت منتشر و تاکی پنه صورت بگیرد. به خصوص در دوران نوزادی که علائم عفونت نامشخص است و اکثر این بیماران به عنوان عفونت درمان می‌شوند. در اینگونه موارد وجود کتوزیس دوران نوزادی به تشخیص این بیماریها کمک می‌کند. توجه به کتوزیس نوزاد در توجه به این بیماریها کمک کننده است. به عنوان درمان ایده آل انجام دیالیز یا تعویض خون در حین حملات ضروری است و می‌تواند از عوارض عصبی دائمی بیماری بکاهد<sup>(۱۹)</sup> که با توجه به سرعت بهبودی اینکار صورت نگرفت. شاید انجام دیالیز سریعتر در سن ۵ سالگی

می‌توانسته است از مشکلات تکلمی کودک جلوگیری کند. در مانهای جدیدتری نظیر پیوند توأم کبد و کلیه، دادن ایمونوگلوبولین تزریقی به میزان ۲۰۰ mg/kg/day برای ۵ روز نیز جهت کنترل علائم عصبی شدید در مرحله حاد توصیه شده است<sup>(۲۰،۲۱)</sup>.

بیمار بعد از وصول نتایج آزمایش روی B<sub>12</sub> به میزان یک میلیگرم در روز گذاشته شد و اکنون مدت یکسال است که حمله دیگری نداشته است اما از لحاظ رشدی مناسب نمی‌باشد که شاید به علت محدودیت موجود در مصرف مواد پروتئینی می‌باشد. با این حال خانواده وی از وضعیت وی راضی هستند. مشکل تکلمی وی هنوز پابرجاست و بعید به نظر می‌رسد برطرف گردد. اگرچه در مواردی که تشخیص به موقع داده شود و حملات به خوبی درمان شود امکان داشتن ضریب هوشی نرمال نیز ممکن است<sup>(۲۲،۲۳)</sup>.

هدف از ارائه این مورد ثابت شده MMA که بدون شک موارد آن نیز کم نمی‌باشد معطوف نمودن نظر همکاران به این رشته از بیماریهاست که به خصوص با کنترل بیماریهای عفونی بیشتر از قبل در تشخیصهای افتراقی نوزادان بد حال و کودکان با دیسترس تنفسی فرا می‌گیرد. از آنجا که پیشرفتهای موجود امکان درمان بهتر را مهیا ساخته است و تشخیص به موقع قادر است از عوارض آنها بکاهد لازم است اینگونه بیماریها را در کودکان با اشکالات نمو - رشدی و اسیدوز در یاد داشته باشیم.

**References:**

- 1-James D. *Heritable disease of amino acid metabolism in principle and practice of endocrinology and metabolism* 1st edi 1995, Lippincott, p. 1426.
- 2-Iraj Rezvani. *Metabolic disease in Nelson textbook of Pediatrics*, 14 edit, Saunders, 1996, PP.:305-6.
- 3-Chang PF. *Metabolic disorder mimiking Reye's syndrome J.* Formos Med Assoc  
2000 Apr 99(4):295-9.
- 4-Nham-Su, *Structure of human methyl malonyl COA mutase locus Genemics* 1990, Dec 8(4): 710-6.
- 5-Gerard T. Berry. *Inborn error of amino acid and organic acid metabolism.* In Avery's disease of the newborn 7edit. Saunders, 1998, p. 258-260.
- 6-Ledley FD. *Mutations in mut. Methylmalonic acidemia clinical and enzymatic correlation.* Hummutat 1997, 9(1): 1-6.
- 7-Fuchshuber A. *Muto methyl malonic acidemia eleven novel mutation of methyl malonyl COA mutase including a deletion - insertion mutation Hum-mutat* 2000 Aug, 16(2): 179.
- 8-Okano-M. *A case of fulminant ecthyma gangrenosum associated with pseudomonas aeruginosawith methyl malonic acidemia.*
- 9-De - Raeve - L. *Acrodermatitis enteropathica like cutaneous lesions in organic aciduria J.pediat.* 1994 Mar, 124(3): 416-20.
- 10- Henriquez. *Emergency presentation of patient with methyl malonic acidemia, propionicacidemia.* Brain - Deve 1994 Nov. / 16 Supp 86-93.
- 11- Howard R. *Methylmalonic acidemia cotala type presenting with cutaneous manifestation ArchDermatol* 1997 Dec, 133(12): 1563-6.
- 12- Worthen-HG. *Comparative frequency and severity of hypoglycemia in selected organicacidemia Brain - Dev.* 1994 Nov. 16 supp 81-5.
- 13- Kahler SG. *Pancreatitis in patient with organic acidemia J. Pediatr* 1994 Feb, 124(2): 239-43.
- 14- Brismar *CT and MR of the brain in disorders of propionate and methyl malonate metabolism.* AJNR - Am - J. Neuro radiol 1994 Sep, 15(8): 1459-73.
- 15- Iraj Rezvany. *Valine - leucine and related organic acidemia.* In Nelson textbook of pediatrics, 16th edit, 2000, p. 361-362.
- 16- Dudley J. *Benign methyl malonic acidemia in sibling with distal renal tubular acidosis Ped.Nephrol* 1998 Sep, 12(7): 564-6.
- 17- Moltehi - KH. *Progressive renal insufficiency in methyl malonic acidemia Ped. nephrol* 1991May, 5(3): 323-6.
- 18- Brandstetter - Y. *Corpulmonale as a complication of methyl malonic acidemia andhomocystinuria Am - J - Med - Genet,* 1990 Jun, 36(2): 167-71.
- 19- Sangarjo P. *Combined exchange transfusion and peritoneal dialysis treatment in a neonatewith methyl malonic acide sever hyperammonemia An ESP Pediatr* 1982 Oct, 17(4): 317-20.
- 20- Van't Hoff WG. *Combined liver and kidney transplantation in methylmalonic acidemia.* J.pediat 1998 Jun, 132(6): 1043-4.
- 21- Aikoh H. *Effective immunoglobulin therapy for brief tonic seizure in methyl malonic acidemiaBrain-Dev* 1997 Nov, 19(7): 502-5.
- 22- Van - der - Meer. *Clinical outcome of long term management of patient with vit B12unresponsive J. Pediat* 1994 Dec, 125(6): 903-8.
- 23- Varvogli *High cognitive outcome in an#adolescent with mut-methylmalonicacidemia.* Am-J-Med-Genet 2000 Apr,3.96(2): 192-5.