

## گزارش یک مورد الکاپتنوری با اکرونوزیس

مجله نظام پزشکی

سال سوم ، شماره ۵ ، صفحه ۴۶۹ ، ۱۳۵۲

دکتر صادق نظام مافی - دکتر شکوه محامدی\*

گاهی درد آنقدر شدید میشود که باید از مسکن ها استفاده کند. سابقه بیماری عفونی ، متابلیک وبا بیماری مهم دیگری را منکر است ، فقط در دو سال پیش بدست ۲ هفته سرد در 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 بجههای درائیر سر خاک در گذشته است ، بقیه زنده وظاهرآ سالم هستند .

پدر بیمار بعلت نامعلوم فوت شده ، مادرش زنده و سالم است . یک برادر نیز بعلت نامعلوم در گذشته دو خواهر او زنده و سالمند . در معاینه بالینی ذنی ۴۰ ساله است باحال عمومی نسبتاً خوب ، رنگ پوست و مخاط طبیعی ، اسکلرها کمی آبی رنگ و ناحیه غضروف لاله گوش متمایل بر نگ آبی است . ناخن های بیمار کمی قاشقی شکل است . ادنوپاتی لمس نشد . در معاینه سروگردن و قفسه صدری و شکم آثار بیماری ملاحظه نگردید . حرارت بدن طبیعی ، نبض ۸۴ در دقیقه ، فشار خون ۱۱۰/۶۰ میلی متر جیوه است . در معاینه ستون فقرات وبالمس ، خصوصاً بر اثر فشار بر روی مهره های قسمت تحتانی پشتی و ناحیه کمر ، بیمه اراحتس 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 آزمایش ها :

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

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

تیروزین

↓

P - اکسی فنیل اسید پیرویک

↓

۵-۵-۵ - دی اکسی فنیل اسید پیرویک

↓

اسید هموژانتیز یک

↓

فوماریل - اسید استاستیک

↓

اسید فوماریک

↓

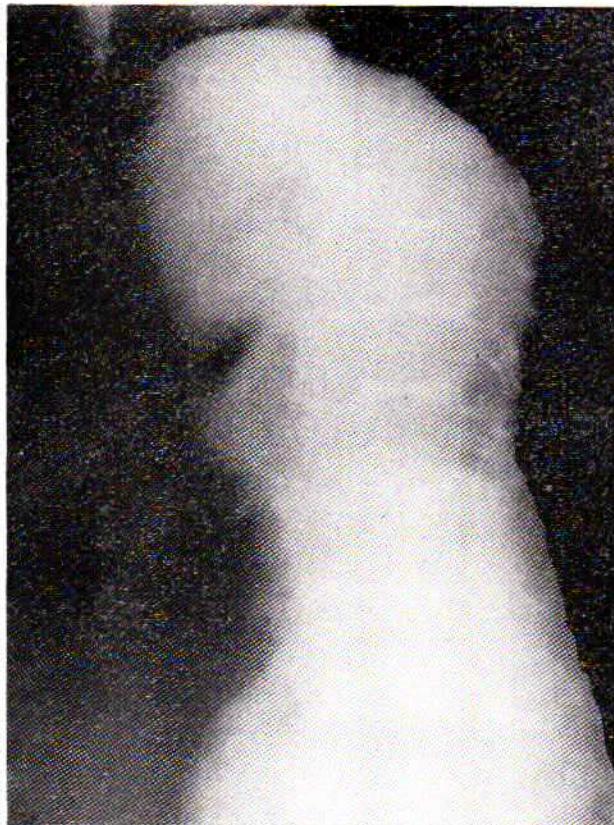
اسید استاستیک (۲)

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

از این رو در زیر شرح حال بیماری که در بخش طبی ۴ مرکز پزشکی پهلوی بستری بوده است ، گزارش میشود . بیمار ذنی است ۴۰ ساله ، اهل چالوس ، ساکن تهران که بعلت کمر درد بستری میگردد ، شروع این درد را از ۶ ماه پیش ذکر میکند که از دو هفته قبل انتشار به پای چپ هم پیدا شده است .

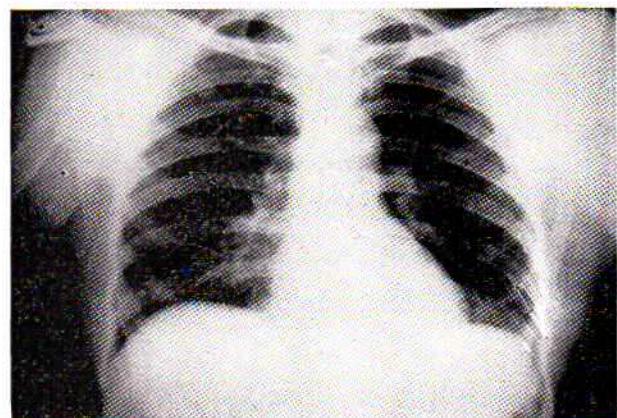
\* گروه داخلی دانشکده پزشکی - دانشگاه تهران .

رادیوگرافی ستون فقرات پشتی - گمری: 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 آلکاپنوری می‌باشد (شکل ۴، ۳، ۲).

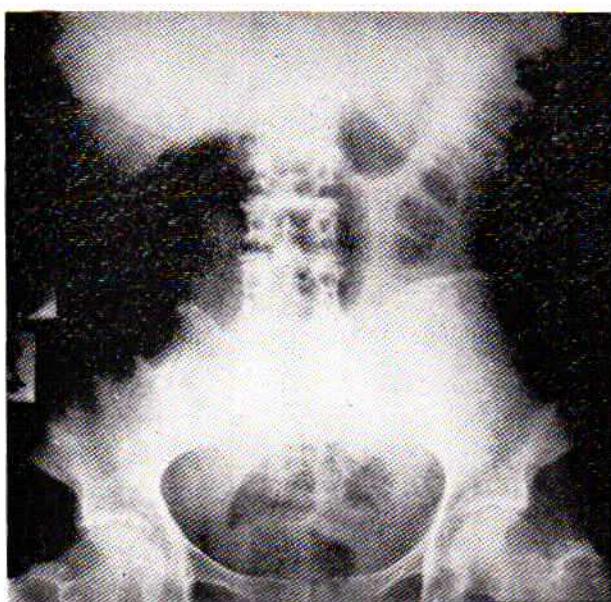


(شکل ۳)

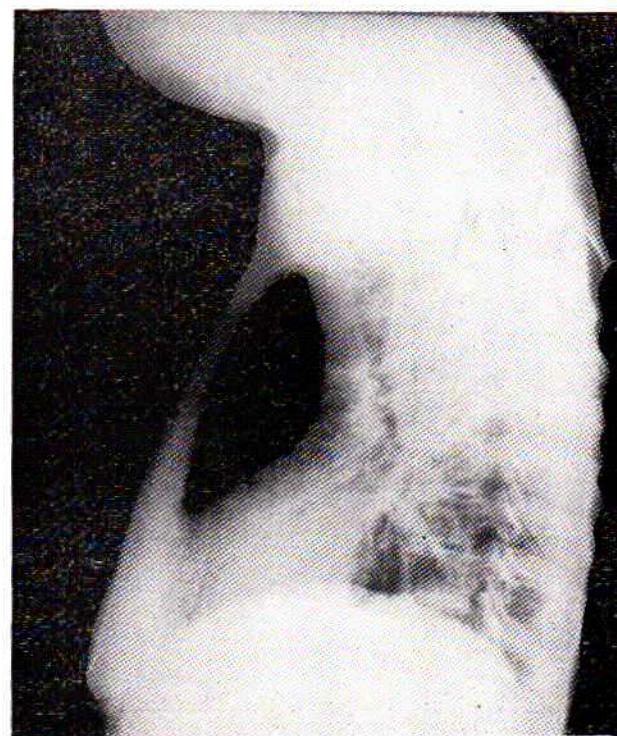
فرمول و شمارش: سکمانته ۶۰، آوزینوفیل ۲، منوسیت ۳ و لنفوسیت ۳۵ درصد، تعداد پلاکتها طبیعی است. سرعت رسوب گلبولی در ساعت اول ۹۵ و در ساعت دوم ۱۲۰ میلیمتر W (ومتر گرین) است. تکرار آن بعداز دوهفته در ساعت اول ۷۰ و در ساعت دوم ۱۰۷ میلیمتر W که در هر دو بار افزایش یافته بود. اوره ۲۵ میلی گرم درصد. قند خون ناشنا ۹۹ میلی گرم درصد، کلسترول ۲۲۰ میلی گرم درصد، کلسیم در خون ۴۴ میلی اکی و آن در لیتر و فسفر ۳/۱ میلی گرم درصد و در حد طبیعی است. تست سالکوچیج ادرار با + مثبت است. آزمایش کامل ادرار وجود قند والبومین و املاح صفاراوی را نمی‌میکند و از نظر سلول طبیعی است. ادرار بیمار با سود سیاه رنگ می‌شود و با کراماتوگرافی ثابت شده است که دارای اسیده موثر انتیز یک می‌باشد، ولی فقد سایر اسیدهای امینه است. رادیوگرافی قفسه صدری، طبیعی است (شکل ۱).



(شکل ۱)



(شکل ۴)



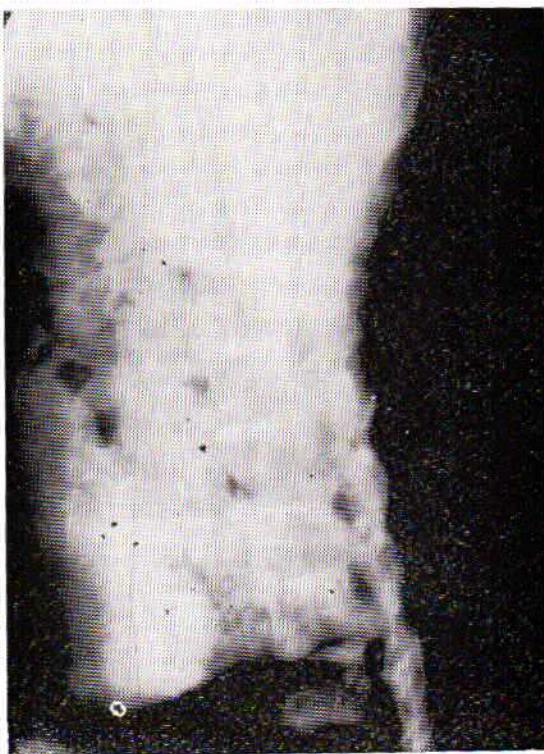
(شکل ۲)

رادیوگرافی ستون فقرات گردن: از فاصله فقرات C6-C7 و D1 اندکی کاسته شده و در دیسک این ناحیه علائم کالسی فیکاسیون دیده میشود. در کنار فقرات مزبور و فقره پنجم گردنی تشکیل استئوفیت نمایان است.

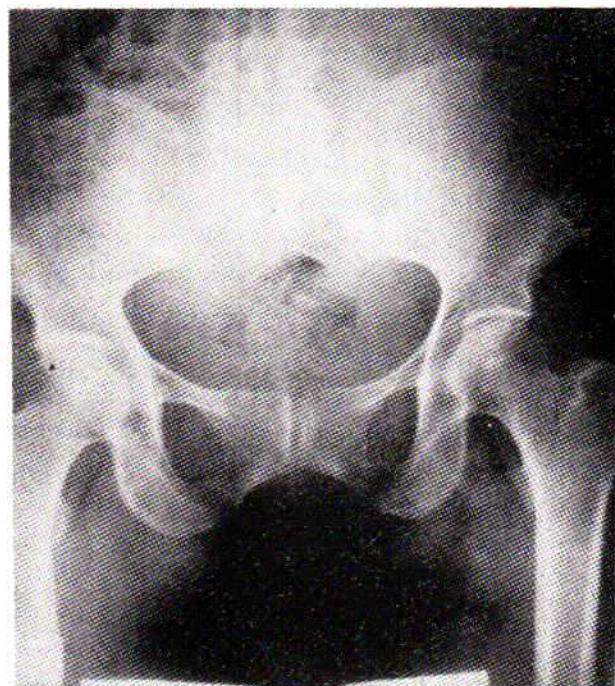
رادیوگرافی لگن خاصره: در مفاصل کوکسو فمورال علائم کالسی فیکاسیون در نسوج اطراف مفصل و در مفصل ساکرواپلیاک راست نیز مختصر اسکلروز دیده میشود (شکل ۵).



(شکل ۷)



(شکل ۸)



(شکل ۵)



(شکل ۶)

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

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

رادیوگرافی استخوان شانه هر دو طرف طبیعی است. از ادرار دوفرزند ذکور بیمار آزمایش اسید هوژانتیز یک بعمل آمد که منفی بود. بچه های دیگر هم قرار است تحت آزمایش سرپائی قرار گیرند ولی تا به حال مراجعت نکرده اند.

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

ادرار تازه دفع شده که واکنش اسیدی دارد ایندا کاملاً طبیعی بمنظور می آید اما بزودی یک حلقه قهوه ای رنگ در سطح آن پدیده می آید. اگر مدتی ادرار بماند و یا چند قطره آموخته که این رنگ قهوه ای متمایل بسیاه پیدا میکند. امتحان ادرار با سولفات سولفیات در سرمه مثبت است (آزمایش Benedict) که ممکنست با گلوکوزوری اشتباه شود (۵، ۶). بر عکس آزمایش Nylander منفی است. اگر محلول کلرور آهن رقیق را قطره قطره به ادرار اضافه کنیم رنگ آبی سیر ازین میرود، با محلول آزمایش Millon رسوب زرد قره از ته نشین میشود. بعداز جدعاً کردن بالاتر از این عصاره اسید هموژانتیزیک بصورت نمک سرب جدا میشود (آزمایش Wolker, Baumann در سال ۱۸۹۱).

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

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

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

دو سو ۲ (۲/۳) بیماران راجنس مذکور تشکیل میدهند (۱-۲-۷).

**تشخیص افتراقی** - سیاه رنگ شدن ادرار میتواند ناشی از مسمومیت بافنل و یا بعداز درمان با Salol یاد رپر فرینوری و همو گلو بین اوری باشد (۲-۵).

**عوارض:** Goldston و همکاران در سال ۱۹۵۲ در اتوپسی ۳ مورد مبتلا به الکاپنوتوری، علاوه بر پیگمانه های سیاه رنگ جلدی و مخاطی و حتی دانه های سیاه داخل غدد مترشحه داخلی (مثل تیر و گرد) - پر وستات. نور و هیپوفیز وغیره، دانه های سیاه در داخل هسته های



(شکل ۸)

با توجه به آبی بودن صابیه ولانه گوش بیمار، ناخن های فاشقی 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 الکاپنوتوری برای بیمار داده شد.

#### بحث

اولین بار توسط Boedecker در سال ۱۸۵۸ این ناهنجاری که عبارت از دفع اسید هموژانتیزیک در ادرار و قهوه ای تاسیه رنگ شدن ادرار است، کشف شد. بعلاوه پیگماناتیسیون جلدی و تغییرات مفصلی هم اضافه می شود. سه علامت مهم، تیره شدن رنگ ادرار پیگماناتیسیون پوست و ارتیریت 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 اکرونوز (Ochronose) مینامند.

**آسیب شناسی** - این تغییرات که در نتیجه خلاال متابلیسم اسیدهای امینه اروماتیک حاصل میشود، عبارتست از رسوب پیگمانه های قهوه ای رنگ شبیه ملانین و بصورت دانه ها بالاندازه های متفاوت از یک تاده مو (۱۱) که بطور متعاقع قرار میگیرند، در تجمع، مثلثی یا کرمای و یا بیضی شکل بمنظوری آیند. هنوز ترکیب شیمیایی این دانه ها شناخته نشده است. همزمان با این رسوب تغییرات دز نر ایتو بافت همبندی پیدا میشود که بیشتر از هر جا غضروف را مبتلano و باعث ایجاد Sequestration میگردد. این ضایعه های 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. علامت 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 پر و نئینی استفاده کند که اسیدهای امینه آن کمتر اسید هموژانتیزیک درست می‌کند (۶-۲). درمان با وینامین ث و عصاره جگر مؤثر واقع نمی‌شود. در سال ۱۹۷۱ Selivanov با متبل تیواوراسیل، اسید اسکوربیک و سالیسیلاتها جواب مثبت داده است (۹).

خلاصه: بیمار زنی است ۴۰ ساله که بعلت کمر درد شدید بستری گردید. در رادیو گرافی سقون فقرات پشتی و کمری علائم کلاسیک الکاپتونوری دیده شد. چنین تغییراتی در فقرات گردن هم وجود داشت. ادرار در مقابله سود سیاه رنگ می‌شد و آزمایش ادرار وجود اسید هموژانتیزیک را تأیید کرد.

سلولهای عضلانی قلب که در امتحان میستولزی کاملاً بچشم می‌خورد، کالسی فیکاسیون لته‌های دریچه آئورت و حلقه و پایه دریچه میترال و حتی پولمون، پیغمابر انسپیون طنابهای میوکارد و اسکلروز عروق کرونر را ملاحظه نمودند. بعلاوه گرههای کالسی فیه درسینوس والسالوا و صفحات آهکی سیاغرنگ در جدار ائورت، دانه‌های سیاه در غضروف حنجره، تراشه، برنش، دنه و استرنوکلاویکولر و کالسی فیه و سیاه رنگ بودن صفحات بین مهره‌ای، دانه‌های رنگین سیاه در سلولهای اپیتلیال لوله‌های کلیوی (۳) دیده شود. تغییرات مفصلی این بیماری ممکن است با ارتروزهای سایر ارتبه‌های متابولیک اشتباہ شود (۶).

پیش‌آگهی (Prognose) مرگ در نتیجه عوارض قلبی و عروقی است. در صورتیکه ضایمات 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 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 générale), 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 alkapturic osteoarthritis», artoptranmatal protez 32,44-49 , 1971.