

## يك مورد بیماری شربت افرا

### Maple Syrup Urine Disease

مجله نظام پزشکی

سال چهارم، شماره ۱، صفحه ۲۱، ۱۳۵۳

دکتر قدسی دانشبد \*

#### مقدمه:

در سال ۱۹۵۴ Menkes و Hurst و Craig (۱) شرح حال چهار کودک يك خانواده را که دچار گرگونی 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 در هر چهار نفر آنها بوده است که شباهت بوی شربت افرا (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 در نژادهای مختلف دیده میشود. بیماری نادری است و تاکنون در حدود ۶۰ مورد شکل کلاسیک این بیماری شرح داده شده است (۴ و ۵).

هدف این مقاله گزارش اولین مورد از این بیماری در يك کودک ایرانی است.

#### شرح حال بیمار:

ك - پ، پسر دوساله، اهل رشت، بعلت تب و بیقراری بستر گردیده است. بنابگفته مادر در دوماهگی کودک لبخند زده، ولی هیچوقت قادر بنشستن یا حرف زدن نبوده است. تشنج را ذکر نمیکند. زایمان طبیعی و کودک موقع تولد سالم بوده است. بگفته مادرش از

دوران نوزادی تاکنون بیماری عمده‌یی نداشته است. دویچه دیگر خانواده، طبیعی میباشد.

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

بیمار از نظر روانی و جسمی عقب مانده است و قادر به نشستن نیست. گوش و حلق و بینی طبیعی است. رالهای خشک در هر دو ریه شنیده میشود. طحال و کبد هر دو ۲ سانتیمتر زیر دنده‌ها حس میشوند.

علائم آزمایشگاهی: گلبولهای سفید ۱۷۲۰۰ در میلیمتر مکعب، پلی نوکلر ۶۲٪، لنفوسیت ۳۸٪ و هموگلوبین ۷ گرم٪.

لام خون - سطحی: هیپوکرمی + - آنیزوسیتوز + - پوئی کیلو-سیتوز + - پلاکتها طبیعی است.

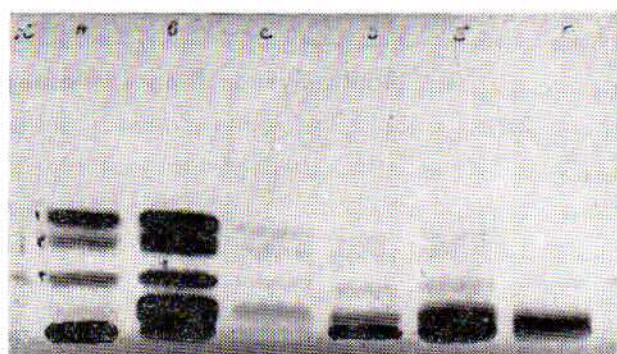
پونکسیون مغز استخوان، فقدان آهن ذخیره را نشان میدهد. فسفر ۲/۴ میلیگرم درصد، کلسیم ۹ میلیگرم درصد، فسفاتاز آلکالین ۴ واحد بودانسکی، مقدار گلوکز ۶- فسفات دهید روژناز گلبول قرمز،

۲۰۲ میلی واحد RBC ۱۰۹ (مقدار طبیعی ۱۲۰-۲۴۰ میلی واحد RBC ۱۰۹) آزمایش توپر کولین منفی، آزمایش مدفوع پروتئوس را نشان میدهد. آزمایش ویدال منفی است. در معاینه چشم، دیسکها رنگ پریده بوده‌اند. رادیوگرافی مچ دست ۳ نقطه آهکی شده را نشان داده است و رادیوگرافی جمجمه نقطه آهکی شده در غده Pineal را نشان داده است. مایع نخاع: کلرور ۷ میلیگرم درصد، آلبومین ۱۸ میلیگرم درصد و قند ۶۰ میلیگرم درصد. جهت بررسی علت عقب ماندگی روانی از پلاسما و ادرار بیمار کروماتوگرافی اسیدهای آمینه انجام شد. پنی سیلین و کلرامفنیکل

\* بخش طب تجربی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران.



در آزمایش اولیه که ۲ سال قبل روی این بیمار انجام شده افزایش را بطور شدیدتری نشان میداده است و این شکل ها از کروماتوگرافی مجدد پلاسمای بیمار میباشد که در این مدت در حرارت ۱۰ درجه زیر صفر نگهداری شده است. آزمایش روی ادرار تازه بیمار نیز افزایش شدیدتر را نشان میداد. متأسفانه ادرار در این مدت در حرارت ۴ درجه نگهداری شده بود که شدت افزایش اولیه را نشان نمیداد.



شکل شماره ۲: کروماتوگرافی پلازما و ادرار بروس آهسته (۱) - لوسین ۲ - ایزولوسین ۳ - والین  
A - پلاسمای بیمار B - استاندارد C - استاندارد ۱/۱۰ رقیق شده  
D - پلاسمای مقایسه E - ادرار بیمار F - ادرار مقایسه

در شکل (شماره ۲) کروماتوگرافی روش آهسته را نشان میدهد که لوسین و ایزولوسین و والین از هم مجزا و افزایش هر سه را نشان داده است. در کروماتوگرافی اولیه، لوسین در پلازما تقریباً ۱۸ برابر، ایزولوسین ۱۰ برابر و والین ۱۲ برابر طبیعی بوده است.

#### بحث:

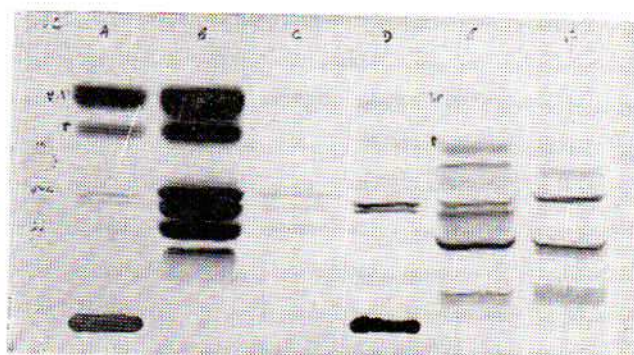
مشخصات شکل کلاسیک بیماری شربت افرا (Maple syrup urine disease) عقب افتادگی روانی و مرگ زودرس میباشد در این حالت اولین علائم اختلال در شیر خوردن، از بین رفتن رفلکس Moro و گاه تنج است که اگر درمان انجام نگیرد، سیر بطرف مرگ در دو هفته اول زندگی میباشد (۷) و خیلی کم بیماران تا ۲ یا ۳ سال زندگی کرده اند. یکی از مشخصات علائم بالینی بوی مخصوص ادرار است که بوی شربت افرا میباشد که مانند بوی شکر سوخته است. افزایش ایزولوسین در ادرار باعث بوجود آمدن این بوی خاص میشود. در ادرار تازه بیمار مورد بحث این بو حس میشود که حتی پس از دو سال نگهداری در حرارت ۴ درجه با اینکه بوی واضح شکر سوخته را از دست داده بود ولی هنوز بوی مشخص از آن حس میشد که با سنجش با ادرارهای سالم قابل تفکیک بود.

برای مهار کردن عفونت تجویز شد ولی بیمار با نارسائی تنفسی و قلبی سه روز پس از بستری شدن فوت نمود.

**روش آزمایش:** آزمایشهای خون و الکترولیت به روش معمولی انجام گردید. مقدار گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز گلبول قرمز در این بیمار از روش اسپکتروفتومتری ماوراء بنفش با بکار بردن Kit بهرینگر (C. F. Boehringer and Soehne GmbH- Mannheim Germany) انجام شده است.

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

ادرار و پلاسمای مورد آزمایش با کنترل و پلاسمای استاندارد (۱/۱۰ رقت استاندارد شبیه به غلظت اسیدهای آمینه پلاسمای بیمار) و نشانه (سرنگ زرد، پرتقالی و قرمز ایجاد می کند) را روی صفحه کروماتوگرافی گذارده و پس از خشک کردن با هوای گرم دوبار در محلول (ان بوتانل ۳۵ سی سی، استن ۳۵ سی سی، اسید استیک ۱۰ سی سی و آب مقطر ۲۰ سی سی) هر بار ۵۰ دقیقه در حرارت ۲۵ درجه کروماتوگرافی نموده و پس از خشک کردن با هوای گرم با ناین هیدرین رنگ می شود. چون با این روش لوسین و ایزولوسین خیلی نزدیک بهم حرکت میکنند برای مشخص کردن این اسیدهای آمینه از کروماتوگرافی با حلال C-Amyl alcohol - متیل اتیل کتون و آب (۶۰-۲۰-۲۰) استفاده میشود. این حلال خیلی آهسته حرکت میکند. ۹۰ دقیقه وقت برای هر بار کروماتوگرافی لازم است. با این روش لوسین و ایزولوسین بخوبی از هم جدا میشوند. نتایج: در آزمایش اولیه افزایش در ناحیه لوسین و ایزولوسین و ناحیه والین بطور واضح دیده میشود (شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱: کروماتوگرافی پلازما و ادرار (۱- لوسین ۲ - ایزولوسین ۳ - والین)  
A - پلاسمای بیمار B - استاندارد C - استاندارد ۱/۱۰ رقیق شده  
D - پلاسمای مقایسه E - ادرار بیمار F - ادرار مقایسه



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

افزایش سه اسید آمینه لوسین - ایزولوسین و والین از مشخصات آزمایشگاهی این بیماری است که باید پس از سومین روز زندگی اندازه گیری شود چون در سه روز اول زندگی مقدار اسیدهای آمینه در این بیماران طبیعی میباشد (۸). در بیمار مورد بحث هر سه اسید آمینه افزایش قابل ملاحظه‌ای را در ادرار و پلاسما نشان داده است، البته افزایش لوسین شدیدتر از دو اسید آمینه دیگر بوده است. در موارد دیگر نیز افزایش بیشتر لوسین و ستواسیدهای وابسته بآن گزارش شده است.

آلوایزولوسین Allosioleucine که ایزومر ایزولوسین میباشد نیز افزایش دارد. افزایش این اسیدهای آمینه در پلاسما، ادرار، عرق یا مایع نخاع و مدفوع این بیماران شرح داده شده است.

#### ترانس آمیناز

والین ← اسید  $\beta$  ستوایزوالریک  
لوسین ← اسید  $\beta$  ستوایزوکاپروئیک  
ایزولوسین ← اسید  $\beta$  ستو متیل والریک

دکربوکسیلاز  
ایزوبوتیریل  
ایزووالریل  
متیل بوتیریل

چون علاوه بر این اسیدهای آمینه ستواسیدهای وابسته به آن نیز افزایش دارند، بنابراین ترانس آمیناسیون (Transamination) انجام میگردد (۱۰) در نتیجه چنانچه از شمای بالامشخص میباشد وقفه در ناحیه دکربوکسیلاسیون (decarboxylation) است.

از میان ستواسیدها اسید  $\beta$  ستوایزوکاپروئیک از همه بیشتر و ستواسیدهای دیگر بمقدار کمتر افزایش پیدا میکنند (۱۱). این بیماری در اثر کمبود یا عدم وجود آنزیم دکربوکسیلاز ستواسیدها باشاخه جانبی (Branched chain Ketoacid decarboxylase) میباشد.

این آنزیم در گلبولهای سفید و فیبروبلاست پوست قابل اندازه گیری است و در پدر و مادر بچه‌های مبتلا نیز کاهش مختصر را نشان میدهد (۴). در يك گزارش مقدار آنزیم در پدر و مادر متفاوت بوده و بنظر میرسد که کودک مبتلا به هتروزیگوت مضاعف Double heterozygote باشد (۱۲). بیمار مورد بحث مدت خیلی کوتاهی در بیمارستان بستری بوده و زود فوت شده باین جهت متأسفانه آزمایش آنزیمی در این بیمار انجام نشده است.

گاه در این بیماران قند خون کاهش پیدا میکند که احتمالاً ثانوی به افزایش لوسین میباشد و گاه در ادرار قند فراوان مشاهده میشود.

الکتروانسفالوگرام این بیماران غیر طبیعی است که با درمان طبیعی میشود (۱۳). علت ضایعه مغزی احتمالاً در اثر رقابت بین اسیدهای آمینه میباشد. بدین ترتیب که افزایش يك یا چند اسید آمینه باعث اختلال در انتقال فعال اسیدهای آمینه دیگر برای رفتن به نسج کلیال مغز میشود و امکان دارد که مثل فنیل کتونوری اختلال ثانوی متابولیسم تریپتوفان باعث کم شدن غلظت سروتونین در مغز بشود (۱۴). افزایش والین هیچگونه نشانه عصبی ایجاد نمیکند در حالیکه افزایش لوسین باعث بروز سریع علائم عصبی میگردد. مرگ این بیماران معمولاً در دنباله عفونت و اسیدوز شدید اتفاق می افتد (۱۵). در کالبد شکافی این بیماران در مغز gliosis و demyelination نسج سفید مغز دیده میشود البته این تغییرات در بیمارانی که از بیماری اختلال متابولیسم ناشناخته فوت کرده اند نیز دیده شده است.

گاهی اختلالاتی چشمی در این بیماری دیده میشود و پائین افتادگی دو طرفه پلکها و فلج چشم ممکن است از نشانه‌های اولیه و مهم این بیماری باشند (۱۶). غیر از نوع کلاسیک انواع دیگری نیز وجود دارند که به اشکال مختلف تظاهر میکنند و نخستین بار در سال ۱۹۶۴ شرح داده شده است. علائم عصبی در این انواع متناوب است و افزایش اسیدهای آمینه فقط در موقع ظهور علائم دیده میشود. این علائم بیشتر در دنباله عفونت و تزریق ظاهر میشود و با عفونت مختصر نشانه‌های اسیدوز بوجود میآید از این جهت در هر مورد اسیدوز متابولیک باعث نامشخص و انسفالوپاتی توکسیک کروماتوگرافی اسید آمینه لازم است.

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

بعضی از اینها باعث عقب افتادگی روانی نیز میشوند.

کمبود آنزیم دکربوکسیلاز ستواسیدها با شاخه جانبی (Ketoacids decarboxylase of the branched chain) در لکوسیتها و در فیبروبلاست پوست این بیماران کاملاً مشخص است و این انواع به مقدار ۱۵-۱۰٪ طبیعی دیده میشود بنابراین کمبود به شدت شکل کلاسیک نیست. مقدار آنزیم در پدر و مادر این کودکان با مقایسه با دیگران بمقدار خیلی کم کاهش یافته است. طول عمر اینگونه



داشته باشد. این رژیم نتیجه خوب داده است و سرعت علائم بالینی را از بین میبرد (۱۰). گاه این بیماران با thiamine درمان میشوند (۱۲). عفونت مختصر احتیاج به اسیدهای آمینه اصلی را بیشتر میکند و اسیدهای آمینه پلازما بعثت خراب شدن بافتها در اثر عفونت بالا میرود که تشخیص بین آن و افزایش اسید آمینه در اثر بیماری گاه مشکل است. در اشکال خفیف بیماری متناوب رژیم کم پروتئین کافی است و رژیم مخصوص بدون اسید آمینه مثل شکل کلاسیک لازم نیست (۵).

#### خلاصه:

يك مورد بیماری Maple syrup urine باعقب افتادگی روانی و مرگ در دنبالۀ عفونت گزارش میشود. آزمایش کروماتوگرافی افزایش اسیدهای آمینه لوسین - ایزولوسین و والین را در پلازما و ادرار این بیمار نشان داده است.

بیماران بیشتر از بیماران کلاسیک و گاه علائم خیلی دیر (تا ۸ سالگی) ظاهر میشوند. نظر به خفیف بودن علائم بالینی و دیررس بودن مرگ بیمار مورد بحث، بنظر میرسد که بیمار جزء یکی از انواع متناوب بیماری شربت افرا - Variant of Maple-syrup urine disease باشد.

در بعضی از انواع متناوب هیچوقت بوی شربت افرا ظاهر نمیشود و گاه فقط در موقع حمله، بو ظاهر میشود. اگرچه نوع متناوب خوش خیم تر است ولی در مواقع تظاهر علائم عصبی و اسیدوز ممکن است بیمار از بین برود.

درمان این بیماران هر چه زودتر باید شروع شود. رژیمهای مخصوص لازم است که فاقد اسیدهای آمینه با شاخه جانبی باشد و بآن چربیها - کربوهیدرات - مواد معدنی و ویتامین (۱۵) اضافه شده باشد. این رژیم باید با اندازه کافی اسید آمینه برای رشد

#### 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- Ersner 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 edition. P. 428, 1969.
- 10- Yiyong 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., Wheeler 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.