

بیماری های متابولیک

رویکرد بالینی و مولکولی
بر غربالگری متابولیک

دکتر یوسف شفقتی

عضو هیئت علمی مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی
مرکز تحقیقات سلولی و دیپارتمان ژنتیک پزشکی بیمارستان زنان صابر

دکتر پیمان سرخیل

پژوهشگر پژوهشگاه علوم غدد درون ریز و متابولیسم
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

سرشناسه: شفقته، یوسف
 عنوان و نام پدیدآور: بیماریهای متابولیک: رویکرد بالینی و مولکولی بر غربالگری متابولیک/ یوسف شفقته، پیمان سرخیل.
 مشخصات نشر: تهران: کتاب صرم، ۱۳۹۳
 مشخصات ظاهری: ۳۰۰ ص.: مصور (رنگی)، جدول (رنگی)، نمودار (رنگی).
 شابک: 978-600-93437-2-0
 وضعیت فهرست نویسی: قیفا
 یادداشت: ص. ع. به انگلیسی: Y. Shafeghati, P. Sarkheil. Metabolic disorders clinical and molecular approach to metabolic screening
 یادداشت: کتابنامه: ص. ۲۹۰ - [۲۹۹].
 عنوان دیگر: رویکرد بالینی و مولکولی بر غربالگری متابولیک
 موضوع: متابولیسم - اختلالات
 موضوع: سندرم متابولیک
 موضوع: غدد مترشحه داخلی - بیماریها
 شناسه افزوده: سرخیل، پیمان، ۱۳۴۹
 رده بندی کنگره: RC۶۲۷/۵۴/ش۷پ۹ ۱۳۹۳
 رده بندی دیویی: ۶۱۶/۲۹
 شماره کتابشناسی ملی: ۳۴۶۱۵۷۷



بیماریهای متابولیک: رویکرد بالینی و مولکولی بر غربالگری متابولیک

تألیف: دکتر یوسف شفقته و دکتر پیمان سرخیل

ناشر: انتشارات کتاب صرم با همکاری

مرکز تحقیقات سلولی صرم (سلولی، مولکولی و سلولهای بنیادی)

شمارگان: ۲۰۰۰ نسخه، چاپ اول ۱۳۹۳

چاپ و صحافی: سپهر

ناظر فنی: علی کریمیان

طراحی جلد، تصویرسازی و صفحه‌آرایی: رضا شفقته

بها: ۵۰.۰۰۰ تومان

نشانی: تهران، شهرک اکباتان، انتهای فاز ۳، بیمارستان فوق تخصصی زنان،

زایمان و نازایی صرم، انتشارات کتاب صرم

تلفن: ۴۴۶۷۰۸۸۸ - ۰۲۱ ۴۴۶۳۳۲۸۳ - ۰۲۱

وبگاه: www.saremr.com

پست الکترونیک: saremr_publication@gmail.com

فهرست مطالب

پیش گفتار	۱۱
فصل ۱ مقدمه و تاریخچه بیماری‌های متابولیک	۱۵
- آرکی بالد کارود	
- آپژورن فولینگ و حماقت فنیل پیروویک	
- ادوارد تاتوم Edward Lawrie Tatum	
- جرج بیدل George Wells Beadle	
- رابرت گاتری Robert Guthrie	
- دیوید میلینگتون David S. Millington	
- اپیدمیولوژی و شیوع بیماری‌های متابولیک	
فصل ۲ غربالگری متابولیکی نوزادان	۱۹
- تست کاتری	
- معیارهای غربالگری، اصول Wilson & Jungner	۲۱
- نتیجه برنامه غربالگری نوزادی با روش MS/MS	
در دانشگاه هایدلبرگ	۲۳
فصل ۳ طبقه‌بندی بالینی و پاتوفیزیولوژیک بیماری‌های متابولیک	۲۵
- مسیرهای متابولیک درون سلولی	۲۵
- طبقه‌بندی بالینی	۲۵
- بیماری‌های میکرومولکولی (مولکول‌های ریز)	۲۶
- بیماری‌های ماکرومولکولی (مولکول‌های درشت)	۲۶
- طبقه‌بندی پاتوفیزیولوژیک	۲۶
- بیماری‌هایی که سبب مسمومیت نسیج و سلولی می‌شوند.	
- بیماری‌هایی که سبب نقص در تولید انرژی می‌شوند.	
- بیماری‌های میتوکندریایی	
- نقائص سیتوپلاسمیک	
- بیماری‌های ناشی از اختلال در متابولیسم مولکول‌های درشت و کمپلکس	
- بیماری‌های میکرومولکولی	۲۹
فصل ۴ نشانه‌های بالینی بیماری‌های متابولیک	۳۳
- نشانه‌های حاد در دوره نوزادی و شیرخواری ..	۳۴

- اختلالات گروه اول IEM به دلیل مسمومیت بافتی و سلولی ۳۴
- بیماری‌های گروه دوم به دلیل نقص در تولید انرژی ۳۶
- بیماری‌های گروه سوم، بیماری‌های ذخیره لیپوزومی ۳۶
- نشانه‌های نورولوژیک در بیماری‌های متابولیک ۳۶
- اختلالات سرشتی متابولیسم همراه با بوی بد ادرار ۳۷
- تشنج ۳۷
- هیپوتونی ۳۸
- نشانه‌های کبدی در بیماری‌های متابولیک ۳۸
- نشانه‌های قلبی ۳۹
- فصل ۵ آمینو اسیدوپاتی‌ها ۴۱
- ۱- بیماری فنیل کتونوری (PKU) ۴۴
- نقص آنزیم فنیل‌الانین هیدروکسیلاز (PAH) ۴۴
- نشانه‌های بالینی ۴۶
- اختلال متابولیک و پاتوژنز بیماری PKU ۴۸
- اپیدمیولوژی و ژنتیک بیماری PKU ۴۹
- تشخیص ۵۰
- هپیر فنیل‌الانینمی بدخیم غیر کلاسیک و اختلالات متابولیسم بیوترین ۵۱
- تشخیص فنیل کتونوری غیر کلاسیک و نوروترانسمیترهای CSF ۵۴
- درمان ۵۵
- پیش‌آگهی و پیامدهای PKU غیرکلاسیک ۵۶
- مادر مبتلا به فنیل کتونوری ۵۷
- اختلال متابولیک جنین در PKU ۵۸
- ۲- تیروزینمی‌ها: متابولیسم تیروزین ۶۰
- تیروزینمی تیپ I ۶۱
- نشانه‌های بالینی ۶۳
- اختلال متابولیک ۶۴
- مبانی ژنتیک تیروزینمی و تست‌های تشخیصی ۶۵
- درمان تیروزینمی تیپ I با NTBC و پیوند کبد ۶۸
- رژیم درمانی ۶۹
- تیروزینمی تیپ II- تیروزینمی چشمی پوستی: سندرم ریشتر- هانهارت ۷۰
- ژنتیک تیروزینمی تیپ II ۷۱
- تشخیص و درمان ۷۱
- تیروزینمی تیپ III ۷۳
- اختلال متابولیک و ژنتیک تیروزینمی تیپ III ۷۳
- کانابولیسم اسیدهای آمینه با زنجیره جانبی ۷۴
- ۳- بیماری شربت افرا (MSUD) ۷۶
- فرم شدید دوره نوزادی یا فرم کلاسیک MSUD ۷۶
- نوع خفیف بیماری شربت افرا
- Intermediate MSUD ۷۷
- نوع متناوب بیماری شربت افرا
- Intermittent MSUD ۷۹
- بیماری شربت افرا وابسته به تیامین
- Thiamine-Responsive MSUD ۸۰
- اختلال متابولیک در بیماری شربت افرا ۸۰
- ژنتیک و شیوع بیماری شربت افرا ۸۰
- تشخیص و درمان MSUD ۸۱
- MSUD در مادران باردار ۸۲
- ۴- هوموسیستینوری: متابولیسم متیونین و هوموسیستین ۸۴
- اپیدمیولوژی و نشانه‌های بالینی نوع کلاسیک ۸۶
- ژنتیک هوموسیستینوری ۸۸
- سایر فنوتیپ‌های مرتبط با اختلال در متابولیسم متیونین و هوموسیستین ۹۱
- نقص متیونین-S-آدنوزیل ترانسفراز
- نقص کلسین-N- متیل ترانسفراز
- نقص کاما- سیستاتیناز
- نقص آنزیم سولفیت اکسیداز
- تشخیص
- درمان
- پیش‌آگهی
- ۵- متابولیسم تریپتوفان و بیماری هارت ناپ ۹۴
- اپیدمیولوژی، پاتوفیزیولوژی و ژنتیک ۹۶
- نشانه‌های بالینی ۹۷
- تشخیص بالینی و آزمایشگاهی ۹۸
- درمان ۹۹

نشانه‌های بالینی	۱۳۹
پاتوژن گلوکاریک اسیدوری تیپ II	۱۴۰
تشخیص	۱۴۱
شیوع و درمان	۱۴۱
کمبود B-کتو تیلاز میتوکندریایی (آنزیم T2)	۱۴۲
شیوع	۱۴۳
نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی	۱۴۳
غربالگری و درمان	۱۴۳
فصل ۷ بیماری‌های چرخه اوره (UCD)	۱۴۷
مقدمه و پاتوفیزیولوژی	۱۴۷
نشانه‌های بالینی در بیماری‌های سیکل اوره	۱۵۱
ژنتیک بیماری‌های چرخه اوره	۱۵۳
تست آلپورینتول	۱۵۴
۱- نقص اورنیتین ترانس کاربامیلاز	۱۵۶
(OTC deficiency)	۱۵۶
۲- آرژینینو سوکسینیک اسیدمی یا اسیدآوری	۱۵۷
(نقص آنزیم ASL)	۱۵۷
۳- سیترولینمی Citrullinemia	۱۵۸
نقص آنزیم ASS	۱۵۸
۴- نقص کارباموئیل فسفات سنتاز CPS deficiency، و نقص N-استیل گلوتامات سنتاز	۱۵۹
(NAGS)	۱۶۱
۵- نقص آنزیم آرژینیناز (هیپر آرژینینمی)	۱۶۱
۶- نقص آنزیم اورنیتین ترانس لوکاز: (هیپر آمونیمی-هیپراورنیتینمی-هوموسیترولینمی)	۱۶۲
(HHS syndrome)	۱۶۴
۷- نقص گلوتامین سنتاز	۱۶۴
۸- نقص سیتترین (Citrin deficiency)	۱۶۴
تشخیص بیماری‌های چرخه اوره	۱۶۵
اندازه‌گیری فعالیت آنزیمی	۱۶۵
پیش‌آگهی	۱۶۵
مطالعات تصویربرداری در بیماری‌های چرخه اوره	۱۶۶
تشخیص افتراقی	۱۶۹
درمان بیماری‌های چرخه اوره	۱۶۹
تجویز داروهای مؤثر بر مسیرهای جایگزین	

فصل ۶ ارگانیک اسیدمی‌ها یا ارگانیک اسیدوری‌ها	۱۰۳
طبقه‌بندی ارگانیک اسیدمی‌های مهم	۱۰۳
۱- متیل مالونیک اسیدمی MMA	۱۰۵
- تاریخچه	۱۰۵
- پاتوفیزیولوژی MMA	۱۰۵
- اپیدمیولوژی و علائم بالینی	۱۰۶
- تشخیص و تشخیص افتراقی	۱۰۹
- یافته‌های آزمایشگاهی	۱۰۹
- درمان	۱۱۱
۲- پروپیونیک اسیدمی Propionic acidemia	۱۱۳
- شیوع پروپیونیک اسیدمی	۱۱۳
- اختلال متابولیک در پروپیونیک اسیدمی	۱۱۴
- ژنتیک بیماری پروپیونیک اسیدمی	۱۱۴
- نشانه‌های بالینی	۱۱۶
- یافته‌های آزمایشگاهی	۱۱۷
- تشخیص و تشخیص قبل از تولد	۱۱۸
- غربالگری متابولیک نوزادی و درمان	۱۱۹
- پیش‌آگهی	۱۲۱
۳- ایزو والریک اسیدمی Isovaleric acidemia	۱۲۲
- نشانه‌های اختصاصی در بیماری ایزو والریک اسیدمی	۱۲۲
- اختلال متابولیک در ایزو والریک اسیدمی	۱۲۴
- ژنتیک ایزو والریک اسیدمی	۱۲۵
- تشخیص و تشخیص قبل از تولد	۱۲۶
- درمان و پیش‌آگهی بیماری	۱۲۶
۴- گلوکاریک اسیدمی تیپ I	۱۲۷
- نشانه‌های بالینی	
- پاتوفیزیولوژی و اختلال متابولیک در گلوکاریک اسیدمی I	۱۲۹
- ژنتیک گلوکاریک اسیدمی تیپ I	۱۳۰
- تشخیص	۱۳۱
- تصویربرداری مغز با MRI	۱۳۳
- درمان	۱۳۵
- پروتکل عملی و مدیریت درمان اورژانس در گلوکاریک اسیدمی I	
۵- گلوکاریک اسیدوری تیپ II (کمبود مالتیل آسیل-CoA دهیدروژنازها MADD)	۱۳۸

- کمبود آسیل-CoA دهیدروژناز متعدد MAD ۲۱۸
- یا گلوکاریک اسیدوری تیپ II ۲۱۸
- ژنتیک اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب .. ۲۱۸
- رویکرد تشخیصی در اختلالات اکسیداسیون
- اسیدهای چرب ۲۱۸
- اندازه‌گیری میزان آسیل کارنیتین‌های خون ۲۱۸
- اختلالات متابولیسم اجسام کتونی: کتوژنز و
- کتولیز ۲۲۰
- کمبود آنزیم HMG-CoA سنتاز
- کمبود آنزیم HMG-CoA لیاز
- کمبود سوکسینیل-CoA-۳-کتو اسید
- ترانسفراز یا SCOT ۲۲۳
- کمبود β -کتو تیلاز میتوکندریایی MCAT def ۲۲۴
- تشخیص آزمایشگاهی
- درمان و پیش‌آگهی اختلالات اسیدهای چرب ... ۲۲۵
- پیگیری اکوکاردیوگرافی سالانه
- مونیتورینگ منظم آسیل کارنیتین‌ها
- تست‌های تکمیلی
- غربالگری نوزادی
- تشخیص پیش از تولد
- فصل ۹ چرخه بیوتین و نقص بیوتینیداز ۲۳۱
- اول- کمبود آنزیم هولوکربوکسیلاز سنتاز
- (HCSO) ۲۳۱
- دوم- کمبود آنزیم بیوتینیداز ۲۳۲
- اختلال متابولیک در کمبود هولوکربوکسیلاز
- سنتاز و بیوتینیداز ۲۳۶
- ژنتیک کمبود هولوکربوکسیلاز سنتاز و
- بیوتینیداز ۲۳۷
- تشخیص کمبود هولوکربوکسیلاز سنتاز ۲۳۸
- تشخیص و درمان کمبود بیوتینیداز ۲۳۸
- درمان ۲۳۹
- فصل ۱۰ گالاکتوزمی‌ها ۲۴۱
- گالاکتوزمی ارثی کلاسیک یا گالاکتوزمی نوع ۱ ۲۴۳

- برای دفع اژت ۱۷۰
- جنبه‌های عمومی درمان اختلالات سیکل اوره ۱۷۲
- درمان اورژانس بیماران در منزل و بیمارستان ۱۷۲
- فصل ۸ اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب ۱۷۵
- اسیدهای چرب
- اکسیداسیون اسیدهای چرب در پراوکسیزوم‌ها،
- و میتوکندری‌ها ۱۷۶
- مراحل اکسیداسیون اسیدهای چرب ۱۷۸
- الف- سیکل کارنیتین
- ب- β -اکسیداسیون
- ج- نقص چرخه انتقال الکترونی
- د- تولید اجسام کتونی
- اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب در
- میتوکندری‌ها ۱۸۳
- نشانه‌های بالینی ۱۸۴
- پاتوفیزیولوژی هیپوگلیسمی در اختلالات FAO ۱۸۵
- کمبود ترانسپورتر کارنیتین ۱۸۶
- کمبود کارنیتین پالمیتویل ترانسفراز I (CPT-I) ۱۹۰
- کمبود آسیل کارنیتین ترانسلوکاز (CACT) ۱۹۲
- کمبود کارنیتین پالمیتویل ترانسفراز II (CPT-II) ۱۹۳
- کمبود آسیل-CoA دهیدروژناز زنجیره بلند
- (VLCAD) ۱۹۵
- کمبود آسیل-CoA دهیدروژناز زنجیره
- متوسط (MCAD) ۱۹۹
- کمبود آسیل-CoA دهیدروژناز زنجیره کوتاه
- (SCAD) ۲۰۴
- کمبود ۳- هیدروکسی آسیل-CoA دهیدروژناز ۲۰۶
- کمبود هیدروکسی آسیل-CoA دهیدروژناز
- زنجیره بلند (LCHAD) ۲۰۸
- سندرم HELLP
- ۲۱۱ Hemolysis, Elevated Liver tests, Low Platelets
- کبد چرب حاد حاملگی AFLP
- کمبود پروتئین سه‌کاره میتوکندری (MTP) ۲۱۳
- کمبود ۳-کتو آسیل-CoA تیلاز زنجیره بلند
- (LCKAT) ۲۱۴

- کمبود آنزیم ۲۱- هیدروکسیلاز (P450C21) ... ۲۷۶
- نشانه‌های بالینی
- پاتوژنز کمبود آنزیم ۲۱- هیدروکسیلاز ۲۷۸
- کمبود ۱۱- بتا هیدروکسیلاز (P450C11B) ۲۸۰
- تشخیص سندرم آدرنوژنیثال ۲۸۱
- تشخیص مولکولی سندرم آدرنوژنیثال ۲۸۲
- غربالگری سندرم آدرنوژنیثال ۲۸۳
- درمان ۲۸۵
- تشخیص و درمان پیش از تولد ۲۸۷
- خلاصه و نتیجه ۲۸۹
- فهرست منابع ۲۹۳
- ۲۴۴ اپیدمیولوژی و نشانه‌های بالینی
۲۴۵ تشخیص افتراقی
۲۴۵ ژنتیک گالاکتوزمی کلاسیک
۲۴۶ تشخیص
۲۴۷ درمان
- عوارض درازمدت بیماری پس از درمان ۲۴۷
گالاکتوزمی تیپ ۲ یا کمبود گالاکتوکتاز ۲۴۸
گالاکتوزمی تیپ ۳ یا نقص ایسوز ۲۴۹
- فصل ۱۱ هیپوتیروئیدیسم مادرزادی ۲۵۱
- آناتومی و فیزیولوژی غده تیروئید ۲۵۱
- سنتز هورمون‌های تیروئیدی ۲۵۲
- اپیدمیولوژی کم‌کاری تیروئید ۲۵۴
- تاریخچه غربالگری کم‌کاری تیروئید مادرزادی ۲۵۵
- تست غربالگری دو مرحله‌ای
- اتیولوژی ۲۵۷
- انواع هیپوتیروئیدیسم مادرزادی ۲۶۰
- الف- هیپوتیروئیدیسم به دلیل هیپوتیروئیتاریسم یا فرم مرکزی
- ب- هیپوتیروکسیمی یا تأخیر در افزایش TSH
- ج- هیپوتیروئیدیسم ساب‌کلینیکال یا هیپرتیروئیدیسم
- د- هیپوتیروئیدیسم گذرای نوزادی
- علائم بالینی ۲۶۳
- تشخیص ۲۶۴
- درمان و پیگیری ۲۶۵
- فصل ۱۲ هیپرپلازی مادرزادی آدرنال ۲۶۷
- اپیدمیولوژی سندرم آدرنوژنیثال ۲۶۸
- ژنتیک سندرم آدرنوژنیثال ۲۶۸
- نقائص آنزیمی در سندرم آدرنوژنیثال ۲۷۰
- سندرم آدرنوژنیثال لیپوتیدی: پروتئین تنظیم‌کننده حاد استروئیدوژنز STAR-P450scc ۲۷۱
- کمبود ۳- بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز (3-β-HSD) ۲۷۳
- کمبود ۱۷-آلفا هیدروکسیلاز (P450C17α) ... ۲۷۴

پیش‌گفتار

همکاران گرانقدر به خوبی آگاهند که در چند دهه اخیر پیشرفت‌های شگفت‌آوری در تشخیص، درمان، و پیشگیری بیماری‌ها در تخصص‌های گوناگون به‌دست آمده است. اما در زمینه شناخت بیماری‌های ژنتیکی، به‌ویژه بیماری‌های متابولیک سرعت پیشرفت بسیار کند بوده. متأسفانه در ایران به آموزش و پژوهش در زمینه بیماری‌های متابولیک بهای لازم و کافی داده نشده، و به همین دلیل بوده است که بسیاری از همکاران دوره‌های طولانی پزشکی عمومی، حتی دوره‌های تخصصی را پشت سر می‌گذارند و به میدان کار وارد می‌شوند بدون آنکه به‌طور ظری و عملی در مورد رویکرد بالینی استاندارد و روزآمد با این گروه از بیماری‌های بسیار مهم معلولیت‌زا و کشنده آشنا شده باشند.

تنه اساسی دیگر این که این گروه از بیماری‌ها، ارثی-ژنتیکی و بیشتر مغلوب اوتوزومی هستند. یعنی بروز بیماری در یک فرد خانواده به این معنی است که خانواده در بارداری‌های بعدی هم در معرض خطر است، و در هر بارداری بعدی خطر تکرار یک چهارم یا ۲۵ درصد می‌باشد. متأسفانه تشخیص این بیماری‌ها قدری مشکل است، درمان و پیگیری آن‌ها مشکل‌تر بسیار پرهزینه. تنها راه ممکن برای مهار بیماری و جلوگیری از تکرار آن در بارداری‌های بعدی شستن تشخیص قطعی در دست است. اگر تشخیص معلوم باشد می‌توان از روش‌های تشخیص قبل از تولد بهره گرفت، و اگر جنین مبتلا به بیماری بود با ختم بارداری از تولد بیمار مبتلای

بعدی جلوگیری کرد.

برای مدیریت تمامی فرآیندهای یاد شده تنها راه ممکن آشنائی با اساس ژنتیکی این بیماری ها، مسیرهای متابولیک متنوع و آنزیم های دخیل در واکنش های بیوشیمیایی مربوطه می باشد. بدیهی است برای دستیابی به تشخیص، کشف نقص های آنزیمی ضروری است، و در بسیاری از موارد شناسایی جهش های ژنتیکی در ژن های مسئول بروز بیماری هم ضرورت می یابد.

در کتاب حاضر تلاش ما بر این بوده است که همکاران جوان خود را در حد بضاعت مان با اساس بیماری های متابولیک، علت ژنتیکی آنها، نقص آنزیمی مسئول، نشانه های بالینی، علائم آزمایشگاهی، نحوه رویکرد تشخیصی، درمان و به ویژه تشخیص قبل از تولد و پیشگیری از این بیماری های فاجعه بار آشنا نماییم.

البته اعتراف می نمایم که به این رساله موجز فقط به عنوان یک مقدمه و مدخل باید نظر شود، ولی اعتقاد داریم که مطالعه آن کمک خواهد کرد تا همکاران با بیماری های شایع و مهم مانوس تر شده، و در صورت نیاز با مراجعه به منابع مرجع تخصصی که اغلب به زبان بیگانه است نیازهای خود را مرتفع نمایند. ضمناً بسیار خوشحال می شویم اگر هنگام مطالعه به نقصی یا اشتباهی برخورد نمودید کوشش نمایید تا اگر توفیق یار بود در چاپ های بعدی اصلاح و مرتفع گردد.

دکتر پیمانہ سرخیل

دکتر یوسف شفقتی