گزارش یك مورد الکاپتنوری با اکرونوزیس

مجله نظام پزشکی
سال سوم ، شماره ۵ ، صفحه ۴۴۹ ، ۱۳۵۲

دکتر صادق نظام مافی ـ دکتر شکوه محامدی*

الکاپتنوری یك اختلال متابولیك ارثی ناشی از نقص دراکسیداسیون تیروزین است . در این وضع اسید هموژانتیزیك که یکی از متابلیت‌های سیکل متابلیسم تیروزین در کبد پستانداران میباشد ازراه ادرار دفع میگردد . این اختلال ناشی ازغیر طبیعی بودن دستگاه انزیمی است (اسید هموژانتیزیك اکسیداز). اما هنوز منشاء این ناهنجاری (آنومالی) شناخته نشده است (۵).

تیروزین
↓
P ـ اکسی فنیل اسید پیرویك
↓
۲ـ۵ـ دی‌اکسی فنیل اسیدپیرویك
↓
اسید هموژانتیزیك
↓
فوماریل ـ اسید استاستیك
↓
اسیدفوماریك
↓
اسید استاستیك (۲)

این بیماری بسیار نادر ودرسال ۱۹۵۲ Galdston وهمکاران ۳ مورد تازه‌ای بر ۲۰۰ موردیکه از قبل شناخته شده و توسط (Hegglin) گزارش شده بود ، افزودند(۴،۳).
ازاین‌رو در زیرشرح‌حال بیماریکه دربخش‌طبی۴ مرکز پزشکی پهلوی بستری بوده است، گزارش میشود .

بیمارزنی است ۴۰ساله، اهل‌چالوس،ساکن تهران‌که بعلت‌کمر درد بستری میگردد ، شروع این درد را از ۶ ماه پیش ذکر می‌کندکه از دوهفته قبل انتشار به پای چپ هم پیدا شده است . گاهی درد آنقدر شدید میشودکه باید از مسکن‌ها استفاده‌کند. سابقه بیماری عفونی ، متابلیك ویا بیماری مهم دیگری را منکر است ، فقط دردوسال پیش بمدت ۲ هفته سردرد پیدا میکندکه بادرمان بهبود حاصل میشود . عادت ماهانه مرتب و آخرین زایمان ۳ سال قبل بوده است . شوهر دارد ، هفت‌بار حامله‌شده است فقط یکی ازبچه‌ها دراثر سرخك درگذشته است ، بقیه‌زنده وظاهراً سالم هستند .

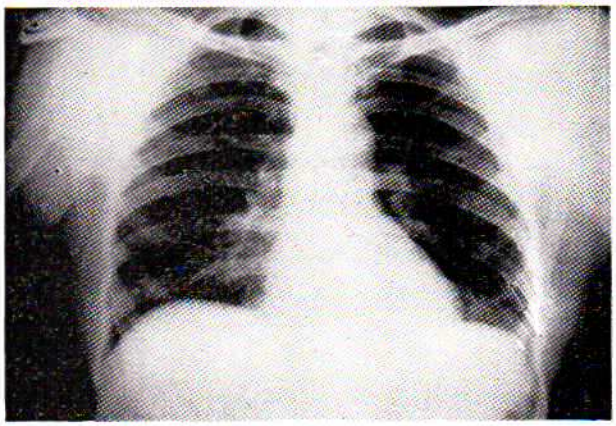
پدر بیمار بعلت نامعلوم فوت شده ، مادرش زنده وسالم است . یك‌برادر نیز بعلت نامعلوم درگذشته ودوخواهر او زنده‌وسالمند.
درمعاینه بالینی زنی ۴۰ ساله است باحال عمومی نسبتاً خوب ، رنگ پوست ومخاط طبیعی، اسکلرهاکمی آبی رنگ و ناحیه غضروف لاله‌گوش متمایل‌برنگ‌آبی‌است . ناخن‌های بیمارکمی قاشقی شکل است . ادنوپاتی لمس نشد . درمعاینه سروگردن و قفسه صدری و شکم آثار بیماری ملاحظه نگردید . حرارت بدن‌طبیعی ، نبض ۸۴ دردقیقه ، فشار خون ۱۱۰/۶۰ میلی‌متر جیوه‌است . درمعاینه ستون فقرات وبالمس، خصوصاً براثرفشار برروی مهره‌های قسمت تحتانی پشتی وناحیه‌کمر ، بیمارا حساس درد میکند . انتشار درد در مسیر عصب سیاتیك طرف چپ‌است. حرکت ستون فقرات در وضع Flexion بطرف جلو وچرخش محدود است . دستگاه عصبی سالم ، امتحان چشم پزشکی کاملا طبیعی است .

نتایج آزمایش‌ها :

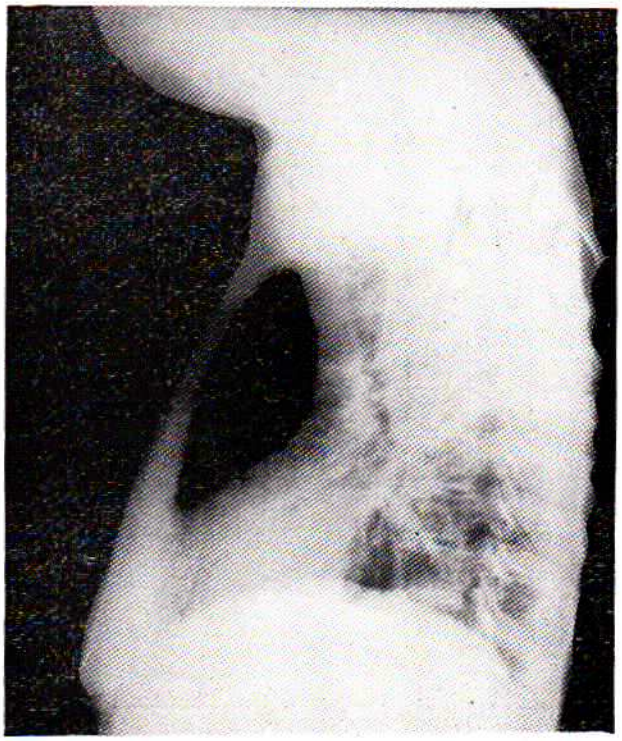
هموگلوبین ۱۱/۸ گرم درصد ، هماتوکریت ۳۷ درصد ، لکوسیت ۷۴۰۰ است.

* گروه داخلی دانشکده پزشکی ـ دانشگاه تهران.

فرمول وشمارش : سگمانته ۶۰ ، ائوزینوفیل ۲ ، منوسیت ۳ ولنفوسیت ۳۵ درصد ، تعداد پلاکتها طبیعی‌است.
سرعت رسوب گلبولی در ساعت اول ۹۵ و در ساعت‌دوم ۱۲۰ میلیمتر W (وستر گرین) است. تکرار آن بعداز دوهفته‌درساعت‌اول ۷۰ ودرساعت دوم ۱۰۷ میلی‌متر W که‌درهر دوبارافزایش‌یافته‌بود.
اوره ۲۵ میلی گرم درصد . قند خون ناشتا ۹۹ میلی گرم‌درصد، کلسترول ۲۲۰ میلی گرم‌درصد، کلسیم‌درخون ۴/۴ میلی‌اکی‌والان درلیتر وفسفر ۳/۱ میلی گرم درصد ودرحد طبیعی است . تست سالکوبیچ ادرار با + مثبت است . آزمایش‌کامل ادرار وجودقند والبومین واملاح صفراوی را نفی میکند و از نظر سلول طبیعی است . ادرار بیمار باسود سیاه رنگ میشود و باکراماتوگرافی ثابت‌شده‌است که دارای اسیدهموژانتیزیك میباشد، ولی‌فاقد سایر اسیدهای‌امینه‌است. رادیوگرافی‌قفسه‌صدری، طبیعی‌است (شکل ۱).

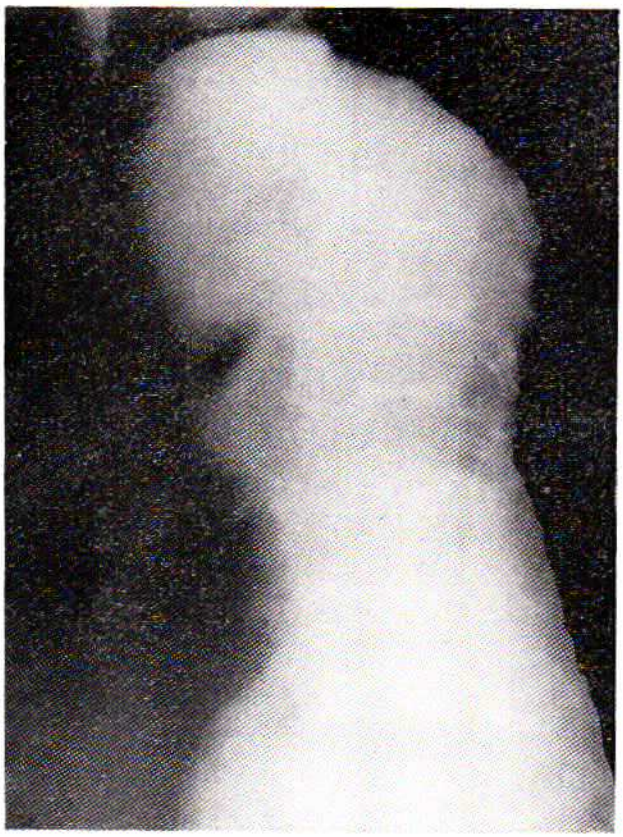


(شکل ۱)

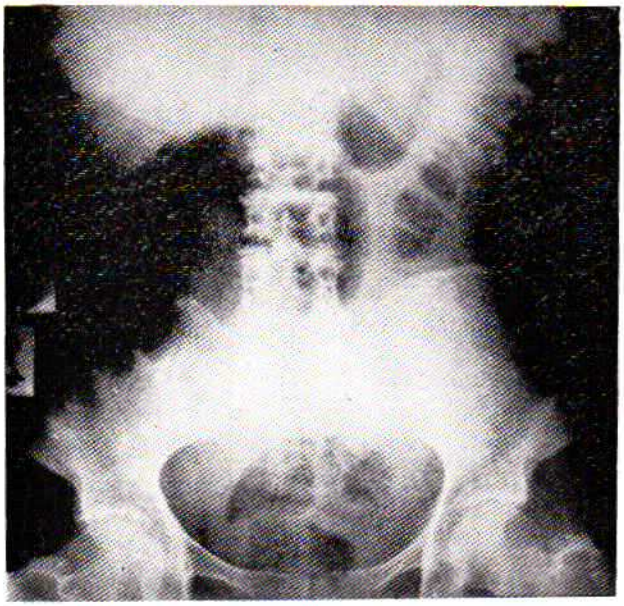


(شکل ۲)

رادیوگرافی ستون فقرات پشتی ـ کمری : در دیسکهای بین مهره‌ای علائم کالسیفیکاسیون مشاهده‌میشود . ارتفاع جسم مهره‌ها طبیعی‌است . درکنار بعضی‌ازمهره‌ها علائم استئوفیت نمایان‌است. از نظر رادیولژی تغییرات فوق نشانه آلکاپتنوری میباشد (شکل ۲،۳،۴).



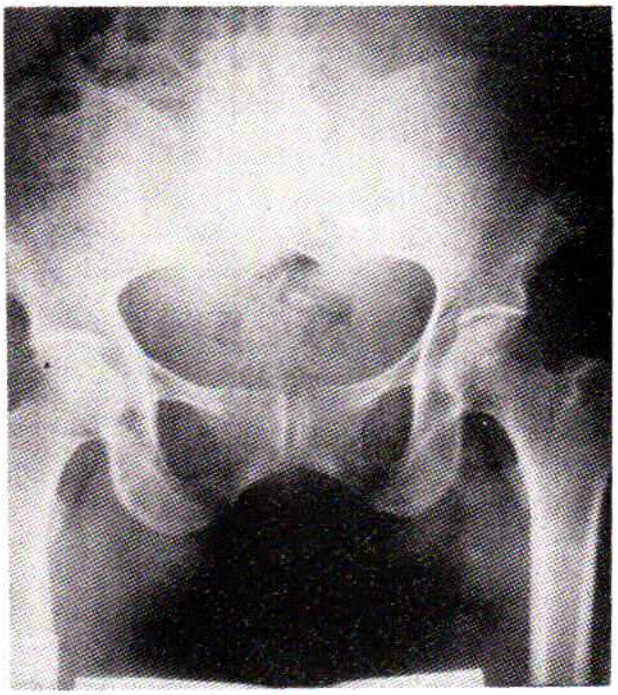
(شکل ۳)



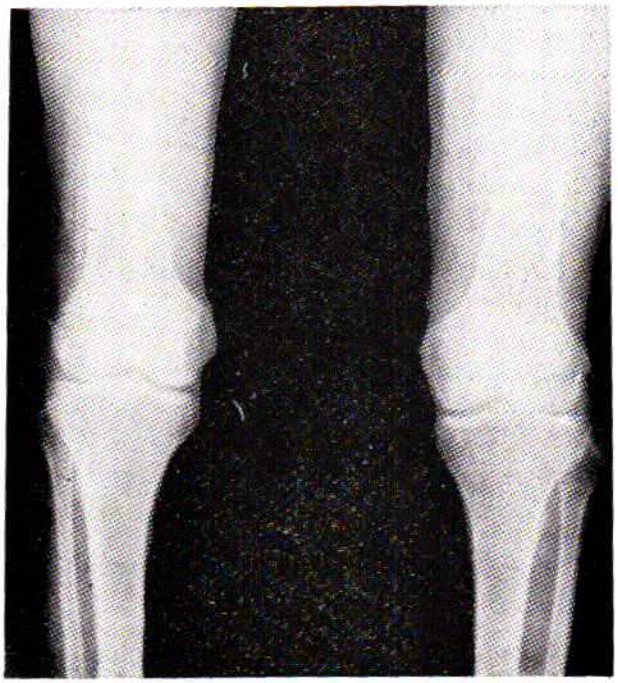
(شکل ۴)

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

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



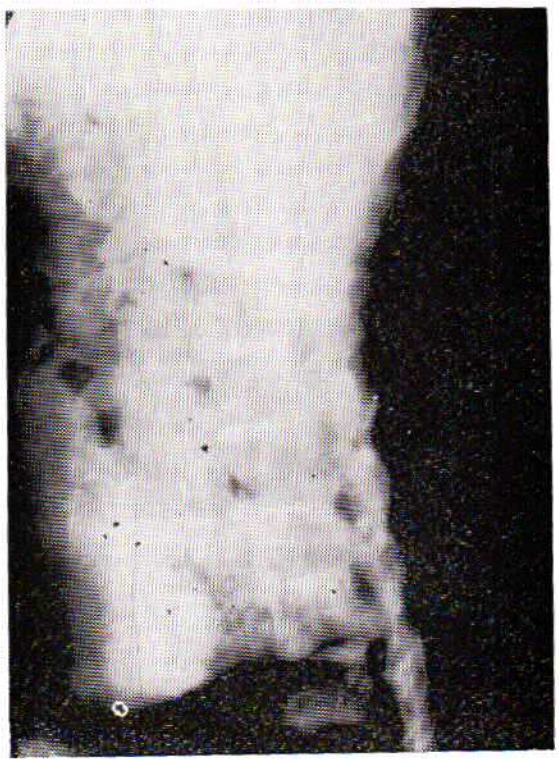
(شکل۵)



(شکل۶)



(شکل۷)



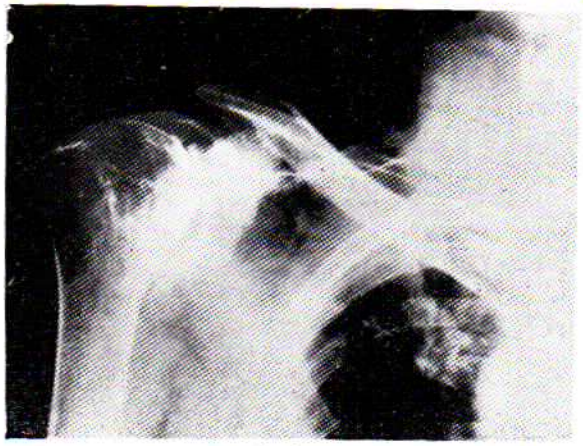
(شکل۸)

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

رادیوگرافی مچ دست وانگشتان : تغییرات استخوانی ومفصلی دیده نمیشود . قسمت انتهای پروکسیمال بند آخر شست کمی بزرگ ودیامتر عرضی آن افزایش نشان میدهد (شکل۷)

رادیوگرافی استخوان شانه هردو طرف طبیعی است .

از ادرار دوفرزند ذکور بیمار آزمایش اسید هموژانتیزیك بعمل آمد که منفی بود . بچه‌های دیگر هم قرار است تحت آزمایش سرپائی قرار گیرند ولی تابه‌حال مراجعه نکرده‌اند.



(شکل۹)

باتوجه‌به‌آبی‌بودن صابیه ولانه گوش‌بیمار، ناخن‌های قاشقی‌بطور خفیف ، تیره شدن رنگ ادرار در مقـابل سود ، وجـود اسید هموژانتیزیك در ادرار ، دفع کلسیم از راه کلیه (باوجود طبیعی بودن مقدار کلسیم وفسفر خون) وتغییرات رادیولوژی ، تشخیص الکاپتنوری برای بیمار داده شد .

بحث

اولین بارتوسط Boedecker در سال ۱۸۵۸ این ناهنجاری‌که عبارت از دفع اسید هموژانتیزیك درادرار وقهوه‌ای تاسیاه‌رنگ شدن‌ادراراست ،کشف شد. بعلاوه پیگمانتاسیون جلدی‌وتغییرات مفصلی هم اضافه می‌شود . سه علامت مهم، تیره شدن رنگ‌ادرار پیگمانتاسیون پوست وارتریت از مشخصات این بیماری است . روزانه‌تا ۲۰ گرم‌اسید هموژانتیزیك دفع میگردد . اگر بیماری ادامه یابد غضروفها و بافت همبندی رنگ بخصوص پیدا مینماید که اکرونوز (Ochronose) مینامند .

آسیب‌شناسی ـاین تغییرات که‌درنتیجه‌اختلال متابلیسم‌اسیدهای امینه اروماتیك حـاصل میشود ، عبارتست از رسوب پیگمانهای قهوه‌ای رنگ شبیه ملانین وبصورت دانه‌ها بااندازه‌های متفاوت ازیك‌تاده مو(μ) که بطورمتقاطع‌قرارمیگیرند. درتجمع،مثلثی یاکره‌ای ویابیضی شکل بنظرمی‌آیند. هنوزترکیب شیمیائی این دانه‌ها شناخته‌نشده است. همزمان‌بااین‌رسوب تغییرات‌دژنراتیو بافت‌همبندی پیدا میشودکه بیشترازهرجا غضروف را مبتلانموده باعث ایجـاد Sequestration میگردد . این ضایعـات آنقدر اختصـاصی هستندکه از روی بیوپسی Synovia و پوست وکلیه امکان تشخیص موجود میباشد (۶).

علائم: بعضی اوقات مادر متوجه میشودکه‌کهنه نوزادش لکه‌های قهوه‌ای‌یاسیاه‌پیداکرده‌است. علائم‌بالینی‌معمولادرسنین‌بالاتر پدید میآیند . بیماران اظهار میدارندکه رنگ ادرارشان اگر مدتی درمجاورت هوا بماند تیره‌رنگ، حتی شبیه مرکب سیاه میشود. گاهی از ناراحتی در دفع ادرار واز درد مفاصل‌شکایت میشود . بعضی ازبیماران متوجه تغییر رنگ درسفیدی چشم ولاله‌گوش و زیر بغل می‌شوند (۲).

ادرار تازه‌دفع شده‌که واکنش اسیدی دارد ابتداکاملا طبیعی‌بنظر می‌آید امـا بزودی یك حلقه قهوه‌ای رنگ در سطح آن پدید می‌آید . اگر مدتی ادرار بماند وباچند قطره آمونیاك یاسودبه آن اضافه کنیم رنگ قهوه‌ای متمایل بسیاه پیدا میکند. امتحان ادرار باسولفات‌مس‌قلیائی‌درسرمامثبت‌است (آزمایش Benedict) که‌ممکنست باگلوکوزوری اشتباه‌شود (۵،۲). برعکس‌آزمایش Nylander منفی است . اگر محلول‌کلرورآهن رقیق را قطره قطره به‌ادرار اضافه‌کنیم رنگ آبی‌سیر ازبین میرود، بامحلول آزمایش Millon رسوب زرد قرمز تهنشین میشود . بعداز جدا کردن بااتر ازاین عصاره اسید هموژانتیزیك بصورت نمك‌سرب جدا میشود(آزمایش Wolker, Baumann درسال ۱۸۹۱).

ازنظر بالینی‌اغلب ناراحتی‌ها ازسن ۴۰ سال ببعد عارض‌میشوند (مانندبیمارما) واین ناراحتی‌ها بیشتر در مفاصل بزرگ‌بصورت محدودیت حرکات آنها وانکیلوزستون فقرات است . گاهی‌ورم مفاصل وزمانی دردهای ناگهانی شبیه نقرس هم پیش میآید . از نظر رادیولوژی‌صفحات بین مهره‌ای صاف ، کالسیفیه وکناره‌های آن مضرس است (شکل ۸) .

درتمام‌مفاصل بزرگ‌ویار بین مفصلی باریك وخوردگی‌سروحفره مفصلی‌ملاحظه میشود (شکل ۹). این‌علائم ازخصوصیات بیماری الکاپتنوری است . هم زمان با اختلالات مفصلی، درسفیدی چشم لکه‌های‌قهوه‌ای‌پدید میآید وهمینطورغضروف‌بینی‌وگوشها برنگ آبی‌خاکستری‌میدرخشد، ناخنهاوترشح‌گوش (Cerum) برنگ سیاه یا قهوه‌ای‌است.

تغییرات مشابه درقسمتهای مختلف بدن‌که مرتباً تحت فشار است مثل زیر بغل وناحیه مقعد دیده میشود . راه وراثت مغلوب‌کامل (Zecessive) میباشد .

دوسوم (۲/۳) بیماران راجنس‌مذکر تشکیل‌میدهند(۷ـ۲ـ۱).

تشخیص‌افتراقی - سیاه رنگ‌شدن ادرار میتواندناشی‌ازمسمومیت بافنل ویا بعداز درمان با Salol یادر پرفیرینوری وهموگلوبین اوری باشد (۵ـ۲).

عوارض: Galdston وهمکاران درسال۱۹۵۲ در اتوپسی۳مورد مبتلابه‌الکاپتنوری، علاوه برپیگمانهای‌سیاه رنگ جلدی‌ومخاطی و حتی‌دانه‌های سیاه داخل غدد مترشحه داخلی (مثل تیروئید ـ پروستات- نوروهیپوفیز وغیره)، دانه‌های‌سیاه در داخل‌هسته‌های

سلولهای عضلانی‌قلب که درامتحان هیستولژی کاملا بچشم‌میخورد، کالسی‌فیکاسیون لته‌های دریچه‌آئورت وحلقه وپایه دریچه‌میترال وحتی‌پولمونر، پیگمانتاسیون طنابهای میوکارد واسکلروزعروق کرونر را ملاحظه نمودند . بعلاوه گره‌های کالسی فیه درسینوس والسالوا وصفحات‌آهکی سیاه‌رنگ در جدار ائورت ، دانه‌های سیاه‌درغضروف‌حنجره، تراشه، برنش، دنده واسترنوکلاویکولر وکالسی فیه وسیاه رنگ بودن صفحات بین مهره‌ای ، دانه‌های رنگین‌سیاه درسلولهای‌اپیتلیال لوله‌های‌کلیوی (۳) دیده‌میشود. تغییرات مفصلی این بیماری ممکن است با ارتروزها و سایر ارتروپاتیهای متابولیك اشتباه شود (۶).

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

درمان: باید به‌بیمار توصیه‌کردکه از مواد پروتئینی استفاده‌کند که اسیدهای امینه آن کمتر اسید هموژانتیزیك درست میکنند (۲-۶). درمان با ویتامین ث وعصاره جگر مؤثرواقع نمیشود. Selivanov درسال ۱۹۷۱ موردی را گزارش میدهدکه بدرمان با متیل‌تیواوراسیل ، اسید اسکوربیك وسالیسیلاتها جواب مثبت داده است (۹).

خلاصه: بیمار زنی است ۴۰ ساله‌که بعلت‌کمر درد شدید بستری گردید . در رادیوگرافی ستون فقرات پشتی و کمری علائم کلاسیك الکاپتنوری دیده شد . چنین تغییراتی در فقرات گردن هم وجود داشت . ادرار درمقابل سود سیاه رنگ میشد وآزمایش ادرار وجود اسید هموژانتیزیك را تأیید کرد .

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 tyrosime 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 rheumatisme, (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 osteoarthrosis», artop tranmatal protez 32,44-49 , 1971.