

گزارش يك مورد الكاپتنورى با اكر ونوزيس

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 . عادات ماهانه مرتب و آخرین زایمان ۳ سال قبل بوده است . شوهر دارد ، هفت بار حامله شده است فقط یکی از بچهها در اثر سرخک در گذشته است ، بقیه زنده و ظاهراً سالم هستند .

پدر بیمار بعلت نامعلوم فوت شده ، مادرش 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 سرو گردن و قفسه صدري و شکم آثار بیماری ملاحظه نکردید . حرارت بدن طبیعی ، نبض ۸۴ در دقیقه ، فشار خون ۱۱۰/۶۰ میلی متر 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 متابوليك 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

↓
P - اکسی فنیل اسید پیرویک

↓
۵-۲ - دی اکسی فنیل اسید پیرویک

↓
اسید هموژانتیزیک

↓
فوماریل - اسید استاستیک

↓
اسید فوماریک

↓
اسید استاستیک (۲)

این بیماری بسیار نادر و در سال ۱۹۵۲ Galdston و همکاران ۳ مورد تازهای 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 .

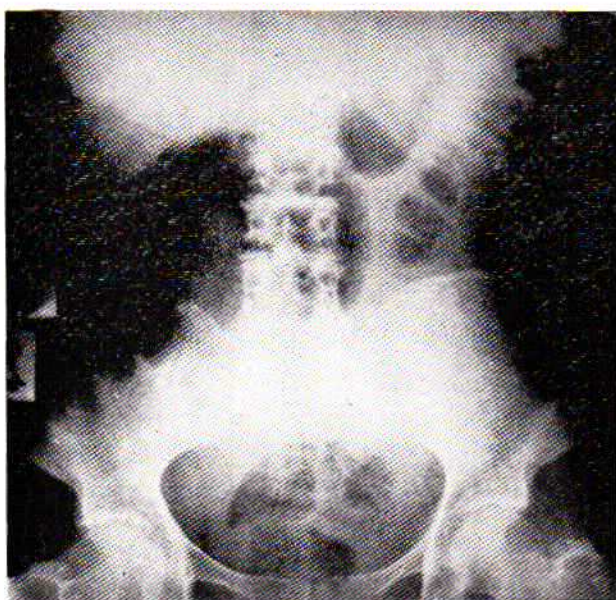
بیمار زنی است ۴۰ ساله ، اهل چالوس ، ساکن تهران که بعلت کمر درد بستری میگردد ، شروع این درد را از ۶ ماه پیش ذکر می کند که از دو هفته قبل انتشار به پای چپ هم پیدا شده است .

* 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 آلکا پتئوری می‌باشد (شکل ۳، ۴، ۵).

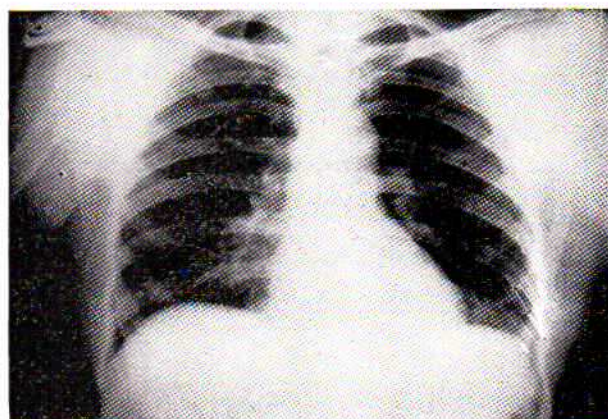


(شکل ۳)

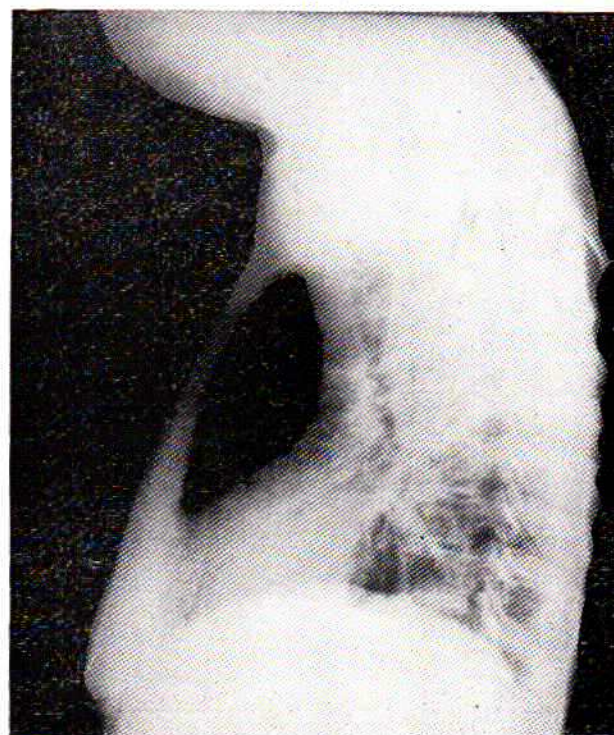


(شکل ۴)

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 ناشنا ۹۹ میلی گرم درصد، کلسیوم 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 هموژانتیزیک می‌باشد، ولی فاقد سایر اسیدهای آمینه است. رادیوگرافی قفسه صدری، طبیعی است (شکل ۱).



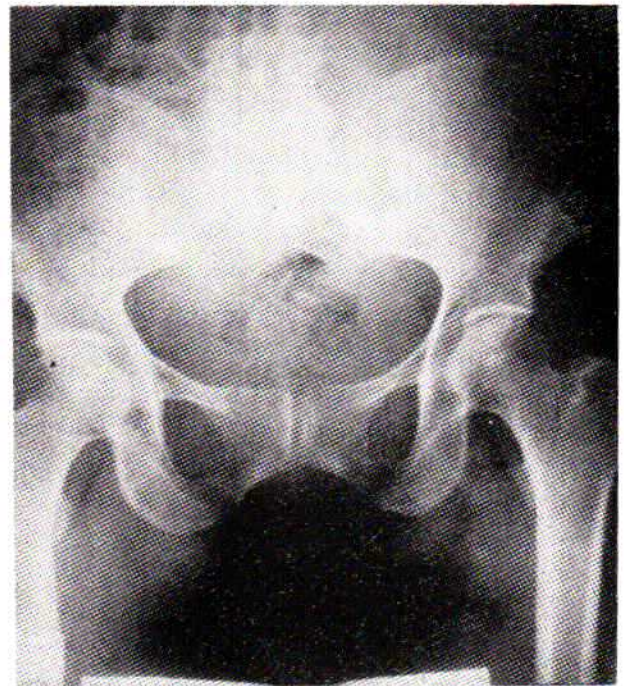
(شکل ۱)



(شکل ۵)

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

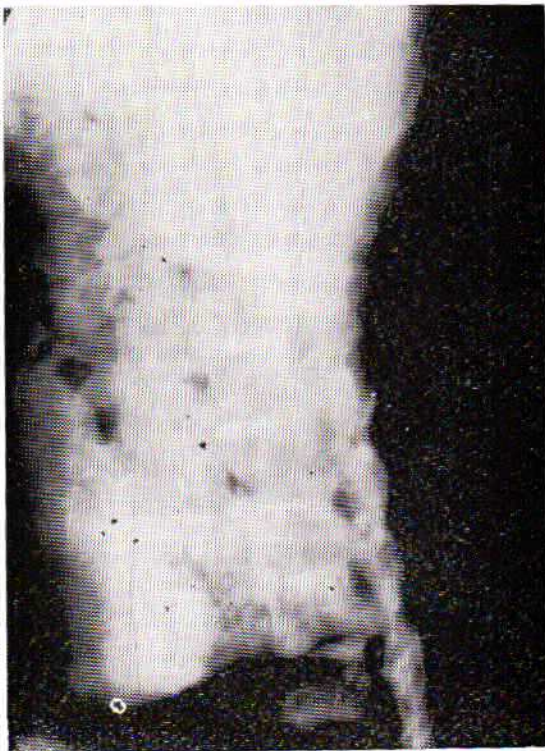
رادیوگرافی لگن خاصره: در مفاصل کوکسو فمورال علائم کالسی فیکاسیون در نسوج اطراف مفصل و در مفصل ساکروایلیاک راست نیز مختصر اسکروز دیده میشود (شکل ۵).



(شکل ۵)



(شکل ۷)



(شکل ۸)

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

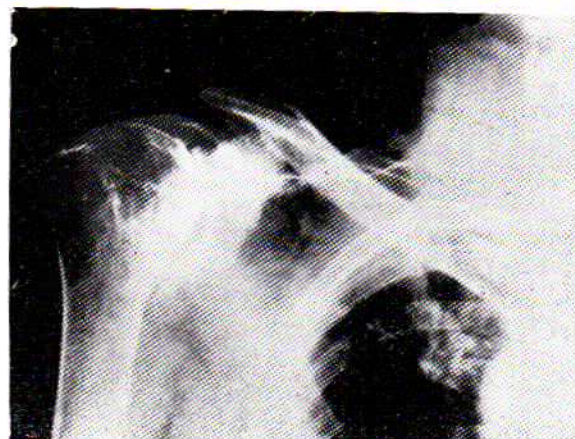
رادیوگرافی مچ دست و انگشتان: تغییرات استخوانی و مفصلی دیده نمیشود. قسمت انتهایی پروکسیمال بند آخر شصت کمی بزرگ و دیامتر عرضی آن افزایش نشان میدهد (شکل ۷).

رادیوگرافی استخوان شانه هر دو طرف طبیعی است.

از ادرار دو فرزند ذکور بیمار آزمایش اسید هموژانتیزیک بعمل آمد که منفی بود. بچه‌های دیگر هم قرار است تحت آزمایش سرپایی قرار گیرند ولی تا به حال مراجعه نکرده‌اند.



(شکل ۶)



(شکل ۹)

با توجه به آبی بودن صابیه و لانه گوش بیمار، ناخن‌های قاشقی بطور خفیف، تیره شدن رنگ ادرار در مقابل سود، وجود اسید هموژانتیزیک در ادرار، دفع کلسیم از راه کلیه (با وجود طبیعی بودن مقدار کلسیم و فسفر خون) و تغییرات رادیولوژی، تشخیص الکاپتوری برای بیمار داده شد.

بحث

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

آسیب شناسی - این تغییرات که در نتیجه اختلال متابولیسم اسیدهای آمینه اروماتیک حاصل میشود، عبارتست از رسوب پیگمانهای قهوه‌ای رنگ شبیه ملانین و بصورت دانه‌ها با اندازه‌های متفاوت از یک تاده مو (۱۱) که بطور متقاطع قرار میگیرند، در تجمع، مثلثی یا کره‌ای و یا بیضی شکل بنظر می‌آیند. هنوز ترکیب شیمیائی این دانه‌ها شناخته نشده است. همزمان 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 لکه‌های قهوه‌ای یا سیاه پیدا کرده است. علائم بالینی معمولاً در سنین بالاتر پدید می‌آیند. بیماران اظهار میدارند که رنگ ادرارشان اگر مدتی

در مجاورت هوا بماند تیره رنگ، حتی شبیه مرکب 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 می‌شوند (۲).

ادرار تازه دفع شده که واکنش اسیدی دارد ابتدا کاملاً طبیعی بنظر می‌آید اما بزودی يك حلقه قهوه‌ای رنگ در سطح آن پدید می‌آید. اگر مدتی ادرار بماند و یا چند قطره آمونیاک یا سود به آن اضافه کنیم رنگ قهوه‌ای متمایل به سیاه پیدا میکند. امتحان ادرار با سولفات مس قلیائی در سرم مثبت است (آزمایش Benedict) که ممکنست با گلوکز و زوری 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 ته‌نشین میشود. بعد از جدا کردن با اثر از این عصاره اسید هموژانتیزیک بصورت نمک سرب جدا میشود (آزمایش Wolker, Baumann در سال ۱۸۹۱).

از نظر بالینی اغلب ناراحتی‌ها از سن ۴۰ سال بيمد عارض میشوند (مانند بیماران) و این ناراحتی‌ها بیشتر در مفاصل بزرگ بصورت محدودیت حرکات آنها و انکیلوزستون فقرات است. گاهی ورم مفاصل وزمانی دردهای ناگهانی شبیه نقرس هم پیش می‌آید. از نظر رادیولوژی صفحات بین مهره‌ای صاف، کالسیفیه و کناره‌های 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 الکاپتوری است. هم زمان با اختلالات مفصلی، در سفیدی چشم لکه‌های قهوه‌ای پدید می‌آید و همینطور غضروف بینی و گوشها بر رنگ آبی خاکستری می‌درخشد، ناخنها و ترشح گوش (Cerum) بر رنگ سیاه یا قهوه‌ای 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 هموگلوبین اوری باشد (۵-۲).

عوارض: Galdston و همکاران در سال ۱۹۵۲ در اتوپسی ۳ مورد مبتلا به الکاپتوری، علاوه بر پیگمانهای سیاه رنگ جلدی و مخاطی و حتی دانه‌های سیاه داخل غدد مترشحه داخلی (مثل تیر وید - پروستات - نورو هیپوفیز و غیره)، دانه‌های سیاه در داخل هسته‌های

درمان: باید به بیمار توصیه کرد که از مواد پروتئینی استفاده کند که اسیدهای آمینه آن کمتر اسید هموژانتیزیک درست میکنند (۶-۴). درمان با ویتامین ث و عصاره جگر مؤثر واقع نمیشود. Selivanov در سال ۱۹۷۱ موردی را گزارش میدهد که بدرمان با متیل تیواوراسیل، اسید اسکوریک و سالیسیلاتها جواب مثبت داده است (۹).

خلاصه: بیمار زنی است ۴۰ ساله که بعلت کمر درد شدید بسترى گردید. در رادیوگرافی ستون فقرات پشتی 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 هموژانتیزیک 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 پولمونر، 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 استرنوکلویکولر 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 ن فروپاتی 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 medizin», (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 medizine», (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 alkaptonuric osteoarthritis», artop tranmatal protez 32: 44-49, 1971.