

## گزارش يك مورد الكاپتنورى با اكر و نوزيس

مجله نظام پزشکی

سال سوم ، شماره ۵ ، صفحه ۴۴۹ ، ۱۳۵۲

دکتر صادق نظام مافی - دکتر شکوه محامدی\*

گاهی درد آنقدر شدید میشود که باید از مسکنها استفاده کند. سابقه بیماری عفونی ، متابلیک و یا بیماری مهم دیگری را منکر است ، فقط درد دو سال پیش بمدت ۲ هفته سردرد پیدا میکند که بادرمان بهبود حاصل میشود . عادت ماهانه مرتب و آخرین زایمان ۳ سال قبل بوده است . شوهر دارد ، هفت بار حامله شده است فقط یکی از بچهها در اثر سرخك در گذشته است ، بقیه زنده و ظاهراً سالم هستند .

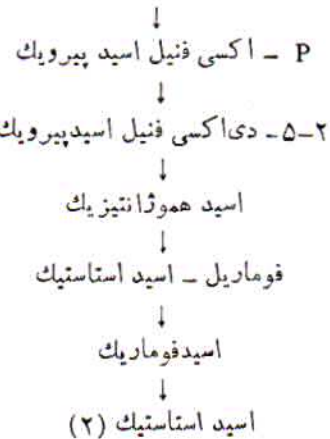
پدر بیمار بعلت نامعلوم فوت شده ، مادارش زنده و سالم است . يك برادر نیز بعلت نامعلوم در گذشته و دو خواهر او زنده و سالمند. در معاینه بالینی زنی ۴۰ ساله است با حال عمومی نسبتاً خوب ، رنگ پوست و مخاط طبیعی ، اسکلرها کمی آبی رنگ و ناحیه غضروف لاله گوش متمایل برنگ آبی است . ناخنهای بیمار کمی قاشقی شکل است . ادنوپاتی لمس نشد . در معاینه سروگردن و قفسه صدری و شکم آثار بیماری ملاحظه نکردید . حرارت بدن طبیعی ، نبض ۸۴ در دقیقه ، فشار خون ۱۱۰/۶۰ میلیمتر جیوه است . در معاینه ستون فقرات و بالمس ، خصوصاً بر اثر فشار بر روی مهره های قسمت تحتانی پشتی و ناحیه کمر ، بیمار احساس درد میکند . انتشار درد در مسیر عصب سیاتیک طرف چپ است. حرکت ستون فقرات در وضع Flexion بطرف جلو و چرخش محدود است . دستگاه عصبی سالم ، امتحان چشم پزشکی کاملاً طبیعی است .

نتایج آزمایشها :

هموگلوبین ۱۱/۸ گرم درصد ، هماتوکریت ۳۷ درصد ، لکوسیت ۷۴۰۰ است.

الکاپتنوری يك اختلال متابولیک ارثی ناشی از نقص در اکسیداسیون تیروزین است . در این وضع اسید هموژانتیزیک که یکی از متابولیت های سیکل متابلیسم تیروزین در کبد پستانداران میباشد از راه ادرار دفع میگردد . این اختلال ناشی از غیر طبیعی بودن دستگاه انزیمی است (اسید هموژانتیزیک اکسیداز). اما هنوز منشاء این ناهنجاری (آنومالی) شناخته نشده است (۵).

تیروزین



این بیماری بسیار نادر و در سال ۱۹۵۲ Galdston و همکاران ۳ مورد تازه ای بر ۲۰۰ موردیکه از قبل شناخته شده و توسط (Hegglin) گزارش شده بود ، افزودند (۴،۳).

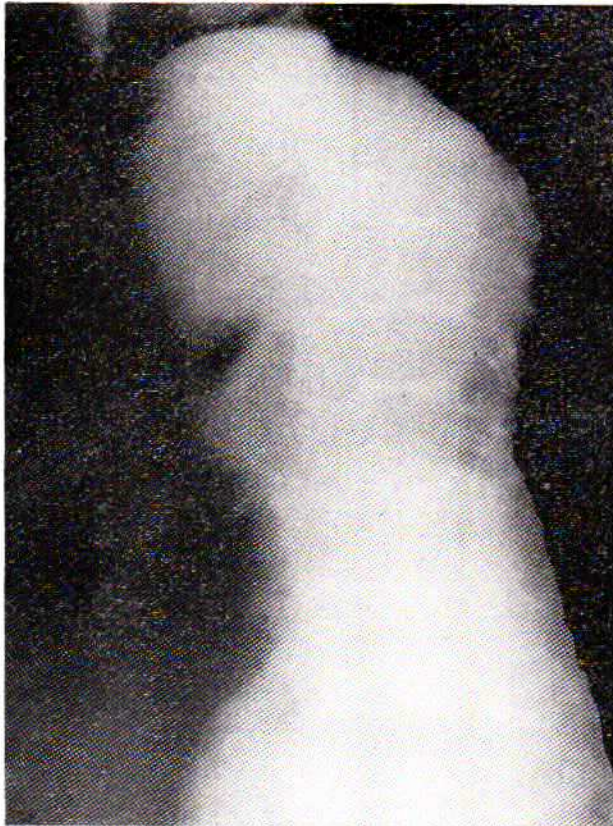
از این رو در زیر شرح حال بیماریکه در بخش طبی ۴ مرکز پزشکی پهلوی بستری بوده است ، گزارش میشود .

بیمار زنی است ۴۰ ساله ، اهل چالوس ، ساکن تهران که بعلت کمر درد بستری میگردد ، شروع این درد را از ۶ ماه پیش ذکر می کند که از دو هفته قبل انتشار به پای چپ هم پیدا شده است .

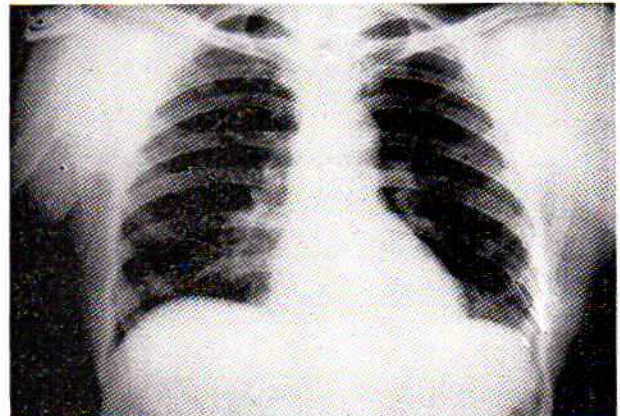
\* گروه داخلی دانشکده پزشکی - دانشگاه تهران.

رادیوگرافی ستون فقرات پشتی - کمری : در دیسک‌های بین مهره‌ای علائم کالسیفیکاسیون مشاهده می‌شود . ارتفاع جسم مهره‌ها طبیعی است . در کنار بعضی از مهره‌ها علائم استئوفیت نمایان است . از نظر رادیولوژی تغییرات فوق نشانه آلکتونوری میباشد (شکل ۳، ۴، ۵).

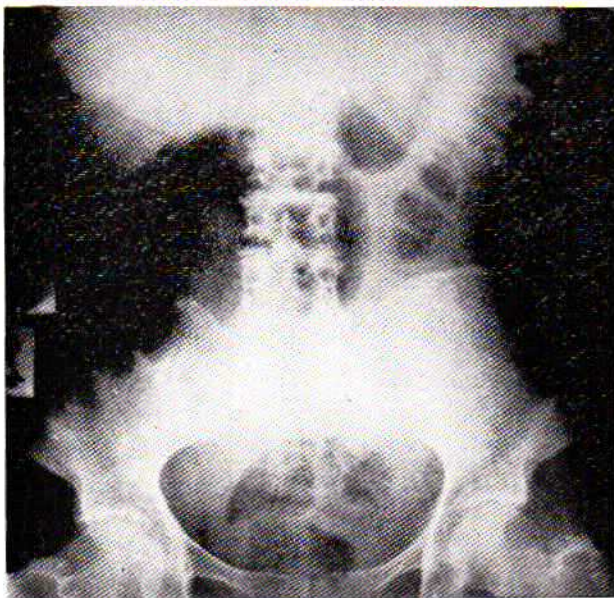
فرمول و شمارش : سگمانته ۶۰ ، ائوزینوفیل ۲ ، منوسیت ۳ و لنفوسیت ۳۵ درصد ، تعداد پلاکتها طبیعی است . سرعت رسوب گلبولی در ساعت اول ۹۵ و در ساعت دوم ۱۲۰ میلیمتر W (وستر گرین) است . تکرار آن بعد از دو هفته در ساعت اول ۷۰ و در ساعت دوم ۱۰۷ میلیمتر W که در هر دو بار افزایش یافته بود . اوره ۲۵ میلی گرم درصد . قند خون ناشتا ۹۹ میلی گرم درصد ، کلسترول ۲۲۰ میلی گرم درصد ، کلسیم در خون ۴ / ۴ میلی اکی والان در لیتر و فسفر ۳ / ۱ میلی گرم درصد و در حد طبیعی است . تست سالکویچ ادرار با + مثبت است . آزمایش کامل ادرار وجود قند و البومین و املاح صفراوی را نفی میکند و از نظر سلول طبیعی است . ادرار بیمار با سود سیاه رنگ میشود و با کراماتوگرافی ثابت شده است که دارای اسید هموزانتیزیک میباشد ، ولی فاقد سایر اسیدهای آمینه است . رادیوگرافی قفسه صدری ، طبیعی است (شکل ۱).



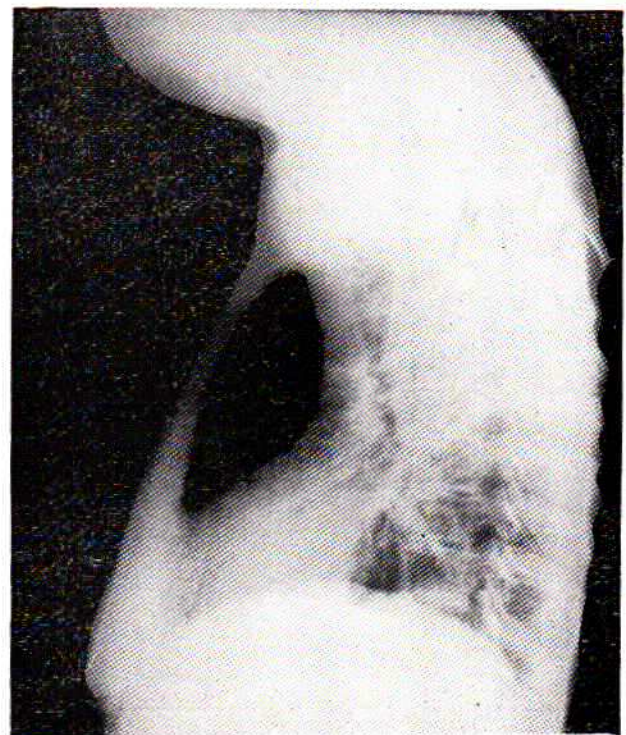
(شکل ۳)



(شکل ۱)



(شکل ۴)



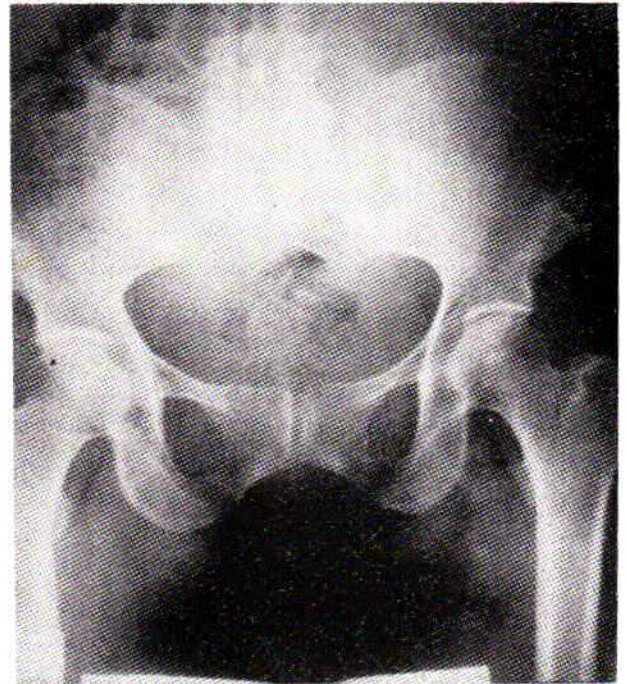
(شکل ۲)

رادیوگرافی ستون فقرات گردن: از فاصله فقرات C۶-C۷ و D۱ اندکی کاسته شده و دردیسک این ناحیه علائم کالسی فیکسیون دیده میشود. در کنار فقرات مزبور و فقره پنجم گردنی تشکیل استئوفیت نمایان است.

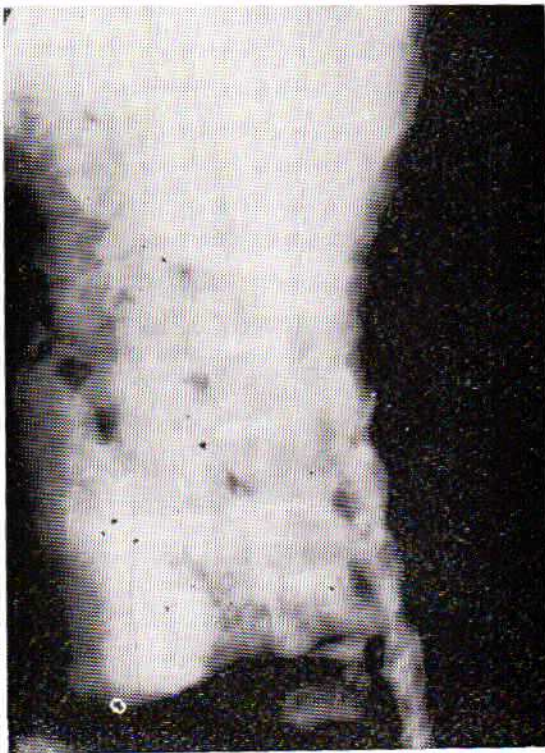
رادیوگرافی لگن خاصره: در مفاصل کوکسو فمورال علائم کالسی فیکسیون در نسوج اطراف مفصل و در مفصل ساکروایلیاک راست نیز مختصر اسکروز دیده میشود (شکل ۵).



(شکل ۷)



(شکل ۵)



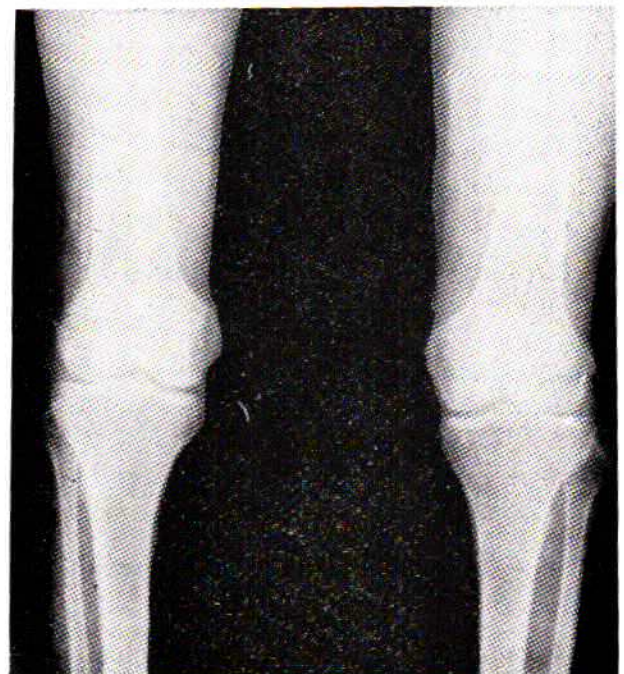
(شکل ۸)

رادیوگرافی مفاصل زانو- فاصله مفصلی در حد عادی است و تغییرات استخوانی دیده نمیشود (شکل ۶).

رادیوگرافی مچ دست و انگشتان: تغییرات استخوانی و مفصلی دیده نمیشود. قسمت انتهایی پروکسیمال بند آخر شصت کمی بزرگ و دیامتر عرضی آن افزایش نشان میدهد (شکل ۷)

رادیوگرافی استخوان شانه هر دو طرف طبیعی است.

از ادراک دوفرزند ذکور بیمار آزمایش اسید هموزانتریک بعمل آمد که منفی بود. بچه‌های دیگر هم قرار است تحت آزمایش سرپائی قرار گیرند ولی تا به حال مراجعه نکرده‌اند.



(شکل ۶)

در مجاورت هوا بماند تیره رنگ، حتی شبیه مر کب سیاه میشود. گاهی از ناراحتی در دفع ادرار واز درد مفاصل شکایت میشود. بعضی از بیماران متوجه تغییر رنگ در سفیدی چشم و لاله گوش و زیر بغل می شوند (۲).

ادرار تازه دفع شده که واکنش اسیدی دارد ابتدا کاملاً طبیعی بنظر می آید اما بزودی یک حلقه قهوه ای رنگ در سطح آن پدید می آید. اگر مدتی ادرار بماند و با چند قطره آمونیاک یا سود به آن اضافه کنیم رنگ قهوه ای متمایل بسیاه پیدا میکند. امتحان ادرار با سولفات مس قلیائی در سرم مثبت است (آزمایش Benedict) که ممکنست با گلو کوزوری اشتباه شود (۵، ۲). برعکس آزمایش Nylander منفی است. اگر محلول کلرور آهن رقیق را قطره قطره به ادرار اضافه کنیم رنگ آبی سیر از بین میرود، با محلول آزمایش Millon رسوب زرد قرمز ته نشین میشود. بعد از جدا کردن با اثر از این عصاره اسید هموژان نیز یک بصورت نمک سرب جدا میشود (آزمایش Wolker, Baumann در سال ۱۸۹۱).

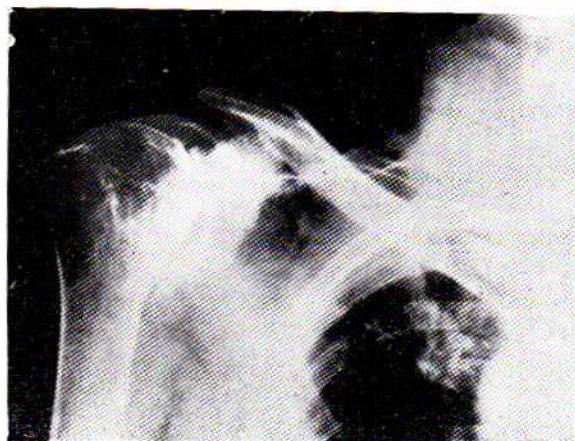
از نظر بالینی اغلب ناراحتی ها از سن ۴۰ سال بيمد عارض میشوند (مانند بیماران) و این ناراحتی ها بیشتر در مفاصل بزرگ بصورت محدودیت حرکات آنها و انکیلوزتتون فقرات است. گاهی ورم مفاصل وزمانی دردهای ناگهانی شبیه نقرس هم پیش می آید. از نظر رادیولوژی صفحات بین مهرهای صاف، کالسیفیه و کناره های آن مضرس است (شکل ۸).

در تمام مفاصل بزرگ شیار بین مفصلی باریک و خوردگی سرو حفره مفصلی ملاحظه میشود (شکل ۹). این علائم از خصوصیات بیماری الکاپنتوری است. هم زمان با اختلالات مفصلی، در سفیدی چشم لکه های قهوه ای پدید می آید و همینطور غضروف بینی و گوشها بر رنگ آبی خاکستری می درخشند، ناخنها و ترشح گوش (Cerum) بر رنگ سیاه یا قهوه ای است.

تغییرات مشابه در قسمتهای مختلف بدن که مرتباً تحت فشار است مثل زیر بغل و ناحیه مقعد دیده میشود. راه وراثت مغلوب کامل (Zecessive) میباشد.

دوسوم (۲/۳) بیماران راجنس مذکر تشکیل میدهند (۷-۲-۱). تشخیص افتراقی - سیاه رنگ شدن ادرار میتواند ناشی از مسمومیت با فنل و یا بعد از درمان با Salol یا در پرفیرینوری و همو گلوبین اوری باشد (۵-۲).

عوارض: Galdston و همکاران در سال ۱۹۵۲ در اتوپسی ۳ مورد مبتلا به الکاپنتوری، علاوه بر پیگمانهای سیاه رنگ جلدی و مخاطی و حتی دانه های سیاه داخل غدد مترشحه داخلی (مثل تیر وئید - پروستات - نور و هیپوفیز و غیره)، دانه های سیاه در داخل هسته های



(شکل ۹)

با توجه به آبی بودن صابیه و لاله گوش بیمار، ناخن های قاشقی بطور خفیف، تیره شدن رنگ ادرار در مقابل سود، وجود اسید هموژان نیز یک در ادرار، دفع کلسیم از راه کلیه (با وجود طبیعی بودن مقدار کلسیم و فسفر خون) و تغییرات رادیولوژی، تشخیص الکاپنتوری برای بیمار داده شد.

#### بحث

اولین بار توسط Boedecker در سال ۱۸۵۸ این ناهنجاری که عبارت از دفع اسید هموژان نیز یک در ادرار و قهوه ای تاسیاه رنگ شدن ادرار است، کشف شد. علاوه پیگمانتاسیون جلدی و تغییرات مفصلی هم اضافه می شود. سه علامت مهم، تیره شدن رنگ ادرار پیگمانتاسیون پوست و ارتريت از مشخصات این بیماری است. روزانه تا ۲۰ گرم اسید هموژان نیز یک دفع میگردد. اگر بیماری ادامه یابد غضروفها و بافت همبندی رنگ بخصوص پیدا مینماید که اکر ونوز (Ochronose) مینامند.

آسیب شناسی - این تغییرات که در نتیجه اختلال متابولسم اسیدهای آمینه اروماتیک حاصل میشود، عبارتست از رسوب پیگمانهای قهوه ای رنگ شبیه ملانین و بصورت دانه ها با اندازه های متفاوت از یک تاده مو (۱۱) که بطور منقطع قرار میگیرند. در تجمع، مثلثی یا کره ای و یا بیضی شکل بنظر می آیند. هنوز ترکیب شیمیائی این دانه ها شناخته نشده است. هم زمان با این رسوب تغییرات دژنراتیو بافت همبندی پیدا میشود که بیشتر از هر جا غضروف را مبتلا نموده باعث ایجاد Sequestration میگردد. این ضایعات آنقدر اختصاصی هستند که از روی بیوپسی Synovia و پوست و کلیه امکان تشخیص موجود میباشد (۶).

علائم: بعضی اوقات مادر متوجه میشود که کهنه نوزادش لکه های قهوه ای یا سیاه پیدا کرده است. علائم بالینی معمولاً در سنین بالاتر پدید می آیند. بیماران اظهار میدارند که رنگ ادرارشان اگر مدتی

درمان: باید به بیمار توصیه کرد که از مواد پروتئینی استفاده کند که اسیدهای آمینه آن کمتر اسید هموژان تیزیک درست میکنند (۲-۶). درمان با ویتامین ث و عصاره جگر مؤثر واقع نمیشود. Selivanov در سال ۱۹۷۱ موردی را گزارش میدهد که بدرمان با متیل تیواوراسیل، اسید اسکوربیک و سالیسیلاتها جواب مثبت داده است (۹).

خلاصه: بیمار زنی است ۴۰ ساله که بعلت کمردرد شدید بستری گردید. در رادیوگرافی ستون فقرات پستی و کمری علائم کلاسیک الکاپتونوری دیده شد. چنین تغییراتی در فقرات گردن هم وجود داشت. ادرار در مقابل سود سیاه رنگ میشد و آزمایش ادرار وجود اسید هموژان تیزیک را تأیید کرد.

سلولهای عضلانی قلب که در امتحان عیستولژی کاملاً بچشم میخورد، کالسی فیکاسیون لتههای درجه آئورت و حلقه و پایه درجه میترال و حتی پولمونز، پیگمانتاسیون طنابهای میوکاردا و اسکروز عروق کرونر را ملاحظه نمودند. به علاوه گرههای کالسی فیه در سینوس والسالوا و صفحات آهکی سیاهرنگ در جدار آئورت، دانههای سیاه در غضروف حنجره، تراشه، برنش، دنده و استرنوکلاویکولر و کالسی فیه و سیاه رنگ بودن صفحات بین مهره‌ای، دانههای رنگین سیاه در سلولهای اپیتلیال لوله‌های کلیوی (۳) دیده میشود. تغییرات مفصلی این بیماری ممکن است با ارتروزها و سایر ارتروپاتیهای متابولیک اشتباه شود (۶).

پیش‌آگهی: (Prognose) مرگ در نتیجه عوارض قلبی و عروقی است. در صورتیکه ضایعات کلیوی پدید آید بصورت نفروپاتی Obstructive میباشد (۶).

#### REFERENCES:

- 1- Cecil, L. «Textbook of Medicine» (1963), W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, VII. 1213.
- 2- Dennig, H. «Lehrbuch der inneren medizinen», (1957), George thieme verlag, Stuttgart, Band I, 537.
- 3- Galdston, M. et al. Alcaptonuria and ochronosis, with a report of three patients and metabolic studies in two, Amer. J. Med. 13. 432, 1952.
- 4- Hegglin, R. «Differential diagnose innerer krankheiten» (1966), George thieme verlag, Stuttgart, 20,72.
- 5- LaDu. «The nature of the defect in tyrosine metabolism in alcaptonuria», J. Biol., chem. 230: 251, 1958.
- 6- Pageaut, G. et al. «Anatomie pathologique de l'ochronose (Étude d'une observation et revue generale), Revue du rhumatisme, (4), 38, 277-587. 1971.
- 7- Schettler, G «Innere medizinen», (1972), George Thieme verlag, Band II, 384.
- 8- Schneller, Y. et al, «Biochemical study of a case of alcaptonuria», ann. Biol. clin (Paris) 30:79-82, 1972.
- 9- Selivanov, V.P., et al, «The clinico-Roentgeno-Graphic. morphological changes and treatment of alcaptonuric osteoarthrosis», artop tranmatol protez 32:44-49, 1971.