

غربالگری بیماریهای

متابولیک ارثی

نویسنده : دکتر پرستو رستمی

گروه ویراستاران علمی

دکتر پیمانہ سرخیل

دکتر مرجان شکیبا

دکتر آریا ستوده

دکتر علی طالع

دکتر دانیال زمانفر

دکتر مرتضی علیجانپور

دکتر حسین مروج

مرکز مدیریت بیماریهای غیر واگیر

اداره ژنتیک



سرشناسه : دکتر پرستو رستمی،
عنوان و نام پدیدآور : غربالگری بیماری‌های متابولیک ارثی، دکتر پرستو رستمی.
مشخصات ناشر : تهران: بال نو، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری : ۱۹۸ ص، جدول، رنگی
شابک : ۹۷۸-۶۲۲-۹۷۹۷۹-۰-۷
وضعیت فهرست‌نویسی: فیبای مختصر
یادداشت : فهرست‌نویسی کامل این اثر در نشانی: <http://opac.nlai.ir> قابل دسترسی است.
مندرجات : غربالگری بیماری‌های متابولیک ارثی
شناسه افزوده : دکتر پیمان سرخیل، دکتر مرجان شکیبا، دکتر آریا ستوده، دکتر علی طالع، دکتر دانیال زمانفر، دکتر مرتضی علیجانپور، دکتر حسین مروج - گروه ویراستاران علمی.
شماره کتابخانه ملی : ۰۰۰۰۰۰

غربالگری بیماری‌های متابولیک ارثی

نویسنده : دکتر پرستو رستمی
گروه ویراستار علمی: دکتر پیمان سرخیل، دکتر مرجان شکیبا، دکتر آریا ستوده، دکتر علی طالع، دکتر دانیال زمانفر، دکتر مرتضی علیجانپور، دکتر حسین مروج
ناشر : انتشارات بال‌نو
نوبت چاپ : اول، ۱۳۹۹
چاپ : ۳۳۹۵۴۴۰۵ : میران
صحافی : ۶۶۸۱۲۶۴۰ : میران
شمارگان : ۱۰۰۰ نسخه
شابک : ۹۷۸-۶۲۲-۹۷۹۷۹-۰-۷
قیمت : ۰۰۰۰۰۰ تومان
مرکز پخش: ۰۹۱۲۵۳۸۸۱۳۳ - ۰۲۱-۸۸۲۲۴۵۳۹
تهران: امیرآباد شمالی، بعد از جلال‌آل‌احمد، خیابان هفتم، مجتمع گلستان، شماره ۵۹، واحد

همه حقوق برای انتشارات بال‌نو، محفوظ بوده و هرگونه تقلید و استفاده از این اثر، به هر شکل، بدون اجازه کتبی، ممنوع و پیگرد قانونی دارد.

به نام خدا
برخورد آزمایشگاهی، بالینی، مدیریت و پیگیری
بیماریهای متابولیک ارثی
در برنامه غربالگری بیماری های متابولیک ارثی

نویسنده: دکتر پرستو رستمی

فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

گروه ویراستاران علمی

دکتر پیمان سرخیل

فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان

دکتر مرجان شکیبا

فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر آریا ستوده

فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علی طالع

فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، پژوهشگر مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک، پژوهشگاه علوم

غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر دانیال زمانفر

فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دکتر مرتضی علیجانپور

فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دکتر حسین مروج

فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز

همکاری و مشارکت

دکتر علی محبی، دکترای بیولوژی، رشد و نمو، مرکز تحقیقات رشد و تکامل، دانشگاه علوم پزشکی تهران

الیه وفایی، کارشناس ارشد ژنتیک، مرکز تحقیقات رشد و تکامل، دانشگاه علوم پزشکی تهران

پیشگفتار

کتاب حاضر از مجموعه مستندات بالینی است که برای بهره برداری فوق تخصص های غدد اطفال و سایر رشته های پزشکی مرتبط که در بیمارستان های منتخب برنامه غربالگری نوزادان برای بیماری های متابولیک ارثی به صورت شبکه فعالیت می نمایند، تهیه شده است.

از آنجائی که برنامه متابولیک ارثی تاکنون توسعه کمی و کیفی قابل انتظار را داشته و بر اساس برنامه ریزی تا پایان سال جاری پوشش کامل خواهد یافت، ارتقاء مستمر استاندارد ها بویژه در حوزه بالینی از الزامات مورد تاکید برنامه و پیش نیاز های اجرای آن است.

برای تدوین کتاب حاضر اعضاء کمیته علمی بالینی برنامه غربالگری نوزادان برای بیماری های متابولیک ارثی با استفاده از منابع معتبر و مشهور در حوزه بیماری های متابولیک ارثی، بهره بردند. بعلاوه ایشان با تعامل با یکدیگر الگوی واحدی را برای تدوین استفاده کردند. همچنین در روند تدوین نهایی کتاب، مورد بررسی مجدد و تکمیلی قرار گرفت.

قطعا علیرغم همه تلاش ها این مجموعه یک مجموعه کامل برای مراجعات پزشکان عزیز یاد شده نیست، اما موجب سازماندهی و یکپارچگی رویکرد بالینی این اعضاء و دسترسی نظام مند و سریع خواهد شد. این موضوع در برنامه های کشوری از اهم موضوعات است.

علاوه بر مجموعه فوق که به زبان فارسی نوشته شده است، مجموعه ای خلاصه به زبان انگلیسی برای دسترسی سریع تر، پیش تر آماده شده و برای مخاطبین یاد شده ارسال شده است.

به روز رسانی و ارتقاء این نوع مراجع به توسعه خدمات به مردم عزیز ایران بویژه نوزادان گرانقدر ایران زمین کمک می نماید و از سوی دیگر بر توسعه علمی کشور می افزاید. با این توصیف انتظار می رود خوانندگان محترم راهنمایی های خود را برای بهتر شدن این مجموعه از ما دریغ ننمایند.

با توجه به اینکه شاهد مستقیم تلاش ها برای بهره برداری این مجموعه بودم، به سهم خود از همه دست اندرکاران تدوین این مجموعه تشکر می نمایم و قدردانی ویژه از جناب آقای دکتر طالبی به دلیل تلاش بی وقفه طی یک دهه برای توسعه برنامه غربالگری نوزادان برای بیماری های متابولیک ارثی و تدوین این مستندات دارم.

دکتر سماوات

رئیس اداره ژنتیک

شیوع بیماریهای متابولیک ارثی در تمام دنیا نادر است اما در کشورهایی که در آنها ازدواجهای فامیلی بیشتر رخ می دهد از جمله ایران، بروز آنها بیشتر است. تشخیص این دسته از بیمارها در طول غربالگری نوزادی زمینه را برای تشخیص و درمان به موقع و در نتیجه پیشگیری از آسیب های جبران ناپذیر فراهم می کند. در بسیاری از کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه در برنامه غربالگری نوزادی خود، غربالگری بیماریهای متابولیک ارثی گنجانده شده است. در کشور عزیز ما با پشتوانه و همت اداره ژنتیک وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی برنامه غربالگری بیماریهای ارثی متابولیک در آینده نزدیک در تمام استان ها انجام خواهد شد. کتاب حاضر در جهت پیشبرد اهداف برنامه غربالگری نوزادی با یاری اعضای کمیته علمی بیماریهای متابولیک گردآوری و تدوین گردید. محتوای کتاب غربالگری نوزادی بیماریهای متابولیک ارثی اطلاعات لازم و جامع برای برخورد تشخیصی، درمانی و مدیریت این بیمارها را قدم به قدم در اختیار فوق تخصصین محترم غدد و متابولیک کودکان و همچنین متخصصین اطفال که درگیر مدیریت این دسته از بیمارها هستند، قرار می دهد تا اهداف غربالگری نوزادی بیماریهای متابولیک ارثی که شامل تشخیص و درمان زودرس است، تحقق یابد. جهت تدوین این کتاب از کتب و مقالات معتبر جدید استفاده شده است و امید است که با تلاش اعضای کمیته علمی بیماریهای متابولیک کشوری و نظرات ارزشمند سایر همکاران فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان بروز رسانی شود. در پایان از حمایت های بی دریغ سرکار خانم دکتر سماوات رئیس اداره ژنتیک وزارت بهداشت، آقای دکتر علی ربانی رئیس انجمن غدد و متابولیسم کودکان ایران، آقای دکتر سعید طالبی و اعضای کمیته علمی بیماریهای متابولیک ارثی بسیار سپاسگزارم.

دکتر پرستو رستمی

دانشیار بیماریهای غدد و متابولیسم کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز طبی کودکان

فهرست

۱۷.....	کلیات غربالگری نوزادی:
۱۹.....	فصل اول. برخورد آزمایشگاهی، بالینی، مدیریت و پیگیری بیماران مبتلا آمینواسیدپاتی‌ها
۲۱.....	برخورد آزمایشگاهی، بالینی، مدیریت
۲۱.....	و پیگیری بیماران
۲۱.....	با سطح لوسین بالا در غربالگری نوزادی
۲۱.....	برخورد آزمایشگاهی، بالینی، مدیریت و پیگیری بیماران با سطح لوسین بالا در غربالگری نوزادی
۲۲.....	مدیریت نوزادی که در تست غربالگری، سطح لوسین بالا دارد:
۲۳.....	بیماری ادرار شربت افرا (Maple Syrup Urine Disease)
۲۳.....	پاتوفیزیولوژی
۲۴.....	علائم بیماری ادرار شربت افرا
۲۴.....	علائم آزمایشگاهی
۲۶.....	درمان
۲۶.....	درمان فاز حاد MSUD
۲۷.....	نکات
۲۸.....	درمانهای تجربی در MSUD:
۲۹.....	پیوند کبد در بیماران با MSUD
۳۰.....	پیگیری بیماران مبتلا به MSUD

۳۰	ویزیت بیماران
۳۰	ارزیابی های روتین شامل
۳۱	سایر ارزیابی ها
۳۳	برخورد آزمایشگاهی، بالینی، مدیریت و پیگیری بیماران با افزایش سطح فنیلآلانین در غربالگری نوزادی
۳۶	مدیریت نوزادانی که سطح فنیل آلانین بالا در تست غربالگری دارند:
۳۶	پاتوفیزیولوژی
۳۷	فنیل کتونوری کلاسیک
۳۸	فنیل کتونوری خفیف
۳۸	هیپرفنیل آلانینمی خفیف بدون فنیل کتونوری
۳۹	کمبود تتراهیدروبیوپترین (BH4)
۴۰	تشخیص فنیل کتونوری
۴۱	غربالگری نوزادی فنیل کتونوری (PKU)
۴۲	رژیم درمانی
۴۴	پیگیری بیمار مبتلا به PKU کلاسیک
۴۴	پیش آگهی بیماری PKU
۴۵	برخورد تشخیصی، بالینی، مدیریت و پیگیری بیماران با افزایش سطح تیروزین سرم در غربالگری نوزادی
۴۷	متابولیسم تیروزین
۴۸	تیروزینمی تیپ I
۵۰	تیروزینمی نوع II
۵۰	علائم بالینی:
۵۰	- ضایعات چشمی:
۵۰	- ضایعات پوستی:
۵۱	تیروزینمی نوع III
۵۱	هاوکین سینوری

۵۲.....	آلکاپتونوری
۵۲.....	علائم بالینی:
۵۲.....	تیروزینمی گذرا
۵۳.....	تشخیص افتراقی های هیپرتیروزینمی (۶)
۵۴.....	غربالگری نوزادی
۵۴.....	درمان
۵۴.....	تیروزینمی نوع ۱
۵۵.....	تیروزینمی نوع ۲
۵۵.....	تیروزینمی نوع ۳
۵۵.....	هاوکین سینوری
۵۵.....	تیروزینمی گذرا
۵۶.....	آلکاپتونوری
۵۶.....	پیگیری بیماران
۵۶.....	تیروزینمی نوع ۱
۵۷.....	برخورد تشخیصی، بالینی، مدیریت درمان و پیگیری بیماران مبتلا به اختلالات ارثی متابولیسم متیونین
۵۸.....	برخورد با نوزادی که در تست غربالگری سطح متیونین بالا یا پایین دارد (۱):
۵۸.....	اختلالات متابولیسم هموسیستئین
۵۹.....	هموسیستینوری کلاسیک
۶۰.....	علائم بالینی:
۶۰.....	تظاهرات چشمی:
۶۰.....	سیستم اسکلتی:
۶۰.....	رادیوگرافی:
۶۰.....	سیستم عصبی:
۶۱.....	سیستم عروقی:

- سایر علائم: ۶۱
- تشخیص: ۶۱
- غریبالگری بعد از تولد: ۶۳
- درمان: ۶۳
- ویتامین B6: ۶۳
- فولیک اسید: ۶۴
- ویتامین B12: ۶۴
- ویتامین C: ۶۴
- هدف از درمان: ۶۴
- مانیتورینگ تغذیه در یک بیمار با هموسیستینوری ۶۵
- هموسیستینوری ناشی از نقص در تشکیل متیل کوبالامین ۶۵
- علائم آزمایشگاهی: آنمی مگالوبلاستیک، هموسیستئینمی و هموسیستینوری، هیپومتیونینمی ۶۶
- هموسیستینوری ناشی از کمبود متیلن تتراهیدروفولات رودوکتاز ۶۶
- اختلالات همراه هیپرمتیونینمی (الگوریتم ۱-۱۲) ۶۶
- کمبود آنزیم متیونین-اس-آدنوزیل ترانسفراز ۶۷
- گلیسین-ان-متیل ترانسفراز ۶۸
- کمبود اس-آدنوزیل هموسیستئین هیدرولاز ۶۸
- فصل دوم. برخورد آزمایشگاهی، مدیریت درمان و پیگیری بیماران مبتلا به اختلالات اکسیداسیون اسیدهای
- چربدر غریبالگری نوزادی ۶۹
- شرایطی که بطور کاذب منجر به کاهش سطح CO می شوند: ۷۲
- شرایطی که بطور کاذب منجر به افزایش سطح CO می شوند: ۷۳
- نحوه مدیریت نوزادان مشکوک به CUD ۷۳
- کمبود SCAD ۷۴
- مدیریت نوزادان مشکوک به کمبود SCAD ۷۵

۷۶	مدیریت نوزادان مشکوک به کمبود SCHAD
۷۷	نحوه مدیریت نوزادان مشکوک به کمبود MCAD
۷۸	در موارد زیر احتمال مثبت کاذب شدن تست وجود دارد:
۷۸	در موارد زیر احتمال تست منفی کاذب وجود دارد:
۸۰	نحوه مدیریت نوزادان مشکوک به کمبود VLCAD
۸۳	نحوه مدیریت نوزادی که در غربالگری مشکوک به گلووتاریک اسیدوری نوع ۲ است:
۸۳	پاتوفیزیولوژی اکسیداسیون اسیدهای چرب
۸۴	علائم بالینی اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب و کتوزنز
۸۵	سایر تظاهرات کمبود CPT1
۸۵	سایر تظاهرات کمبود CPTII
۸۵	سایر تظاهرات کمبود SCHAD
۸۵	سایر تظاهرات کمبود VLCAD
۸۶	سایر تظاهرات کمبود LCHAT/TFP
۸۶	سایر تظاهرات کمبود اولیه کارنیتین
۸۷	تشخیص اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب
۹۰	غربالگری نوزادی
۹۳	برخی درمانهای تجربی که در درمان اختلالات اکسیداسیون اسیدای چرب استفاده می شوند عبارتند از:
۹۶	مانیتورینگ بیماران مبتلا به اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب
۹۶	پیگیری بالینی
۹۷	پیگیری بیوشیمیایی
۹۹	پیش آگهی اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب
۹۹	کمبود آسپیل کوآ دهیدروژناز متعدد (گلووتاریک اسیدوری تیپ ۲)
۹۹	علائم بالینی:
۹۹	علائم آزمایشگاهی:
۱۰۰	غربالگری نوزادی: افزایش C4 و C5 در نمونه DBS

۱۰۰	اتیل مالونیک انسفالوپاتی
۱۰۰	علائم و نشانه های بالینی:
۱۰۰	یافته های MRI:
۱۰۰	علائم آزمایشگاهی:
۱۰۳	فصل سوم. برخورد آزمایشگاهی، بالینی، مدیریت و پیگیری بیماران مبتلا به آرگانیک اسیدمی
۱۰۴	برخورد با نوزادی که سطح C3 بالا در غربالگری دارد:
۱۰۵	پروپیونیک اسیدمی
۱۰۷	متیل مالونیک اسیدمی
۱۰۷	ایزووالریک اسیدمی
۱۰۸	تشخیص ارگانیک اسیدمی ها
۱۱۳	درمان ارگانیک اسیدمی ها
۱۱۳	درمان اورژانس
۱۱۶	مدیریت ارگانیک اسیدمی در طی حملات حاد بیماری در منزل (Sick day management)
۱۱۶	مدیریت بیماران مبتلا به ارگانیک اسیدمی در جراحی ها
۱۱۶	مدیریت پس از جراحی:
۱۱۷	درمان مزمن:
۱۲۰	مانیتورینگ بیماران مبتلا به MMA, PA
۱۲۰	۱-مانیتورینگ متابولیک
۱۲۰	۲-مانیتورینگ رژیم و وضعیت تغذیه
۱۲۱	۳-مانیتورینگ عوارض طولانی مدت
۱۲۲	پیش آگهی
۱۲۲	متیل مالونیک اسیدمی و پروپیونیک اسیدمی
۱۲۴	مدیریت نوزاد با سطح C5OH بالا در برنامه غربالگری
۱۲۴	متیل کروتونیل گلیسینوری

- بیماری ۳-متیل گلو تا کونیک اسیدوری ۱۲۵
- ۳-متیل گلو تا کونیک اسیدوری نوع ۱ ۱۲۵
- ۳-متیل گلو تا کونیک اسیدوری نوع ۲ (سندرم بارت) ۱۲۵
- ۳-متیل گلو تا نیک اسیدوری نوع ۳ (سندرم آتروفی اپتیک کاستف) ۱۲۶
- ۳-متیل گلو تا نیک اسیدوری نوع ۴ (سندرم MEGDEL) ۱۲۶
- ۳-هیدروکسی ۳-متیل گلو تاریک اسیدوری ۱۲۷
- کمبود ۲-متیل ۳-هیدروکسی بوتیریل کوآ دهیدروژناز (MHBD) ۱۲۸
- کمبود بتا-کتوتیولاز ۱۲۸
- اختلالات وابسته به کمبود بیوتین ۱۲۹
- کمبود هولوکربوکسیلاز سنتتاز (کمبود بیوتینیداز فرم زودرس یا نئوناتال) ۱۳۰
- کمبود بیوتینیداز (فرم دیررس یا نوجوانی) ۱۳۱
- مانیتورینگ بیماران با کمبود بیوتینیداز ۱۳۲
- برخورد با نوزادی که در غربالگری سطح C5DC بالا دارد: ۱۳۳
- گلو تاریک اسیدوری نوع ۱ ۱۳۳
- مدیریت نوزاد با سطح C3DC بالا در غربالگری نوزادی: ۱۳۷
- کمبود مالونیل کوآ دکربوکسیلاز ۱۳۷
- کمبود ACSF3 ۱۳۷
- فصل چهارم. برخورد تشخیصی، مدیریت و پیگیری بیماران مبتلا به اختلالات سیکل اوره در برنامه غربالگری
- نوزادی ۱۳۹
- مدیریت نوزادانی که سطح آرژینین یا سیترولین بالا در غربالگری دارند: ۱۴۰
- پاتوفیزیولوژی سیکل اوره ۱۴۱
- اجزاء سیکل اوره ۱۴۱
- هیپرآمونمی گذرای دوران نوزادی ۱۴۵
- اورنیتین ۱۴۵

۱۴۵.....	آتروفی حلقوی رتین و کوروئید.....
۱۴۶.....	سندرم هیپرآمونمی-هیپراورنیتینمی-هموسیتروولینمی (3H).....
۱۴۶.....	تشخیص.....
۱۴۸.....	آتروفی حلقوی کوروئید و شبکیه.....
۱۴۹.....	سندرم 3H.....
۱۵۰.....	غریبالگری نوزادی.....
۱۵۰.....	درمان اختلال سیکل اوره.....
۱۵۰.....	درمان حاد.....
۱۵۱.....	- سدیم بنزوات:.....
۱۵۱.....	-فنیل بوتیرات:.....
۱۵۳.....	هدف از درمان:.....
۱۵۳.....	درمان مزمن.....
۱۵۵.....	-پیوند کبد:.....
۱۵۵.....	آتروفی حلقوی کوروئید و رتین.....
۱۵۶.....	سندرم 3H.....
۱۵۶.....	مانیتورینگ بیماران.....

کلیات غربالگری نوزادی:

هدف از غربالگری نوزادی شناسایی اختلالات تهدید کننده سلامتی است. این اختلالات شامل خطاهای ارثی متابولیسم، اختلالات اندوکراین، هوگلوبینوپاتی ها، نقص ایمنی، سیستمیک فیبروز و نقایص مادرزادی قلبی حیاتی هستند. درمان به موقع این اختلالات منجر به کاهش قابل توجه مرگ و میر در بیماران می شود.

اسپکترومتری Tandem mass (MS-MS) و سایر تکنیک ها برای غربالگری انواع اختلالات استفاده می شوند. MS-MS می تواند مولکول ها را توسط اندازه گیری وزن شناسایی کند و شامل دو سری اسپکترومتری جرمی است. این روش به خصوص برای غربالگری خطاهای ارثی ارگانیک اسید، اسیدهای چرب و متابولیسم اسیدهای آمینه استفاده می شود و باید مشخصات زیر را برای انجام غربالگری داشته باشند:

- اختلال باید جدی باشد به طوری که عدم درمان منجر به مرگ و میر قابل توجه شود.
 - درمان مؤثر این اختلالات در دسترس باشد.
 - درمان به موقع و زودرس منجر به پیش آگهی بهتر شود.
 - تستهای قابل اعتماد با میزان موارد منفی کاذب پایین در دسترس باشد.
 - نتایج تست و پزشک مسئول باید در دسترس باشد.
 - تست پیگیری قطعی باید به سهولت در دسترس باشد به طوری که مثبت واقعی بتواند شناسایی شود و مثبت های کاذب حذف شوند.
 - مانیتورینگ و درمان باید در دسترس باشد.
- منابع برنامه غربالگری شامل سه دسته: اروپا(انگلستان)، Asia-pacific(استرالیا)و آمریکای شمالی(کانادا، آمریکا).

تست‌های غربالگری نوزادی برای همه نوزادان برای شناسایی اختلالات قابل درمان توصیه شده است. در نوزادان سالم بهتر است نمونه خون در زمان بستری نوزاد در بیمارستان و نزدیک زمان ترخیص گرفته شود. در این مدت متابولیت‌های غیرطبیعی در خون جمع می‌شوند و شانس شناسایی موارد مثبت بیشتر است. در نوزادان نارس بستری در بخش مراقبت ویژه احتمال موارد مثبت کاذب به‌خصوص در تست‌های اسیدهای آمینه و پروفایل‌های اسیل کارنیتین، بیشتر است. بهتر است تغذیه وریدی سه تا چهار ساعت قبل از نمونه‌گیری قطع شود.

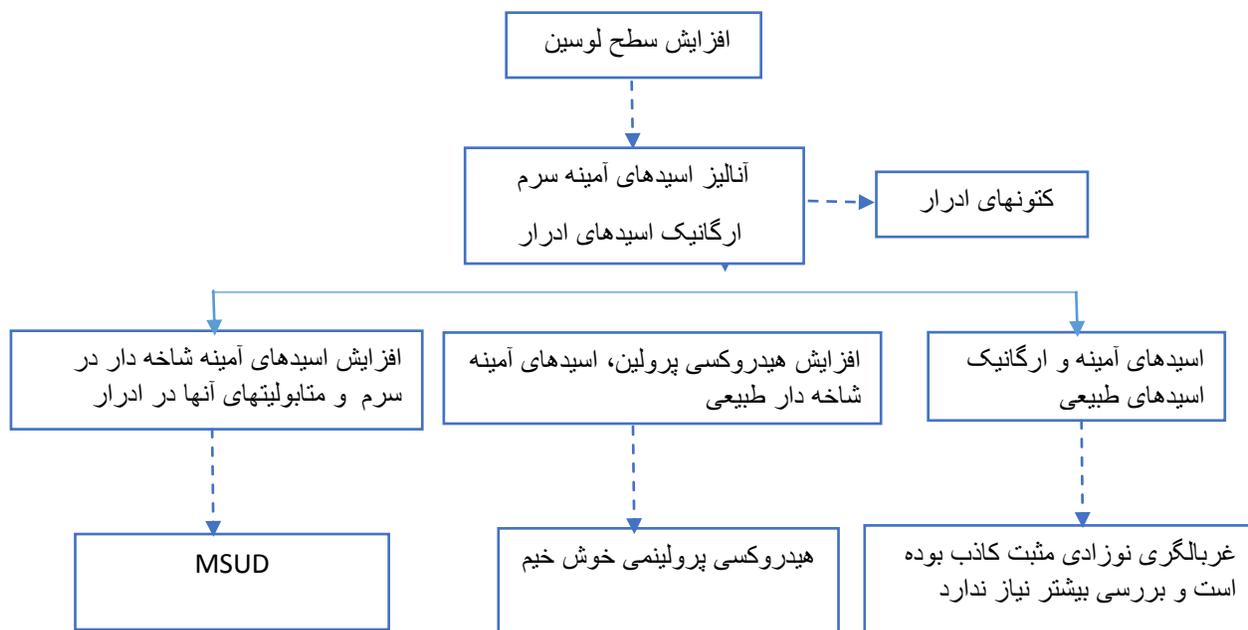
فصل اول

برخورد آزمایشگاهی، بالینی، مدیریت و پیگیری
بیماران مبتلا آمینواسیدوپاتی‌ها

برخورد آزمایشگاهی، بالینی، مدیریت
و پیگیری بیماران
با سطح لوسین بالا در غربالگری نوزادی

نحوه برخورد با سطح لوسین بالا در غربالگری نوزادی در الگوریتم ۱-۱ نشان داده شده است (۱).

الگوریتم ۱-۱- برخورد با سطح لوسین بالا در غربالگری نوزادی



محدوده طبیعی سطح والین، ایزولوسین و لوسین در افراد سالم و محدوده پاتولوژیک سطح آنها در افراد مبتلا به MSUD و CUTOFF متابولیت‌های فوق در جدول Region 4 انتهایی کتاب آورده شده است.

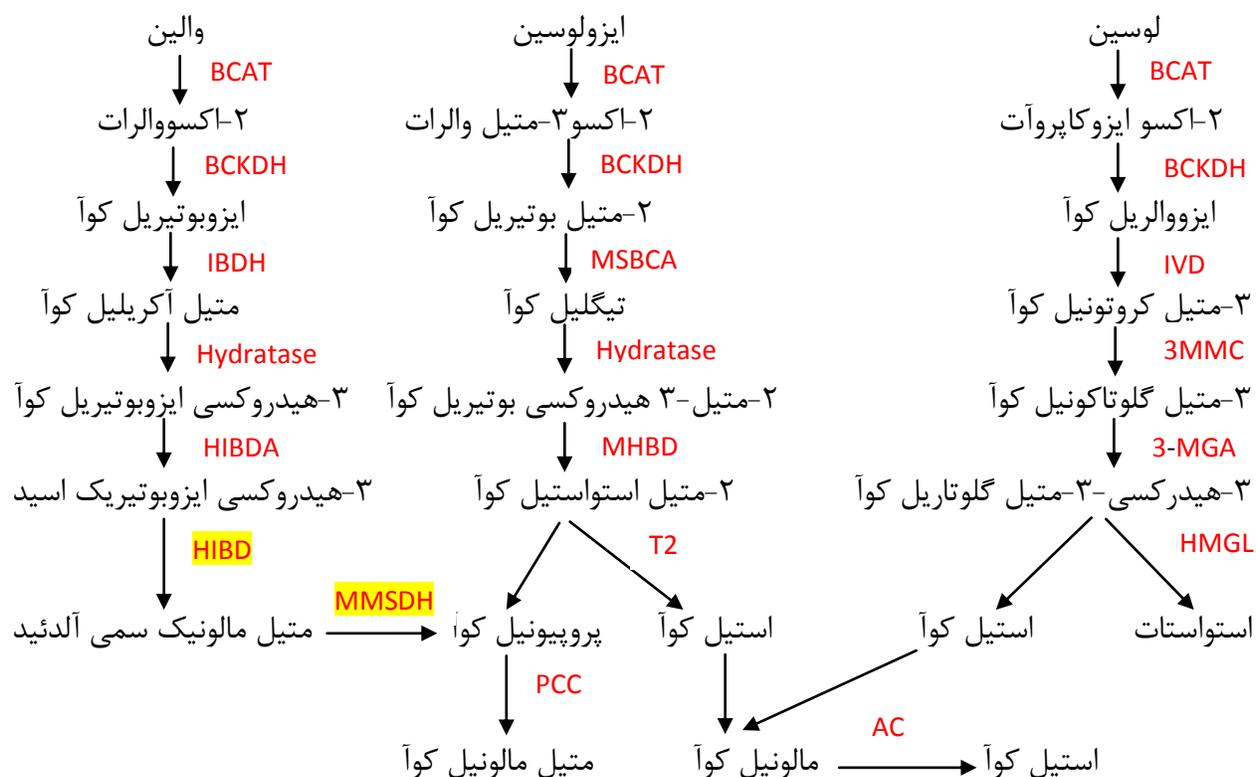
مدیریت نوزادی که در تست غربالگری، سطح لوسین بالا دارد:

- در صورتی که نوزاد علائم بالینی MSUD کلاسیک همراه با غربالگری مثبت دارد باید فوراً به یک مرکز فوق تخصصی برای مشاوره متابولیک ارجاع شود.
- اگر مسافت انتقال بیمار به مراکز تخصصی طولانی است و امکان انتقال فوری وجود ندارد، بدلیل احتمال آسیب به نوزاد باید اقدامات درمانی اورژانس شروع شود.
- در نوزاد کم خطر شامل نوزاد فاقد علامت که همه متابولیت‌ها در منطقه خاکستری (gray zone) قرار دارند و نسبت متابولیت‌های خاص طبیعی هستند، غربالگری باید دو هفته بعد تکرار شود.
- در نوزادان با خطر متوسط یا بالا که یک متابولیت در منطقه پاتولوژیک (pathologic zone) و بقیه متابولیت‌ها در منطقه خاکستری قرار دارند و نسبت متابولیت‌های خاص غیرطبیعی هستند، باید تست‌های تأیید کننده توسط متخصص متابولیک برای تشخیص اختلالات همراه با لوسین بالادرخواست شود. (۱)
- نتایج غربالگری اطلاع داده شوند.
- در مورد بیماری MSUD و درمان آن به خانواده اطلاع داده شود.

بیماری ادرار شربت افرا (Maple Syrup Urine Disease)

پاتوفیزیولوژی

اسیدهای آمینه شاخه دار (لوسین، ایزولوسین و والین) از اسیدهای آمینه ضروری در بدن هستند به طوری که ۳۵٪ از اسیدهای آمینه پروتئین عضلات را تشکیل می دهند (۳). این اسیدهای آمینه به عنوان منبع انرژی برای بدن هستند و در تنظیم قند خون دخالت دارند. نقص در مسیر متابولیسم اسیدهای آمینه شاخه دار همراه با اختلالات شایع: بیماری ادرار شربت افرا، ارگانیک اسیدمی های کلاسیک (متیل مالونیک اسیدمی، پروپیونیک اسیدمی و ایزوالریک اسیدمی) هستند. بیماری MSUD به دلیل نقص در کمپلکس آنزیم آلفاکتواسید دهیدروژناز زنجیره شاخه دار (BCKADH) ایجاد می شود. این آنزیم در متابولیسم اسیدهای آمینه شاخه دار (لوسین، ایزولوسین، والین) نقش دارد (شکل ۲-۱) و از ۳ زیر واحد (E1, E2, E3) تشکیل شده است، کوفاکتور BCKADH، تیامین (ویتامین B1) است. ژنهای کد کننده آنزیم فوق شامل BCKDHA و BCKDHB هستند که موتاسیون آنها به صورت اتوزوم مغلوب منتقل می شوند (۴).



شکل ۲-۱ - متابولیسم اسیدهای آمینه شاخه دار

BCAT: Branched chain aminoacid transferase; **BCKDH:** Branched chain alphaketoacid dehydrogenase; **IBDH:** Isobutyryl CoA dehydrogenase; **HIBDA:** 3-Hydroxyisobutyryl CoA deacylase; **HIBDH:** 3-Hydroxy isobutyrate dehydrogenase; **MMSDH:** methylmalonic semialdehyde dehydrogenase; **PCC:** propionyl coA carboxylase; **IVD:** isovalery CoA dehydrogenase; **3-MCC:** 3-methylcrotonyl-CoA Carboxylase; **3-MGA:** 3-methylglutaconic-CoA hydratase; **HMGL:** 3-hydroxy3-methylglutaryl-CoA lyase; **MBCAD:** methylbutyryl CoA dehydrogenase; **MHBD:** 2-methyl-3-hydroxyisobutyric dehydrogenase; **T2:** mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase; **AC:** acetoacetyl coA carboxylase.

علائم بیماری ادرار شربت افرا

بر اساس شدت نقص در فعالیت آنزیم **BCKADH**، **MSUD** به دو فرم کلاسیک و واریانت های آن (بینابینی، متناوب و وابسته به تیامین) تقسیم می شود. در فرم شدید بیماری (Classic MSUD) فعالیت آنزیم **BCKADH** کمتر از ۱٪ و در سایر انواع حدود ۴۰٪ طبیعی است. نوزادان مبتلا به **MSUD** کلاسیک، در بدو تولد طبیعی هستند ولی به دنبال تغذیه با شیر مادر یا فرمولای معمولی در هفته اول زندگی علائم بالینی به صورت استفراغ، خواب آلودگی، تحریک پذیری و شیرخوردن ضعیف شروع می شوند. این تظاهرات به دلیل تجمع متابولیت‌های نوروتوکسیک بویژه لوسین و ۲-اکسوایزوکاپروئیک اسید ایجاد می شوند. یکی از مهمترین ویژگی بیماری وجود دوره های متناوب هیپوتونی و هیپرتونی و حرکات **Boxing** و **Bicycling** در انتهاها است. در معاینه بالینی هیپرتونیسیتی، رژیدیتی و اپیستوتونوس شدید آشکار است. یکی از مهمترین مشخصه این بیماری، استشمام بوی غیرطبیعی شربت افرا (بوی شیرین) در ادرار، تعریق و سرومن گوش است. در صورت عدم درمان به موقع، عقب افتادگی ذهنی، تأخیر تکامل، تشنج، اختلال رشد و گاه مرگ رخ می دهد. علائم بالینی حاد در فرمهای بینابینی، متناوب و پاسخ دهنده به تیامین (واریانت‌های **MSUD**) اغلب به دنبال یک وضعیت کاتابولیک، ایجاد می شوند (۴،۵).

علائم آزمایشگاهی

افزایش چشمگیر در سطح لوسین، ایزولوسین، والین و آلوایزولوسین (یک متابولیت ایزولوسین که در شرایط نرمال در خون قابل شناسایی نیست) و کاهش سطح آلانین سرم است. سطح لوسین بالاتر از سه اسید آمینه دیگر است (جداول ۲ و ۱-۱). معمولاً آسیل های کارنیتین سرم غیر تشخیصی هستند. هیپرامونمی یا اسیدوز از ویژگی های بارز بیماری نیست. زمانی که دی نیتروفنیل هیدرازین (**DNPH**) به ادرار این بیماران اضافه شود، رسوبات زرد رنگ ایجاد می شود که به دلیل واکنش آلفاکتواسیدها با **DNPH** در ادرار است. در بررسی ارگانیک اسیدهای ادرار در بیماران با **MSUD** سطح ۲-اکسوایزوکاپروئیک اسید، ۲-اکسو-۳-متیل والریک اسید، ۲-

اکسوایزووالریک اسید، ۲-هیدروکسی ایزووالریک اسید، ۲-هیدروکسی ایزوکاپروئیک اسید، ۲-هیدروکسی-۳-متیل والریک اسید افزایش یافته است (جدول شماره ۳-۱). (۶)

جدول شماره ۱-۱- سطح طبیعی اسیدهای آمینه شاخه دار سرم (بر حسب میکرومول در لیتر) به روش HPLC یا کروماتوگرافی Ion exchange column در افراد سالم (۶)

سن	والین	ایزولوسین	لوسین	آلوایزولوسین
نوزاد	۸۶-۲۲۰	۲۳-۱۰۲	۴۸-۱۸۰	۰
کودک	۶۴-۳۲۰	۳۰-۱۰۵	۵۹-۱۸۰	۰
بزرگسال	۹۹-۲۸۶	۳۰-۱۰۸	۶۱-۱۶۲	۰

جدول ۲-۱- سطح اسیدهای آمینه شاخه دار سرم (بر حسب میکرومول در لیتر) به روش HPLC یا کروماتوگرافی Ion exchange column در افراد مبتلا به MSUD (۶)

اختلالات	والین	ایزولوسین	لوسین	آلوایزولوسین	درصد فعالیت آنزیم BCKD
کمبود BCAT	۲۲۰-۱۵۰۰	افزایش یافته	افزایش یافته	-	طبیعی
MSUD					
کلاسیک	تا ۷۵۵۰	تا ۴۸۰۰	تا ۱۰۸۰۰	≤ ۵-۹۷۰	۰-۲
بینابینی	تا ۱۰۰۰	تا ۱۰۰۰	تا ۲۰۰۰	۲-۲۲۰	۳-۳۰
متناب	تا ۱۰۰۰	تا ۱۰۰۰	تا ۴۰۰۰	۲۲-۲۲۰	۳-۳۰
پاسخ دهنده به تیمین	تا ۱۰۰۰	تا ۱۰۰۰	تا ۵۰۰۰	وجود دارد	۲-۴۰

لاکتات	۲-هیدروکسی-۳-متیل والرئیک اسید	۲-هیدروکسی ایزوکاپروئیک اسید	۲-هیدروکسی- ایزووالرئیک اسید	۲-اکسوایزووالرئیک اسید	۲-اکسو-۳-متیل والرئیک اسید	۲-اکسوایزوکارپروئیک اسید	
نرمال یا بالا	تا ۴۰۰	تا ۸۰	تا ۳۶۰۰	تا ۸۰۰	تا ۲۵۰۰	تا ۴۴۰۰	MSUD
کمتر از ۱۹۷	کمتر از ۲	کمتر از ۲	کمتر از ۲	کمتر از ۲	کمتر از ۲	کمتر از ۲	افراد سالم

غربالگری نوزادی: غربالگری نوزادان بر اساس اندازه گیری اسیدهای آمینه در لکه خون خشک بر روی فیلتر کاغذی و به روش Tandem mass spectrometry در ۳ تا ۵ روزگی بعد از تولد انجام می شود (الگوریتم ۱-۱).

درمان

درمان بیماران مبتلا به MSUD در دو مرحله حاد و مزمن انجام می شود:

درمان فاز حاد MSUD

- ۱- بیمار NPO شود.
- ۲- هیدراتاسیون اولیه بیمار با سرم نرمال سالین ۱۰ تا ۲۰ سی سی/کیلوگرم انجام شود.
- ۳- قند خون با گلوکومتر چک شود و در صورت قند کمتر از ۵۰ میلی گرم در دسی لیتر، سرم قندی ۱۰ درصد ۲ سی سی /کیلوگرم (در صورت تشنج ۴ سی سی / کیلوگرم) تزریق شود.
- ۴- پس از مایع درمانی اولیه با سرم نرمال سالین، سرم دکستروز ۱۰ تا ۱۲/۵٪ با حجم یک تا یک و نیم برابر نگهدارنده (سدیم و پتاسیم بر اساس الکترولیت‌های سرم و برون ده ادرار) در طی ۲۴ ساعت تنظیم شود. بهتر است رهایدراتاسیون در طی ۴۸ ساعت انجام شود تا از ادم مغز جلوگیری شود (علائم و نشانه های افزایش فشار مغز مانیتور شود).
- ۵- در صورت قندهای بالای ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر، انفوزیون انسولین وریدی با دوز ۰/۱- ۰/۰۵ واحد/کیلوگرم/ساعت شروع شود ولی درصد قندی سرم کم نشود تا کالری مناسب جهت ایجاد وضعیت آنابولیک تأمین شود.
- ۶- اسیدوز متابولیک اصلاح شود. در موارد اسیدوز شدید ۱ تا ۲ میلی اکی والان/کیلوگرم بیکربنات سدیم به طور آهسته انفوزیون شود.

- ۷- در صورتی که شرایط مناسب برای شروع تغذیه خوراکی فراهم نیست، اینترالیپید با دوز ۲ تا ۳ گرم/کیلوگرم/روز برای جلوگیری از کاتابولیسم شروع شود.
- ۸- در صورت هیپرآمونمی درمان انجام شود.
- ۹- بیمار نباید بیشتر از ۴۸ ساعت NPO باشد، چون منجر به کاتابولیسم می شود. پس از ۲۴ ساعت فرمولای فاقد اسیدهای آمینه شاخه دار همراه با پروتئین طبیعی با دوز پروتئین توتال ۲/۵-۳/۵ گرم/کیلوگرم در روز (به مبحث درمان مزمن مراجعه شود) شروع شود. در صورت عدم تحمل خوراکی تغذیه از طریق لوله بینی-معدة انجام شود.
- ۱۰- در شرایطی که انسفالوپاتی پس از ۲-۴ ساعت از شروع درمان فوق همچنان پایدار باشد، همودیالیز یا هموفیلتراسیون توصیه می شود که سرعت کاهش سطح لوسین پلازما بیش از ۷۵۰ میکرومول در لیتر در ۲۴ ساعت است.

نکات

- در طول حملات بهتر است سطح ایزولوسین و والین بیش از ۶۰۰-۴۰۰ میکرومول در لیتر حفظ شوند تا ورود لوسین به مغز را مهار کنند، بنابراین این دو اسید آمینه باید بعد از ۲۴ ساعت به درمان اضافه شوند (۴۰ تا ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم در روز از هر اسید آمینه).
- وقتی سطح لوسین پلازما به سطح نزدیک طبیعی رسید باید مجدد وارد رژیم غذایی شوند (دوز توتال ۱۰۰ میلی گرم لوسین در روز وقتی سطح پلازما به کمتر از ۴۰۰ میکرومول در لیتر رسید و ۲۰۰ میلی گرم در روز وقتی سطح لوسین به کمتر از ۳۰۰ میکرومول در لیتر رسید: دوز توتال پروتئین باید ۲/۵-۳/۵ گرم/کیلوگرم/روز باشد).
- گاهی در فاز حاد و شدید بیماری به درمان گلوتامین و آلانین با دوز ۱۰۰ تا ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم در روز نیاز است.
- در تمام انواع MSUD تیامین به عنوان کوفاکتور آنزیم BCKAD با دوز ۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم در روز توصیه می شود. در انواع پاسخ دهنده به تیامین بعد از یک ماه سطح اسیدهای آمینه شاخه دار کاهش می یابند. مدیریت بیماران در طول بیماری های حاد در منزل در جدول ۴-۱ نشان داده شده است.

جدول ۴-۱- پروتوکل مدیریت بیماری در MSUD در منزل (۶)

درمان	غذای مدیکال فاقد اسیدهای آمینه شاخه دار	مصرف غذای عادی حاوی لوسین
۲۴ ساعت اول	۱/۲ تا ۱/۵ برابر مقدار معمول روزانه همراه با والین و ایزولوسین اضافی	عدم مصرف
۲۴ تا ۴۸ ساعت	۱/۲ تا ۱/۵ برابر مقدار معمول روزانه همراه با والین و ایزولوسین اضافی	عدم مصرف تا دریافت نصف مقدار معمول
بعد از ۴۸ ساعت یا در مقدار معمول روزانه		افزایش تدریجی تا دریافت رژیم معمول و کامل روزانه
زمان بهبودی		

وقتی سطح لوسین پلاسما تا یک محدوده قابل قبول کاهش یافت برای پیشگیری از ریباند افزایش در سطح لوسین توصیه می شود:

- تغذیه مناسب و انرژی برای بیماری حاد تأمین شود (جدول ۸-۱).

- سطح ایزولوسین و والین بیش از ۲۰۰ میکرومول در لیتر در زمانی که سطح لوسین کاهش می یابد، حفظ شود. در وضعیت آنابولیک، لوسین خیلی سریع کاهش می یابد و نیاز بیمار به ایزولوسین و والین بیش از تحمل او است.

- تا زمانی که لوسین پلاسما به اندازه کافی کاهش نیافته و بیمار خوراکی را به خوبی تحمل نکرده، بیمار را مرخص نکنید.

- اسیدهای آمینه پلاسما هر ۱۲ تا ۲۴ ساعت یا بر اساس کلینیک بیمار ارزیابی شود.

- الکترولیتها و حجم مایع مانیتورینگ شود.

درمانهای تجربی در MSUD:

- کوآنزیم Q10 با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم در روز به عنوان یک آنتی اکسیدان در حملات همراه سایر درمان ها توصیه می شود.
- فنیل بوتیرات با دوز ۵۰۰ میلی گرم/کیلوگرم در روز در فعال کردن جزء E1α آنزیم BCKAD کمک کننده است.
- سیتریک اسید در بهبود عملکرد چرخه TCA مؤثر است (۶).

درمان مزمن MSUD

بیمارانی که در دوره نوزادی علامتدار می شوند و از نظر پزشکی تثبیت شده اند و همچنین افرادی که در زمان تشخیص بدون علامت هستند به رژیم غذایی با لوسین محدود نیاز دارند. در جدول ۵-۱ میزان پروتئین و انرژی مورد نیاز روزانه و تحمل اسیدهای آمینه شاخه دار در سنین مختلف نشان داده شده است.

جدول ۵-۱- میزان پروتئین و انرژی مورد نیاز روزانه و تحمل اسیدهای آمینه شاخه دار در سنین مختلف در بیماران MSUD

سن	میزان پروتئین توتال مورد نیاز *	تحمل لوسین**	تحمل ایزولوسین**	تحمل والین**	انرژی مورد نیاز#
نوزاد	۲/۷-۳/۵	۴۰-۱۰۰	۳۰-۹۰	۴۰-۹۵	۱۰۰-۱۴۵
شیرخوار	۲/۵-۳/۲	۳۵-۷۵	۲۰-۷۰	۳۰-۸۰	۸۰-۱۳۵
کودک نوپا	۱/۸-۲/۶	۲۰-۶۵	۱۰-۳۰	۲۰-۵۰	۶۰-۱۳۰
کودکان بزرگتر و بالغین	۱/۴-۱/۸	۵-۵۰	۵-۳۰	۱۵-۳۰	۳۵-۷۰

*بر حسب (گرم/کیلوگرم/روز)؛ ** بر حسب (میلی گرم/کیلوگرم/روز)؛ #بر حسب (کیلوکالری/کیلوگرم/روز)

پس از تعیین رژیم غذایی اولیه، برای ادامه درمان باید لوسین، والین و ایزولوسین بر اساس سطح BCAA خون و وضعیت بیمار تنظیم شود، به همین دلیل تنظیم یک رژیم استاندارد غذایی، فردی است. با بزرگ شدن نوزاد، مقدار BCAA مورد نیاز برای هر کیلوگرم وزن بدن کاهش می یابد (۷).

غذاهای جامد می تواند در سنی که برای همه نوزادان سالم توصیه می شود نیز برای نوزادان مبتلا به MSUD شروع شود، مگر اینکه نوزاد تأخیر حرکتی و شلی عضلات داشته باشد. برای وارد کردن مواد غذایی جامد، حجم فرمولای معمولی شیرخوار یا شیر مادر کاهش یافته و لوسین دریافتی از این منابع با لوسین غذاهای جامد جایگزین می شود. غذاهای حاوی پروتئین بالا، مقدار زیادی لوسین دارند که در فرمهای خفیف تر MSUD، وارد رژیم غذایی می شوند. غذاهایی که پروتئین متوسط دارند مانند سبزیجات نشاسته ای و غلات معمولی اکثر لوسین رژیم غذایی را تأمین می کنند (۷).

پیوند کبد در بیماران با MSUD

پیوند کبد در حال تبدیل شدن به یک گزینه درمانی رایج برای بیماران مبتلا به MSUD است. یک کبد اهدایی فعالیت BCKAD را به میزان ۹ تا ۱۳٪ بازیابی می کند که برای داشتن رژیم غذایی عادی کافی است. فعالیت

BCKAD فقط در کبد یافت نمی شود بلکه در عضله، قلب، کلیه، مغز و سایر بافت ها نیز وجود دارد. بنابراین کبدی که از بیمار مبتلا به MSUD خارج می شود می تواند به بیمار دیگری اهدا شود (پیوند کبد domino) زیرا گیرنده این کبد از BCKAD سایر بافت ها برای متابولیزه کردن والین، لوسین و ایزولوسین استفاده می کند. برای بیمار مبتلا به MSUD، پیوند کبد ارتوتوپیک رایج است اما پیوند پارشیال از کبد یک فرد اهدا کننده زنده و منسوب نیز گزارش شده است. به طور کلی، پیش آگهی پیوند کبد در افراد مبتلا به MSUD خوب بوده است. بعد از پیوند، بیماران غذاهای معمولی را تحمل می کنند و سطح BCAA پلاسما پایدار باقی می ماند (۶،۷).

پیگیری بیماران مبتلا به MSUD

علاوه بر مانیتورینگ مکرر سطح BCAA باید یک پروفایل اسیدهای آمینه کامل بطور دوره ای ارزیابی شود. در جدول ۱-۶ سطوح هدف BCAAs خون توصیه شده نشان داده شده است.

جدول ۱-۶-سطح درمانی توصیه شده اسیدهای آمینه شاخه دار در MSUD

اسید آمینه	میکرومول در لیتر	میلی گرم در دسی لیتر	نرمال (میکرومول در لیتر)
لوسین	۱۰۰-۳۰۰	۱/۳-۳/۹	۵۰-۲۱۵
والین	۲۰۰-۴۰۰	۲/۳-۴/۶	۸۵-۲۰۰
ایزولوسین	۱۰۰-۳۰۰	۱/۳-۳/۹	۲۵-۹۰

حداکثر سطح لوسین در سنین کمتر از ۵ سال ۲۰۰ میکروگرم در لیتر و در سنین بالاتر از ۵ سال ۳۰۰ میکروگرم در لیتر توصیه شده است ولی نباید سطح آن به کمتر از ۵۰ برسد.

ویزیت بیماران

- ویزیت هنگام تشخیص
- دو هفته بعد از تشخیص
- ماهیانه تا ۳ ماه
- تا سن ۱/۵ تا ۲ سالگی هر ۳ ماه
- تا ۱۸ سالگی هر ۶ ماه
- بعد از ۱۸ سالگی سالیانه (۹)

ارزیابی های روتین شامل

- بررسی انتروپومتریک (قد، وزن و دور سر) در هر ویزیت

- بررسی وضعیت رژیم غذایی

- معاینه های فیزیکی

- مانیتورینگ آزمایشگاهی

- سطح اسیدهای آمینه پلاسما در سن کمتر از ۳ ماه هر هفته، ۳ تا ۱۲ ماهگی یک هفته درمیان و سپس ماهیانه چک شود. در بیمارانی که علائم بالینی بعد از شیرخوارگی ظاهر می شوند، اندازه گیری سطح اسیدهای آمینه پلاسما هر ماه توصیه می شود تا زمانی که یک سطح هدف برای هر کدام از اسیدهای آمینه شاخه دار حاصل شود و بعد از آن انجام این تست هر ۳ تا ۶ ماه کافی است (۸).

- مانیتورینگ آزمایشگاهی مرتبط با تغذیه در بیمارانی که بر روی رژیم فاقد BCAA قرار گرفته اند شامل، کفایت پروتئین (اسیدهای آمینه پلاسما، پره آلبومین)، آنمی تغذیه ای (هموگلوبین، هماتوکریت، ویتامین B12 و یا متیل مالونیک اسید، هموسیستئین توتال، فریتین، آهن، فولات، ظرفیت اتصال به آهن توتال)، وضعیت ویتامین و مینرال (ویتامین 25(OH)D3، روی، مواد معدنی) (۷).

سایر ارزیابی ها

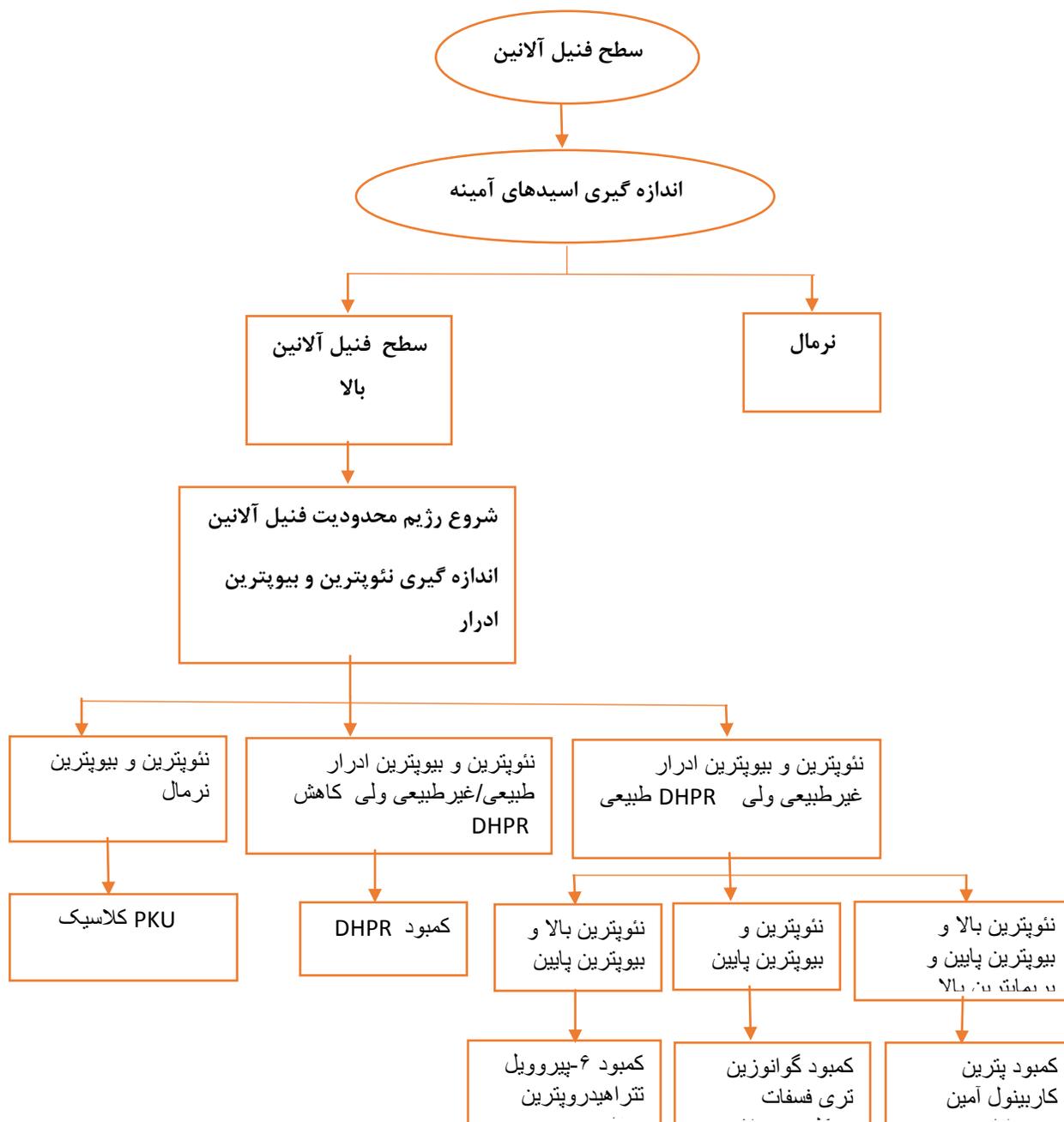
- ارزیابی نورولوژیک در سن ۲ و ۶ سالگی

- تست عصبی-شناختی در سن ۳، ۶، ۸، ۱۲ و ۱۸ سالگی (۹)

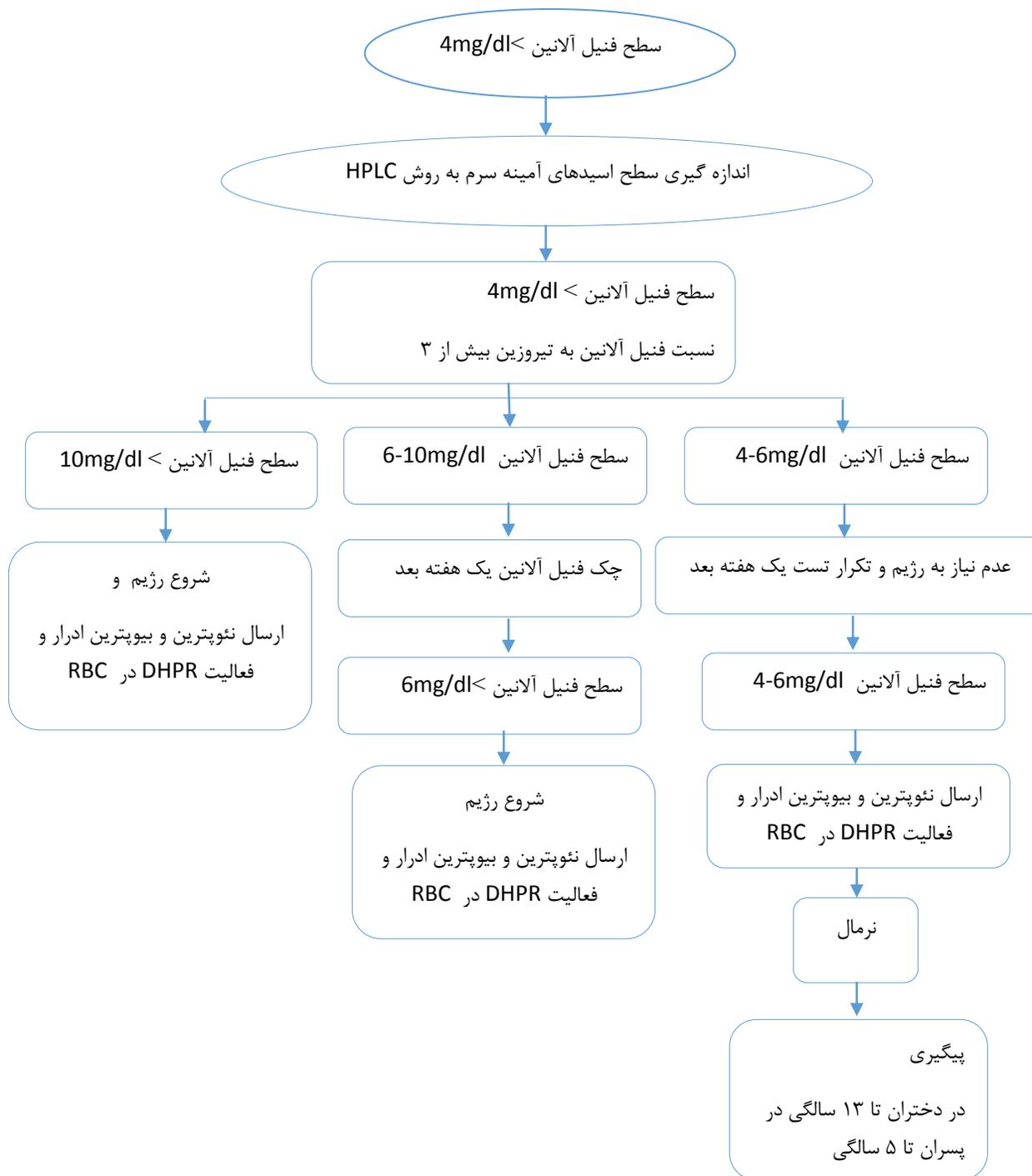
برخورد آزمایشگاهی، بالینی، مدیریت
و پیگیری بیماران با افزایش سطح فنیل آلانین
در غربالگری نوزادی

برخورد با نوزاد با سطح فنیل آلانین بالا در غربالگری نوزادی در الگوریتم ۱-۲ و برخورد با نوزاد با فنیل آلانین بالا در ایران در الگوریتم ۱-۲ ذکر شد است.

الگوریتم ۱-۲ برخورد با سطح فنیل آلانین بالا در غربالگری نوزادی (۱)



الگوریتم ۱-۳ برخورد با سطح فنیل آلانین بالا در غربالگری نوزادی در ایران (۱۰)



محدوده نرمال سطح فنیل آلانین در غربالگری نوزادی در DBS به روش tandem/mass، محدوده پاتولوژیک سطح فنیل آلانین و نسبت فنیل آلانین به تیروزین در غربالگری نوزادی در DBS به روش tandem/mass و محدوده CUTOFF فنیل آلانین در جدول Region 4 انتهای کتاب نشان داده شده است (۲).

مدیریت نوزادانی که سطح فنیل آلانین بالا در تست غربالگری دارند:

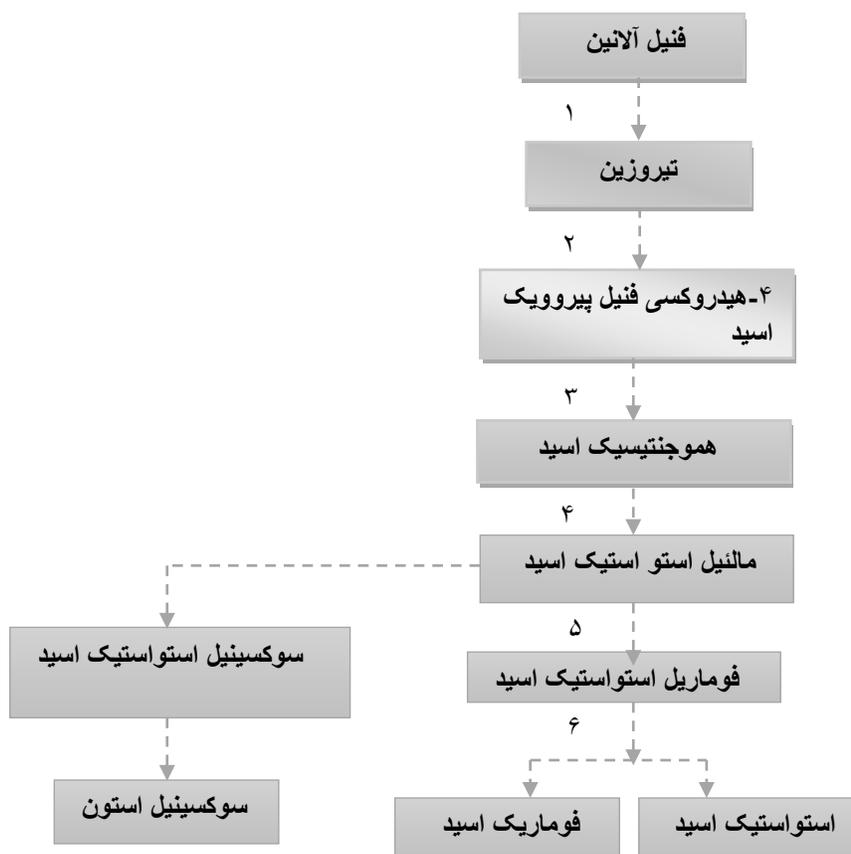
- نوزادان با خطر پایین (نوزاد فاقد علامت که همه متابولیت ها در منطقه خاکستری هستند و نسبت متابولیت‌های خاص طبیعی هستند) بهتر است که دو هفته بعد، غربالگری مجدد انجام شود.
- در نوزادان با خطر بالا یا متوسط (یک متابولیت واحد در منطقه پاتولوژیک یا همه متابولیت‌ها در منطقه خاکستری ولی نسبت متابولیت‌های خاص غیرنرمال)، تست های تأیید کننده توسط متخصص متابولیک انجام شود.
- نتایج غربالگری اطلاع داده شوند.
- در مورد بیماری PKU و درمان آن به خانواده اطلاع داده شود.

پاتوفیزیولوژی

متابولیسم فنیل آلانین و تیروزین در سیتوزول انجام می شود. کمبود فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH) یا کوفاکتور آن (BH4) منجر به تجمع فنیل آلانین در بدن می شود (الگوریتم ۱-۴). علل افزایش فنیل آلانین سرم در نوزادان عبارتند از: PKU کلاسیک (سطح فنیل آلانین 20mg/dL)، PKU خفیف (سطح فنیل آلانین $10-20\text{mg/dl}$) هیپرفنیل آلانینمی خفیف غیر-PKU (سطح فنیل آلانین کمتر از 10mg/dL)، نقایص پترین و هیپرفنیل آلانینمی گذرا. تا کنون بیش از ۶۰۰ موتاسیون در ژن PAH گزارش شده است.

در بیماران با PKU کلاسیک نقص در آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز وجود دارد. نقایص پترین منجر به کمبود کوفاکتور BH4 (کوفاکتور آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز) می شوند، در این اختلالات نه تنها سطح فنیل آلانین افزایش می یابد بلکه کمبود سایر نوروترانسمیترها (سروتونین، دوپامین) وجود دارد (۴،۵).

الگوریتم ۱-۴- متابولیسم فنیل آلانین و تیروزین



۱- فنیل آلانین هیدروکسیلاز؛ ۲- تیروزین آمینوترانسفراز؛ ۳-۴- هیدروکسی فنیل پیروویک اسید داکسیژناز؛ ۴- هموجنتیسیک اسید داکسیژناز؛ ۵- مالنیل استو استات ایزومراز ۶- فوماریل استو استیک هیدرولاز

فنیل کتونوری کلاسیک

فعالیت آنزیم PAH کمتر از ۱٪ است و سطح فنیل آلانین به بیش از ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر افزایش می یابد. نحوه توارث بیماری به صورت اتوزوم مغلوب است. در این بیماران فنیل آلانین در نهایت به فنیل کتونها (فنیل پیرووات، فنیل استات، فنیل لاکتات) متابولیزه می شود و از راه ادرار دفع می شوند به همین دلیل این بیماری فنیل کتونوری نامیده شده است. فنیل کتون ها در پاتوژنز بیماری و آسیب به مغز نقشی ندارند ولی با شدت بیماری رابطه مستقیم دارند. سیستم عصبی مرکزی تنها ارگانی است که در PKU درگیر می شود و آسیب مغزی به دلیل افزایش غلظت فنیل آلانین و کمبود سایر اسیدهای آمینه مانند تیروزین و تربیتوفان (فنیل آلانین برای ورود به مغز با این اسیدهای آمینه رقابت می کند) در مغز است. پاتوژنز دقیق اختلالات

مغزی ناشناخته است ولی شاید فنیل آلانین بالا در رشد مغز، سنتز نوروترانسمیترها و میلیناسیون تداخل می‌کند (۴،۵).

علائم بالینی: بیماران در بدو تولد طبیعی هستند ولی پس از شروع تغذیه استفرغهای مکرر و شدید ایجاد می‌شود که ممکن است بیمار اشتباهاً با تشخیص استنوز هیپرتروفیک پیلور درمان شود. پوست و مو بیماران نسبت به سایر افراد خانواده روشن تر است و عده ای هم راشهای اگزامی و سبورویک دارند که با افزایش سن از بین می‌روند. هیپوپیگمانتاسیون چشم و افزایش حساسیت به نور، کاهش تعداد خالهای پیگمانته در پوست و افزایش شیوع کراتوز پیلاریس از سایر تظاهرات در این بیماران هستند. دفع فنیل کتونها از ترشحات بدن بوی کپک یا لانه موش ایجاد می‌کند. در صورت درمان دیررس، بیماری به طرف ناتوانی و عقب افتادگی ذهنی پیشرفت می‌کند. بین سطح فنیل آلانین و نمره IQ (intelligence quotient) رابطه عکس وجود دارد و به‌ازای هر یک ماه تأخیر در درمان، ۴ نمره ضریب هوشی کاهش می‌یابد و کودکان مبتلا به PKU شش تا نه نمره، IQ پایین تری نسبت به سایر افراد خانواده دارند (۱۱). ۲-۵ درصد از بیماران درمان نشده ممکن است IQ طبیعی داشته باشد که علت آن ناشناخته است و به نظر می‌رسد که به جز افزایش فنیل آلانین سرم عوامل دیگری هم در آسیب به مغز دخیل هستند. سایر علائم در بیماران درمان نشده در سنین بالاتر عبارتند از: حرکات بی هدف و تکراری، رفتارهای اوتیستیک، آتوز. تشنج در ۲۵٪ موارد دیده می‌شود ولی ۵۰٪ بیماران الکتروانسفالوگرام غیر طبیعی دارند. شایعترین یافته‌ها در MRI (T2-weighted signal) مغز، افزایش قرینه سیگنال در ماده سفید پری ونتریکولار هستند. در معاینه اسپاستیسیته، هیپررفلکسی، ترمور، میکروسفالی، ماگزیلای برجسته، هیپوپلازی مینای دندان و اختلال رشد مشهود است (۵).

فنیل کتونوری خفیف

در این فرم از فنیل کتونوری فعالیت آنزیم PAH حدود ۳-۱ درصد است و سطح فنیل آلانین بین ۲ تا ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر است. فنیل کتونها از طریق ادرار دفع نمی‌شوند (۵).

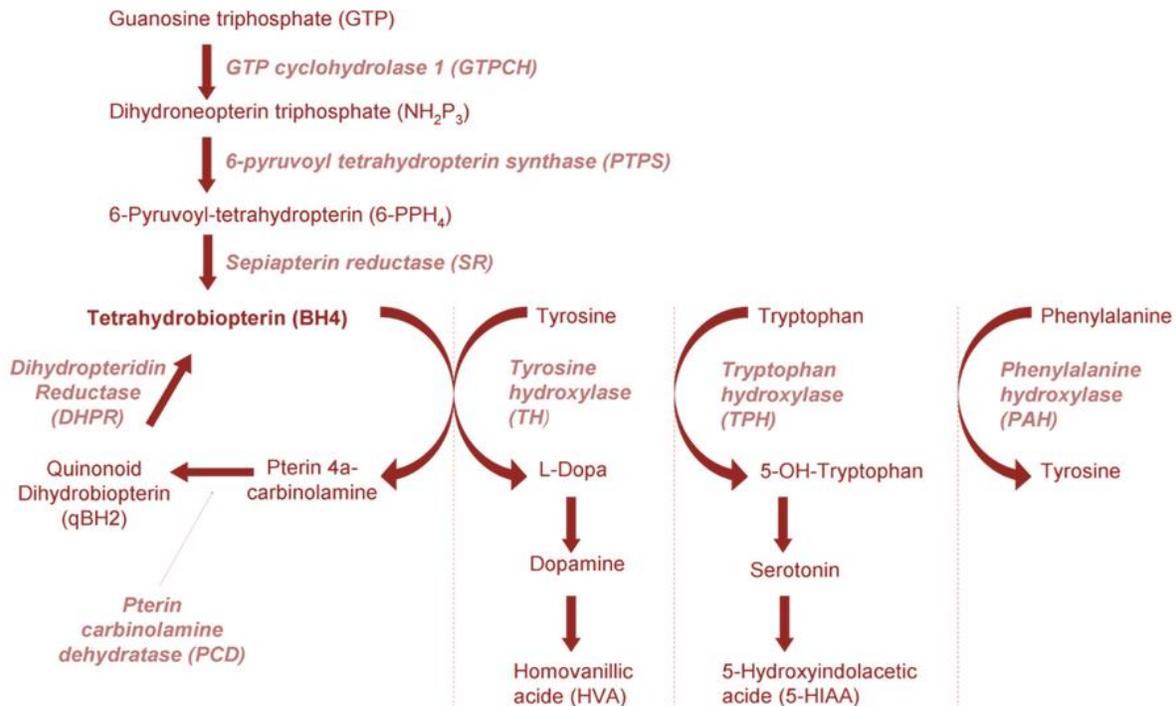
هیپرفنیل آلانینمی خفیف بدون فنیل کتونوری

فعالیت آنزیم PAH بیشتر از ۳ درصد است و سطح فنیل آلانین کمتر از ۱۰ میلی گرم در دسی لیتر است. این بیماران نیازی به درمان ندارند (۵).

کمبود تتراهیدروبیوپترین (BH4)

۱ تا ۳ درصد از کودکان با هیپرفنیل آلانینی می‌توانند کمبود BH4 داشته باشند. BH4 کوفاکتور سه آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز، تریپتوفان هیدروکسیلاز (سروتونین) ، تیروزین هیدروکسیلاز (دوپامین) است، بنابراین در ایجاد علائم عصبی علاوه بر کمبود این کوفاکتور و فنیل آلانین بالا، کمبود دوپامین و سروتونین نیز دخیل هستند. در مسیر متابولیسم BH4 چهار آنزیم گوانوزین تری فسفات سیکلوهدرولاز (GTPCH)، پترین کاربینول آمین دهیدراتاز (PCD)، دی هیدروپتیریدین رودوکتاز (DHR) و ۶-پیروویل تتراهیدروپترین سنتاز (PTPS) وجود دارد که کمبود همه این آنزیمها به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد به جز کمبود GTP سیکلوهدرولاز که یک فرم اتوزومال غالب هم دارد (الگوریتم ۱-۵). برای تشخیص قطعی کمبود هر کدام از این آنزیمها بررسی فعالیت آنزیم یا آنالیز موتاسیون ژن ضروری است (۶).

الگوریتم ۱-۵- متابولیسم BH4



علائم بالینی: اکثر این بیماران از طریق غربالگری فنیل کتونوری تشخیص داده می‌شوند. علائم بالینی در بیماران درمان نشده شامل: علائم اکستراپیرامیدال (هیپوتونی اغزیال و تنه، هیپوکینزی، تشنج، ناتوانی ذهنی، تأخیر تکامل، حرکات کره آنتوز و دیستونیک) افزایش ترشح بزاق، اشکالات تغذیه، اختلالات اتونومیک بوده که

کمبود نوروترانسمیترهای سروتونین، دوپامین، اپی نفرین، نوراپی نفرین در ایجاد تظاهرات دخیل هستند. علائم بیماران معمولاً پیشرونده است و در طول روز نوسان دارد(۵).

تشخیص فنیل کتونوری

تشخیص بر اساس علائم بالینی، اندازه گیری فنیل آلانین سرم به روش HPLC، تست کلرید فریک (واکنش فنیل کتونها در ادرار بیماران PKU با کلرید فریک تغییر رنگ آبی-سبز ایجاد می کند)، بررسی فعالیت آنزیم PAH و موتاسیون ژن PAH (برای تأیید تشخیص انجام می شود) است.

محدوده سطح فنیل آلانین، نئوپترین، بیوپترین ادرار، سرم و DBS در افراد سالم در جدول ۱-۶، سطح BH4، BH2، نئوپترین، بیوپترین، 5HIAA، HVA و 5MTHF در CSF افراد سالم در جدول ۱-۷ و تشخیص آزمایشگاهی فنیل کتونوری کلاسیک و واریانتهای آن و همچنین انواع کمبود BH4 در جدول ۱-۸ نشان داده شده است(۶).

جدول ۱-۶- سطح فنیل آلانین، نئوپترین، بیوپترین ادرار، سرم و DBS در افراد سالم

Age	Phe (S) μmol/l	Neo (S) nmol/l	Bio (S) nmol/l	Neo (U) mmol/mol Creat	Bio (U) mmol/mol Creat	Neo (DBS) nmol/g Hb	Bio (DBS) nmol/g Hb
Newborns	<120	3-11	4-18	1.1-4.0	0.5-3.0	0.19-2.93	0.08-1.20
0-1 years	<80	3-11	4-18	1.1-4.0	0.5-3.0	0.19-2.93	0.08-1.20
2-4 years	<80	3-11	4-18	1.1-4.0	0.5-3.0	0.19-2.93	0.08-1.20
5-10 years	<80	3-11	4-18	1.1-4.0	0.5-3.0	0.19-2.93	0.08-1.20
11-16 years	<70	3-11	4-18	0.2-1.7	0.5-2.7	0.19-2.93	0.08-1.20
>16 years	<70	3-11	4-18	0.2-1.7	0.5-2.7	0.19-2.93	0.08-1.20

جدول ۱-۷- سطح BH4، BH2، نئوپترین، بیوپترین، 5HIAA، HVA و 5MTHF در CSF افراد سالم

Age	BH4 (CSF) nmol/l	BH2 (CSF) nmol/l	Neo (CSF) ^a nmol/l	Bio (CSF) ^a nmol/l	5HIAA (CSF) nmol/l	HVA (CSF) nmol/l	5MTHF (CSF) nmol/l
Newborns	25-121	4-18	15-35	20-70	144-800	300-1,000	64-182
0-1 years	24-59	4-18	12-30	15-40	114-336	295-932	64-182
2-4 years	20-61	4-18	9-20	10-30	105-299	211-871	63-111
5-10 years	20-49	4-18	9-20	10-30	88-178	144-801	41-117
11-16 years	20-49	4-18	9-20	10-30	74-163	133-551	41-117
>16 years	18-53	4-18	9-20	10-30	66-141	115-488	41-117

^aTotal neopterin or biopterin

جدول ۱-۸- تشخیص آزمایشگاهی فنیل کتونوری کلاسیک و واریانتهای آن و انواع کمبود BH4

Variant	Phe (S)	Neo (U)	Bio (U)	%Bio ^c	Neo (DBS)	Bio (DBS)	Neo (CSF)	Bio (CSF)	5HIAA (CSF)	HVA (CSF)	5-MTHF (CSF)
	μmol/l	mmol/mol Creat			nmol/g Hb		nmol/l				
1.1 PAH def. (classical)	>1,200	1.1-16.9	1.2-8.1	~50	0.15-4.62	0.08-1.68	9-118	15-143	14-471	47-1,174	n
1.1 PAH def. (variant)	600-1,200	1.1-16.9	1.2-8.1	~50	0.15-4.62	0.08-1.68	9-118	15-143	n	n	n
1.1 PHA def. (benign)	120-600	1.1-16.9	1.2-8.1	~50	0.15-4.62	0.08-1.68	n	n	n	n	n
1.2 GTPCH def.	120-1,200 ^a	<0.2	<0.2	~50	<0.15	<0.08	0.05-3.0	1.5-7.5	61-183	15-48	n
1.3 PTPS def. (severe)	250-2,500	5.0-51.2	<0.5	<5	2.2-6.3	0	47-402	1.0-16.0	5-113	5-223	n
1.3 PTPS def. (mild)	240-2,200	5.0-51.2	<0.5	<5	2.2-6.3	0	25-230	13-56	93-420	249-998	n
1.4 DHPR def. (severe)	180-2,500	0.5-23.2	3.8-25.6	>80	0.47-2.1	0.67-1.5	11-70	43-117 ^d	4-75	19-204	↓
1.4 DHPR def. (mild)	280-600	0.5-23.2	3.8-25.6	>80	0.47-2.1	0.67-1.5	11-70	43-117 ^d	21-66	n	↓-n
1.5 PCD def. (benign)	180-1,200	4.1-22.5	0.7-1.5 ^b	<50	-	-	43-117	16-96	n	n	n
1.6 DRD	<120	n	n	~50	n	n	1.1-6.2	3.1-7.6	48-97	120-239	n
1.7 SR def.	<120	n	n	~50	n	n	14-51	72-102 ^d	3-15	49-111	n

^aSeveral patients were missed in the newborn screening due to the negative Guthrie test

^bPrimapterin (7-Bio) ↑

^c%Bio = 100 * Bio/(Neo + Bio)

^d7,8-Dihydrobiopterin ↑

غربالگری نوزادی فنیل کتونوری (PKU)

غربالگری نوزادان یک روش ارزان و به صرفه برای تشخیص و درمان زودرس بیماران است چرا که با تأخیر در شروع درمان، آسیب مغزی غیرقابل جبران خواهد بود. تست غربالگری برای PKU توسط رابرت گاتری کشف شد و غربالگری نوزادان برای PKU اولین بار در ماساچوست در سال ۱۹۶۱ آغاز شد. روش استاندارد طلایی برای غربالگری MS/MS است (۴) ولی اکثر کشورها از تست گوتتری استفاده می کنند. در ایران غربالگری در ۳-۵ روزگی پس از تولد و از پاشنه پا و به روش کالریمتریک انجام می شود و در صورتی که سطح فنیل آلانین مساوی یا بیشتر از 4mg/dl باشد باید سطح فنیل آلانین و تیروزین سرم به روش HPLC چک شود (الگوریتم های ۱-۲ و ۱-۳).

رژیم درمانی

پایه اصلی درمان PKU محدودیت مصرف اسید آمینه فنیل آلانین است. بطور کلی، رژیم درمانی شامل محدودیت در همه غذاها با محتوای پروتئین بالا مانند گوشت، ماهی، تخم مرغ، دانه ها، لبنیات، نان، پاستا، حبوبات است. مقدار فنیل آلانین که یک بیمار می تواند روزانه مصرف کند به فعالیت باقیمانده آنزیم PAH و سایر فاکتورها مانند سن و سرعت رشد بیمار بستگی دارد. رژیم درمانی باید تا آخر عمر ادامه یابد. تمام بیمارانی که سطح فنیل آلانین بیش از ۳۶۰ میکرومول در لیتر دارند، باید تحت درمان رژیم محدودیت فنیل آلانین قرار گیرند. سطح فنیل آلانین هدف بر اساس سن بیمار متفاوت است ولی در ایالات متحده هدف از درمان حفظ سطح فنیل آلانین در محدوده ۱۲۰ تا ۳۶۰ میکرومول در لیتر است. درمان رژیم غذایی برای PKU شامل رژیم محدودیت فنیل آلانین و یک غذای مدیکال مبتنی بر اسید آمینه های فاقد فنیل آلانین است. غذاهای مدیکال برای PKU، همه اسیدهای آمینه ضروری دیگر، تیروزین، چربی، کربوهیدرات و ریز مغذی ها را برای بیماران تأمین می کنند. اسیدهای آمینه موجود در غذاهای مدیکال اکثر پروتئین های مورد نیاز برای بیماران مبتلا به PKU را فراهم می کند. مقدار پروتئین طبیعی مورد نیاز برای تأمین نیازهای فنیل آلانین اغلب به حدی محدود است که بدون مصرف مواد غذایی مدیکال، کمبود پروتئین ایجاد می شود. از طرف دیگر غذاهای مدیکال اکثر انرژی را به خصوص در نوزادان و کودکان نوپا تأمین می کنند(۷).

روشهای مختلفی برای شروع رژیم با توجه به غلظت اولیه فنیل آلانین خون، وجود دارد. حذف کامل فنیل آلانین از مواد غذایی همراه با یک غذای مدیکال بدون فنیل آلانین برای مدت زمان مشخصی می تواند به سرعت غلظت فنیل آلانین خون را کاهش دهد، به این روش دوره "washout" گفته می شود. هرچه غلظت اولیه فنیل آلانین خون بالاتر باشد مدت زمان لازم برای کاهش غلظت فنیل آلانین به محدوده هدف درمان، طولانی تر است (جدول ۱-۹). میزان مصرف توصیه شده پروتئین، فنیل آلانین و تیروزین در یک بیمار مبتلا به PKU بر اساس سن، در جدول ۱-۱۰ و دستورالعمل پیشنهاد شده برای تعیین مقدار فنیل آلانین رژیم برای انتقال به مرحله تجویز رژیم بعد از دوره "wash out" در جدول ۱-۱۱ ذکر شده است.

جدول ۱-۹- زمان پیشنهاد شده برای خارج کردن اولیه فنیل آلانین از رژیم غذایی (washout)

زمان لازم برای حذف فنیل آلانین (ساعت)	سطح اولیه فنیل آلانین
۲۴	۳۶۰-۶۰۰* ۶-۱۰**
۴۸	۶۰۰-۱۲۰۰ ۱۰-۲۰
۷۲	۱۲۰۰-۲۴۰۰ ۲۰-۴۰

*بر حسب میکرومول در لیتر؛ ** بر اساس mg/dl

جدول ۱-۱۰- میزان مصرف توصیه شده پروتئین، فنیل آلانین و تیروزین در یک بیمار مبتلا به PKU بر اساس سن

سن	پروتئین (g/kg)	فنیل آلانین (mg/kg)	فنیل آلانین (mg/day)	تیروزین (mg/kg)	تیروزین (mg/day)
تولد تا ۳ ماهگی	۳-۳/۵	۲۵-۷۰	۱۳۰-۴۳۰	۳۰۰-۳۵۰	۱۱۰۰-۱۳۰۰
۳ تا ۶ ماهگی	۳-۳/۵	۲۰-۴۵	۱۳۵-۴۰۰	۳۰۰-۳۵۰	۱۴۰۰-۲۱۰۰
۶ تا ۹ ماهگی	۲/۵-۳	۱۵-۳۵	۱۴۵-۳۷۰	۲۵۰-۳۰۰	۲۵۰۰-۳۰۰۰
۹ تا ۱۲ ماهگی	۲/۵-۳	۱۰-۳۵	۱۳۵-۳۳۰	۲۵۰-۳۰۰	۲۵۰۰-۳۰۰۰
۱ تا ۷ سالگی	۳۰≤	-	۲۰۰-۴۰۰	-	۲۸۰۰-۳۵۰۰

جدول ۱-۱۱- دستورالعمل پیشنهاد شده برای تعیین مقدار فنیل آلانین رژیم برای انتقال به مرحله تجویز رژیم بعد از

دوره "wash out"

سطح اولیه فنیل آلانین	مقدار فنیل پس از دوره washout (mg/kg)
کمتر از ۶۰۰*	۷۰
۶۰۰-۱۲۰۰	۵۵
۱۲۰۰-۱۸۰۰	۴۵
۱۸۰۰-۲۴۰۰	۳۵

*واحد بر حسب میکرومول در لیتر

پیگیری بیمار مبتلا به PKU کلاسیک

۱- اندازه گیری سطح فنیل آلانین سرم به روش HPLC

-در ابتدای درمان باید فنیل آلانین سرم به صورت هفتگی چک شود تا به یک سطح هدف برسد.

- تا سن ۳ سالگی حداقل ماهی یکبار.

- ۳ تا ۶ سالگی هر سه ماه یکبار

- ۶ تا ۱۲ سالگی هر شش ماه یکبار.

- سن بالاتر از ۱۲ سال، سالی یکبار.

۲- سطح آمینو اسیدهای ، هموسیتئین و متیل مالونیک پلازما، هموگلوبین، فریتین، MCV، ویتامین ها، مواد معدنی مانند کلسیم، روی، سلنیوم، هورمون پاراتیروئید، آلبومین و پروتئین توتال برای تمام رده های سنی باید سالانه اندازه گیری شود.

۳- بررسی دوره ای بینایی به روش VEP (visual evoked potential) خصوصاً در بیماران با کنترل ضعیف توصیه می شود.

۴- ارزیابی شناختی-عصبی در سن ۱۲ و ۱۸ سالگی انجام گردد (۱۰).

۵- در هر ویزیت قد، وزن، دور سر و پیشرفت تکامل ارزیابی شود.

پیگیری بیمار مبتلا به PKU بدخیم

-در PKU بدخیم، سطح پرولاکتین هر سه ماه یک بار و سطح فنیل آلانین هر ماه اندازه گیری شود. توصیه می شود که سطح فنیل آلانین تا سن ۱۰ سالگی در محدوده ۴۰ تا ۲۴۰ میکرومول در لیتر و از ۱۱ تا ۱۶ سالگی در محدوده ۴۰ تا ۹۰۰ میکرومول در لیتر و بعد از ۱۶ سالگی در محدوده ۴۰ تا ۱۲۰۰ میکرومول در لیتر حفظ شود. در بیماران با کمبود DHPR در تمام سنین حفظ سطح فنیل آلانین بین ۲۴۰-۳۶۰ میکرومول در لیتر توصیه شده است.

-در بیماران با کمبود پترین کاربینول آمین دهیدراتاز و سن بالاتر از ۵ سال به دلیل خطر ابتلا به دیابت MODY هر سال قند خون چک شود(۶).

پیش آگهی بیماری PKU

در صورت درمان زودرس، تکامل و هوش نرمال است.

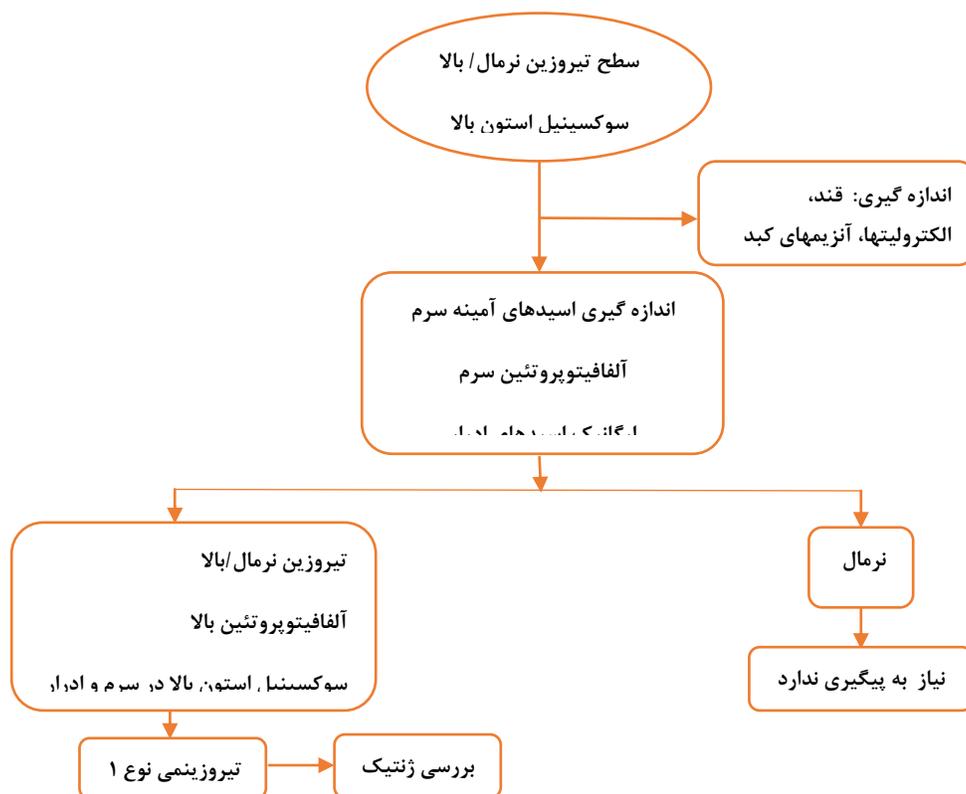
برخورد تشخیصی، بالینی، مدیریت و پیگیری
بیماران با افزایش سطح تیروزین سرم
در غربالگری نوزادی

برخورد با نوزادی که در غربالگری سطح تیروزین بالا ولی سطح سوکسینیل استون طبیعی و یا سطح تیروزین طبیعی/بالا و سطح سوکسینیل استون بالا به ترتیب در الگوریتم های ۱-۶ و ۱-۷ نشان داده شده است.

الگوریتم ۱-۶- برخورد با نوزاد با سطح تیروزین بالا ولی سطح سوکسینیل استون طبیعی در غربالگری نوزادی (۱)



الگوریتم ۱-۷- بر خورد با نوزاد با سطح تیروزین طبیعی /بالا ولی سطح سوکسینیل استون بالا در غربالگری نوزادی (۱)



محدوده نرمال متابولیت‌های مربوط به متابولیسم تیروزین، محدوده پاتولوژیک متابولیت‌های متابولیسم تیروزین و محدوده CUTOFF متابولیت‌های مربوط به اختلالات متابولیسم تیروزین در جدول Region 4 در انتهای کتاب ذکر شده است.

مدیریت نوزادانی که در غربالگری سطح تیروزین و یا سوکسینیل استون غیرطبیعی دارند:

- در نوزادان با خطر پایین (نوزاد فاقد علامت که همه متابولیت‌ها در منطقه خاکستری هستند و نسبت متابولیت‌های خاص طبیعی هستند)، بهتر است دو هفته بعد غربالگری تکرار شود.
- در نوزادان با خطر بالا یا متوسط (یک متابولیت در منطقه پاتولوژیک ولی سایر متابولیت‌ها در منطقه خاکستری، نسبت متابولیت‌های خاص غیرطبیعی)، بهتر است تست‌های تأیید کننده توسط متخصص انجام شود.
- اطلاعات پایه در مورد تیروزینی در اختیار خانواده قرار گیرد.
- نتایج غربالگری گزارش شوند (۱).

متابولیسم تیروزین

تیروزین یک اسید آمینه محلول در آب بوده که در بدن از دو منبع رژیم غذایی و هیدروکسیلاسیون فنیل آلانین تأمین می‌شود. تیروزین در نهایت به فومارات و استواسات متابولیزه می‌شود. در مسیر

متابولیسم تیروزین ۵ آنزیم وجود دارد که کمبود هر کدام آنها منجر به افزایش تیروزین سرم می شود (الگوریتم ۱-۸)(۶).

تیروزینمی تیپ ۱

آنزیم فوماریل استواسات هیدرولاز (FAH) در کبد و کلیه بیان می شود و فوماریل استواسات را به فومارات و استواسات متابولیزه می کند. نقص آنزیم به دلیل موتاسیون ژن FAH بوده که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد. در نتیجه این موتاسیون مالئیل استواسات (MAA)، فوماریل استواسات (FAA)، سوکسینیل استواسات (SAA) و سوکسینیل استون (SA) در بدن جمع می شوند که در پاتوژنز بیماری دخیل هستند. FAA و MAA در داخل سلول جمع می شوند ولی در مایعات بدن دیده نمی شوند ولی SAA و SA در تمام مایعات بدن قابل اندازه گیری هستند. FAA، MAA و SA اختلال در متابولیسم sulfhydryl ایجاد کرده و سلولها را در معرض آسیب رادیکالهای آزاد قرار می دهند از طرف دیگر MAA و FAA از عوامل آلکیله بوده که منجر به اختلال در متابولیسم DNA، تیولها و آمینهای داخل سلول می شوند (۵).

تظاهرات بالینی: سن شروع علائم بالینی تیروزینمی ۱ از نوزادی تا جوانی متغیر است. بر اساس سن شروع تظاهرات بیماری، تیروزینمی به سه فرم تقسیم می شوند:

- **فرم حاد** (سن کمتر از ۶ ماه)؛ اکثر بیماران با علائم نارسایی حاد کبد مراجعه می کنند.
- **فرم تحت حاد** (۶ ماه تا یکسال)؛ علائم به صورت کواگولوپاتی، نارسایی رشد، بزرگی کبد و طحال، هیپوتونی و ریکتز هستند.
- **فرم مزمن** (بعد از یکسالگی)؛ با علائم بیماری مزمن کبد، بیماری کلیه، کاردیومیوپاتی، ریکتز و سندرم شبه پورفیری ظاهر می شود (۵).

یکی از ارگانهای اصلی درگیر در تیروزینمی نوع یک، کبد است که در فرم حاد شیرخوارگی تظاهرات به صورت استفراغ، اسهال، خونریزی، بزرگی کبد، زردی، هیپوگلیسمی، ادم، اختلال عملکرد کبد و سپسیس هستند که معمولاً خود به خود بهبود می یابند اما گاهی مرگ اتفاق می افتد. در تیروزینمی ۱ به علت هیپرمتیونینمی بوی نامطبوع کلم پخته از مایعات بدن قابل استشمام است. درگیری مزمن کبد به صورت سیروز میکرو و ماکرونولار همراه با درجاتی از استئاتوز بوده که امکان تغییرات بدخیمی در ندولها وجود دارد. گاهی در تعدادی از ندولهای کبد اصلاح ژن به طور خود به خود اتفاق می افتد و ندولها از بین می روند. کلیه دومین ارگان درگیر است که شایعترین نوع درگیری، سندرم فانکونی است و علامت آن به صورت ریکتز هیپوفسفاتمیک است که در صورت عدم درمان به سمت نارسایی کلیه پیشرفت می کند. در سونوگرافی، بزرگی کلیه آشکار است. یکی از یافته های

تصادفی، کاردیومیوپاتی است که گاهی از نظر کلینیکی علائم بارزی ایجاد می کند. هیپرتروفی سلولهای پانکراس منجر به هیپرانسولینیسیم و هیپوگلیسمی می شود. تظاهرات عصبی به صورت کریزهای حاد نورولوژیک بوده و در هر سنی ممکن است رخ دهد. این کریزها به دنبال استرسهای مختلف در دو فاز رخ می دهد: فاز حاد به صورت پارستزی های دردناک اغلب در پاها همراه هیپرتونی گردن و تنه، آسیب به زبان و مخاط دهان و نشانه های اتونومیک است که ۷-۱ روز طول می کشد (گاهی به سمت فلج پیشرفت می کند). تا کنون علت دقیقی برای کریزهای حاد نورولوژیک گزارش نشده است. SA یک مهار کننده قوی آنزیم ۵-آمینولولولینیک اسید دهیدراتاز است که مهار این آنزیم منجر به تجمع ماده ۵-آمینولولولینیک اسید (ماده نورووتوکسیک) و کریزهای عصبی می شود (۵،۶).

علائم آزمایشگاهی: مقادیر طبیعی و پاتولوژیک تیروزین، متیونین، سوکسینیل استون سرم و سوکسینیل استون ادرار، هاوکین سین، ۵-آمینولولولینیک اسید و هموجنتیسیک ادرار به ترتیب در جدول ۱-۱۴ و ۱-۱۵ نشان داده شده است.

- افزایش خفیف سطح ترانس آمینازهای کبد شامل آسپارات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و بیلی روبین، PT و PTT طولانی.
- هیپوآلبومینمی، هیپوفسفاتی، افزایش سوکسینیل استون خون.
- افزایش آلفا-فیتوپروتئین (سطح نرمال آن تا ۳ ماهگی کمتر از 1000ng/ml و بعد از ۳ ماهگی تا ۱۸ سالگی کمتر از 12ng/ml است).
- افزایش تیروزین، فنیل آلانین و متیونین سرم، هیپوفسفاتی، فسفاتوری و افزایش دفع ادراری ۵-آمینولولولینیک اسید، سوکسینیل استون (پاتوگنومیک تیروزینمی) (۱) (۶).

جدول ۱-۱۴- مقادیر طبیعی متابولیت های مسیر متابولیسم تیروزین (۶)

Age	Tyr (P)	Met (P)	Succinylacetone activity ^a (P)	Porphobilinogen synthase (RBC) ^b	Succinylacetone (U)	5-Aminolevulinate (U)	Hawkinsin (U)	Homogentisate (U)
Years	μmol/L			nkat/g Hgb	mmol/mol creatinine in random samples			
Newborn	50-150	10-60	<0.1	0.58-1.25	<0.1	<20	n.d.	<1
1-12	30-130	10-50	<0.1	0.58-1.25	<0.1	<12	n.d.	<1
>12	30-100	10-40	<0.1	0.58-1.25	<0.1	<3	n.d.	<1

^aEnzymatic method. Inhibition of porphobilinogen synthase by boiled plasma given in the equivalent succinylacetone concentration

^bEnzymatic method. Reference values vary with the methodology N.d.not detect

جدول ۱-۱۵- مقادیر پاتولوژیک انواع اختلالات متابولیسم تیروزین (۶)

Disorder	Tyr (P)	Met (P)	Succinylacetone activity (P)	Porphobilinogen synthase activity (RBC)	Succinylacetone (U)	5-Aminolevulinate (U)	Hawkinsin (U)	Homogentisate (U)
	μmol/L			% of Normal mean	mmol/mol Creatinine in random samples			
Tyrosinaemia I	150-1,300	20-1,300	0.5 to >100	1-50	0.5 to >1,000	20 to >100	nd	<1-trace
Tyrosinaemia II	800 to >2,000	Normal	<0.1	Normal	<1	Normal	nd	<1
Tyrosinaemia III	500-1,200	Normal	<0.1	Normal	<1	Normal	nd	<1
Hawkinsinuria	Normal-moderate increase	Normal	-	-	<1	-	200-2,000	-
Alkaptonuria	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	nd	>1,000

تیروزینمی نوع II

نقص در آنزیم تیروزین آمینوترانسفراز که موتاسیون در ژن *TAT* به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد. این آنزیم تیروزین را به ۴-هیدروکسی فنیل پیرووات (4-OHPP) متابولیزه می کند.

علائم بالینی:

- ضایعات چشمی:

شروع درگیری چشم در ۶ ماه اول زندگی به صورت قرمزی چشم، فتوفوبی، اشک ریزش هستند. در معاینه این ضایعات شبیه به اولسره‌های هرپس چشم هستند اما برخلاف ضایعات هرپسی که یکطرفه هستند و با فلورسین رنگ می گیرند، ضایعات چشمی در تیروزینمی دوطرفه بوده و واکنش آنها با فلورسین ضعیف است. تغییرات چشمی به دلیل رسوب تیروزین در سلولهای اپی تلیال قرنیه است که مانع عملکرد سلولها شده و پاسخ التهابی را القاء می کنند.

- ضایعات پوستی:

در ۸۰٪ بیماران پلاکهای هیپرکراتوتیک غیرخارش دار با حاشیه قرمز با قطر ۲ میلی متر تا ۳ سانتی متر در مناطق تحت فشار (شایعترین محل کف دست و پا) ایجاد می شوند که ممکن است تاول، ساییدگی و کبره تشکیل شوند (در ضایعات پوستی کریستالهای تیروزین دیده نمی شوند). ضایعات پوستی بعد از درگیری چشم ظاهر می شوند. تجمع تیروزین داخل سلول و سپس فشارهای مکانیکی در پاتوژنز ضایعات دخالت دارند.

- درگیری عصبی:

علائم عصبی متغیر هستند، برخی بیماران از نظر تکامل طبیعی و عده ای عقب مانده ذهنی هستند. سایر علائم کمتر شایع: تشنج، مشکلات رفتاری. پاتوژنز علائم عصبی شناخته شده نیست ولی شاید افزایش فنیل آلانین سرم دخیل باشد (۴).

علائم آزمایشگاهی: سطح تیروزین بیش از ۱۰۰۰ میکرومول در لیتر است و دفع ادراری ۴-هیدروکسی فنیل پیرووات، فنیل لاکتات، فنیل استات (به دلیل دامینه شدن مستقیم تیروزین در کلیه یا به دنبال کاتابولیسم تیروزین توسط آمینوترانسفرازهای میتوکندری) افزایش یافته است (جداول ۱-۱۴ و ۱۵).

تیروزینمی نوع III

این نوع تیروزینمی ناشی از نقص آنزیم ۴-هیدروکسی فنیل پیرووات دی اکسیژناز (4-OHPD) به دلیل موتاسیون ژن *HPD* است. این آنزیم 4-OHPP را به هموجنتسیک اسید متابولیزه می کند.

علائم بالینی: شروع علائم بالینی در سنین ۷-۱ ماهگی به صورت تأخیر تکامل، تشنج، آتاکسی متناوب و رفتارهای آسیب به خود است. شایعترین عارضه مزمن، اختلالات هوش است که در ۷۵٪ بیماران گزارش شده است. کبد و سایر ارگانها درگیر نیستند ولی به علت هیپرتیروزینمی ممکن است ضایعات پوست و چشم ایجاد شود. پاتوژنز علائم عصبی بطور کامل شناخته نشده است (۶).

علائم آزمایشگاهی: افزایش سطح تیروزین سرم و افزایش دفع ادراری ۴-هیدروکسی فنیل پیرووات، فنیل استات، فنیل لاکتات.

هاوکین سینوری

موتاسیون خاص در ژن کد کننده آنزیم 4-OHPD منجر به اختلال در عملکرد آنزیم شده و 4-OHPP به هموجنتسیک اسید متابولیزه نمی شود ولی از طرف دیگر متابولیت‌های واسطه ای تولید می شود که با سیستمین باند شده و ارگانیک اسید غیر طبیعی به نام هاوکین سین تولید می شود. هاوکین سین منجر به تخلیه گلوکوتایون سلول می شود. اسیدوز متابولیک به دلیل تجمع ۵-اکسوپرولین ثانویه به تخلیه گلوکوتایون است. بیماری به صورت اتوزوم غالب به ارث می رسد.

علائم بالینی: شروع تظاهرات بیماری زمانی است که شیرمادر قطع می شود و رژیم پرپروتئین آغاز می شود که علائم شامل: اسیدوز متابولیک شدید، کتوز، اختلال رشد، بزرگی کبد و بوی غیرطبیعی استخر شنا هستند. بعد از یکسالگی علائم خود به خود بهبود می یابند. کودکان مبتلا از نظر هوش و تکامل طبیعی هستند (۵).

علائم آزمایشگاهی: دفع ادراری 4-OHPP و متابولیت‌های آن (لاکتات، استات، پیرووات)، ۵-اکسوپرولین و هاوکین سین (اندازه‌گیری به روش CG-MS) افزایش یافته است. ۴-هیدروکسی سیکلوهاگزیل استات در ادرار تنها بعد از دوره شیرخوارگی قابل شناسایی است. سطح تیروزین سرم بطور متوسط بالا است (جداول ۱-۱۴ و ۱۵).

آلکاپتونوری

آنزیم هموجنتیسیک اسید دی اکسیژناز هموجنتیسیک اسید را به مالئیل استواسات متابولیزه می کند. نقص در این آنزیم به دلیل موتاسیون در ژن *HGD* منجر به تجمع هموجنتیسیک اسید و بنزوکوئینون استیک اسید می شود. نحوه توارث بیماری، اتوزوم مغلوب است (۴).

علائم بالینی:

- تنها علامت بیماری در کودکان تغییر رنگ سبز-سیاه ادرار است.
 - **اکرونوزیس:** نقاط سیاه رنگ در اسکرا و غضروف گوش به دنبال رسوب هموجنتیسیک اسید ایجاد شده که بعد از ۳۰ سالگی ظاهر می شوند. تغییر رنگ تیره پوست به خصوص نواحی بینی، گونه، اگزایلا و پوبیس نیز ممکن است ایجاد شود.
 - **آرتريت:** درگیری مفاصل بزرگ به صورت استئوآرتريت در دهه ۳ و ۴ زندگی شروع می شود که در مردان شایعتر از زنان است. درگیری ستون فقرات منجر به کیفوز و کوتاهی قد می شود و در مفاصل بزرگ درد و محدودیت حرکت ایجاد می شود. سینوویت و درگیری تاندونها و عضلات نیز گزارش شده است. افزایش ضخامت تاندول آشیل لمس می شود.
 - **قلب:** نارسایی و کلسیفیکاسیون دریچه آئورت یا میترال و کلسیفیکاسیون عروق کرونر در ۵۰٪ بیماران در دهه ۶ زندگی آشکار می شود.
 - **کلیه:** شیوع سنگهای کلیه در این بیماران افزایش یافته است (۵).
- تشخیص:** افزایش هموجنتیسیک اسید در ادرار که به روش *CG-MS* اندازه گیری می شود. سطح تیروزین طبیعی است.

تیروزینمی گذرا

تیروزینمی گذرا به دلیل تأخیر در بلوغ آنزیم *4OHPD* ایجاد می شود که در نوزادان پره ترم شایعتر است و میزان پروتئین دریافتی یکی از مهمترین علل این اختلال است. معمولاً این بیماران فاقد علائم بالینی هستند و سطح سرمی تیروزین به بیش از ۲۰۰۰ میکرومول در لیتر می رسد و دفع ادراری *4OHPP* و متابولیت‌های آن افزایش می یابد. اکثر بیماران ظرف ۴-۶ هفته خود به خود بهبود می یابند (۱۲).

تشخیص افتراقی های هیپر تیروزیومی (۶)

تشخیص	علائم و نشانه ها	وضعیت بالینی
تیروزیومی نوع ۱ اگر سوکسینیل استون تأیید شد	بدون علائم کواگولوپاتی خفیف	غربالگری نوزادی (سوکسینیل استون)
تیروزیومی نوع ۱ سطح تیروزیین سرم (120-1300 mol/L)	ترانس آمینازها (+/-) آلفافیتوپروتئین (+) زمان پروترومبین (+/-)	غربالگری نوزادی (هیپر تیروزیومی)
تیروزیومی نوع ۲ سطح تیروزیین سرم (800-2000 mol/L)	سوکسینیل استون (+) عدم درگیری کبد سوکسینیل استون (-)	
تیروزیومی نوع ۳ سطح تیروزیین سرم (500-1300 mol/L)		
تیروزیومی نوع ۱	علائم درگیری کبد سوکسینیل استون (+)	نارسایی رشد
هاوکین سینوری	اسیدوز هاوکین سین (+) ۵-اکسوپرولین (+)	
تیروزیومی نوع ۱	زمان پروترومبین طولانی سوکسینیل استون (+) آلفافیتوپروتئین (+) بیلی روبین (نرمال تا 100 mol/L)	بیماری کبد
تیروزیومی نوع ۱	هیپوفسفاتی آمینواسیدوری ژنرالیزه سندرم فانکونی کامل بیماری کبد سوکسینیل استون ادرار (+)	ریکتز
تیروزیومی نوع ۲ تیروزیومی نوع ۲ یا ۳	علائم پوستی و چشمی فقدان سایر علائم	عقب ماندگی ذهنی

غربالگری نوزادی

غربالگری به وسیله اندازه گیری مستقیم سوکسینیل استون و تیروزین خون روی لکه خون خشک بر روی فیلتر کاغذی و به روش MS/MS انجام می شود (الگوریتم ۱-۶ و ۷).

درمان

تیروزینمی نوع ۱

۱- نیتیزینون یا **NTBC**: این دارو آنزیم ۴-هیدروکسی فنیل پیرووات داکسیژناز را مهار کرده و مانع از تولید MAA, FAA, SA می شود ولی از طرف دیگر سطح تیروزین و ۴-هیدروکسی فنیل پیرووات سرم را افزایش می دهد. نیتیزینون در موارد نارسایی کبد با دوز 2mg/kg/day و در سایرین 1mg/kg/day شروع می شود. با توجه به نیمه عمر طولانی دارو (حدود ۵۰ ساعت) میتواند یکبار در روز تجویز شود (برخی تجویز دو بار در روز را ترجیح می دهند). مقدار دارو با توجه به پاسخ آزمایشگاهی تنظیم می شود و هدف از درمان رسیدن به سطح پلاسمایی نیتیزینون بیش از ۵۰ میکرومول در لیتر است. در بیماران با نارسایی حاد کبد، شروع زودرس درمان باعث بهبود سریع علائم بالینی در ۹۰٪ از بیماران می شود به طوری که اختلالات انعقادی در عرض ۴۸ ساعت طبیعی می شوند. در طی ۲۴ ساعت پس از شروع درمان سوکسینیل استون در ادرار و خون غیرقابل شناسایی هستند. برای طبیعی شدن پارامترهای بیوشیمیایی عملکرد کبد زمان بیشتری لازم است. سطح آلفا فیتوپروتئین ممکن است تا ماهها پس از شروع درمان به محدوده طبیعی نرسد. در صورت شروع زودرس درمان قبل از ۶ ماهگی، خطر کارسینوم هپاتوسلولار کاهش می یابد. هرچند که **NTBC** بیماری کبد را متوقف یا پیشرفت آنرا آهسته می کند ولی آسیبهای قبل از درمان غیرقابل برگشت هستند. عملکرد کلیه پس از شروع درمان بهبود یافته و در سال اول درمان طبیعی می شود و کریزهای نورولوژیک بهبود می یابند. کمتر از ۱۰٪ بیماران ممکن است به درمان دارویی پاسخ ندهند و در نتیجه کواگولوپاتی و هیپربیلی روبینمی پیشرفت کرده و در صورت عدم انجام پیوند منجر به مرگ می شود. بنابراین در صورتی که **PT** بعد از یک هفته بهبود پیدا نکرد یا انسفالوپاتی پیشرفت کرد باید فوراً پیوند انجام شود. از عوارض درمان با نیتیزینون نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و کریستالهای گذرای چشم (به دلیل رسوب تیروزین در قرنیه) هستند (۱۳).

۲- رژیم محدود تیروزین و فنیل آلانین: این رژیم در مرحله حاد منجر به بهبود علائم می شود و گاهی پیشرفت علائم را کند می کند ولی از ایجاد عوارض حاد و مزمن پیشگیری نمی کند. سطح بالای تیروزین اثرات سوء بر روی چشم، پوست و عملکرد شناختی دارد. هدف از درمان، نگهداری سطح تیروزین سرم بین ۴۰۰-۲۰۰ میکرومول در لیتر است (۵).

۳- پیوند کبد: پیوند باعث بهبود علائم بیماران می شود ولی مورتالیتی ۱۰-۵٪ به علت مصرف داروهای ایمونوساپرسیو گزارش شده است، بنابراین پیوند کبد برای نارسایی حاد کبد غیرپاسخ دهنده به NTBC، کارسینوم هپاتوسلولار و عوارض نارسایی مزمن کبد (نارسایی رشد، هیپرتانسیون پورت) توصیه شده است. بیمارانی که قبل از پیوند توبولوپاتی کلیه داشته اند بعد از پیوند بهبود می یابند ولی خطر اختلال عملکرد گلومرولها ناشی از داروهای سیتوتوکسیک در این گروه افزایش می یابد. در بیمارانی که قبل از پیوند درگیری کلیه نداشته اند احتمال گلومرولوپاتی ناشی از داروهای سیتوتوکسیک کمتر است (۱۳).

تیروزینمی نوع ۲

رژیم کم پروتئین و رژیم محدودیت فنیل آلانین و تیروزین در عرض چند هفته منجر به بهبود ضایعات چشمی و پوستی می شود. هدف از رژیم نگهداری تیروزین سرم بین ۵۰۰-۲۰۰ میکرومول در لیتر است (۱۲).

تیروزینمی نوع ۳

باتوجه به اینکه اتیولوژی ضایعات ناشناخته است بنابراین درمان خاصی وجود ندارد ولی جهت کاهش تیروزین سرم، رژیم محدود تیروزین و فنیل آلانین توصیه می شود. هدف از درمان رژیم، نگهداری تیروزین سرم کمتر از ۲۰۰ میکرومول در لیتر است. درمان با ویتامین C به عنوان کوفاکتور آنزیم 4-OHPD شاید کمک کننده باشد (۱۳).

هاوکین سینوری

رژیم کم پروتئین (محدودیت تیروزین و فنیل آلانین) و ادامه تغذیه با شیر مادر همراه ویتامین C با دوز ۱۰۰۰ میلی گرم در روز توصیه می شود (۱۳).

تیروزینمی گذرا

محدودیت مصرف پروتئین تا 2gr/kg/day همراه 200-400mg/day ویتامین C منجر به اصلاح سریعتر این اختلال می شود (۶).

آلکاپتونوری

در کودکان رژیم محدود پروتئین منجر به کاهش دفع ادراری هموجنتیسیک اسید می شود ولی اثر این رژیم در بزرگسالان کمتر است. نیتیزینون منجر به کاهش دفع ادراری هموجنتیسیک اسید می شود ولی در مورد بی خطر بودن آن در استفاده طولانی مدت هنوز مشخص نیست. ویتامین C با دوز یک گرم در روز در کودکان با سن بالاتر و بالغین در کاهش ترشح ادراری بنزوکوئینون استیک اسید مؤثر است (۵).

پیگیری بیماران

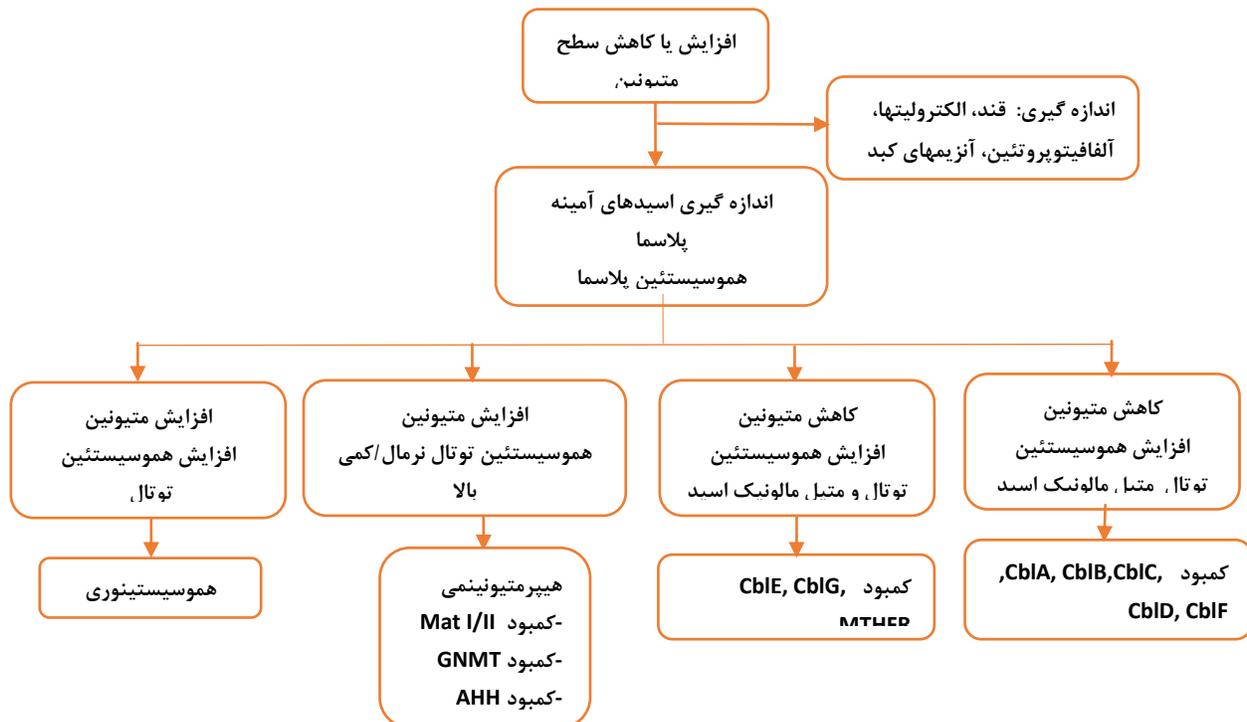
تیروزینمی نوع ۱

- اندازه گیری ترانس آمینازهای کبد، PT, PTT، شمارش سلولهای خون، پروفایل اسیدهای آمینه، سطح NTBC، اوره، کراتینین، فسفر سرم، سطح ۵-آمینولولینیک اسید و SA (سوکسینیل استون) ادرار در سال اول زندگی هر ماه و سپس هر ۳ ماه یکبار.

- برای پیگیری احتمال ایجاد کارسینوم هیپاتوسلولار، چک آلفا فیتوپروتئین هر سه ماه یکبار.
- سونوگرافی کبد هر ۶ ماه.
- سی تی اسکن یا MRI سالیانه کبد.
- معاینه افتالمولوژیک سالیانه (۸).

برخورد تشخیصی، بالینی، مدیریت درمان
و پیگیری بیماران مبتلا به
اختلالات ارثی متابولیسم متیونین

الگوریتم ۱-۸- بر خورد با سطح متیونین بالا/پایین در غربالگری نوزادی (۱)



AHH: adenosylhomocysteine hydrolase; **GNMT:** glycine N-methyltransferase; **MAT:** methyladenosyltransferase; **MTHR:** methylene tetrahydrofolate reductase; **Cbl:** cobalamin

بر خورد با نوزادی که در تست غربالگری سطح متیونین بالا یا پایین دارد (۱):

- اعلام نتیجه تست غربالگری نوزادی به خانواده.
- تماس با متخصص متابولیک.
- ارزیابی علائم بالینی به خصوص بیماری کبد، الکترولیت ها و قند.
- شروع تستهای تأیید کننده/تشخیصی تحت نظر متخصص متابولیک.
- در مورد هموسیستینوری به خانواده اطلاعاتی داده شود.
- نتایج غربالگری گزارش شود.

محدوده طبیعی اسیدهای آمینه در افراد سالم و در اختلالات متابولیسم متیونین در جدول Region 4 در پایان کتاب ذکر شده است.

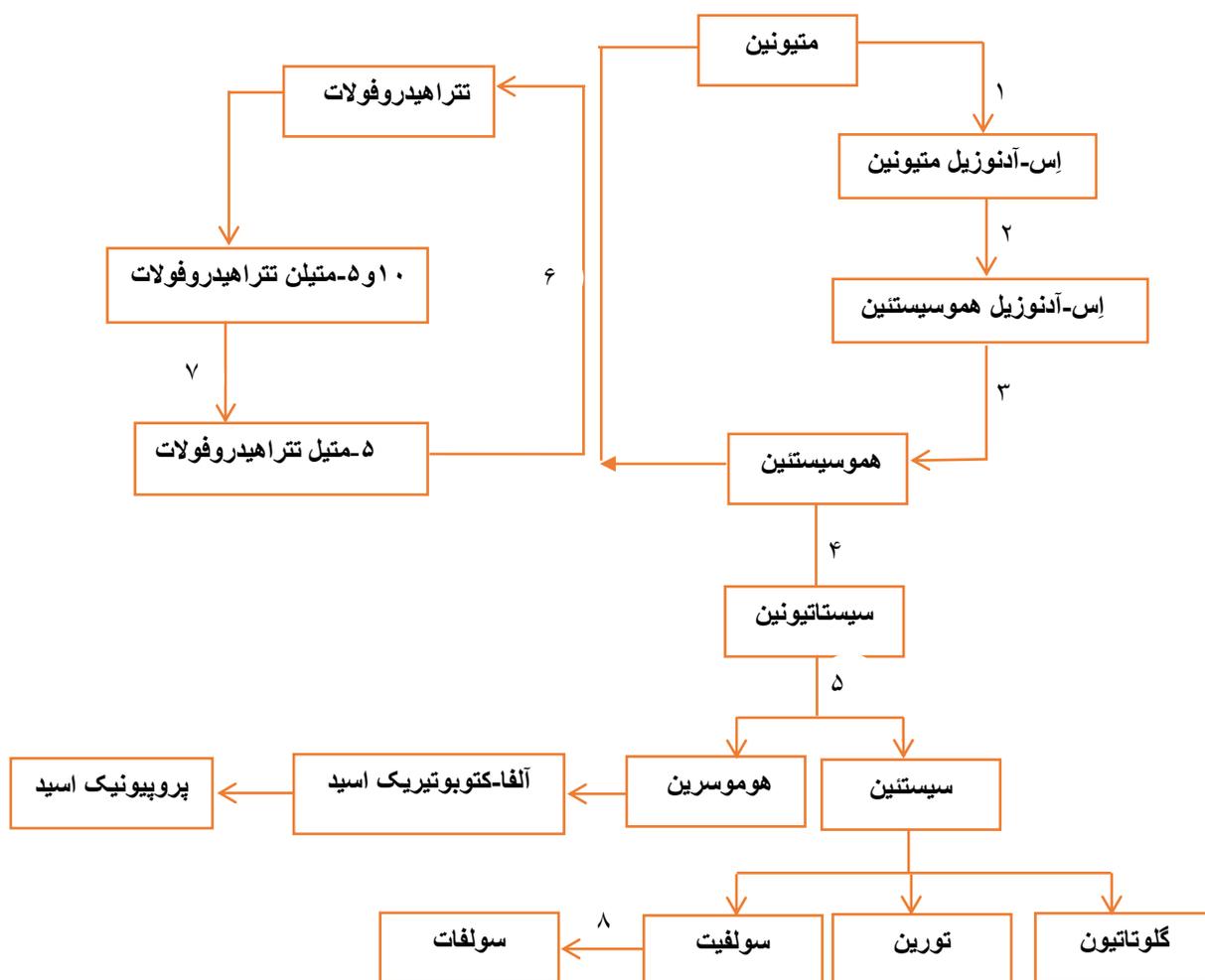
اختلالات متابولیسم هموسیستئین

هموسیستئین از متیونین در طی یک واکنش متیلاسیون بوجود می آید ولی اکثر هموسیستئین (۶۰٪)، مجدد به متیونین رمتیله می شود (شکل ۱-۴). ۲۰٪ کل هموسیستئین در پلاسما به صورت آزاد است و باقیمانده متصل به پروتئینها هستند. هموسیستینوری و هموسیستینمی به سه گروه هموسیستینوری کلاسیک، هموسیستینوری ناشی از نقص کوبالامین و هموسیستینوری ناشی از نقص متیلن تتراهیدروفولات تقسیم می شوند (۱۲).

هموسیستینوری کلاسیک

هموسیستینوری کلاسیک، شایعترین خطای مادرزادی متابولیسم متیونین است. نقص در آنزیم سیستاتیونین-بتا-سنتاز (CBS) منجر به تجمع متیونین، هموسیستئین و متابولیت‌های S-آدنوزیل می‌شود. گروه SH هموسیستئین با گروه SH هموسیستئین دیگر و سایر مولکولها باند شده و منجر به تولید ترکیبات دی سولفید مانند هموسیستئین، هموسیستئین-سیستئین می‌شوند که در پاتوژنز بیماری نقش دارند (الگوریتم ۱-۹). پیریدوکسین (B6) کوفاکتور آنزیم CBS است. حدود ۵۰٪ از بیماران هموسیستینوری کلاسیک به دلیل وجود فعالیت باقیمانده آنزیم، به درمان پیریدوکسین با دوز بالا پاسخ می‌دهند. نقص آنزیم CBS به دلیل موتاسیون در ژن CBS بوده که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد (۵).

الگوریتم ۱-۹ - متابولیسم متیونین



۱- اس-آدنوزیل متیونین ترانسفراز، ۲- گلیسین-N-متیل ترانسفراز، ۳- اس-آدنوزیل-هموسیستئین هیدرولاز؛ ۴- سیستاتیونین-بتا-سنتاز با کوفاکتور B6؛ ۵- سیستاتیونین-گاما-لیاز؛ ۶- متیونین سنتاز(هموسیستئین-تتراهیدروفولات-متیل ترانسفراز) با کوفاکتور B12؛ ۷- ۵ و ۱۰ متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز؛ ۸- سولفیت اکسیداز (با کوفاکتور مولیبدن)

علائم بالینی:

بیماران در بدو تولد طبیعی هستند ولی شایع‌ترین علامت در دوران شیرخوارگی تأخیر در تکامل و اختلال رشد است. تظاهرات چشمی، سیستم اسکلتی، سیستم عصبی و عروقی به تدریج آشکار می‌شوند. در بیماران غیرپاسخ‌دهنده به پیریدوکسین علائم و نشانه‌ها بالینی شدیدتر و بیشتر است.

تظاهرات چشمی:

دررفتگی لنز، میوپی و گلوکوم شایع هستند. جداسدگی و تخریب رتین، آتروفی اپتیک، کاتاراکت گاهی اتفاق می‌افتد. قبل از دررفتگی لنز ممکن است میوپی وجود داشته باشد. در بیماران درمان نشده بعد از ۳ سالگی دررفتگی لنز قابل شناسایی است و تقریباً در تمام بیماران درمان نشده تا انتهای دهه ۴ زندگی دررفتگی لنز رخ می‌دهد که این می‌تواند یک سر نخ مهم برای تشخیص باشد. دررفتگی لنز به سمت پایین است (در مارفان به سمت بالا است) که در هنگام حرکت سر یا چشم در عنبیه لرزش ایجاد می‌شود. در بیماران پاسخ‌دهنده به پیریدوکسین احتمال دررفتگی لنز شایع‌تر است و در بیماران غیر پاسخ‌دهنده به پیریدوکسین دررفتگی لنز زودتر رخ می‌دهد (۵).

سیستم اسکلتی:

استئوپروز بعد از دوران کودکی قابل شناسایی است که به صورت شکستگیهای پاتولوژیک، اسکولیوز و کلاپس مهره‌ها هستند. این بیماران بلند قد هستند و در حوالی بلوغ استخوانها بلند کشیده، باریک و متافیزها و اپی‌فیزها به خصوص زانوها، بزرگ و انگشتان دست بلند و باریک (آراکینوداکتیلی در نیمی از بیماران) می‌شوند. سایر تغییرات اسکلتی عبارتند از: ژنوالگوم (در شیرخوارگی)، پکتوس کاریناتوم و اکسکواتوم، محدودیت حرکات مفاصل به خصوص در انتهایها (در مارفان شلی مفاصل وجود دارد)، افزایش قوس کام، افزایش قوس کف پا و افزایش تراکم دندانها (۸).

راديوگرافی:

مقعرالطرفین و صاف شدن دیسک بین مهره‌ها، خطوط توقف رشد در انتهای تیبیا، خارهای متافیزیال در دستها و پاها، بزرگی استخوانهای کارپال و کوتاهی متاکارپ ۴ و تأخیر تکامل استخوان لونیت هستند (۶).

سیستم عصبی:

۶۰٪ بیماران تأخیر تکامل و عقب ماندگی ذهنی با درجات مختلف دارند. در نیمی از بیماران تشنج، الکتروانسفالوگرافی غیرطبیعی و اختلالات سایکولوژیک (افسردگی و سایکوز) وجود دارد. انجام

الکتروانسفالوگرافی و MRI مغز بطور روتین توصیه نمی شود. نقایص موضعی عصبی به علت حوادث واسکولار عروق مغز است (۶).

سیستم عروقی:

عوارض ترومبوآمبولیک در تمام شریانها و وریدهای بدن اتفاق می افتد و مهمترین عامل مرگ و میر و ناتوانی در این بیماران است. پیش آگهی بیماران به میزان انسداد عروق بستگی دارد. شایعترین حوادث عروقی، ترومبوفلیت و آمبولی ریوی است. شایعترین علت مرگ درگیری شریانهای متوسط و بزرگ به خصوص ترومبوز عروق کلیه و کاروتید است. هموسیستئین بالا منجر به اختلال عملکرد پلاکتها، سلولهای اندوتلیال و فاکتورهای انعقادی و در نهایت ترومبوز و آمبولی می شود (۵).

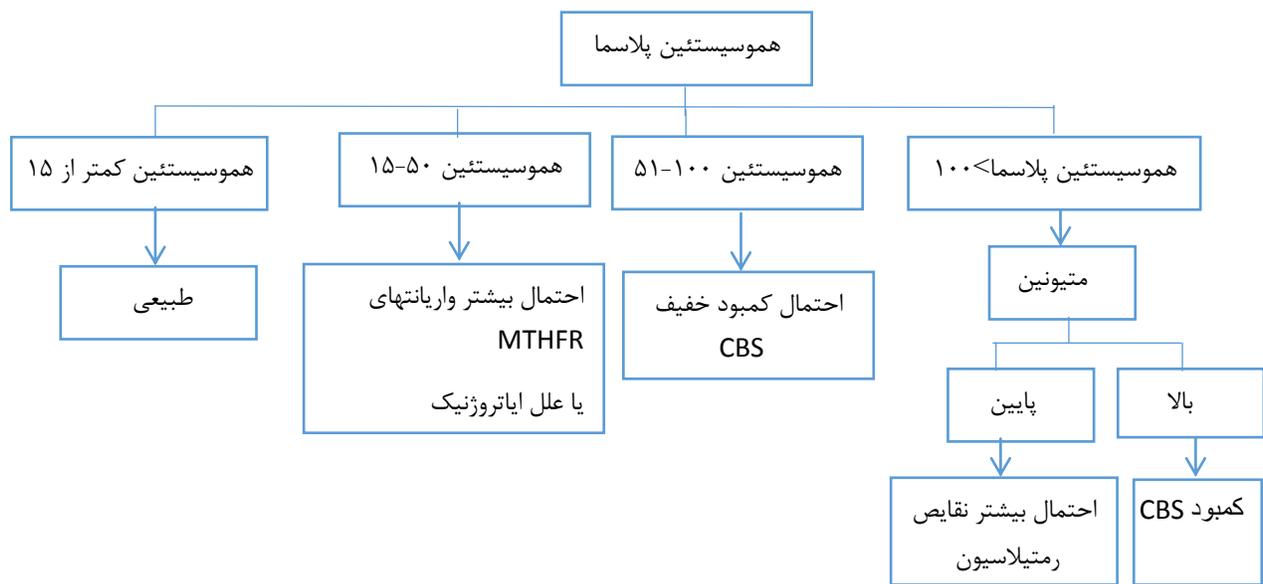
سایر علائم:

پانکراتیت، پنوموتوراکس خودبه خودی نیز گزارش شده است. بیماران هتروزیگوت علامت ندارند ولی بیماری کرونر قلب و حوادث ترومبوآمبولیک در این افراد شایعتر از جمعیت سالم است (۸).

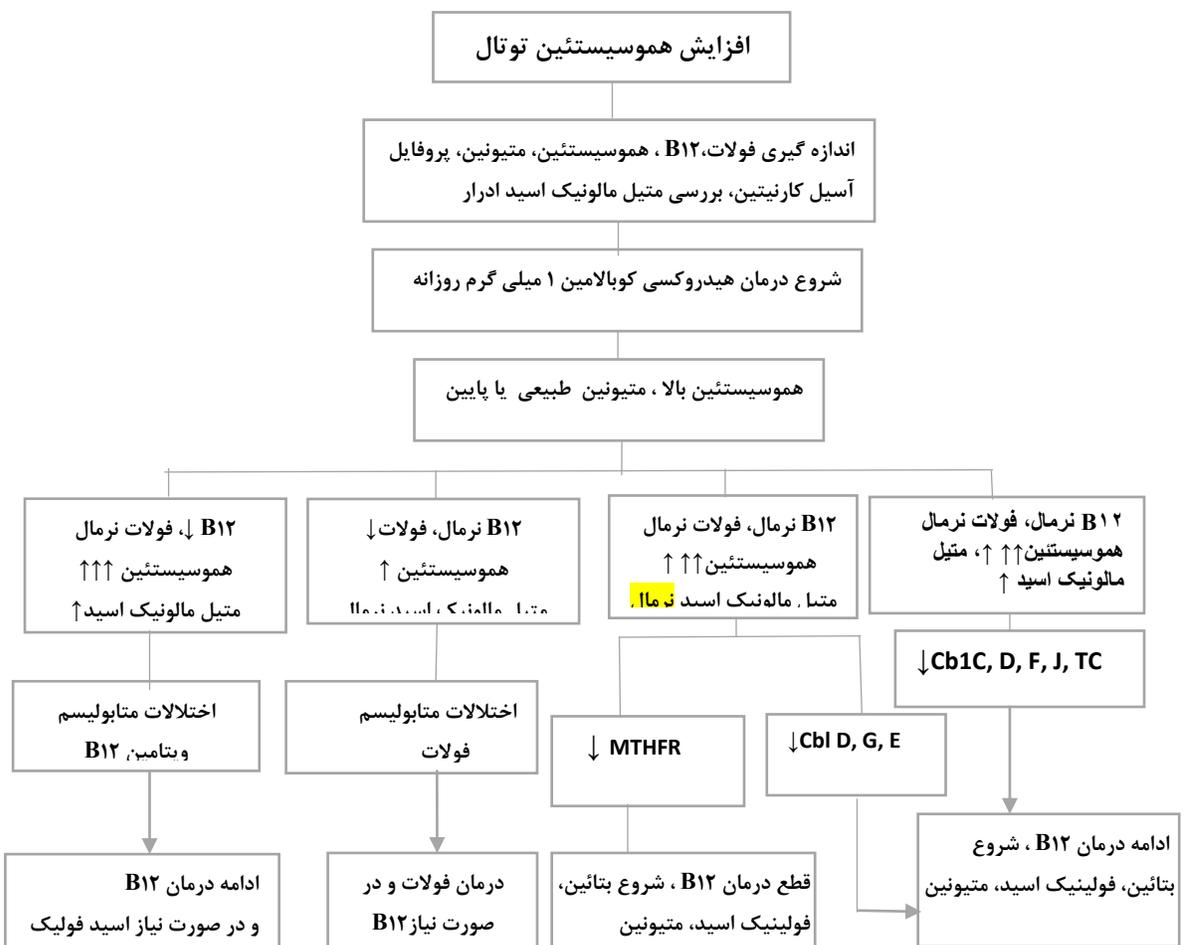
تشخیص:

سطوح هموسیستئین، متیونین و سیستئین-هموسیستئین سرم بالا ولی سطوح سیستاتینونین (به روش LC/Mass , GC-Mass اندازه گیری می شود) و سیستئین پایین هستند. سطح هموسیستئین سرم در افراد سالم کمتر از ۱۵ میکرومول در لیتر است که در بیماران درمان نشده به بیش از ۲۰۰ می رسد. زمانی که سطح هموسیستئین توتال به بیش از 50-60 μmol/L برسد، سطح هموسیستئین آزاد قابل اندازه گیری است ولی این تست حساسیت کمتری در تشخیص هموسیستینوری دارد و توصیه نمی شود. ترکیبات سولفیدهای هموسیستئین در در ادرار زمانی قابل اندازه گیری است که سطح هموسیستئین توتال به بیش از 150 μmol/L افزایش یابد. افزایش هموسیستئین سرم در کمبود ۱۰ و ۵ متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز و کمبود متیل کوبالامین (B12) نیز دیده می شود ولی در کمبود این دو آنزیم بر خلاف هموسیستینوری کلاسیک سطح سرمی متیونین پایین یا طبیعی است (الگوریتم های ۱-۱۰ و ۱-۱۱). در بیماران با کمبود CBS با افزایش سن سطح متیونین کاهش می یابد و حتی در بیماران مسن تر به محدوده طبیعی می رسد. تشخیص قطعی بیماری بر اساس بررسی فعالیت آنزیم و آنالیزموتاسیون ژن است (۵).

الگوریتم ۱-۱۰- تشخیص افتراقی هموسیستئینمی



الگوریتم ۱-۱۱- برخورد با هموسیستئین بالا



TC: transcobalamine; MTHR: methylenetetrahydrofolate reductase

غربالگری بعد از تولد:

افزایش یا کاهش سطح متیونین در نمونه خون خشک بر روی فیلتر کاغذی نشاندهنده اختلالات متابولیسم هموسیستئین و متیونین است. برخی کشورها از اندازه گیری هموسیستئین در **blood spot** استفاده می کنند (الگوریتم ۱-۸).

درمان:

- **رژیم محدودیت متیونین:** دستورالعمل ها برای رژیم محدودیت مصرف متیونین شبیه یکدیگر است. رژیم باید بر اساس سایر معیارها تنظیم شود تا هدف درمان حاصل شود. علاوه بر محدودیت مصرف پروتئین باید مقداری کافی **سیستئین** از طریق مکمل های مدیکال برای بیمار فراهم شود (جدول ۱-۱۶).

جدول ۱-۱۶- میزان نیاز روزانه سیستئین و متیونین در بیمار مبتلا به هموسیستینوری غیر پاسخ دهنده به **B6** (۷)

سن	متیونین (mg/kg/day)	سیستئین (mg/kg/day)
۰ تا ۶ ماه	۱۵-۶۰	۸۵-۱۵۰
۶ ماه تا یکسال	۱۲-۴۳	۸۵-۱۵۰
۱ تا ۴ سال	۹-۲۸	۶۰-۱۰۰
بیشتر از ۴ سال	۵-۲۲	۲۰-۸۰

- ویتامین B6:

یا پیریدوکسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم در روز شروع شده و در صورت لزوم تا دوز ۱۰۰۰-۵۰۰ میلی گرم در روز قابل افزایش است. در نوزادان و کودکان کم سن و سال، دوزهای بالاتر از ۲۵۰ میلی گرم در روز توصیه نمی شود. دوزهای پیریدوکسین بالاتر از ۱۰۰۰ میلی گرم در روز خطر نوروپاتی حسی دارد، بنابراین بهتر است دوز به بیش از ۵۰۰ میلی گرم در روز نرسد. در طول **درمان**، هموسیستئین سرم یک روز در میان چک شده و بر اساس آن دوز دارو تنظیم شود (۶).

در شروع درمان باید تست پاسخ به پیریدوکسین انجام شود. قبل از شروع تست باید کمبود فولات اصلاح شود. تست با ۱۰۰ میلی گرم **B6** خوراکی/روزانه شروع شود. اگر پاسخ حاصل نشد از دوز بالاتر ۲۰۰ میلی گرم و سپس ۵۰۰ میلی گرم در روز استفاده شود. بندرت دوزهای بالاتر از این مقادیر کارآمد هستند. بیشتر دستورالعمل ها درمان به مدت ۱ تا ۲ هفته را توصیه می کنند. اگر پاسخ چشمگیری حاصل شد به تدریج دوز

دارو به کمترین میزانی که کارآمد باشد، کاهش می یابد. حدود نیمی از بیماران به این درمان پاسخ می دهند. توصیه می شود که در بیماران غیرپاسخ دهنده به B6، پیریدوکسین با دوز ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم در روز ادامه یابد(۶).

- فولیک اسید:

تجویز پیریدوکسین به دلیل متیلاسیون بیش از حد یا محدودیت رژیم غذایی منجر به تخلیه فولات بدن می شود، بنابراین مکمل فولیک اسید با دوز ۱۰-۵ میلی گرم روزانه ضروری است.

- ویتامین B12:

متیلاسیون بیش از حد منجر به تخلیه B12 بدن و کاهش سطح آن می شود بنابراین بهتر است B12 با دوز ۱ میلی گرم خوراکی در روز یا ۱ میلی گرم تزریقی ماهیانه تجویز شود.

- بتائین منجر به کاهش هموسیستئین سرم از طریق رمتیله کردن آن به متیونین می شود. هر چند که با این درمان سطح متیونین افزایش می یابد ولی علائم هموسیستینوری کاهش می یابد. بتائین با دوز 150mg/kg/day با حداکثر دوز 6-9gr/day و در دو یا سه دوز منقسم در روز توصیه می شود. در سنین پایین بهتر است بتائین با دوز 50mg/kg/day شروع شود و سپس دوز آن بتدریج افزایش داده شود. نیمه عمر بتائین ۱۴ ساعت است و از عوارض نادر آن، ادم مغز (به دلیل افزایش سطح متیونین) و بوی ماهی (فعالیت منواکسیژناز ۳ حاوی فلاوین کاهش می یابد) هستند.

- ویتامین C:

با دوز ۱ گرم در روز منجر به بهبود عملکرد اندوتلیال می شود و عوارض ترومبوآمبولیک را کاهش می دهد.
- **دی پیریدامول:** به عنوان یک عامل ضد ترومبوز در بیمارانی که دچار حوادث ترومبوآمبولیک شده اند با دوز ۱۰۰ میلی گرم ۴ بار در روز به تنهایی یا همراه آسپیرین ۱۰۰ میلی گرم توصیه می شود.
- در صورت عدم پاسخ به B6، رژیم متیونین پایین-سیستئین بالا همراه مکملهای اسیدهای آمینه ضروری و کربوهیدرات توصیه می شود(۶، ۱۴).

هدف از درمان:

در بیماران پاسخ دهنده به B6 سطح هموسیستئین کمتر از 50µmol/L و در بیماران غیرپاسخ دهنده به B6 سطح هموسیستئین کمتر از 100µmol/L نگه داشته شود. سطح متیونین و سیستئین باید در محدوده طبیعی نگه داشته شود(۱۴).

مانیتورینگ تغذیه در یک بیمار با هموسیستینوری

- اندازه گیری قد و وزن و بررسی وضعیت تغذیه در هر ویزیت.
- اندازه گیری سطح هموسیستئین توتال و متیونین سرم بر اساس شرایط بیمار و شدت بیماری.
- اندازه گیری سطح فولات و B12 سرم بطور سالیانه.
- اندازه گیری سطوح آلومین، اسیدهای آمینه پلاسما، فریتین، روی، **25(OH)D** سرم بطور سالیانه.
- معاینه نورولوژیک و وضعیت تکامل **بطور** سالیانه (MRI مغز و الکتروانسفالوگرام در صورت ایجاد علائم عصبی جدید توصیه می شود).
- معاینه چشم سالیانه.
- بررسی IQ حداقل هر ۵ سال **یکبار** در دوران کودکی.
- بررسی دانسیته استخوان به روش DEXA هر ۳ تا ۵ سال **یکبار** (شروع از نوجوانی).
- بررسی فاکتورهای خطر بیماریهای قلبی-عروقی: پروفایل لیپیدها: یکبار در دوران کودکی و سپس سالیانه در دوران جوانی (۱۴).

پیش آگهی

تشخیص و درمان زودرس طول عمر بیماران را بیشتر می کند. بیماران پاسخ دهنده به پیریدوکسین پیش آگهی بهتری دارند.

هموسیستینوری ناشی از نقص در تشکیل متیل کوبالامین

متیل کوبالامین کوفاکتور آنزیم متیونین سنتاز است که هموسیستئین را به متیونین کاتابولیزه می کنند. B12 (Cb1) محلول در آب بوده و تنها منبع آن برای انسان محصولات حیوانی هستند. در انسان Cb1 در دو واکنش دخالت دارد: متیل کوبالامین به عنوان کوفاکتور آنزیم متیونین سنتاز و آدنوزیل کوبالامین کوفاکتور آنزیم متیل مالونیل کوآ موتاز. تا کنون هفت نوع نقص کوبالامین گزارش شده است شامل: **cbIC, cbID, cbIE, cbIF, cbIG, cbIJ, cbIX**. نقص در تشکیل متیل کوبالامین در اختلالات **cbIE** و **cbIG** دیده می شود. در **cbIG** نقص در خود آنزیم متیونین سنتاز و در **cbIE** نقص در آنزیم متیونین سنتاز رودوکتاز وجود دارد. ژن برای **cbIE, MTRR** است که آنزیم متیونین سنتاز رودوکتاز را کد می کند و ژن برای **cbIG, MTR** بوده که متیونین سنتاز را کد می کند. موتاسیون در ژن **MMADHC** در ایجاد نقص **cbID** دخالت دارد. همه موتاسیونها به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسند.

علائم بالینی: اکثر بیماران در سال اول زندگی علامتدار می شوند. تظاهرات شامل: استفراغ، اختلال تغذیه، اختلال رشد، تأخیر تکامل، تشنج، هیپوتونی، لتارژی، آتاکسی، نیستاگموس، کوری.

علائم آزمایشگاهی: آنمی مگالوبلاستیک، هموسیستئینمی و هموسیستینوری، هیپومتیونینمی.

علائم رادیولوژیک: آتروفی مغز.

درمان: هیدروکسی یا متیل کوبالامین با دوز 1mg در روز و سپس یک تا دو بار در هفته منجر به بهبودی علائم آزمایشگاهی می شوند ولی به ندرت یافته های نورولوژیک پیشرفته را اصلاح می کنند. درمان با بتائین (250mg/kg/day) و ال-متیونین (40mg/kg/day) نیز توصیه شده است.

هموسیستینوری ناشی از کمبود متیلن تتراهیدروفولات رودوکتاز

آنزیم ۵ و ۱۰ متیلن تتراهیدروفولات رودوکتاز (MTHFR)، ۵ و ۱۰ متیلن تتراهیدروفولات را به ۵-متیل تتراهیدروفولات متابولیزه می کند و بدین ترتیب یک گروه متیل را برای تبدیل هموسیستئین به متیونین فراهم می کند. موتاسیون در ژن *MTHFR* منجر به نقص آنزیم می شود که توارث آن اتوزوم مغلوب است.

علائم بالینی: بیماران در هر زمانی از شیرخوارگی تا بزرگسالی ممکن است علامتدار شوند. در سنین پایین؛ تأخیر تکامل، میکروسفالی، تشنج و انسفالوپاتی پیشرونده و در سنین بالاتر؛ راه رفتن آتاکسیک و اختلالات سایکولوژیک از شایعترین علائم هستند البته گاهی حوادث عروق مغز نیز دیده می شود. استفاده از مواد بیهوشی نیتروس اکساید (مهارکننده آنزیم متیونین سنتاز) در این بیماران منجر به زوال نورولوژیک و حتی مرگ می شود.

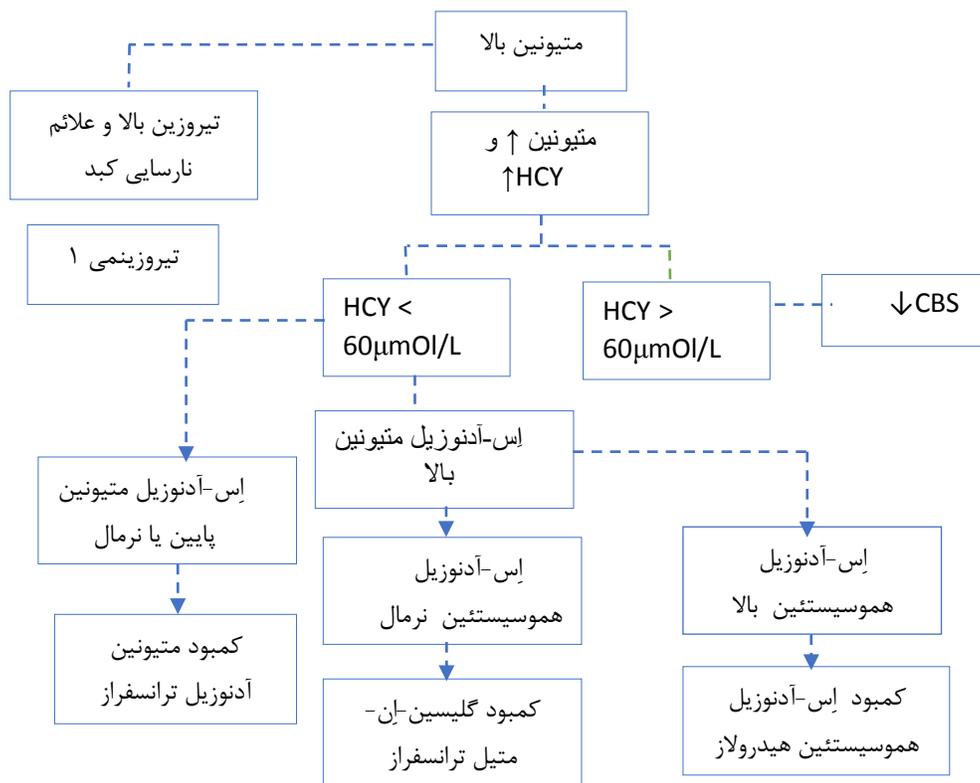
علائم آزمایشگاهی: افزایش هموسیستئین همراه کاهش متیونین سرم، فقدان آنمی مگالوبلاستیک و کاهش سطح فولات CSF از مهمترین تغییرات آزمایشگاهی هستند. تشخیص قطعی با بررسی فعالیت آنزیم و آنالیز موتاسیون ژن است.

درمان: بتائین 2-3gr/day منقسم در دو دوز در کودکان کم سن و سال و 6-9gr/day در سنین بالاتر منجر به کاهش هموسیستئین و افزایش متیونین می شود. مکمل متیونین، فولیک اسید، ویتامین B6، ویتامین B12 نیز مؤثر هستند.

اختلالات همراه هیپرمتیونینمی (الگوریت ۱-۱۲)

از کاتابولیسم متیونین، S-adenosylmethionine ایجاد می شود که به عنوان دهنده یک گروه متیل برای متیلاسیون ترکیبات مختلف در بدن عمل می کند. از طرف دیگر متیونین در آنژیوژنز و رشد عروق جدید نقش دارد (۶).

الگوریتم ۱-۱۲- تشخیص افتراقی های متیونین بالا



HCY: homocysteine; CBS: cystathionine-β-synthase

کمبود آنزیم متیونین-اس-آدنوزیل ترانسفراز

آنزیم متیونین-اس-آدنوزیل ترانسفراز متیونین را به اس-آدنوزیل-متیونین متابولیزه می کند. موتاسیون در ژن *MAT1A* منجر به کمبود آنزیم می شود. توارث هیپرمیتیونینمی به صورت اتوزوم غالب و مغلوب است.

علائم بالینی: این بیماری خوش خیم است و علامتی ندارد. در عده ای از بیماران اختلالات نورولوژیک و دمیلیناسیون گزارش شده است. بوی نامطبوع کلم پخته در ترشحات این بیماران استشمام می شود.

علائم آزمایشگاهی: متیونین سرم و ادرار افزایش یافته است ولی سطوح اس-آدنوزیل متیونین پایین یا طبیعی و سطح اس-آدنوزیل هموسیستئین و هموسیستئین طبیعی هستند.

درمان: با توجه به اینکه این اختلال خوش خیم است درمان اندیکاسیون ندارد ولی در صورت مدارکی دال بر دمیلیناسیون تجویز اس-آدنوزیل متیونین منجر به بهبود علائم می شود. برخی از مطالعات توصیه کرده اند که در صورت سطح متیونین بیش از ۸۰۰ میکرومول در لیتر رژیم محدود پروتئین یا متیونین شروع شود(۶).

گلیسین-ان-متیل ترانسفراز

این آنزیم *اس-آدنوزیل متیونین* را به *اس-آدنوزیل هموسیستئین* متابولیزه می کند. موتاسیون ژن *GNMT* کد کننده آنزیم به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد.

علائم بالینی: افزایش ایزوله و پایدار متیونین منجر به بزرگی کبد می شود.

علائم آزمایشگاهی: سطح پلاسمایی متیونین، *اس-آدنوزیل متیونین* (۳۰-۰ برابر طبیعی) و ترانس آمینازهای کبد افزایش یافته ولی سطح *اس-آدنوزیل هموسیستئین* طبیعی است.

درمان: رژیم محدود متیونین همراه با مکمل **سیستئین** در برخی از بیماران مفید است و در صورت ایجاد عارضه کبدی (سیروز یا استئاتوز)، نیکوتینامید کمک کننده است.

کمبود *اس-آدنوزیل هموسیستئین هیدرولاز*

این آنزیم *اس-آدنوزیل هموسیستئین* را به آدنوزین و هموسیستئین متابولیزه می کند. توارث موتاسیون به شکل *AHCY* اتوزوم مغلوب است.

علائم بالینی: میوپاتی و هیپوتونی شدید، تأخیر تکاملی شدید ناشی از تأخیر میلیناسیون.

علائم رادیولوژیک: آتروفی مغز در *MRI*.

علائم آزمایشگاهی: هموسیستئین طبیعی، افزایش کراتین فسفوکیناز، هیپوآلبومینمی، *PT* مختل، افزایش *اس-آدنوزیل هموسیستئین*، افزایش متوسط متیونین و *اس-آدنوزیل متیونین* هستند ولی تشخیص قطعی بر اساس بررسی فعالیت آنزیم یا آنالیز موتاسیون ژن *AHCY* است.

درمان: رژیم محدود متیونین و مصرف مکملهای فسفاتیدیل کولین و کراتین (به علت اثرات مهاری *اس-آدنوزیل هموسیستئین* بر روی آنزیم متیل ترانسفراز ساخت کراتین و کولین مختل می شود)(۶).

فصل دوم

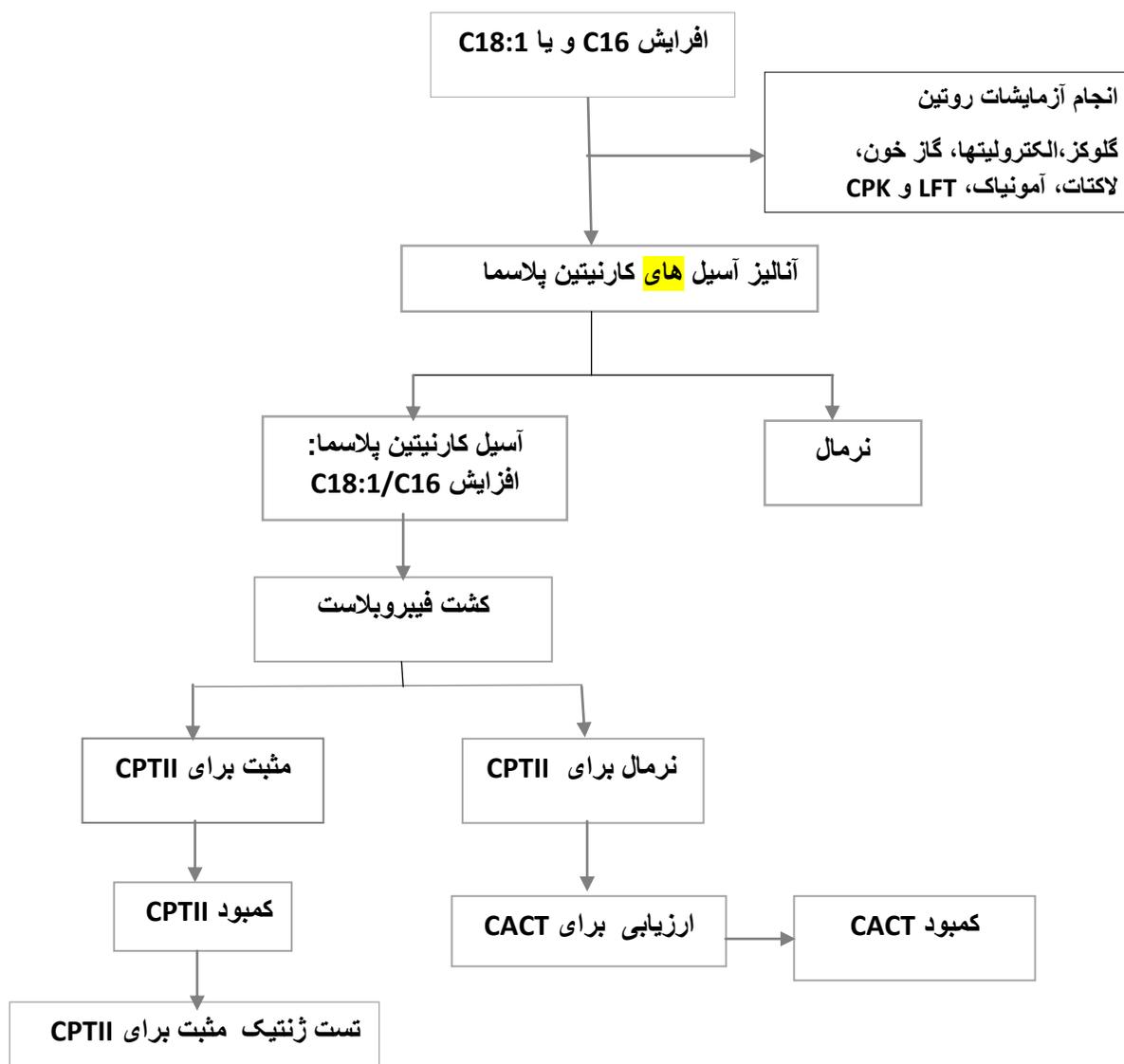
برخورد آزمایشگاهی، مدیریت درمان و پیگیری

بیماران مبتلا به

اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب

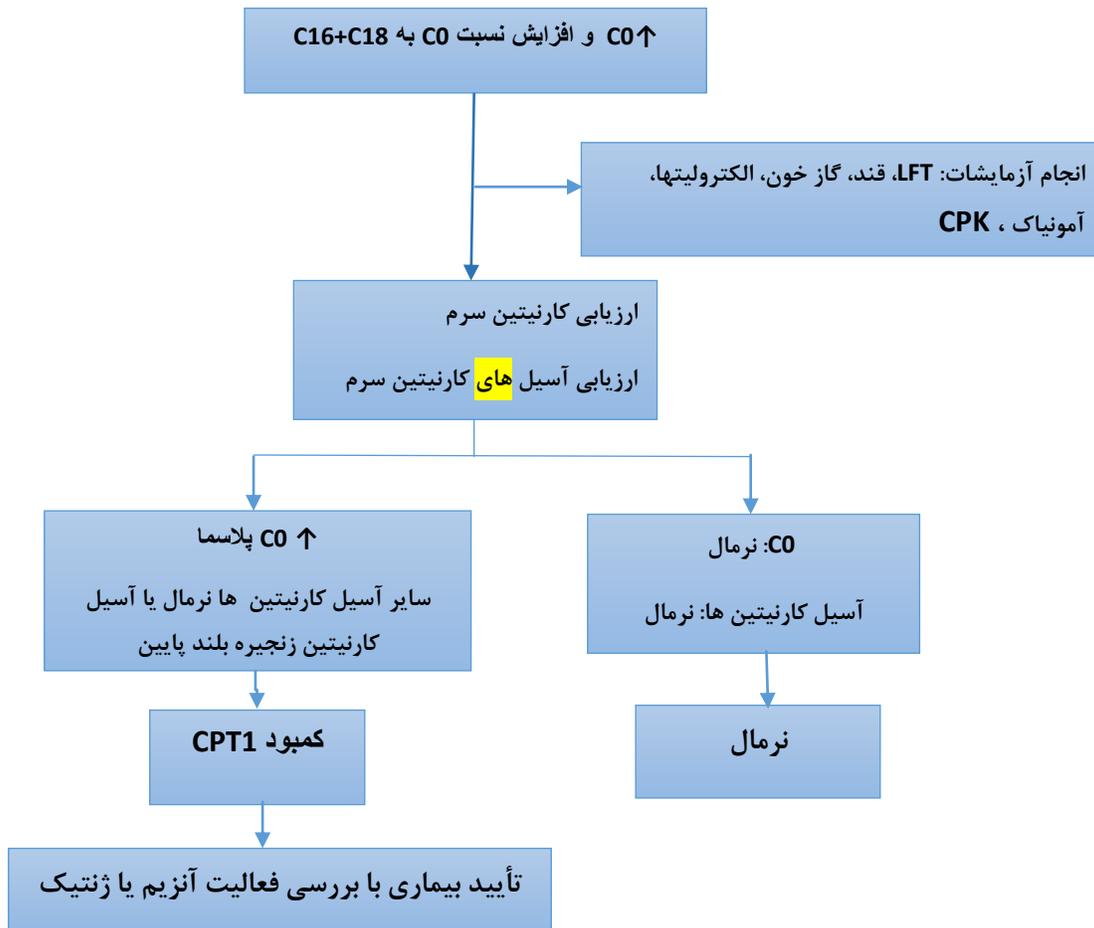
در غربالگری نوزادی

الگوریتم ۲-۱- برخورد با افزایش سطح C16 و یا C18:1 در غربالگری نوزادی (۱)



در کمبود CPTII و CACT سطح C16 و C18:1 افزایش می یابند (الگوریتم ۲-۱). برای افتراق بین این دو اختلالا اکسیداسیون اسید چرب انجام تست ژنتیک ضروری است.

الگوریتم ۲-۲- بر خورد با سطح CO بالا در غربالگری نوزادی (۱)



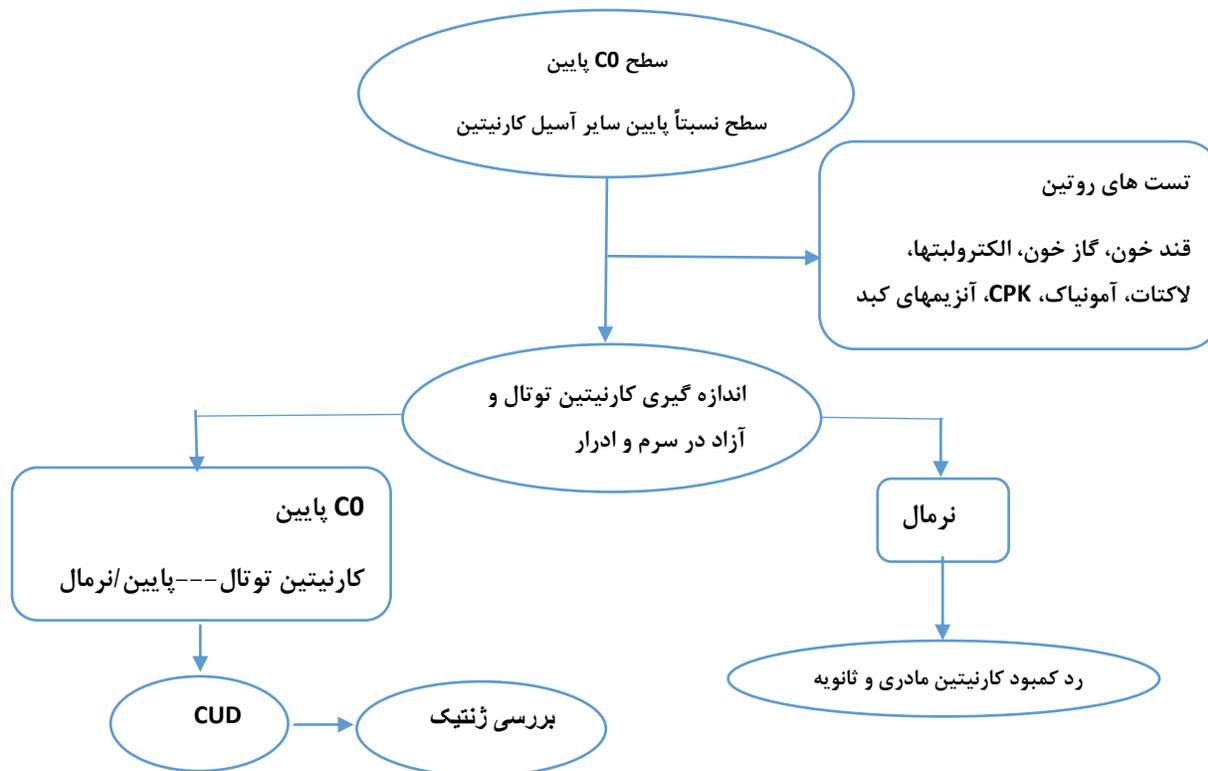
در کمبود CPT1، افزایش چشمگیر در سطح CO همراه با کاهش سطح اسیدهای چرب زنجیره بلند، C16، C18 مشاهده می شود (الگوریتم ۲-۲).
محدوده نرمال متابولیت‌های مربوط به اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب CUD، CPT، CACT، محدوده پاتولوژیک و محدوده CUTOFF در جدول 4 Region در پایان کتاب نشان داده شده است.

برخورد با نوزادان با تست غربالگری مثبت برای CPTI، CPTII و CACT:

- نوزاد را از نظر لتارژی، هیپاتومگالی و تشنج بررسی کنید و در صورت وجود این علائم درمان اورژانس توسط متخصص متابولیک شروع شود.
- در نوزادان با خطر پایین (نوزاد بدون علامت که همه متابولیت‌ها در منطقه خاکستری قرار دارند و نسبت متابولیت‌های اختصاصی طبیعی هستند) باید تست غربالگری دو هفته بعد تکرار شود.
- در نوزادان با خطر بالا یا متوسط (یک متابولیت در منطقه پاتولوژیک یا همه متابولیت‌ها در منطقه خاکستری هستند ولی نسبت متابولیت‌های اختصاصی غیرطبیعی هستند) باید تست‌های تأیید کننده توسط متخصص درخواست شود.

- به خانواده در مورد علائم و نشانه های بیماری و نیاز برای درمان فوری هیپوگلیسمی آموزش داده شود.
 - نتایج غربالگری گزارش شود (۱).
- نحوه برخورد با سطح CO پایین در غربالگری نوزادی در الگوریتم ۲-۳ نشان داده شده است.

الگوریتم ۲-۳- برخورد با سطح CO پایین در غربالگری نوزادی (۱)



در بیماران با کمبود CUD سطح کاربنتین آزاد سرم کمتر از $8\mu\text{M}$ است و میزان بازجذب کلیوی آن کاهش می یابد (کمتر از ۹۰٪). از آنجایی که یکی از علل کمبود اولیه کاربنتین، کمبود کاربنتین مادری است، بنابراین باید سطح کاربنتین توتال و آزاد سرم و ادرار و ارگانیک اسیدها ادرار در مادر اندازه گیری شود. باید توجه داشت که سطح CO در پلاسما حدود ۳۶٪ بیشتر از لکه خون خشک روی فیلتر کاغذی است.

شرایطی که بطور کاذب منجر به کاهش سطح CO می شوند:

- در ارگانیک اسیدمی ها و سایر اختلالات اکسیداسیون اسید چرب (به جز کمبود CPT1 که سطح CO بالاست)
- در نوزادان نارس سطح CO پایین است.
- مادرانی که گیاهخوار هستند سطح CO پایین تر دارند و در نتیجه سطح CO در نوزادان آنها نیز پایین است.

- تجویز مزمن سفوتاکسیم، آمپی سیلین، والپروات، سیکلوسپورین
- TPN(۱۶)

شرایطی که بطور کاذب منجر به افزایش سطح C0 می شوند:

- در هیپوکسی و پروتئولیز عضله سطح C0 افزایش می یابد (همراه با افزایش سطح C3 و C4)
- دما و رطوبت بالا و آنالیز تأخیری نمونه
- همولیز
- سپسیس
- نمونه گیری زودرس (۴۸ ساعت اول)(۱۶)

CUD به دلیل نقص در ناقل کارنیتین نوع ۲ (OCTN2) ایجاد می شود. این ناقل کارنیتین را از غشاء سلول عبور می دهد. کمبود این ناقل منجر به کاهش تجمع کارنیتین در داخل سلول می شود و در نتیجه مقدار زیادی از کارنیتین از راه ادرار دفع شده و سطح آن در پلاسما کاهش می یابد. CUD را نیز کمبود اولیه کارنیتین می نامند. نوزادان مشکوک به CUD در طول غربالگری سطح C0 پایین دارند(۵).

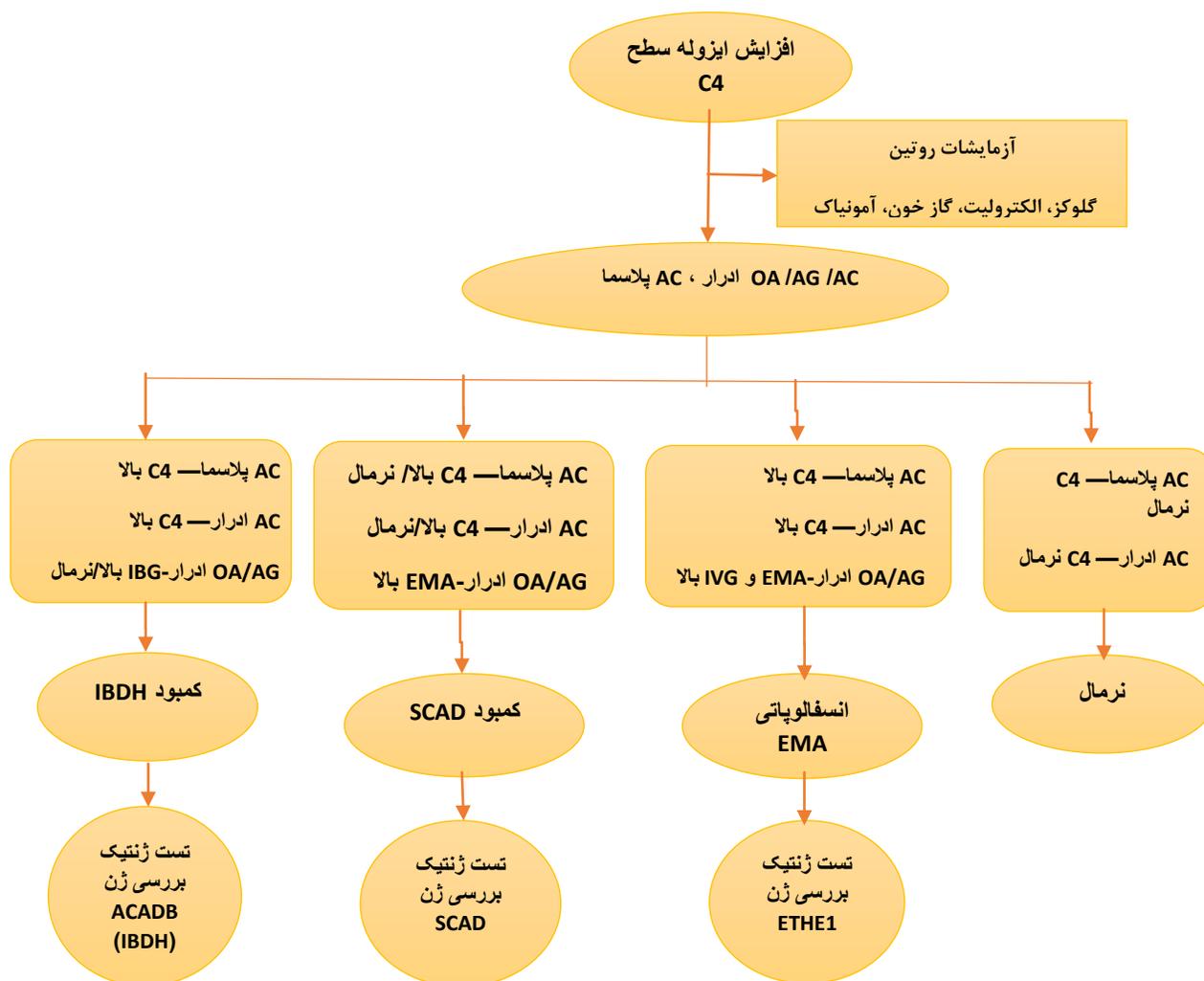
نحوه مدیریت نوزادان مشکوک به CUD

- نوزاد را از نظر تائیکاردی، هیپاتومگالی و کاهش تون عضلات ارزیابی کنید و در صورت وجود این علائم، درمان اورژانس توسط متخصص متابولیک شروع شود.
- در نوزادان با خطر پایین (نوزاد بدون علامت که همه متابولیت ها در منطقه خاکستری قرار دارند و نسبت متابولیت های اختصاصی طبیعی هستند) باید تست غربالگری دو هفته بعد تکرار شود.
- در نوزادان با خطر بالا یا متوسط وجود دارد (یک متابولیت در منطقه پاتولوژیک یا همه متابولیت ها در منطقه خاکستری ولی نسبت متابولیت های اختصاصی غیرطبیعی) باید تستهای تأیید کننده درخواست شود (توسط متخصص).
- به خانواده درباره علائم و نشانه های بیماری و نیاز برای درمان فوری هیپوگلیسمی آموزش داده شود.
- نتایج غربالگری گزارش شود(۱).

روش غربالگری Two-step، نمونه اول در ۴۸ ساعت اول تولد، نمونه دوم در ۷ تا ۲۱ روزگی، احتمال شناسایی نوزادان با کمبود اولیه کارنیتین را افزایش می دهد.

محدوده نرمال متابولیت های مرتبط به اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب CUD, CPT, CACT, محدوده پاتولوژیک متابولیت ها و محدوده CUTOFF متابولیت های مربوط به اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب در جدول Region 4 در پایان کتاب نشان داده شده است.

الگوریتم ۲-۴- نحوه برخورد با سطح C4 بالا در غربالگری نوزادی (۱)



AG: acylglycine, **AC:** Acylcarnitine, **EMA:** ethylmalonic acid, **IBG:** Isobutyryl glycinuria, **OA:** Organic aciduria, **IBDH:** Isobutyryl-Co A dehydrogenase, **SCAD:** Small chain acylcoA dehydrogenase: **IVG:** isovalerylglycine.

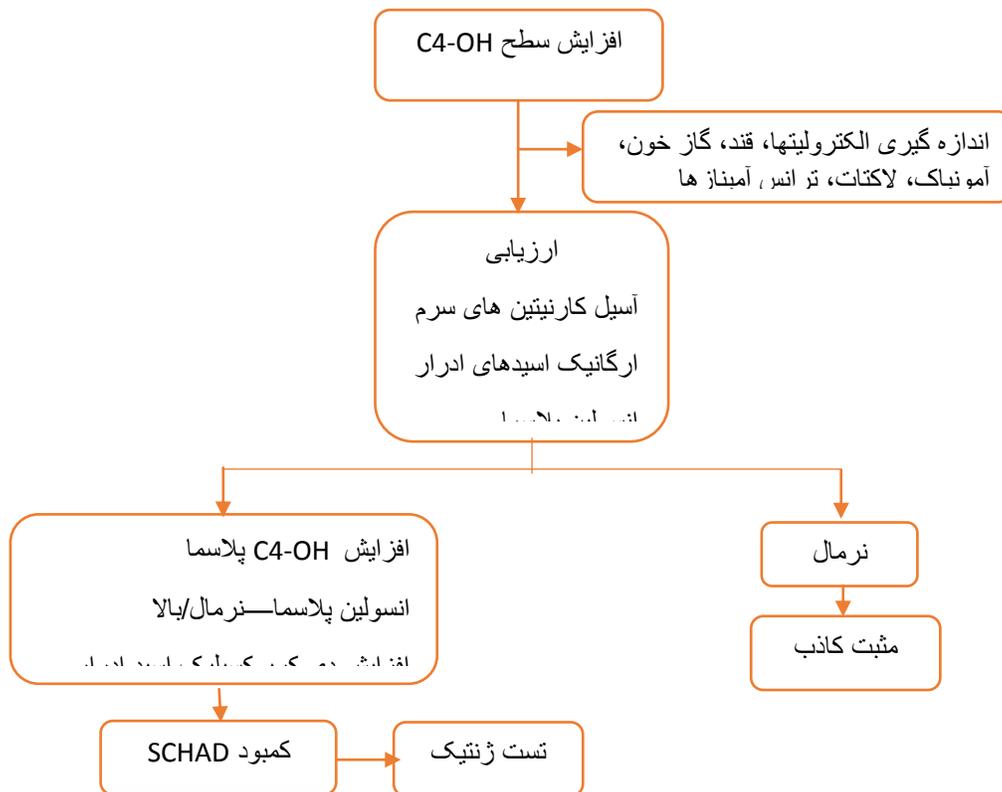
کمبود SCAD

در غربالگری کمبود SCAD به صورت افزایش سطح C4 مشخص می شود اما باید توجه داشت که سطح این آسید کارنیتین در کمبود آنزیم ایزوبوتیریل کوآ دهیدروژناز (IBDH) یا ایزوبوتیریل گلیسینوری و اتیل مالونیک انسفالوپاتی نیز افزایش می یابد (الگوریتم ۲-۴)(۱).

مدیریت نوزادان مشکوک به کمبود SCAD

- نوزاد را از نظر هیپوگلیسمی، لتارژی و اسیدوز متابولیک بررسی کنید.
 - در نوزادان با خطر پایین (نوزاد بدون علامت که همه متابولیتها در منطقه خاکستری قرار دارند و نسبت متابولیت های اختصاصی طبیعی هستند) باید تست غربالگری دو هفته بعد تکرار شود.
 - در نوزاد با خطر بالا یا متوسط (یک متابولیت در منطقه پاتولوژیک یا همه متابولیت ها در منطقه خاکستری ولی نسبت متابولیت های اختصاصی غیرطبیعی) باید تستهای تأیید کننده درخواست شود (توسط متخصص).
 - به خانواده درباره علائم و نشانه های بیماری و نیاز برای درمان فوری هیپوگلیسمی آموزش داده شود.
 - نتایج غربالگری گزارش شود (۱).
- محدوده نرمال و پاتولوژیک و cutoff متابولیتهای مربوط به اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب GAI,RED,S(H)CAD,MCAD,TFP,VLCAD در جدول Region 4 نشان داده شده است.

الگوریتم ۲-۵- نحوه برخورد با سطح C4-OH بالا در غربالگری نوزادی (۱)



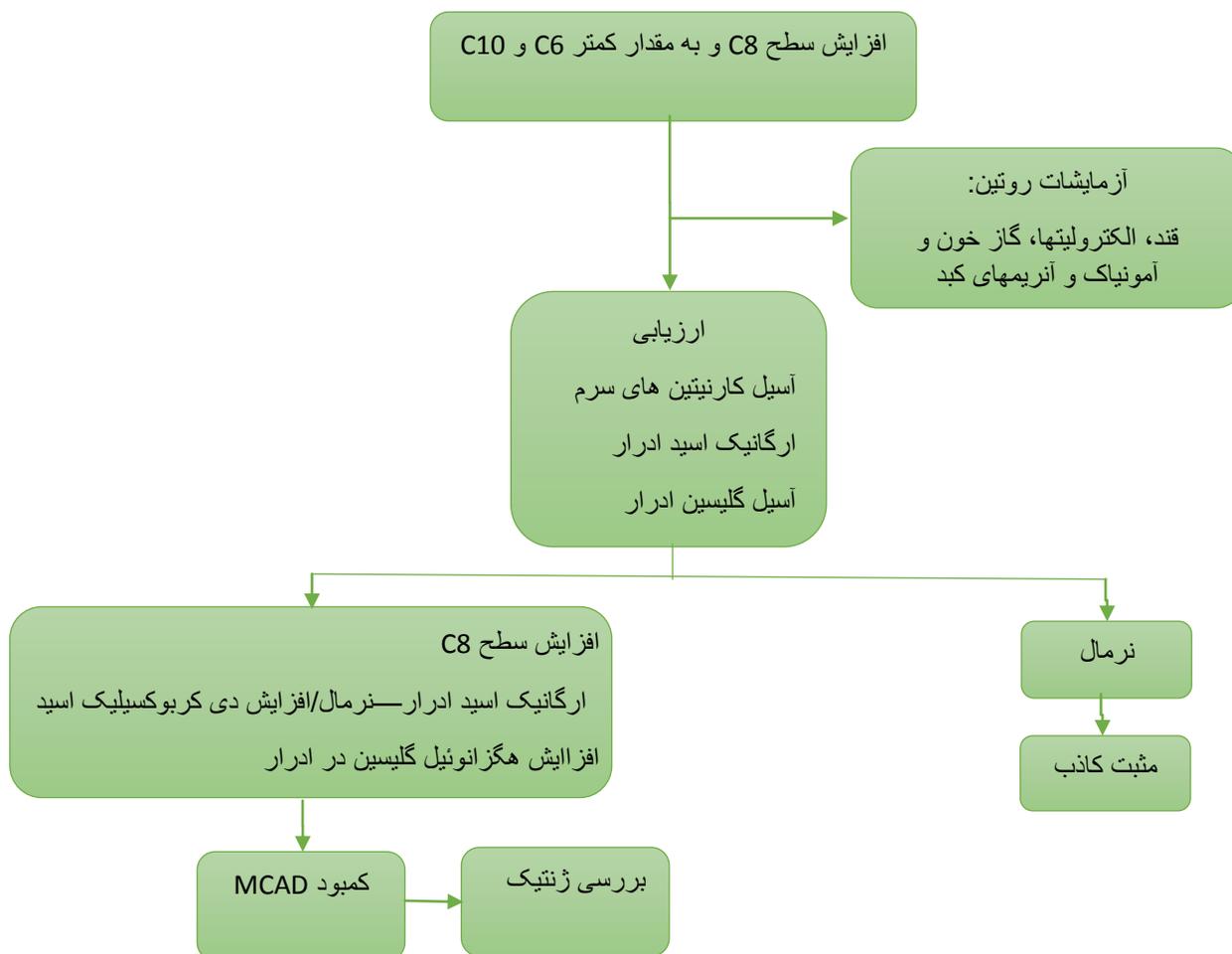
نوزادان مبتلا به کمبود SCHAD در غربالگری نوزادی سطح C4-OH در پروفایل آسیل کارنیتین بالا است. یکی از مهمترین تشخیص افتراقی در غربالگری برای SCHAD، کمبود Medium chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase است (۱).

مدیریت نوزادان مشکوک به کمبود SCHAD

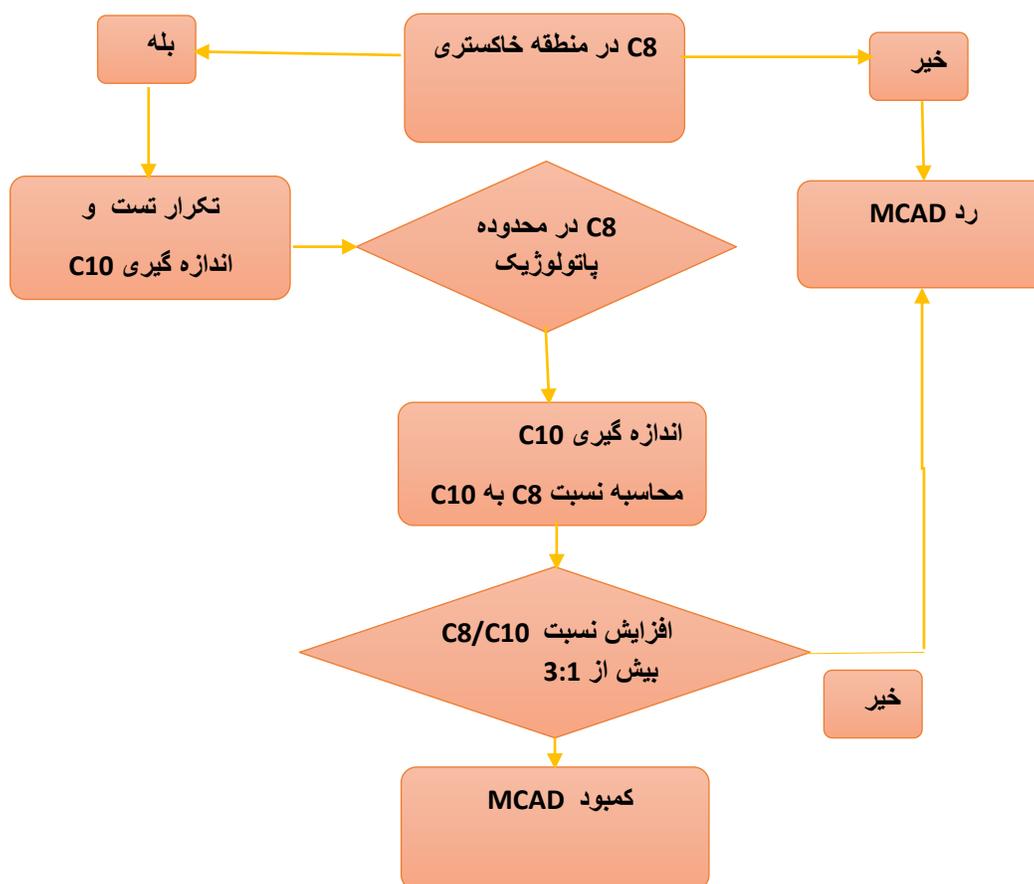
- نوزاد را از نظر هیپوگلیسمی، لتارژی و اسیدوز متابولیک بررسی کنید.
- در نوزادان با خطر پایین (نوزاد بدون علامت که همه متابولیتها در منطقه خاکستری قرار دارند و نسبت متابولیت‌های اختصاصی طبیعی هستند) باید تست غربالگری دو هفته بعد تکرار شود.
- در نوزاد با خطر بالا یا متوسط (یک متابولیت در منطقه پاتولوژیک یا سایر متابولیت‌ها در منطقه خاکستری ولی نسبت متابولیت‌های اختصاصی غیرطبیعی) باید تست‌های تأیید کننده توسط متخصص درخواست شود.
- به خانواده درباره علائم و نشانه‌های بیماری و نیاز برای درمان فوری هیپوگلیسمی آموزش داده شود.
- نتایج غربالگری گزارش شود (۱).

محدوده نرمال، پاتوژیک و cutoff متابولیت‌های مربوط به اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب GAI,RED,S(H)CAD,MCAD,TFP,VLCAD در جدول Region 4 در پایان کتاب نشان داده شده است.

الگوریتم ۲-۵- بر خورد با سطح C8 بالا در غربالگری نوزادی (۱)



الگوریتم ۲-۶- برخورد با سطح C8 بالا در منطقه خاکستری در غربالگری نوزادی (۱)



در نوزادان با کمبود MCAD در غربالگری سطح C8 و به مقدار کمتر C6 و C10 بالا دارند. علاوه بر MCAD سطح این آسید کارنیتین ها در کمبود کتوتیولاز، MCKAT نیز افزایش می یابد (۱).

نحوه مدیریت نوزادان مشکوک به کمبود MCAD

- نوزاد را از نظر تغذیه ضعیف، لتارژی، هیپوتونی و هیپاتومگالی بررسی کنید. اگر نشانه ها وجود دارند یا نوزاد بیمار است، به یک بیمارستان تخصصی برای درمان اورژانس شامل گلوکز داخل وریدی و مشاوره متابولیک منتقل شود.
- در نوزادان با خطر پایین (نوزاد بدون علامت که همه متابولیتها در منطقه خاکستری قرار دارند و نسبت متابولیت‌های اختصاصی طبیعی هستند) باید تست غربالگری دو هفته بعد تکرار شود.
- در نوزادان با خطر بالا یا متوسط (یک متابولیت در منطقه پاتولوژیک یا همه متابولیت ها در منطقه خاکستری ولی نسبت متابولیت های اختصاصی غیرطبیعی) باید تستهای تأیید کننده درخواست شود (توسط متخصص).

- به خانواده درباره علائم و نشانه های بیماری و نیاز برای درمان فوری هیپوگلیسمی آموزش داده شود.
- نتایج غربالگری گزارش شود.

در موارد زیر احتمال مثبت کاذب شدن تست وجود دارد:

- فرم های هتروزیگوت
 - نمونه گیری زودرس (در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول تولد)
 - استرس فیزیولوژیک
 - مادر مبتلا به MCAD
 - گلوتاریک اسیدوری نوع ۲ و کمبود کتوتیولاز (در این بیماریها برخلاف کمبود MCAD نسبت C8/C10 افزایش نمی یابد)
 - نوزاد پره ترم
 - استفاده از فرمولاهای حاوی MCT OIL
 - TPN
 - مصرف والپروات
- نکته: در اکثر شرایط فوق نسبت C8/C10 طبیعی است.

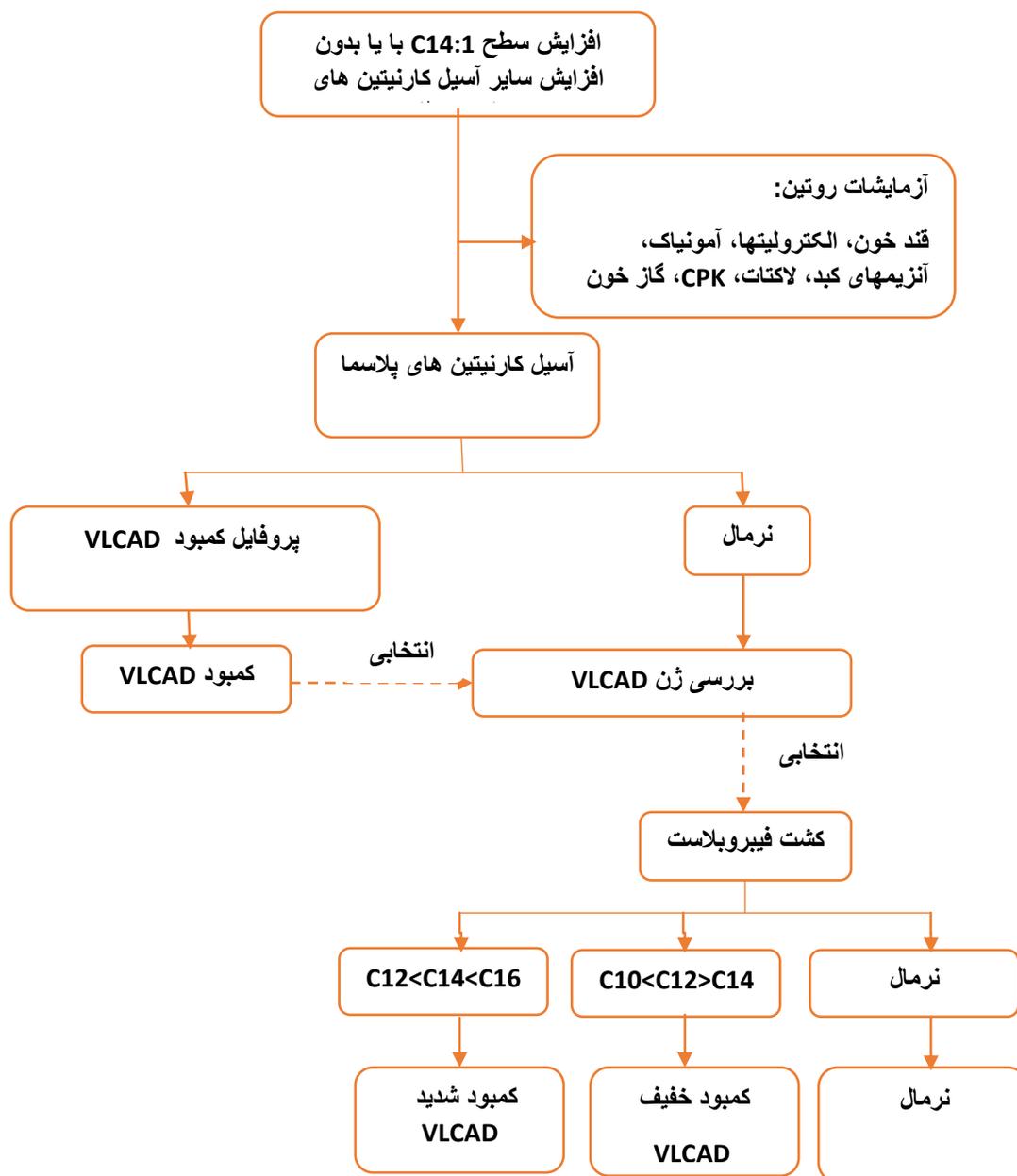
در موارد زیر احتمال تست منفی کاذب وجود دارد:

- تزریق خون (نمونه خون حداقل ۷۲ ساعت پس از تزریق خون گرفته شود) یا دکستروز (سطح C8 کاهش می یابد)
- نوزاد با وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم (با افزایش وزن تولد سطح C8 افزایش می یابد)
- نوزاد نارس
- محیط مرطوب (در محیط مرطوب C8 بر روی فیلتر کاغذی هیدرولیز می شود) و ارسال دیررس نمونه (تا ۱۴ روز پس از گرفته نمونه خون می توان نمونه را پذیرفت)
- کارنیتین پایین در نوزاد و مادر
- نمونه گیری بعد از یک ماهگی (بعد از این سن، سطح C8 در نوزادان با کمبود MCAD به کمتر از Cutoff غربالگری نوزادی می رسد) (۱۸)

نکته: در صورتی که نمونه خون کافی برای تکرار تست وجود ندارد و سطح C8 اولیه مساوی یا بیشتر از ۰/۴ است به عنوان مشکوک به MCAD در نظر گرفته می شود که باید نوزاد برای سایر اقدامات به متخصص ارجاع داده شود.

نکته: سطح C8 در مردان کمی بیشتر از زنان است ولی در غربالگری اثرات چشمگیری ندارد. محدوده نرمال و پاتوژیک و cutoff متابولیتهای مربوط به اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب VLCAD, TFP, MCAD, S(H)CAD, RED, GAI در جدول Region 4 نشان داده شده است.

الگوریتم ۲-۷- برخورد با سطح C14:1 بالا در غربالگری نوزادی (۱)



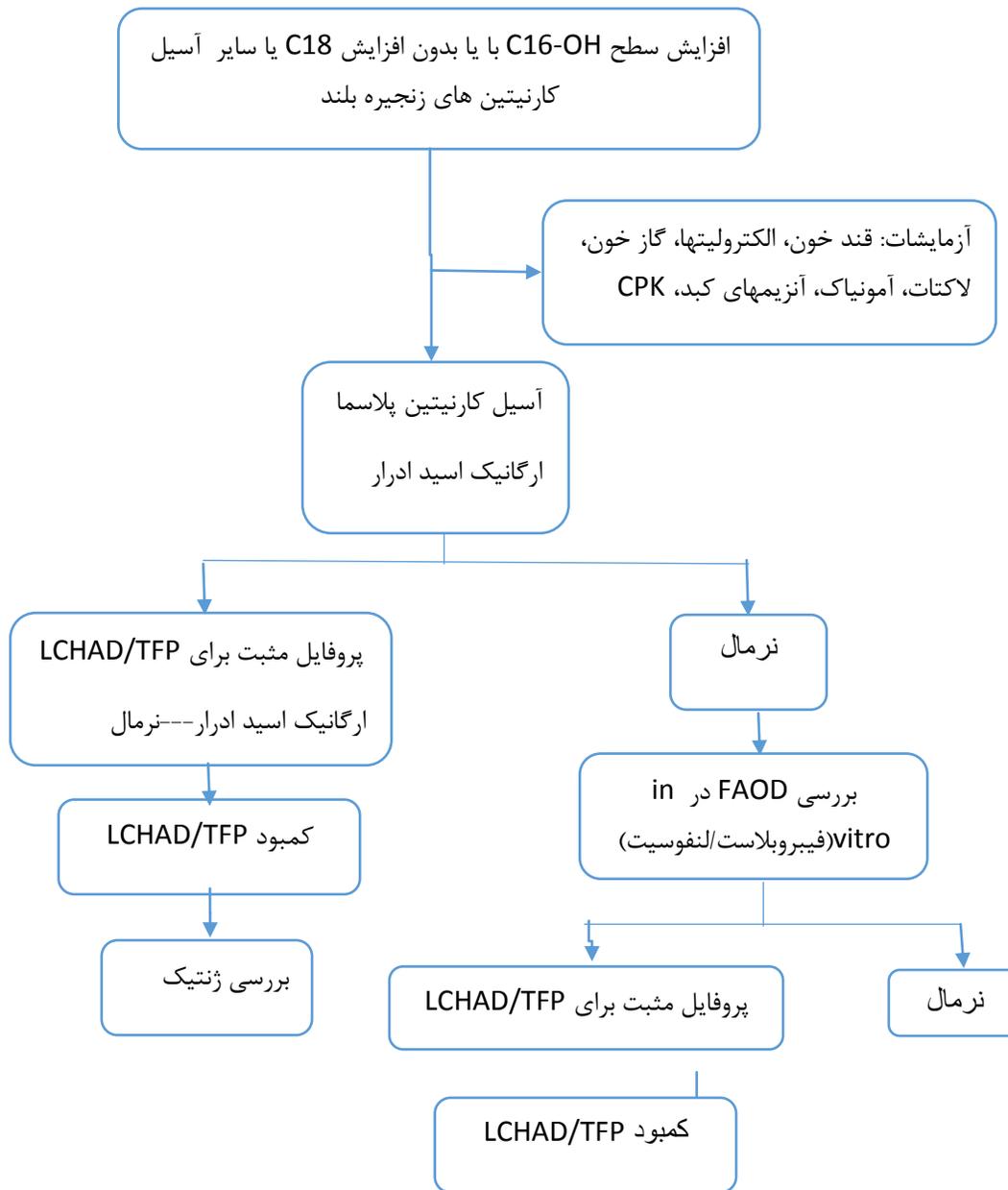
در نوزادان با کمبود VLCAD در غربالگری نوزادای سطح C14:1 و به مقدار کمتر سایر آسید کارنیتن های زنجیره بلند افزایش یافته است. نتایج مثبت کاذب در مصرف سفوتاکسیم و آمپی سیلین، همولیز نمونه، استرس شدید مانند استرس زایمان و در کتوزیس (در این وضعیت سطح C2 نیز بالاست و نسبت C14:1/C2 بر خلاف کمبود VLCAD بالا نیست) دیده می شود (۱).

نحوه مدیریت نوزادان مشکوک به کمبود VLCAD

- نوزاد را از نظر تغذیه ضعیف، لتارژی، هیپوتونی، هپاتومگالی، آریتمی، شواهد عدم جبران قلب، بررسی کنید. اگر نشانه ها وجود دارند یا نوزاد بیمار است، درمان اورژانس با گلوکز داخل وریدی و اکسیژن شروع شود. نوزاد برای مشاوره متابولیک به یک مرکز متابولیک منتقل شود. اگر نوزاد نرمال است، تستهای تشخیصی/تأیید کننده توسط متخصص درخواست شود.
- در نوزادان با خطر پایین (نوزاد بدون علامت که همه متابولیتها در منطقه خاکستری قرار دارند و نسبت متابولیتهای اختصاصی طبیعی هستند) باید تست غربالگری دو هفته بعد تکرار شود.
- در نوزادان با خطر بالا یا متوسط (یک متابولیت در منطقه پاتولوژیک یا همه متابولیت ها در منطقه خاکستری ولی نسبت متابولیت های اختصاصی غیرطبیعی) باید تستهای تأیید کننده درخواست شود (توسط متخصص).
- به خانواده درباره علائم و نشانه های بیماری و نیاز برای درمان فوری هیپوگلیسمی آموزش داده شود.
- نتایج غربالگری گزارش شود.

محدوده نرمال و پاتوژیک و cutoff متابولیتهای مربوط به اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب GAI,RED,S(H)CAD,MCAD,TFP,VLCAD در جدول Region 4 در انتهای کتاب نشان داده شده است.

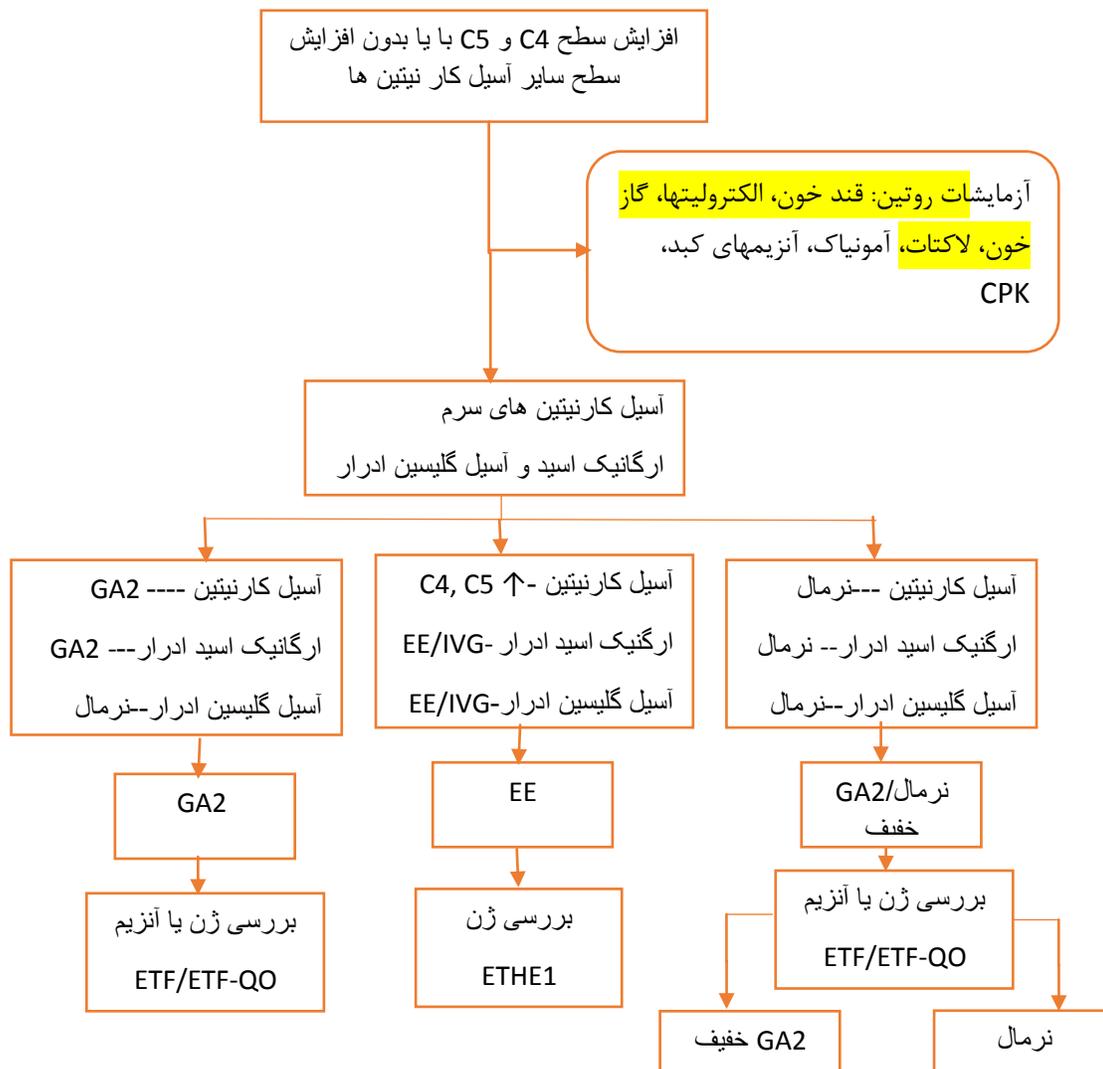
الگوریتم ۲-۸- نحوه برخورد با سطح C16-OH بالا در غربالگری نوزادی (۱)



در بیماران مبتلا به کمبود LCHAD در غربالگری نوزادی سطح C16-OH بالا دارند. موارد مثبت کاذب در کمبود پروتئین تری فانکشنال یا کمبود پروتئین تری فانکشنال میتوکندری (MTP)، کتوز، مصرف سفوتاکسیم و آمپی سیلین دیده می شود (۱).

محدوده نرمال، پاتوزیک و cutoff متابولیتهای مربوط به اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب GAI,RED,S(H)CAD,MCAD,TFP,VLCAD در جدول Region 4 نشان داده شده است.

الگوریتم ۲-۹- نحوه برخورد با سطح C4 و C5 بالا در غربالگری نوزادی



EE: Ethylmalonic acid, **GA2**: Glutaric aciduria type 2, **IVG**: Isovaleryl glycine

نوزادان مبتلا به گلووتاریک اسیدوری نوع ۲ (یا multiple acylCoA dehydrogenase deficiency) در غربالگری نوزادی سطح C4 و C5 بالا دارند. افزایش سطح C4 و C5 نیز در انسفالوپاتی اتیل مالونیک (EE) نیز دیده می شود ولی در EE سطح اسیدهای ارگانیک ادرار شامل اتیل مالونیک اسید و ایزووالریل گلیسین افزایش یافته است (۱). در گلووتاریک اسیدوری نوع ۲ سطح اسیدهای ارگانیک شامل گلووتاریک اسید، لاکتیک اسید، بوتیریک و ایزوبوتیریک اسید، اتیل مالونیک اسید، ۲-متیل-بوتیریک اسید، ایزووالریک اسید، سوپریک اسید، سباسیک اسید و آدیپیک اسید افزایش می یابد.

نحوه مدیریت نوزادی که در غربالگری مشکوک به گلو تار یک اسیدوری نوع ۲ است:

- بررسی وضعیت بالینی (تغذیه ضعیف، استفراغ، لتارژی، ناهنجاریهای صورت، بوی عرق پا)
 - بررسی هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک، اسیدوز متابولیک، هیپرآمونمی
 - اگر نوزاد بیمار به نظر می رسد باید درمان اورژانس در مرکز تخصصی شروع شود.
 - نوزادان با خطر پایین (نوزاد فاقد علامت که همه متابولیتها در منطقه خاکستری قرار گرفته اند و نسبتهاب متابولیتهای خاص طبیعی هستند)، غربالگری باید دو هفت بعد تکرار شود.
 - در نوزادان با خطر بالا یا متوسط (یک متابولیت در منطقه خاکستری یا همه متابولیت ها در منطقه خاکستری ولی نسبت متابولیت های خاص غیرطبیعی)، باید تستهای تأیید کننده توسط متخصص درخواست شود.
 - موارد نتایج مثبت اطلاع داده شود.
- محدوده نرمال و پاتوزیک و cutoff متابولیتهای مربوط به اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب GAI,RED,S(H)CAD,MCAD,TFP,VLCAD در جدول Region 4 نشان داده شده است.

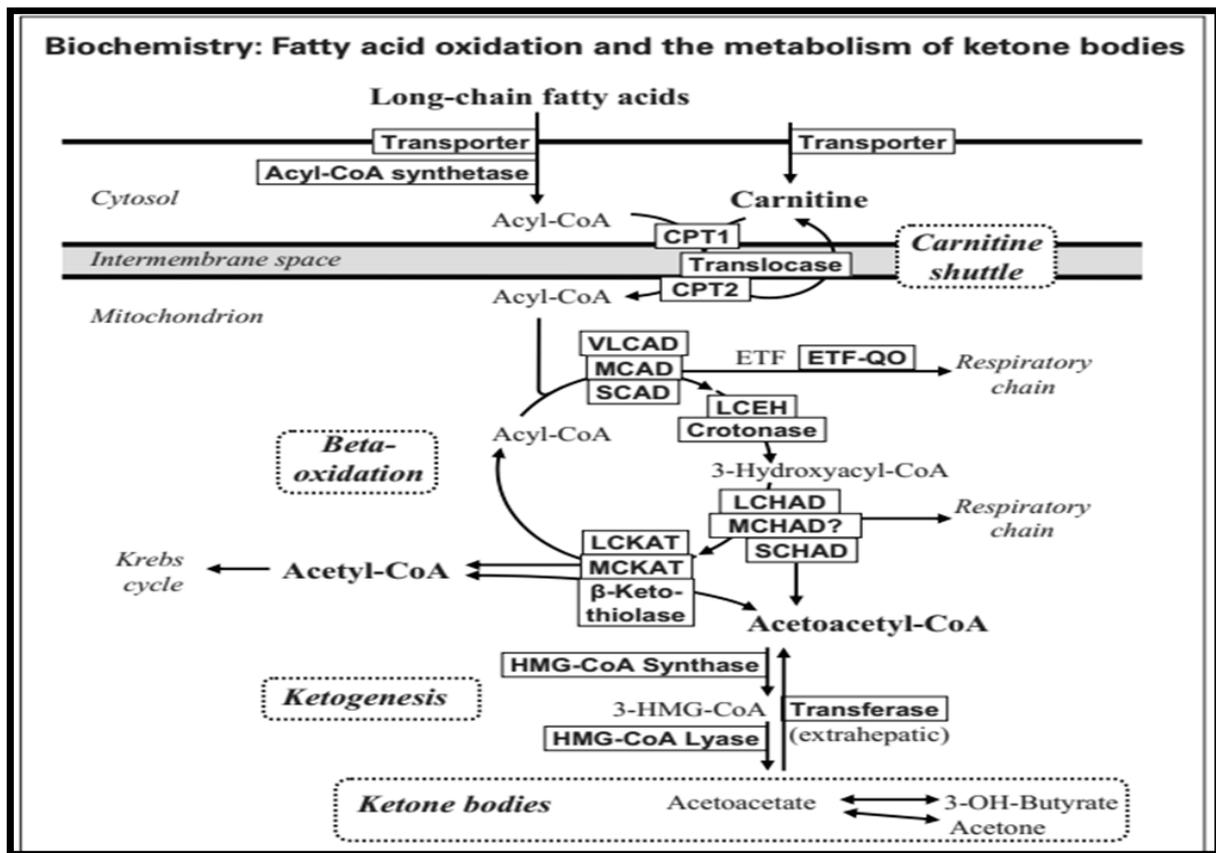
پاتوفیزیولوژی اکسیداسیون اسیدهای چرب

اکسیداسیون میتوکندریال اسیدهای چرب (FA) یکی از منابع اصلی انرژی سلولی است که تا ۸۰٪ از کل نیاز انرژی بدن را در طول ناشتایی تأمین می کند. پس از تولد، اسیدهای چرب منبع ترجیحی انرژی برای قلب و سوخت اصلی ماهیچه های اسکلتی هستند. مغز قادر به اکسیداسیون کامل اسیدهای چرب نیست اما می تواند از کتون تولید شده توسط کبد استفاده کند. در حین ناشتایی یا ورزش طولانی مدت، اسیدهای چرب با زنجیره بلند (C16-C20) که به عنوان تری گلیسیرید در بافت چربی ذخیره می شوند توسط لیپازها آزاد می شوند و به صورت استرهای آسیل کوآ فعال می شوند. اسیدهای چرب با زنجیره بلند قادر نیستند از غشاء داخلی میتوکندری عبور کنند، بنابراین با کمک کارنیتین به داخل میتوکندری منتقل می شوند. کارنیتین توسط یک ناقل کارنیتین با میل بالا به داخل سیتوپلاسم سلول ها منتقل می شود. چندین آنزیم مختص طول زنجیره وجود دارند که acyl-CoA را در چرخه بتا اکسیداسیون کوتاه می کنند. اکثر آنزیمهایی که مختص زنجیره بلند هستند با غشای داخلی میتوکندری ارتباط دارند در حالی که آنزیم های اسیدهای چرب زنجیره متوسط و کوتاه در ماتریکس میتوکندری قرار دارند. استیل کوآ تولید شده در چرخه بتا اکسیداسیون می تواند به یکی از دو مسیر چرخه تری کربوکسیلیک اسید (TCA) یا تولید کتون بادی وارد شود (الگوریتم ۲-۱۰). پروتون های تولید شده از دهیدروژنازها به زنجیره تنفسی منتقل می شوند(۵،۶).

علائم بالینی اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب و کتوز

طیف تظاهرات بالینی همه اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب و کتوز وسیع است (جدول ۱-۲). تولید ناکافی کتون بادی همراه با مهار گلوکونئوز به دلیل سطح پایین استیل کوآ در شرایط کاتابولیک (ناشتایی طولانی مدت، جراحی، عفونت، تب،.....) منجر به کمای هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک شود که با نشانه های نارسایی کبد، هپاتومگالی، هیپرآمونمی و تشنج همراه است. معمولاً اولین تظاهرات بالینی در اواخر شیرخوارگی ظاهر می شوند. تجمع آسیل کارنیتینهای زنجیره بلند به خصوص در اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره بلند منجر به اسیدوز لاکتیک شدید، کاردیومیوپاتی (شبيه به نقص زنجیره تنفسی) می شود. شایعترین نوع اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب کمبود MCAD است. همه اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسند (۴،۶).

الگوریتم ۲-۱۰- مسیر اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری



LCKAT: long-chain keto acyl-CoA thiolase; **MCKAT:** medium-chain keto acyl-CoA thiolase; **ETF-QO:** Electron transfer flavoprotein-ubiquinone oxidoreductase; **HMG-CoA:** 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA

سایر تظاهرات کمبود CPT1

نوزادان با کمبود CPT1 ممکن است بدون علامت باشند ولی بتدریج به سمت هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک، لتارژی، هپاتومگالی، کلستاز، اسیدوز کلیوی پیشرفت می کنند(۶).

سایر تظاهرات کمبود CPTII

نوزادان با کمبود CPTII مالفورماسیونهای مادرزادی متعدد دارند. معمولاً این بیماران کاردیومیوپاتی، میوپاتی یا رابدومیولیز ندارند(۸).

سایر تظاهرات کمبود SCHAD

نوزادان مبتلا به کمبود SCHAD معمولاً بدون علامت هستند، اگرچه ممکن است هیپوگلیسمی و هایپر انسولینیسم وجود داشته باشد. مرگ ناگهانی در شیرخوارگی گزارش شده است(۶).

سایر تظاهرات کمبود VLCAD

اکثر بیماران با کمبود VLCAD در زمان غربالگری فاقد علامت هستند و بسیاری از آنها نیز بدون علامت باقی می مانند. سه فنوتیپ برای بیماران با کمبود VLCAD علامتدار شرح داده شده است: (۱) شروع زودرس یا فنوتیپ شدید (سال اول زندگی): این نوزادان با کاردیومیوپاتی یا بدون پریکاردیال افیوژن، انسفالوپاتی کبد یا هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک یا هر سه تشخیص داده می شود. بعد از ۱۲ ماهگی، کاردیومیوپاتی شایع نیست. (۲) شروع در دوران شیرخوارگی یا فنوتیپ درگیری کبد (در سنین ۲ تا ۶ سالگی): در این فنوتیپ هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک با یا بدون هپاتومگالی وجود دارد. هپاتومگالی ناشی از استئاتوز کبد است و با تغذیه مکرر و کاهش چربی کبد، قابل برگشت می باشد. (۳) فرم با شروع دیررس یا فنوتیپ میوپاتیک: این فرم توسط فعالیت فیزیکی یا بیماری القاء می شود. در برخی بیماران اولین علائم در اواخر نوجوانی یا جوانی آشکار می شوند. فرم میوپاتیک می تواند با ضعف یا درد عضلات ظاهر شود اما ممکن است منجر به رابدومیولیز شدید شود به طوری که سطح CPK تا ۲۰۰۰۰۰ واحد در لیتر افزایش می یابد. در صورتی که ذخیره انرژی کافی باشد، سطح CPK مجدد به محدوده طبیعی بر می گردد. با این حال بیمارانی با افزایش مزمن سطح CPK در محدوده ۵۰۰ تا ۵۰۰۰ واحد در لیتر نیز وجود دارند(۶).

سایر تظاهرات کمبود LCHAT/TFP

در بیماران با کمبود LCHAD و بیماران با نقص پروتئین میتوکندری تری فانکشنال (کمبود LCHAD، انول کوآ زنجیره بلند هیدراتاز، ۳-کتوآسیل-کوآ-تیولاز زنجیره بلند) سه فنوتیپ شرح داده شده است: (۱) **شروع زودرس یا فنوتیپ شدید:** این فرم با کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک با یا بدون افیوژن پریکارد، انسفالوپاتی کبد یا هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک یا هر سه مشخص می شود. در کمبود TFP این فنوتیپ می تواند در روزها یا هفته های اول زندگی کشنده باشد. در کمبود TFP کاردیومیوپاتی شدید داخل رحمی و کاهش چشمگیر عملکرد قلب گزارش شده است و در نتیجه مرگ بلافاصله پس از تولد رخ می دهد. (۲) **فرم شیرخوارگی یا فنوتیپ کبدی:** این فرم در اکثر موارد با هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک با یا بدون هپاتومگالی آشکار می شود. هپاتومگالی ناشی از استئاتوز کبد است و با تغذیه مکرر و کاهش چربی در رژیم غذایی قابل برگشت می باشد. (۳) **شروع دیررس یا فنوتیپ میوپاتیک:** علائم بالینی و آزمایشگاهی در این بیماران شبیه به کمبود LCAD است.

زنان باردار ناقل موتاسیون در پروتئین تری فانکشنال که جنین مبتلا را حمل می کنند در معرض خطر کبد چرب حاد بارداری (AFLP) و سندرم HELLP (همولیز، افزایش سطح آنزیمهای کبد و کاهش پلاکت) هستند (۴).

بیماران با کمبود LCHAD و بیماران با نقص پروتئین تری فانکشنال ممکن است رتینوپاتی پیگمانته پیشرونده و نوروپاتی محیطی پیشرونده داشته باشند که در سایر FAODs دیده نمی شوند. موتاسیون $c.1528G>C$ در بیش از ۸۰٪ از بیماران LCHAD در جمعیت سفید پوست گزارش شده است (۵).

سایر تظاهرات کمبود اولیه کارنیتین

شیرخواران مبتلا به کمبود CUD با علائم کاهش تغذیه، تحریک پذیری، لتارژی آشکار می شوند که به تدریج به سمت کما و مرگ پیشرفت می کنند. هپاتومگالی شایع است. در کودکان با سن بالاتر، کاردیومیوپاتی و ضعف عضله از تظاهرات شایع هستند. تقریباً نیمی از بیماران حدود سن ۲ سالگی با عدم جبران متابولیک به صورت حملات هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک، هیپرآمونمی، هپاتومگالی، افزایش ترانس آمینازها و انسفالوپاتی کبد تشخیص داده می شوند. این حملات با ناشتایی یا بیماری های حاد مانند عفونت دستگاه تنفس فوقانی شروع شوند. نیمه باقیمانده از بیماران در اواخر کودکی، حدود ۴ سالگی با کاردیومیوپاتی دیلاته، هیپوتونی، ضعف عضلات و افزایش سطح CPK ظاهر می شوند. کاردیومیوپاتی پیشرفت کرده و حتی منجر به مرگ می شود. بالغین با CUD ممکن است بدون علامت باشند یا علائم خفیف شامل کاهش استقامت یا خستگی زودرس

داشته باشند. در برخی از بزرگسالان با کمبود CUD یافته های قلبی مانند کاردیومیوپاتی دیلاته، آریتمی و اختلالات الکتروکاردیوگرام گزارش شده است (۲۱، ۵، ۶).

جدول ۱-۲- علائم بالینی اختلالات بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب

Defect	Gene(s)	Potential clinical manifestations*				
		Hypoglycaemia & acute liver dysfunction	Cardio-myopathy	Rhabdo-myolysis	Chronic weakness	Other problems
Carnitine defects						
CT	SLC22A5	+	+		+	
CPT I	CPT1	+				RTA
CACT	SLC25A20	+	+		+	
CPT II	CPT2	+	+	+	+	Malformations
β-oxidation defects						
VLCAD	ACADVL	+	+	+	+	
MCAD	ACADM	+				
SCAD	ACADS					
ACAD9	ACAD9		+		+	
Crotonase	ECHS1		+			Neurodegeneration
LCHAD & MTP	HADHA, HADHB	+	+	+	+	Retinopathy, Neuropathy
HADH	HADHSC	+				Hyperinsulinism
Dienoyl-CoA reductase	NADK2					Neurodegeneration
Electron transfer defects						
MAD**	ETF, ETFB, ETFDH	+	+		+	Malformations

تشخیص اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب

برای تشخیص سریع اختلالات اکسیداسیون اسید چرب در زمان هیپوگلیسمی حاد، اندازه گیری همزمان سطح اسیدهای چرب آزاد و کتونها (۳-هیدروکسی بوتیرات) ضروری است. آنالیز آسیل کارنیتین و ارگانیک اسیدهای ادرار در این بیماران، اغلب تشخیصی است (جدول ۲-۲ و ۳-۲ و الگوریتم ۲-۱۱). سطح طبیعی ارگانیک اسیدهای ادرار در افراد سالم در جدول ۲-۴ نشان داده شده است.

جدول ۲-۲- سطح آسیل کارنیتین ها و ارگانیک اسید ادرار در انواع مختلف اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب

Deficiency	Plasma acylcarnitines	Urinary acylglycines	Urinary organic acids*
CT	Low free carnitine		±(DCA)
CPT IA	Virtually absent long- & medium-chain acylcarnitines, high free carnitine		(Variable DCA)
CACT and CPT II severe	C18:1, C18:2, C16, C16-DC, C18:2-DC, C18:1-DC		Variable DCA
CPT II mild	↑(C16+C18)/C2**		
VLCAD	C16:1, C14:2, C14:1, C18:1**		Variable DCA
MCAD	C10:1, C8, C6	Hexanoyl-, suberyl-, phenylpropionyl-	DCA [suberic > adipic], (KB)
SCAD	C4	Butyryl-	Ethylmalonic, methylsuccinic, KB
LCHAD / MTP	C18:1-OH, C18-OH, C16:1-OH, C16-OH**		3-Hydroxydicarboxylic acids, DCA
HADH	±C4-OH		±(3-hydroxybutyric, 3-hydroxyglutaric)
MAD: severe	C4, C5, C5-DC, C6, C8, C10, C12, C14:1, C16, C18:1	Isobutyryl-, isovaleryl-, hexanoyl-, suberyl-,	Ethylmalonic, glutaric, 2-hydroxyglutaric, DCA
MAD: mild	C6, C8, C10, C12	Isobutyryl-, isovaleryl-, hexanoyl-, suberyl-	Ethylmalonic, adipic, DCA, KB

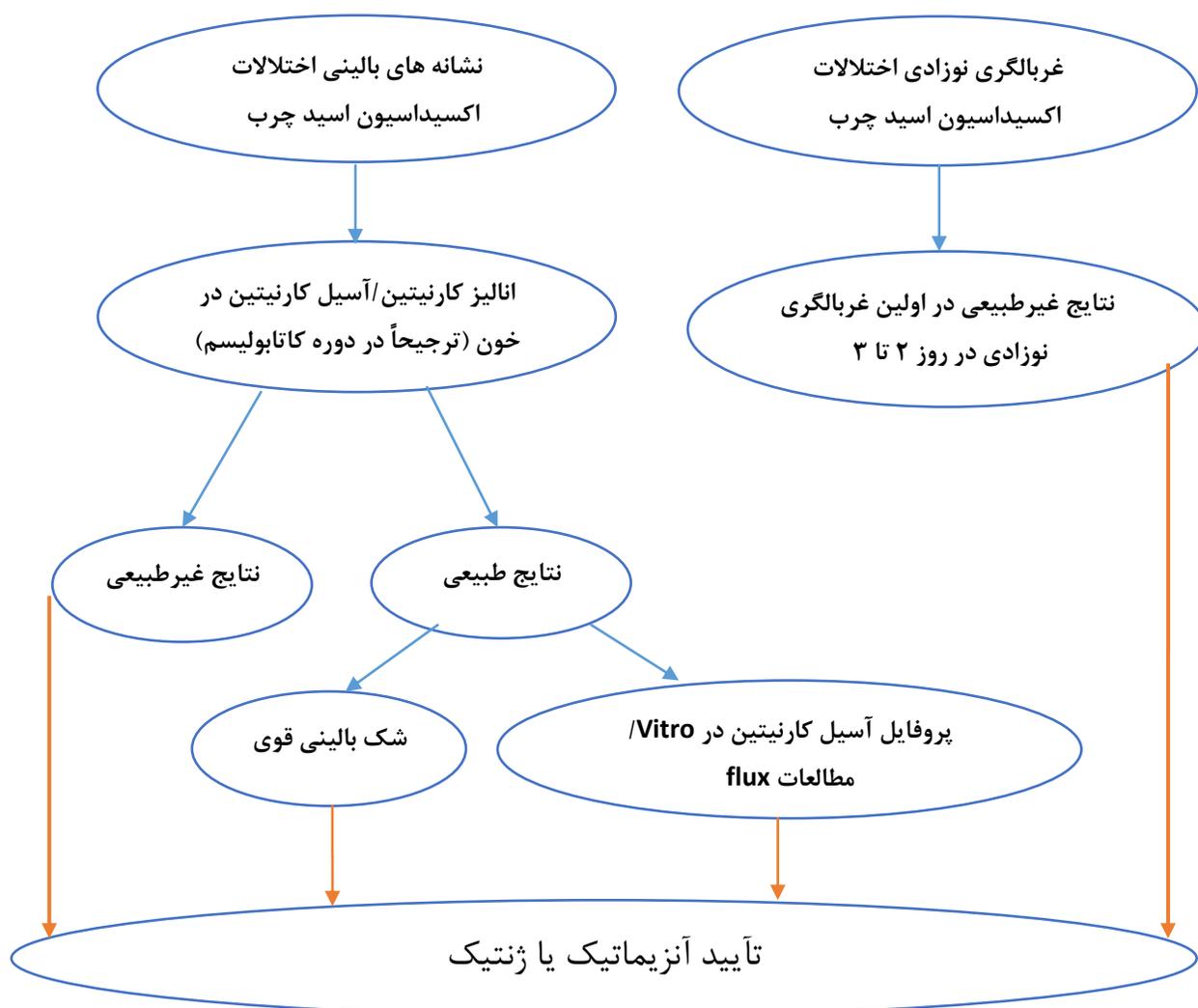
جدول ۲-۳- سطح پاتولوژیک آسیل کارنیتین پلاسما در نقایص مختلف اکسیداسیون اسید چرب میتوکندری

Condition	OCTN2 17.1.1	CPT I 17.1.2	CACT 17.1.3	CPT II 17.1.4	VLCAD 17.2.1	MTP 17.2.2/3/4	MCAD 17.3.1	SCAD 17.3.2	SCHAD 17.3.3	MAD 17.4.1/2/3
Free carnitine	0-5	46-230		4-58	1-13	7-18	3-54	15-34	34-44	4-23
C2-carnitine										
C4-carnitine								.6-4.2	0.25	.12-15
C4OH-carnitine									0.3-1.1	
C5-carnitine										.09-5.5
C5DC-carnitine										.11-1.15
C6-carnitine							.12-2.1			.22-3.5
C6DC-carnitine										
C8-carnitine							1.1-26			.25-8
C8DC-carnitine										
C10:1-carnitine							.26-2.2			-.41
C10-carnitine							.10-.58			.65-5.9
C10DC-carnitine										
C12:1-carnitine					.05-.07					
C12-carnitine					.12-.19					.41-2.2
C12OH-carnitine										
C14:2-carnitine					.22-.47					
C14:1-carnitine				.05-1.7	.65-19	.03-1.7				.24-3
C14-carnitine					.13-5.0	.2-4				
C14OH-carnitine						.01-.34				
C16:1-carnitine				.06-.9	.09-9.1					
C16-carnitine		<.10		.3-11	.25-14.4					.12-5.9
C16:1OH-carnitine						.01-.88				
C16OH-carnitine						.03-1.8				
C18:2-carnitine		<.03		.08-1.7	.05-2.1					.08-.64
C18:1-carnitine		<.07		.4-7	.18-1.1					.18-1.9
C18-carnitine		<.02		.1-2	.06-6.0					.13-.95
C18:2OH-carnitine						.02-0.72				
C18:1OH-carnitine						.02-2.4				
C18OH-carnitine						.02-.67				

جدول ۲-۴- سطح طبیعی اسیدهای ارگانیک ادرار در افراد سالم بر حسب (creatinine mmol/mol)

Substance	Fasting level	Substance	Fasting level
3-Hydroxybutyrate	160–6,460	Acetylglycine	2.5–47.6
Ethylmalonate	<10	Isobutyrylglycine	0.003–1.5
Methylsuccinate	<3	Butyrylglycine	0.01–0.12
Glutarate	<10	Isovalerylglycine	0.2–0.9
Adipate	74–610	Hexanoylglycine	0.2–0.8
Suberate	19–230	Phenylpropionylglycine	0.002–0.15
Decanedioate	90–310	Suberylglycine	0.02–0.52
Dodecanedioate	10–200		
3-Hydroxyadipate	10–100		
3-Hydroxysebacate	5–50		
3-Hydroxydecanedioate	10–200		
3-Hydroxydodecanedioate	10–200		

الگوریتم ۲-۱۱- نحوه برخورد تشخیصی با بیمار مشکوک به اختلال اکسیداسیون اسید چرب



نتایج نرمال علیرغم وجود هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک ممکن است نشاندهنده کمبود HMG-COA Synthase باشد. آنالیز ارگانیک اسید و مطالعات کارنیتین سرم ممکن است کمک کننده باشد. مطالعات آنزیم (لکوسیت، فیبروبلاست) و مطالعات مولکولار تشخیص را تأیید می کنند و امکان بررسی سایر اعضاء خانواده را فراهم می کنند. تستهای چالشی (تست ناشتایی، چالش روغن) تنها در موارد انتخابی و استثنایی اندیکاسیون دارند و باید در مراکز تخصصی انجام شود (خطر کاردیوتوکسیسیته و سایر عوارض).

غربالگری نوزادی

غربالگری نوزادان برای اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب همانند سایر اختلالات متابولیک، ۳ تا ۵ روز پس از تولد، از طریق نمونه گیری از پاشنه پا و با استفاده از فیلتر کاغذی انجام می شود.

درمان: بیماران مبتلا به FAOD قادر به تولید انرژی کافی از چربی نیستند و در صورت ناشتایی به دلیل بیماری به کربوهیدرات به عنوان منبع سریع انرژی احتیاج دارند. تغذیه مکرر بیماران مبتلا به اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب پایه اصلی درمان است. حداکثر زمان ناشتایی که این بیماران می توانند تحمل کنند بر اساس سن متفاوت است (جدول ۲-۵). درمان اورژانس FAODs بطور خلاصه در جدول ۲-۶ و درمان استاندارد و مزمن آنها در جدول ۲-۷ نشان داده شده است (۵،۴).

در بیماران با اختلالات TFP علامتدار و بدون علامت، مصرف چربی زنجیره بلند برای پیشگیری از علائم نوروپاتیک طولانی مدت، محدود شود، بنابراین باید شیر مادر قطع شود و یک فرمولای شیرخوارگی مخصوص با مقدار کم چربی زنجیره بلند و مقدار بالای MCT شروع شود. در نوزادان با کمبود MCAD که فاقد علائم بالینی هستند، درمان ال-کارنیتین لازم نیست. در ۲۵٪ از نوزادان مبتلا به کمبود MCAD سطح ال-کارنیتین بسیار پایین است (کمتر و مساوی $10\mu\text{mol/L}$) بدون اینکه علامت بارز ایجاد کند. شواهدی وجود ندارد که مصرف چربی در نوزاد مبتلا به کمبود MCAD که در شرایط پایدار است، محدود شود ولی در طول بیماری یا شرایط حاد کاتابولیک، تزریق داخل وریدی چربی ممنوع است. در مورد نوزاد بدون علامت با LCFAOD که به خوبی شیر می خورد و از نظر بالینی طبیعی است (آزمایش عملکرد طبیعی کبد، کراتین کیناز و الکتروکاردیوگرام)، تغییر رژیم ممکن است لازم نباشد، اما شیرخوار باید به دقت تحت نظر قرار گیرد و یک پروتکل درمانی اورژانس تهیه شود تا در صورت بیماری، از آن استفاده شود. در فرمهای شدید کمبود LCFAOD بهتر است ۱۰٪-۸ کل کالری روزانه از اسیدهای چرب زنجیره بلند تأمین شود. نمونه هایی از رژیم غذایی بر حسب فنوتیپ بیماران با کمبود LCAD و VLCAD در جداول ۲-۸، ۹، ۱۰ ذکر شده است. اگرچه یک نوزاد با نقص در اکسیداسیون

اسید چرب باید ۱۲ ساعت ناشتایی را بدون مشکل تحمل کند اما برای تأمین حاشیه ایمنی بیشتر معمولاً فواصل زمانی کوتاهتر از ۱۲ ساعت را توصیه می کنند. هدف از درمان در کمبود VLCAD سطح C14, C18 و در LCHAD سطح C14:1, C14:2, C16, C18 و در C18:1OH, C14OH, C16OH, C18OH پلاسما کمتر از 2µmol/L است(۶,۷).

در نوزادانی که طی غربالگری احتمال اختلالات کمپلکس MTP برای آنها مطرح شده است به دلیل مرگ و میر بالا، بهتر است درمان رژیم حتی قبل از تأیید تشخیص، شروع شود. با شروع غذای جامد محتویات رژیم غذایی باید بدین صورت باشد: ۲۵-۳۰ درصد کل انرژی از چربی زنجیره بلند، ۲۰-۲۵ درصد MCT و ۱۰-۵ درصد LCT. در مورد استفاده از مکمل ال-کارنیتین اتفاق نظر وجود ندارد و مصرف آن در زمان حاد متابولیک ممنوع است. در اختلالات کمپلکس TFP شامل LCHAD، مکمل دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA) با دوز ۶۰ میلی گرم در روز در کودکان با وزن کمتر از ۲۰ کیلوگرم و دوز ۱۲۰ میلی گرم در روز در کودکان با وزن بیش از ۲۰ کیلوگرم در روز توصیه شده است.

هنوز مشخص نشده که درمان نوزادان مبتلا به نقص انتقال کارنیتین که در طول غربالگری تشخیص داده شده اند، مفید است. ال-کارنیتین عوارض اندکی دارد که شامل اسهال، درد شکم و یا تولید تری متیل آمین (ایجاد بوی بد ماهی) هستند. کاهش دوز کارنیتین منجر به کاهش این عارضه می شود. اگر بوی ماهی بهبود نیافت باید مترونیدازول خوراکی با دوز 10mg/kg/day برای ۷ تا ۱۰ روز شروع شود(۵).

جدول ۲-۵- حداکثر دوره ناشتایی توصیه شده (در شرایطی که بیمار از نظر متابولیک پایدار است)(۷)

نوزاد	۳ ساعت، همچنین در شب
کمتر از ۶ ماه	۴ ساعت، همچنین در شب
بیشتر از ۶ ماه	۴ ساعت در روز، ۶ تا ۸ ساعت در شب
بیشتر از ۱۲ ماه تا ۳ سال	۴ ساعت در روز، ۱۰ تا ۱۲ ساعت در طول شب
۴ تا ۷ سال	۴ ساعت در طول روز، ۱۰ تا ۱۲ ساعت در طول شب

جدول ۲-۶-درمان اورژانس اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب (۶،۷)

درمان اورژانس دارویی	درمان اورژانس	کمبود
ال-کارنیتین داخل وریدی 100-300mg/kg/day	گلوکز IV، منومرهای گلوکز خوراکی (برای جلوگیری از هیپوگلیسمی) و رسیدن به آنابولیسم	کمبود ناقل کارتنیتین (OCTN2)
از کارتنتین تجویز نشود در موارد کاردیومیوپاتی شدید D,L-۳- هیدروکسی بوتیرات درمان فارماکولوژیک آریتمی	گلوکز IV، منومرهای گلوکز خوراکی (برای جلوگیری از هیپوگلیسمی) و رسیدن به آنابولیسم >3 سال: 10-12mg/kg/mn ۱۰-۳ سال: 8-10mg/kg/min <۱۰ سال: 5-8mg/kg/min MCT خوراکی در موارد عدم جبران متابولیک شدید و برای رسیدن به آنابولیسم استفاده از انسولین Cave lactate :ACAD9 در برخی شرایط می توان از دیالیز و تعویض خون استفاده کرد	CPT1 CACT CPTII VLCAD TFP/MTP LCHAD LKAT ACAD9
	گلوکز IV، منومرهای گلوکز خوراکی (برای جلوگیری از هیپوگلیسمی) و رسیدن به آنابولیسم MCT استفاده نشود	MCAD
	در موارد هیپوگلیسمی استفاده از گلوکز داخل وریدی	SCAD
گلوکاگن، سوماتواستاتین، دیازوکساید (درمان هیپرانسولینسم)	در موارد هیپوگلیسمی استفاده از گلوکز داخل وریدی	SCHAD
از کارتنتین تجویز نشود در موارد کاردیومیوپاتی شدید D,L-۳- هیدروکسی بوتیرات	گلوکز IV، منومرهای گلوکز خوراکی (برای جلوگیری از هیپوگلیسمی) و رسیدن به آنابولیسم	MAD
از ریوفلاوین 100-300mg/day	گلوکز IV، منومرهای گلوکز خوراکی (برای جلوگیری از هیپوگلیسمی) و رسیدن به آنابولیسم	MAD ریوفلاوین پاسخ دهنده به

جدول ۲-۷-درمان مزمن اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب (۶،۷)

درمان دارویی	درمان رژیم	کمبود
ال-کارنیتین 10-300mg/kg/day	رژیم نرمال، دوری از کاتابولیسم	OCTN2
	رژیم نرمال، بندرت مکمل MCT در فنوتیپ شدید	CPT1
	رژیم تعدیل شده MCT، دوری از کاتابولیسم،	CACT
	فنوتیپ شدید رژیم غنی از کربوهیدرات(۷۵٪-۶۵٪ کالری توتال)، محدودیت چربی (۲۵٪ کالری توتال)، ۱۵-۱۰٪ MCT، ۴٪ اسیدهای چرب ضروری، تا ۱۰٪ LCT غذای معمولی بعد از سال اول زندگی: پلی مر گلوکز در شب و رژیم معمولی فنوتیپهای میوپاتیک: رژیم طبیعی یا کاهش چربی، MCT قبل از ورزش، غذای معمولی بیماران بدون علامت: عدم مداخله در رژیم	CPTII VLCAD
	محدودیت اسیدچرب زنجیره بلند مکمل MCT مکمل دوکوزاهگزانوئیک اسید (200-400mg/kg/day) برای جلوگیری از رتینوپاتی کنترالرسی است. در کمبود ETF یا ETF دهیدروناز می توان ریبولوین را ۱۵۰ میل گرم در روز امتحان کرد	LCHAD LKAT mTFP/MTP
	-	ACAD9
	-	MCAD
گلوکاگن، سوماتوستاتین، دیازوکساید (درمان هیپرانسولینسم)	-	SCAD
	کاهش چربی، کاهش پروتئین یا رژیم رگولار	MAD
ریبولوین 100-300mg/day	رژیم معمولی، غذای معمولی	MAD پاسخ دهنده به ریبولوین

برخی درمانهای تجربی که در درمان اختلالات اکسیداسیون اسیدای چرب استفاده می شوند عبارتند از: Bezafibrate به عنوان آگونیست γ ، $\text{PPAR-}\alpha$ هستند و فعالیت باقیمانده آنزیم را در فنوتیپهای خفیف تحریک می کنند که در کمبود VLCAD و CPTII میوپاتیک در برخی بیماران نتایج خوبی داشته است. Triheptanoin یک odd-chain C7 fatty acid که با عملکرد anaplerotic توسط تأمین پروپیونیل کوآ در بهبود CPTII میوپاتیک و کمبود VLCAD مؤثر بوده است (۷و۵).

جدول ۲-۸- رژیم غذایی توصیه شده در کمبود VLCAD (۱۹)

VLCADD variant	Age	Fat	Carbohydrates	Energy
Asymptomatic (and CK, AST and ALT values within normal limits)	0-4 months	Half breast milk / infant formula, half special low-fat formula • Monogen, SHS Amounts per 100 ml: LCT 0.21 g, MCT 1.89 g or • Basic-f, Milupa + 2.0 g MCT oil per 100 ml Amounts per 100 ml: LCT 0.06 g, MCT 2.00 g	No additional carbohydrates (unless clinically indicated)	No additional energy (according to D-A-CH recommendations)
	After 4 months (introduction of solid food)	Fat reduction to 30-40% of total energy ^a (low values of D-A-CH nutrition recommendations); 10-15% of energy from fat should be from MCT		
Symptomatic	0-4 months	No breast milk or infant formula milk, 100% special low-fat formula • Monogen, SHS Amounts per 100 ml: LCT: 0.21 g, MCT: 1.89 g + essential fatty acids (3.5 g/day) or • Basic-f, Milupa + 2.0 g MCT oil per 100 ml Amounts per 100 ml: LCT 0.06 g, MCT 2.00 g + essential fatty acids (3.5 g/day)	No additional carbohydrates (unless clinically indicated)	No additional energy (according to D-A-CH recommendations)
	After 4 months (introduction of solid food)	Fat reduction to 25-30(-40)% of total energy ^a ; 20% of energy from fat should be from MCT ^b ; 3-4% of energy from fat should be from essential fatty acids (according to D-A-CH nutrition recommendations)		

MCT, medium-chain triglycerides; LCT, long-chain triglycerides; D-A-CH, German Austrian Swiss dietary recommendations.
^a Suggested LCT intake in healthy infants is 40-45% of total energy, in children of school age 30-35%, according to D-A-CH recommendations/
^b In practice, however, LCT intake is higher than suggested because of limited choice of food products; usually only 15% of total energy derives from MCT, another 15% from LCT (including 3-4% essential fatty acids).

جدول ۲-۹- رژیم غذایی توصیه شده در کمبود کمپلکس TFP (۱۹)

Disorder of TFP-complex	Age	Fat	Carbohydrates	Energy
Asymptomatic or symptomatic	0-4 months	No breast milk or infant formula milk, 100% special low-fat formula • Monogen, SHS Amounts per 100 ml: LCT 0.21 g, MCT 1.89 g + essential fatty acids (3.5 g/day) or • Basic-f, Milupa + 2.0 g MCT oil per 100 ml Amounts per 100 ml: LCT 0.06 g, MCT 2.00 g + essential fatty acids (3.5 g/day)	No additional carbohydrates (unless clinically indicated)	No additional calories (according to D-A-CH recommendations)
	After 4 months (introduction of solid food)	Fat reduction to 25-30% of total energy ^a ; 20-25% of energy from fat should be from MCT ^b ; 3-4% of energy from fat should be from essential fatty acids (according to D-A-CH recommendations). Keep LCT intake (other than essential fatty acids) as low as possible!		

^a Suggested LCT intake in healthy infants is 40-45% of total energy, in children of school age 30-35%, according to D-A-CH recommendations/
^b In practice, however, LCT intake is higher than suggested because of limited choice of food products; usually only 15% of total energy derives from MCT, another 15% from LCT (including 3-4% essential fatty acids).

جدول ۲-۹- توصیه های تغذیه ای در بیمارانی که در خطر فنوتیپ کاردیومیوپاتی شدید نوزادی (۲۲)

Phenotype	Age Range	Feeding	Status	Recommendation	Consensus	
					Score	Percent
Severe infantile cardiomyopathy	<12 months	Breast-fed	Asymptomatic	(Continue breast-feeding)	(3.46)	(54)
				(Maximally MCT-enriched formula)	(3.07)	(30)
		Bottle-fed	Symptomatic	Maximally MCT-enriched formula	1.8	85
			Asymptomatic	Change from standard formula (Maximally MCT-enriched formula)	1.8	77
	>12 months		Symptomatic	Maximally MCT-enriched formula	1.6	86
			Asymptomatic	LCT restriction, MCT supplementation (10% calories LCT, 20% MCT)	1.7	100
				(2.2)	(57)	
			Symptomatic	10% calories LCT, 20% MCT	2.1	69

جدول ۲-۱۰- توصیه های تغذیه ای در بیمارانی که در معرض خطر عدم تحمل ناشتایی یا فنوتیپ میوپاتی نوزادی (۲۲)

Phenotype	Age Range	Feeding	Status	Recommendation	Consensus	
					Score	Percent
Fasting Intolerance or Myopathy	<12 months	Breast-fed	Asymptomatic	Continue breast-feeding	1.7	93
				(Add MCT supplements)	(3.2)	(36)
		Symptomatic	Supplement with MCT	2.5	71	
	>12 months	Bottle-fed	Asymptomatic	(Change to maximally MCT-enriched formula)	(3.5)	(21)
			Symptomatic	(Change to higher MCT formula)	(2.6)	(64)
			Symptomatic	(Change to higher MCT formula)	(2.6)	(64)
Fasting Intolerance	>12 months		Asymptomatic	Dietary modification recommended	1.1	93
			Symptomatic	"Heart-healthy" diet plus MCT	2.5	75
Myopathy	>12 months		Symptomatic	Dietary modification recommended	1.1	93
				"Heart-healthy" diet plus MCT	2.2	78

مانیتورینگ بیماران مبتلا به اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب

بیماران مبتلا به اختلالات FAO ممکن است به صورت بالینی، پاراکلینیکی (تصویربرداری پزشکی، معاینه چشم و الکتروفیزیولوژی) و روشهای بیوشیمیایی با تواتر مشخص شده توسط نوع اختلال، شدت آن و وجود وضعیت حاد یا مزمن، مانیتورینگ می شوند (۱۹).

پیگیری بالینی

- در هر ویزیت سرپایی قد، وزن، وضعیت بالینی، تکامل روانی- حرکتی و رژیم غذایی بررسی و بازبینی شود.

• بررسی رژیم غذایی بیماران مبتلا به کمبود MCAD هر سه ماه یکبار در دوران شیرخوارگی، سالی یکبار در دوران کودکی و بزرگسالی توصیه می شود، سایر بررسی ها طبق جدول ۲-۱۱ باید ادامه یابد(۷). رژیم غذایی که در هنگام بیماری حاد مورد استفاده قرار می گیرد باید بر اساس وزن، سن و سایر خصوصیات فردی به روز رسانی شود. در هر ویزیت باید رژیم غذایی کودک مرور شود، بنابراین والدین باید رژیم غذایی کودک را در طول سه روز قبل از مراجعه ثبت کنند. در بیماران با کمبود VLCAD بهتر است در دوران شیرخوارگی بیماران هر ۳ ماه ویزیت شوند.

جدول ۲-۱۱-مدیریت و پیگیری بیماران مبتلا به کمبود MCAD(۶،۷)

اختلال	تناوب	بالین	بیوشیمی
کمبود MCAD	۰-۱ سال—چهار ویزیت در سال	رشد، تکامل، مرور رژیم غذایی	اندازه گیری سطح کارنیتین آزاد
	۱-۱۸ سال—یک ویزیت در سال بیشتر از یکسال—یک ویزیت هر دو سال یکبار	مرور رژیم غذایی در شرایط حاد ثبت رژیم غذایی و بروز رسانی کردن رژیم حاد	

پیگیری بیوشیمیایی

- اندازه گیری سطح کارنیتین آزاد در بیماران مبتلا به کمبود MCAD توصیه شده است.
- برای مانیتورینگ تغذیه در بیماران مبتلا به FAOD، پروفایل آسیل کارنیتین و کارنیتین پلازما، کراتین کیناز، آنزیمهای کبد، قند خون، ویتامینهای محلول در چربی (ویتامین A، D و E) توصیه شده است. در بیماران با کمبود VLCAD در صورت درمان مناسب، سطح CPK و ترانس آمینازها طبیعی می شوند و علائم بالینی بهبود می یابند.
- سونوگرافی کبد و اکوکاردیوگرافی سالی یکبار انجام شود.
- یکی از مارکهای بیوشیمیایی برای مانیتورینگ اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب زنجیره بلند، اندازه گیری سطح کارنیتین آزاد سرم است، در صورتی که سطح آن در حداقل مقدار محدوده طبیعی ($20\mu\text{M}$) باشد نشاندهنده مهار تولید آسیلهای کارنیتین زنجیره بلند است.

- سطح آسیل های کارنیتین زنجیره بلند ۳-هیدروکسیله در شروع درمان، کاهش می یابد که ممکن است در ارزیابی اثربخشی درمان کمک کننده باشد. مانیتورینگ دراز مدت بیمارانی که حال عمومی خوب دارند (تحت رژیم با پایه MCT هستند) توسط اندازه گیری آسیل های کارنیتین زنجیره بلند ۳-هیدروکسیله مشکل است ولی تلاش بر این است که سطح این مارکر در حداکثر ۳ برابر محدوده طبیعی نگه داشته شود. با این وجود بیمارانی با سطوح بالاتر این آسیل های کارنیتین وجود دارند که نشانه های بالینی خاصی ندارند، سطح CPK نرمال است، بنابراین ارزش اندازه گیری طولانی مدت آنها مشخص نیست.
 - اندازه گیری CPK یک مارکر حساس برای بررسی وضعیت بیماران با کمبود LCHAD/TFP است و بطور منظم اندازه گیری می شود.
 - در این بیماران علاوه بر سونوگرافی کبد و اکوکاردیوگرافی سالیانه، الکترورتینوگرافی سالیانه برای ارزیابی نشانه های رتینوپاتی، ضروری است. بندرت الکترومیوگرافی و اندازه گیری evoked potentials انجام می شود.
- در بیماران با کمبود اولیه کارنیتین در هر ویزیت باید سطح کارنیتین آزاد چک شود و سطح آن بیش از 20µM نگه داشته شود. خطر ایجاد آریتمی در این بیماران با افزایش سن، افزایش می یابد و مشخص نیست که آیا این بیماران به خوبی به درمان کارنیتین جواب می دهند. توصیه ها برای پیگیری این بیماران در جدول ۱۸-۴ ذکر شده است (۱۷).

۲-۱۲- پیگیری های بالینی و پاراکلینیکی بیماران با کمبود اولیه کارنیتین

<i>Evaluation at time of diagnosis</i>	<i>Indication</i>	<i>Screening and surveillance</i>
Echocardiogram and electrocardiogram	Screen for cardiomyopathy and arrhythmias	At time of diagnosis, then annually during childhood; less frequent in adulthood; referral to cardiology if cardiomyopathy or arrhythmia are noted.
Creatine kinase (CK)	Assess muscle involvement	At time of diagnosis, then consider measurement during acute illness
Liver transaminases	Assess liver function	At time of diagnosis, then consider measurement during acute illness
Pre-prandial blood sugar	Assess hypoglycemia	At time of diagnosis, then as needed
Plasma carnitine level	Assess carnitine deficiency and monitor treatment	Obtained and monitored frequently until levels reach within normal range. Then obtain twice a year in childhood; annually in adulthood.
Initiate referrals to genetic or metabolic specialist	Confirmation of diagnosis, molecular genetic testing, genetic counseling, treatment	At time of diagnosis, then twice a year in childhood, annually in adulthood, frequently during pregnancy

پیش آگهی اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب

در صورت تشخیص به موقع، پیش آگهی این بیماران عالی است. اکثر کودکانی که در طول غربالگری تشخیص داده می شوند، بدون عوارض طولانی مدت باقی می مانند. اولین حمله در یک بیمار تشخیص داده نشده تا ۲۵٪ موارد کشنده است و اغلب آسیبهای عصبی باقی می مانند. در غیاب غربالگری حدود ۵۰٪ بیماران با کمبود MCAD، بدون علامت باقی می مانند (۲۰، ۵).

در بیماران با کمبود اولیه کارنیتین در صورتی که درمان ال-کارنیتین زودتر شروع شود از آسیب به ارگانها جلوگیری می شود ولی در صورت درمان تأخیری، آسیب به ارگانها غیرقابل برگشت است. پروگنوز طولانی مدت در صورت درمان با ال-کارنیتین، مطلوب است (۱۵، ۵).

در حدود ۳۰٪ از بیماران مبتلا به LCHAD، رتینوپاتی پیگمانته پیشرونده ایجاد می شود و درصد کمی هم به سمت نوروپاتی محیطی پیشرفت می کنند. حملات هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک و رابدومیولیز حتی با وجود درمان رژیم غذایی و کاهش مصرف چربیهای زنجیره بلند رخ می دهد (۱۵).

کمبود آسیل کوآ دهیدروژناز متعدد (گلووتاریک اسیدوری تیپ ۲)

نقص در ETF, ETF-OH باعث ایجاد ترکیبی از علائم FAOD و اختلال در اکسیداسیون چند اسید آمینه می شود

علائم بالینی:

در موارد نقص شدید آنزیم علائم از چند روز اول زندگی به صورت هیپوگلیسمی، میوپاتی، کاردیومیوپاتی، بزرگی کبد و هیپرآمونمی شروع شده و منجر به مرگ در ماههای اول زندگی می شود. به علت مهار آنزیم ایزووالریل کوآ دهیدروژناز بوی غیرعادی عرق در ترشحات بدن قابل استشمام است. متابولیتهای توکسیک تولید شده در دوران جنینی منجر به ناهنجاریهایی از جمله کلیه های پلی کیستیک و دیس مورفیسیم (گوش پایین، هیپوپلازی میانی صورت، پیشانی برجسته) صورت می شود. فرمهای خفیف تر بیماری در هر سنی با اختلال عملکرد کبد و ضعف عضلات تظاهر می یابد.

علائم آزمایشگاهی:

افزایش سطح آسیل کارنیتین های C4-C18 در پلاسما و DBS، سطح کارنیتین آزاد پلاسما نرمال تا پایین، دی کربوکسیلیک اسیدوری (C5-C10)، افزایش اتیل مالونیک اسید و هیدروکسی گلووتاریک اسید ادرار.

غربالگری نوزادی: افزایش C4 و C5 در نمونه DBS.

درمان: دوزهای بالا ریوفلاوین (۱۰۰ mg/day) به عنوان کوفاکتور انتقال الکترون.

اتیل مالونیک انسفالوپاتی

انسفالوپاتی اتیل مالونیک یک بیماری میتوکندری شدید در اوایل شیرخوارگی است که با تأخیر تکامل، علائم پیرامیدال پیشرونده و ضایعات عروقی از جمله پورپورای پتشیال، آکروسیانوز ارتوستاتیک و اسهال هموراژیک مزمن مشخص می شود. در این بیماران نقص در آنزیم سیتوکروم C اکسیداز (COX) در عضلات وجود دارد که به دلیل موتاسیونهای غیر فعال کننده ژن *ETHE1* می باشد. این موتاسیونها منجر به تجمع H2S در بافتها از جمله کولون، مغز و عضلات می شود که به سرعت فعالیت COX را مهار می کنند و در طولانی مدت زیر واحدهای این آنزیم را تخریب می کنند. علاوه بر آن، H2S اکسیداسیون اسیدهای چرب زنجیره کوتاه را از طریق مهار آسیل کوآ-دهیدروژناز زنجیره کوتاه، بلاک می کند که منجر به تجمع EMA می شود. H2S اثرات وازوتوکسیک و وازواکتیو دارد که به نوبه خود منجر به ضایعات عروقی در پوست و سایر ارگانها می شود.

علائم و نشانه های بالینی:

اختلال رشد، پتشی، اسهال مزمن هموراژیک، سندرم شبیه *leigh*، اکروسیانوز ارتوستاتیک، هیپوتونی اغزیال، عقب ماندگی ذهنی، تشنج، تتراپلژی اسپاستیک.

یافته های MRI:

سیگنالهای پراکنده قرینه در بازال گانگلیا، ماده سفید پری ونتریکولار و هسته دندانهای، مالفورماسیونهای طناب نخاعی.

علائم آزمایشگاهی:

افزایش لاکتات و آسیل کارنیتین های C4-C5 (ایزوبوتیریل کارنیتین، بوتیریل کارنیتین، ۲-متیل بوتیریل کارنیتین، ایزووالریل کارنیتین، گلوئاریل کارنیتین) در خون، افزایش چشمگیر دفع ادراری متیل سوکسینیک، اتیل مالونیک اسید، ۲-متیل بوتیریل گلیسین، ایزووالریل گلیسین و تیوسولفات.

درمان: درمان مؤثری وجود ندارد. ریوفلاوین (۳ تا ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز/منقسم در دو دوز)، کارنیتین، ویتامین C، ویتامین E و مکمل گلیسین در بیماران استفاده شده است. درمانهای مترونیدازول (۲۵ تا ۵۰ میلی

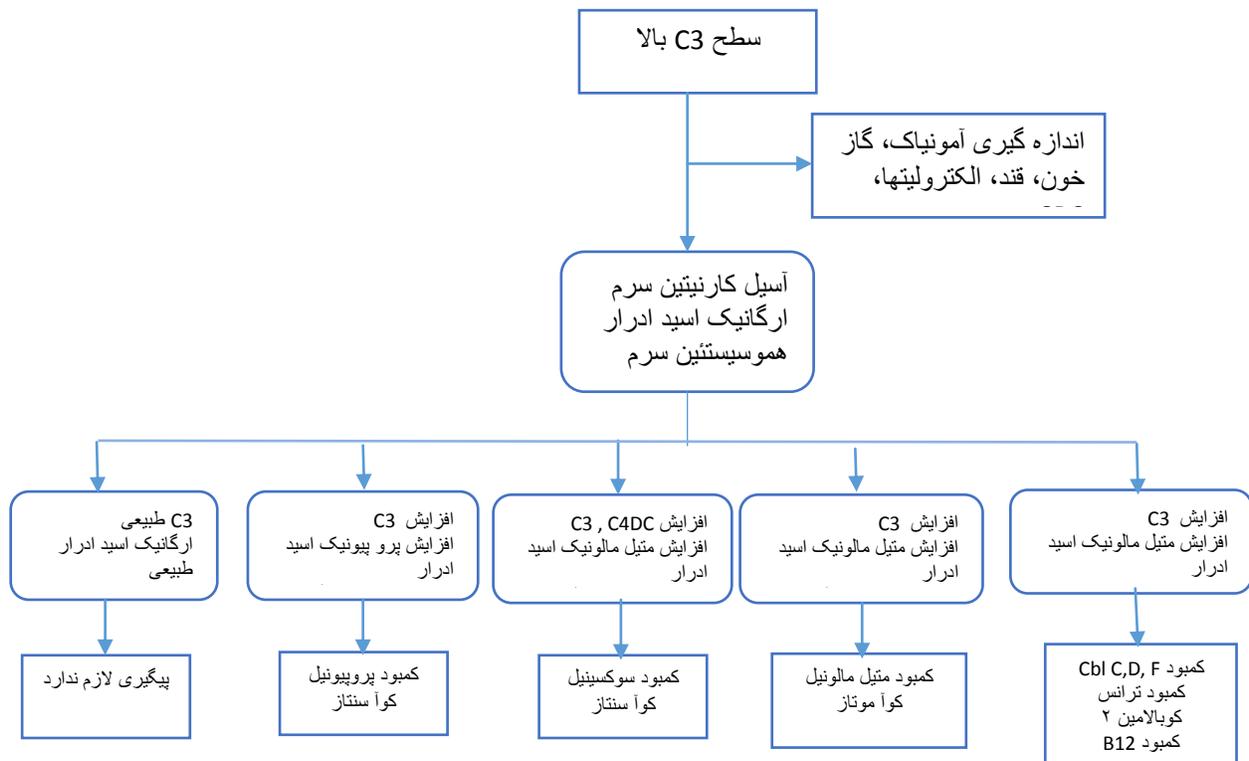
گرم/کیلوگرم/روز در یک دوز)، ان-استیل سیستئین (۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز/ در دو دوز منقسم) و کوانزیم Q10 (۵ میلی گرم/کیلوگرم/روز/منقسم در دو دوز) منجر به از بین رفتن پتشی ها، اسهال و آکروسیانوز می شود (۶،۲۹).

پیش آگهی: پروگنوز این بیمار ضعیف است و نیمی از بیماران در طی ۲ سال اول زندگی می میرند.

فصل سوم

برخورد آزمایشگاهی، بالینی، مدیریت
و پیگیری بیماران مبتلا به ارگانیک اسیدمی

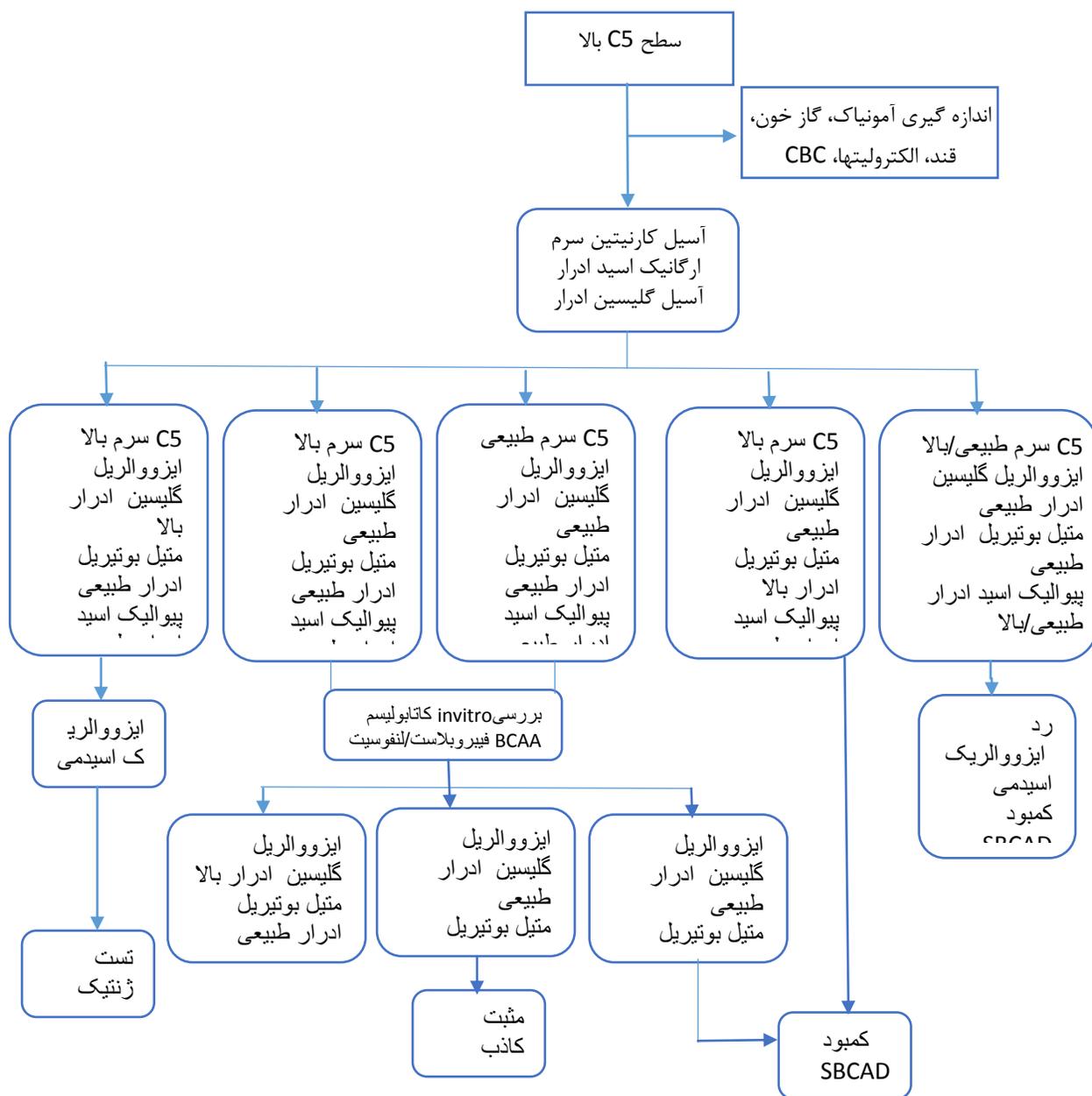
الگوریتم ۳-۱- برخورد با نوزاد با سطح بالای C3 در غربالگری نوزادی (۱)



برخورد با نوزادی که سطح C3 بالا در غربالگری دارد:

- علائم بالینی را بررسی کنید.
- در صورت وجود کتون ادرار مثبت یا در یک نوزاد علامتدار، سریعاً با متخصص متابولیک مشورت کنید.
- در مراکز سطح سوم تستهای تأیید کننده درخواست شود و درمان اورژانس شروع شود.
- نوزادان با خطر پایین (نوزادان فاقد علامت که همه متابولیت‌ها در منطقه خاکستری هستند و نسبت متابولیت‌های اختصاصی طبیعی هستند)، تست غربالگری مجدد دو هفته بعد تکرار شود.
- در نوزادان پرخطر یا خطر متوسط (یک متابولیت در منطقه پاتولوژیک یا همه متابولیت‌ها در منطقه خاکستری ولی نسبت متابولیت‌های اختصاصی غیرطبیعی)، تستهای تأیید کننده توسط متخصص انجام شود (۱).

الگوریتم ۳-۲- بر خورد با سطح C5 بالا در غربالگری نوزادی (۱)



محدوده نرمال، پاتولوژیک و cutoff متابولیت‌های مربوط به اختلالات MMA,PA,IVA,BIOT,MCD در جدول Region 4 در انتهای کتاب نشان داده شده است.

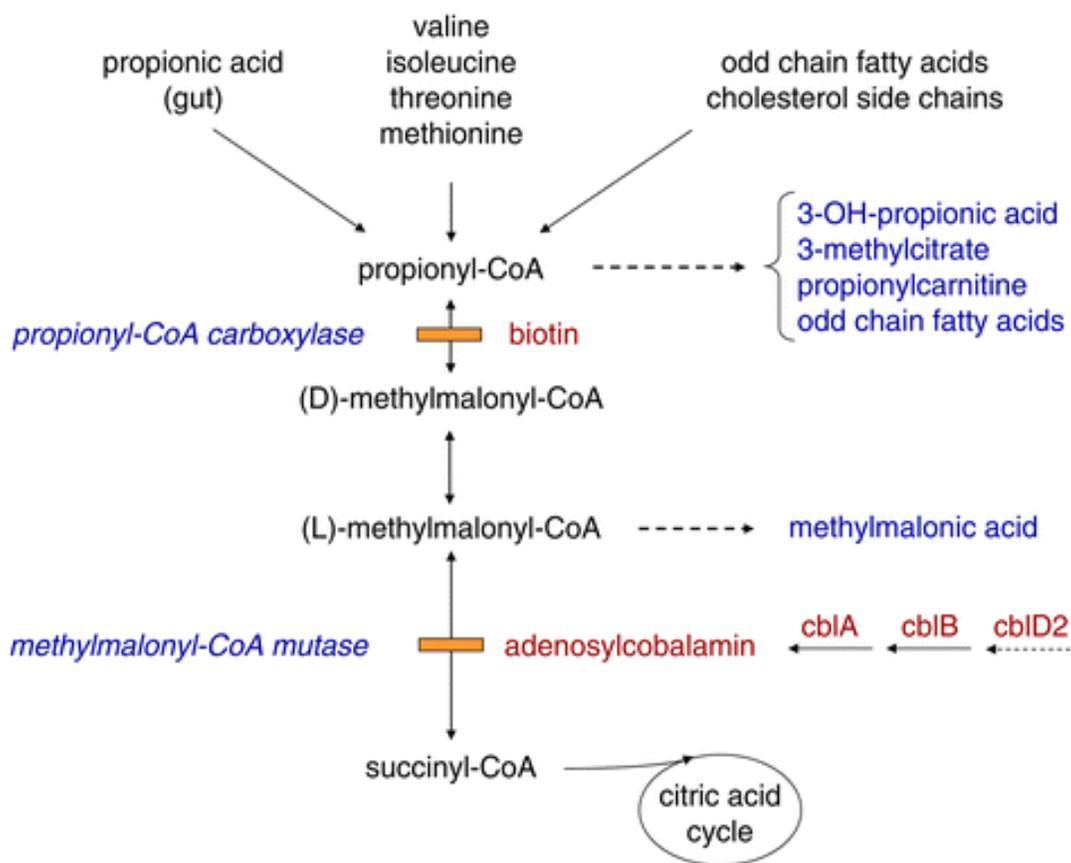
پروپیونیک اسیدی

پروپیونیک اسید یکی از متابولیت‌های تولید شده در مسیر متابولیسم اسیدهای آمینه متیونین، والین، ایزولوسین، ترئونین، شاخه‌های جانبی کلسترول و اسیدهای چرب Odd chain قرار گرفته است. آنزیم پروپیونیل کوآ

کربوکسیلاز (PCC) پروپیونیک اسید را به متیل مالونیک اسید متابولیزه می کند. آنزیم PCC از دو زیر واحد α و β تشکیل شده که کوفاکتور جزء α ، بیوتین است. نقص آنزیم PCC (ژن PCCA برای زیر واحد α و ژن PCCB برای زیر واحد β) به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد (الگوریتم ۳-۳).

علائم بالینی: شروع علائم بالینی در هفته های اول زندگی به صورت مسمومیت حاد (استفراغ، عدم شیرخوردن، خواب آلودگی، دهیدراتاسیون، تاکی پنه، تشنج) و دهیدراتاسیون است که در صورت عدم درمان مرگ رخ می دهد. در بیماران نجات یافته از مرحله حاد بیماری، علائم مزمن به همراه حملات حاد عدم جبران متابولیک به دنبال شرایط کاتابولیک (بیوست، مصرف پروتئین، عفونتها) اتفاق می افتد. علائم مزمن شامل: درگیریهای عصبی (دیس تونی، کره آتوز، هیپوتونی، تأخیر تکامل، تشنج، حملات سکتیه)، قلبی (QT طولانی، کاردیومیوپاتی)، هماتولوژی (پان سیتوپنی)؛ گوارشی (اختلال رشد، بزرگی کبد، اختلال عملکرد کبد، پانکراتیت)؛ کاهش شنوایی و کری حسی و عصبی، استئوپنی و ضایعات پوستی (آلپسی و زخم قرنیه) هستند (۴،۵).

الگوریتم ۳-۳- متابولیسم پروپیونیک اسیدمی، متیل مالونیک اسیدمی



متیل مالونیک اسیدمی

آنزیم متیل مالونیل کوآ موتاز (MCM)، ال-متیل مالونیل کوآ را به سوکسینیل کوآ متابولیزه می کند. د-متیل مالونیل کوآ توسط آنزیم متیل مالونیل کوآ راسماز به ال-متیل مالونیل کوآ تبدیل می شود. برای فعالیت آنزیم MCM وجود کوفاکتور B12 ضروری است. نقص این آنزیم و یا کوفاکتور آن منجر به MMA می شود. توارث موتاسیون در ژن *MUT* کد کننده آنزیم MCM به صورت اتوزوم مغلوب است. دو نوع موتاسیون در ژن *MUT* از نظر درصد فعالیت آنزیم شامل: MUT^0 (عدم فعالیت کامل) و MUT^- (فعالیت کاهش یافته) وجود دارد. موتاسیون ژن کد کننده فاکتور کوبالامین Cb1A, Cb1B (ژنها به ترتیب MMA و MMBB) منجر به کمبود این ویتامین و در نهایت بیماری MMA می شود. تقریباً ۱/۳ تا ۲/۳ از بیماران MMA، نقص آنزیم موتاز و باقیمانده نقص کوفاکتور را دارند. دو نوع جدید MMA شرح داده شده است: کمبود سوکسینیل کوآ سنتاز که سوکسینیل کوآ را به سوکسینات در سیکل کربس متابولیزه می کند که منجر به MMA خفیف، اسیدوز لاکتیک متغیر، تجمع سوکسینیل کارنیتین و تخلیه DNA میتوکندریال می شود. این آنزیم از دو زیر واحد α (کد شده توسط ژن *SUCLG1*) و β (کد شده توسط ژنهای *SUCLA2*, *SUCLG2*) تشکیل شده که موتاسیون *SUCLA2* منجر به انسفالوپاتی زودرس، دیستونی، کری و علائم Leigh-like در MRI مغز می شود. موتاسیون ژن *SUCLG1* منجر به فرم شدید و نوزادی همراه درگیری ارگانهای متعدد، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، درگیری کبد و حتی مرگ می شود (۸).

علائم بالینی: درگیری قلب (کاردیومیوپاتی)، گوارشی (بزرگی کبد، استفراغ، پانکراتیت، اختلال عملکرد کبد، اشکالات خوردن، نارسایی رشد)، عصبی (دیس تونی، کره، آتوز، دیس تونی، سکتی های متابولیک، تشنج، تأخیر تکامل، آتاکسی)، کلیوی (نفريت توبولواینتراستیشیال، اسیدوز توبولار کلیه، کاهش فیلتراسیون گلومرولی، نارسایی پیشرونده کلیه)، چشم (نوروپاتی اپتیک)، هماتولوژیک (آنمی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی). نکته: در MRI مغز در سال اول زندگی پهن شدگی فیشرها و *Sulci* به طور شایع در بیماران PPA، تأخیر دمیلیناسیون خفیف تا متوسط در MMA و در هر دو بیماری باریک شدن کورپوس کالوزوم و آتروفی ساقه مغز گزارش شده است. حملات شبیه به سکتی (Stroke) ممکن است در طول یا مدت کوتاهی پس از عدم جبران متابولیک به علت نکروز در بازال گانگلیا رخ دهد که درمان آن علامتی است (۵).

ایزووالریک اسیدمی

آنزیم ایزووالریل کوآ دهیدروژناز (IVA) در مسیر متابولیسم لوسین قرار دارد که ایزووالریل کوآ را به ۳-متیل کروتونیل کوآ متابولیزه می کند. موتاسیون ژن IVA به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد.

علائم بالینی: فاز حاد بیماری در دو هفته اول زندگی با علائم مسمومیت (استفراغ، اسیدوز، خواب آلودگی، بی قراری و کما) و دهیدراتاسیون آشکار می شود که در صورت عدم درمان منجر به مرگ می شود. یکی از مهمترین ویژگی بالینی استشمام بوی عرق پا در ترشحات بدن بیماران است. در صورت نجات نوزاد از مرحله حاد، بیمار وارد فاز مزمن با علائم عصبی (تأخیر تکامل، تشنج)، گوارشی (نارسایی رشد، اشکالات شیرخوردن، بزرگی کبد) و آلپسی می شود. فازهای حاد به دنبال شرایط کاتابولیک رخ می دهد. گاهی به دلیل وجود هیپرگلیسمی و کتواسیدوز با کتواسیدوز دیابتی اشتباه می شود (۱۲، ۲۴).

تشخیص ارگانیک اسیدمی ها

اکثر ارگانیک اسیدمی ها از طریق پروفایل آسیل کارنیتینهای پلاسما (جدول ۳-۱) و آنالیز اسیدهای ارگانیک ادرار تشخیص داده می شوند (جدول ۳-۲، ۳، ۴، ۵) ولی برای تأیید تشخیص بررسی موتاسیون ژن و فعالیت آنزیم ضروری است. سطح طبیعی اسیدهای ارگانیک در ادرار در افراد سالم در جداول ۳-۶، ۷، ۸ ذکر شده است. برخورد تشخیصی با سطح متیل مالونیک اسید ادرار یا پلاسما در الگوریتم ۳-۴ نشان داده شده است.

جدول ۳-۱- سطح آسیل های کارنیتین سرم در ارگانیک اسیدمی ها (۶)

Acylcarnitines in dried blood spots (DBS, $\mu\text{mol/l}$) (tandem mass spectrometry)

Disorder abbreviation	Free carnitine (C0)	C3-/propionyl-carnitine	C4-/butyrylcarnitine + isobutyrylcarnitine	C3-DC/malonylcarnitine	C4-DC/methylmalonyl carnitine	C4-OH-/3-OH-isobutyrylcarnitine	C5-/isovaleryl-/2-methylbutyryl carnitine	C5:1-/pentenoyl-/tiglylcarnitine	C5-OH-/3-hydroxyisovaleryl-/2-methyl-3-OH-butyrylcarnitine
7.1 BCAA transferase deficiency	n								
7.2 MSUD	n								
7.3 IVA	↓-n						↑		
7.4 MCCD	↓-n								↑
7.5 MGA1	↓-n								↑
7.6 Barth syndrome	↓-n								n-(f)
7.7 MEGDEL syndrome	?								
7.8 Neonatal mitochondrial encephalocardiomyopathy	?								
7.9 Costeff syndrome	(n)								n-(f)
7.10 MGA4	↓-n								n-(f)
7.11 HMG CoA lyase deficiency	↓-n								↑
7.12 MBD deficiency	↓-n						↑		
7.13 MHBD deficiency	↓-n							↑	↑
7.14 BKT deficiency	↓-n							↑	↑
7.15 IBD deficiency	↓-n		↑						
7.16 HIBCH deficiency	↓-n					↑			
7.17 HIBADH deficiency	↓-n					↑			
7.18 MMSDH deficiency	(n)								
7.19 PA*	↓-n	↑							
7.20 MMA*	↓-n	↑			↑				
7.21 MA	↓-n			↑					
7.22 CMAMMA	↓-n	n		↑					

Levels may only be abnormal in patients with variant forms during metabolic decompensation

Acylcarnitine concentration may increase following L-carnitine supplementation

*Molar ratios should be applied for diagnostic purposes, e.g., C3/acetylcarnitine (C2) and C3/C0

جدول ۳-۲- سطح طبیعی ارگانیک اسیدهای ادرار در افراد سالم به روش GC/MASS و بر حسب mmol/mol creatine (۶)

سن	ایزووالریل گلیسین	۳-هیدروکسی ایزووالریک اسید	۴-هیدروکسی ایزووالریک اسید	ایزووالریل گلوکورونید	۳-متیل-کروتونیل گلیسین	۳-متیل گلوتاکونیک اسید	اسید۳-هیدروکسی-۳- متیل گلوتاریک اسید	۳-متیل گلوتاریک اسید
همه سنین	کمتر از ۱۰	کمتر از ۱۶	کمتر از ۲	غیرقابل شناسایی	کمتر از ۲	کمتر از ۶	کمتر از ۳۶	کمتر از ۷

جدول ۳-۳- سطح طبیعی اسیدهای ارگانیک در ادرار در افراد سالم به روش GC/MASS و بر حسب mmol/mol creatine (۶)

سن	۳-هیدروکسی پروپیونیک اسید	ایزووالریل گلیسین	متیل سترات	پروپیونیل گلیسین	۲-متیل بوتیریل گلیسین	متیل مالونات	۲-متیل-۳-هیدروکسی بوتیرات	۳-هیدروکسی- ایزوبوتیرات	۳-متیل استو استات
همه سنین	کمتر از ۲	کمتر از ۲	کمتر از ۲	کمتر از ۲	کمتر از ۲	کمتر از ۲	کمتر از ۱۲	کمتر از ۲۴	کمتر از ۲

جدول ۳-۴- سطح طبیعی اسیدهای ارگانیک در ادرار در افراد سالم به روش GC/MS و بر حسب mmol/mol creatine (۶)

سن	۲-متیل بوتیریل گلیسین	۲-اتیل اکریلیک اسید	تیگلیل گلیسین	ایزوبوتیریل گلیسین	۵-۲-کربوکسی پروپیل-سیستئامین/اسپیئین
همه سنین	کمتر از ۲	کمتر از ۲	کمتر از ۲	کمتر از ۳/۸	غیرقابل شناسایی

جدول ۳-۵- ارگانیک اسیدهای ادرار در ارگانیک اسیدی ها (۶)

اختلال	۲-متیل بوتیریل گلیسین	۲-اتیل هیدراکریلیک اسید	۲-متیل-۳- هیدروکسی بوتیرات	تیگلیل گلیسین	۲-متیل- استواتات	ایزوبوتیریل گلیسین	S-۲-کربوکسی پروپیل سیستامین/سیستین	۳-هیدروکسی بوتیرات
کمبود MBD	۳-۳۷	↑	-	-	-	-	-	-
کمبود MHBD	-	نرمال تا ↑	۱۱-۳۰	↑	-	-	-	-
کمبود BKT	-	-	۱۱-۴۴۰۰	۲-۱۰۰۰	۲-۶۵۰	-	-	-
کمبود IBD	-	-	-	-	-	↑	-	-
کمبود HIBCH	-	-	-	-	-	-	↑	-
کمبود HIBADH	-	-	-	-	-	-	-	۶۰-۶۰۰ (بین حملات) تا ۱۰۰۰۰ در حملات

IBD: Isobutyryl-co A-dehydrogenase; **BKT**: B-ketotholase; **HIBCH**: 3-hydroxyisobutyryl Co-CoA deacylase; **HIBADH**: 3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase; **MBD**: 2-methylbutyryl co-A dehydrogenase; **MHBD**: 2-methyl-3-hydroxybutyryl-coA-dehydrogenase.

جدول ۳-۶-۱-ارگانیک اسیدهای ادرار، پلاسما، DBS در MMA و PPA (در ادرار بر حسب mmo/mol creatinine، در DBS و پلاسما بر حسب $\mu\text{mol/l}$) (۶)

اختلال	۳-هیدروکسی پروپیونیک اسید ادرار	۳-هیدروکسی پروپیونیک اسید در DBS	متیل سترات ادرار	تیگلیل گلیسین ادرار	پروپیونیل گلیسین ادرار	متیل مالونات ادرار	متیل مالونات پلاسما/DBS ادرار	مالونیک اسید ادرار
پروپیونیک اسیدی	۲۰-۲۰۰۰	۶۹-۱۰۷	۱۵۰-۲۸۰۰	۱۳-۴۹۷	۲-۴۵۰	-	-	-
متیل مالونیک اسیدی	۴-۱۰۰۰	۱۱-۳۲	تا ۲۸۰۰	↑	↑	۲۰-۱۶۵۴۳	۲۴-۶۱۲۹	-
متیل مالونات سمی آلدئید دهیدروژناز	↑-نرمال	↑-نرمال	-	-	-	↑-نرمال	↑-نرمال	-
مالونیک و متیل مالونیک اسیدروی	-	-	-	-	-	۲۱-۱۸۳۰	۰/۴-۴۸	۳-۶۰۰

جدول ۳-۷-سطح اسیدهای ارگانیک ادرار، سرم و DBS در ایزووالریک اسیدی و متیل کروتونیل کوآ کربوکسیلاز (در ادرار بر حسب mmo/mol creatinine، در DBS و پلاسما بر حسب $\mu\text{mol/l}$) (۶)

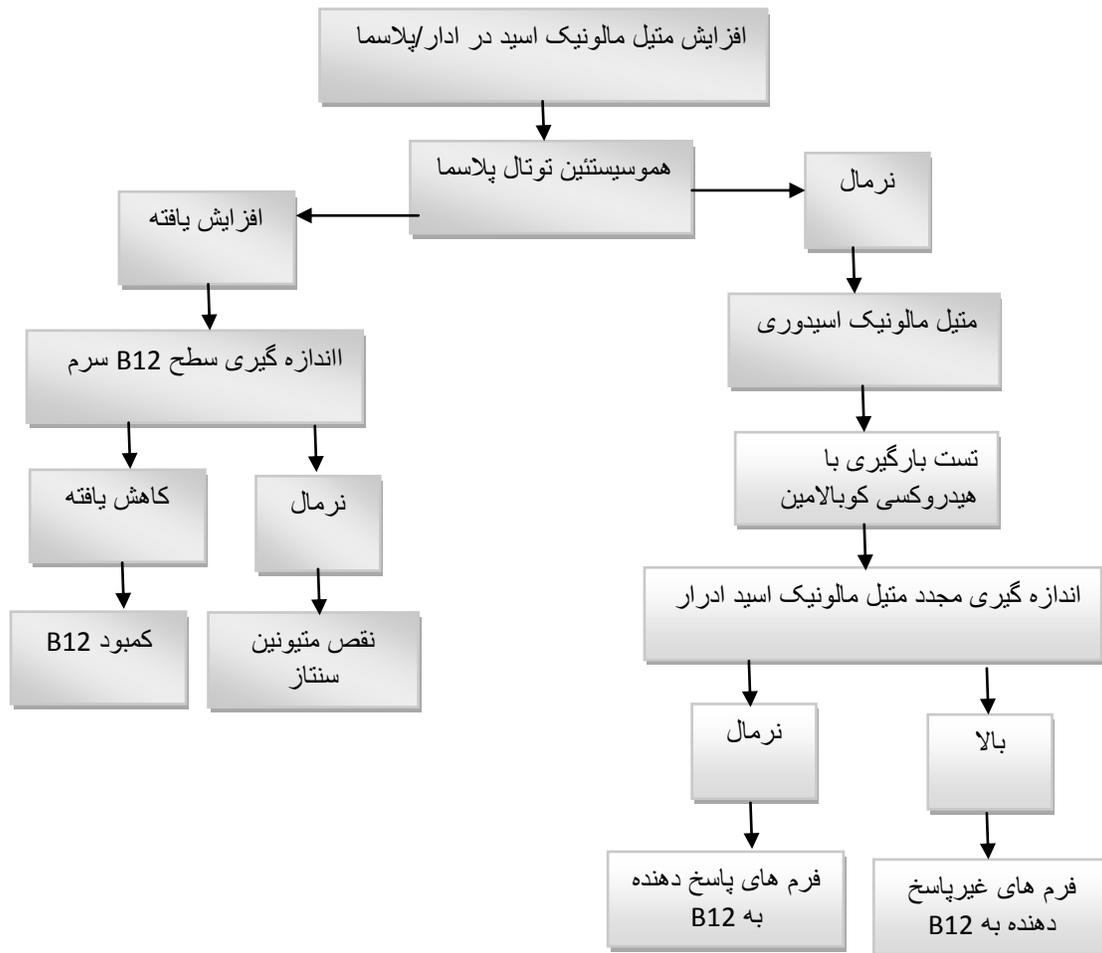
اختلال	ایزووالریک اسید سرم	ایزووالریل گلیسین DBS ادرار	ایزووالریل گلیسین ادرار	۳-هیدروکسی ایزووالریک اسید ادرار	۴-هیدروکسی ایزووالریک اسید ادرار	ایزووالریل گلوکوکورونید ادرار	۳-متیل-کروتونیل گلیسین
ایزووالریک اسیدی	۵۰۰۰-۶۰۰۰ (در حملات) ۵۰-۱۰۰ (در بین حملات)	۱/۳-۸۰	تا ۴۹۸۰	تا ۲۰۰۰	۲۰-۳۰۰	قابل شناسایی	-
کمبود ۳-متیل کروتونیل کوآ کربوکسیلاز	-	-	-	۹۶-۸۸۵۰	-	-	۴۰-۴۰۴۲

جدول ۳-۸-۳-ارگانیک اسیدهای ادرار در ارگانیک اسیدمی ها (بر حسب mmol/mol creatinine)(۶)

اختلال	۳-هیدروکسی-ایزووالریک اسید ادرار	۳-متیل-کروتونیل گلیسین ادرار	۳-متیل گلویتاکونیک اسید ادرار	۳-متیل گلویتاریک اسید ادرار	۳-هیدروکسی-۳-متیل گلویتاریک اسید ادرار
MGA1	۴۷-۳۸۴۰	-	۱۶۸-۲۹۰۰	۴/۵-۹	-
سندرم بارت	-	-	۱۸-۶۰۰	۱۰-۸۵	-
سندرم MEGDEL	-	-	۱۶-۱۹۶	نرمال-بالا	-
انسفالوکاردیومیوپاتی میتوکندریال نوزادی	-	-	۱۲-۳۶۱	نرمال-بالا	-
سندرم کاستف	-	-	۹-۱۸۷	-	-
MGA4	-	-	۲۳-۱۷۹۳	۵-۲۱۵	-
کمبود HMG کوآ لیاز	۶۰-۹۶۰۰	۰-۴۰۰	۱۴۰-۲۴۲۰۰	۱۴-۳۰۰۰	۲۰۰-۱۱۰۰۰

MGA1: methylglutaconic aciduria type1; HMG: hydroxyl methyl glutaryl

الگوریتم ۳-۴- برخورد تشخیص با سطح متیل مالونیک اسید در ادرار/سرم



درمان ارگانیک اسیدمی ها

درمان ارگانیک اسیدمی ها شامل دو مرحله اورژانس و مزمن است.

درمان اورژانس

- ۱- هیدراتاسیون اولیه با سرم نرمال سالین (۱۰ تا ۲۰ سی سی / کیلوگرم) انجام شود چون این بیماران به علت استفراغ و عدم تحمل خوراکی دهیدراته هستند. دفع ادراری پروپیونیک اسید (PPA) ناچیز است در حالیکه کلیه ها قادرند مقدار بیشتری متیل مالونیک اسید (۴-۶ میلی مول در روز) را ترشح کنند. بنابراین در متیل مالونیک اسیدمی (MMA) هیدراتاسیون نقش مهمی در درمان اورژانس بیماران دارد.
- ۲- قند خون با گلوکومتر چک شود و در صورت قند کمتر از ۵۰ سرم قندی ۱۰ درصد طبق پروتوکل درمان هیپوگلیسمی، قند تجویز شود.

۳-همزمان با شروع درمان سطح سرمی سدیم، پتاسیم، اوره، کراتینین، آمونیاک، کلسیم، فسفر، لاکتات، شمارش سلولهای خون، ESR، CRP، آمیلاز، لیپاز، گازهای خون، آنزیمهای کبدی PT، PTT، کشت خون، آنالیز ادرار و کشت ادرار، اسید اوریک چک شود.

۴-مصرف پروتئین (حداکثر به مدت ۴۸ ساعت) متوقف شود.

۵-پس از هیدراتاسیون اولیه سرم دکستروز ۱۰٪ یک و نیم برابر نگهدارنده در طی ۲۴ ساعت انفوزیون شود(با توجه به حجم بالای مایع دریافتی باید مراقب ادم مغز باشید). الکترولیتهای سرم بر اساس عملکرد کلیه و الکترولیتهای سرم تنظیم شود. در صورت قندهای بالا انسولین با دوز ۰/۵-۰/۱ واحد/کیلوگرم/ساعت انفوزیون شود ولی درصد قند سرم کاهش داده نشود (یک وضعیت آنابولیک برای بیمار فراهم شود)(۲۳).

۶-اسیدوز متابولیک باید اصلاح شود (جدول ۳-۹)

جدول ۳-۹- نحوه اصلاح اسیدوز در ارگانیک اسیدی ها(۲۴)

Serum HCO ₃ (mEq/l)	IVNaHCO ₃ (mEq/l)	IV NaCl (mEq/l)
< 19, ≥ 16	25	125
< 16, ≥ 13	50	100
< 13, ≥ 10	100	50
<10	150	0

intra venous :IV

۷-در صورت هیپرآمونمی درمان انجام شود.

۸-به منظور ایجاد یک وضعیت آنابولیک علاوه بر قند در صورتی که بیمار پس از ۲۴ ساعت قادر به خوردن نباشد تزریق وریدی اسیدهای آمینه ضروری (آمینوپیژن) ۰/۲۵ گرم/کیلوگرم/روز و اینترالیپید ۱ تا ۲ گرم/ کیلوگرم/روز بر اساس شرایط بیمار توصیه می شود.

توجه: تغذیه گوارشی باید هر چه زودتر شروع شود که در اوایل بهتر است فاقد پروتئین باشد (بطور مثال فرمولای مخصوص بیماران PPA و MMA). در شرایطی که بیمار قادر به بلع مواد غذایی نیست باید تغذیه با لوله دهانی-معدی شروع شود.

۹-در بیماران با پروپیونیک اسیدی تجویز بیوتین (کوفاکتور آنزیم پروپیونیل کوآ کربوکسیلاز) ۱۰ میلی گرم روزانه به صورت خوراکی یا از طریق لوله دهانی-معدی ضروری است.

- ۱۰- در بیماران با متیل مالونیک اسیدمی ویتامین B12 (کوفاکتور آنزیم متیل مالونیل کوآ موتاز) روزانه یک میلی گرم به صورت داخل عضلانی (در صورتی که PT و PTT طبیعی باشد) تزریق شود.
- ۱۱- ال-کارنیتین به صورت خوراکی ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز و یا تزریق داخل وریدی ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز (در حال حاضر در فارماکوپه ایران موجود نیست) منجر به بهبود اکسیداسیون اسیدهای چرب و بهبود اسیدوز متابولیک می شود از طرف دیگر در این بیماران کمبود ثانویه کارنیتین شایع است.
- ۱۲- در هر دو دسته بیماران PPA و MMA جهت کاهش تولید پروپیونیک اسید توسط باکتریهای روده باید مترونیدازول (۱۰ تا ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز در ۳ دوز و یک دوره ۵ روزه) یا نئوماکسین خوراکی (در فارماکوپه ایران موجود نیست) شروع شود.
- ۱۳- در صورت یبوست، پودر پیدرولاکس با دوز یک گرم/کیلوگرم/روز در دو دوز منقسم یا شربت لاکتولوز یک سی سی/کیلوگرم/روز در دو دوز منقسم توصیه می شود.
- ۱۴- کمبود گلوکوتائون و اکسوپروولینوری در بیماران با متیل مالونیک اسید گزارش شده است، بنابراین دوزهای بالای اسکوربیک اسید (ویتامین C) ۱۲۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز در کاهش اسیدوز لاکتیک و اکسوپروولینوری مؤثر است.
- ۱۵- ممکن است عدم جبران متابولیک در بیماران با PPA و MMA با اسیدوز لاکتیک شدید ناشی از کمبود تیامین عارضه دار شود که باید این ویتامین در فاز حاد جایگزین شود.
- ۱۶- در بیماران با ایزووالریک اسیدمی درمان با گلیسین با دوز ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز در دوزهای منقسم در فاز حاد منجر به افزایش تولید ایزووالریل گلیسین و دفع آن از راه ادرار می شود و سطح ایزووالریک اسید سرم کاهش چشمگیری پیدا می کند.
- توجه:** داروهایی مانند: استروئیدها، سدیم والپروات، داروهای نفروتوکسیک (در MMA)، داروهایی که فاصله QT را طولانی می کنند (در PPA) با احتیاط تجویز شود.
- ۱۷- با توجه به اینکه تب باعث ایجاد وضعیت کاتابولیک می شود بنابراین در صورت درجه حرارت بیش از ۳۸ درجه سانتیگراد، درمان ضد تب (ترجیحاً ایبوپروفن) شروع شود.
- ۱۸- در صورت استفراغ تجویز اندانسترون با دوز ۰/۱۵ میلی گرم/کیلوگرم هر ۸ ساعت توصیه می شود.
- ۱۹- درمان با آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف در بیماران بدحال ضروری است (۱۲).

مدیریت ارگانیک اسیدمی در طی حملات حاد بیماری در منزل (Sick day management)

در دوران بیماری دریافت مواد غذایی توسط بیماران به دلیل بی اشتها، تهوع و استفراغ کاهش می یابد و از طرف دیگر میزان مصرف انرژی در حال استراحت ۳۰-۴۰٪ افزایش می یابد بنابراین تغذیه مناسب برای پیشگیری از جبران حاد متابولیک ضروری است. حداقل مقدار انرژی مورد نیاز برای پیشگیری از وضعیت کاتابولیک در بین افراد و بر اساس شدت بیماری متفاوت است. در روز اول بیماری مصرف پروتئینها و اسیدهای آمینه طبیعی قطع شود و فرمولاهای مخصوص این بیماران (فاقد اسیدهای آمینه شاخه دار و متیونین) با حجم ۱/۲ تا ۱/۵ برابر دوز معمول روزانه تنظیم شود و کالری روزانه از کربوهیدراتها و چربی تأمین شود (در بیماران با هیپرآمونمی مصرف فرمولاهای رژیمی در روز اول ممنوع است). در روز دوم همان حجم مایع ادامه یابد ولی در صورت بهبود در شرایط بیمار می توان پروتئینهای طبیعی (نصف دوز معمول) را به رژیم بیمار اضافه کرد. بعد از ۴۸ ساعت در هر شرایطی باید پروتئینهای طبیعی با مقدار معمول قبل از بیماری به رژیم افزوده شود. در دوران حملات حاد، دهیدراتاسیون در ارگانیک اسیدمی ها به خصوص متیل مالونیک اسیدوری شایع است بنابراین بیمار باید کاملاً هیدراته باشد و حداقل هر دو ساعت مایعات و شیر دریافت کند. در صورتی که بیمار قادر به خوردن نباشد باید به والدین آموزش داده شود که لوله نازوگاستریک برای کودک گذاشته شود و دهیدراتاسیون و تغذیه را ادامه دهند (۲۳).

مدیریت بیماران مبتلا به ارگانیک اسیدمی در جراحی ها

بیماران MMA, PPA حتی با کنترل متابولیک مناسب در طی جراحی ها به علت استرس، ناشتایی یا هر دو دچار عدم جبران متابولیک می شوند. دستورات توصیه شده: دو روز قبل از جراحی های انتخابی بیمار از نظر سلامتی بررسی شود و آخرین بررسی های متابولیک کمتر از ۳ ماه قبل از جراحی انجام شده باشد. در موارد جراحی های اورژانس الکترولیتها، گازهای خون و آمونیاک به طور اورژانس چک شود. در صورتی که دریافت خوراکی متوقف شد، باید سرم دکستروز ۱۰ درصد همراه با الکترولیتها با سرعت: ۸ تا ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم/دقیقه در نوزادان و شیرخواران، ۶ تا ۷ میلیگرم/کیلوگرم/دقیقه در کودکان، ۵ تا ۶ میلی گرم/کیلوگرم/دقیقه در نوجوانان انفوزیون شود. در متیل مالونیک اسیدمی پاسخ دهنده به B12، هیدروکسی کوبالامین تزریقی یک میلی گرم روز قبل و روز جراحی تجویز شود. ال-کارنیتین تزریقی ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز جایگزین ال-کارنیتین خوراکی شود (۲۳).

مدیریت پس از جراحی:

در صورت مناسب بودن شرایط بیمار و عدم استفراغ زودتر تغذیه از راه دهان یا از طریق لوله نازوگاستریک شروع شود و با توجه به تحمل خوراکی حجم سرم کاهش یابد و داروهای تزریقی به خوراکی تبدیل شوند. اگر به هر

دلیلی شرایط بیمار برای تغذیه دهانی وجود نداشت جهت پیشگیری از وضعیت کاتابولیک اسید آمینه تزریقی نیم گرم/کیلوگرم/روز و اینترالیپید یک گرم/کیلوگرم/روز شروع شود ولی به محض اینکه بیمار قادر به دریافت از طریق دهان شد، آسید آمینه و اینترالیپید قطع شود (۲۳).

درمان مزمن:

۱- رژیم کم پروتئین شامل ترکیبی از فرمولای عادی یا شیر مادر همراه فرمولای مخصوص این بیماران (جدول ۱۳-۶) توصیه شده است. فواید شیر مادر برای بیماران MMA/PPA عبارتند از: محتوای کمتر پروتئین، حمایت بر علیه عفونتها و کاهش تولید پروپیونات توسط روده. در بیمارانی که به علت هیپوتونی یا حملات شدید قادر به خوردن نیستند باید تغذیه از طریق لوله بینی-معدده انجام شود و اگر مدت طولانی این لوله نیاز باشد باید گاستروستومی مد نظر باشد. ۵۵٪ از بیماران MMA مشکلات تغذیه (بی اشتها، دیسفاژی، افزایش فعالیت رفلکس gag) دارند. در بیماران با MMA و ترکیب MMA و مالونیک اسیدمی، رژیم غذایی با محتوای کربوهیدرات بالا، تری گلیسیرید های زنجیره بلند محدود (۳۰٪ تا ۵۰٪)، مکمل تری گلیسیرید زنجیره متوسط (MCT) (۵۰٪ تا ۷۰٪) توصیه شده است. درمان مزمن MMA/PA، اختلالات متابولیسم لوسین و ایزوالریک اسیدمی به ترتیب در جداول ۳-۹، ۱۰، ۱۱ ذکر شده است (۶،۷).

جدول ۳-۹- فرمولاهای مدیکال برای درمان MMA/PA (۶)

Infant/toddler	Older-complete	No fat	Different forms
Propimex-1 ^{®a}	Propimex-2 ^{®a}	Maxamaid/Maxamum [®] X-MTVI ^b	Vitaflo Coolers ^d
MMA/PA Anamix [®] Early Years ^b	OA-2 ^c	MMA/PA Express and Gel ^d	Camino Pro MSUD ^{®c}
OA-1 ^c		Milupa OS-2 ^{®b}	

جدول ۳-۱۰- درمان استاندارد مزمن رژیم غذایی در بیماران مبتلا به MMA/PA (۶)

نیاز انرژی (kcal/kg/day)	نیاز پروتئین توتال (g/kg/day)	پروتئین طبیعی (g/kg/day)	دریافت والین (mg/kg/day)	دریافت ترئونین (mg/kg/day)	دریافت متیونین (mg/kg/day)	دریافت لوسین (mg/kg/day)	سن
۱۲۵-۱۴۵	۲/۷-۳/۵	۱/۲-۱/۸	۶۰-۱۰۵	۵۰-۱۲۵	۲۰-۵۰	۶۰-۱۱۰	نوزادان
۱۱۵-۱۴۰	۲/۵-۳/۲	۰/۸-۱/۵	۴۰-۸۰	۲۰-۷۵	۱۵-۴۰	۴۰-۹۰	شیرخوار
۹۰۰-۱۸۰۰	۱/۸-۲/۶	۰/۷-۱/۲	۵۵۰-۸۳۰	۴۱۵-۶۰۰	۲۷۵-۳۹۰	۴۸۵-۷۳۵	کودکان جوانتر
۱۵۰۰-۳۲۰۰	۱/۴-۱/۷	۰/۵-۰/۸	۷۲۰-۲۰۰۰	۵۴۰-۱۴۵۵	۳۶۰-۹۵۰	۶۳۰-۱۴۷۰	کودکان با سن بالاتر و بالغین

در تمام موارد مقدار مایعی که به فرمولا اضافه می شود باید غلظت ۲۵-۲۰ کیلوکالری در انس را ایجاد کند.

جدول ۳-۱۱-درمان استاندارد مزمن رژیم غذایی در بیمارانی که اختلال در متابولیسم والین و لوسین دارند(۶،۷)

نیاز انرژی (kcal/kg/day)	نیاز پروتئین توتال (g/kg/day)	پروتئین طبیعی (g/kg/day)	دریافت والین (mg/kg/day)	دریافت لوسین (mg/kg/day)	سن
۹۵-۱۴۵	۲/۸-۳/۵	۱/۵-۲/۵	۶۵-۱۱۰	۹۰-۱۵۰	نوزادان
۸۰-۱۳۵	۲/۵-۳/۲	۱/۲-۲	۴۰-۹۰	۵۰-۱۱۵	شیرخوار
۶۰-۱۳۰	۱/۸-۲/۶	۰/۸-۱/۵	۶۰۰-۱۱۰۰	۶۳۰-۱۲۵۰	کودکان جوانتر
۳۵-۷۰	۱/۴-۱/۸	۰/۵-۱/۴	۹۰۰-۲۰۱۵	۹۶۵-۱۹۰۰	کودکان با سن بالاتر و بالغین

جدول ۳-۱۲-درمان استاندارد مزمن رژیم غذایی در بیماران مبتلا به ایزووالریک اسیدمی (۷)

نیاز انرژی (kcal/kg/day)	نیاز پروتئین توتال (g/kg/day)	دریافت لوسین (mg/kg/day)	سن
۹۵-۱۴۵	۲/۵-۳/۵	۶۵-۱۵۰	نوزادان
۸۰-۱۳۵	۲/۵-۳/۲	۵۰-۱۴۰	شیرخوار
۶۰-۱۳۰	۱/۸-۲/۶	۶۳۰-۱۲۵۰	کودکان جوانتر
۳۵-۷۰	۱/۴-۱/۸	۹۶۵-۱۹۰۰	کودکان با سن بالاتر و بالغین

۲- کارنیتین (۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز) منجر به احیاء کوآ، افزایش حذف گروه پروپیونیل و تبدیل

استرهای سمی کوآ به استرهای کمتر توکسیک کارنیتین و دفع آنها از ادرار می شود. در بیماران PPA

کارنیتین در کاهش آمونیاک سرم مؤثر است. دوز آن بر اساس سطح سرمی کارنیتین آزاد تنظیم می شود.

۳- مترونیدازول (۱۰ تا ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز) ده روز متوالی در ماه جهت کاهش تولید پروپیونات

توسط روده، ضروری است.

۴- محتوای کلسیم، ویتامین D، ویتامینها و مینرال در رژیم متابولیک این بیماران بسیار پایین است،

بنابراین جایگزینی آنها ضروری است.

۵- در بیماران MMA درمان با هیدروکسی کوبالامین ارجح تر از سیانوکوبالامین است ولی در مواردی که

این فرم در دسترس نباشد می توان از سیانوکوبالامین استفاده کرد. همه نقایص Cbi اما نه همه بیماران

با نقص سنتز آدنوزیل کولالامین (cbIA, cbIB) به درمان هیدرکسی کوبالامین پاسخ می دهند.

بیماران در گروه MUT⁻ به خصوص MUT⁻ به درمان B12 پاسخ خواهند داد. بیماران با MUT⁰ نیز به درمان تزریق B12 پاسخ می دهند ولی پاسخ واقعی به ندرت رخ می دهد.

نکته: برای بررسی پاسخ یا عدم پاسخ بیماران مبتلا به MMA به ویتامین B12:

- بیمار باید از نظر بالینی حداقل برای یک ماه در وضعیت پایدار باشد. مصرف پروتئین و انرژی باید مشخص باشد.

- اگر بیمار قبلاً کوبالامین دریافت کرده است باید حداقل برای یک ماه قبل از تست قطع شود. اگر بیمار به دلیل قطع کوبالامین بدحال شد، مجدد ویتامین B12 شروع شود و تست به تأخیر انداخته شود. در صورتی که دفع MMA بیشتر از ۱۰۰۰۰ میلی مول/مول کراتینین باشد و افرادی که از نظر بالینی ناپایدار هستند به ندرت به درمان ویتامین B12 پاسخ می دهند.

- قبل از شروع کوبالامین حداقل سه نمونه ادرار در روزهای مختلف جمع آوری شود.

- یک میلی گرم هیدروکسی کوبالامین به صورت داخل عضلانی در سه روز متوالی تزریق شود.

- بعد از تزریق کوبالامین، نمونه ادرار به صورت یک روز در میان برای ۱۰ روز جمع آوری شود. کاهش سطح MMA ادرار بیش از ۵۰٪ به عنوان پاسخ دهنده به درمان در نظر گرفته می شود.

۶- در بیماران با PA، درمان با سیتریک اسید با دوز ۸۰ تا ۱۲۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز منجر به بهبود عملکرد چرخه TCA می شود و در طول حملات لاکتیک اسیدوز کمک کننده است.

۷- درمان حملات پانکراتیت شامل: مدیریت درد، هیدراتاسیون، تغذیه انترال (ژژونال) و مکمل کارنیتین هستند.

۸- درمان با آنتی اکسیدانهایی مانند ویتامین E و کوآنزیم Q10 در پیشگیری یا بهبود علائم افتالمولوژیک توصیه شده است.

۹- در موارد میکروآلبومینوری و پروتئینوری در ارتباط با هیپرتانسیون مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین و مهارکننده ای ACE توصیه می شود. درمان با کوآنزیم Q و گلوکاتینون، محدودیت‌های غذایی پیش سازهای متیل مالونیک اسید جهت کاهش سرعت پیشرفت نارسایی کلیه کمک کننده هستند.

۱۰- اثرات درمان با (G-CSF) granulocyte stimulating factor یا ایمونوگلوبولین داخل وریدی برای کنترل عفونت شناخته شده نیست بنابراین اندیکاسیونهای درمان با این داروها مشخص نیست.

۱۱- پیوند کبد: پیوند منجر به بهبود علائم بیماران، کاهش اپیزودهای عدم جبران متابولیک و بهبود کاردیومیوپاتی می شود ولی اثر آن بر روی عملکرد مغز ناشناخته است چرا که پس از پیوند درگیری نورولوژیک ادامه دارد. بنابراین تصمیم برای پیوند کبد باید بر اساس بالانس بین بهبود کیفیت زندگی و مرگ و میر پس از پیوند باشد.

۱۲- پیوند کبد/کلیه: در بیماران MMA در مرحله انتهایی نارسایی کلیه پیوند کبد/کلیه باعث کنترل متابولیک، کاهش دفع ادراری MMA و بهبود نسبی در عملکرد آنزیم MCM می شود.

۱۳- در ایزوواریک اسیدمی در درمان مزمن بیماران گلیسین با دوز 150-250 mg/kg/day در سه دوز منقسم توصیه شده است (۷،۶،۵،۲۳).

نکته: هدف از درمان تغذیه در بیماران با ایزوواریک اسیدمی حفظ سطح لوسین در محدوده ۵۰ تا ۱۸۰ میکرومول در لیتر و سطح گلیسین ۲۰۰-۴۰۰ میکرومول در لیتر است. در MMA/PA هدف از درمان حفظ سطح ایزولوسین/والین/متیونین/ترئونین، آمونیاک و گازهای خون در محدوده طبیعی است.

مانیتورینگ بیماران مبتلا به MMA, PA

در سال اول زندگی، بیماران باید حداقل هر سه ماه ویزیت شوند. در سنین بالاتر ممکن است ویزیت ها هر ۴ تا ۶ ماه یا بر اساس شرایط بیمار باشد.

۱- مانیتورینگ متابولیک

- اندازه گیری آمونیاک و گازهای خون و لاکتات در هر ویزیت درخواست شود. هدف از درمان حفظ این مارکرها در محدوده نرمال است. سطح آمونیاک کمتر از حداکثر محدوده طبیعی نگه داشته شود.
- پروفایل کمی آسیدل کارنیتین پلاسما (۳ تا ۴ ساعت ناشتایی) هر ۳ تا ۶ ماه یکبار اندازه گیری شود. اگر اسیدهای آمینه پلاسما طبیعی نباشند، نشاندهنده کمبود یک یا چند اسید آمینه ضروری است.
- متیل مالونیک اسید ادرار و پلاسما هر ۳ تا ۶ ماه یکبار اندازه گیری شود. انتظار می رود که سطح متیل مالونیک اسید بطور کلی بالا باشد اما حفظ سطح آن در یک بیمار ممکن است با کنترل متابولیک مرتبط باشد.
- کارنیتین آزاد پلاسما (یا قطره خشک خون) هر ۶ تا ۱۲ ماه یکبار اندازه گیری شود.

۲- مانیتورینگ رژیم و وضعیت تغذیه

- بررسی رژیم بیمار در هر ویزیت.
- بررسی اندکس های رشد (قد، وزن، دورسر، BMI) در هر ویزیت.
- معاینه بالینی (پوست، مو) در هر ویزیت.
- اندازه گیری سطح آلبومین و پره آلبومین پلاسما هر ۶ ماه.

- بررسی سلامت استخوان (اندازه گیری کلسیم، فسفر، آلکان فسفاتاز، منیزیم، PTH، 25(OH)D، ویتامین B12، سلنیوم، فریتین، فولیک اسید، روی) بطور سالیانه (۶،۷،۲۳).

۳-مانیتورینگ عوارض طولانی مدت

- معاینه نورولوژیک و بررسی تکامل در هر ویزیت.
- اندازه گیری شمارش گلبولهای سفید برای غربالگری سیتوپنی سالی یکبار یا بر اساس شرایط بیمار.
- نفرت توبولواینتراستیشیال مزمن و اسیدوز توبولار، دو عارضه شایع درگیری کلیه هستند. عوارض کلیوی در زمینه اختلال عملکرد میتوکندریال توبولهای پروگزیمال و افزایش متیل مالونیک اسید سرم ایجاد می شوند. بررسی عملکرد کلیه (عملکرد گلمرولار و توبولار)*، کراتینین، اوره، الکترولیت ها، سیستاتین C و اسید اوریک سرم، الکترولیت ها و پروتئین ادرار، **GFR): * هر ۶ ماه، ** هر سال، بیوشیمی و ادرار هر ۶ ماه توصیه شده است.
- نکته: شروع بررسی های عملکرد کلیه در سن ۶ سالگی و یا در هر زمانی که مارکهای عملکرد کلیه مختل باشند، توصیه می شود. مانیتورینگ عملکرد کلیه در MMA هر ۶ ماه انجام شود ولی در بیماران با PPA، مانیتورینگ سالیانه کافی است و اندازه گیری GFR تنها زمانی که سایر مارکهای عملکرد کلیه مختل شود، اندیکاسیون دارد. اندازه گیری منظم سرعت فیلتراسیون گلمرولی و متیل مالونیک اسید ادرار و سرم، پارامترهای قابل اعتماد برای پیگیری عملکرد کلیه هستند. با پیشرفت نارسایی کلیه متیل مالونیک اسید ادرار مطمئن تر از متیل مالونیک اسید سرم است. کراتینین سرم کمتر کمک کننده است چون به علت کاهش حجم عضله و محدودیت دریافت پروتئین به طور کاذب پایین است. سطح سیستاتین C سرم رابطه مستقیم با عملکرد و اندازه کلیه دارد.
- در بیماران با MMA ایزوله باید اسکن DEXA جهت بررسی دانسیته استخوان بعد از سن ۴ سالگی انجام شود چون این بیماران در معرض خطر استئوپنی و استئوپروز هستند. اگر BMD غیرطبیعی باشد باید سالیانه تکرار شود. اگر اسکن DEXA در شروع طبیعی باشد، تکرار آن هر ۳ سال کافی است.
- در MMA/PPA ممکن است حملات حاد راجعه و مزمن پانکراتیت بدون ارتباط با کنترل متابولیک یا حملات عدم جبران متابولیک ایجاد شود. مکانیسم دقیق آسیب پانکراس ناشناخته است ولی شاید کتواسیدوز نقش داشته باشد. در پانکراتیت افزایش گلوکز سرم، آمیلاز و لیپاز (در ابتدا ممکن است طبیعی باشد)، کاهش کلسیم سرم و کتواسیدوز گزارش شده است. بنابراین بررسی عملکرد پانکراس (آمیلاز، لیپاز) هر ۶ ماه یا در موارد شک به پانکراتیت توصیه شده است.

نکته: در حضور نارسایی کلیه سطح آمیلاز و لیپاز بدون ارتباط با پانکراتیت افزایش یافته است.

- درگیری قلب در MMA/PPA به دو شکل کاردیومیوپاتی و QTc طولانی است که شیوع آنها با افزایش سن بیشتر می شود، بنابراین بررسی عملکرد قلب (اکوکاردیوگرافی، الکتروکاردیوگرافی) در زمان تشخیص و سپس سالیانه (شروع از ۶ سالگی) توصیه شده است.
- بررسی ضریب هوشی در سنین تعریف شده انجام شود.
- بررسی چشم بعد از ۶ سالگی بطور سالیانه صورت گیرد.
- با توجه به اینکه تشنج و اختلالات نورولوژیک در این بیماران شایع هستند، بیماران باید طور دوره ای توسط نورولوژیست کودکان ارزیابی شوند. تصویربرداری مغز در بیماران فاقد علائم نورولوژیک ضروری نیست ولی در حضور علائم عصبی MRI مغز توصیه شده که یافته ها (درگیری قرینه بازال گانگلیا) در هر دو بیماران MMA, PPA مشابه است.
- ارزیابی وضعیت شنوایی (VEP, BAER و ادیومتری) بطور دوره ای توصیه شده است.
- بررسی وضعیت دهان و دندان بطور منظم صورت گیرد و ویزیت دندانپزشکی هر ۶ ماه.
- برای ارزیابی کوتاهی قد باید بیمار به اندوکرینولوژیست ارجاع شود. تجویز هورمون رشد در موارد کمبود آن صورت می گیرد اما باید پارامترهای بیوشیمیایی بطور منظم مانیتورینگ شوند چون خطر کاتابولیسم افزایش می یابد.

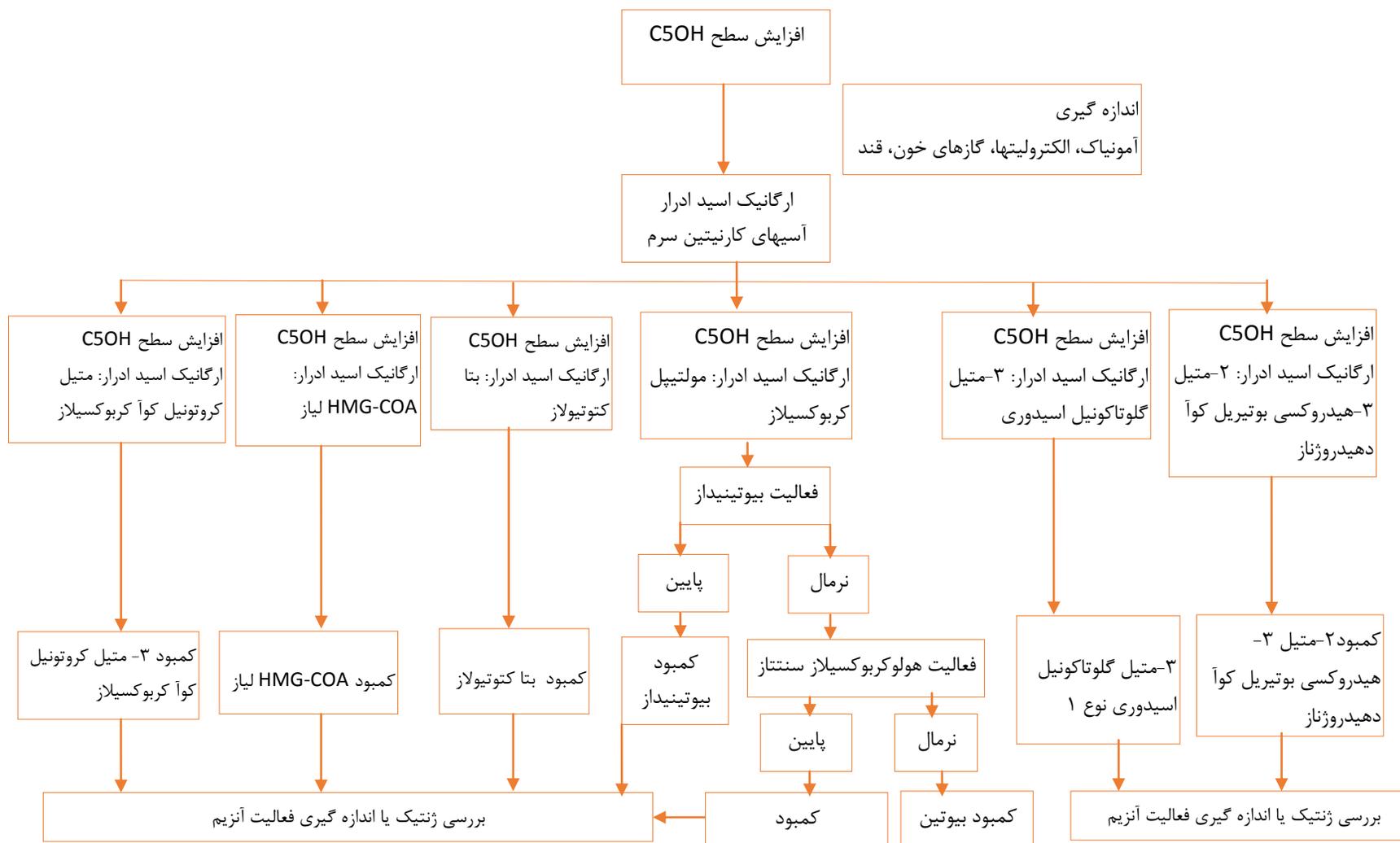
نکته: تجویز روتین واکسیناسیون توصیه می شود. بیماران از نظر تب بعد از واکسن باید تحت نظر باشند و تب با داروهای ضد تب کنترل شود. در موارد بیماری شدید یا اختلالات کنترل متابولیک، بیمار بهتر است در بیمارستان بستری شود. واکسن بر علیه آنفلوآنزا نیز توصیه شده است.

پیش آگهی

متیل مالونیک اسیدمی و پروپیونیک اسیدمی

علیرغم کنترل متابولیک مناسب در هر دو بیماران MMA و PPA، ناتوانی ذهنی و اختلالات شناختی شایع است. فاکتورهای خطری که ارتباط بیشتری با ناتوانایی ذهنی دارند عبارتند از: شروع زودرس بیماری، وجود هیپرآمونمی در بدو تشخیص، سابقه تشنج، عدم پاسخ به B12 (در بیماران MMA). حدود ۱۵٪ از بیماران MMA پاسخ دهنده به B12 هستند که بیماری خفیف دارند و پیش آگهی طولانی مدت خوبی دارند. از میان تمام بیماران MMA، بیماران MUT⁰ بدترین و Cb1A پاسخ دهنده به B12 و MUT⁻، بهترین پیش آگهی را دارند.

الگوریتم ۳-۵- بر خورد با سطح C5OH بالا در غربالگری نوزادی (۱)



مدیریت نوزاد با سطح C5OH بالا در برنامه غربالگری

- با والدین تماس گرفته شود و نتیجه غربالگری نوزادی اطلاع داده شود و وضعیت بالینی (تغذیه ضعیف، استفراغ، لتارژی) نوزاد بررسی شود.
- با متخصص متابولیک مشاوره شود.
- نوزاد از نظر هیپوگلیسمی، کتونوری، اسیدوز متابولیک ارزیابی شود. اگر نوزاد بیمار است یا هر یک از این پارامترها غیرطبیعی هستند باید درمان اورژانس توسط متخصص متابولیک انجام شود و نوزاد سریعاً به یک مرکز فوق تخصصی ارجاع داده شود.
- تستهای تأیید کننده/تشخیصی توسط متخصص متابولیک شروع شود.
- نشانه ها و علائم و درمان اورژانس اسیدوز متابولیک به خانواده آموزش داده شود.
- نتایج غربالگری گزارش شوند(۱).

متیل کروتونیل گلیسینوری

آنزیم ۳-متیل کروتونیل کوآ کربوکسیلاز (3-MCC) با کوفاکتور بیوتین، ۳-متیل کروتونیل کوآ را به ۳-متیل گلوٹاکونیل کوآ متابولیزه می کند. نقص ژن MCC کد کننده آنزیم فوق به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد.

علائم بالینی: کاردیومیوپاتی، انسفالوپاتی، تأخیر تکامل، هیپو و هیپرتونی، سکتة های متابولیک، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، بوی تند ادرار.

علائم آزمایشگاهی: افزایش ترشح ادراری ۳-هیدروکسی ایزووآلریک اسید و ۳-متیل کروتونیل گلیسین (در بررسی ارگانیک اسیدهای ادرار)، کارنیتین استریفیه سرم طبیعی تا بالا، کارنیتین آزاد طبیعی تا پایین و C5-OH-carnitine سرم بالا (در آنالیز پروفایل آسیل کارنیتین)، قند طبیعی تا بالا، اسید اوریک طبیعی تا بالا.

علائم رادیولوژیک: تغییرات ماده سفید و آتروفی مغز در MRI (۵،۶)

غربالگری نوزادی: افزایش سطح C5OH در نمونه DBS (الگوریتم ۳-۵)(۱).

درمان: در بیماران بدون علامت درمان نیازی نیست ولی در شرایط حملات حاد، گلیسین (175mg/kg/day) و کارنیتین (100mg/kg/day) با متابولیت های سمی باند شده و از راه ادرار دفع می شوند، بنابراین در کنترل علائم بیماران کمک کننده هستند(۵).

بیماری ۳-متیل گلوتاکونیک اسیدوری

شش اختلال ارثی با افزایش ترشح ادراری ۳-متیل گلوتاکونیک اسید شناخته شده است.

۳-متیل گلوتاکونیک اسیدوری نوع ۱

علت بیماری نقص در آنزیم ۳-متیل گلوتاکونیل کوآ هیدراتاز (ژن *AUH*) که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد. این آنزیم ۳-متیل گلوتاکونیک کوآ را به ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلوتاریل کوآ متابولیزه می کند. **علائم بالینی:** دو فرم اصلی بیماری: ۱- **کودکی** با تظاهرات: تأخیر تکامل یا پسرفت تکامل، حرکات کره و آنتوز، آتروفی اپتیک، متابولیک اسیدوز (گاهی در فاز کاتابولیک) و گاهی بزرگی کبد و اختلال عملکرد کبد ۲- **بزرگسالی:** شروع علائم بالینی در دهه ۲ و ۳ زندگی به صورت لکوانسفالوپاتی پیشرونده (آتروفی اپتیک، دیس آرتری، آتاکسی، اسپاستیسیته و دمانس) است (۶).

علائم آزمایشگاهی: دفع ادراری مقدار زیادی ۳-متیل گلوتاکونیک اسید ($500-1000\text{mmol/mol}$) *ctretinine* و دفع مقدار متوسط ۳-متیل گلوتاریک اسید و ۳-هیدروکسی ایزووالتریک اسید (در آنالیز ارگانیک اسیدهای ادرار)، کارنیتین آزاد سرم طبیعی تا پایین، کارنیتین استریفیه سرم نرمال تا بالا، **C5-OH-acylcarnitine** و **C6-unsaturated acylcarnitine** سرم بالا (۵).

علائم رادیولوژیک: درگیری ماده سفید مغز که حتی ممکن است سالها پیش از آشکار شدن علائم بالینی ایجاد شوند، آتروفی مغز، ضایعات بازال گانگلیا (۶).

تشخیص: شک به بیماری براساس علائم بالینی و آزمایشگاهی است ولی تأیید با بررسی موتاسیون ژن و فعالیت آنزیم در فیبروبلاستها و لنفوسیت‌های کشت داده شده امکان پذیر است.

غربالگری نوزادی: افزایش سطح **C5OH** در نمونه **DBS** (الگوریتم ۳-۵).

درمان: رژیم محدودیت مصرف لوسین حتی در بیماران بدون علامت نیز توصیه شده است. ال-کارنیتین در بهبودی شرایط بیمار کمک کننده است (۶).

۳-متیل گلوتاکونیک اسیدوری نوع ۲ (سندرم بارت)

نقص در آنزیم میتوکندریال **tafazzin** که توسط ژن **TAZ** کد می شود. این آنزیم کاردیولیپین نابالغ را به کاردیولیپین بالغ تبدیل می کند که کاردیولیپین بالغ یک فسفولیپید است که برای نگهداری غشاء داخلی میتوکندری ضروری است. بیماری به صورت **X-linked** به ارث می رسد.

علائم بالینی: شروع تظاهرات در سال اول زندگی و در پسرها است که علائم شامل: قیافه cherubic (صورت گرد، گونه های قرمز و جذاب کودکانه)، هیپوتونی، کاردیومیوپاتی و آریتمی های قلبی، نارسایی رشد، هیپوگلیسمی، نوتروپنی دوره ای متوسط تا شدید و زخمهای آفتی مزمن هستند. در بیمارانی که در دوران شیرخوارگی علامتدار شده اند بهبودی نسبی با افزایش سن رخ می دهد.

علائم آزمایشگاهی: در بررسی ارگانیک اسید ادرار، افزایش دفع ادراری ۳-متیل گلوتانیک اسید، ۳-متیل گلوتاریک اسید و 2-Ethylhydracrylic acid، پروفایل کاردیولیپین غیر طبیعی، کارنیتین آزاد سرم طبیعی تا پایین، نوتروپنی، هیپوگلیسمی، کاهش کلسترول سرم، اسیدوز لاکتیک (۶).

علائم رادیولوژیک: آتروفی مغز در MRI.

تشخیص: بر اساس علائم بالینی و آزمایشگاهی و سپس تأیید توسط آنالیز موتاسیون ژن TAZ و کاهش کاردیولیپین در فیبروبلاستهای پوست انجام می شود.
درمان: درمان مؤثری وجود ندارد.

۳-متیل گلوتانیک اسیدوری نوع ۳ (سندرم آتروفی اپتیک کاستف)

علت افزایش دفع ۳-متیل گلوتانیک اسید در این بیماران ناشناخته است ولی موتاسیون در ژن OPA3 شناخته شده است که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد.

علائم بالینی: درگیری چشم (آتروفی اپتیک زودرس، نیستاگموس)، درگیری عصبی (آتاکسی، کره، اختلال عملکرد شناختی، اسپاستیسیته، اختلالات حرکتی) (۱۲).

علائم آزمایشگاهی: افزایش دفع ادراری ۳-متیل گلوتاکونیک اسید و ۳-متیل گلوتاریک اسید.

علائم رادیوگرافی: آتروفی مغز در MRI.

درمان: درمان مؤثری در دسترس نیست.

۳-متیل گلوتانیک اسیدوری نوع ۴ (سندرم MEGDEL)

موتاسیون اتوزوم مغلوب در ژن SERAC1 شناخته شده است ولی عملکرد پروتئین سنتز شده توسط این ژن هنوز ناشناخته است که منجر به اختلال عملکرد میتوکندریال و کاهش تولید انرژی می شود.

علائم بالینی: اغلب بیماران درگیری نورولوژیک به صورت: دیس تونی، انسفالوپاتی، اسپاستیسیته، تأخیر تکامل، سندرم Leigh، سکتة های متابولیک، تشنج، علائم اکستراپیرامیدال، کری حسی-عصبی دارند (۴).

علائم آزمایشگاهی: گلوکز سرم طبیعی تا پایین، افزایش سطح لاکتات سرم و CSF، افزایش دفع ادراری ۳-متیل گلوتاکونیک اسید.

علائم رادیولوژیک: هیپردنس شدن دوطرفه بازال گانگلیا، آتروفی مغز و مخچه، ضایعات Leigh-like. **تشخیص:** پس از رد سایر موارد ۳-متیل گلوتاکونیک اسیدوری ها و جهت تأیید تشخیص بررسی موتاسیون ژن انجام شود.

درمان: درمان مؤثری وجود ندارد.

۳-هیدروکسی ۳-متیل گلوتاریک اسیدوری

آنزیم ۳-هیدروکسی ۳-متیل گلوتاریل کوآ لیاز در تبدیل HMG-COA به استواستات دخالت دارد و آنزیم محدود کننده سرعت در مسیر سنتز کتون بادیها است. توارث موتاسیون ژن HMGCL کد کننده آنزیم فوق به صورت اتوزوم مغلوب است (۱۲).

علائم بالینی: تظاهرات بالینی بر اساس سن شروع، به سه فرم تقسیم تقسیم می شوند: **فرم نئوناتال** (%۳۰ از کل بیماران را شامل می شود)، **فرم شیرخوارگی**؛ (%۶۰ از بیماران در سنین ۱۱-۳ ماهگی علامتدار می شوند)، **فرم کودکی**. حملات هیپوگلیسمی شدید، استفراغ، پانکراتیت، بزرگی کبد، اختلال عملکرد کبد، کاردیومیوپاتی، حملات سکتة متابولیک، انسفالوپاتی، تشنج، هیپوتونی و حملات Reye-like از علائم بالینی شایع هستند. تکامل اغلب طبیعی است (۶).

علائم آزمایشگاهی: در بررسی ارگانیک اسید ادرار: افزایش ترشح مقدار زیادی ۳-هیدروکسی ۳-متیل گلوتاریک اسید، ۳-هیدروکسی ایزووالریک اسید، ۳-متیل گلوتاکونیک اسید، ۳-متیل گلوتاریک اسید و ادیپیک اسید، گلوتاریک اسید ادرار طبیعی یا بالا، افزایش C5-OH-acylcarnitine و C6:1 acylcarnitine. **علائم رادیولوژیک:** در MRI مغز ماده سفید مغز غیر طبیعی، ضایعات بازال گانگلیا، آتروفی مغز، ضایعات اکسیپیتال (۴). **تشخیص:** پس از شک به بیماری بر اساس علائم بالینی و آزمایشگاهی تأیید تشخیص با بررسی فعالیت آنزیم و آنالیز موتاسیون ژن امکان پذیر است.

غربالگری نوزادی: افزایش سطح C5OH در نمونه DBS (الگوریتم ۳-۵) (۱).

درمان: در اپیزودهای حاد بیماری هیدراتاسیون و اصلاح اسیدوز، هیپرآمونمی و هیپوگلیسمی ضروری است. جهت درمان طولانی مدت رژیم محدودیت پروتئین و چربی، ال-کارنیتین (50-100mg/kg/day) توصیه می شود. از ناشتایی طولانی مدت پیشگیری شود.

کمبود ۲-متیل-۳-هیدروکسی بوتیریل کوآ دهیدروژناز (MHBD)

آنزیم MHBD یا ۱۷-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز ۱۰، ۲-متیل-۳-هیدروکسی بوتیریل کوآ را به ۲-متیل استواستیل کوآ متابولیزه می کند. عملکرد آنزیم برای فعالیت میتوکندری ضروری است. موتاسیون ژن *HADH2* کد کننده این آنزیم به صورت وابسته به X به ارث می رسد.

علائم بالینی: درگیری عصبی (کره آتوز، دیس آرتری، دیس تونی، رژیدیتی، تشنج، اسپاستیسیته، اختلالات حرکتی)، کاهش شنوایی حسی-عصبی، کاهش بینایی.

علائم آزمایشگاهی: اسیدوز لاکتیک، قند طبیعی یا پایین، افزایش ۲-متیل-۳-هیدروکسی بوتیریک اسید در ادرار، ۲-متیل-۳-هیدروکسی بوتیریل کارنیتین سرم طبیعی یا بالا، افزایش تیگلیل گلیسین سرم و ادرار، سطح بالا C5OH.

علائم رادیولوژیک: ضایعات بازال گانگلیا، آتروفی فرونتوتمپورال، تغییرات ماده سفید پری ونتریکولار در MRI مغز. **غربالگری نوزادی:** افزایش سطح C5OH در نمونه DBS (الگوریتم ۳-۵). **درمان:** رژیم محدود ایزولوسین و تجویز مکمل کارنیتین (۵).

کمبود بتا-کتوتیولاز

آنزیم بتاکتوتیولاز (T2) یا ۳-اکسوتیولاز در مرحله انتهایی کاتابولیسم ایزولوسین، ۲-متیل استواستیل کوآ را به استیل کوآ و پروپیونیل کوآ متابولیزه می کند. اما این آنزیم در میتوکندری نیز حضور دارد که در مسیر متابولیسم اسیدهای چرب منجر به تولید ۲ مول استیل کوآ از یک مول استواستیل کوآ می شود. توارث موتاسیون ژن *ACAT1* کد کننده آنزیم به صورت اتوزوم مغلوب است (۱۲).

علائم بالینی: تظاهرات بیماری از فرمهای بدون علامت در بزرگسالی تا حملات اسیدوز شدید در سال اول زندگی متغیر است. این بیماران حملات کتواسیدوز متناوب غیر قابل توجیه دارند که اغلب به دنبال عفونتها رخ می دهد. در بین حملات بیمار کاملاً طبیعی است و رژیم پروتئین طبیعی را تحمل می کند. بیماران از نظر هوش طبیعی هستند. حملات بیماری ممکن است با مسمومیت سالیسیلات به علت علائم بالینی مشابه و تداخل افزایش استواستات در آزمایشگاه با روش *colorimetric* برای سالیسیلات، اشتباه شود.

علائم آزمایشگاهی: هیپرامونمی، اسیدوز متابولیک، کتوز، هیپو و هیپرگلیسمی، ارگانیک اسیدهای ادرار (افزایش ترشح ادراری ۲-متیل استواستات، ۲-متیل-۳-هیدروکسی بوتیرات، تیگلیل گلیسین و محصولات دی کربوکسیلات بوتانون)، هیپرگلیسینمی خفیف در سرم، افزایش سطح C5OH (در آنالیز آسیل های کارنیتین).

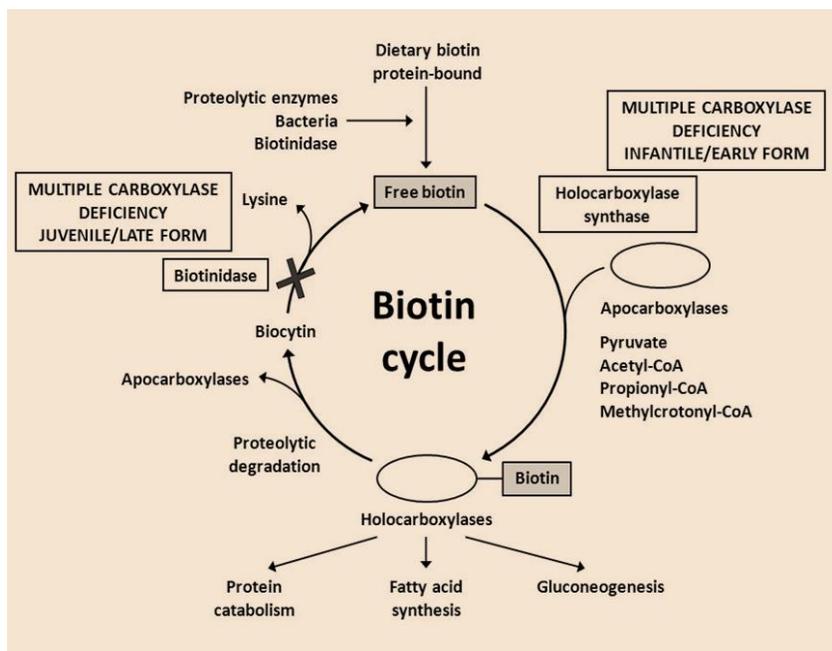
تشخیص: تأیید تشخیص با آنالیز موتاسیون ژن و بررسی فعالیت آنزیم امکان پذیر است (۶).

غربالگری نوزادی: افزایش سطح C5OH در نمونه DBS (الگوریتم ۳-۵) (۱).

درمان: در فاز حاد: اصلاح اسیدوز با بیکربنات، درمان هیپوگلیسمی با تزریق سرم قندی ۱۰٪ و در فاز مزمن محدودیت مصرف پروتئین (1-2gr/kg/day) و کارنیتین (50-100mg/kg/day) توصیه می شود.

اختلالات وابسته به کمبود بیوتین

بیوتین یک ویتامین محلول در آب است و کوفاکتور ۴ آنزیم پیرووات کربوکسیلاز (PC)، استیل کوآ کربوکسیلاز (ACC)، پروپیونیل کوآ کربوکسیلاز (PCC) و ۳-متیل کروتونیل کوآ کربوکسیلاز (MCC) است بنابراین کمبود آن منجر به کمبود کربوکسیلاز متعدد (Multiple carboxylase deficiency) می شود. بیوتین به طور آزاد یا ترکیب با پروتئین وارد روده می شود و تحت تأثیر پپتیدازها و آنزیمهای پروتئولیتیک در نهایت بیوسیتین (biocytin) تولید می شود که بوسیله آنزیم بیوتینیداز به بیوتین آزاد و لیزین تبدیل شده و بیوتین آزاد وارد آنتروسیت می شود. در داخل آنتروسیتها بیوتین آزاد با کاتالیزور هولوکربوکسیلاز سنتتاز با یکی از آپوکربوکسیلازها (ACC, MCC PCC, PC,) باند شده که هولوکربوکسیلازهای فعال را تولید می کنند که بیوتین را به شکل بیوستین تبدیل می کند (شکل ۳-۱). کمبود بیوتین به دو صورت اکتسابی و ارثی وجود دارد که فرم ارثی به دو دسته کمبود هولوکربوکسیلاز سنتتاز و کمبود بیوتینیداز تقسیم می شود (۲۷).



شکل ۳-۱- متابولیسم بیوتین (۲۷)

کمبود هولوکربوکسیلاز سنتتاز (کمبود بیوتینیداز فرم زودرس یا نئوناتال)

نقص ژن *HLCS* کد کننده آنزیم هولوکربوکسیلاز سنتتاز به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد. این فرم نادرتر از کمبود بیوتینیداز است.

علائم بالینی: سن شروع این علائم از نوزادی تا کودکی متغیر است. حدود نیمی از بیماران در هفته های اول زندگی با تظاهراتی شبیه ارگانیک اسیدوری ها (اسیدوز متابولیک، دشواری تنفس، تنفس کوسمال، کتوز، تاکی پنه) آشکار می شوند که در صورت عدم درمان بیوتین مرگ حادث می شود. یکی از مهمترین یافته بالینی استشمام بوی غیر طبیعی ادرار گربه نر (Tomcat) در ترشحات است. فرمهای خفیف تر بیماری با عقب افتادگی ذهنی، هیپر وهیپوتونی، ریزش مو و ضایعات پوستی به صورت اریتم، راشهای پوسته دار (شبیه اکتیوز و درماتیت سبورویک) در نواحی چین دار تظاهر می یابند(۸).

علائم آزمایشگاهی: لاکتات سرم بالا و افزایش دفع ادراری ۳-هیدروکسی پروپیونیک اسید، ۳-هیدروکسی ایزوووالریک اسید، تیگلیل گلیسین، پروپیونیک اسید، ۳-متیل کروتونیل گلیسین و متیل سیتریک اسید، افزایش سطح C5OH از مهمترین یافته های آزمایشگاهی هستند. اندازه گیری سطح بیوتین سرم و ادرار کمتر کمک کننده است و بیشتر در ارزیابی کمپلیانس درمان کمک کننده است چون در کمبود HCS درمان نشده سطح بیوتین طبیعی است.

تشخیص: شک به نقص این آنزیم بر اساس علائم بالینی و آزمایشگاهی توسط آنالیز موتاسیون ژن یا بررسی فعالیت آنزیم تأیید می شود.

تشخیص قبل از تولد: بر اساس بررسی موتاسیون ژن و یا فعالیت آنزیم در آمنیوسیتها یا پرزهای کوریونی کشت داده شده است. سطح متیل سترات و ۳-هیدروکسی والرات در هفته ۱۶ بارداری در مایع آمنیوتیک اندکی افزایش می یابد. با تشخیص پری ناتال و درمان زودرس در دوران جنینی می توان از اختلالات متابولیک شدید در نوزادی پیشگیری کرد.

غربالگری نوزادی: افزایش سطح C5OH در نمونه DBS (الگوریتم ۳-۵) و بررسی فعالیت بیوتینیداز به روش نکته: تماس نمونه بارطوبت، نارسی و تزریق خون منجر به نتیجه مثبت و منفی کاذب در کمبود بیوتینیداز می شود. **درمان:** اکثر بیماران به دوزهای بیوتین ۲۰-۱۰ میلی گرم در روز پاسخ می دهد برخی نیز به دوزهای بالاتر تا ۲۰۰ میلی گرم در روز نیاز دارند. علی رغم درمان، در برخی از بیماران ترشح متابولیتها غیرنرمال (۳-هیدروکسی ایزوووالرات) ادامه خواهد داشت. عدم پاسخ بالینی و بیوشیمیایی به بیوتین در بیماران هموزیگوت برای موتاسیون p.L216R دیده می شود. در فرمهای شدید کمبود آنزیم محدودیت مصرف پروتئین توصیه

شده است. مصرف تخم مرغ خام به دلیل وجود آویدین در سفیده که به بیوتین باند می شود و در دسترس قرار دادن بیوتین را کاهش می دهد ممنوع است (۲۷).

کمبود بیوتینیداز (فرم دیررس یا نوجوانی)

کمبود فعالیت بیوتینیداز ناشی از نقص ژن *BTD* بوده که توارث آن به صورت اتوزوم مغلوب است. کمبود آنزیم بر اساس شدت آن به دو دسته کمبود شدید (فعالیت >۱۰٪) و نسبی (فعالیت ۳۰-۱۰٪) تقسیم می شود. **علائم بالینی:** بر اساس میزان باقیمانده فعالیت آنزیم شروع تظاهرات بالینی از نوزادی تا سنین بالاتر متفاوت است که شامل: درگیری عصبی (تشنج، آتاکسی، تأخیر تکامل)، پوستی (آلوپسی، راش پوستی)، گوارشی (گلوستیت، استوماتیت)، چشمی (آتروفی اپتیک، زخم قرنیه)، شنوایی (کاهش شنوایی) و نقص ایمنی (بیوتین در تنظیم سیستم ایمنی والتهاپی مؤثر است) هستند.

علائم آزمایشگاهی: افزایش لاکتات سرم و *CSF* (به علت کمبود شدید هولوکربوکسیلاز سطح لاکتات بالاتر نسبت به سرم است)، افزایش ۳-هیدروکسی ایزووالریک و سرم، در بررسی ارگانیک اسید ادرار دفع ادراری ۳-هیدروکسی پروپیونیک اسید، ۳-متیل کروتونیل گلیسین و متیل سیتریک اسید افزایش یافته است، کاهش سطح بیوتین سرم (در بیماران علامتدار) و افزایش سطح *C5OH*.

تشخیص: بر اساس علائم بالینی و آزمایشگاهی و سپس تأیید بیماری با بررسی فعالیت آنزیم و موتاسیون ژن است. فعالیت آنزیم بیوتینیداز ممکن است که طبیعی باشد ولی جهت تعیین سطح باقیمانده فعالیت آنزیم باید نمونه دوم در سن مساوی یا بیشتر از ۴ ماهگی بررسی شود. فعالیت کربوکسیلاز در لنفوسیت‌های کشت داده شده در کمبود بیوتینیداز کاهش یافته است ولی پس از یک تک دوز بیوتین طبیعی می شود ولی در فیروبلاستها فعالیت کربوکسیلاز در حضور بیوتین کاهش یافته طبیعی است (۲۷،۵).

تشخیص قبل تولد: با بررسی موتاسیون ژن انجام می شود ولی انجام آن ضروری نیست چون درمان پری ناتال لازم نیست و درمان بلافاصله پس از تولد کافی است.

غربالگری نوزادی: اندازه گیری فعالیت بیوتینیداز به روش کالریمتری یا فلورومتری و سطح *C5OH* در نمونه *DBS* (الگوریتم ۳-۵) (۱).

درمان: در بیماران با کمبود شدید بیوتینیداز، بیوتین ۵ تا ۱۰ میلی گرم در روز منجر به بهبودی کلیه علائم بالینی و آزمایشگاهی بهبود می شود. درمان مزمن با همین دوز ادامه می یابد ولی در صورت کنترل دقیق بیمار، می توان دوز را تا ۲/۵ میلی گرم در روز کاهش داد. گاهی این بیماران در طی بلوغ یا بزرگسالی دچار ریزش مو می شوند که باید دوز بیوتین را تا ۱۵ تا ۲۰ میلی گرم در روز افزایش داد. در کمبود نسبی بیوتینیداز (فعالیت آنزیم ۳۰-۳۰٪)

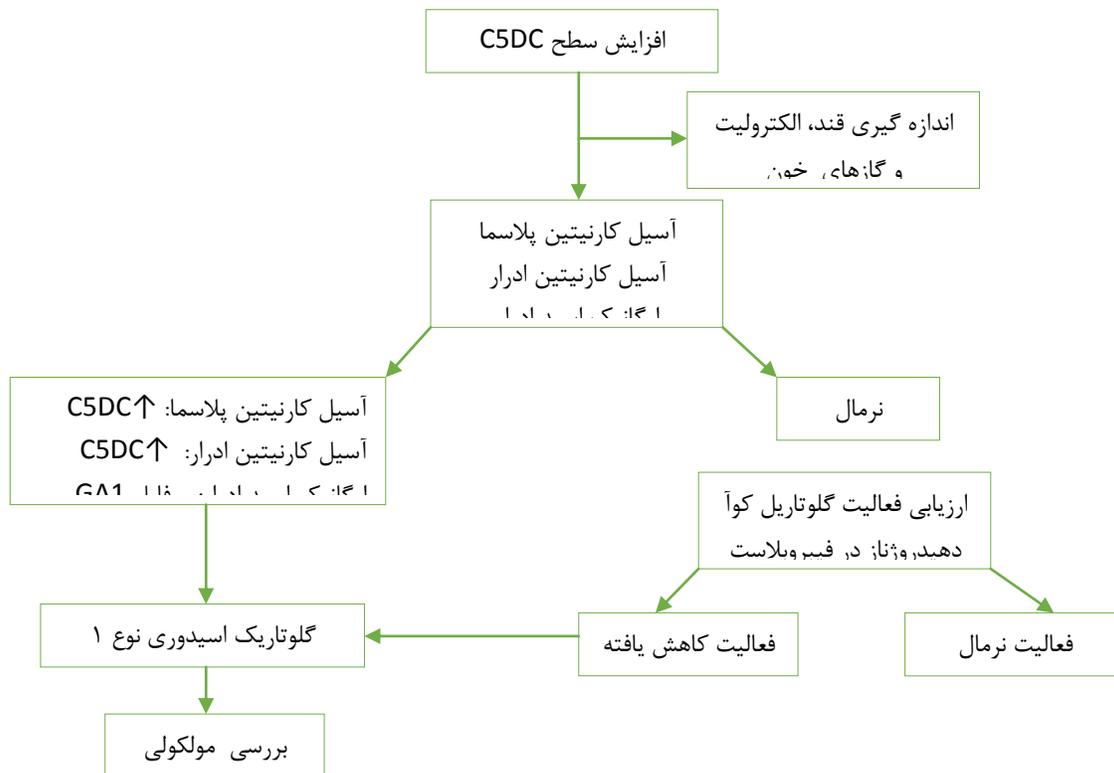
۱۰) درمان با دوزهای پایین بیوتین ۲/۵ تا ۵ میلی گرم در روز برای پیشگیری از بروز تظاهرات عصبی کافی است.

پیش آگهی: در بیمارانی که با غربالگری تشخیص داده شده اند و درمان زود شروع شده است پیش آگهی عالی است ولی در کودکانی که دیر تشخیص داده می شوند آسیبهای عصبی ایجاد شده غیرقابل برگشت است (۲۸).

مانیتورینگ بیماران با کمبود بیوتینیداز

- بررسی دوره ای بیمار از نظر قد و وزن و دور سر، معاینه پوست و مو.
- بررسی دوره ای وضعیت تکامل.
- بررسی دوره ای نورولوژیک. و بر اساس شرایط بیمار
- معاینه چشم سالیانه.
- بررسی شنوایی سالیانه.
- کفایت درمان ممکن است با اندازه گیری دوره ای اسیدهای ارگانیک ادرار (۳-هیدروکسی ایزووالریک اسید، ۳-متیل کروتونیل گلیسین) تأیید می شود (۶،۲۷).

الگوریتم ۳-۶- برخورد با سطح C5DC بالا در غربالگری نوزادی (۱)



GA1: glutaric aciduria type 1

برخورد با نوزادی که در غربالگری سطح C5DC بالا دارد:

- با خانواده نوزاد تماس گرفته شود و نتیجه تست غربالگری اطلاع داده شود.
- با متخصص متابولیک مشاوره شود.
- نوزاد را از نظر ماکروسفالی و هیپوتونی عضلانی ارزیابی کنید.
- تستهای تأیید کننده توسط متخصص متابولیک درخواست شود.
- هر چه سریعتر نوزاد به متخصص متابولیک ارجاع داده شود و نباید بیش از ۳ هفته بطول انجامد.
- خانواده را در مورد احتمالات تشخیصی، حملات نورودژنراتیو به دنبال یک بیماری عفونی مطلع کنید.
- نتایج غربالگری را گزارش کنید.

گلووتاریک اسیدوری نوع ۱

آنزیم میتوکندریال گلووتاریل کوآ دهیدروژناز، گلووتاریل کوآ را به کروتونیل کوآ متابولیزه می کند. گلووتاریل کوآ تجمع یافته با کارنیتین استریفیه می شود و منجر به افزایش نسبت گلووتاریل کارنیتین به کارنیتین آزاد می شود. گلووتاریل کارنیتین از راه ادرار دفع شده و منجر به کمبود ثانویه کارنیتین می شود. تجمع گلووتاریک اسید، ۳-هیدروکسی گلووتاریک اسید و گلووتاریل کوآ منجر به اختلال در متابولیسم انرژی مغز می شوند. بعلاوه اختلال همودینامیک مغز نیز در پاتوژنز بیماری دخیل است. موتاسیون در ژن *GCDH* کد کننده آنزیم گلووتاریل کوآ دهیدروژناز به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد.

علائم بالینی: تظاهرات بالینی به صورت ماکروسفالی همراه با آتروفی پیشرونده مغز، علائم اکستراپیرامیدال (دیس تونی، دیس کینزی اوروفاسیال، دیس آرتری، هیپوتونی آگزیال)، حرکات کره در دوران شیرخوارگی است. در اکثر بیماران بزرگی دور سر در بدو تولد یا مدت کوتاهی بعد از آن و قبل از شروع علائم بالینی وجود دارد. یکی از مهمترین سرنخهای تشخیصی افزایش پیشرونده دور سر است که در سن ۶-۳ ماهگی به پیک می رسد. وضعیت نوزادی و تون عضلات تا ۶ ماهگی پایدار است. در طول بیماریهای تب دار یا بعد از ایمونیزاسیون (واکسیناسیون) هیپوتونی عضلانی تشدید شده و حرکات غیرمعمول دستها آشکار می شوند. همه این علائم قابل برگشت است و اهمیت کمتری در پیش آگهی دارد. مطالعات تصویربرداری در نوزادان بدون علامت، هیپوپلازی تمپورال (در ۹۵٪ بیماران)، تمپورال قدامی و فضای سیلویان عریض، *gyration* نابالغ، تأخیر میلیناسیون و هیپراینتنسیتی (T2) در گلوبوس پالیدوس را نشان می دهد. در صورتی که درمان زودرس در دوران نوزادی انجام شود، تغییرات MRI قابل برگشت هستند. فضاهای ساب دورال بزرگ شده در گلووتاریک اسیدوری ۱ توسط پلهای وریدی حمایت نمی شوند و بنابراین بیماران را به خونریزیهای زیر دورا شامل: خونریزی رتینال

پس از تروماهای خفیف سر مستعد می کنند. در سن ۹ ماهگی اکثریت بیماران درمان نشده به دنبال عفونتهای دستگاه تنفسی فوقانی، گاستروانتریت، ایمونیزاسیون دچار آسیبهای حاد مغز می شوند و MRI مغز نشان دهنده آسیب استریاتال است که به سمت دورسوونترال گسترش می یابد. تقریباً همه کریزهای انسفالوپاتی حاد قبل از سن ۳۶ ماهگی اتفاق می افتد. در طول این حملات توانایی نشستن، ایستادن، کنترل سر، مکیدن و بلع کردن از بین می روند. شیرخواران ممکن است تشنج ژنرالیزه داشته باشند. علائم هشدار شروع کریز عبارتند از: شلی شدید در گردن و تنه، سفتی بازوها و پاها و حرکات کره در دست و پا. معمولاً اختلال متابولیک همراه وجود ندارد. اگر بیماری در این مرحله تشخیص داده نشود سایر قسمت‌های مغز به طور آهسته پیشرونده درگیر می شود. عدم توانایی در جویدن و بلع، استفراغ و آسپیراسیون و افزایش مصرف انرژی برای نگهداری تون عضلات منجر به اختلال رشد و سوء تغذیه می شود. کیفواسکولیوز و دیس تونی قفسه سینه منجر به بیماریهای محدود کننده ریه می شود. در نیمی از بیماران مرگ قبل از ۲۰ سالگی رخ می دهد. یک فرم دیررس گلوتاریک اسیدوری ۱ در دوران نوجوانی یا جوانی بدون علائم عصبی ولی همراه با تغییرات سیگنال در ماده سفید مغز گزارش شده است (۶).

علائم آزمایشگاهی: در بررسی پروفایل آسیلهای کارنیتین؛ گلوتاریل کارنیتین (C5DC) در مایعات بدن افزایش یافته است، در آنالیز ارگانیک اسیدهای ادرار؛ ۳-هیدروکسی گلوتاریک اسید، گلوٹاکونیک اسید، گلوٹاریک اسید افزایش یافته است. سطح کراتین کیناز و ترانس آمینازهای کبد بالا است. برخی از بیماران با وجود علائم عصبی شدید سطح گلوٹاریل کارنیتین سرم و گلوٹاریک اسید ادرار کمی بالا است، این افراد را ترشح کننده های پایین می نامند. اندازه گیری ۳-هیدروکسی گلوٹاریک اسید در این شرایط حساستر است. در نارسایی کلیه و اختلالات میتوکندریال، ترشح ادراری گلوٹاریک اسید بدون ارتباط به گلوٹاریک اسیدوری نوع ۱ افزایش یافته می یابد. ۳-هیدروکسی گلوٹاریک اسید ادرار در کمبود آنزیم short chain3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase و کتوز شدید نیز بالا است. از تست بارگیری با لیزین یا ناشتایی طولانی مدت دوری شود (۵،۶).

نکته ۱: خطاهای ذاتی متابولیسم که در آنها سطح گلوٹاریک اسید در سرم و ادرار بالاست: گلوٹاریک اسیدوری تیپ ۲، ۳ و ۱، کمبود گلیسرول کیناز، متیل مالونیک اسیدوری، کمبود HMG-CoA lyase، ۲-اکسوآدیپیک اسیدوری، پروپیونیک اسیدوری، اختلالات میتوکندریال.

نکته ۲: مصرف فرمولاهای حاوی MCT، باکتری ها، کمبود ریبولوین و مصرف والپروات نیز با افزایش سطح گلوٹاریک اسید همراه هستند (۷).

علائم رادیولوژیک: آتروفی استریاتال، هیپوپلازی تمپورال و ضایعات ماده سفید اطراف ونتریکول در MRI مغز.

تشخیص: برای تأیید تشخیص یا بررسی افراد هتروزیگوت آنالیز موتاسیون ژن یا فعالیت آنزیم ضروری است.

تشخیص قبل از تولد: بررسی موتاسیون ژن یا فعالیت آنزیم در آمنیوسیتها و پرزهای کوریونی کشت داده شده، اندازه گیری گلووتاریک اسید در مایع آمینوتیک.

غربالگری نوزادی: اندازه گیری گلووتاریل کارنیتین (C5DC) روی کاغذ گوتری (dry spot blood).

درمان: تشخیص و درمان زودرس ضروری است ولی ۱۰-۳۵٪ بیماران از درمان زودرس سود نمی‌برند.

درمان اورژانس: در طول بیماریهای تب دار باید رژیم پرکربوهیدرات شروع شود و دوز کارنیتین افزایش داده شود و فرمولاهای فاقد لیزین ادامه یابد. در صورت عدم تحمل خوراکی بیمار باید در بیمارستان بستری شده و مایعات حاوی قند دریافت کند. داروهای ضد تب در درجه حرارت بیش از ۳۸ درجه تجویز شود. در ۶ سال اول زندگی باید درمان اورژانس باید با دقت انجام شود و بعد از این سن تصمیم برای درمان اورژانس بر اساس شرایط هر فردی متفاوت است (۶،۷).

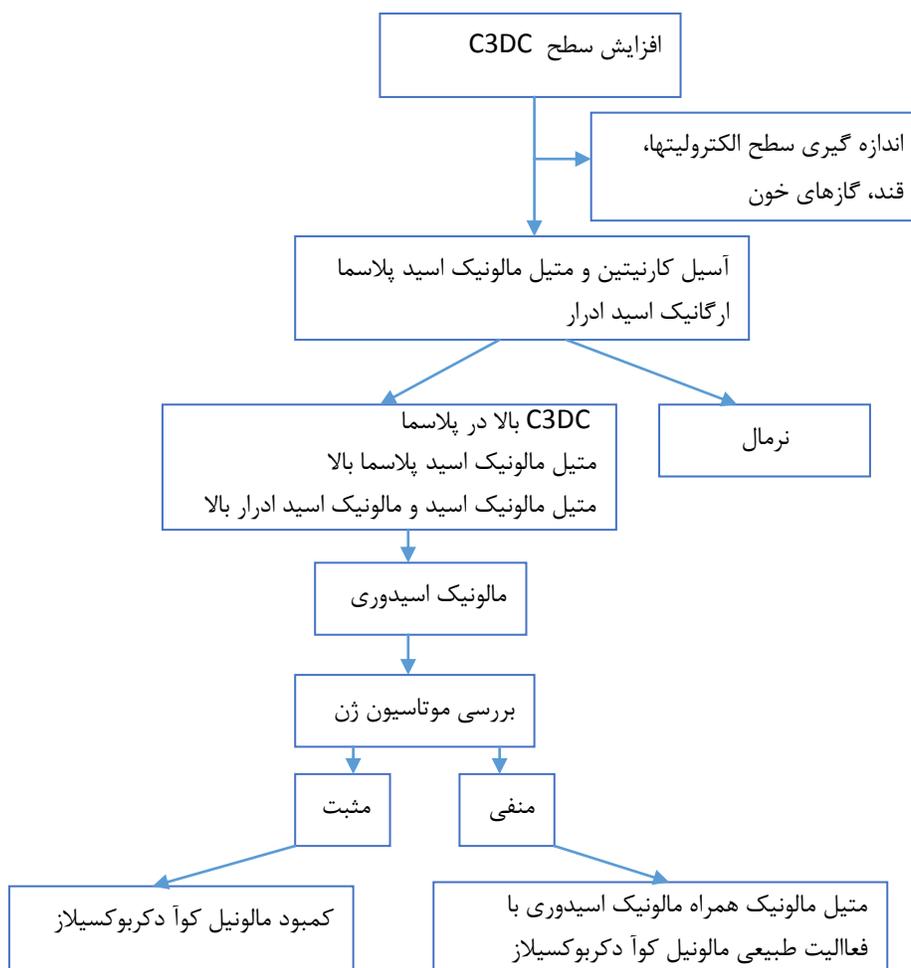
درمان طولانی مدت: مکمل کارنیتین (50-100mg/kg/day) باید بطور مداوم استفاده شود. ریبوفلاوین (200-300mg/day) به عنوان کوفاکتور آنزیم گلووتاریل کوآدهیدروژناز در تعدادی از بیماران و نه همه مؤثر است. رژیم محدود مصرف لیزین به صورت محدودیت در مصرف پروتئینهای طبیعی با یا بدون فرمولاهای فاقد لیزین در کاهش تولید گلووتاریک و ۳-هیدروکسی گلووتاریک اسید توصیه شده است. مکملهای تریپتوفان و آرژینین خطر سوء تغذیه را کاهش می دهند. رژیمهای محدودیت لیزین در طول انسفالوپاتی های حاد و در سنین کمتر از ۶ سال ضروری است ولی ادامه این رژیم پس از ۶ سالگی به نظر نمی رسد مؤثر باشد ولی باید از مصرف بیش از حد پروتئین باید اجتناب شود. برای درمان اختلالات حرکتی باکلوفن (1-2 mg/kg/day) و دیازپام (0.1-1mg/kg/day) توصیه شده است. تری هگزی فنیدیل به عنوان خط دوم درمان دیستونی به خصوص در نوجوانان و بزرگسالان تأیید شده است. داروهای ضد تشنج مانند والپرویک اسید گاه منجر به بدتر شدن علائم بیماران می شود. از درمانهای تجربی، تزریق سم بوتولینوم کمک کننده است. مانیتورینگ درمان در بیماران با گلووتاریک اسیدوری نوع ۱ در جدول ۳-۱۳ نشان داده شده است (۳۰).

جدول ۳-۱۳- مانیتورینگ درمان در گلو تارک اسیدوری نوع ۱

Parameter	Rationale	Frequency at age		
		0-2 years	2-6 years	> 6 years
Amino acids (plasma)	General nutritional status	Every 1-2 months	Every 3 months	Every 6-12 months
Tryptophan (plasma; HPLC)	Tryptophan depletion	In children with feeding problems; or if clinical presentation suggests tryptophan depletion; or if amino acid supplements do not contain tryptophan.		
Carnitine (plasma or serum)	Avoid depletion, check for non-adherence	Every 1-2 months	Every 3 months	Every 6-12 months
Complete blood cell count, ferritin	Routine surveillance, avoid depletion of iron, folate, or cobalamin	Every 6 months	Every 6 months	Every 6-12 months
Albumin	General nutritional status	If concerns exist about the nutritional status and in children with feeding problems		
Calcium, phosphate, alkaline phosphatase	Bone status ^a , check for compliance	Every 3 months	Every 6 months	Every 12 months
Transaminases	Routine surveillance	Every 3 months	Every 6 months	Every 12 months

^a If inadequate bone mineralization is suggested, additional tests are required (e.g., vitamin D status, parathyroid hormone, radiological investigations for bone age and density).

الگوریتم ۳-۷- برخورد با سطح C3DC بالا در غربالگری نوزادی (۱)



مدیریت نوزاد با سطح C3DC بالا در غربالگری نوزادی:

- نتیجه غربالگری به والدین اطلاع داده شود و وضعیت بالینی (لتارژی، استفراغ، تغذیه ضعیف) بررسی شود.
- با متخصص متابولیک مشاوره شود.
- گلوکز خون، کتون ادرار سریع چک شود، اگر بالا بود یا نوزاد بیمار بود، درمان بر اساس توصیه های متخصص متابولیک شروع شود و بیمار به مرکز فوق تخصصی منتقل شود.
- تست های تشخیصی/تأییدی توسط متخصص متابولیک درخواست شود.
- در مورد علائم و نشانه های اسیدوز متابولیک و هیپوگلیسمی به والدین آموزش داده شود.
- نتایج غربالگری گزارش شود (۱).

کمبود مالونیل کوآ دکربوکسیلاز

کمبود آنزیم مالونیل کوآ دکربوکسیلاز یک بیماری نادر ژنتیک است. این آنزیم در سیتوپلاسم واقع شده است که در تنظیم مقدار مالونیل کوآ داخل سیتوپلاسم و برداشت و اکسیداسیون میتوکندریال اسیدهای چرب نقش دارد. بیماران با کمبود آنزیم فوق علائمی شبیه به اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب بروز می دهند ولی بر خلاف آنها دی کربوکسیلیک اسیدوری با کتونوری در حملات کاتابولیک ایجاد می شود و بیماران کتونوز طبیعی دارند (۵).

علائم بالینی: لتارژی، هیپوتونی، هپاتومگالی، اسیدوز متابولیک، تشنج، تأخیر تکامل و کاردیومیوپاتی.
علائم آزمایشگاهی: سطح کارنیتین توتال و آزاد سرم پایین، اسیدوز متابولیک، آمونیاک نرمال تا بالا، لاکتات نرمال تا تا بالا، کلسترول نرمال تا پایین؛ سطح ۳-هیدروکسی بوتیریک اسید، آدیپیک اسید، فوماریک اسید، اتیل مالونیک اسید، گلوتاریک اسید و متیل مالونیک اسید نرمال تا بالا در ادرار، سطح مالونیک اسید ادرار بسیار بالا، سطح مالونیل کارنیتین سرم بالا.

غربالگری نوزادی: افزایش سطح C3DC (الگوریتم ۳-۷).

درمان: کارنیتین.

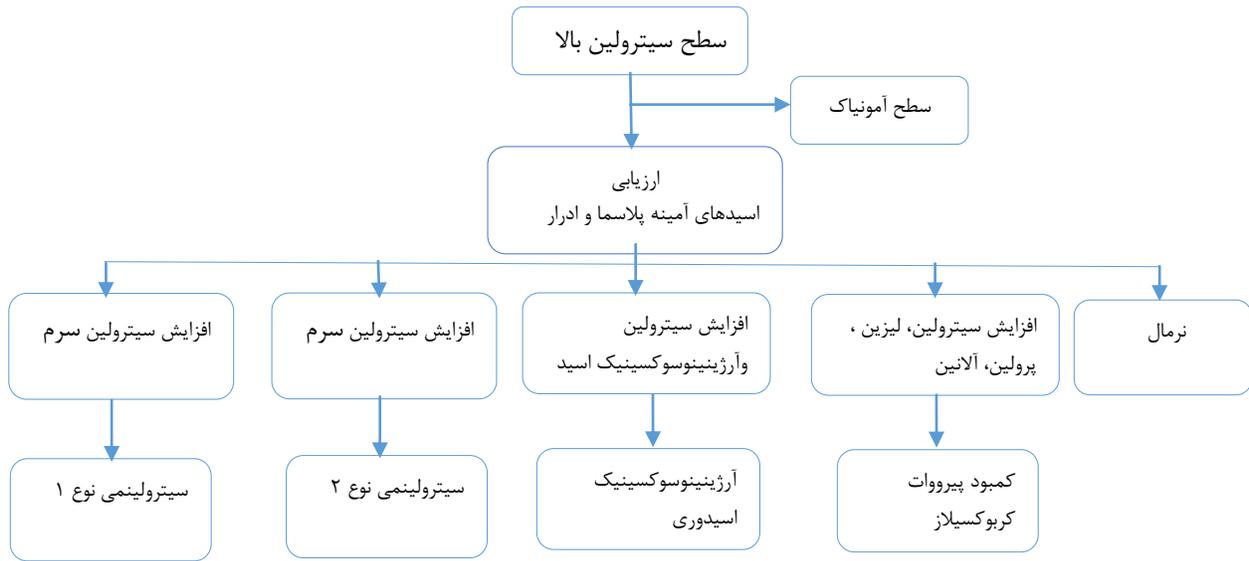
کمبود ACSF3

کمبود ACSF3 منجر به ترکیب متیل مالونیک و مالونیک اسیدوری می شود. بیماران با کمبود این آنزیم مقدار زیادی متیل مالونیک و مالونیک اسید از راه ادرار دفع می کنند و حدود نیمی از بیماران سوکسینیک اسیدوری دارند.

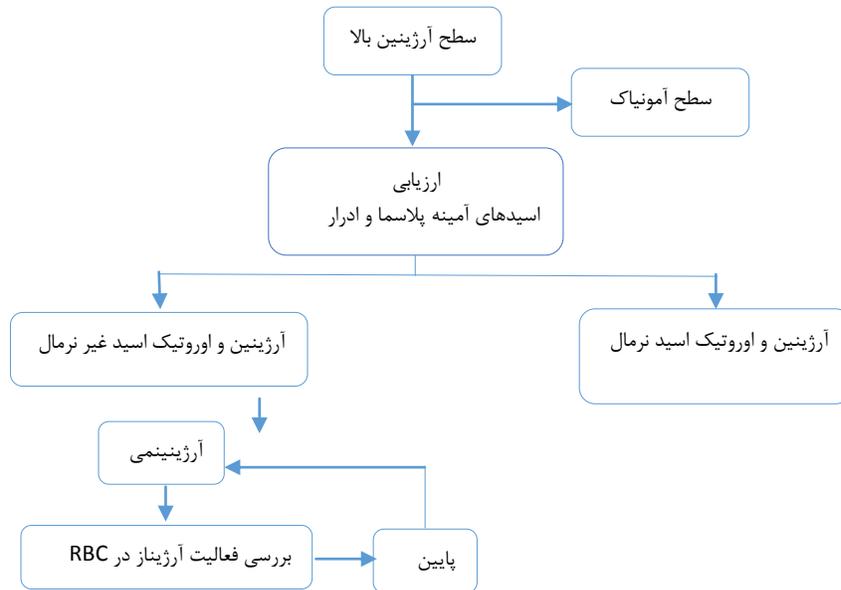
فصل چهارم

برخورد تشخیصی، مدیریت و پیگیری
بیماران مبتلا به اختلالات سیکل اوره در
برنامه غربالگری نوزادی

الگوریتم ۴-۱- برخورد با سطح سیتروولین بالا در غربالگری نوزادی (۱)



الگوریتم ۴-۲- برخورد با سطح آرژینین بالا در غربالگری نوزادی (۱)



مدیریت نوزادانی که سطح آرژینین یا سیتروولین بالا در غربالگری دارند:

- با والدین تماس گرفته شود و نتیجه تست غربالگری به آنها اعلام شود.
- نوزاد از نظر علائم بالینی (اختلال تغذیه، استفراغ، لتارژی و تاکی پنه) بررسی شود. اگر علائم بالینی وجود داشت به سرعت درمان اورژانس برای هیپرآمونمی (با مشورت متخصص متابولیک) انجام شود.
- بیمار به مرکز تخصصی منتقل شود.

- تست های تأیید تشخیص انجام شود.

- اطلاعات لازم درباره هیپرآمونمی به خانواده داده شود.

- نتایج غربالگری اعلام شود.

- سریعاً با متخصص متابولیک مشاوره شود.

در اکثر شرایط سطح سیترولین پایین به تنهایی نشاندهنده اختلال خاصی نیست. برای تعیین خطر ابتلا یک نوزاد به بیماری و کاهش تعداد نتایج مثبت کاذب باید چندین نسبت اسید آمینه خاص استفاده کرد (گلوتامین/سیترولین و).

محدوده اختلالات اسیدهای آمینه اختلالات سیکل اوره در DBS در جدول Region 4 در پایان کتاب نشان داده شده است.

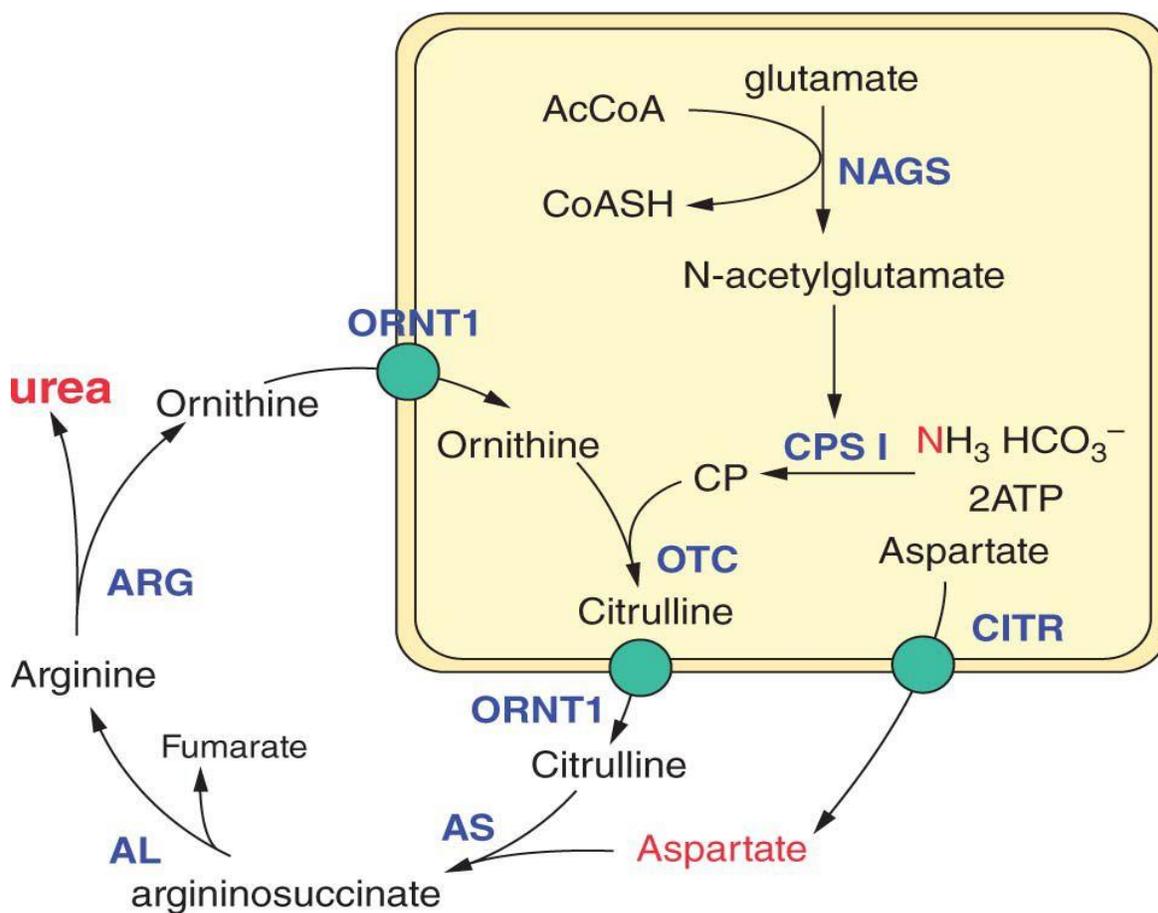
پاتوفیزیولوژی سیکل اوره

آمونیاک یک متابولیت سمی است که برای سم زدایی آن دو راه وجود دارد: ۱-سیکل اوره مسیر اصلی دفع آمونیاک از بدن است که در کبد (در سلولهای اطراف پورت) واقع شده است و دارای ظرفیت بالا ولی تمایل کم برای آمونیاک است و تقریباً برای سم زدایی همه آمونیاک تولید شده در بدن کافی است ۲-مسیر گلوتامین (در سلولهای اطراف وریدهای کبد) قرار دارند که ظرفیت کم و تمایل بالا برای آمونیاک دارند. این هیپاتوسیتها با تبدیل آمونیاک به گلوتامین منجر به کاهش بیشتر آمونیاک سرم می شوند. در هر سیکل دو مول نیتروژن یکی از آمونیاک و یکی از اسپاراتات وارد شده و در نهایت به اوره تبدیل می شوند. منشأ نیتروژن از عضلات و مواد غذایی است. هیپاتوسیتهای اطراف پورت آمونیاک سنتز شده از گلوتامین (توسط گلوتامیناز)، گلوتامات (توسط گلوتامات دهیدروژناز) و همچنین از ورید پورت دریافت می کنند. زمانی که تولید آمونیاک در بدن بیش از سنتز اوره باشد هیپرآمونمی اتفاق می افتد. آمونیاک از سد خونی-مغزی عبور می کند و برای مغز سمی است. حداکثر آمونیاک در نوزادان ترم $100\mu\text{mol/l}$ ، در نوزادان نارس $150\mu\text{mol/l}$ و بعد از نوزادی $50\mu\text{mol/l}$ است. آمونیاک بیش از 150 در نوزادان و بیش از 100 بعد از نوزادی به عنوان هیپرآمونمی تلقی می شوند.

اجزاء سیکل اوره

آنزیم ها: در سیکل اوره ۶ آنزیم حضور دارد که سه آنزیم در میتوکندری (اورنیتین ترانس کاربامیلاز یا OTC، کاربامیل فسفات سنتتاز یا CPS، این-استیل گلوتامات سنتتاز یا NAGS) و سه آنزیم دیگر (آرژینینوسوکسینات سنتتاز یا ASS، آرژینینوسوکسینیک لیاز یا ASL، آرژینیناز یا ARG1) در سیتوپلاسم

واقع شده اند. کمبود آنزیمهای فوق به جز OTC (وابسته به X است)، به صورت اتوزوم مغلوب منتقل می شوند. شایعترین نقص آنزیم در سیکل اوره، کمبود OTC است (شکل ۴-۱).
ناقل ها: سیتیرین (ناقل آسپارت) و ORC1 (ناقل اورنیتین).



شکل ۴-۱- اجزاء سیکل اوره

علائم بالینی: تظاهرات بالینی به دو دسته حاد و مزمن تقسیم می شوند:

سن شروع تظاهرات حاد به شدت نقص آنزیم بستگی دارد. در موارد نقص کامل یا نزدیک کامل تظاهرات از همان روزهای اول زندگی بعد از دریافت پروتئین آشکار می شود. نوزادان بیشتر با علائم نورولوژیک شامل: خواب آلودگی، عدم توانایی در نگهداری درجه حرارت، اختلالات تغذیه، استفراغ، تشنج (در ۵۰٪ نوزادان) و در نهایت لتارژی و کما مراجعه می کنند. این علائم ممکن است با سپسیس در تشخیص افتراقی قرار گیرند، بنابراین در تمام نوزادان مشکوک به عفونت باید هیپرآمونمی را در نظر داشت به خصوص اگر فاکتور خطر برای عفونت در سابقه بیمار وجود نداشته باشد. یکی از نشانه های هیپرآمونمی هیپرونتیلیسیون مرکزی (در زمینه

هیپرامونمی وسایر متابولیتها) است که منجر به آلكالوز تنفسی می شود. فونتال این بیماران به دلیل ادم مغزی برجسته است و گاه کبد بزرگ (بیشتر در کمبود آنزیم آرژینینوسوکسینات لیاز) لمس می شود (۵، ۶، ۲۶).
تظاهرات مزمن شامل: اختلال رشد، تأخیر تکامل، تشنج، بی زاری نسبت به پروتئین، بزرگی کبد، استفراغهای دوره ای و بی اشتها می هستند که علائم حملات حاد به دنبال افزایش مصرف پروتئین، عفونتهای حاد و یبوست رخ میدهند. در صورت نقص خفیف آنزیم علائم بالینی به صورت: استفراغهای دوره ای، آتاکسی، اختلالات رفتاری و روانی، بی قراری، سردردهای میگرنی و اختلالات خواب در سنین بالاتر ایجاد می شوند. اثرات هیپرامونمی بر روی مغز عبارتند از: اثرات مستقیم بر روی گیرنده **GABA-A**، مهار آنزیم ۲-کتوگلوکوتارات دهیدروژناز، آستروسیتوز، آلزهایمر تیپ ۲، تجمع نیتریک اکساید، کمبود کراتین، ادم مغز. آمونیاک به راحتی از سد خونی-مغزی عبور کرده و سپس به ۲-کتوگلوکوتارات در سلولهای مغز باند شده و به گلوتامات و در نهایت به گلوتامین تبدیل می شود. تجمع گلوتامین در داخل آستروسیتها اسمولالیتی بیش از ۳۰ میلی اسمول در لیتر ایجاد کرده که منجر به ادم مغز می شود. از طرف دیگر آمونیاک تولید شده در کبد توسط گلوتامین سنتتاز به گلوتامین تبدیل می شود و بنابراین سطح گلوتامین در پلاسما و بافتها افزایش می یابد. سطح سایر اسیدهای آمینه غیرضروری تولید شده از آمونیاک مانند آلانین، گلوتامات، سرین و گلیسین نیز افزایش می یابد. اگرچه بین سطح گلوتامین و آمونیاک در خون رابطه قوی وجود دارد ولی سطح گلوتامین خون نسبت به آمونیاک تمایل بیشتری به افزایش دارد و ارتباط بیشتری با انسفالوپاتی دارد. شدت تظاهرات عصبی و تغییرات **MRI** مغز (آتروفی کورتیکال، تغییرات کیستیک در ماده سفید، هیپومیلیناسیون) به شدت و طول مدت هیپرامونمی بستگی دارد. در کمبود **ASS, ASL, ARG1** (آنزیمهای سیتوپلاسم) شدت هیپرامونمی نسبت به کمبود **CPS, NAGS, OTC** (آنزیمهای میتوکندریال) کمتر بوده و علائم بالینی دیرتر (۷-۶ روزگی) آشکار می شوند (۵).

در کمبود **ASS** علاوه بر علائم فوق نارسایی حاد کبد گزارش شده است. بیماران با کمبود **ASS** و **ASL** کمتر مستعد حملات حاد هیپرامونمی هستند چون در ساختمان سیترولین و آرژینینوسوکسینات یک مولکول اورنیتین و به ترتیب یک و دو اتم نیتروژن وجود دارد. بنابراین در کمبود **ASL** و **ASS** مقدار زیادی نیتروژن از طریق آرژینینوسوکسینیک اسید و سیترولین از راه ادرار دفع می شوند ولی در کمبود **ASS** شدت هیپرامونمی بیشتر است چون مقدار کمتری نیتروژن نسبت به کمبود **ASL** دفع می شود. در کمبود **ASL** احتمال پیشرفت به سمت هپاتوپاتی، تشنج و اختلالات یادگیری وجود دارد و بیماران گاهی هپاتومگالی مشخص شبیه به **GSD III** را تجربه می کنند و از طرف دیگر در نوجوانان و بالغین هیپرتانسیون شریانی گزارش شده است. موهای خشک و شکننده تریکورکسی نودوزا از علائم پاتوگنومیک کمبود **ASS** و

بیشتر ASL است که نشاندهنده کمبود آرژینین است و با درمان آرژینین بهبود می یابد. ASL در ساخت NO دخالت دارد بنابراین در کمبود این آنزیم (NO (nitric oxide کاهش و سایر فاکتورهای سمی (آرژینینو سوکسینات، متابولیت‌های گوانیدینوسوکسینات) افزایش می یابند به همین دلیل در کمبود ASL تغییرات عصبی-شناختی بیشتر از سایر اختلالات سیکل اوره است(۷).

تظاهرات کمبود آرژیناز در انتهای نوزادی شروع شده که شامل: تأخیر تکامل، اختلالات نورولوژیک و یادگیری، اختلال رشد، تشنج و دی یا پاراپلژی اسپاستیک (قیچی شدن پاها) هستند. اپیزودهای هیپر آمونمی در این بیماران شایع نیست و گاهی بزرگی کبد وجود دارد. در پاتوژنز علائم نورولوژیک در این بیماران افزایش آرژینین و یا متابولیت‌های آن (پلی آمینها، NO، ترکیبات گوانیدینو، آگماتین) دخیل هستند.

در کمبود OTC علاوه بر علائم حاد و مزمن در هیپرآمونمی رسوبات صورتی رنگ ناشی از اوروتیک اسید در ادرار دیده می شود و گاهی سنگهای کیسه صفرا با مکانیسم ناشناخته ایجاد می شوند.

تظاهرات بالینی سیترولینمی به دو تیپ I, II تقسیم می شود. تیپ I سیترولینمی به دلیل کمبود آنزیم ASS است و به دو دسته تقسیم می شود: فرم نوزادی یا شدید که شایعترین نوع سیترولیمی است و علائم بالینی بیماران شبیه سایر هیپرآمونمی ها است. فرم تحت حاد یا خفیف به صورت نارسایی رشد، استفراغ مکرر، موهای خشک و شکننده بعد از یکسالگی آشکار می شود. سیترولینمی تیپ II در زمینه کمبود ناقل سیتترین (پروتئین ناقل آسپاراتات-گلوتامات) بوده که به دو گروه تقسیم می شود: فرم نوزادی؛ شروع علائم قبل از یک سالگی به صورت زردی کلستاتیک (هیپربیلی روبینمی کنژوگه)، هیپوپروتئینمی، اختلالات انعقادی، افزایش γ GTP و آلکالن فسفاتاز، سطح سرمی آنزیمهای کبد، سیترولین و آمونیاک طبیعی است ولی سطح سرمی متیونین، ترئونین، آلانین، تیروزین، گالاکتوز (با فعالیت طبیعی آنزیمهای متابولیسم گالاکتوز)، آلفا فیتوپروتئین (با سوکسینیل استون ادرار طبیعی) افزایش یافته است. در بیوپسی کبد انفیلتراسیون چربی و اتساع مجاری صفراوی داخل کبدی همراه فیبروز خفیف دیده می شود. این شیرخواران خود به خود پس از ۱ سالگی بهبود می یابند و اقدامات حمایتی تا زمان بهبودی ضروری است. در فرم بزرگسالی سیترولینمی نوع II تظاهرات در سنین ۲۰-۴۰ سالگی شروع می شود که به صورت عدم آگاهی به زمان و مکان، ترمور، رفتارهای غیرطبیعی، دلیریوم و سایکوز واقعی هستند. سطح آمونیاک و سیترولین سرم افزایش یافته است. حملات حاد بیماری بطور مکرر و گاه مرگ به دلیل ادم مغز رخ می دهد. مهمترین عوارض درنجات یافتگان هیپرلیپیدمی، پانکراتیت و هپاتوما است (۱۲).

هیپرآمونمی گذرای دوران نوزادی

گاهی در نوزادان به خصوص پره ترم که نارسایی تنفسی خفیف دارند، سطح آمونیاک سرم تا ۴۰۰۰ میکرومول در لیتر افزایش می یابد و منجر به کما در ۲ تا ۳ روز اول زندگی می شود. سطح سرمی آلانین، سیترولین و گلوتامین به طور متوسط افزایش یافته هستند. علت این وضعیت ناشناخته است و فعالیت تمام آنزیمهای سیکل اوره طبیعی است. هیپرآمونمی همانند اختلالات سیکل اوره درمان می شود و بهبودی بدون هیچ عارضه ای رخ می دهد (۱۲).

اورنیتین

اورنیتین یک متابولیت واسطه ای مهم در سیکل اوره است که در سیتوزول از آرژینین تولید شده و سپس وارد میتوکندری می شود. اورنیتین یک سوبسترا برای OTC جهت تولید سیترولین است. مقادیر اضافی اورنیتین در میتوکندری توسط اورنیتین-۵-آمینوترانسفراز به پرولین و در سیتوپلاسم توسط اورنیتین دکربوکسیلاز به پترسین متابولیزه می شود. دو اختلال ژنتیک متابولیسم اورنیتین عبارتند از: سندرم 3H، آتروفی حلقوی (gyrate) رتین و کوروئید (۵،۱۲).

آتروفی حلقوی رتین و کوروئید

این بیماری در اثر نقص آنزیم اورنیتین-۵-آمینوترانسفراز (OAT) ایجاد شده که موتاسیون در ژن OAT کد کننده این آنزیم به طور اتوزوم مغلوب به ارث می رسد. کوفاکتور پیریدوکسال فسفات برای فعالیت آنزیم الزامی است.

علائم بالینی: تظاهرات بیماری محدود به چشم است که در اوایل یا میانه کودکی به صورت میوپی شروع شده و به دنبال آن کوری شبانه، میوپی، کاهش دید محیطی، کاتاراکت ساب کپسولار خلفی رخ می دهد. رتینوپاتی قبل از اختلالات بینایی ایجاد می شود. دژنراسیون کوریورتینال پیشرونده بوده و در نهایت منجر به کوری در سنین ۴۵-۶۵ سالگی می شود. یکی از مهمترین عارضه بیماری خونریزی رتین و کوری ناگهانی است. پاتوژنز تغییرات چشمی ناشناخته است. سایر تظاهرات عبارتند از: امواج منتشر آهسته در الکتروانسفالوگرافی، ضعف عضلات، تغییرات غیرطبیعی در بیوپسی عضله، تغییرات در ساختار میتوکندری کبد و موهای کم پشت و صاف. بیماران از نظر هوش طبیعی هستند. در یک مطالعه نیمی از بیماران تغییرات MRI مغز به صورت آتروفی و زوال مغز داشتند. نوزادان با کمبود OAT با افزایش آمونیاک در هفته های اول زندگی آشکار می شوند به طوری که سطح اورنیتین طبیعی است و هیپراورنیتینمی با افزایش سن ایجاد می شود.

علائم آزمایشگاهی: سطح سرمی اورنیتین ۲۰-۵ برابر (در بیماران پاسخ دهنده به پیریدوکسین سطح سرمی اورنیتین کمتر از بیماران غیر پاسخ دهنده به پیریدوکسین است) افزایش یافته است. دفع ادراری اورنیتین، لیزین، آرژینین و سیستین (وقتی که سطح اورنیتین پلاسما به بیش از ۴۰۰ میکرومول در لیتر رسید) به دلیل مهار رقابتی اورنیتین برای بازجذب توبولار این اسیدهای آمینه افزایش یافته است. سطح پلاسمایی گلوتامات، گلوتامین، لیزین، کراتین و کراتینین به طور متوسط کاهش یافته است. در دوران نوزادی علائم کمبود OAT شبیه به کمبود OTC است چون در هر دو بیماری سطح پلاسمایی اورنیتین، آرژینین و سیترولین پایین و اوروتیک اسید ادرار بالا است.

سندرم هیپرآمونمی-هیپراورنیتینمی-هموسیترولینمی (3H)

سندرم 3H به دلیل نقص در ناقل اورنیتین (ORNT1) که اورنیتین را از سیتوپلاسم به میتوکندری منتقل می کند، ایجاد می شود. در نتیجه این نقص اورنیتین در داخل سیتوپلاسم جمع می شود در حالیکه در میتوکندری سطح این اسید آمینه کاهش می یابد. در میتوکندری هموسیترولین به دلیل واکنش کاربامیل فسفات با لیزین ایجاد شده و یک سوبسترا برای OTC می شود. توارث موتاسیون در ژن کد کننده ناقل (SLC25A15 یا ORNT1) به صورت اتوزوم مغلوب است.

علائم بالینی: سن شروع تظاهرات بیماری از دوران نوزادی تا جوانی متفاوت است که شامل: استفراغ، عدم تحمل پروتئین، تشنج، تأخیر تکامل، خواب آلودگی هستند. در برخی از نژادها اختلال عملکرد کبد گزارش شده است. گاهی علائم بیماران مزمن و آهسته پیشرونده به صورت بی زاری از مصرف پروتئین، زوال عقل، اختلالات حرکتی هستند و ارتباطی با کمپلیانس درمان ندارند. بدون در نظر گرفتن سن و نوع شروع بیماری بیشتر بیماران به سمت اختلال پیشرونده عصبی به صورت علائم پیرامیدال با راه رفتن اسپاستیک به دلیل درگیری مخچه و تشنج (میوکلونیک) پیشرفت می کنند. دژنراسیون رتین و ضایعات شبیه استروک نیز گزارش شده است. در فرمهای خفیف بیماری هوش طبیعی است اما ممکن است به دنبال مصرف پروتئین اختلالات رفتاری و روانی ایجاد شود (۱۲،۲۶).

تشخیص

تشخیص اختلال سیکل اوره از طریق ارزیابی کروماتوگرافی اسیدهای آمینه سرم به روش HPLC، بررسی اسیدهای ارگانیک ادرار به روش GC/MS و اندازه گیری آمونیاک سرم است (جداول ۴-۱ و ۲ و الگوریتم ۴-۳).

جدول ۴-۱- غلظت طبیعی اسیدهای آمینه در پلاسما و CSF به روش HPLC ($\mu\text{mol/l}$)، اسیدهای آمینه ادرار و متابولیت های سیکل اوره بر حسب $\text{mmol/mol creatinine}$ (۶)

		Plasma ($\mu\text{mol/L}$)		
Age		<1 month	1 month-12 years	>12 years
Ammonia, fasting (enzymatic) ^a		<100	<50	<50
Arginine ^b		37-71	32-142	28-96
Argininosuccinate		<1	<1	<1
Citrulline		8-47	8-47	19-47
Ornithine ^b		66-116	27-96	55-135
Lysine		154-246	85-218	135-243
Glutamine ^c		475-746	475-746	466-798
Alanine		274-384	148-475	146-494

		Urine (mmol/mol creatinine)		
Age		<1 month	1-6 months	>6 months
Arginine		0.2-14	0.2-14	0.2-14
Argininosuccinate		<0.5	<0.5	<0.5
Citrulline		0.2-11	0.2-11	0.2-11
Ornithine		0.2-26	0.2-26	0.2-26
Lysine		15-199	15-199	13-80
Glutamine ^c		52-205	52-205	45-133
Alanine		75-244	72-206	41-130
Orotate		<3.4	<2.35	<1.44
Orotidine		<5.0	<1.3	<0.6
Uracil		10-50	10-50	10-50

		Urine (mmol/mol creatinine)				
Age		<7 days	8 days-4 months	5 months-2 years	3-10 years	>10 years
Homocitrulline		<135	<15	<4	<11	<8

		Cerebrospinal fluid ($\mu\text{mol/L}$)	
Age		<1 year	>1 year
Glutamine ^c		390-824	352-680

جدول ۴-۲- تشخیص افتراقی های هیپرآمونمی

Disorder	Ammonia (P)	Citrulline ^a (P)	Arginine ^b (P)	Glutamine (P)	Ornithine (P)	ASA (U)	Orotic acid (U)	Homocitrulline ^c (U)
NAGS def.	↑↑↑	↓	↓-n	↑-↑↑	n	nd	n-↓	n
CPS1 def.	↑↑↑	↓	↓-n	↑-↑↑	n	nd	n-↓	n
OTC def.	↑↑↑	↓	↓-n	↑-↑↑	n	nd	↑↑-n ^d	n-↑
ASS def.	↑↑	↑↑↑	↓	↑	n	nd	↑-n	n
ASL def.	↑↑	↑↑	↓	↑-n	n	↑↑↑	↑-n	n
ARG1 def.	↑-↑↑ (not always)	↑	n-↑↑ in neonates; ↑↑↑ in infants, children, and adults	↑-n	n	nd	↑-n	n
HHH syndrome	↑↑	n	n	↑-↑↑	↑↑ but not in neonates	nd	↑-n	↑↑
Citrin def.	↑↑ (not in neonates)	↑-↑↑	(↑)-↑	n	n	nd	n	n
GS def.	↑	n	n	↓↓	n	nd	n	n
THAN	↑↑↑	n	n-↓	n	n	nd	Unknown	n
P5CS def. ^e	↑ (fasting) -n	↓-n	↓-n	↑-n	↓-n	nd	n	n

NAGS: *N*-acetylglutamate synthase; **CPS1:** carbamoyl phosphate synthetase I; **OTC:** ornithine transcarbamylase; **ASS:** argininosuccinate synthetase; **ASL:** argininosuccinatelyase; **ARG1:** arginase; **HHH:** hyperornithinemia-hyperammonia-homocitrullinuria; **P5CS:** pyrroline-5-carboxylate synthetase; **THAN:** transient hyperammonia of the newborn; **GS:** glutamine synthetase.

آتروفی حلقوی کروئید و شبکیه

سطح سرمی اورنیتین ۲۰-۵ برابر (در بیماران پاسخ دهنده به پیریدوکسین سطح سرمی اورنیتین کمتر از بیماران غیر پاسخ دهنده به پیریدوکسین است) افزایش یافته است. دفع ادراری اورنیتین، لیزین، آرژینین و سیستین (وقتی که سطح اورنیتین پلاسما به بیش از 400μmol/L رسید) به دلیل مهار رقابتی اورنیتین برای بازجذب توبولار این اسیدهای آمینه افزایش یافته است. سطح پلاسمایی گلوتامات، گلوتامین، لیزین، کراتین و کراتینین به طور متوسط کاهش یافته است. در دوران نوزادی علائم کمبود OAT شبیه به کمبود OTC است چون در هر دو بیماری سطح پلاسمایی اورنیتین، آرژینین و سیترولین پایین و اوروتیک اسید ادرار بالا است (۱۲،۶).

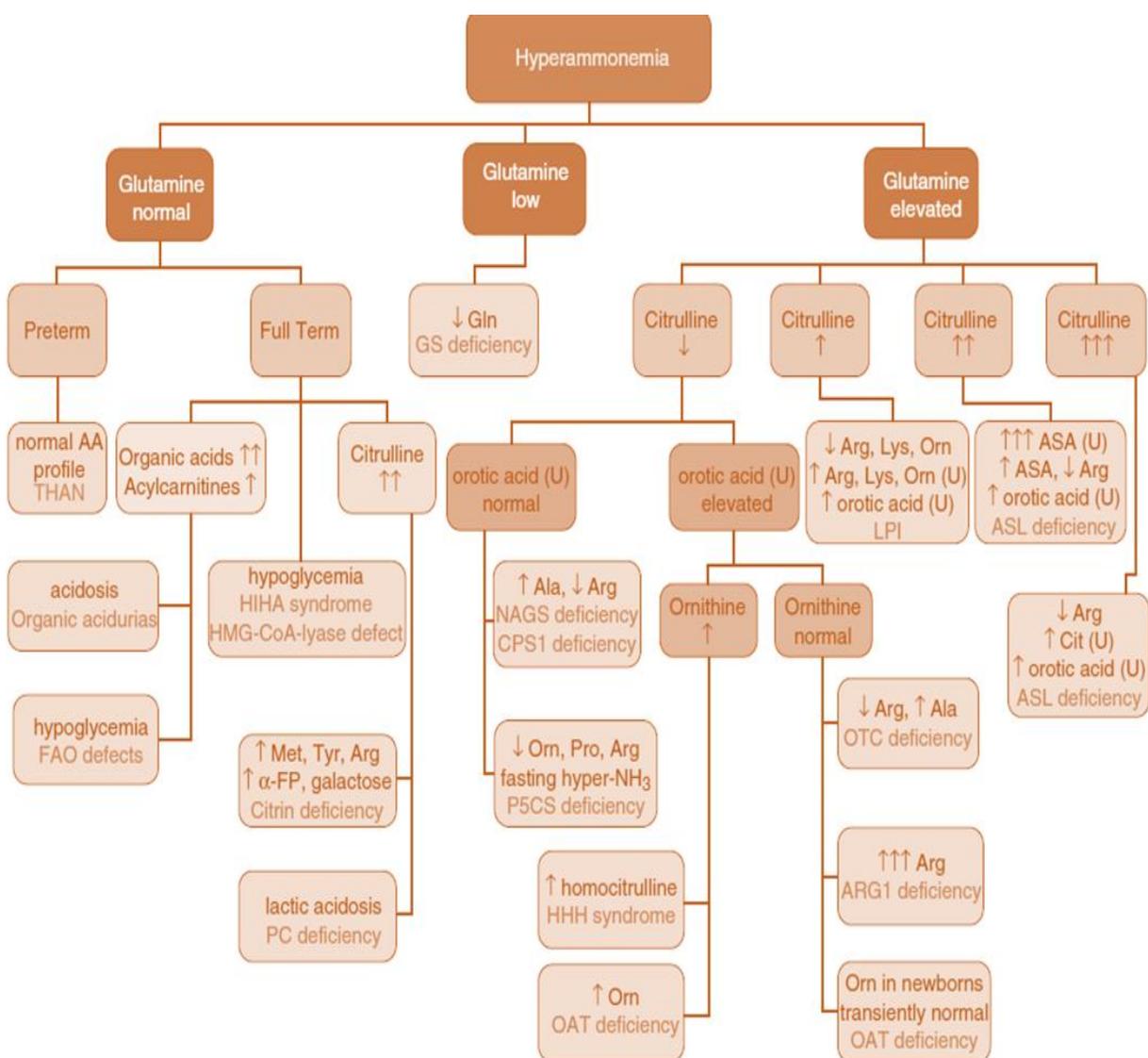
سندرم 3H

هیپراآمونمی، هموسیتروولینمی، هیپرااورنیتینمی (۳ تا ۱۰ برابر طبیعی)، افزایش دفع ادراری اورنیتین و اسیدهای آمینه دی بازیک (زمانی که سطح اورنیتین سرم بیش از ۴۰۰ میکرومول در لیتر است)، افزایش دفع ادراری هموسیتروولین به تنهایی زمانی که سطح پلاسمایی اورنیتین پایین است، افزایش دفع ادراری اوروتیک اسید (همچنین می تواند توسط آلپورینول القاء شود).

نکته ۱: در نوزادانی که با فرمولاهای مصنوعی تغذیه می شوند دفع هموسیتروولین ادرار بالا است.

نکته ۲: هموسیتروولینمی پایدار غیرمرتبط با تغذیه غیرطبیعی است.

الگوریتم ۴-۳-برخورد تشخیصی با نوزادی که هیپراآمونمی دارد (۶)



غربالگری نوزادی

غربالگری نوزادی از طریق اندازه گیری متابولیت ها و اسیدهای آمینه سیکل اوره بر روی لکه خشک روی فیلتر کاغذی و به روش MS/MS انجام می شود. نحوه برخورد با نتایج غربالگری در الگوریتم های ۴-۱، ۲ نشان داده شده است.

درمان اختلال سیکل اوره

در صورت اختلال در عملکرد سیکل اوره، هیپرامونمی ایجاد می شود و با توجه به اینکه آمونیاک بالا اثرات سمی غیر قابل جبران بر روی مغز دارد، در بیماران مبتلا به اختلالات سیکل اوره یا شک به آن باید اقدامات درمانی به صورت اورژانس انجام شود. در صورت سطح سرمی آمونیاک بیش از ۱۵۰ میکرومول بر لیتر در نوزادان و بیش از ۱۰۰ بعد از دوره نوزادی باید درمان شروع شود. درمان شامل دو مرحله درمان حاد و مزمن است.

درمان حاد

۱- مصرف خوراکی پروتئینها متوقف شود (حداکثر به مدت ۴۸ ساعت). عدم دریافت مواد غذایی به مدت طولانی تر منجر به القاء یک وضعیت کاتابولیک می شود و در نتیجه پروتئین بیشتری کاتابولیزه شده در نتیجه آمونیاک بیشتری هم تولید می شود.

نکته ۱: در شرایطی که امکان تغذیه از راه دهان بعد از ۴۸ ساعت وجود نداشته باشد، باید بیمار از طریق لوله دهانی-معدی تغذیه شود.

نکته ۲: زمانی که سطح آمونیاک به کمتر از ۱۰۰ میکرومول در لیتر رسید می توان پروتئین را به رژیم غذایی اضافه کرد ولی باید سطح سرمی آمونیاک مانیتورینگ شود.

۲- اکثر بیماران به علت استفراغ و عدم تحمل خوراکی دهیدراته هستند بنابراین هیدراتاسیون اولیه با سرم قندی ۱۰٪ به مقدار ۲۰-۱۰ سی سی/کیلوگرم در طی ۲-۱ ساعت ضروری است.

۳- پس از مایع درمانی اولیه به منظور ایجاد یک وضعیت آنابولیک، سرم نگهدارنده قندی ۱۰٪ با سرعت ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم/دقیقه (تقریباً معادل ۱/۵ برابر نگهدارنده) در طی ۲۴ ساعت انفوزیون شود. در صورتی که قند خون به بالای ۲۰۰ میلی گرم/دسی لیتر افزایش یافت باید انسولین وریدی با دوز ۰/۵-۰/۱ واحد/کیلوگرم/ساعت شروع شود و قند خون را کمتر از ۲۰۰ حفظ کرد.

نکته ۱: در صورت هیپرگلیسمی درصد قندی سرم کم نشود چون وضعیت کاتابولیک برای بیمار ایجاد می شود.

- نکته ۲:** مقدار مایع مورد نیاز براساس سن بیمار و عملکرد کلیه تنظیم شود به طوری که دیورز مناسب جهت دفع گروههای آمین با کمک برخی داروها وجود داشته باشد.
- ۴- در صورتی که بعد از ۴۸ ساعت امکان تغذیه بیمار وجود نداشت جهت ایجاد وضعیت آنابولیک (اگر کنتراندیکاسیونی وجود نداشته باشد مانند سپسیس یا اختلال عملکرد کبد) باید چربیهای داخل وریدی (اینترالیپید) با دوز ۱ تا ۲ گرم/کیلوگرم در ۲۴ ساعت انفوزیون شود.
- نکته ۱:** انفوزیون چربی در نقص اکسیداسیون اسیدهای چرب ممنوع است.
- نکته ۲:** در طی انفوزیون اینترالیپید عملکرد کبد مانیتورینگ شود و در صورت افزایش سطح سرمی ترانس آمینازهای کبد انفوزیون چربی متوقف شود.
- ۵- برای القاء موقعیت آنابولیک، با توجه به شرایط بیمار و بعد از ۲۴ ساعت اول انفوزیون ترکیب اسیدهای آمینه ضروری (آمینوفیوژن) به میزان ۰/۲۵ گرم/کیلوگرم در طی ۲۴ ساعت توصیه می شود.
- ۶- داروهای دفع کننده آمونیاک:

- سدیم بنزوات:

با اسید آمینه گلیسین باند شده و به صورت هیپوریک اسید از راه ادرار دفع می شود. یک مول سدیم بنزوات قادر است یک مول نیتروژن را دفع می کند. دوز بولوس سدیم بنزوات در کودکان کمتر از ۲۰ کیلوگرم ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم و در کودکان بالای ۲۰ کیلوگرم ۵/۵ گرم/متر مربع سطح بدن با ۲۵-۳۵ سی سی/ کیلوگرم سرم قندی ۱۰٪ رقیق شده و در عرض ۹۰ دقیقه انفوزیون شود. سپس ۲۵۰-۵۰۰ میلی گرم/کیلوگرم در کودکان با وزن کمتر از ۲۰ کیلوگرم و ۵/۵-۱۱ گرم/متر مربع سطح بدن در کودکان بالای ۲۰ کیلوگرم سدیم بنزوات در طی ۲۴ ساعت انفوزیون شود (داخل سرم ۲۴ ساعته ریخته شود). در مواردی که فقط سدیم بنزوات در دسترس است دوز نگهدارنده ۵۰۰ میلی گرم/کیلوگرم در کودکان با وزن کمتر از ۲۰ کیلوگرم و ۱۱ گرم/مترمربع سطح بدن در کودکان با وزن بالای ۲۰ کیلوگرم خواهد بود. حداکثر دوز روزانه ۱۲ گرم است.

- فنیل بوتیرات:

در کبد به فنیل استات تبدیل شده سپس با اسید آمینه گلوتامین باند شده و فنیل استیل گلوتامین تولید شده در کبد از راه ادرار دفع می شود. یک مول فنیل استات دو مول نیتروژن را دفع می کند. دوز بولوس اولیه و نگهدارنده و حداکثر دوز شبیه سدیم بنزوات است.

نکته ۱: در مواردی که هر دوی سدیم بنزوات و فنیل بوتیرات در دسترس است از هر کدام ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم در وزن کمتر از ۲۰ کیلوگرم و یا ۵/۵ گرم/متر مربع سطح بدن در وزن بالای ۲۰ کیلوگرم استفاده می شود.

نکته ۲: یک گرم سدیم بنزوات و فنیل بوتیرات حاوی ۹ میلی اکی والان سدیم است که در محاسبات میزان سدیم سرم دریافتی روزانه باید لحاظ شود.

نکته ۳: در نوزادان با هیپربیلی روبینمی در تجویز سدیم بنزوات و فنیل بوتیرات باید احتیاط شود چون این داروها با بیلی روبین در اتصال به آلبومین رقابت کرده و خطر کرن ایکتروس را افزایش می دهند.

ال-آرژینین با دوز بولوس ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم در بیماران با وزن کمتر از ۲۰ کیلوگرم و ۴ گرم/مترمربع با وزن بیش از ۲۰ کیلوگرم در ۲۵-۳۵ سی سی/کیلوگرم دکستروز ۱۰٪ در عرض ۹۰ دقیقه انفوزیون شود. ال-آرژینین در کمبود اورنیتین ترانس کاربامیلاز و این-استیل گلوتامات سنتاز به عنوان یک اسید آمینه ضروری است و در سیترولینمی آرژینین با باند شدن به کاربامیل فسفات و تولید سیترولین یک مول نیتروژن را دفع می کند. در آرژینینوسوکسینیک اسیدوری آرژینین با اتصال به آسپاراتات و کاربامیل فسفات و تولید آرژینینوسوکسینیک اسید دو مول نیتروژن را دفع می کند. هر چند که با مصرف آرژینین سطح سیترولین و آرژینینوسوکسینیک اسید افزایش می یابد ولی این متابولیتها اثرات توکسیک کمتری نسبت به آمونیاک دارند و دفع کلیوی آنها آسانتر از آمونیاک است.

نکته ۱: مصرف آرژینین در کمبود آرژیناز ممنوع است.

نکته ۲: آرژینین به صورت وباله‌های دو گرمی در فارماکوپه ایران وجود دارد.

۴- در صورت استفراغ مکرر اندانسترون داخل وریدی ۰/۱۵ میلی گرم/کیلوگرم/دوز هر ۸ ساعت توصیه می شود.

۵- نئوماپسین خوراکی (در فارماکوپه ایران موجود نیست) و لاکتولوز (یک سی سی/کیلوگرم/دوز) به ترتیب مانع از تولید آمونیاک توسط باکتریهای روده و جذب آمونیاک توسط روده می شوند.

۶- در بیماران با کمبود OTC، سیترولین با دوز ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز چرخه تولید اوره را به راه می اندازد. در هنگام استفاده از سیترولین تجویز آرژینین لازم نیست.

۷- در بیماران مشکوک به کمبود NAGS، کاربامیل گلوتامات با دوز ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم به صورت بولوس و سپس در طی ۲۴ ساعت منجر به کاهش واضح سطح آمونیاک سرم می شود.

۸- سم زدایی اکستراکورپورال در مواردی که سطح آمونیاک اولیه بیش از ۵۰۰ میکرومول در لیتر یا سطح آمونیاک کمتر از ۵۰۰ و عدم پاسخ به درمان دارویی پس از ۴ ساعت باید انجام شود. مؤثرترین روش همودیالیز است. دیالیز صفاقی یک روش کم اثر است و تعویض خون هم توصیه نمی شود. در طول مدت دیالیز هر ساعت سطح آمونیاک چک شود. وقتی که سطح آمونیاک حداقل به مدت ۲۴ ساعت در کمتر از ۲۰۰ میکرومول در لیتر ثابت شد می توان فواصل اندازه گیری سطح سرمی آمونیاک را کاهش داد. در این زمان می توان دیالیز را متوقف کرد ولی باید کاتتر به مدت ۲۴ ساعت دیگر نگه داشته شود چون سطح آمونیاک ممکن است مجدد افزایش یابد.

۹- در صورت درجه حرارت بیش از ۳۸ درجه سانتی گراد باید داروهای ضد تب نظیر ایبوفن استفاده کرد. بهتر است در این بیماران از استامینوفن استفاده نشود چون باعث تخلیه گلوکوتائون می شود.

نکته ۱: استفاده از سدیم والپروات برای کنترل تشنج ممنوع است چون باعث افزایش سطح آمونیاک می شود.

نکته ۲: در موارد غیرضروری از کورتون استفاده نشود چون باعث لیز پروتئین ها و افزایش آمونیاک می شود (۲۶).

هدف از درمان:

- ۱- سطح آمونیاک کمتر از ۱۵۰ میکرومول در لیتر
- ۲- سطح گلوکوتائون کمتر از ۱۰۰۰-۸۰۰ میکرومول در لیتر
- ۳- سطح آرژنینین ۱۰۰-۲۰۰ میکرومول در لیتر

درمان مزمن

- ترکیبات مدیریت مزمن بیماران مبتلا به اختلال سیکل اوره در جدول ۳-۴ نشان داده شده است. محدودیت مصرف پروتئینهای طبیعی در تمام اختلالات سیکل اوره به جز سیترولینمی نوع ۲ باید محدود شود. میزان مصرف پروتئین باید به طور فردی تنظیم شود (جدول ۴-۴). محتویات پروتئین و انرژی برخی از فرمولاهای مدیکال در جدول ۴-۵ و ۶ نشان داده است.

جدول ۴-۴- اجزاء مدیریت بیماران مبتلا به اختلالات سیکل اوره

- محدودیت پروتئین
- پیشگیری از کاتابولیسم
- استفاده از داروهای دفع کننده نیتروژن
- مکمل اسیدهای آمینه

جدول ۴-۵- توصیه های مصرف پروتئین در بیماران مبتلا به اختلالات سیکل اوره (۶)

Age (year)	Total protein (g/kg/day)	Protein from medical food (essential amino acids) (g/kg/day)	Whole protein (g/kg/day)
0-1	1.2-2.2	0.6-1.1	0.6-1.1
1-7	1.0-1.2	0.6-0.7	0.4-0.5
7-19	0.7-1.4	0.4-0.7	0.3-0.7
>19	0.5-1.0	0.3-0.5	0.2-0.5

جدول ۴-۶- محتویات انرژی و پروتئین غذاهای مدیکال (اسیدهای آمینه ضروری) برای درمان UCD (در هر ۱۰۰ گرم

پودر)(۶)

Medical food	Energy (kcal)	Protein (g)
Cyclinex [®] -1 ^a	510	7.5
Cyclinex [®] -2 ^a	440	15
EAA Supplement ^{™b}	288	40
Essential Amino Acid Mix ^c	316	79
Milupa [®] UCD 2 ^c	290	67
UCD Anamix [®] Junior ^c	385	12
UCD Trio ^{™b}	393	15
WND [®] 1 ^d	500	6.5
WND [®] 2 ^d	410	8.2

در شرایطی که محدودیت شدید مصرف پروتئین لازم است، باید اسیدهای آمینه ضروری به رژیم بیمار اضافه شوند. در شیرمادرخوارها، شیر مادر به شرط مونیترینگ دقیق ادامه یابد چون محتوای پروتئین شیرمادر پایین تر از فرمولاهای سنتتیک است. شیر مادر و فرمولاهای معمولی به عنوان منبع پروتئین طبیعی هستند که باید در ترکیب با فرمولاهای فاقد پروتئین استفاده شوند. در بیمارانی که قادر به بلع نیستند باید از طریق لوله بینی-معدی یا ژژنوستومی تغذیه شوند. سن شروع غذاهای کمکی در این کودکان همانند افراد سالم است ولی بهتر

است شروع آن با مصرف میوه و سبزیجات کم پروتئین باشد سپس بتدریج گرم به گرم پروتئین اضافه شود. تغذیه باید در طول دوران کودکی و به خصوص دوران نوجوانی و بلوغ به دلیل افزایش اشتها و کاهش کمپلینس تنظیم شود.

- سدیم بنزوات و فنیل بوتیرات به عنوان دفع کننده های نیتروژن هر کدام با دوز ۵۰۰-۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز و با حداکثر دوز ۱۲ گرم در روز تجویز شود. در وزن بیش از ۲۰ کیلوگرم دوز ۵ گرم/متر مربع سطح بدن/روز و با حداکثر دوز ۱۲ گرم توصیه شده است. باید در نظر داشت که فنیل بوتیرات به عنوان یک انتخاب دوم بعد از سدیم بنزوات در درمان طولانی مدت است و در بیماری که به درمان سدیم بنزوات پاسخ نمی دهند استفاده می شود.

- آرژینین با دوز ۲۰۰-۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز (در کمبود آرژیناز ممنوع است) و با حداکثر دوز ۶ گرم در روز تجویز شود. در وزن بیشتر از ۲۰ کیلوگرم ۶-۲/۵ گرم/متر مربع سطح بدن/روز و حداکثر دوز ۶ گرم در روز توصیه شده است.

- سیترولین در بیماران با کمبود CPS1 و OTC با دوز ۲۰۰-۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز.
- کاربامیل گلوتامات (کارباگلو) با دوز ۱۰۰-۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز در ۳ یا ۴ دوز منقسم در کمبود NAGS منجر به طبیعی شدن سطح آمونیاک می شود به طوری که این بیماران به سایر داروها و محدودیت مصرف پروتئین به جز در موارد حمله نیازی ندارند. اگر سیترولین برای بیمار تجویز شود دیگر نیازی به درمان آرژینین نیست.

- **ال-کارنیتین:** مصرف سدیم بنزوات و فنیل بوتیرات منجر به تخلیه کارنیتین بدن می شوند بنابراین کارنیتین با دوز ۱۰۰-۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز و حداکثر دوز ۶ گرم در روز توصیه شده است.
- استفاده از ترکیبات **آنتی اسید** در صورت مصرف سدیم بنزوات و فنیل بوتیرات توصیه شده است.
- مصرف **مکمل ها** مانند زینک، آهن، کلسیم، مس و کوبالامین به دلیل محدودیت مصرف برخی مواد غذایی ضروری است.

- **پیوند کبد:**

برای تمامی اختلالات سیکل اوره با فرم شدید نوزادی به جز کمبود NAGS پیوند کبد قبل از ایجاد صدمات مغزی جدی و سنین ۱۲-۳ ماهگی توصیه شده است. انتخابی ترین روش پیوند ارتوتوپیک کبد است.

آتروفی حلقوی کروئید و رتین

هدف از درمان کاهش اورنیتین پلاسما به کمتر از ۲۰۰ میکرومول/لیتر است.

۱- رژیم محدود آرژینین در کاهش اورنیتین سرم مؤثر است. پروتئینهای مواد غذایی حاوی ۴-۶٪ آرژینین هستند (مقدار زیادی آرژینین در دانه ها و آجیل وجود دارد)، بنابراین برای کاهش دریافت آرژینین محدودیت مصرف پروتئین های طبیعی و مکملها کافی است. محدودیت بیش از حد آرژینین منجر به کاهش رشد، راشهای پوستی و هیپرآمونمی می شود. آرژینین یک اسید آمینه ضروری در بیماران با کمبود OAT است. در نوزادان با هیپرآمونمی علامتدار یا اختلالات دفع نیتروژن مکمل آرژینین ضروری است. در شیرخواران با سن کمتر از ۴ ماه تا زمانی که سطح اورنیتین پلاسما افزایش نیافته آرژینین نباید محدود شود.

۲- پیریدوکسین با دوز ۲۰۰ تا ۵۰۰ میلی گرم روزانه منجر به کاهش ۶۰-۲۵٪ سطح اورنیتین سرم می شود. در تمام بیماران تازه تشخیص داده شده مقایسه سطح اورنیتین ناشتا قبل و بعد از دریافت پیریدوکسین توصیه می شود.

۴- مکملهای پرولین، لیزین و کراتین کمک کننده هستند. مکمل کراتین منجر به بهبود هیستوپاتولوژی و اصلاح کمبود فسفوکراتین می شود ولی اثرات بالینی مشخص یا پیشگیری از دژنراسیون رتین را ندارد.

۵- درمان هیپرآمونمی در نوزادان به درمانهای استاندارد پاسخ می دهد (۲۶).

سندرم 3H

رژیم کم پروتئین، مکملهای سیترولین و آرژینین، سدیم بنزوات و فنیل بوتیرات در کنترل علائم بیماران کمک کننده هستند. این درمانها ممکن است که در پیشگیری از پیشرفت به سمت راه رفتن آتاکسیک مؤثر نباشد (۶).

مانیتورینگ بیماران

- مانیتورینگ رشد (قد، وزن، دور سر) به طور دوره ای و تنظیم رژیم بیمار بر اساس رشد بیمار انجام شود.

- اندازه گیری آمونیاک به طور دوره ای و بر اساس شرایط بیمار اندازه گیری شود. هدف از درمان سطح آمونیاک کمتر از ۸۰ میکرومول در لیتر است.

- کروماتوگرافی اسیدهای آمینه سرم به طوری دوره ای: هدف از درمان نگهداری آرژینین حداکثر محدوده طبیعی، گلوتامین سرم حداکثر تا ۱۰۰۰ میکرومول در لیتر، اسیدهای آمینه شاخه دار و ضروری در محدوده طبیعی و در کمبود آرژیناز هدف آرژینین کمتر از ۲۰۰ میکرومول در لیتر است.

- اندازه گیری کارنیتین، ریزمغزی ها، ویتامینها، تری گلیسرید، کلسترول، سطح سرمی سدیم بنزوات و فنیل بوتیرات بطور سالیانه یا بر اساس شرایط بیمار انجام شود.
- بررسی هیپوریک اسید ادرار جهت بررسی کمپلیانس درمان با سدیم بنزوات مفید است.
- انجام MRI مغز ۱ تا ۴ روز پس از هر بار کما یا حملات شبیه به استروک ضروری است و سپس هر دو سال تکرار شود (۶، ۷، ۲۶).

جداول Region 4

Abbreviations (in alphabetical order): **2M3HBA**, 2-methyl 3-hydroxybutyryl- CoA dehydrogenase deficiency; **2MBG**, 2-short/branched chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency ; **3MCC**, 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency; **3MGA**, 3-methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency; **ARG**, argininemia; **ASA**, argininosuccinic acidemia; **B12 def**, vitamin B12 deficiency; **BIOPT** (Reg), disorders of biopterin regeneration; **BIOPT** (BS), disorders of biopterin biosynthesis; **BKT**, ketothiolase deficiency; **CACT**, carnitine:acylcarnitine translocase deficiency (212138); Cbl, cobalamin (complementation group); **CIT-I**, citrullinemia type I; **CIT-II**, **citrullinemia type II**; **CPT-I**, carnitine palmitoyltransferase **Ia** deficiency; **CPT-II**, carnitine palmitoyltransferase II deficiency; **CPS**, carbamylphosphate synthase deficiency; **CUD**, carnitine uptake defect; **EE**, ethylmalonic encephalopathy; **FIGLU**, formiminoglutamic acidemia; **GA-II**, glutaric acidemia type II; **GA-I**, glutaric acidemia type I; **H-PHE**, hyperphenylalaninemia; **HCY**, homocystinuria; het, heterozygote (carrier status); **HMG**, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency; **IBG**, isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency; **IVA**, isovaleryl-CoA dehydrogenase deficiency; **LCHAD**, long-chain L-3-Hydroxy dehydrogenase deficiency; **M/SCHAD**, medium/short-chain L-3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase def; **MAL**, malonyl-CoA decarboxylase deficiency; (**mat**), maternal; **MCAD**, medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency; **MCD**, holocarboxylase synthetase deficiency; **MCKAT**, medium-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency; **MET**, hypermethioninemia; **MSUD**, maple syrup urine disease; **MTHFR**, methylene tetrahydrofolate reductase deficiency; **MUT**, methylmalonic acidemia; **NKHG**, nonketotic hyperglycinemia; **OTC**, ornithine transcarbamylase deficiency; **PA**, propionic acidemia; **PC**, pyruvate carboxylase deficiency; **PKU**, phenylketonuria; **RED**, 2,4-dienoyl-CoA reductase deficiency; **SCAD**, short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency; **TFP**, trifunctional protein deficiency; **TYR-I**, tyrosinemia type I; **TYR-II**, tyrosinemia type II; **TYR-III**, tyrosinemia type III; **TYR** (trans), transient tyrosinemia; **VLCAD**, very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.

Table 1 Continued

Percentile Marker	N	Normal population ($\mu\text{mol/L}$)					
		1%ile		50%ile		99%ile	
		Value	CV	Value	CV	Value	CV
C14:1	94	0.030	34%	0.12	28%	0.37	18%
C14	90	0.071	34%	0.23	17%	0.50	17%
C16	93	0.80	41%	2.8	18%	6.0	15%
C16:1-OH	61	0.011	83%	0.050	23%	0.13	33%
C16-OH	94	0.010	99%	0.030	39%	0.08	40%
C18:2	63	0.060	33%	0.18	27%	0.60	32%
C18:1	84	0.49	22%	1.2	15%	2.5	12%
C18	83	0.31	29%	0.81	16%	1.7	15%
C18:1-OH	82	0.010	96%	0.023	28%	0.070	44%
C18-OH	66	0.001	248%	0.020	42%	0.060	57%

Ala, alanine; Arg, arginine; Asa, argininosuccinic acid; C0, free carnitine; C10:2, decadienoylcarnitine; C10:1, decenoylcarnitine; C10, decanoylcarnitine; C12:1, dodecenoylcarnitine; C12, dodecanoylcarnitine; C14:1, tetradecenoylcarnitine; C14, tetradecanoylcarnitine; C14:2, tetradecadienoylcarnitine; C16-OH, hydroxy palmitoylcarnitine; C16:1-OH, hydroxy hexadecenoylcarnitine; C16, palmitoylcarnitine; C18:1-OH, hydroxy oleoylcarnitine; C18:2, linoleoylcarnitine; C18:1, oleoylcarnitine; C18, stearylcarnitine; C18:1-OH, hydroxy oleoylcarnitine; C18-OH, hydroxy stearylcarnitine; C2, acetylcarnitine; C3, propionylcarnitine; C3DC+C8-OH, malonyl-/hydroxy octanoylcarnitine; C4, butyryl-/isobutyrylcarnitine; C4-OH, hydroxy butyrylcarnitine; C4DC, succinyl-/methylmalonylcarnitine; C5, isovaleryl-/2-methylbutyrylcarnitine; C5-OH, hydroxy isovalerylcarnitine; C5:1, tiglylcarnitine; C5DC + C10-OH, glutarylcarnitine plus hydroxy decanoylcarnitine; C6, hexanoylcarnitine; C6-OH, hydroxy hexanoylcarnitine; C6DC, methylglutarylcarnitine; C8, octanoylcarnitine; Cit, citrulline; CV, coefficient of variation (calculated from values within the interquartile range: median \pm [(75%ile-25%ile) \times 1.5]); (D), derivatized (see text for details); Gln, glutamine; Glu, glutamic acid; Gly, glycine; Met, methionine; N, number of participants who have submitted %ile values; Phe, phenylalanine; Suac, succinylacetone; Tyr, tyrosine; (U), underivatized; Val, valine; Xle, isoleucine and leucine.

Table 1 Amino acid and acylcarnitine cumulative percentiles in neonatal dried blood spots analyzed by tandem mass spectrometry by participants of the Region 4 Stork collaborative project (as of December 1, 2010)

Percentile Marker	N	Normal population ($\mu\text{mol/L}$)					
		1%ile		50%ile		99%ile	
		Value	CV	Value	CV	Value	CV
Ala	58	117	22%	233	19%	507	22%
Arg	79	2.3	48%	8.7	38%	32	39%
Asa	26	0.04	140%	0.19	98%	0.66	94%
Cit	93	6.0	28%	12	24%	28	22%
Glu	27	158	37%	294	31%	551	30%
Gln	6	24	64%	50	33%	117	73%
Gly	60	185	40%	348	34%	767	30%
Met	94	11	29%	21	22%	44	25%
Phe	100	33	18%	54	15%	97	15%
Suac	22	0.21	85%	0.66	54%	1.4	84%
Tyr	97	34	19%	80	16%	207	17%
Val	86	57	18%	103	18%	212	20%
Xle	95	64	21%	115	22%	235	17%
C0	93	11	28%	24	25%	59	26%
C2	76	10	32%	23	19%	52	17%
C3	93	0.57	28%	1.75	20%	4.74	20%
C4	89	0.080	29%	0.24	14%	0.75	15%
C5:1	81	0.001	145%	0.021	56%	0.080	59%
C5	95	0.050	33%	0.12	15%	0.39	21%
C4-OH (D)	43	0.050	28%	0.18	27%	0.49	28%
C4-OH & C3-DC (U)	11	0.040	52%	0.12	56%	0.33	66%
C6	93	0.020	89%	0.062	28%	0.18	35%
C5-OH (D)	69	0.060	35%	0.15	24%	0.38	26%
C5-OH & C4DC (U)	21	0.090	46%	0.19	23%	0.45	30%
C6-OH (D)	12	0.004	108%	0.041	42%	0.12	49%
C8	97	0.020	78%	0.070	21%	0.21	23%
C3-DC & C8-OH (D)	48	0.020	78%	0.067	46%	0.15	35%
C10:2	48	0.001	125%	0.020	59%	0.08	55%
C10:1	86	0.020	76%	0.060	24%	0.18	30%
C10	92	0.022	28%	0.090	19%	0.26	22%
C4-DC (D)	26	0.12	64%	0.28	55%	0.71	49%
C5-DC & C10-OH (D)	58	0.020	77%	0.065	39%	0.17	36%
C5-DC & C6-OH (U)	18	0.020	86%	0.095	54%	0.25	47%
C12:1	58	0.010	88%	0.063	33%	0.27	31%
C12	71	0.040	39%	0.14	36%	0.41	36%
C6-DC	64	0.022	88%	0.070	50%	0.17	45%
C14:2	68	0.010	82%	0.036	44%	0.090	43%

(Continued)

Table 2 Amino acid disorder ranges in neonatal dried blood spots analyzed by tandem mass spectrometry by participants of the Region 4 Stork collaborative project (as of December 1, 2010)

Amino acids Marker	Condition	N	Percentiles of disorder ranges ($\mu\text{mol/L}$)							
			1%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	99%
Arg (low)	OTC/CPS	46	1.3	2.8	3.1	4.8	8.1	11	19	41
Arg	ARG	22	35	51	72	95	138	209	286	336
Asa	ASA	51	0.12	0.25	0.42	1.5	3.8	12	61	110
Cit (low)	OTC/CPS	60	1.0	1.3	1.8	2.3	3.0	4.8	6.5	17
Cit	CIT-I	215	54	72	102	172	366	745	1107	2213
	PC	2	90	100	112	148	208	269	305	327
	CIT-II	58	10	15	28	48	100	193	346	1047
	ASA	108	22	32	40	65	95	141	177	342
	CIT-I (mat)	2	41	44	49	62	84	105	119	126
Gln	OTC/CPS	28	34	43	47	62	81	150	264	426
Glu	OTC/CPS	31	153	183	205	227	308	393	519	818
Gly	NKHG	44	113	435	539	656	940	1203	1360	1663
Met (low)	Cbl E	1	9.8	9.8	9.8	9.8	9.8	9.8	9.8	9.8
	Cbl G	3	4.8	5.0	5.4	6.4	8.1	8.9	9.4	9.7
	MTHFR	4	4.2	4.3	4.4	4.7	5.4	6.4	7.3	7.9
Met	HCY	89	31	48	55	67	106	188	474	900
	MET	91	45	49	57	77	103	126	146	364
Phe	BIOPT (BS)	46	128	292	340	391	726	1342	2131	3281
	PKU	1922	162	233	267	342	480	707	971	1805
	BIOPT (Reg)	16	152	156	185	265	478	938	1504	1967
	H-PHE	1124	107	135	150	180	227	285	349	549
Suac	TYR-I	59	3.8	8.8	13	20	35	47	66	148
Tyr	TYR-III	1	907	907	907	907	907	907	907	907
	TYR (trans)	71	160	219	301	444	563	777	876	1110
	TYR-II	45	186	226	260	448	546	852	1105	1297
	TYR-I	86	66	89	111	141	201	302	489	834
Val	MSUD	199	57	168	218	290	359	493	647	1080
Xle	MSUD	236	68	260	325	453	740	1429	2573	4313

For abbreviations of analytes and conditions, see legends of Table 1 and Figure 2, respectively. Amino acids are listed in alphabetical order. When multiple conditions are shown, they are sorted in descending order of the median value of the disorder range. N, number of cases.

Table 3 Disorder ranges of amino acid ratios in neonatal dried blood spots analyzed by tandem mass spectrometry by participants of the Region 4 Stork collaborative project (as of December 1, 2010)

Amino acids Marker	Condition	N	Percentiles of disorder ranges							
			1%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	99%
Arg/Ala	ARG	14	0.10	0.15	0.18	0.30	0.57	0.75	1.0	1.5
Arg/Phe	ARG	17	0.58	0.75	0.97	1.7	2.3	3.8	4.3	6.1
Asa/Arg	ASA	44	0.008	0.027	0.034	0.19	0.81	1.9	3.8	28
Cit/Arg (low)	OTC/CPS	46	0.066	0.11	0.20	0.25	0.36	0.59	0.92	2.6
	ARG	17	0.058	0.068	0.074	0.082	0.12	0.22	0.28	0.29
Cit/Arg	CIT-I	118	2.3	4.2	6.8	14	34	67	120	518
	PC	2	18	18	18	20	21	23	25	25
	ASA	81	1.5	2.8	3.2	6.1	9.7	16	27	49
	CIT-I (mat)	1	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
	CIT-II	53	0.73	1.1	1.6	3.0	6.0	12	20	42
Cit/Phe (low)	OTC/CPS	60	0.013	0.027	0.033	0.041	0.054	0.090	0.15	0.44
Cit/Phe	CIT-I	159	0.48	0.98	1.8	2.9	5.6	13	19	44
	ASA	88	0.40	0.48	0.70	1.1	1.7	2.9	4.2	7.1
	PC	2	1.3	1.3	1.4	1.5	1.6	1.8	1.9	2.0
	CIT-II	57	0.24	0.33	0.61	0.84	1.4	2.3	6.6	13
	CIT-I (mat)	2	1.0	1.0	1.1	1.1	1.3	1.4	1.5	1.5
Glu/Cit (low)	CIT-I	5	0.022	0.029	0.038	0.064	0.16	0.28	1.0	1.4
Glu/Cit	OTC/CPS	28	12	13	15	20	30	55	72	104
Glu/Cit (low)	CIT-II	10	0.7	1.1	1.6	2.0	2.6	19	26	28
	CIT-I	34	0.16	0.21	0.25	0.33	0.58	1.0	1.4	3.6
Glu/Cit	OTC/CPS	31	38	54	58	80	105	155	261	284
Met/Cit (low)	Cbl E	1	0.89	0.89	0.89	0.89	0.89	0.89	0.89	0.89
	Cbl G	3	0.59	0.60	0.62	0.66	0.75	0.91	1.0	1.1
	Cbl D v1	1	0.64	0.64	0.64	0.64	0.64	0.64	0.64	0.64
	MTHFR	4	0.41	0.41	0.43	0.46	0.49	0.60	0.79	0.91
Met/Cit	OTC/CPS	60	1.7	2.5	3.9	7.0	11	23	41	110
	HCY	64	1.6	2.9	3.7	6.0	8.5	14	27	49
	MET	84	2.9	3.7	4.0	5.5	7.7	10	15	22
Met/Phe (low)	Cbl E	1	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
	Cbl G	3	0.10	0.11	0.11	0.12	0.14	0.15	0.15	0.16
	MTHFR	4	0.095	0.096	0.097	0.10	0.11	0.12	0.14	0.15
Met/Phe	HCY	74	0.75	1.0	1.1	1.4	2.2	3.4	7.2	26
	MET	85	0.79	0.98	1.1	1.4	1.8	2.4	3.2	5.4
Met/Tyr (low)	Cbl E	1	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
	Cbl G	3	0.067	0.070	0.074	0.085	0.10	0.10	0.11	0.11
	MTHFR	4	0.045	0.049	0.054	0.068	0.076	0.091	0.12	0.13
	Cbl D v1	1	0.048	0.048	0.048	0.048	0.048	0.048	0.048	0.048

(Continued)

Table 3 Continued

Amino acids		N	Percentiles of disorder ranges							
Marker	Condition		1%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	99%
Met/Tyr	HCY	67	0.38	0.63	0.68	0.87	1.2	2.0	3.7	9.3
	MET	84	0.28	0.47	0.57	0.79	1.1	1.7	2.2	3.7
Met/Xle (low)	Cbl E	1	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
	MTHFR	4	0.043	0.046	0.049	0.058	0.067	0.073	0.077	0.080
	Cbl G	3	0.038	0.039	0.041	0.047	0.057	0.10	0.13	0.15
	Cbl D v1	1	0.046	0.046	0.046	0.046	0.046	0.046	0.046	0.046
Met/Xle	HCY	64	0.20	0.32	0.44	0.62	0.92	1.2	2.3	6.9
	MET	80	0.28	0.32	0.38	0.48	0.66	0.91	1.3	3.0
Phe/Tyr	PKU	1779	2.1	3.4	4.3	6.4	9.4	14	19	46
	BIOPT (Reg)	5	1.8	2.4	3.0	5.0	5.7	9.1	9.2	9.3
	BIOPT (BS)	8	1.3	1.6	2.0	3.1	5.0	8.2	15	18
	H-PHE	1034	1.1	1.5	1.8	2.4	3.3	4.5	6.3	11
Val/Phe	MSUD	172	1.1	2.3	3.4	5.3	7.5	9.8	13	23
Xle/Ala	MSUD	145	0.35	0.73	1.1	2.7	5.3	10	25	42
Xle/Phe	MSUD	193	1.4	3.8	5.4	9.3	15	27	55	76

Table 4 Continued

Marker	Condition	N	Percentiles of disorder ranges							
			1%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	99%
C5-OH	3MCC (mat)	129	0.90	1.1	1.4	3.0	5.8	9.6	13	37
	3MCC	597	0.64	0.81	1.0	1.4	3.3	6.8	11	20
	HMG	34	0.26	0.69	1.1	1.4	2.0	3.3	4.6	7.6
	MCD	14	0.79	0.85	0.97	1.3	1.8	2.5	3.0	9.3
	3MGA	18	0.72	0.74	0.79	1.1	1.7	2.2	2.8	3.7
	BIOT (P)	10	0.20	0.53	0.96	1.3	1.5	1.1	1.9	2.9
	BKT	25	0.66	0.73	0.89	0.95	1.2	1.4	1.6	2.4
	2M3HBA	1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
C6-OH	M/SCHAD	1	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
C8	MCAD	2026	0.40	0.70	1.1	2.5	7.1	14	23	40
	GA-II	101	0.050	0.090	0.12	0.31	0.63	1.2	2.4	6.3
	MCAD (het)	137	0.19	0.22	0.24	0.31	0.42	0.57	0.79	3.3
	MCAD (mat)	3	0.031	0.035	0.040	0.055	0.080	0.11	0.13	0.14
C3-DC	MAL	25	0.40	0.44	0.51	0.80	1.5	2.7	3.9	6.2
	MCAD	905	0.020	0.050	0.070	0.12	0.22	0.37	0.57	1.0
C10:2	RED	1	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
C10:1	MCAD	1612	0.070	0.15	0.20	0.32	0.51	0.76	1.0	1.9
	MCAD (het)	123	0.070	0.074	0.085	0.11	0.14	0.18	0.24	0.44
C10	GA-II	94	0.038	0.11	0.18	0.48	0.92	1.6	2.6	5.9
	MCAD	1796	0.080	0.15	0.24	0.47	0.83	1.3	2.0	3.6
	MCAD (het)	137	0.21	0.25	0.27	0.38	0.55	0.72	0.94	1.3
C5-DC	GA-I	273	0.12	0.21	0.35	0.54	1.2	2.1	3.7	6.6
	GA-II	88	0.016	0.045	0.067	0.16	0.30	0.63	0.84	1.7
	MCAD	1382	0.008	0.020	0.040	0.11	0.21	0.35	0.53	1.1
C12:1	GA-II	53	0.020	0.030	0.054	0.16	0.44	0.80	1.4	2.9
	VLCAD (het)	59	0.15	0.20	0.26	0.35	0.43	0.57	0.74	0.94
	VLCAD	242	0.035	0.083	0.13	0.22	0.34	0.50	0.64	1.3
C12	GA-II	70	0.14	0.20	0.32	0.71	1.5	2.1	3.1	6.0
	CPT-II	28	0.10	0.21	0.32	0.64	0.83	1.7	2.3	3.0
	CACT	6	0.20	0.23	0.28	0.42	0.71	0.91	1.0	1.1
	VLCAD	287	0.096	0.26	0.34	0.48	0.62	0.92	1.2	2.4
	VLCAD (het)	68	0.28	0.33	0.37	0.48	0.58	0.73	0.85	1.4
C6-DC	HMG	17	0.028	0.060	0.087	0.13	0.18	0.20	0.51	0.92
C14:2	VLCAD	275	0.042	0.079	0.10	0.15	0.24	0.38	0.53	1.3
	GA-II	44	0.037	0.051	0.070	0.10	0.17	0.25	0.35	0.44
	LCHAD/TFP	109	0.021	0.054	0.064	0.10	0.15	0.23	0.32	1.6
	VLCAD (het)	63	0.061	0.070	0.082	0.10	0.12	0.18	0.22	0.27
C14:1	VLCAD	438	0.41	0.71	0.83	1.1	1.8	3.3	5.0	10
	GA-II	91	0.11	0.17	0.20	0.49	1.1	1.7	2.7	4.2
	VLCAD (het)	91	0.49	0.63	0.66	0.72	0.86	0.97	1.2	1.7
	LCHAD/TFP	156	0.098	0.16	0.23	0.38	0.63	1.0	1.4	2.1

(Continued)

Table 4 Continued

Marker	Condition	N	Percentiles of disorder ranges							
			1%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	99%
C14	GA-II	93	0.14	0.25	0.36	0.76	1.6	2.3	3.6	7.0
	CPT-II	37	0.24	0.33	0.44	0.85	1.4	2.1	3.0	4.3
	VLCAD	403	0.24	0.50	0.62	0.83	1.3	2.5	4.1	7.4
	CACT	10	0.66	0.67	0.68	0.78	1.2	1.5	1.7	3.1
	VLCAD (het)	88	0.36	0.49	0.53	0.61	0.73	0.89	1.0	1.8
	LCHAD/TFP	140	0.15	0.22	0.27	0.41	0.63	0.95	1.4	2.5
C16 (low)	CPT-I (P479L)	11	0.30	0.30	0.30	0.70	1.1	1.6	2.4	3.1
	CUD (mat)	71	0.30	0.45	0.50	0.76	0.99	1.3	1.5	2.0
	CUD	176	0.15	0.23	0.40	0.64	0.88	1.2	1.5	2.4
	CPT-I	54	0.14	0.16	0.20	0.37	0.73	1.3	1.7	2.8
C16	CACT	15	6.0	6.8	7.5	11	18	21	24	31
	CPT-II	47	4.0	7.1	7.7	9.9	15	23	32	44
C18:2 (low)	CPT-I (P479L)	11	0.066	0.090	0.12	0.13	0.15	0.27	0.48	0.62
	CPT-I	31	0.010	0.012	0.020	0.040	0.061	0.15	0.21	0.40
C18:2	CPT-II	23	0.12	0.20	0.43	0.54	0.75	2.4	3.1	5.4
	CACT	5	0.28	0.31	0.34	0.43	0.46	0.53	0.64	0.70
C18:1 (low)	CPT-I (P479L)	11	0.35	0.46	0.60	0.70	0.81	1.1	1.3	1.4
	CPT-I	34	0.014	0.047	0.09	0.19	0.38	0.63	0.76	1.3
	CUD (mat)	62	0.053	0.16	0.21	0.31	0.38	0.47	0.52	0.71
	CUD	150	0.053	0.17	0.20	0.28	0.37	0.45	0.63	1.6
	GA-I (mat)	2	0.29	0.29	0.29	0.30	0.31	0.31	0.32	0.32
C18:1	CPT-II	39	0.80	1.9	2.3	3.2	5.0	8.5	14	21
	CACT	9	2.1	2.4	2.7	3.4	4.4	5.0	5.7	6.8
C18 (low)	CPT-I (P479L)	11	0.25	0.26	0.27	0.32	0.45	0.63	0.70	0.83
	CPT-I	54	0.035	0.047	0.09	0.16	0.29	0.42	0.54	0.89
	CUD	129	0.051	0.11	0.14	0.20	0.27	0.37	0.49	0.94
	CUD (mat)	56	0.067	0.11	0.14	0.18	0.25	0.32	0.40	0.49
	GA-I (mat)	2	0.18	0.18	0.18	0.18	0.19	0.19	0.19	0.19
C18	CPT-II	34	0.84	1.0	1.8	2.5	3.6	6.1	8.9	10
	CACT	10	1.2	1.3	1.4	2.2	3.1	3.3	4.0	5.5
C16:1-OH	PROP	70	0.010	0.024	0.030	0.084	0.18	0.29	0.41	0.68
	LCHAD/TFP	72	0.061	0.080	0.091	0.11	0.18	0.28	0.38	0.76
	MUT/Cbl A,B	97	0.002	0.011	0.033	0.070	0.15	0.27	0.35	0.57
C16-OH	LCHAD/TFP	168	0.074	0.19	0.27	0.39	0.71	1.3	2.0	4.1
C18:1-OH	LCHAD/TFP	153	0.032	0.081	0.14	0.26	0.55	0.82	1.1	2.0
C18-OH	LCHAD/TFP	113	0.032	0.069	0.15	0.34	0.57	0.93	1.3	2.7
	CACT	5	0.022	0.028	0.036	0.060	0.080	0.11	0.11	0.11

Table 5 Disorder ranges of acylcarnitine ratios in neonatal dried blood spots analyzed by tandem mass spectrometry by participants of the Region 4 Stork collaborative project (as of December 1, 2010)

Marker	Condition	N	Percentiles of disorder ranges							
			1%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	99%
ACs/Cit (low)	CUD (mat)	50	0.70	0.79	0.94	1.3	1.6	2.0	2.6	3.5
	CUD	116	0.51	0.77	0.94	1.2	1.6	2.2	3.3	4.5
ACs/Cit	OTC/CPS	47	3.5	5.7	8.5	14	24	33	38	81
C0/(C16+C18) (low)	CPT-II	30	0.31	0.31	0.40	0.53	1.0	2.0	4.1	8.4
	CACT	9	0.17	0.19	0.21	0.23	0.85	1.1	2.0	4.6
C0/(C16+C18)	CPT-I	54	21	41	49	72	105	182	311	774
	CPT-I (P479L)	11	19	26	35	38	44	59	77	91
C3/C2	PROP	184	0.10	0.24	0.31	0.47	0.78	1.4	1.7	3.5
	MUT/Cbl A,B	303	0.055	0.16	0.21	0.30	0.45	0.62	0.90	3.1
	Cbl C,D	118	0.12	0.18	0.21	0.27	0.38	0.50	0.68	3.1
	B12 def (mat)	47	0.067	0.088	0.11	0.20	0.25	0.31	0.39	0.67
	MCD	15	0.040	0.055	0.064	0.13	0.17	0.26	0.50	0.69
C3/C16	PROP	169	0.98	2.0	2.6	3.8	5.6	8.5	14	44
	MUT/Cbl A,B	288	0.42	1.3	1.7	2.5	3.7	5.4	8.3	28
	Cbl C,D	112	0.82	1.5	1.7	2.3	3.1	4.3	5.6	12
	CPT-I	35	0.81	1.2	1.3	2.4	3.1	5.6	12	19
	B12 def (mat)	46	0.90	1.0	1.3	1.9	2.8	4.0	5.5	11
C3/Met (low)	CPT-I (P479L)	11	0.62	0.87	1.2	1.7	2.4	3.5	5.1	10
	MCD	15	0.36	0.42	0.56	1.1	1.9	3.2	5.0	13
	CUD (mat)	67	0.007	0.010	0.011	0.015	0.021	0.034	0.046	0.065
	CUD	158	0.003	0.005	0.007	0.012	0.021	0.030	0.041	0.088
	MET	85	0.005	0.007	0.008	0.012	0.018	0.028	0.040	0.068
C3/Met	HCY	64	0.001	0.002	0.004	0.008	0.013	0.025	0.032	0.30
	Cbl C,D	110	0.11	0.16	0.23	0.35	0.73	1.3	1.6	2.5
	PROP	127	0.12	0.22	0.25	0.42	0.62	1.1	1.5	6.8
	MUT/Cbl A,B	256	0.046	0.12	0.19	0.26	0.40	0.56	0.99	3.2
	B12 def (mat)	47	0.082	0.11	0.13	0.21	0.30	0.44	0.68	1.0
C4/C2	MTHFR	4	0.089	0.10	0.12	0.18	0.22	0.28	0.36	0.41
	Cbl G	3	0.15	0.15	0.16	0.17	0.20	0.30	0.36	0.39
	Cbl E	1	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
	SCAD	449	0.024	0.034	0.040	0.052	0.069	0.092	0.13	0.19
	GA-II	84	0.008	0.010	0.015	0.027	0.067	0.14	0.35	1.6
C4/C3 (low)	IBG	56	0.025	0.032	0.042	0.051	0.064	0.085	0.11	0.19
	EE	6	0.052	0.053	0.055	0.059	0.064	0.096	0.18	0.24
	FIGLU	25	0.026	0.029	0.038	0.050	0.062	0.091	0.15	0.18
	MCD	11	0.016	0.016	0.017	0.024	0.059	0.096	0.11	0.16
	B12 def (mat)	47	0.027	0.028	0.030	0.041	0.052	0.070	0.083	0.11
C4/C3 (low)	Cbl C,D	104	0.015	0.018	0.020	0.026	0.039	0.059	0.094	0.21
	MUT/Cbl A,B	264	0.008	0.013	0.015	0.020	0.031	0.047	0.067	0.22
	PROP	134	0.004	0.007	0.008	0.011	0.018	0.028	0.040	0.059

(Continued)

Table 5 *Continued*

Marker	Condition	N	Percentiles of disorder ranges							
			1%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	99%
C4/C3	EE	6	0.77	0.81	0.85	0.97	1.1	2.5	3.2	3.5
	IBG	66	0.41	0.54	0.62	0.76	1.0	1.3	1.6	2.1
	FIGLU	24	0.42	0.45	0.47	0.68	1.0	1.2	1.6	3.6
	GA-II	90	0.079	0.15	0.21	0.42	0.96	2.4	6.5	13
	SCAD	506	0.29	0.41	0.51	0.67	0.96	1.4	1.8	3.3
C4/C8	IBG	65	6.6	10	11	16	25	36	46	93
	SCAD	510	6.0	10	13	17	25	33	43	89
	EE	6	8.2	8.3	8.6	10	18	23	45	63
	FIGLU	23	6.0	7.1	7.1	11	15	24	54	83
C5/C0	IVA	183	0.012	0.031	0.046	0.087	0.16	0.41	0.72	1.6
	2MBG	170	0.011	0.016	0.018	0.023	0.028	0.042	0.055	0.12
	GA-II	90	0.002	0.004	0.005	0.011	0.024	0.091	0.27	0.83
	EE	6	0.001	0.001	0.001	0.004	0.017	0.027	0.031	0.035
C5/C2	IVA	166	0.012	0.032	0.057	0.10	0.18	0.43	0.74	1.3
	GA-II	84	0.002	0.004	0.006	0.014	0.035	0.15	0.41	1.0
	2MBG	179	0.009	0.014	0.019	0.023	0.031	0.047	0.064	0.14
	EE	6	0.001	0.001	0.001	0.007	0.021	0.036	0.052	0.062
C5/C3 (low)	MCD	14	0.009	0.013	0.017	0.022	0.045	0.064	0.12	0.15
	B12 def (mat)	47	0.012	0.015	0.018	0.021	0.032	0.044	0.056	0.14
	MUT/Cbl A,B	270	0.006	0.011	0.014	0.018	0.025	0.035	0.048	0.12
	PROP	147	0.004	0.005	0.005	0.007	0.011	0.016	0.022	0.053
C5/C3	IVA	171	0.19	0.48	0.64	1.3	2.6	8.5	13	29
	GA-II	90	0.034	0.063	0.082	0.20	0.55	2.3	6.8	30
	EE	6	0.005	0.009	0.013	0.10	0.43	0.80	1.0	1.1
	2MBG	178	0.11	0.14	0.17	0.25	0.32	0.49	0.78	1.5
C5-OH/C0	3MCC (mat)	94	0.028	0.043	0.050	0.10	0.49	0.87	1.6	2.6
	3MCC	491	0.019	0.026	0.031	0.048	0.10	0.28	0.51	1.2
	HMG	27	0.012	0.025	0.031	0.051	0.075	0.19	0.31	0.97
	MCD	13	0.015	0.021	0.030	0.049	0.059	0.11	0.12	0.23
	3MGA	16	0.031	0.032	0.038	0.046	0.056	0.069	0.089	0.15
	2M3HBA	1	0.054	0.054	0.054	0.054	0.054	0.054	0.054	0.054
	BKT	19	0.020	0.025	0.026	0.033	0.051	0.066	0.075	0.092
C5-OH/C8	3MCC (mat)	97	7.4	12	16	30	75	190	291	630
	3MCC	502	5.3	8.3	12	18	40	95	175	378
	MCD	14	1.0	4.4	8.0	14	32	45	51	105
	HMG	28	2.2	7.1	12	15	21	47	68	82
	3MGA	18	8.5	9.2	9.8	14	18	27	38	47
	2M3HBA	1	18	18	18	18	18	18	18	18
	BKT	19	4.0	5.2	5.4	11	16	21	26	66

(Continued)

Table 5 *Continued*

Marker	Condition	N	Percentiles of disorder ranges							
			1%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	99%
C8/C2	MCAD	1486	0.011	0.029	0.048	0.11	0.29	0.57	0.94	1.7
	GA-II	83	0.003	0.004	0.005	0.013	0.035	0.068	0.12	0.28
	MCAD (mat)	3	0.004	0.005	0.007	0.013	0.022	0.023	0.024	0.024
	MCAD (het)	119	0.004	0.005	0.006	0.007	0.010	0.018	0.033	0.14
C8/C10	MCAD	1796	0.80	1.5	2.3	5.4	10	13	16	22
	MCAD (het)	137	0.51	0.54	0.60	0.68	0.75	0.93	1.2	6.2
C3-DC/C10	MAL	19	5.0	5.7	6.2	11	19	46	67	88
C5-DC/C5-OH	GA-I	214	0.89	1.3	1.7	3.7	7.8	15	25	46
	GA-II	82	0.093	0.22	0.40	1.0	2.3	3.9	9.1	26
	GA-I (mat)	2	0.96	1.1	1.2	1.6	2.2	2.9	3.2	3.5
C5-DC/C8	GA-I	224	0.94	1.7	3.1	7.5	16	34	70	163
C5-DC/C16	GA-I	242	0.034	0.062	0.11	0.20	0.44	0.84	1.6	6.1
	GA-I (mat)	2	0.15	0.16	0.16	0.17	0.18	0.20	0.21	0.22
C14:1/C2	VLCAD	329	0.016	0.025	0.030	0.043	0.089	0.18	0.31	0.71
	GA-II	82	0.002	0.005	0.008	0.023	0.062	0.089	0.14	0.35
	LCHAD/TFP	125	0.004	0.009	0.011	0.019	0.039	0.062	0.11	0.15
	VLCAD (het)	87	0.015	0.017	0.020	0.024	0.030	0.036	0.048	0.062
C14:1/C12:1	VLCAD	242	1.1	1.6	2.1	3.3	5.2	10	18	38
	VLCAD (het)	59	0.93	1.1	1.2	1.5	2.0	2.4	2.9	4.4
C14:1/C16	VLCAD	400	0.059	0.18	0.22	0.28	0.41	0.59	0.83	1.8
	VLCAD (het)	87	0.12	0.13	0.15	0.18	0.24	0.32	0.37	0.50
	GA-II	90	0.016	0.033	0.044	0.097	0.22	0.31	0.42	0.60
	LCHAD/TFP	140	0.035	0.058	0.084	0.14	0.20	0.30	0.44	0.79
(C16+C18:1)/C2 (low)	CPT-I (P479L)	11	0.030	0.032	0.034	0.054	0.073	0.092	0.14	0.36
	CPT-I	34	0.007	0.011	0.014	0.020	0.039	0.070	0.083	0.11
(C16+C18:1)/C2	CPT-II	32	0.20	0.27	0.40	0.96	2.2	5.3	10	20
	CACT	7	0.25	0.28	0.33	0.59	1.8	2.9	20	42
C16-OH/C16	LCHAD/TFP	142	0.025	0.072	0.10	0.17	0.26	0.38	0.44	0.69
C18-OH/C18	LCHAD/TFP	97	0.013	0.062	0.14	0.39	0.67	0.96	1.2	1.5

Table 6 Low cutoff target ranges of amino acids, acylcarnitines, and ratios

Analyte	No. of cases	No. of conditions	O/R 99%ile DR ^a	Low cutoff target range		O/R 1%ile NP ^b	Current cutoff values (<i>n</i> = 638)						
				Low	High		Below		Within		Above		
							<i>N</i>	Percentage	<i>N</i>	Percentage	<i>N</i>	Percentage	
Arg	46	2	Yes	2.0	—	5.0	Yes	12	33	24	67	0	0
Cit	60	2	Yes	4.0	—	6.0	Yes	16	33	26	54	6	13
Cit/Arg	63	2	No	0.29	—	0.42	No	0	0	8	89	1	11
Cit/Phe	60	2	Yes	0.070	—	0.11	No	1	7	11	79	2	14
Gln/Cit	5	1	No	1.4	—	3.9	No	0	0	1	100	0	0
Met	8	3	No	9.8	—	11	No	27	63	7	16	9	21
Met/Cit	9	4	Yes	0.80	—	1.1	Yes	2	50	2	50	0	0
Met/Phe	8	3	No	0.17	—	0.23	No	6	23	18	69	2	8
Met/Tyr	9	4	Yes	0.10	—	0.12	Yes	1	25	3	75	0	0
Met/Xle	9	4	Yes	0.10	—	0.12	Yes	2	33	4	67	0	0
C0	388	5	Yes	7.5	—	12	Yes	32	32	55	56	12	12
C0/(C16+C18)	39	2	Yes	2.0	—	3.1	No	8	19	23	53	12	28
ACs/Cit ^c	166	2	Yes	2.0	—	3.0	Yes	3	21	10	71	1	7
C2	290	4	Yes	7	—	10	No	18	38	18	38	11	23
C3	244	2	Yes	0.55	—	1.0	Yes	12	55	10	45	0	0
C3/Met	374	4	Yes	0.040	—	0.050	Yes	1	17	4	67	1	17
C4/C3	560	6	Yes	0.040	—	0.060	Yes	2	40	3	60	0	0
C5/C3	478	5	Yes	0.020	—	0.040	Yes	0	0	4	100	0	0
C16	316	3	NA	Less than	—	0.80	No	0	0	52	81	12	19
(C16+C18:1)/C2	45	1	Yes	0.080	—	0.10	Yes	4	27	10	67	1	7
C18:2	44	2	NA	Less than	—	0.057	Yes	0	0	28	90	3	10
C18:1	259	5	NA	Less than	—	0.49	Yes	0	0	32	70	14	30
C18	252	5	NA	Less than	—	0.31	Yes	0	0	36	73	13	27

^aThis column indicates an override (O/R) of the target range first element (99%ile of the cumulative disorder range) to increase specificity and reduce the occurrence of false positive results.

^bThis column indicates an override (O/R) of the target range second element (1%ile of the cumulative normal population) to increase sensitivity and reduce a significant risk of false negative results.

^cACs/Cit, (C0+C2+C3+C16+C18:1)/Cit ratio. For abbreviations of other analytes, see legends of Table 1.

NA, not available.

Table 7 High cutoff target ranges of amino acids and amino acid ratios

Analyte	No. of cases	No. of conditions	O/R 99 th ile NP ^a	High cutoff target range		O/R 5 th ile DR ^b	Current cutoff values (<i>n</i> = 1533)						
							Below		Within		Above		
				Low	High		<i>N</i>	Percentage	<i>N</i>	Percentage	<i>N</i>	Percentage	
Ala	49	2	No	507	—	700	Yes	12	27	22	49	11	24
Arg	22	1	No	32	—	40	Yes	21	26	14	17	47	57
Arg/Ala	14	1	No	0.11	—	0.15	No	1	20	2	40	2	40
Arg/Phe	17	1	No	0.59	—	0.75	No	1	17	4	67	1	17
Asa	51	1	No	0.66	—	0.90	Yes	8	28	8	28	13	45
Asa/Arg	44	1	No	0.18	—	0.25	Yes	6	46	4	31	3	23
Cit	385	5	No	28	—	40	Yes	11	11	26	26	62	63
Cit/Arg	255	5	No	4.9	—	6.0	Yes	12	23	21	40	19	37
Cit/Phe	308	5	No	0.54	—	0.61	Yes	3	18	7	41	7	41
Gln	28	2	No	117	—	150	Yes	0	0	5	83	1	17
Gln/Cit	28	2	No	14	—	20	Yes	0	0	3	100	0	0
Glu	31	2	Yes	300	—	400	Yes	2	8	6	24	17	68
Glu/Cit	31	2	No	50	—	54	Yes	2	33	2	33	2	33
Gly	44	1	Yes	500	—	700	Yes	4	7	13	23	40	70
Met	182	2	No	44	—	48	No	20	20	15	15	66	65
Met/Cit	208	4	Yes	4.0	—	4.5	Yes	2	40	1	20	2	40
Met/Phe	161	2	No	0.74	—	0.99	No	8	12	16	24	43	64
Met/Tyr	153	2	Yes	0.55	—	0.65	Yes	1	25	3	75	0	0
Met/Xle	146	2	Yes	0.33	—	0.37	Yes	5	63	2	25	1	13
Phe	3129	4	No	97	—	135	No	12	11	54	49	45	41
Phe/Tyr	2847	4	No	1.6	—	2.5	Yes	21	21	64	63	16	16
Suac	60	1	No	1.4	—	7.5	No	6	18	25	76	2	6
Tyr	204	4	No	207	—	226	No	24	24	15	15	62	61
Val	199	1	Yes	180	—	220	Yes	8	9	23	25	61	66
Val/Phe	172	1	Yes	3.0	—	3.5	Yes	5	10	20	41	24	49
Xle	236	1	No	235	—	260	No	17	16	16	15	71	68
Xle/Ala	145	1	No	1.0	—	1.5	Yes	6	12	30	61	13	27
Xle/Phe	193	1	Yes	3.5	—	3.8	No	4	6	11	16	55	79

For abbreviations of analytes, see legends of Table 1.

^aThis column indicates an override (O/R) of the target range first element (99thile of the cumulative normal population) to increase sensitivity and reduce a significant risk of false negative results.

^bThis column indicates an override (O/R) of the target range second element (5thile of the cumulative disorder range) to increase specificity and reduce the occurrence of false positive results.

Table 8 High cutoff target ranges of acylcarnitines and acylcarnitine ratios

Analyte	No. of cases	No. of conditions	O/R 99 th ile NP ^a	High cutoff target range		O/R 5 th ile DR ^b	Current cutoff values compared with target range						
				Low	High		Below		Within		Above		
							N	Percentage	N	Percentage	N	Percentage	
C0	67	2	No	59	—	65	No	17	20	18	21	51	59
ACs/Cit	47	2	Yes	10	—	15	Yes	1	20	2	40	2	40
C0/(C16 + C18)	65	2	No	27	—	30	Yes	13	21	13	21	36	58
C3	715	6	No	4.7	—	5.5	Yes	18	18	32	32	49	49
C3/C2	667	6	No	0.18	—	0.20	Yes	11	12	39	41	45	47
C3/C16	676	8	Yes	1.7	—	2.0	Yes	7	14	17	33	27	53
C3/Met	548	6	No	0.29	—	0.40	Yes	11	52	5	24	5	24
C4	787	5	No	0.75	—	1.1	No	10	11	32	36	46	52
C4/C2	620	5	No	0.03	—	0.04	Yes	3	6	22	42	27	52
C4/C3	692	5	No	0.44	—	0.50	Yes	5	10	16	31	30	59
C4/C8	604	4	No	13.9	—	15.0	Yes	4	13	9	29	18	58
C5:1	24	2	No	0.08	—	0.24	No	5	6	54	64	26	31
C5	532	4	No	0.39	—	0.47	No	3	3	17	17	83	81
C5/C0	452	4	No	0.017	—	0.031	No	4	10	28	70	8	20
C5/C2	438	4	No	0.021	—	0.032	No	8	13	24	40	28	47
C5/C3	445	4	No	0.33	—	0.48	No	13	23	17	30	27	47
C4-OH (D)	14	2	No	0.49	—	0.77	No	8	17	22	48	16	35
C4-OH&C3-DC (U)	36	2	No	0.33	—	0.69	No	1	8	6	50	5	42
C4-OH&C3-DC (U)/C10	19	1	No	3.56	—	5.72	No	0	0	2	50	2	50
C6	1922	3	No	0.18	—	0.24	No	13	14	33	34	50	52
C5-OH (D)	836	8	No	0.38	—	0.69	No	5	6	41	53	31	40
C5-OH&C4-DC (U)	835	7	No	0.45	—	0.69	No	1	5	5	25	14	70
C5-OH (D)/C0	669	7	No	0.016	—	0.026	No	0	0	15	68	7	32
C5-OH&C4-DC (U)/C0	668	6	No	0.020	—	0.026	No	0	0	2	33	4	67
C5-OH (D)/C8	687	7	No	8.2	—	10	Yes	7	19	12	32	18	49
C5-OH&C4-DC (U)/C8	686	6	No	8.3	—	10	Yes	1	17	1	17	4	67
C6-OH (D)	1	1	Yes	0.10	—	0.12	No	0	0	6	50	6	50
C8	2287	4	No	0.21	—	0.71	No	6	6	98	90	5	5
C8/C2	1711	4	No	0.011	—	0.030	No	15	25	28	46	18	30
C8/C10	1953	2	No	2.3	—	3.0	Yes	30	35	34	40	21	25
C3-DC&C8-OH (D)	930	2	No	0.15	—	0.44	No	9	23	30	75	1	3
C3-DC&C8-OH (D)/C10	19	1	No	2.7	—	5.7	No	5	28	10	56	3	17
C10:2	1	1	No	0.08	—	0.12	No	2	5	19	44	22	51
C10:1	1755	2	No	0.17	—	0.25	Yes	9	10	34	38	46	52
C10	2047	2	No	0.26	—	0.30	Yes	8	9	23	25	62	67
C4-DC (D)	175	2	Yes	0.40	—	0.50	Yes	2	9	2	9	18	82
C5-DC&C10-OH (D)	1870	5	Yes	0.10	—	0.21	No	0	0	36	57	27	43

(Continued)

Table 8 *Continued*

Analyte	No. of cases	No. of conditions	O/R 99%ile NP ^a	High cutoff target range		O/R 5%ile DR ^b	Current cutoff values compared with target range						
				Low	High		Below		Within		Above		
							N	Percentage	N	Percentage	N	Percentage	
C5-DC&C6-OH (U)	366	3	Yes	0.10	—	0.18	No	0	0	1	8	12	92
C5-DC&C10-OH (D)/C5-OH	299	3	No	1.4	—	1.5	Yes	9	41	2	9	11	50
C5-DC&C6-OH (U)/C5-OH	299	3	No	1.0	—	1.5	Yes	1	25	1	25	2	50
C5-DC&C10-OH (D)/C8	225	1	Yes	1.2	—	1.7	No	3	8	12	31	24	62
C5-DC&C6-OH (U)/C8	225	1	Yes	1.2	—	1.7	No	0	0	0	0	6	100
C5-DC&C10-OH (D)/C16	245	2	Yes	0.030	—	0.062	No	0	0	11	31	25	69
C5-DC&C6-OH (U)/C16	245	2	Yes	0.030	—	0.059	No	0	0	0	0	6	100
C12:1	354	3	No	0.27	—	0.50	Yes	5	9	43	80	6	11
C12	459	5	No	0.41	—	0.80	Yes	13	19	47	69	8	12
C6-DC	17	1	Yes	0.10	—	0.12	Yes	4	6	16	23	50	71
C14:2	492	5	No	0.09	—	0.15	Yes	5	8	35	55	24	38
C14:1	777	5	No	0.37	—	0.71	No	11	11	80	78	12	12
C14:1/C2	624	5	No	0.016	—	0.025	No	4	15	16	62	6	23
C14:1/C12:1	301	2	Yes	4.5	—	5.0	Yes	14	33	12	29	16	38
C14:1/C16	718	5	No	0.13	—	0.18	No	7	11	18	30	36	59
C14	772	7	No	0.50	—	0.80	Yes	9	10	66	72	17	18
C16	62	2	No	6.0	—	7.1	No	13	13	29	30	56	57
(C16 + C18:1)/C2	39	2	No	0.31	—	0.50	Yes	3	14	17	77	2	9
C18:2	28	2	No	0.60	—	0.65	No	10	18	19	33	28	49
C18:1	48	2	No	2.5	—	2.7	Yes	15	17	13	15	58	67
C18	44	2	No	1.7	—	1.9	Yes	12	15	17	21	51	64
C16:1-OH	239	5	Yes	0.10	—	0.15	Yes	2	3	31	53	26	44
C16-OH	169	2	No	0.08	—	0.19	No	9	9	77	75	17	17
C16-OH/C16	143	2	No	0.033	—	0.072	No	1	2	24	50	23	48
C18:1-OH	154	2	No	0.07	—	0.08	No	8	9	14	16	66	75
C18-OH	118	3	No	0.06	—	0.10	Yes	5	8	40	62	20	31
C18-OH/C18	97	2	Yes	0.09	—	0.12	Yes	1	25	3	75	0	0

The symbol "&" between two markers indicates isobaric compounds with the same molecular weight. (D), derivatized and (U) underivatized (see text for details). For abbreviations of analytes, see legend of Table 1.

^aThis column indicates an override (O/R) of the target range first element (99%ile of the cumulative normal population) to increase sensitivity and reduce a significant risk of false negative results.

^bThis column indicates an override (O/R) of the target range second element (5%ile of the cumulative disorder range) to increase specificity and reduce the occurrence of false positive results.

Abbreviations

ACC: acetyl-CoA carboxylase

ACE: Angiotensin-converting enzyme

BCKADH: branched chain ketoacid dehydrogenase

BMI: body mass index

BAER: Brainstem auditory evoked response

CSF: Cerebrospinal fluid

CRP: C-reactive protein

CPK: Creatine phosphokinase

DBS: Dry blood spot

DNA: Deoxyribonucleic acid

DHPR: Dihydropteridine reductase

DEXA: dual-energy-x ray absorptiometry

Electron transfer flavoprotein ETF:

ESR: erythrocyte sedimentation rate

HPLC: High performance liquid chromatography

HIAA: hydroxyindoleacetic acid

HVA: homovanilic acid

GABA: Gamma amino butyric acid

GC/MS: gas chromatography/mass spectrometry

GFR: glomerular filtration rate
PC: pyruvate carboxylase
PT: Prothrombin time
PTT: Prothrombin time test
PCC: propionyl-CoA carboxylase
LC/MS: liquid chromatography/mass spectrometry
MODY: maturity onset diabetes of young
MCV: Mean corpuscular volume
methyltetrahydrofolate:MTHF
MRI: Magnetic Resonance imaging
MCC: methylcrotonyl-CoA carboxylase
MSUD: maple syrup urine disease
MCT: Medium chain triglyceride
NPO: Nil per os(nothing by mouth)
RBC: Red Blood Cell
TPN: Total parental nutrition
TCA: tricarboxylic acid cycle
VEP: Visual Evoked Potential

Reference

1. Michael S. Watson, Kelly Leight, JD, Carolyn Hoppe, Richard Smith, Dietrich Matern, Barbara Yawn, Bradford Therrell. ACMG ACT Sheets and Algorithms.2001.
2. David M. S. McHugh, Cynthia A. Cameron, Jose E. Abdenur, Mahera Abdulrahma, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genetics IN Medicine*, 2011, 13(3).
3. Shimomura Y, Murakami T, Nakai N, Nagasaki M, Harris RA. Exercise promotes BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise. *The Journal of Nutrition*. 2004,134 (6): 1583S-1587S.
4. Kyriakie Sarafoglo, George F Hoffmann, Karl S Roth. *Pediatric Endocrinology and Inborn Error of Metabolism*. Second Edition. Mc Graw Hill 2017.
5. Jean-Marie Saudubray, Matthias R. Baumgartner, John Walter Eds. *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment*. Sixth Edition. Springer 2016.
6. Nenad Blau, Marinus Duran, K. Michael Gibson, Carlo Dionisi-Vici. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Springer 2014.

7. Laurie E. Bernstein, Fran Rohr, Joanna R. Helm. Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases. Springer 2016.
8. Up-to-date 2020.
9. Metabolic Genetics Service, Division of Medical Genetics, University of Utah .Guidelines for diagnosis, evaluation, management .Updated 14 Aug 2019/ NL/AA/LB .
10. Guideline of the newborn screening of the phenylketonuria in Iran.
11. Susan E.Waisbren, Kay Noel, Kyle Fahrback, Catherine Cella, DianaFrame, Alex Dorenaum, Harvey Levy. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2007, 92(1–2): 63-70.
12. Karen Marcante, Hal B Jenson, Richard E Behrman, Robert Kliegman. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21 edition, 2020.
13. Corinne de Laet, Carlo Dionisi-Vici, James V Leonard, Patrick McKiernan, Grant Mitchell, Lidia Monti, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:8.
14. Andrew A. M. Morris, Viktor Kožich, Saikat Santra, Generoso Andria, Tawfeg I. M. Ben-Omran. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017; 40(1): 49–74.
15. Bridget Wilcken .Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* (2010) 33:501–506.
16. Nicola Longo. Primary Carnitine Deficiency and Newborn Screening for Disorders of the Carnitine Cycle. *Ann Nutr Metab*. 2016; 68:3:5-9.
17. Pilar L Magoula, Ayman W El-Hattab. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 7, 68 (2012).

18. Allan Meldgaard Lund, Flemming Skovby, Helle Vestergaard, Mette Christensen, Ernst Christensen. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis* (2010) 33:495–500.
19. U. Spiekerkoetter, M. Lindne, R. Santer, M. Grotzke, M. R. Baumgartner, H. Boehles, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop . *J Inherit Metab Dis* (2008) 31:350–360.
20. Ute Spiekerkoetter .Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis* (2010) 33:527–532.
21. Ute Spiekerkoetter, Jean Bastin, Melanie Gillingham, Andrew Morris, Frits Wijburg, Bridget Wilcken. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis* (2010) 33:555–561.
22. Georgianne L. Arnold, Johan VanHove, Debra Freedenberg, Arnold Strauss .A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 96 (2009) 85–90.
23. Matthias R Baumgartner, Friederike Hörster, Carlo Dionisi-Vici, Goknur Haliloglu, Daniela Karall, Kimberly A Chapman, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 130.
24. N. Blau, M. Duran M.E, Blaskovics, K.M. Gibson. *Physician’s Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. Springer. 2004. Second edition.

25. Jamie L. Fraser, Charles P. Venditti. Methylmalonic and Propionic Acidemias: Clinical Management Update. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Dec; 28(6): 682–693.
26. Johannes Häberle, Nathalie Boddaert, Alberto Burlina, Anupam Chakrapani, Marjorie Dixon, Martina Huemer, Daniela Karall. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 32.
27. Barry Wolf: Biotinidase deficiency. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al: (eds), *GeneReviews* [Internet]. Seattle, WA, USA: University of Washington, 2000 (updated 5 December 201
28. Szymańska, E., Średzińska, M., Ługowska, A., Pajdowska, M., Rokicki, D., & Tyłki-Szymańska, A. (2015). Outcomes of oral biotin treatment in patients with biotinidase deficiency — Twenty years follow-up. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 5, 33–35.
29. Barth M, Ottolenghi C, Hubert L et al (2010) Multiple sources of metabolic disturbance in ETHE1-related ethylmalonic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis* 33(Suppl 3):443–53 A.
30. Stefan Kölker, Ernst Christensen, James V. Leonard, Cheryl R. Greenberg, Avihu Boneh, Alberto B. Burlina, Alessandro P. Burlina, Marjorie Dixon. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34(3): 677–694.



سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران
Medical Council, I.R. IRAN

کارت عضویت پزشکان

دکتر پرستو رستمی

Parastoo Rostami MD

M.C.No:92524

N.C: 3256745636

Expiration:21.May.2023

نظام پزشکی: ۹۲۵۲۴

کد ملی: ۳۲۵۶۷۴۵۶۳۶

تاریخ اعتبار: ۱۴۰۲/۰۲/۳۱

دکتر ایرج فاضل
رئیس کل