

معرفی یک مورد الکاپتون اوری در یک کودک دو ساله

دکتر مهرداد شکبیا^۱ - دکتر ولی دهقانی^۲

چکیده

الکاپتون اوری یک بیماری بسیار نادر متابولیکی می باشد که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد. نتیجه این اختلال ژنتیکی تجمع Hemogentisic Acid در بافتهای همبند، غضروف و عروق بوده و دفع آن از ادرار می باشد. در این گزارش کودکی ۲۲ ماهه به خاطر سیاه رنگ بودن ادرار از سه ماهگی به مراکز مختلف مراجعه و اقدامات پاراکلینیک متعددی برای او انجام شده بود. ادرار وی در محیط اسیدی تغییر رنگ پیدا نمی کرد ولی خصوصیت شدید احیا کنندگی داشت که با محلول بندیکت مشخص گردید با توجه به تشخیصهای افتراقی محدود ادرار سیاه و خصوصیات بالینی تشخیص الکاپتون اوری برای او داده شد. اگر چه این بیماری درمان ثابت شده ای ندارد اما به دنبال اثبات مؤثر بودن ترکیباتی در موش، امید به استفاده انسانی آن در آینده نزدیک می رود. هدف از ارایه مورد فوق توجه به تشخیصهای افتراقی ادرار سیاه و خصوصیات بالینی بیماری فوق بوده که به راحتی از لحاظ کلینیکی قابل تشخیص می باشد و احتیاج به انجام بررسی های اضافی را محدود می کند.

واژه های کلیدی: الکاپتون اوری

مقدمه

الکاپتون اوری^(۱) یک بیماری ارثی نادر به خاطر اختلال در متابولیسم فنیل آلانین و تیروزین می باشد اهمیت تاریخی این بیماری از آن جهت می باشد که برای اولین بار عنوان اختلالات ارثی متابولیکی را به خود اختصاص داد (Garrod, 1902)^(۲). بیماری فوق به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد و به تازگی محل ژن فوق بر روی کروموزوم q21,23 مشخص شده است^(۳). که به دنبال موتانهای متعددی سبب اختلال در آنزیم

Hemogentisic Oxidase می گردد، نتیجه این اختلال تجمع Hemogentisic Acid در بدن و دفع آن از طریق ادرار می باشد^(۳،۲،۱). ماده فوق تمایل زیادی برای اتصال به کلاژن دارد و به صورت پولیمره یا اکسیده در غضروفها و بافتهای همبند رسوب می کند که سبب سیاه رنگ شدن آنها می گردد و اصطلاحاً Ochronosis نامیده می شود (سیاه شدن بافتها). مقدار زیادی از اسید فوق نیز در مجاورت هوا اکسیده و پولیمره شده تغییر رنگ ادرار را ایجاد می کند در حالت Ochronosis بافتهای همبند شکننده شده قابلیت ضربه پذیری خود را از دست می دهند و زودتر دچار ساییش می گردند اتفاقی که در نهایت در تمامی بیماران منجر به محدودیت حرکتی می گردد. میزان شیوع

۱- استادیار گروه بیماریهای کودکان، فوق تخصص نفرولوژی کودکان

۲- استادیار گروه ارولوژی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

که حالت سیاه شدن بعد از مجاورت با هوا در سنین کودکی و عدم تغییر رنگ در محیط اسیدی همراه با خصوصیات احیاء کنندگی ادرار مخصوص الکاپتونیوری می باشد. ادرار بیماران با محلول Benediet واکنش می دهد در حالی که با Glucose Oxidase موجود در نوارهای ادراری پاسخی نمی دهد. همچنین این ادرار قادر است سریعاً نیترا ت نقره را سیاه کند که این را با تماس فیلم ظهور نیافته عکاسی با ادرار می توان نشان داد از دیگر معرفهای این بیماری پاسخ با Ferric Chloride Test می باشد. تشخیص بیماری از طریق علائم بالینی اختصاصی می باشد که با اندازه گیری Hemogentixic Acid در ادرار تایید می گردد و با یافته های مشخص رادیولوژیک ستون مهره ها تایید کننده بیماری است. سن تغییرات شامل کم شدن فاصله مفصلی مهره ها و کلسیفیکاسیون فضای Disc در حالی که لیگامنتهای مهره ای سالم هستند می باشد. اندازه گیری آنزیم که فقط در کبد، کلیه و پروستات می باشد نیز تایید کننده می باشد.

درمان

هنوز درمان قطعی برای بیماری پیدا نشده است اما مطالعات نشان می دهد مصرف محدود پروتئین به خصوص در کودکان سبب کاهش دفع اسید Hemogentisic در ادرار می گردد. اتفاقی که در بزرگسالان چندان مشهود نمی باشد. مصرف Vit C نیز سبب کاهش صدمات می گردد. مطالعه دیگری برای استفاده 2Nitro-4trifluoro methyl benzoyl منع کننده P-hydrayl Phenyl Pyroate به عنوان کاتالیزور ایجاد کننده اسید فوق است در موش موفقیت آمیز بوده است که امیدهای تازه ای در درمان بیماری ایجاد کرده است (۹،۸،۴).

معرفی بیمار

م.ع یک کودک شیر خوار ۲۲ ماهه ساکن خرائق از توابع یزد می باشد که به خاطر تغییر رنگ ادرار از ۴-۳ ماهگی مراجعه کرده است مادر وی متوجه شده است که کهنه های وی در صورتی که مدتی بماند به رنگ سیاه تغییر رنگ می دهد که این وضعیت شدت و ضعف دارد ولی تقریباً همیشه با ماندن طولانی

بیماری حدود یک در هر میلیون نفر است و تاکنون ششصد مورد آن گزارش شده است که یک مورد آن یک مصری مومیایی شده می باشد (۵،۴).

علائم بالینی

تنها علامت بالینی در دوران کودکی سیاه رنگ شدن رنگ ادرار در مجاورت هوا می باشد، این واکنش در محیط قلیایی شدید تر رخ می دهد در حالی که محیطهای اسیدی مانع آن می گردد لذا به علت وجود ادرار اسیدی ممکن است تا سالها فرد از بیماری خود مطلع نگردد و در نهایت با محدودیت حرکتی در مفاصل و آرتريت به پزشک مراجعه کند. از علائم دیگر این بیماری تغییر رنگ ترشحات گوش به صورت Dark wax و تغییر رنگ پوست در ناحیه زیر بغل و کشاله ران می باشد عرق بیماران نیز قادر است لباسهای آنها را رنگی کند (۵،۴). با افزایش سن در دهه دوم و سوم لکه های سیاه و قهوه ای رنگی بر روی چشم ظاهر می گردد سپس نوک بینی و گوش به رنگ تیره در می آید و در نهایت این انتهاها سخت دردناک می گردد در دهه سوم و چهارم آرتريت مفاصل بزرگی چون زانو، شانه، هانش و محدودیت حرکتی ستون فقرات مهمترین مشکل این بیماران خواهد بود. این تغییرات در مردها شدیدتر بوده و با افزایش سن در تمامی بیماران دیده می شود. علائم دیگر بالینی به صورت Prolaps Cord، Cord Stenosis، سنگ پروستات و کلیه و پروستاتیت گزارش شده است (۷،۴). Ochrontic Heart از یافته های دیگر بیماری است که منجر به سیاه رنگ دیده شدن عروق پشت دست و پا می گردد. درگیری دریاچه ها به صورت Prolaps و کلسیفیکاسیون و انفارکتوس میوکارد نیز گزارش شده است (۶،۴،۳).

تشخیص

بیماریهای معدودی که سبب سیاه رنگ شدن ادرار می گردند عبارتند از: مسمومیت با فنل، میوگلوبین و هموگلوبین اوری، پورفیزیا، ملانوم بدخیم کلیوی، Methemoglobin Uria و تمارض بیماران به سیاه کردن ادرار،

آزمایشگاهی صورت گرفته است .

بحث

اگر چه آلکاپتون اوری بیماری بسیار نادری است اما خصوصیات ویژه بالینی و تشخیصهای افتراقی معدود آن تشخیص بالینی آنرا آسان کرده است . وجود خون و میوگلوبین met hemoglobin در ادرار که از تشخیصهای افتراقی ادرار سیاه است از طریق منفی بودن نوار ادراری برای خون کنار گذاشته شده است . مسمومیت با فنل به صورت علائم پوستی ، عرق ریزی شدید و عصبی بخصوص تومار ، تشنج و بیقراری است که می تواند بدنبال تماس با کورتوزون (محافظ چوب) ، پماد Resorcinol و پاره ای شامپوها رخ بدهد که با توجه به شروع علائم در کودکی و مدت طولانی این حالت بدون هیچ علامت بالینی دیگر احتمال آن غیر ممکن است^(۱۰) . انواع بیماری پورفیریا که در دوران کودکی به ظهور می رسد علائم شدید پوستی -خونی و عصبی دارند که عموماً بخاطر ضایعات پوستی مراجعه می کنند و تغییر رنگ ادرار این بیماران بواسطه تماس با آفتاب یا حرارت دیدن می باشد که با هوا یا مواد قلیایی رخ نمی دهد. تومور ملانوم کلیوی اگر چه بسیار نادر است با نرمال بودن IVP و پیگیری ۳ ساله بیماری رد شده است . هدف از گزارش این مورد آشنایی با عواملی است که باعث سیاه شدن رنگ ادراری شوند و یاد آوری این بیماری نادر است با توجه به تشخیصهای افتراقی محدود آن می توان آنرا بسادگی تشخیص داد و از انجام کارهای تشخیصی اضافی خودداری کرد.

سیاه می شود در ابتدا توجه چندانی به این امر نکرده اما به علت تکرار موضوع و ترس از خون بودن این ادرار به چندین پزشک مراجعه کرده کارهای تشخیصی برای او صورت گرفته که همراه وی بود در تاریخچه گذشته ، بیمار کاملاً سالم بوده و بیماری مهمی تاکنون نداشته است . از شیر مادر و غذای خانواده استفاده می کند و سابقه مصرف دارویی خاص را نمی دهد . در خانواده والدین ، بیماری خاصی وجود ندارد ، فرزند اول خانواده و نیز پدر و مادر فامیل هستند . در معاینه ، بچه ای سر حال و سالم با وزن ۱۲ کیلو و قد ۸۵cm ، دور سر ۴۸cm و فشار خون سیستول ۱۰۰mmHg و در معاینه نکته خاصی به جز مختصری ترشحات کاملاً تیره گوش نداشت. آزمایشهای همراه U/A کاملاً طبیعی 7500 : WBC ، 11 : Hg ، 72 : MCV ، 000 ، Pt:150 ، Cr : 0.9mg/dl ، urea : 32mg/dl Sugar : ، Ca:9.5mg/dl ، 72mg/dl ، سونوگرافی کلیه و مجاری ادراری دوبار یکی کاملاً طبیعی و دیگری مختصری ضخامت جدار مثانه مشکوک به سیستیت را گزارش کرده بودند ، IVP کاملاً طبیعی بود . آزمایشهای درخواست شده در وهله اول ادرار تازه همراه اسید استیک ۱٪ به مدت ۴ ساعت تغییر رنگی ندارد درحالی که در عرض ۱۰ دقیقه با اضافه کردن جوش شیرین کاملاً سیاه شد . ادرار فوق با محلول Benedict تغییر رنگ داد و خصوصیات احیاء کنندگی را ظهور داد . در حالی که Glucose Oxidan نوار ادراری واکنش نشان نداد . اندازه گیری ادراری Hemogentusic است به روش کروماتوگرافی بیشتر از حد نرمال 3mg > بوده است . مراکز موجود در ایران قادر به اندازه گیری آنزیم فوق نمی باشند و تشخیص بیماری بر اساس شرح حال و یافته های

References

- 1- Beltran . valero – de Bernable . *Mutation and polymorphism analysis of Human homogentisate 1.2 dioxygenase gene in alkaptonuria* . Am . j. Hum . genet , 1998 Apr, 63(4) :776-84 .
- 2- James D. *Heritable diseases of amineacid metabolism* . 1st edit, lippin ncott. 1990 :1436.
- 3- William L. *Disorder of acid metabolism In Rudolph pediatrics*. 19 th Appleton & Lange , 1991 : 304.
- 4- Charles R. Scriver . *Alkaptonuria In Cecill textbook of Internal medicine 21ed* . Goldman Bennett 1999 : 1109 - 11.
- 5- Kocyigit. H . *Clinical/Radiographic and echocario graphic in patient with ochronsis clini – Rheumatol* , 1998, 17(5) : 403-6.
- 6- Iraj Resvani . *Alkaptonuria in Behrman , Nelson textbook of pediatrics* . 14th edit Saunders : 312 .
- 7- Reddy –Dr . *Alkaptonuria presenting as disc prolaps*. Spinal –cord ,1998 Jul ,36(7): 526-4.
- 8- De haas .V .*The success of dietary protein restriction in alkaptonuria patients is age dependent*. J . Inherit Metabolic –Dis ,1998 Dec, 21(8) :791-8
- 9- Suzuki.Y. *A novel theropeutic trial of homogentisic aciduria in a murine of alkaptonuria*, J.Hum–Gent 1999, 44(2) :79-84
- 10-. James .L . *Baker Phenol poisoning in manual of toxicology the Kelengaber* 1998 : 736-7.