یك مورد بیماری شربت افرا

Maple Syrup Urine Disease

مجله نظام پزشکی
سال‌چهارم، شماره۱، صفحه۲۱، ۱۳۵۳

دکتر قدسی دانشبد *

مقدمه:

در سال ۱۹۵۴ Menkes و Hurst و Craig (۱) شرح حال چهار کودك یك خانواده را که دچار دگرگونی پیشرونده دستگاه عصبی در ۳–۵ روز اول زندگی شده و در دو هفته اول زندگی فوت شده بودند، گزارش دادند. از مشخصات این بیماری بوی عجیب ادرار درهر چهار نفر آنها بوده است که شباهت ببوی شربت‌افرا (Maple syrup) داشته است. در سال ۱۹۵۸ (۲) افزایش لوسین – ایزولوسین و والین را در پلاسما و ادرار این بیماران شرح داده‌اند. وقفه متابولیکی در سال ۱۹۵۹ (۳) و کمبود آنزیم (Branched chain aminoacid decarboxylase) در گلبولهای سفید و در فیبروبلاست پوست در سال ۱۹۶۳ گزارش شده است. این بیماری بطور مغلوب غیر وابسته به جنس (Autosomal recessive) منتقل میگردد و درنژادهای مختلف دیده میشود. بیماری نادری است وتاکنون در حدود ۶۰ مورد شکل کلاسیك این بیماری شرح داده شده‌است (۴ و ۵).

هدف این مقاله گزارش اولین مورد از این بیماری در یك کودك ایرانی است.

شرح‌حال بیمار:

ك – پ، پسردوساله، اهل‌رشت، بعلت تب‌وبیقراری‌بستری گردیده است. بنابگفته مادر در دوماهگی کودك لبخند زده، ولی‌هیچوقت قادربنشستن یا حرف‌زدن نبوده‌است. تشنج‌را ذکر نمیکند. زایمان طبیعی و کودك موقع تولد سالم بوده است. بگفته مادرش از دوران نوزادی‌تاکنون بیماری عمده‌یی نداشته است. دوبچه دیگر خانواده، طبیعی‌میباشند.

معاینه فیزیکی: وزن ۷۳۰۰ گرم، قد ۷۰سانتیمتر، دورسر ۴۳ سانتیمتر، حرارت ۳۷° درجه، نبض ۱۸۰ در دقیقه، تنفس ۲۰ در دقیقه.

بیمار از نظر روانی وجسمی عقب مانده است وقادر به‌نشستن‌نیست. گوش وحلق وبینی‌طبیعی‌است. رال‌های خشك درهردو ریه شنیده میشود. طحال وکبد هردو ۲ سانتیمتر زیر دنده‌ها حس میشوند.

علائم آزمایشگاهی: گلبولهای سفید ۱۷۲۰۰ درمیلیمترمکعب، پلی‌نوکلئر ۶۲٪، لنفوسیت ۳۸٪ وهموگلوبین ۷ گرم٪.

لام خون‌سطحی: هیپوکرمی + + – آنیزوسیتوز + – پوئی‌کیلوسیتوز + – پلاکتها طبیعی است.

پونکسیون مغزاستخوان، فقدان‌آهن ذخیره‌را نشان میدهد. فسفر ۲/۴ میلیگرم‌درصد، کلسیم ۹ میلیگرم‌درصد، فسفاتاز آلکالین ۴ واحد بودانسکی، مقدار گلوکز ۶– فسفات دهید روژناز گلبول قرمز، ۲۰۲ میلی واحد RBC ۱۰۹ (مقدار طبیعی ۱۲۰–۲۴۰ میلی واحد RBC ۱۰۹) آزمایش توبرکولین منفی، آزمایش مدفوع پروتئوس را نشان میدهد. آزمایش ویدال منفی است. درمعاینه چشم، دیسك‌ها رنگ پریده بوده‌اند. رادیوگرافی مچ دست ۳ نقطه‌آهکی شده را نشان داده است ورادیوگرافی جمجمه نقطه آهکی شده درغده Pineal را نشان داده است. مایع نخاع: کلرور ۷ میلیگرم‌درصد، آلبومین ۱۸ میلیگرم‌درصد وقند ۶۰ میلیگرم‌درصد. جهت بررسی علت عقب ماندگی روانی از پلاسما و ادرار بیمار کروماتوگرافی اسیدهای‌آمینه‌انجام شد. پنی‌سیلین وکلرامفنیکل

* بخش طب تجربی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران.

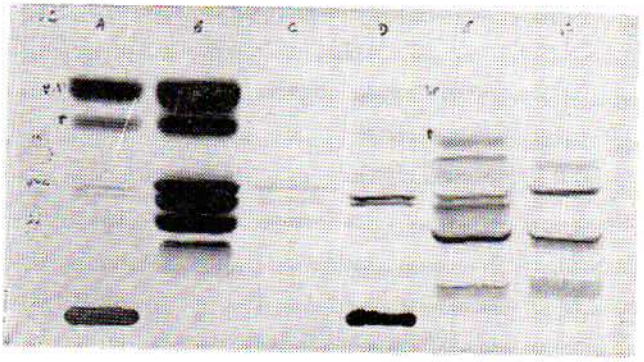
[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-10]

برای‌مهارکردن عفونت تجویزشد ولی بیماربانارسائی‌تنفسی‌وقلبی سه‌روز پس ازبستری شدن فوت نمود.

روش‌آزمایش: آزمایشهای خون و الکترولیت به‌روش معمولی انجام گردید. مقدارگلوکز ۶ـ فسفات دهیدروژنازگلبول قرمز در این بیمار از روش اسپکتروفتومتری ماوراءبنفش با بکاربردن Kit بهرینگر (C. F. Boehringer and Soehne Gmbh-Mannheim Germany) انجام شده است.

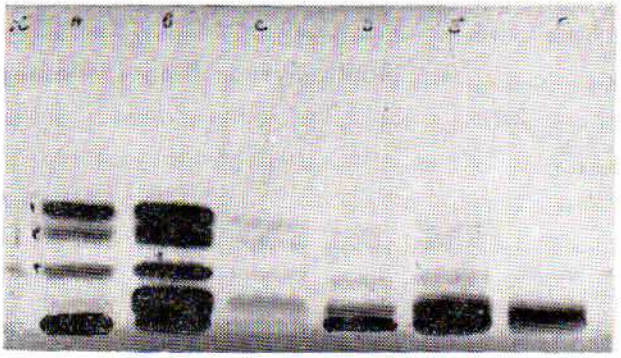
برای کروماتوگرافی اسیدهای آمینه از روش کروماتوگرافی روی لایه نازك سلولز آماده شده روی آلومینیوم (Riedel de_Haenag Seelze Hannover Germany) استفاده شده است (۶).

ادرارو پلاسمای‌مورد آزمایش با کنترل و پلاسمای‌استاندارد ($\frac{۱}{۱۰}$ رقت استانداردشبیه به‌غلظت‌اسیدهای آمینه‌پلاسمامیباشد)ونشانه(سه‌رنگ زرد، پرتقالی وقرمز ایجاد می‌کند)را روی صفحه کروماتوگرافی گذارده و پس از خشك کردن با هوای گرم دوبار در محلول (ان‌بوتانل۳۵سی‌سی، استن۳۵سی‌سی، اسیداستیك ۱۰ سی‌سی‌وآب مقطر ۲۰سی‌سی)هربار ۵۰دقیقه‌درحرارت۲۵درجه کروماتوگرافی نموده وپس‌ازخشك کردن‌باهوای گرم باناین‌هیدرین‌رنك می‌شود. چون با این روش لوسین و ایزولوسین خیلی نزدیك بهم حرکت میکنند برای مشخص کردن این‌اسیدهای‌آمینه ازکروماتوگرافی باحلال C-Amylalcohol_متیل‌اتیل‌کتون وآب(۶۰_۲۰_۲۰) استفاده میشود. این‌حلال‌خیلی آهسته‌حرکت میکند. ۹۰دقیقه وقت برای‌هربارکروماتوگرافی‌لازم‌است. بااین‌روش‌لوسین‌وایزولوسین بخوبی‌ازهم‌جدامیشوند. نتایج: درآزمایش‌اولیه‌افزایش‌درناحیه‌لوسین وایزولوسین‌وناحیه والین‌بطور واضح دیده میشود (شکل‌شماره۱).



شکل‌شماره ۱: کروماتوگرافی پلاسما و ادرار(۱ـ لوسین ۲ـ ایزولوسین ۳ـ والین)
A_ پلاسمای بیمار B_ استاندارد C_ استاندارد $\frac{۱}{۱۰}$ رقیق شده
D_ پلاسمای مقایسه E_ ادرار بیمار F_ ادرار مقایسه

درآزمایش اولیه که ۲ سال قبل روی این‌بیمار انجام‌شده افزایش را بطورشدیدتری نشان‌میداده‌است واین‌شکل‌هاازکروماتوگرافی مجدد پلاسمای بیمارمیباشدکه دراین مدت درحرارت ۱۰ درجه زیر صفر نگاهـداری شده است. آزمایش روی ادرار تازه بیمار نیز افزایش شدیدتر را نشان میداد. متأسفانه ادرار دراین‌مدت درحرارت ۴ درجه نگاهداری شده‌بودکه شدت افزایش اولیه را نشان نمیداد.



شکل شماره ۲ : کروماتوگرافی پلاسما وادرار بروش آهسته (۱ ـ لوسین ۲ـ ایزولوسین ۳ـ والین)
A_ پلاسمای بیمار B_ استاندارد C_ استاندارد $\frac{۱}{۱۰}$ رقیق شده
D_ پلاسمای مقایسه E_ ادرار بیمار F_ ادرار مقایسه

درشکل(شماره۲) کروماتوگرافی روش آهسته را نشان میدهدکه لوسین و ایزولوسین و والین ازهم مجزا و افزایش هرسه‌را نشان داده است. در کرماتوگرافی اولیه، لوسین در پلاسما تقریباً ۱۸ برابر، ایزولوسین۱۰ برابر ووالین۱۲ برابرطبیعی بوده‌است.

بحث:

مشخصات‌شکل کلاسیك‌بیماری شربت‌افرا(Maple syrup urine-disease) عقب افتـادگی روانی و مرگ زودرس میباشد در این حالت اولین علائم اختلال در شیر خوردن، از بین رفتن رفلکس Moro وگاه تشنج است‌که اگر درمان انجام نگردد، سیر بطرف مرگ در دو هفته اول زندگی میباشد (۷) و خیلی کم بیماران تا ۲ یا ۳ سال زندگی‌کرده‌اند. یکی از مشخصات علائم بالینی بوی مخصوص ادرار است‌که بوی شربت‌افرا میباشدکه مانند بوی شکرسوخته است. افـزایش ایزولوسین در ادرار باعث بوجود آمدن این بوی خـاص میشود. در ادرار تازه بیمار مورد بحث این بو حس میشدکه حتی پس از دو سال نگاهداری در حرارت ۴ درجه با اینکه بوی واضح شکر سوخته را از دست داده بود ولی هنوز بوی مشخص‌ازآن حس میشدکه با سنجش با ادرارهای سالم قابل تفکیك بود.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-10]

آزمایش کلرورفریك در این بیماران مثبت است و با اضافه کردن آن به ادرار بیمار ، رنگ آبی آسمانی بوجود میآید .

افزایش سه اسید آمینه لوسین ـ ایزولوسین و والین از مشخصات آزمایشگاهی این بیماری است که باید پس ازسومین روز زندگی اندازه گیری شود چون در سه‌روز اول زندگی مقدار اسیدهای آمینه در این بیماران طبیعی میباشد (۸) . در بیمار مورد بحث هرسه اسید آمینه افزایش قابل ملاحظه‌ای را در ادرار و پلاسما نشان داده‌است، البته‌افزایش لوسین شدیدتر ازدو اسیدآمینه دیگر بوده‌است. درموارد دیگر نیز افزایش بیشتر لوسین و ستواسیدهای وابسته بآن گزارش شده است.

آلوایزولوسین Alloisoleucine که ایزومر ایزولوسین میباشد نیز افزایش دارد . افزایش این اسیدهای‌آمینه درپلاسما، ادرار، عرق یا مایع نخاع و مدفوع این بیماران شرح داده شده است .

ترانس آمیناز

والین ——→ اسید ﻫ ستوایزووالریك

لوسین ——→ اسیدﻫ ستوایزوکاپروئیك

ایزولوسین ——→ اسیدﻫ ستو β متیل والریك

چون علاوه براین اسیدهای آمینه ستواسیدهای وابسته به‌آن نیز افزایش دارند، بنابراین‌ترانس آمیناسیون(Transamination) انجام میگیرد (۱۰) درنتیجه چنانچه از شمای بالامشخص میباشد وقفه در ناحیه دکربوکسیلاسیون (decarboxylation) است .

ازمیان ستواسیدها اسیدﻫ ستوایزوکاپروئیك ازهمه بیشتر و ستو-اسیدهای دیگر بمقدار کمتر افزایش پیدامیکنند(۱۱). این‌بیماری دراثر کمبود یاعدم وجود آنزیم دکربوکسیلازستواسیدها باشاخه جانبی(Branched chain Ketoacid decarboxylase)میباشد.

این‌آنزیم درگلبولهای سفید وفیبروبلاست پوست‌قابل‌اندازه گیری است و در پدر و مادر بچه‌های مبتلا نیز کاهش مختصر را نشان میدهد (۴) . در یك گزارش مقدار آنزیم در پدر ومادر متفاوت بوده و بنظر میرسد که کودك مبتلا به هتروزیگوت مضاعف Double heterozygote باشد (۱۲) . بیمار مورد بحث مدت خیلی کوتاهی دربیمارستان بستری‌بوده وزود فوت شده باین‌جهت متأسفانه آزمایش آنزیمی در این بیمار انجام نشده‌است .

گاه دراین بیماران قند خون‌کاهش پیدا میکندکه احتمالا ثانوی به افزایش لوسین میباشد و گاه در ادرار قند فراوان مشاهده میشود .

الکتروانسفالوگرام این بیماران غیرطبیعی است که با درمان طبیعی‌میشود(۱۳). علت ضایعه مغزی احتمالاً در اثر رقابت بین اسیدهای‌آمینه میباشد. بدین‌ترتیب که‌افزایش یك‌یاچند اسیدآمینه باعث‌اختلال درانتقال فعال‌اسیدهای‌آمینه دیگر برای رفتن به‌نسج گلیال مغز میشود و امکان دارد که مثل فنیل‌کتونوری اختلال ثانوی متابولیسم‌تریپتوفان باعث‌کم شدن غلظت سروتونین درمغز بشود (۱۴). افزایش والین هیچگونه نشانه عصبی ایجاد نمیکند درحالیکه افزایش لوسین باعث بروز سریع علائم عصبی میگردد. مرگ این بیماران معمولا در دنباله عفونت و اسیدوز شدید اتفاق می‌افتد (۱۵) . در کالبد شکافی این بیماران در مغز gliosis و demyelination نسج سفید مغز دیده میشود البته این تغییرات در بیمارانی که‌ازبیماری اختلال متابولیسم ناشناخته‌فوت کرده‌اند نیزدیده شده‌است.

دکربوکسیلاز ←
- ایزوبوتیریل
- ایزووالریل
- متیل‌بوتیریل

محل بدوکاژ ←

گاهی‌اختلالهای چشمی دراین‌بیماری دیده میشود وپائین‌افتادگی دو طرفه پلکها و فلج چشم ممکن است از نشانه‌های اولیه و مهم این بیماری باشند (۱۶). غیر از نوع کلاسیك انواع دیگری نیز وجود دارند که به اشکال مختلف تظاهر میکنند و نخستین بار درسال۱۹۶۴شرح داده شده‌است. علائم عصبی‌دراین‌انواع‌متناوب است وافزایش‌اسیدهای‌آمینه فقط درموقع ظهورعلائم دیده‌میشود. این‌علائم بیشتر در دنباله عفونت وتزریق ظاهر میشود وبا عفونت مختصر نشانه‌های‌اسیدوز بوجودمیآیداز‌این‌جهت‌درهرموردا‌سیدوز متابولیك باعلت نامشخص و انسفالوپاتی‌توکسیك‌کروماتوگرافی اسید آمینه لازم است.

در فواصل علائم حال عمومی کاملا طبیعی است و اسیدهای آمینه افزایش ندارند.

بعضی ازاین‌ها باعث عقب‌افتادگی روانی نیز میشوند.

کمبود آنزیم دکربوکسیلازستو اسیدها با شاخه جانبی (Ketoacids decarboxylase of the branched chain) در لکوسیتها ودر فیبروبلاست پوست این‌بیماران‌کاملامشخص‌است واین انواع به‌مقدار۱۵ـ۱۰٪ طبیعی دیده میشود بنابراین کمبود به‌شدت شکل کلاسیك نیست. مقدار آنزیم در پدرومادراین کودکان بامقایسه‌بادیگران بمقدارخیلی کم کاهش‌یافته‌است. طول‌عمر اینگونه

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-10]

بیماران بیشتر از بیمـاران کلاسیك و گاه علائم خیلی دیر (تا ۸ سالگی) ظاهرمیشوند. نظر به‌خفیف بودن علائم بالینی و دیررس بودن مرگ بیمـار مورد بحث ، بنظر میرسد که بیمـار جزء یکی ازانواع متناوب بیماری شربت‌افرا Variant of Maple-syrup urine diaease باشد.

دربعضی ازانواع متناوب هیچوقت بوی شربت‌افرا ظاهر نمیشود و گاه فقط درموقع حمله، بو ظاهر میشود. اگرچه نوع متناوب خوش‌خیم‌تراست ولی درمواقع تظاهرعلائم عصبی و اسیدوزممکن است بیمار از بین برود.

درمان این‌بیماران‌هرچه‌زودتر باید شروع‌شود. رژیمهای‌مخصوص لازم است که فاقد اسیدهای آمینـه با شاخه جانبی باشد و بآن چربیها ـ کربوهیدرات ـ مـواد معدنی و ویتامین (۱۵) اضافه شده باشد . این رژیم باید باندازه کافی اسیدآمینه برای رشد داشته‌باشد. این‌رژیم نتیجه خوب داده است وبسرعت علائم بالینی را از بین میبرد (۱۰). گاه این بیمـاران با thiamine درمان میشوند (۱۲). عفونت مختصر احتیاج به‌اسیدهای‌آمینه اصلی را بیشتر میکند و اسیدهای آمینه پلاسما بعلت خراب شدن بافتها در اثر عفونت بالا میرود که تشخیص بین آن و افزایش اسید آمینه دراثر بیماری گاه مشکل است . در اشکال خفیف بیماری متناوب رژیم کم پروتئین‌کافی است و رژیم مخصوص بدون اسید آمینه مثل شکل کلاسیك لازم‌نیست(۵).

خلاصه:

یك مورد بیماری Maple syrup urine باعقب افتادگی‌روانی ومرگ در دنباله عفونت گزارش میشود. آزمایش کروماتوگرافی افزایش اسیدهای‌آمینه لوسین ـ ایزولوسین و والین‌را درپلاسما و ادرار این بیمار نشان داده است.

REFERENCES:

1- Menkes J. H., Hurst P. L. and Craig J.M. A new syndrome: progressive infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. Ped. 14: 462-7, 1954.
2- Jepson J. B., Smith A. J. and Strang L. B. An inborn error of metabolism with urinary excretion of hydroxyacids, Ketoacids and aminoacids. Lancet 2: 1334-5, 1958.
3- Dancis J , Levitz M., Miller .S. and westall R. G. Maple syrup urine disease. Brit. Med. J. 1: 91-3, 1959.
4- Dancis J., Hutzler J., Snyderman S. E., and Cox R P. Enzyme activity in classical and variant forms of maple syrup urine disease. J. Ped. 81: 312-20, 1972.
5- Boisse J., Sandubray J. M., Trug P. H , Charpentier C., Costetis M., Lemonvier A , Jerome H. and Mozziconacci P. La Variante intermittante de la lucinose (Etude d'une nouvelle observation). Arch , Frans. Ped. 28: 161-77, 1971.
6- Ersser R S. and Seakins J. W. Screening for aminoacidopathies with prepared cellulose on aluminum foil. Nature 223: 1388, 1969.
7- Fischer M. H., Gerritsen T. Biochemical studies on a variant of branched chain ketoaciduria in a 19 year old female. Ped 48: 795-801, 1971.
8- Schaffer A. J. Diseases of the newborn. Saunder Second edition. P: 920-1, 1965.
9- Nelson W. E , Vanghan W. C. and McKay R. G. Text book of Pediatrics. Saunders ninth edtition. P. 428, 1969.
10- Yiyoung Hsia D. Branched _ chain aminoacid disturbances «Maple syrup urine disease» in Inborn Errors of Metabolism. Chicago second edition P. 155-7, 1966.
11- Menkes J. H. Maple syrup urine disease. Isolation and identification of organic acids in the urine. Ped 23: 248-53, 1959.
12- Elsas H. J. Pask B. A , Whee'er F. B. Perl D. P. and Trusler S. Classical maple syrup urine disease: Cofactor resistance metabolism 21: 929-44, 1972.
13- Dent C. E. and Westall R. G. Studies in maple syrup urine disease. Arch. Dis. Childh. 36: 259-68, 1961.
14- Woolley D. W. and Hoeven T. V. D. Serotonin deficiency in infancy as one cause of a mental defect in phenylketonuria. Science 144: 683-4, 1964.
15- Harris R. J. Infection in maple syrup urine disease, Lancet 2: 813-4, 1971.
16- Zee D. S. Freeman. J. M , Holtzman, N. A: Ophthalmoplegia in maple syrup urine disease. J. Pediatr. 84: 113, 1974.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-10]