

یک 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 یک خانواده را که دچار دگرگونی پیش‌روندۀ دستگاه عصبی در ۳-۵ روز اول زندگی شده و در دو هفته اول زندگی فوت شده بودند، گزارش دادند. از مشخصات این بیماری بروی عجیب ادرار در هر چهار نفر آنها بوده است که شباخت بیوی شربت‌افرا (Maple syrup) داشته است. در سال ۱۹۵۸ (۲) افزایش لوسین - ایزولوسین و والین را در پلاسمای ادرار این بیماران شرح داده‌اند. وقتی متایولیکی در سال ۱۹۵۹ (۳) و کمبود آنزیم Branched chain aminoacid decarboxylase در گلوبول‌های سفید و در فیبر‌وپلاست 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).

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

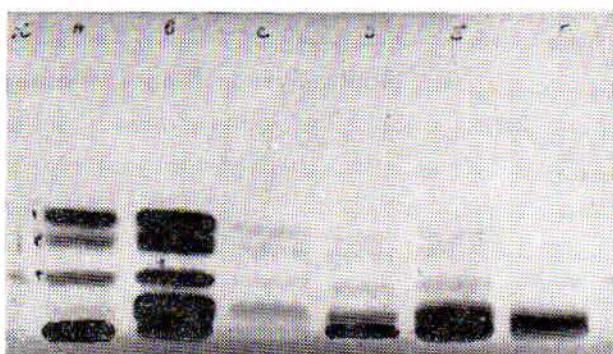
شرح حال بیمار:

دوران نوزادی تاکنون بیماری عمده‌ی نداشته است. دو بچه دیگر خانواده، طبیعی می‌باشند. معاینه فیزیکی: وزن ۷۳۰۰ گرم، قد ۷۰ سانتیمتر، دورسر ۴۳ سانتیمتر، حرارت ۳۷° درجه، بعض 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 هردو ریه شنیده می‌شود. طحال و کبد هر دو ۲ سانتیمتر زیر دندنه‌ها حس می‌شوند. علائم آزمایشگاهی: گلوبول‌های سفید ۱۷۲۰۰ در میلی‌متر مکعب، پلی‌نوکلئر ۶۲٪، لنفوسيت ۳۸٪ و هموگلوبین ۷ گرم٪. لام خون-طیحی: هیبوکرمی + - آنیزوسیتوز + - پوئی کیلو-سیتوز + - پلاکتها طبیعی است. پونکسیون مغز استخوان، فقدان آهن ذخیره‌را نشان میدهد. فسفر ۴/۴ میلی‌گرم درصد، کلسیم ۹ میلی‌گرم درصد، فسفاتاز آلkalین ۴ واحد بودانسکی، مقدار گلوکز ۶. ففات دهید روژناز گلبول قرمز، ۲۰ میلی واحد RBC (۱۰^۹) (مقدار طبیعی ۱۲۰-۲۴۰ میلی واحد RBC ۱۰^۹) آزمایش توپر کولین منفی، آزمایش مدفوع پروتئوس را نشان میدهد. آزمایش ویدال منفی است. در معاینه چشم، دیسک‌ها رنگ پریده بوده‌اند. رادیوگرافی مچ دست نقطه‌آهکی شده را نشان داده است و رادیوگرافی جمجمه نقطه آهکی شده در گده Pineal را نشان داده است. مایع نخاع: کلرور ۷ میلی‌گرم درصد، آلبومین ۱۸ میلی‌گرم درصد و قند ۶ میلی‌گرم درصد. جهت بررسی علت عقب ماندگی روانی از پلاسمای ادرار بیمار کروماتوگرافی اسیدهای آمنیه انجام شد. پنی‌سیلین و کلر امفنینکل

ک - ب، پسرو-ساله، اهل رشت، بعلت تب و یقرازی بستری گردیده است. بنابرگن مادر در دو ماهگی کودک بخند زده، ولی هیچ وقت قادر بنشستن یا حرکت زدن نبوده است. تشنج را ذکر نمی‌کند. زایمان طبیعی و کودک موقع تولد سالم بوده است. بگفته مادرش از

* 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 نگاهداری شده است. آزمایش روی ادرار تازه بیمار نیز افزایش شدیدتر را نشان میداد. متأسفاً نه ادرار در این مدت در حرارت ۴ درجه نگاهداری شده بود که شدت افزایش اولیه را نشان نمیداد.



شکل شماره ۱: کروماتوگرافی پلاسما و ادرار بر روی آستنار (۱ - لوسین ۲ - ایزو-لوسین ۳ - والین)
A - پلاسمای بیمار B - استاندارد C - استاندارد $\frac{1}{10}$ رفیق شده
D - پلاسمای مقایسه E - ادرار بیمار F - ادرار مقایسه

در شکل (شماره ۲) کروماتوگرافی روشن آهسته را نشان میدهد که لوسین و ایزو-لوسین و والین از هم جدا و افزایش هرسرا نشان داده است. در کرماتوگرافی اولیه، لوسین در پلاسمای تقریباً ۱۸ برابر، ایزو-لوسین ۱۰ برابر و والین ۱۲ برابر طبیعی بوده است.

بحث:

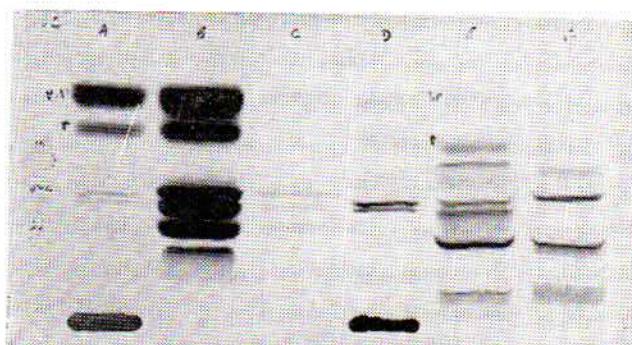
مشخصات شکل کلاسیک بیماری شربت‌افرا (Maple syrup urine-disease) عقب افتادگی روانی و مرگ زودرس میباشد در این حالت اولین علائم اختلال در شیر خوردن، ازین رفقن رفلکس Moro و گاه تنفس ایست که اگر درمان انجام نگردد، سیر بطرف مرگی در دو هفته اول زندگی میباشد (۷) و خیلی کم بیماران تا ۲ یا ۳ سال زندگی کرده‌اند. یکی از مشخصات علائم بالینی بوی مخصوص ادرار است که بوی شربت‌افرا میباشد که مانند بوی شکر سوخته است. افزایش ایزو-لوسین در ادرار باعث بوجود آمدن این بوی خاص میشود. در ادرار تازه بیمار مورد بحث این بوی حس میشود که حتی پس از دو سال نگاهداری در حرارت ۴ درجه با اینکه بوی واضح شکر سوخته را از دست داده بود ولی هنوز بوی مشخص اذآن حس میشود 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 الکتروولیت به روش معمولی انجام گردید. مقدار گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژنانز گلبول قرمز در این بیمار از روش اسپکتروفوتومتری ماوراء بنفش با بکار بردن Kit بهرینگر-Boehringer and Soehne GmbH- (C. F. Mannheim Germany) انجام شده است.

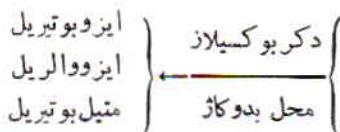
برای کرماتوگرافی اسیدهای آمینه از روش کرماتوگرافی روی لایه نازک سلوژ آماده شده روی آلومینیوم (Riedel de Haenag Seelze Hannover Germany) استفاده شده است (۸).

ادرار و پلاسمای مورد آزمایش با کنترل و پلاسمای استاندارد ($\frac{1}{10}$ رقت استاندارد) داشتند. اسیدهای آمینه پلاسمای میباشد) و نشانه (سرنگ گزداره، پرتقالی و قرمز ایجاد می‌کند) را روی صفحه کرماتوگرافی گذارده و پس از خشک کردن با هوا گرم دوبار در محلول (ان بوتاول ۳۵ سی سی، استن ۳۵ سی سی، اسید استنیک ۱۰ سی سی و آب مقطر ۲۰ سی سی) هر بار ۵ دقیقه در حرارت ۲۵ درجه کرماتوگرافی نموده و پس از خشک کردن با هوا گرم باناین هیدرین رنگ می‌شود. چون با این روش لوسین و ایزو-لوسین خیلی نزدیک بهم حرکت میکنند برای مشخص کردن این اسیدهای آمینه از کرماتوگرافی با حلal C-Amylalcohol-C-متیل اتیل کتون و آب (۲۰-۶۰-۲۰) استفاده میشود. این حلال خیلی آهسته حرکت میکند. ۹۰ دقیقه وقت برای هر بار کرماتوگرافی لازم است. با این روش لوسین و ایزو-لوسین بخوبی از هم جدا میشوند. نتایج: در آزمایش اولیه افزایش در ناحیه لوسین و ایزو-لوسین و ناحیه والین بطور واضح دیده میشود (شکل شماره ۱).



شکل شماره ۲: کروماتوگرافی پلاسما و ادرار (۱ - لوسین ۲ - ایزو-لوسین ۳ - والین)
A - پلاسمای بیمار B - استاندارد C - استاندارد $\frac{1}{10}$ رفیق شده
D - پلاسمای مقایسه E - ادرار بیمار F - ادرار مقایسه

الکترواسفالوگرام این بیماران غیرطبیعی است که با درمان طبیعی میشود(۱۳). علت ضایعه مغزی احتمالاً در اثر رقابت بین اسیدهای آمینه میباشد. بدین ترتیب که افزایش یک یا چند اسید آمینه باعث اختلال در انتقال فعال اسیدهای آمینه دیگر برای رفتن به نسخ گلیال مغز میشود و امکان دارد که مثل فنیل کتونوری اختلال ثانوی متابولیسم ترپتوفان 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 عموماً در دنباله عفونت و اسیدوز شدید اتفاق میافتد(۱۵). در کالبدشکافی این بیماران در مغز gliosis و demyelination نسج سفید مغز دیده میشود البته این تغییرات در بیمارانی که از بیماری اختلال متابولیسم ناشناخته‌فوت کرده‌اند نیز دیده شده‌است.



گاهی اختلالهای چشمی در این بیماری دیده میشود و پائین افتادگی دو طرفه پلکها و فلچ 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 ظاهر 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 باعت 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 دکربوکسیلازستو اسیدها با شاخه جانبی (Ketoacids decarboxylase of the branched chain) در لکوسیتها و در فیبر و بلاست پوست این بیماران کاملاً مشخص است و این انواع به مقدار ۱۰-۱۵٪ طبیعی دیده میشود بنابراین کمبود بشدت شکل کلاسیک نیست. مقدار آنزیم در پدر و مادر این کودکان با مقایسه با دیگران بمقدار خیلی کم کاهش یافته است. طول عمر این‌گونه

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

افزایش سه اسید آمینه لوسین - آیزو لوسین 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 پلاسمای نشان داده است، البته افزایش لوسین شدیدتر از دو اسید آمینه دیگر بوده است. در موارد دیگر نیز افزایش بیشتر لوسین و ستو اسیدهای واپسیه با آن گزارش شده است.

آلوایزو لوسین Alloisoleucine که آیزومر آیزو لوسین میباشد نیز افزایش دارد. افزایش این اسیدهای آمینه در پلاسمای ادرار ، عرق یا مایع نخاع و مدفوع این بیماران شرح داده شده است.

ترانس آمیناز

والین ————— اسید به ستوایزو والریک
لوسین ————— اسید به ستوایزو کاپروئیک
ایزو لوسین ————— اسید به ستوا میتل والریک

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

از میان ستو اسیدها اسید به ستوا ایزو کاپروئیک از همه بیشتر و ستوا اسیدهای دیگر به مقدار کمتر افزایش پیدا میکنند(۱۱). این بیماری در اثر کمبود یا عدم وجود آنزیم دکربوکسیلازستو اسیدها با شاخه جانبی(Branched chain Ketoacid decarboxylase) میباشد. این آنزیم در گلبولهای سفید و فیبر و بلاست پوست قابل اندازه گیری است و در پدر و مادر بچه‌های مبتلا نیز کاهش مختصر را نشان میدهد(۱۲). در یک 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.

داشته باشد. این رژیم نتیجه خوب داده است و بر علت 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 پلاسمای علت خراب شدن باقیها در اثر عفونت بالا می‌برد که تشخیص بین آن و افزایش اسید آمینه در اثر بیماری گاه مشکل است. در اشکال خفف بیماری متناوب رژیم کم پروتئین کافی است و رژیم مخصوص بدون اسید آمینه مثل شکل کلاسیک لازم نیست (۵).

خلاصه:

یک مورد بیماری Maple syrup urine باعقب افتادگی روانی و مرگ در دنباله عفونت گزارش می‌شود. آزمایش کروماتوگرافی افزایش اسیدهای آمینه لوسمین - ایزولوسین و والین را در پلاسمای 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 جزو یکی از انواع متناوب بیماری شربت‌افرا Variant of Maple-syrup urine diaease باشد.

در بعضی از انواع متناوب هیچ وقت بوی شربت‌افرا ظاهر نمی‌شود و گاه فقط در موقع حمله، بو ظاهر می‌شود. اگرچه نوع متناوب خوش خیم تراست ولی در موقع ظاهر علائم عصبی و اسیدوز ممکن است بیمار اذ بین برود.

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

REFERENCES:

- 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.
- 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.
- Dancis J., Levitz M., Miller S. and Westall R. G. Maple syrup urine disease. Brit. Med. J. 1: 91-3, 1959.
- 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.
- Boisse J., Sandubray J. M., Trug P. H., Charpentier C., Costetis M., Lemonnier A., Jerome H. and Mozziconacci P. La Variante intermittante de la lucinose (Etude d'une nouvelle observation). Arch. Frans. Ped. 28: 161-77, 1971.
- Ersler R. S. and Seakins J. W. Screening for aminoacidopathies with prepared cellulose on aluminum foil. Nature 223: 1388, 1969.
- 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.
- Schaffer A. J. Diseases of the newborn. Saundar Second edition. P: 920-1, 1965.
- Nelson W. E., Vaughan W. C. and McKay R. G. Text book of Pediatrics. Saunders ninth edition. P. 428, 1969.
- Yiyoung Hsia D. Branched - chain aminoacid disturbances. «Maple syrup urine disease» in Inborn Errors of Metabolism. Chicago second edition P. 155-7, 1966.
- Menkes J. H. Maple syrup urine disease. Isolation and identification of organic acids in the urine. Ped. 23: 248-53, 1959.
- 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.
- Dent C. E. and Westall R. G. Studies in maple syrup urine disease. Arch. Dis. Childh. 36: 259-68, 1961.
- 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.
- Harris R. J. Infection in maple syrup urine disease. Lancet 2: 813-4, 1971.
- Zee D. S. Freeman J. M., Holtzman N. A. Ophthalmoplegia in maple syrup urine disease. J. Pediatr. 84: 113, 1974.