

گزارش یک مورد اختلال راه رفتن به علت متیل مالونیک اسیدوری همراه هموسیستینوری

این اختلال به قدری نادر است که تاکنون تنها ۱۰۰ مورد در دنیا گزارش شده است. در این اختلال، آنزیم کبیدی (متیل مالونیل کوآموتاز) مسؤول انجام یکی از چند صد فرایند شیمیایی که عهده‌دار تبدیل پروتئین به انرژی یا سایر مواد هستند، دچار اشکال است.

تظاهرات بالینی این اختلال در ماههای اول زندگی ممکن است به صورت کاهش رشد، لتارژی، امتناع از خوردن، عقب ماندگی ذهنی و تشنج باشد. تظاهرات دیررس شامل سایر اختلالات عصبی مانند دمانس، میلوپاتی و اختلال راه رفتن است. افزایش سطح اسیدمتیل مالونیک و هموسیستین پلاسما تشخیص را مسجل می‌سازد. برخلاف بیماران هموسیستینوری کلاسیک، سطح متیونین پلاسما در این بیماران طبیعی است.

بیمار، دختر ۱۳/۵ ساله‌ای است که به علت بروز تشنج و از دست دادن توانایی راه رفتن، از دست دادن اشتها، بروز بی‌اختیاری ادراری و پسرفت هوشی مراجعه نمود. در بررسیهای به عمل آمده، سطوح اسیدهای متیل مالونیک و هموسیستین پلاسما و ادرار شدیداً بالا بود. بیمار، با دوز بالای ویتامین B₁₂، بتائین و کربامازپین و همچنین فیزیوتراپی تحت درمان قرار گرفت. این درمان، سبب بهبودی واضح در وضعیت عصبی و ذهنی شد. متیل مالونیک اسیدی و هموسیستینوری نیز کنترل شد.

دکتر فیروزه ساجدی

متخصص بیماریهای کودکان و نوزادان
استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

واژه‌های کلیدی: متیل مالونیک اسیدوری / هموسیستینوری / تشنج / بتائین

معرفی بیمار

معاینه (PE): بیمار، هوشیار و همکاری است، ولی در فهم درخواستهای ساده، گاهی مشکل دارد. HC=51.5cm (منحنی ۸٪). در معاینه سر و گردن، حرکات چشمها کامل (بدون نیستاکموس)، فوندوس و دیسک، عصب ۵ و ۷، زبان و کام طبیعی هستند. بازوها دارای تون و قدرت طبیعی می‌باشند. تست Finger to nose طبیعی است. تشدید DTR، افزایش تون اندام تحتانی و کاهش قدرت آنها (پروگزیمال و دیستال)، عدم قدرت دورسی فلکسیون مچ پا و فقدان حرکت ارادی در مچ پا، مشهود است. بیمار قادر نیست به تنهایی راه برود و gait اسپاستیک و Unsteady است؛ اندام تحتانی را به زحمت حرکت می‌دهد. همه رفلکسها تشدید شده‌اند. از نظر حس لمس مشکل ندارد، ولی از نظر حس وضعیت مفصل، نمی‌توان مطمئن بود که مختل است یا تست را درک نمی‌کند. باینسکی در دو طرف Downward است. کمی ترمور در دستها وجود دارد. از نظر ذهنی، Mental retardation دارد.

بررسیهای پاراکلینیک

با توجه به سیر پیشرونده بیماری و معاینه بیمار، احتمال وجود بیماریهای دژنراتیو پیشرونده CNS و بیماریهای متابولیک وجود داشت. لذا، علاوه بر بررسیهای روتین، بررسیهای MRI, EEG, NCV, EMG و بررسی متابولیک پیشنهاد شد. بررسیهای روتین اکثراً طبیعی بودند، MRI بیمار نیز طبیعی بود. در این مرحله، والدین به اراده خویش برای بررسیهای بیشتر به انگلستان عزیمت نمودند. در آنجا بررسیهای مختلف، از جمله بررسی متابولیک انجام گرفت که اکثراً نکته کمک‌کننده‌ای نداشتند، جز اینکه، در آزمایش ادرار مقادیر زیادی اسید متیل مالونیک به نفع متیل مالونیک اسیدوری وجود داشت. در آزمایش خون نیز سطح هموسیستین به طور واضح بالا بود.

لذا بیمار با تشخیص متیل مالونیک اسیدوری همراه هموسیستینوری تحت درمان با کربامازپین 300mg (BD) و

س.م دختر ۱۳/۵ ساله‌ای است که به علت پسرفت اندکسهای نموی (حرکتی گفتاری) به یکی از مراکز توانبخشی بهزیستی (مرکز کودکان و نوجوانان) مراجعه نموده بود. شروع مشکل بیمار از ۱۰ سالگی بوده که بطور واضح، توانایی راه رفتن را از دست داده و دچار foot drop شده بود. همراه با آن، بیمار دچار کاهش شدید اشتها، اختلال بلع، از دست دادن کنترل ادراری و درجاتی از دمانس شده بود.

سابقه قبلی (PMH): سابقه بیمار نشان می‌دهد که در سن ۸ سالگی، به دنبال گاستروانتریت دچار اولین حمله تشنج شده است که با فنوباریتال کنترل گردیده، اما از آن زمان، سالی یکبار تشنج داشته است. آخرین حمله تشنج، ۴ ماه قبل، به طور ژنرالیزه و به مدت چند دقیقه بوده که با کربامازپین کنترل شده و مجبور به تزریق فنی توئین IV شده‌اند. پس از آن، تشنجهای بیمار با فنوباریتال و دوز بالاتر از قبل، کنترل شده است. بیمار، علی‌رغم تشنج در ۸ سالگی، به تحصیل ادامه داده است. (پس از تشخیص مشکل اصلی بیمار (بیماری متابولیک) دوز فنوباریتال به تدریج کم و در حال حاضر قطع شده است و بیمار تشنجی ندارد.)

سابقه Perinatal: مادر، در پنجمین ماه بارداری دچار خونریزی شده، ولی مشکل دیگری نداشته است. زایمان به طریق طبیعی و ترم بوده است. زایمان کمی طول کشیده، اما سابقه آسفکسی را ذکر نکرده‌اند. وزن هنگام تولد حدود 3kg بوده است.

سابقه فامیلی (FH): پدر و مادر منسوب نزدیک (دخترعمو و پسرعمو) و سالم هستند. بیمار، آخرین فرزند خانواده است. ۴ خواهر و برادر دیگر دارد که سالمند. دایی بیمار دچار صرع است. سایر اقوام مشکلی ندارند.

روزی 1mg ویتامین B₁₂ داخل عضلانی و روزی ۶ گرم بتائین (Betaine) قرار می‌گیرد. همراه با آن فیزیوتراپی نیز توصیه و تمرینهای لازم توسط فیزیوتراپیست آموزش داده می‌شوند.

سیر بیماری

در ویزیت‌های بعدی، مانیتور خون و ادرار و پیشرفت بالینی بیمار بررسی می‌شود. دو ماه پس از درمان یاد شده، بیمار قادر به راه رفتن می‌شود، گرچه راه رفتن وی هنوز اندکی غیرطبیعی است؛ وضعیت Mental، به طور کلی بهبود قابل ملاحظه‌ای نشان می‌دهد؛ بیمار، قادر به صحبت کردن، خواندن و نوشتن می‌باشد. وضعیت عصبی نیز به طور کلی پیشرفت قابل توجهی داشته ولی هنوز نرمال نشده است. در آخرین بررسی خون، متیل مالونیک اسید می تحت کنترل قرار می‌گیرد و در بررسی ادرار، سطح هموسیستین کاهش و متیونین افزایش داشته است. سطح سیستین ادرار و سرم نیز افزایش یافته است.

بیمار، با توصیه چک ماهیانه اسیدهای ارگانیک ادرار به منظور کاهش مقدار تزریق ویتامین B₁₂، عازم ایران می‌شود. همچنین، بر چک منظم هموسیستین سرم تأکید شده است.

تاکنون تنها ۱۰۰ مورد بیمار دچار متیل مالونیک اسیدوری همراه هموسیستینوری در جهان گزارش شده است. (۱) این بیماری می‌تواند ناشی از نقص cb/F, cb/D, cb/C باشد. وجود هر یک از این سه نقص در متابولیسم داخل سلولی کوبالامین (که کوآنزیم متیل مالونیل کوآموتاز می‌باشد) منجر به تجمع متیل مالونیک اسید می‌شود، زیرا آنزیم موتاز مسؤول تبدیل متیل مالونیک اسید به سوکسینیک اسید است و برای انجام این تبدیل، به آدنوزیل کوبالامین (متابولیت ویتامین B₁₂) به عنوان کوآنزیم نیاز دارد. (۱) و (۵)

همچنین، در بیماران دارای این سه نقص، علاوه بر آدنوزیل کوبالامین، متیل کوبالامین نیز دچار مشکل است و این امر موجب اضافه شدن هموسیستینوری به تابلوی بیماری می‌شود. (به شکل رجوع شود) (۵) از ۱۰۰ مورد بیمار گزارش شده، اکثریت آنها (حدود ۹۰ نفر) نقص cb/C داشته‌اند و تنها ۲ برادر، دارای نقص cb/D و ۵ بیمار، دچار نقص cb/F بوده‌اند (۱) و (۶) در بیمار مانیز نقص cb/C وجود داشت.

یافته‌های نورولوژیک در بیماران دچار نقایص cb C و cb D واضح تر است. اکثر بیماران دچار نقص cb D، در چند ماه اول زندگی دچار FTT، لتارژی و Poor feeding، عقب ماندگی ذهنی و تشنج می‌شوند. با وجود این، در مورد Late onset، بیمار به طور ناگهانی دچار دمنس و میوکلونی شده است. (۱) و (۲)

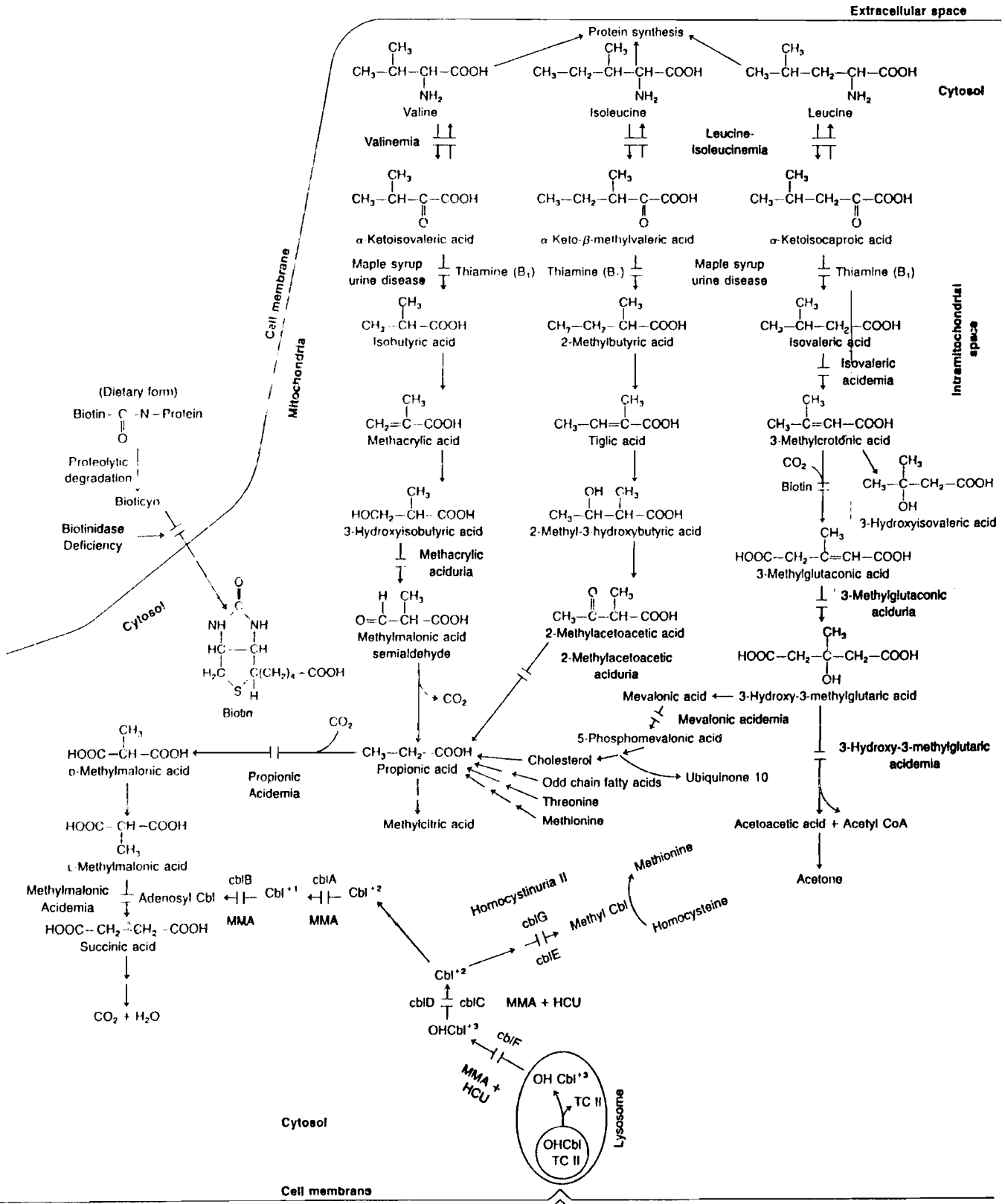
کم خونی مگالوبلاستیک، یافته شایعی در نقص cb C است. افزایش خفیف تا متوسط غلظت‌های متیل مالونیک اسید و هموسیستین در مایعات بدن وجود دارد. در این بیماران، برخلاف بیماران دچار هموسیستینوری کلاسیک، سطح پلاسمایی متیونین پایین یا طبیعی است. (۱) و (۷)

هیپروآمونیمی و هیپرگلیسمی در این بیماران وجود ندارد. ۲ بیمار اول دچار نقص cb/F، مؤنث بودند و به علت poor feeding، تأخیر رشد و نمو و استوماتیت متدوم که در سن ۳ هفتگی تظاهر کرده بود، مراجعه نموده بودند. بیمار اول، کم خونی مگالوبلاستیک و هموسیستینوری نداشت، ولی هر دوی این علائم در شیرخوار دوم وجود داشت. یک بیمار، تا ۱۰ سالگی تشخیص داده نشده بود. و یافته‌هایی به نفع آرتریت روماتوئید، پیگماتاسیون غیرعادی پوست و آنفالوپاتی داشت. سوء جذب ویتامین B₁₂ در نقص cb/F دیده می‌شود. (۱) و (۳)

تجربه در مورد درمان این بیماران بسیار محدود است. دوزهای بالای هیدروکسی کوبالامین (روزانه ۲mg - ۱) همراه بتائین (Betaine) (۹-۶ گرم روزانه) بهبودی بیوشیمیایی با ثبات بالینی محدودی را نشان داده است. (۱) و (۴)

کم خونی همولیتیک شدید غیر قابل توضیح، هیدروسفانی و نارسایی قلبی احتمالی از عوارض اصلی در بیماران دچار نقص

cb/C است. (۱)



شکل ۱ - راههای متابولیسم اسیدهای آمینه شاخه دار، بiotin و ویتامین B12 (کوبالامین)

(MMA=methylmalonic acidemia; HCU=homocystinuria; Cbl=cobalamin; OHCbl=hydroxycobalamin;
 cbl=defect in metabolism of cobalamin;TC=transcobalamin)

از طرفی، تشخیص زودرس و صحیح بیماری در بهبود پیش آگهی اثر دارد. به طوری که با تشخیص صحیح در بیمار مورد بحث، درمانهای بیهوده با داروهای ضد تشنج متوقف و درمان صحیح برای بیمار شروع شد که خوشبختانه به آن پاسخ داده و تحت کنترل است. در نتیجه این درمانها و کنترل بیوشیمیایی بیماری، احتمال پیشرفت بیماری و تولید عوارض وخیم فوق الذکر، کمتر خواهد شد.

بیماران دچار نقوص cb/G و cb/E دچار متیل مالونیک اسیدمی نیستند. (۱)

پیش آگهی

به میزان زیادی به نوع نقص بیمار بستگی دارد. در نوع cb/C (به خصوص در موارد early onset) پیش آگهی بهتر از سایر انواع است.

1-Behrman, Kliegman, Arvin et al: Textbook of pediatrics(Nelson) 16th ed.Saunders. 2000:P.354-362

2-Hoffman GI, Gibson KM, Trefz FK, et al: Neurologic manifestations of organic acid disorders. Eur J Pediatr. 1994:P.153-594

3-Kahler SG, Sherwood G, Woolf D, et al: Pancreatitis in patients with organic acidemias. J Pediatr. 1994; P.124:239

4-Koletzko B, Bachmann C, Wendel U: Antibiotic therapy for improvement of metabolic control in methylmalonic aciduria. J Pediatr. 1990:P.99:117

5-Kraus JP: Molecular basis of phenotype expression in homocystinuria. J Inherit Metab Dis. 1994:P.17:383

6-Qureshi AA, Crane AM, Matiaszuk NV, et al: Cloning and expression of mutations demonstrating intragenic complementation in mut methylmalonic aciduria. J clin Invest. 1994:P.93:1812

7-Shevell MI, Matiaszuk N, Ledley FD, et al: Varying neurological phenotypes among mut and mut patients with methylmalonyl CoA mutase deficiency Am J Med Genet.1993:P.45:619