

فصل ۷:

متابولیسم انرژی Energy Metabolism

بیوشیمی: متابولیسم پیرووات و چرخه اسید تری کربوکسیلیک: یکی از اعمال اصلی میتوکندری فراهم کردن انرژی به شکل آدنوزین تری فسفات^۱ از طریق اکسیداسیون اسیدهای چرب، اکسیداسیون استیل کوآ در چرخه اسید تری کربوکسیلیک و فسفوریلاسیون اکسیداتیو در زنجیره تنفسی می باشد. جهت نیل به این منظور، میتوکندری که حاوی بیش از ۵۰ آنزیم و کمپلکس آنزیمی است و واجد تا ۴۰ پلی پپتید متفاوت می باشد، در سلول تشکیل شده است. نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید احیاء شده اغلب از چرخه اسید تری کربوکسیلیک منشاء گرفته و توسط کمپلکس یک اکسیده می شود، در حالیکه فلاوپروتئین آمید آدنین دی نوکلئوتید احیاء شده می تواند از طریق بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب ایجاد شده و توسط کمپلکس دو اکسیده می شود. انجام واکنشهای ردوکس^۲ در کمپلکسهای یک، سه و چهار در عرض غشاء داخلی میتوکندری اختلاف پروتونی ایجاد می کند که خود فعال شدن آنزیم آدنوزین تری فسفات سنتاز را پیش می برد (کمپلکس پنج).

بخش ۱- نقائص میتوکندریایی: Disorders of Mithochondria:

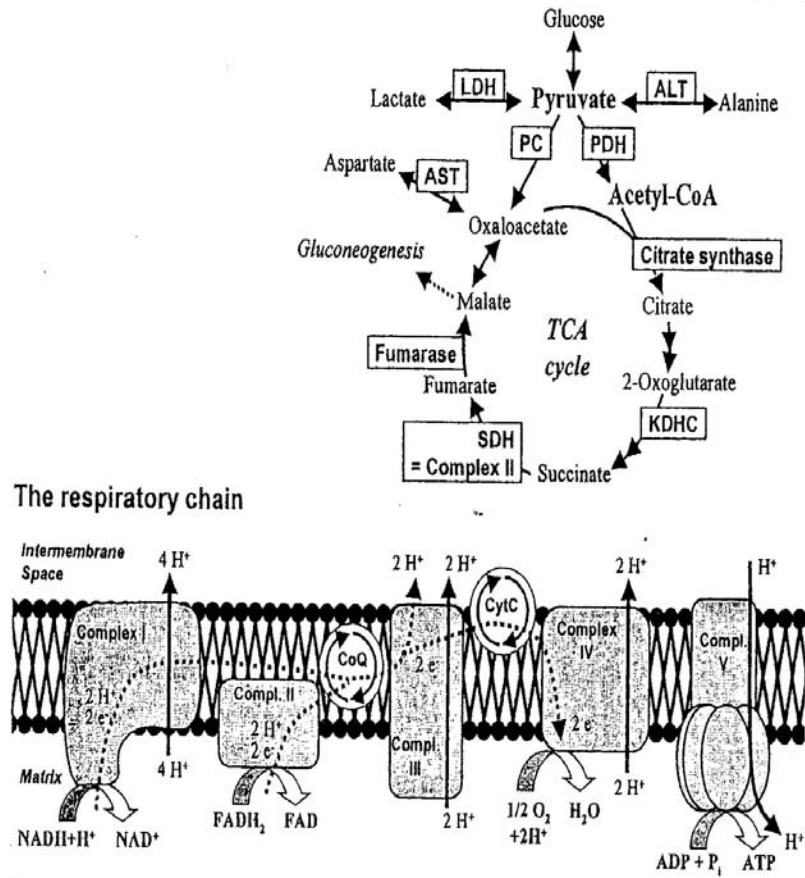
این نقائص، اختلالات آنزیمها یا کمپلکسهای آنزیمی هستند که مستقیماً در ایجاد انرژی شیمیایی توسط فسفوریلاسیون اکسیداتیو شرکت می کنند. این موارد شامل کمپلکس پیرووات دهیدروژناز، چرخه اسید تری کربوکسیلیک، زنجیره تنفسی و آنزیم آدنوزین تری فسفات سنتاز می باشند (شکل شماره ۱۲). همپوشانی قابل توجهی در بین هر یک از این نقائص با توجه به یافته های بالینی، پاتوفیزیولوژی و ژنتیک وجود دارد، زیرا بعضی از پروتئینها در بین چندین کمپلکس آنزیمی مشترک بوده و متابولیت‌های تجمع یافته ممکن است بر روی سایر آنزیمها اثر مهاری داشته باشند. توقف زنجیره تنفسی ناشی از کمبود اکسیژن، نقائص ژنتیکی و یا مهارکننده‌ها باعث افزایش در نسبت نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید احیاء شده

^۱ ATP

^۲ Redox reactions

به اکسید شده می گردد که بنوبه خود آنزیم پیرووات دهیدروژناز و سایر آنزیمهای متابولیسم واسطه ای از جمله چرخه اسید تری کربوکسیلیک را مهار می کند. نقائصی که مانع رسیدن آدنوزین تری فسفات به سلول می شوند بسیاری از عملکردها بویژه در اعضای که نیاز به انرژی بالا دارند از قبیل مغز، عضله اسکلتی، قلب، کلیه یا ریتین را مختل می کنند.

شکل شماره ۱۲. متابولیسم پیرووات و چرخه اسید تری کربوکسیلیک



PDH: پیرووات دهیدروژناز. PC: پیرووات کربوکسیلاز. LDH: لاکتات دهیدروژناز. ALT: آلانین آمینوترانسفراز. CytC: سیتوکروم سی.
 AST: آسپارات آمینوترانسفراز. KDHC: ۲ اوکسولوتارات دهیدروژناز
 کمپلکس. SDH: سوکسینات دهیدروژناز. TCA: چرخه اسید تری کربوکسیلیک. /
 mtDNA nuclearDNA: اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندریایی /
 هسته‌ای. CoQ: کوآنزیم کیو.

بیماران مبتلا معمولاً ترکیب متنابهی از علائم عصبی عضلانی یا سایر علائم گرفتاری سیستم‌های مختلف و مستقل عضوی را نشان می‌دهند که در پاره ای از اوقات توسط تظاهر اختصاصی بافتی یک نقص ژنتیکی ویژه قابل توضیح می‌باشد. سیر طبیعی بیماری متغیر است، اما در اغلب موارد سریعاً پیشرونده می‌باشد. همپوشانی علائم با ارگانیک اسیدوری مغزی نیز وجود دارد. نقائص زنجیره تنفسی در همه سنین می‌توانند تظاهر کنند. برای مثال ممکن است تکامل داخل رحمی جنین بشدت متأثر شده و منجر به بروز دیستروفی شدید و ناهنجاریهای متفاوت از جمله ناهنجاری مغزی در زمان تولد شود. بچه‌های کوچک مبتلا در اغلب موارد از بیماری مغزی عضلانی رنج می‌برند، در صورتیکه در دوره بزرگسالی، بیماریهای عضلانی غلبه دارند. با وجودیکه سندرمهای ویژه ای با یافته‌های بالینی مشخص تعیین شده‌اند، اما این سندرومها بطور مطلق قابل تفکیک نیستند، زیرا الگوی گرفتاری اعضاء مبتلا ممکن است تغییر کند و اساس مولکولی این بیماریها ناهمگن و واجد همپوشانی است. اگر چه در اغلب موارد علائم این بیماریها پیشرونده می‌باشند، این امکان نیز وجود دارد که علائم برای دوره‌های زمانی طولانی نسبتاً ثابت باقی بمانند. توارث ژنتیکی ممکن است اتوزوم غالب، مغلوب، وابسته به X و یا مادری با تظاهر یا نفوذ متغیر باشد. در کودکان نقائص زنجیره تنفسی بیشتر ناشی از بروز جهشهایی در ژنهای هسته‌ای زیرواحدها^۱ یا عوامل تجمع^۲ توصیف شده برای همه کمپلکسها هستند و معمولاً در عرض ۵ سال اول زندگی تظاهر می‌کنند. در جدول زیر، به

^۱ Subunit

^۲ Assembly

تعداد زیرواحدها در اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندری و هسته سلول اشاره شده است. نقائص اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندریایی که با توزیع متغیری از مادر به کودک به ارث می رسند، در اغلب اوقات با سندرمهای بالینی اختصاصی همراه بوده و معمولاً در سنین دیرتری بروز می کنند. میزان بروز موارد اخیر در کودکان حدود ۱۰-۵٪ کل نقائص میتوکندریایی می باشد.

جدول شماره ۲۴. مقایسه تعداد زیرواحدها در اسید دزاکسی ریبونوکلیک

میتوکندری و هسته سلول

انواع کمپلکسهای آنزیمی	کمپلکس یک پنج	کمپلکس دو	کمپلکس سه	کمپلکس چهار	کمپلکس
اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندری	۷ زیرواحد	-	۱ زیرواحد	۳ زیرواحد	۲ زیرواحد
اسید دزاکسی ریبونوکلیک هسته	۳۹ زیرواحد	۴ زیرواحد	۱۰ زیرواحد	۱۰ زیرواحد	۱۰ زیرواحد

علائم بالینی:

ارزیابی بالینی فرد مشکوک به نقص میتوکندریایی بایستی شامل موارد زیر باشد:

- ارزیابی کامل عملکرد عضله از جمله اندازه گیری کراتین کیناز، احتمالاً انجام سونوگرافی عضله و الکترومیوگرافی.
- معاینه عصبی کامل از جمله انجام الکتروانسفالوگرافی.
- ارزیابی دقیق عملکرد سایر سیستمهای عضوی.

بیماری سیستم عصبی مرکزی یا بیماری همزمان در چند سیستم بایستی

مشخص شده و بصورت زیر دسته بندی شود:

الف- بیماری عضله که شامل همه یا هر یک از موارد زیر می شود:

- فلج پیشرونده عضلات خارج چشمی.
- افتادگی پلک، ضعف عضلانی صورت.
- عدم تحمل ورزش (از جمله خستگی غیر طبیعی، دردهای عضلانی و بروز کرامپ بدنبال بازی و غیره).
- حملات رابدومیولیز حاد (بروز درد حاد عضلانی، ضعف، افزایش شدید کراتین کیناز سرم و افزایش شدید میوگلوبین ادرار).
- الکترومیوگرافی غیر طبیعی (تغییرات خفیف ناشی از آسیب عضله).

ب- بیماری سیستم عصبی مرکزی:

- عدم یا تاخیر تکامل روانی حرکتی یا وجود عقب ماندگی ذهنی (ضریب هوشی کمتر از ۷۰).
- از دست دادن مهارت‌های کسب شده.
- حملات مشابه سکته مغزی (فلج یکطرفه اندامها، همی آنوپی گذرا و غیره).
- وجود میگرن.
- تشنج یا الکتروانسفالوگرافی غیر طبیعی.
- بروز میوکلونوس یا اپی لپسی میوکلونیک.
- نابینایی قشری مغزی.
- علائم رفتاری سیستم پیرامیدال (از جمله افزایش تونوس عضله، وجود اپی ستوتونوس و غیره).
- علائم رفتاری سیستم اکستراپیرامیدال (از جمله آتوز، دیستونی و غیره).
- علائم رفتاری ساقه مغز (از جمله اختلالات سیستم عصبی خودکار، اشکال در بلع، وجود نیستاگموس، استرابیسم و غیره).
- علائم رفتاری مخچه (از جمله عدم تعادل، ترمور بافعالیت، دیس دیادوکو کینزی و غیره).

پ- بیماری‌های همزمان در چند سیستم عضوی (بررسی‌های لازم در داخل پرانتز نوشته شده است).

- خون (شمارش سلولهای خون، رتیکولوسیتها): شامل کم خونی سیدروبلاستیک و کاهش همه رده های سلولهای خونی.
- سیستم معدی - روده ای (بررسی آنزیمهای کبدی، آمیلاز، لیپاز، بیلی روبین و وضعیت انعقاد): شامل اختلال عملکرد حاد یا مزمن کبد، نارسایی رشد جسمانی، اختلال عملکرد بخش برون ریز لوزالمعده (دفع چربی بیش از ۷٪)، انسداد کاذب روده و اسهال مزمن بدون توضیح (بیش از ۳ هفته).
- سیستم غدد درون ریز: شامل کوتاهی قد، تاخیر بلوغ، دیابت قندی، کم کاری پاراتیروئید و دیابت بی مزه مرکزی.
- قلب (الکترو کاردیو گرافی، اکوکاردیوگرافی): شامل آسیب عضله قلبی (در غیاب ناهنجاریهای مادرزادی قلب یا پرفشاری خون) و بلوک هدایت قلبی.
- کلیه (اوره، کراتینین، بررسی عملکرد کلیه ها): شامل اختلال عملکرد لوله های پروگزیمال (سندرم فانکونی)، گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال.
- چشمها (معاینه کامل چشم پزشکی، الکترورتینوگرافی): شامل آب مروارید، گرفتاری شبکیه، آتروفی عصب بینایی).
- سیستم شنوایی (آزمونهای مناسب): شامل از دست دادن شنوایی حسی عصبی.
- اعصاب محیطی (معاینه بالینی و در صورت شک بالینی، فیزیولوژی عصبی بررسی شود): شامل علائم گرفتاری اعصاب محیطی.
- بطور کلی: تشدید علائم فوق علیرغم وجود بیماری خفیف، سابقه فامیلی مرگ ناگهانی و بدون توضیح در دوره نوزادی یا شیرخوارگی، وجود اشکالات تغذیه ای و خوب نبودن حال عمومی فرد.

در بیماران زیر، نقائص میتوکندریایی قویا بایستی مطرح گردد:

- وجود بیماری عضلانی به همراه ابتلای دو سیستم دیگر همانگونه که در بالا توصیف شد (یکی از ایندو سیستم ممکن است سیستم عصبی مرکزی باشد).
- بیماری سیستم عصبی مرکزی و گرفتاری دو سیستم دیگر (یکی از این دو سیستم ممکن است سیستم عضلانی باشد).

- بیماری چند سیستم عضوی (حداقل سه سیستم) و گرفتاری عضله و یا سیستم عصبی مرکزی.

بررسیهای آزمایشگاهی متابولیک:

- افزایش لاکتات یافته آزمایشگاهی اصلی در بیماری میتوکندریایی است و این ترکیب بایستی از طریق اندازه گیریهای مکرر در خون، ادرار و مایع مغزی نخاعی بررسی گردد. توجه به این نکته حائز اهمیت می باشد که مقادیر دائماً طبیعی لاکتات، نقص میتوکندریایی را رد نمی کند. گاهی ممکن است افزایش خفیف آلانین یافته تشخیصی بیوشیمیایی باشد، اما معمولاً اندازه گیری پیرووات در رسیدن به تشخیص کمک کننده نیست.
- اسید لاکتیک خون، بایستی چند بار در طول روز، پس از دوره های ناشتایی (مثلاً بدنبال ناشتایی شبانه)، قبل و پس از غذا اندازه گیری شود.
- اندازه گیری لاکتات مایع مغزی نخاعی بویژه در مورد گرفتاری سیستم عصبی مرکزی لازم است.
- اسیدهای آلی ادرار در طول روز بایستی ارزیابی شوند (نظیر لاکتات، کتونها و سایر متابولیتها).
- اسیدهای آمینه پلاسما و مایع مغزی نخاعی بایستی بررسی شود (افزایش در آلانین و تراونین دیده می شود).
- انجام آزمون چالش گلوکز را مد نظر داشته باشید (فقط زمانی که لاکتات بطور مستمر طبیعی است).
- ارزیابی پروتئین مایع مغزی نخاعی (مثلاً پروتئین مایع مغزی نخاعی در سندرم کرنس-سای ره^۱ ممکن است بالا باشد).

^۱ Kearns- sayre syndrome

بررسیهای تصویری سیستم عصبی:

در موارد زیر تصویر برداری با رزونانس مغناطیسی را انجام دهید و انجام اسپکتروسکوپی مغز با رزونانس مغناطیسی را مد نظر قرار دهید. در صورتی که به وجود کلسی فیکاسیون های داخل جمجمه مشکوک باشید، ممکن است سی تی اسکن جمجمه لازم باشد.

- در سندرم لای که ضایعات متراکم در هسته های پوتامن، گلوبوس پالیدوس و کودیت و یا ساقه مغز وجود دارد انجام تصویر برداری با رزونانس مغناطیسی T₂ لازم می باشد.

- تصویربالینی مشابه سکته مغزی (که محدود به نواحی عروقی نمی باشد).

- لکودیستروفی.

- کوچک شدن مغز یا مخچه.

- افزایش واضحاً قابل تشخیص لاکتات در اسپکتروسکوپی مغز با رزونانس مغناطیسی -¹H.

- اسپکتروسکوپی با رزونانس مغناطیسی -³¹P غیر طبیعی عضله (افزایش فسفات غیر آلی، افزایش نسبت فسفوکراتین به فسفر غیر آلی).

بیوپسی عضله توسط جراحی:

این روش مهمترین بررسی تشخیصی در نقائص میتوکندریایی می باشد. این اقدام فقط بایستی در مراکز میتوکندریایی مجهز انجام گردد تا از اخذ نتایج نامناسب اجتناب گردد. لازم است برخی از بررسیها در بافت عضله ای که یخ زده نیست صورت گیرد.

- نمونه بیوپسی را جهت مشاهده با میکروسکوپ الکترونی ثابت نمائید (برای بررسی تعداد و شکل ظاهری میتوکندریها).

- نمونه را در نیتروژن مایع فریز کرده و در -۷۰ درجه سانتیگراد جهت بررسی هیستوشیمی آنزیمی (مانند سیتوکروم اکسیداز، آدنوزین تری فسفاتاز و سوکسینات دهیدروژناز)، ایمونو هیستوشیمی (مانند بررسی آنتی بادیها بر علیه پلی پپتیدهای زنجیره تنفسی)، بررسیهای آنزیمی و ژنتیک مولکولی نگهداری کنید.

- جهت بررسیهای نمونه بافتی تازه، فوراً میتوکندریهای آنرا جدا نمائید (مانند اندازه گیری اکسیداسیون سوپستراهای نشاندار شده با کربن ۱۴ یا اندازه گیری پولاروگرافیک جذب اکسیژن). فقط این گونه بررسیها امکان شناخت نقائص انتقال را فراهم می سازد.
- جهت بررسی با میکروسکوپ نوری، نمونه را ثابت کنید.

اشکالات واضح در بررسیهای آسیب شناسی بافتی:

- فیبرهای قرمز یا آبی راه راه^۱ که در کودکی شایع نیستند.
- فیبرهای کاکس^۲ منفی یا دچار کاهش رنگ شدید در رنگ آمیزی کلی با کاکس (مراقب اشکالات تکنیکی باشید).
- رنگ آمیزی غیر طبیعی برای سوکسینات دهیدروژناز (کاهش یافته یا تکه تکه)، یا عروق خونی که با سوکسینات دهیدروژناز شدیداً واکنش نشان می دهند.
- ظاهر غیر طبیعی میتوکندری در مشاهده با میکروسکوپ الکترونی.

- نکته:** در بیماران دچار علائم بالینی فوق الذکر و حداقل یکی از موارد زیر، وجود یک نقص میتوکندریایی مطرح میباشد:
- وجود اشکالات متابولیک مشخص.
 - تغییرات واضح در شکل ظاهری عضله.
 - اختلالات تصویری بارز در سیستم عصبی.

در موارد مشکوک به یک تشخیص خاص ممکن است محتاج انجام بررسیهای اضافی زیر باشید:

الف- بررسیهای مولکولی: بروز اسیدمی لاکتیک با منشاء میتوکندریایی در اوایل کودکی معمولاً توسط جهشهایی در ژنهای هسته ای ایجاد شده و در این موارد ممکن است نیازی به ارزیابی اسید دزاکسی ریبونوکلیئیک میتوکندری نباشد. بررسی

^۱ Ragged red or ragged blue
^۲ Cox

جهش ژنهای هسته ای نیز فقط پس از مشخص شدن نقص بیوشیمیایی مربوطه لازم می باشد. بررسی اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندری بخصوص در بیمارانی که یافته های بالینی سازگار با یک سندرم ویژه دارند (مانند کاهش میزان اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندری، سندرم پیرسون، سندرمهای NARP، MELAS و MERRF) مفید می باشد. در اغلب موارد جهشهای اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندری فقط در نسبتی از میتوکندریها وجود دارد (وضعیت هتروپلاسمی) و متاسفانه در همه موارد، جهشهای مولد بیماری در اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندری در خون قابل کشف نبوده (بجز در مورد سندرم LHON) و ممکن است تنها محدود به بافت عضله باشند.

ب- سایر بررسیها:

- در سندرم بارت^۱: ارزیابی تترالینولیل کاردیولیپین در پلاکتها را در نظر داشته باشید.
- در سندرم MNGIE: لازم است میزان تیمیدین ادرار و پلازما و فعالیت تیمیدین فسفوریلاز در گلبولهای سفید بررسی گردد.

درمان: روشهای درمان در نقائص اولیه میتوکندریایی محدود بوده و تاثیر آنها مشکوک می باشد. در صورتی که وضعیت بالینی با رژیمهای گوناگون در عرض ۶ ماه پیشرفت نکند، قطع آنها و پیگیری بالینی منطقی است.

معیارهای کلی:

- از مصرف کافی انرژی، مایعات و الکترولیتها توسط بیمار مطمئن شوید.
- مصرف گلوکز را در بیمار محدود کرده و به هنگامی که نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب رد شد، روزانه ۱-۲ گرم چربی به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار به رژیم غذایی او بیفزائید.

^۱ Barth syndrome

- از بروز شرایط هیپرمتابولیسم در بیمار پیشگیری نموده و در صورت بروز، آنها را درمان نمائید. برای مثال تب، تشنج و اپی لپسی را درمان نموده و از تجویز والپروات اجتناب کنید.
- روزانه ۱۰۰-۵۰ گرم آل کارنیتین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار تجویز نمائید و پس از رد کردن نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب وضعیت کارنیتین بیمار را بررسی کنید.
- از تجویز داروهایی که ممکن است زنجیره تنفسی را مهار کند (از جمله والپروات، تتراسیکلینها و کلرامفنیکل) خودداری نمائید.
- در درمان اسیدوز از بی کربنات سدیم استفاده کنید. اگر سدیم بیمار بالاست، از بافر تریمتامین یا دیالیز استفاده کرده و توجه داشته باشید که تجویز دی کلرو استات ممکن است با توقف غیرفعال شدن پیرووات دهیدروژناز سطح لاکتات را پائین بیاورد، اما هنوز ارزش بالینی آن مشکوک بوده و عوارض جانبی جدی دارد.

ویتامینها و کوفاکتورها را برای حمایت از عملکرد میتوکندریایی تجویز کنید.

- ایدبنون^۱ یا کوآنزیم کیو^۲ روزانه به میزان ۱۰-۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار.
- بیوتین ۲۰ میلیگرم روزانه.
- کراتین ۲۰۰-۱۰۰ میلیگرم روزانه در آسیب عضلانی منفرد میتوکندریایی.

نکته: شواهد کافی در مورد مفید بودن تجویز سایر ویتامینها یا کوفاکتورها در دست نمی باشد.

^۱ Idebenone

^۲ Coenzyme Q

Lactic Acidemia:**۱-۱- اسیدمی لاکتیک:**

قبل از بررسی اسیدمی لاکتیک در بیمار، ابتدا اطمینان یافتن از واقعی بودن افزایش اسید لاکتیک خون ضروری می باشد (صفحه ۳۰). مرحله بعدی رد کردن شرایطی است که منجر به افزایش ثانویه در غلظت اسید لاکتیک در بیماران می گردند که شامل گروه عمده ای از موارد کاهش اکسیژن رسانی، هیپوونتیلاسیون، شوک یا کاهش خونرسانی می شود. این شرایط در بیماران مبتلا به عفونت، بیماری قلبی و ریوی، بیماری کبدی یا کم خونی شدید دیده می شود. بنابر این همه این شرایط بایستی قبل از بررسی متابولیک اسیدمی لاکتیک بایستی کنار گذاشته شوند. از نظر بالینی، فعالیت بی هوازی فقط در بیماری که هم اکنون تشنج کرده در ایجاد ثانویه اسید لاکتیک بالا حائز اهمیت می باشد. در میان مبتلایان به بیماریهای متابولیک، اسیدمی لاکتیک اغلب عارضه ثانویه نقائص متابولیک زمینه ای می باشد که بخصوص در زمان بروز بیماری حاد دیده می شوند. این نقائص متابولیک شامل اسیدمی پروپیونیک، اسیدمی متیل مالونیک، اسیدمی ایزوووالریک، ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلووتاریک اسیدوری و گلوتامیک اسیدوری هستند. در نقص مالتی پل کربوکسیلاز، اسیدمی لاکتیک به عنوان نتیجه مستقیم نقص در پیرووات کربوکسیلاز رخ می دهد. هر یک از نقائص فوق با بررسی اسیدهای آلی ادرار می تواند رد شود. نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب نیز ممکن است منجر به افزایش حاد در غلظت اسید لاکتیک شوند. این دسته از بیماریها با بررسی آسیل کارنیتینهای خون بهتر رد می شوند. امتحان اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندریایی بایستی شامل ارزیابی جهشهای نقطه ای شایع و آزمون ساترن بلات^۱ جهت جستجوی موارد حذف ژنها باشد. این آزمون در صورت وجود اسیدمی لاکتیک در مواردی نظیر آسیب مغزی نخاعی میتوکندریایی همراه با حملات مشابه سکتی مغزی (MELAS)، آسیب مغزی نخاعی همراه با فیبرهای قرمز راه راه (MERRF)، بیماری دژنره شدن سلولهای عصبی، عدم تعادل و رتینیت پیگمنتوزا (NARP)، سندرم کرنس - سای ره و سندرم پیرسون، تشخیص قطعی را امکان

^۱ Southern blot

پذیر می‌سازد. بیمارانی که بنظر می‌رسد اسیدمی لاکتیک مادرزادی دارند، اما دچار نقص در اسید دزاکسی ریبونوکلیک میتوکندریایی نمی‌باشند در دو گروه قرار می‌گیرند: کسانی که نقص در گلوکونئوژنز دارند و آنهایی که نقص در اکسیداسیون دارند. افتراق این دو دسته ممکن است در تعیین درمان مفید باشد. برای این منظور از آزمون ناشتایی استفاده می‌شود. نکته اصلی در انجام این آزمون طولانی بودن ناشتایی است که در مراحل زودرس آن گلوکاگون تجویز می‌شود تا تولید گلیکوژن کبدی از گلوکز را کاهش دهد. با ادامه ناشتایی بمدت ۲۴-۱۸ ساعت، بدن بمنظور حفظ قند طبیعی خون بایستی گلوکونئوژنز انجام دهد. وجود این وضعیت در خاتمه ناشتایی با انجام آزمون مجدد گلوکاگون تأیید می‌گردد. در غیاب گلوکونئوژنز، انجام این آزمون در خاتمه ناشتایی منجر به افزایش غلظت خونی گلوکز نمی‌شود. قبل از شروع آزمون ناشتایی بایستی نمونه خون از طریق کاتتر داخل وریدی جهت اندازه‌گیری گلوکز، لاکتات، پیرووات و آلانین گرفته شود. پس از ۶ ساعت ناشتایی ۰.۵ میلی گرم گلوکاگون داخل عضلانی به بیمار تجویز شده و پاسخ گلوکز در ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ و ۹۰ تعیین می‌گردد. پاسخ به گلوکاگون معمولاً بصورت افزایش قابل اندازه‌گیری در گلوکز خون است (بجز در گلیکوژنوز نوع یک). در صورتی که قند خون بیمار طبیعی باشد، ناشتایی بمدت ۲۴ ساعت ادامه می‌یابد. در صورت غیر طبیعی بودن آزمون یا بروز علائم کاهش قند خون، در فواصل منظم گلوکز خون تعیین می‌گردد. هر زمان کاهش قند خون ظاهر شود نشانه وجود ناشتایی است و لازم است گلوکاگون تجویز گردد. در خاتمه ناشتایی و قبل از تجویز گلوکاگون، غلظت اسید لاکتیک، اسید پیروویک و آلانین مجدداً در نمونه خون اندازه‌گیری میشود. در بیماری که دچار کاهش گلوکز خون می‌شود، سطوح انسولین، هورمون رشد و گلوکاگون اگر قبلاً اندازه‌گیری نشده باشند نیز تعیین می‌شود. در صورتی که بیمار قادر به انجام آزمون ناشتایی نباشد و احتمال نقص در گلوکونئوژنز وجود داشته باشد، بررسی بیوتینیداز در سرم و کربوکسیلازها در گلبولهای سفید یا فیبروبلاستها مناسب است. اگر استفاده از این دو روش تشخیصی را در بیمار مطرح نکرد، جهت بررسی قطعی آنزیمی، بیوپسی کبد لازم است. اطلاعات مربوط به محل وقوع نقص با استفاده از آزمونهای مصرف یکباره مقادیر

زیاد^۱ سوپسترا بدست می آید (مثلا با فروکتوز، آلانین یا گلیسرول در نقص فروکتوز ۱-۶ دی فسفاتاز). بدنبال مصرف فروکتوز یا گلیسرول، فسفات بایستی اندازه گیری شود، زیرا در بیماری که در این سطح متوقف شده اند فسفات سریعاً کاهش می یابد، اما غلظت اسید اوریک ممکن است افزایش یابد. بعنوان آزمون شاهد مثبت از تجویز یکباره مقادیر زیاد گالاکتوز استفاده می شود (بجز در مورد مبتلایان به نقص گلوکز ۶ فسفاتاز). هر ترکیب بصورت یک گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار از محلول ۲۰٪ از طریق خوراکی ۶-۱۲ ساعت پس از غذا تجویز می گردد. اغلب بیمارانی که آزمون ناشتایی را بدون اشکال تحمل می کنند، دچار نقائص اکسیداسیون پیرووات هستند. تعداد کمی هم اسیدمی لاکتیک کاذب با لاکتیک اسیدوری دارند که در آن D اسید لاکتیک بوسیله باکتریهای روده تولید و سپس جذب می گردد. D لاکتیک اسیدوری معمولاً در بیماران مبتلا به سندرمهای سوء جذب، سندرم روده کوتاه و بیماری آنتروکولیت نکروزان دیده می شود. اینگونه تجمع اسید لاکتیک حتی می تواند منجر به اسیدوز سیستمیک و اغماء شود، اما یک دوره درمان با نئومایسین خوراکی یا مترونیدازول ممکن است این اشکال را بر طرف سازد. علاوه بر این، اسیدمی لاکتیک کاذب با لاکتیک اسیدوری ممکن است در بخش مراقبتهای ویژه نوزادی یا سایر بخشهایی که در آنها گلوکز در مقادیر بیش از ظرفیت مصرف آن توسط شیرخوار، انفوزیون می شود رخ دهد. در بیمارانی که مشکوک به اکسیداسیون ناقص پیرووات هستند، معمولاً بیوپسی از پوست جهت کشت فیبروبلاستهای آن انجام می گیرد و درمان با رژیم پرچربی و کم کربوهیدرات شروع می شود. فیبروبلاستها از نظر نقائص کمپلکس پیرووات دهیدروژناز و اولین آنزیم آن یعنی پیرووات دکربوکسیلاز مورد ارزیابی قرار می گیرند. بیوپسی از عضله با بررسی بافت شناسی آن و انجام بررسیهای الکترومیوگرافی و هدایت عصبی جهت تشخیص بیمارانی که دچار آسیب عضلانی یا اشکالاتی در ساختمان میتوکندری هستند کاربرد دارد. در دسته اختلالات انتقال الکترون، نسبت لاکتات به پیرووات خون بالا می باشد و نمونه تازه عضله که با بیوپسی باز بدست می آید امکان بهترین ارزیابی فعالیت کمپلکسهای زنجیره انتقال الکترون را فراهم میسازد.

^۱ loading

۲-۱- اسیدمی لاکتیک مادرزادی: Congenital lactic acidemia:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: با استفراغ و سپس اسیدوز متابولیک حاد و هیپرونتیلیاسیون که ممکن است منجر به اغماء و مرگ شود، کاهش گلوکز خون و تشنج بدنبال آن، عدم تعادل حمله ای یا مزمن که در اغلب موارد دژنراسانس عصبی حمله ای هم با آن همراه است تظاهر می کند. استرسهایی مانند عفونت ممکن است بروز این حملات را تسریع کند و در بین حملات، بیمار ممکن است کاهش مهارت در عملکرد داشته باشد.

دوران شیرخوارگی و کودکی: نوع دیگر تظاهر این بیماری بصورت سندرم لای یا آسیب نکرروزان تحت حاد مغزی نخاعی می باشد که با فلج عضلات چشمی و سایر علائم گرفتاری اعصاب جمجمه ای، بی نظمی تنفس، سندرم هیپوونتیلیاسیون و آپنه مرکزی بروز میکند. سرانجام بیمار دچار اسپاستیسیته و بابنسکی مثبت می شود. ممکن است کوری رخ دهد. تشنج در ۱/۳ بیماران دیده می شود. در اواخر دوره بیماری، رفلکسهای تاندونی از بین می رود و ممکن است نیاز به باز کردن نای و تهویه مصنوعی باشد. این تصویر آسیب مغزی نخاعی سندرم لای مستقل از علت آن ظاهر می شود.

دوران شیرخوارگی، کودکی و نوجوانی: گروهی از بیماران تصویر آسیب متابولیک عضلات اسکلتی یا فلج عضلات چشمی را نشان می دهند که ممکن است همراه با کری عصبی یا بروز آب مروارید زودرس باشد. بسیاری از این بیماران بروز تدریجی ضعف عضلانی به شکل دیستروفی عضلانی پروگزیمال دارند. افتادگی پلک، ضعف عضلات صورت و آسیب عضله قلبی هم ممکن است روی دهد. در این نوع درزیرمیکروسکوپ الکترونی، میتوکندریهای بزرگ با ظاهر عجیب و غریب مشاهده می گردد.

درمان: در مبتلایان به اسیدوز متابولیک حاد بایستی مقادیر زیاد بی کربنات سدیم تجویز شود. جهت درمان مزمن، در بیمارانی که دچار نقص در گلوکونئوزنز هستند بایستی از ناشتایی اجتناب شده و در طی بیماریهای ضمنی که تغذیه خوراکی امکانپذیر نیست، محلول گلوکز داخل وریدی تجویز شود. رژیم غذایی غنی از کربوهیدرات درمان کننده است و مصرف نشاسته ذرت نیز ممکن است مفید باشد. اغلب مبتلایان به نقائص اکسیداسیون، به مصرف گلوکز حساس هستند، بنابر این به رژیم پرچربی پاسخ می دهند بطوریکه ۵۰٪ یا بیشتر از میزان کالری مصرفی روزانه آنها بایستی از چربی تامین شود.

۳-۱- نقص کمپلکس پیرووات دهیدروژناز:

Disorder of Pyroate dehydrogenase complex:

این کمپلکس باعث اکسیداسیون پیرووات به استیل کوآ و دی اکسید کربن میشود و بطور همزمان نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید احیاء شده نیز ایجاد می گردد. این کمپلکس چند آنزیمی بوده و شامل اجزاء E1 (دکربوکسیلاز)، E2 (آسیل ترانسفراز)، E3 (دی هیدرولیوآمید دهیدروژناز) و E3BP (پروتئین متصل به E3 یا پروتئین X) می باشد و بعنوان کوفاکتور به تیمین پیروفسفات، اسید آلفا لیپوئیک، فلاوپروتئین آمید آدنین دی نوکلئوتید، نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید و کوآنزیم A نیاز دارد.

علائم بالینی:

زمان تولد: معمولا طبیعی. در برخی از بیماران تغییر شکل ظاهری مانند فاصله زیاد ابروها، چینهای اپی کانتوس، پل فرورفته بینی، بینی کوچک با سوراخهای به جلو چرخیده، فیلتروم بلند، باز شدن محدود آرنجها و انحراف دستها به سمت داخل، دررفتگی رانها و محدودیت چرخش خارجی پاها مشاهده می شود که نشانه تظاهر قبل از تولد اثرات نقص آنزیمی می باشد.

دوره نوزادی یا شیرخوارگی: اسیدوز متابولیک با اسیدمی لاکتیک، بزرگی کبد و افزایش آمونیاک خون که ممکن است منجر به مرگ شود.

دوره شیرخوارگی: تظاهر تدریجی تر بیماری با اسیدمی لاکتیک خفیف، تاخیر تکامل روانی حرکتی، نارسایی رشد جسمانی، رشد قدی کم، سندرم لای همراه با دیستونی، کره و آتوز و نهایتاً ضعف اسپاستیک همه اندامها، تشنج، اشکال در حرکات چشمی و نارسایی تنفسی مرکزی است و مرگ بدنبال عفونت یا آپنه رخ می دهد. خفیف ترین نوع بالینی به صورت سندرم لای آهسته پیشرونده در دختران یا عدم تعادل حمله ای در پسران بروز می کند که با تجویز رژیم غذایی حاوی کربوهیدرات ظاهر شده و با تجویز رژیم غذایی پرچربی بهبود می یابد. تظاهر نادر دیگر آسیب اعصاب محیطی همراه با کاهش تونوس عضلانی و غیاب رفلکسهای تاندونی عمقی است.

نقص آنزیم: نقص در کمپلکس پیرووات دهیدروژناز.

توارث ژنتیکی: در نقص E1 آلفا وابسته به X غالب و در بقیه انواع اتوزوم مغلوب است.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- در مایعات مختلف بدن: لاکتات و پیرووات بالا، نسبت لاکتات به پیرووات طبیعی.
- بررسی آنزیم: در عضله و فیبروبلاست.

درمان: شامل رژیم غذایی کم کربوهیدرات و پر چربی و روزانه ۲-۰.۵ گرم تیامین است. کوآنزیم کیو ۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و کارنیتین نیز در درمان پیشنهاد شده اند. دی کلرو استات ۲۰۰-۱۵ میلی گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در ۲-۳ دوز منقسم با مهار آنزیم پیرووات دهیدروژناز باعث فعال شدن کمپلکس پیرووات دهیدروژناز می شود. بطور کلی درمان خیلی موثر نیست.

پیش آگهی: بد است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتها.

۴-۱- نقائص چرخه اسید تری کربوکسیلیک:

Disorders of tricarboxylic acid cycle:

۴-۱-۱- نقص کمپلکس ۲ اوسو گلوئارات دهیدروژناز یا کمپلکس آلفا کتوگلوئارات

دهیدروژناز:

Disorder of ۲ oxoglutarate dehydrogenase complex /

α ketoglutarate dehydrogenase complex:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: معمولا طبیعی.

دوره شیرخوارگی: رنگ پریدگی، اشکال در تنفس، خواب آلودگی، کاهش تونوس عضلانی، آتروفی عصب بینایی، اسیدوز متابولیک و گاهی کاهش گلوکز خون، عقب ماندگی ذهنی، تشنج، تاخیر شدید رشد، گاهی اسهال و استفراغ، بزرگی خفیف کبد، حملات کتواسیدوز و از دست دادن آب و الکترولیتها دیده می شود. در برخی از بیماران اختلال رشد، دیستونی و کنترل کم سر، تغذیه کم با رنگ پریدگی و افزایش ناگهانی تعداد تنفس روی می دهد.

نقص آنزیم: نقص در کمپلکس آلفا کتوگلوئارات دهیدروژناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- اسیدهای آلی ادرار: اسید ۲ اوسو گلوئاریک، اسیدهای لاکتیک و پیروویک بالا.
- پلاسما: لاکتات بالا.
- ادرار: لاکتات بالا.
- در زمان حمله حاد بیماری: در ادرار کتون بالا و در خون ۲ اوسو گلوئارات بالا.
- اسیدهای آمینه پلاسما: آلانین و اسیدهای آمینه با زنجیره جانبی بالا.

درمان: شامل رژیم غذایی کم چربی، محدودیت پروتئین و تجویز روزانه اسید لیپوئیک ۵۰-۲۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار همراه با تیامین ۲-۰.۵ گرم می باشد. بطور کلی درمان موثری وجود ندارد. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۲-۴-۱- نقص فوماراز (فوماریک اسیدوری):

Disorder of Fumarase (Fumaric aciduria):

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: آسیب مغزی پیشرونده که گاهی قبل از تولد شروع شده، عقب ماندگی شدید روانی حرکتی، کاهش تونوس عضلانی، اپی ستوتونوس، نقص بینایی، استفراغ و کوچک شدن پیشرونده مغز.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم فوماراز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

• ادرار: اسید فوماریک بالا.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

Leigh Syndrome:

۵-۱- سندرم لای:

آسیب نکرروزان تحت حاد مغزی نخاعی است که بعنوان یک سندرم مستقل در ۱-۲ سالگی رخ می دهد و ممکن است ناشی از نقائص اولیه میتوکندریایی متفاوت باشد.

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: تاخیر یا پس رفت روانی حرکتی، کاهش تونوس عضلانی، علائم گرفتاری ساقه مغز بخصوص استرابیسم و اشکالات بلع، عدم تعادل، علائم پیرامیدال، آتروفی عصب بینایی و نیستاگموس مشاهده می شود. بدتر شدن حاد وضعیت کلی بیمار بدنال ابتلا به عفونتهای شایع ممکن است روی دهد.

نقص بیوشیمی: جهش در ژنهای میتوکندریایی (جهش NARP)، نقص در کمپلکس آنزیمی چهار و ژنهای هسته ای گوناگون دیگر بویژه نقص کمپلکس آنزیمی یک، همچنین نقص در کمپلکس پیرووات دهیدروژناز.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بافت شناسی: نکروز موضعی پیشرونده، تکثیر عروقی و گلیوز در عقده های قاعده ای، ساقه مغز، مخچه و بافت اطراف بطنی مغز.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۶-۱- آسیب مغزی میتوکندریایی، اسیدوز لاکتیک و حملات مشابه سکنه مغزی:

Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke like episodes (MELAS):

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیرخوارگی، کودکی و نوجوانی: بدنال تکامل طبیعی، آسیب شدید و پیشرونده مغزی، آسیب عضلانی با ضعف یا عدم تحمل ورزش با خستگی پذیری

آسان و زودرس، ضعف شدید، کوتاهی قد یا حمله مشابه سکته مغزی در سنین ۱۵-۴ سالگی روی می دهد که ممکن است اولین تظاهر بیماری باشد. در شیرخواران ممکن است با تاخیر تکامل یا ناتوانی یادگیری بروز کند. اشکال در بالا رفتن از پله ها، آسیب عضلانی پیشرونده با گرفتاری عضلات پروگزیمال، لاغری عضلات و ضعف عضلات صورت معمولا وجود دارد. حمله مشابه سکته مغزی یافته اصلی بیماری است که در آن تغییرات عروقی ناشی از التهاب یا اترواسکلروز در مغز یافت نمی شود و ممکن است در چند عضو خانواده رخ داده باشد. حمله ممکن است با استفراغ، سردرد، تشنج یا اختلالات بینایی، بی حسی، عدم تکلم یا فلج یکطرفه اندامها شروع شود و یا بدنبال حمله، فلج یکطرفه اندامها یا همی انوپسی برای چند ساعت یا چند هفته ادامه یابد. حملات راجعه سردرد و یا استفراغ ممکن است چند ساعت یا چند روز طول بکشد. تاخیر تکامل، ناتوانی یادگیری یا کمبود توجه معمولا قبل از بروز اولین حمله سکته مغزی بروز می کنند. در این بیماران میگرن یا سردردهای مشابه میگرن هم دیده می شود و ممکن است تنها تظاهر بیماری باشد. برخی از بیماران هوش طبیعی دارند. آسیب مغزی ممکن است به سمت دمانس پیش برود. سایر یافته های عصبی شامل عدم تعادل، ترمور، دیستونی، اشکالات بینایی و کوری قشری است. تشنج، فلج عضلات چشم و افتادگی پلک هم ممکن است روی دهد. برخی از بیماران با علائم سندرم لای بصورت حملات راجعه پسرفت عصبی، علائم پیرامیدال و اکستراپیرامیدال، گرفتاری ساقه مغز و لکودیستروفی تظاهر می کنند. در ۲۵٪ بیماران سابقه فامیلی بیماری مثبت است. علاوه بر این دیابت قندی، کری حسی عصبی، آسیب عضله قلبی و اختلالات هدایتی قلب نظیر سندرم ولف-پارکینسون-وایت، آسیب اعصاب محیطی با یا بدون رابدومیولیز و اسیدوز توبولی کلیوی هم مشاهده می شود.

نقص بیوشیمی: جهش در ژنهای میتوکندریایی اسید ریبونوکلئیک ناقل^۱ لوسین.

توارث ژنتیکی: الگوی مادری داشته و ژن آن بر روی ژنوم میتوکندری قرار دارد.

میزان بروز: نادر.

^۱ tRNA

روش تشخیص:

- بررسی جهش در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندری.
- خون: اسید لاکتیک بالا.
- مایع مغزی نخاعی: اسید لاکتیک بالا.

درمان: حمایتی است و شامل تجویز ریبوفلاوین ۲۰ میلی گرم دو بار روزانه، کوآنزیم کیو ۹۰-۳۰ میلی گرم روزانه و اسید دی کلرو استیک است که ترکیب اخیر سطح لاکتات پلاسما و مایع مغزی نخاعی را پائین می آورد. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

نکته: این بیماری علت عمده کری بدنبال مصرف آمینوگلیکوزید می باشد.

۱-۷- اپی لپسی میوکلونیک و بیماری فیبر قرمز راه راه:

Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fiber disease (MERRF):

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوره کودکی یا بزرگسالی: معمولاً در اواخر کودکی و یا در بزرگسالی بروز می کند. علائمی شامل تشنج میوکلونیک، عدم تعادل تنه یا اندام، کری، اسپاستیسیتی و دمانس، آسیب عضلانی، ضعف اسپاستیک اندامهای تحتانی، افزایش رفلکسهای تاندونی و بابنسکی مثبت، آتروفی عصب بینایی، کوتاهی قد، آسیب اعصاب محیطی و در برخی از بیماران لیپوم های متعدد در گردن و تنه رخ می دهد. معمولاً سابقه فامیلی بیماری مثبت است. غیاب حملات مشابه سکتة مغزی این مورد را از نقص قبلی افتراق می دهد. در بعضی بیماران شنوایی طبیعی گزارش شده است. **نقص بیوشیمی:** جهش در ژن میتوکندریایی اسید ریبونوکلئیک ناقل لیزین.

¹ Q Coenzyme

توارث ژنتیکی: الگوی مادری داشته و ژن آن بر روی ژنوم میتوکندری قرار دارد.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی جهش در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندری.
- خون: اسید لاکتیک بالا.
- مایع مغزی نخاعی: اسید لاکتیک بالا.

درمان: حمایتی است و شامل تجویز ریوفلاوین ۱۰۰ میلی گرم روزانه، کوآنزیم کیو ۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه و اسید دی کلرو استیک است که ترکیب اخیر سطح لاکتات پلاسما و مایع مغزی نخاعی را پائین می آورد. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۸-۱- دژنره شدن سلولهای عصبی، عدم تعادل و رتینیت پیگمنتوزا:

Neurodegeneration, Ataxia, Retinitis Pigmentosa (NARP):

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی، کودکی، نوجوانی یا بزرگسالی: معمولاً اولین علامت آن شب کوری است که نشانه رتینیت پیگمنتوزا می باشد و با از دست دادن دید محیطی و در بعضی موارد دید مرکزی دنبال می شود. عدم تعادل یافته غالب بیماری است که ممکن است باعث بروز صدمات و هیپرپلازی دنبال ضربه ها شود. ضعف عضلانی پروگزیمال ناشی از صدمه عصبی، آسیب اعصاب حسی، عدم توانایی نگه داشتن سر، سندرم لای، تاخیر تکامل، تشنج و دمانس، دیستونی و کاهش شدید تونوس عضلانی، افزایش رفلکسهای تاندونی و بابنسکی مثبت، فلج عضلات چشمی، آپنه و در برخی از بیماران میگرن، افسردگی یا پرخوری عصبی رخ می دهد. معمولاً سابقه فامیلی بیماری مثبت است.

نقص بیوشیمی: جهش در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی.
توارث ژنتیکی: الگوی مادری داشته و ژن آن بر روی ژنوم میتوکندری قرار دارد.
میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی جهش در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندری.
- خون: اسید لاکتیک بالا.
- مایع مغزی نخاعی: اسید لاکتیک بالا.

درمان: حمایتی است و شامل تجویز ریبولوین ۱۰۰ میلی گرم روزانه، کوآنزیم کیو ۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه و اسید دی کلرو استیک است که ترکیب اخیر سطح لاکتات پلاسما و مایع مغزی نخاعی را پائین می آورد.
آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد (بعلت توزیع تصادفی اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک جهش یافته میتوکندری در سلولها).

۹-۱- سندرم کرنس-سای ره: (Kearns-Sayre Syn (KSS):

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.
دوران کودکی و نوجوانی: معمولاً در اواخر دوره کودکی یا نوجوانی با محدودیت حرکات خارج چشمی یا افتادگی پیشرونده پلک، دژنره شدن رنگدانه ای شبکیه و آتروفی عصب بینایی تظاهر می کند. صدمه بینایی ممکن است اولین شکایت بیمار باشد. سایر علائم شامل ضعف عضلانی یا عدم تحمل ورزش، کاهش احتمالی رفلکسهای تاندونی، اسکولیوز، عدم تعادل، دیسمتری، ترموربا فعالیت، کری حسی عصبی، دمانس، بلوک کامل قلب، شواهد بالینی آسیب عضله قلبی شامل افزایش

ضربان قلب تا نارسایی شدید، کوتاهی قد، دیابت قندی، کم کاری گنادها از جمله عدم شروع قاعدگی و تاخیر بلوغ و اسیدوز توبولی کلیوی است.

نقص بیوشیمی: وجود حذف در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی.

توارث ژنتیکی: اتوزوم غالب یا مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی جهش در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندری در عضله.
- خون: اسید لاکتیک بالا.
- مایع مغزی نخاعی: پروتئین بالا.

درمان: شامل تجویز ویتامینهای گروه ب کمپلکس روزانه، کوآنزیم کیو ۱۰-۶۰ میلی گرم روزانه، اسید فولیک و کارنیتین و در موارد بلوک دهلیزی بطنی قلب، استفاده از پیس میکر قلبی می باشد. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

Pearson Syndrome:

۱-۱۰- سندرم پیرسون:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: رنگ پریدگی، کم خونی ماکروسیتی، هموگلوبین اف^۱ بالا و رتیکولوسیت پائین، احتمالاً کاهش تعداد نوتروفیلها و پلاکتها و گاهی کاهش در همه رده های سلولهای خونی.

دوره شیرخوارگی: کم خونی که در عرض چند ماه بهبود می یابد، اختلال عملکرد لوزالمعده بصورت سوءجذب و مدفوع چرب، اختلال رشد، سندرم فانکونی کلیوی،

^۱ HbF

بیماری کبدی با ترانس آمینازهای بالا و افزایش بیلی روبین، آب مروارید، حملات اسیدوز متابولیک ناشی از اسیدمی لاکتیک.

نقص بیوشیمی: وجود حذف در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی.

توارث ژنتیکی: احتمالا مادری.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی حذف در اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندری.
- در مغز استخوان: در اوج کم خونی، افزایش سلولها و واکوئل دار شدن شدید پیش سازهای گلبولهای قرمز و سفید همراه با هموسیدرین زیاد و سیدروبلاستهای حلقوی دیده می شود.

درمان: تزریق مکرر خون و پلاکت.

پیش آگهی: در بیماری که از نوع نوزادی زنده می مانند، کم خونی خودبخود تا

انتهای سال اول زندگی ناپدید می گردد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۱۱-۱- سندرومهای کاهش اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی یا نقص پلیمراز

اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی:

The mitochondrial DNA depletion syndromes/ Deficiency of Mitochondrial DNA polymerase:

علائم بالینی:

سه نوع کبدی (انواع نوزادی، شیرخوارگی و نوپایی) و دو نوع غیر کبدی با آسیب عضلانی (انواع شیر خوارگی و نوپایی) تا کنون شناخته شده است. انواع کبدی با حملات نارسایی حاد کبد، کاهش گلوکز خون به هنگام ناشتایی و کاهش اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی مشخص می شوند. انواع غیرکبدی با آسیب

عضلانی غیر حمله‌ای، فیبرهای قرمز راه راه، افزایش کراتین کیناز سرم و کاهش اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی مشخص می‌شوند.

نوع کبدی مغزی با بروز در دوره نوزادی: نوزاد برای سن داخل رحمی اش کم وزن می‌باشد و در روز اول تولد دچار کاهش شدید گلوکز، بزرگی کبد و علائم اختلال شدید عملکرد کبد بصورت طولانی شدن زمان پروترومبین است. برخی بیماران اسیدمی لاکتیک، اسیدوز متابولیک، افزایش بیلی روبین، اختلالات انعقادی و افزایش آلفا فتو پروتئین نشان می‌دهند. اشکالات عصبی شامل کاهش تونوس عضلانی، نارسایی تکاملی و نیستاگموس افقی می‌باشد.

نقص بیوشیمی: کاهش در مقدار اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی در کبد هست، اما مقدار آن در سایر بافتها طبیعی است.

نوع کبدی مغزی با بروز در دوره شیرخوارگی: رشد داخل رحمی طبیعی است. پس از چند هفته اول زندگی شیرخوار دچار استفراغ یا اشکال در تغذیه، کاهش تونوس عضلانی و کاهش گلوکز در حالت ناشتایی، اختلال عملکرد کبد با ترانس آمینازها و بیلی روبین غیر طبیعی و افزایش گاما گلوتامیل ترانسفراز می‌شود.

نقص بیوشیمی: کاهش در مقدار اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی در کبد و عضله اسکلتی وجود دارد.

نوع کبدی مغزی با بروز در دوره نوپایی^۱ (سندرم آلپرس^۲): رشد داخل رحمی و سال اول زندگی طبیعی است. در سال دوم زندگی عدم تعادل حاد تنه‌ای، استفراغ، نارسایی حاد کبد، کاهش گلوکز خون، تشنج، افزایش تونوس عضلانی و آسیب مغزی مشابه سندرم رای بدنبال بیماری تب دار بروز می‌کند. تاخیر تکلم، اختلال رشد، حرکات نیستاگموئید چشمها، عدم تعادل تنه‌ای، تشنج و حملات مشابه سکتة مغزی هم روی می‌دهند.

نقص بیوشیمی: عدم وجود پلیمراز اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی.

^۱ Toddler

^۲ Alpers syndrome

نوع غیر کبدی با بروز در دوره شیرخوارگی: رشد داخل رحمی و دوره نوزادی طبیعی است. سپس تغذیه کم، کاهش تونوس عضلانی، اختلال رشد، اشکال در دفع ترشحات دهانی حلقی، استفراغ، از دست دادن آب و الکترولیتها یا تنگی نفس و تکامل حرکتی نامناسب رخ می دهد. ممکن است نوع نوزادی آن کشنده بوده و در آن نوزاد در بدو تولد دچار سیانوز، گریه ضعیف، کاهش تونوس عضلانی با کاهش حرکات خودبخودی، اسیدوز متابولیک، اسیدمی لاکتیک، آلانین بالا و مرگ در عرض روزهای اول پس از تولد شود.

نقص بیوشیمی: کاهش در مقدار اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی در عضله.

نوع غیر کبدی با بروز در دوره نوپایی: در سال اول زندگی طبیعی هستند. در سال دوم زندگی کودک نوپا دچار از دست رفتن تکامل حرکتی، گودی زیاد کمر و راه رفتن اردکی، افزایش کراتین کیناز، توقف راه رفتن و عدم توانایی نشستن بدون کمک، نارسایی تنفسی در اثر دژنره شدن سلولهای عصبی و مرگ می شود.
نقص: کاهش در مقدار اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندریایی در عضله.

در جدول زیر به سایر سندرومهای مهم میتوکندریایی بر اساس یافته های بالینی، سن بروز و نقص ژنتیکی اشاره شده است.

جدول شماره ۲۵. سایر سندرومهای مهم میتوکندریایی بر اساس یافته های

بالینی، سن بروز و نقص ژنتیکی

نام سندرم	یافته های بالینی	سن بروز	نقص ژنتیکی
Barth	آسیب عضله قلب و اسکلتی و کاهش نوتروفیلها	نوزادی (پسر)	وابسته به X
Sengers	آسیب عضله قلب و اسکلتی و آب مروارید مادرزادی	نوزادی	ناشناخته
Wolfram	دیابت قندی، دیابت بی مزه، کری و آتروفی عصب بینایی	۱-۲ سالگی	اتوزوم مغلوب

کاهش و حذفهای متعدد اسید دزاکسی ریبونوکلئیک میتوکندری	۵-۱۵ سالگی	آسیب عضلانی عصبی گوارشی و حملات انسداد کاذب روده و آسیب مغزی، عصبی و عضلانی	MNGIE
جهش اسید دزاکسی ریبونوکلئیک میتوکندری	۱۲-۳۰ سالگی	نورورتینوپاتی عصب بینایی Leber، از دست رفتن بینایی، شایع در مردان	LHON
حذف در اسید دزاکسی ریبونوکلئیک میتوکندری	۱۵-۴۰ سالگی	فلج عضلات خارج چشمی پیشرونده و مزمن	CPEO

توارث ژنتیکی: در همه انواع فوق اتوزوم مغلوب است.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

• بررسی اسید دزاکسی ریبو نوکلئیک میتوکندری.

درمان:

• در اشکال کبدی: شامل اجتناب از ناشتایی، تجویز نشاسته ذرت پخته نشده یک گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار سه بار روزانه یا حداقل در زمان خواب، کارنیتین ۱۰۰-۶۰ میلی گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، کوآنزیم کیو ۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه، ریوفلاوین ۱۰۰-۵۰ میلی گرم دو بار روزانه و نیاسین ۲۵-۱۰ میلی گرم دو بار روزانه و رژیم غذایی کم چربی (حداکثر ۳۰٪ کالری مصرفی روزانه بصورت چربی باشد) و مولتی ویتامین است. در این انواع، جهت درمان تشنج نباید از والپروات استفاده شود. اسیدمی لاکتیک ممکن است به درمان با اسید دی کلرو استیک ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه پاسخ دهد.

• در انواع غیر کبدی: شامل استفاده از کارنیتین و کوفاکتور، تغذیه مناسب و درمان اسیدوز متابولیک حاد با مایعات و بی کربنات است. در موارد اسیدمی لاکتیک حاد، مصرف اسید دی کلرو استیک مفید می باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

بخش ۲- نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب و کتوزنز:

Disorders of Fatty acid oxidation and ketogenesis:

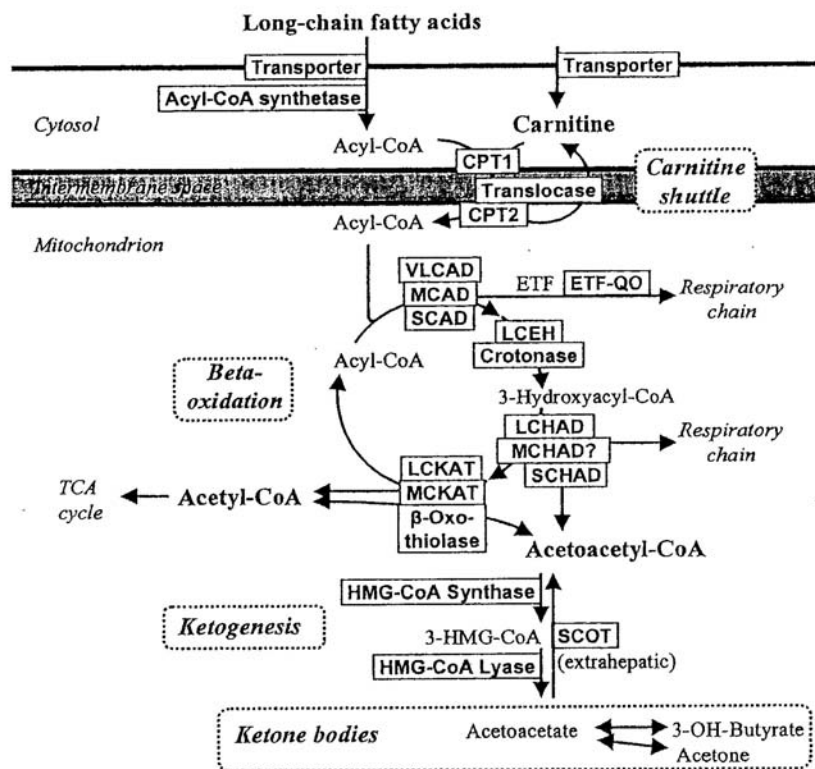
بیوشیمی: اکسیداسیون اسیدهای چرب و متابولیسم اجسام کتون: اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری یکی از منابع عمده انرژی سلولی است که تا ۸۰٪ نیاز کل بدن در طی ناشتایی را برآورده میکند. با وجودیکه مغز قادر به اکسیده کردن کامل اسیدهای چرب نیست، اما می تواند اجسام کتونی ساخته شده توسط کبد را تجزیه نماید. در طی ناشتایی یا ورزش طولانی، اسیدهای چرب با زنجیره بلند (۲۰-۱۶ کربن) که به عنوان تری گلیسرید در بافت چربی ذخیره شده اند، بوسیله لیپازها آزاد شده و تبدیل به استرهای فعال آسیل کوآ می شوند. غشاء داخلی میتوکندری نسبت به اسیدهای چرب با زنجیره بلند نفوذپذیر نبوده و این دسته از اسیدهای چرب از طریق شاتل کارنیتین^۱ بداخل میتوکندری انتقال می یابند. کارنیتین توسط کارنیتین ترانسپورتر^۲ (بجز در سلولهای کبد) بداخل سلول انتقال یافته و در کلیه ها بازجذب می گردد. چندین آنزیم ویژه طی چرخه های بتا اکسیداسیون متوالی، در هر بار دو اتم کربن بصورت یک استیل کوآ از آسیل کوآ کم می کنند. ترکیبات با زنجیره بلند در غشاء داخلی میتوکندری و ترکیبات با زنجیره متوسط و یا کوتاه در ماده زمینه ای میتوکندری تجزیه می شوند. استیل کوآ یا وارد چرخه اسید تری کربوکسیلیک شده و یا تبدیل به اجسام کتونی می شود. پروتوئهای تولید شده هم بوسیله دهیدروژنازها به زنجیره تنفسی انتقال می یابند. شکسته

^۱ Carnitine Shuttle

^۲ Carnitine transporter

شدن خارج کبدی کتونها نیاز به آنزیم سوکسینیل کوآ-۳ اوکسو اسید کوآ ترانسفراز دارد. (شکل شماره ۱۳)

شکل شماره ۱۳: اکسیداسیون اسیدهای چرب و متابولیسم اجسام کتون



۱) CPT: کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز یک. CPT۲: کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز
 ۲) SCAD: آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه. MCAD: آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط. VLCAD: آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره خیلی بلند. ETF: فلاوپروتئین انتقال دهنده الکترون. ETF-QO: اکسیدوردوکتاز فلاوپروتئین انتقال دهنده الکترون-کوآنزیم کیو. LCEH: هیدراتاز زنجیره بلند. SCHAD: هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط. LCHAD: هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه. MCHAD: هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط. LCHAD: هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره

بلند. MCKAT: کتواسید ترانسفراز با زنجیره متوسط. LCKAT: کتواسید ترانسفراز با زنجیره بلند. SCOT: سوکسینیل کوآ-۳ اوکسواسید کوآ ترانسفراز. TCA: اسید تری کربوکسیلیک.

علائم بالینی: این نقائص با تظاهرات بالینی متعددی دارند. تولید ناکافی اجسام کتونی همراه با مهار گلوکونئوژنز باعث کمی استیل کوآ در جریان شرایط کاتابولیک (از قبیل ناشتایی طولانی مدت، جراحی، عفونت و غیره) ممکن است باعث بروز اغماء هیپوکتوتیک شود که می تواند با علائم نارسایی کبدی و افزایش آمونیاک خون همراه باشد. اولین تظاهر این بیماریها اغلب در اواخر دوره شیرخوارگی است. تجمع آسیل کارنیتینهای سمی با زنجیره بلند بویژه در نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره بلند ممکن است باعث اسیدوز لاکتیک شدید در دوره نوزادی، آسیب عضله قلبی و صدمه کبد مشابه آنچه در نقائص زنجیره تنفسی رخ می دهد شود. انواع خفیف تر نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره بلند و یا شاتل کارنیتین می توانند بر عضله اسکلتی اثر کرده و در نوجوانی یا اوایل بزرگسالی بصورت ضعف مزمن و درد یا رابدومیولیز راجعه تظاهر کرده یا باعث آسیب های حاد یا مزمن عضله قلبی شوند. دفع کلیوی مقادیر زیاد آسیل کارنیتین نیز می تواند منجر به کاهش ثانویه کارنیتین گردد. تمامی نقائص این گروه بصورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسند، با این وجود گاهی افراد هتروزیگوت هم دچار علائم می شوند. اگر چه این نقائص ممکن است با سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار تظاهر کنند، اما در اغلب موارد تظاهر اولیه آنها بصورت حمله کاهش گلوکز خون با کتون پائین مشابه سندرم رای است و غالباً در این دسته از بیماریها علاوه بر ترانس آمینازها، مقادیر کراتین کیناز و اسید اوریک خون هم بالاست.

نکته: در شیرخوار یا کودک مبتلا به کاهش گلوکز خون، بالا بودن اسید اوریک و کراتین کیناز^۱ (که هیچیک بطور جاری در بررسی بالینی در بخشهای کودکان لحاظ نشده اند) نشانه هشدار دهنده ای برای حضور نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب می باشد. در اغلب موارد اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب بطور اولیه از نظر

^۱ CK (Creatine Kinase)

شیمیایی با دفع اسیدهای دی کربوکسیلیک در ادرار مطرح می‌گردند. دی کربوکسیلیک اسیدوری ممکن است در شیرخوارانی که فورمولای حاوی تری گلیسریدهای با زنجیره متوسط دریافت می‌کنند، ناشی از این استفاده از این رژیم غذایی باشد. پاسخ طبیعی به ناشتایی و اکسیداسیون چربی با شکسته شدن چربیها شروع می‌شود که منجر به آزاد شدن اسیدهای چرب آزاد می‌گردد. معمولاً در مبتلایان به نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب، در زمان بیماری و استرس متابولیک غلظت اسیدهای چرب آزاد از ۳ هیدروکسی بوتیرات خون بالاتر است، پس در این موارد، ارزیابی غلظت اسیدهای چرب و ۳ هیدروکسی بوتیرات خون جهت تشخیص کتوز پائین لازم است.

تشخیص: بنابر این اندازه‌گیری همزمان غلظتهای سرمی اسیدهای چرب آزاد و کتونهای نظیر ۳ هیدروکسی بوتیرات جهت تشخیص سریع نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب به هنگام کاهش حاد گلوکز خون اساسی می‌باشد. در نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب، معمولاً بررسی آسیل کارنیتین آزمون تشخیصی است. نتایج طبیعی این آزمون علیرغم وجود کاهش گلوکز خون با کتون پائین ممکن است تشخیص نقص هیدروکسی متیل گلووتاریل کوآ سنتاز را مطرح کند. در جهت کمک به تشخیص، بررسی اسیدهای آلی و کارنیتین سرم هم ممکن است مفید باشد. بررسیهای آنزیمی در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها و بررسیهای مولکولی نیز تشخیص را تأیید کرده و امکان بررسی نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب در خانواده بیمار را فراهم می‌سازد. کاربرد آزمون‌های چالش نظیر آزمون ناشتایی و یا تجویز چربی در موارد استثنایی و انتخابی لازم بوده و فقط در مراکز متابولیک تخصصی بایستی انجام گردند (بعلت خطر مسمومیت حاد قلبی و سایر عوارض). آزمونهای لازم بقرار زیر می‌باشند:

- در وضعیت حاد: بررسیهایی که در طی کاهش علامت دار گلوکز خون لازم هستند.
- نتایج آزمایشات بیوشیمیایی بالینی: گلوکز پائین، آنزیمهای کبدی، آمونیاک، لاکتات، کراتین کیناز و میوگلوبین طبیعی یا بالا.
- اسیدهای چرب آزاد و کتونهای پلاسما یا سرم.

- وضعیت کارنیتین سرم: شامل کاهش کارنیتین کل (که در طی حمله حاد ممکن است بالا باشد) و افزایش نسبت آسیل کارنیتین به کارنیتین کل می باشد. در نقص کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز، کارنیتین کل و آزاد بالا و آسیل کارنیتین پائین می باشد.
- آزمون آسیل کارنیتین ها در کارت کاغذ صافی: امکان بررسی متابولیت‌های ویژه و یا تشخیص سریع را فراهم می کند، اما نتایج آن در نقص انتقال دهنده کارنیتین ممکن است مرزی باشد.
- اسیدهای آلی ادرار: اسیدهای دی کاربوکسیلیک ویژه از امگا اکسیداسیون اسیدهای چرب در میکروزومها ایجاد می شوند، در برخی از نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب، آسیل گلیسین های خاص تشکیل می شود و نوار کتواستیکس ادرار برای کشف کتونها همیشه منفی نیست.
- بررسیهای آنزیمی: در فیبروبلاستها و لنفوسیتها.
- بررسیهای مولکولی: ممکن است در چندین نقص بخصوص نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط و بلند مفید باشد (جهشهای شایع).
- بافت شناسی: اغلب دژترسانس چربی یا آسیب عضله با رسوب چربی را نشان می دهد.

درمان:

- اجتناب از ناشتایی بیش از ۸-۱۲ ساعت (گاهی ناشتایی به مدت ۸-۱۲ ساعت هم ممکن است طولانی باشد)، مصرف مکرر مواد غذایی ترجیحا کم چربی و غنی از کربوهیدرات، مداخله زودرس در موارد اسهال وغیره.
- در موارد حاد: تجویز محلول گلوکز داخل وریدی به میزان بالا (۱۰-۷ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار در دقیقه)، افزودن انسولین در صورت نیاز و ادامه سطح گلوکز خون در حد ۵.۵ میلی مول در لیتر (۱۰۰ میلی گرم در صد)، چون تجویز زیاد گلوکز ممکن است احتمال اسیدوز لاکتیک را افزایش دهد.
- تجویز کارنیتین در موارد کمبود آن به میزان ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار. اما این ماده در نقائص اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره بلند یا

چرخه کارنیتین نباید تجویز شود، زیرا آسیل کارنیتین‌های با زنجیره بلند برای قلب سمی هستند.

- عدم تجویز چربی‌های داخل وریدی: در نقائص تایید شده اکسیداسیون اسید چرب با زنجیره بلند، تری گلیسیریدهایی با زنجیره متوسط تجویز کنید.
- در موارد حاد در نقائص تایید شده اکسیداسیون اسید چرب با زنجیره بلند و یا چرخه کارنیتین، درمان شامل دیالیز، تعویض خون و در موارد مزمن، درمان شامل مصرف تری گلیسیریدهای با زنجیره متوسط و درمان تجربی تجویز انواع دی و ال ۳ هیدروکسی بوتیرات است.
- در نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه و یا نقص فلاوپروتئین‌های انتقال الکترون، روزانه ۱۵۰ میلی گرم ریپوفلاوین به بیمار بدهید.

۱-۲- نقص انتقال دهنده کارنیتین (نقص اولیه کارنیتین، نقص در جذب کارنیتین):

Disorder of Carnitine Transporter:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی و شیرخوارگی: کاهش گلوکز خون با کتوز پائین بدنال ناشتایی طولانی در طول شب رخ می دهد. معمولا حملات قبل از ۲ سالگی و بدنال ناشتایی روی می دهند. شیرخوار شل، بدون پاسخ به تحریکات و در حالت اغماء است. ممکن است اسیدوز وجود داشته باشد. حملات حاد ممکن است طولانی و غیر منتظره بوده و بالقوه کشنده می باشند. معمولا بزرگی خفیف کبد وجود دارد و همراه با افزایش آمونیاک خون، زمان پروترومبیین طولانی و افزایش ترانس آمینازهای کبدی تصویر بالینی مشابه سندرم رای را نشان می دهد. علاوه بر این کاهش تونوس عضلانی و ضعف عضلانی نیز مشاهده می شود. آسیب عضله قلبی بصورت سوفل قلبی، بزرگی یا نارسایی قلبی سریعاً پیشرونده معمولا در سن ۳ سالگی بروز می کند.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم کارنیتین ترانسپورتر.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: ناشناخته.

روش تشخیص:

- خون: افزایش اسید اوریک و کراتین کیناز، کارنیتین آزاد پائین و کارنیتین کل بسیار پائین.
- ادرار: کارنیتین آزاد طبیعی یا بالا و عدم کتونوری.
- آسیل کارنیتین: کارنیتین آزاد و استرهای کارنیتین پائین.
- اسیدهای آلی ادرار: عدم دی کربوکسیلیک اسیدوری.
- در حمله حاد بیماری: ممکن است با کاهش گلوکز خون، کتونوری وجود داشته باشد.

درمان: شامل تجویز ۱۲۰-۵۰ میلی گرم کارنیتین به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار است که برای تعیین دوز سطوح سرمی آن بایستی بررسی شود.
 آزمون تشخیص قبل از تولد: نشان دادن جذب ناقص کارنیتین توسط آمینوسیت‌های جنین مبتلا.

۲-۲- نقص کارنیتین ترانس لوکاز (کمبود کارنیتین - آسیل کارنیتین ترانس لوکاز): Disorder of Carnitine translocase:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: با کاهش گلوکز خون و کتوز پائین بدنبال ناشتایی طولانی که معمولاً در اثر عفونت رخ می دهد تظاهر می کند. نوزاد رنگ پریده، بدون پاسخ و دچار کاهش درجه حرارت یا تشنج، آپنه و کاهش ضربان قلب و فشارخون، حملات مکرر استفراغ، خواب آلودگی و اغماء می شود. بروز ریتم نامنظم قلبی شایع است که به علت آسیب عضله قلبی بوده و به شکل انقباضات زودرس بطنی، تاکی کاردی بطنی و یا کاهش فشارخون و ضربان قلب بعلت بلوک گره دهلیزی بطنی بروز می کند.

بیماری عضله اسکلتی بصورت ضعف و کاهش تونوس عضلانی است که به شکل کنترل کم سر و سپس ناتوانی در راه رفتن برای بیش از ۵ متر بروز می کند، اما در طی اغمای قبل از مرگ، شیرخوار ممکن است دچار افزایش تونوس عضلانی شود. بزرگی کبد که ممکن است منجر به نارسایی کبد شود و بزرگی کلیه هم دیده می شود، اما رشد و تکامل مغزی طبیعی است. سابقه مرگ در سایر بچه های خانواده از توقف قلبی تنفسی در دوره نوزادی یا بعلت سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار ممکن است وجود داشته باشد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم کارنیتین-آسیل کارنیتین ترانس لوکاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

• خون: افزایش آمونیاک و کاهش گلوکز، افزایش اسید اوریک، کراتین کیناز و ترانس آمینازها.

• خون: کارنیتین آزاد پائین، کارنیتین استریفیه شده بالا.

• ادرار: کارنیتین استریفیه بالا و اسید اوروتیک طبیعی، عدم کتونوری.

• آسیل کارنیتین: انواع ۱۶ کربنه، ۱۸ کربنه و ۱۸ کربنه بالا.

• اسیدهای آلی ادرار: دی کربوکسیلیک اسیدوری خفیف یا طبیعی.

درمان: مصرف کارنیتین و محدودیت مصرف چربیهای با زنجیره بلند، اجتناب از ناشتایی و استفاده از محلول گلوکز داخل وریدی در زمان بی اشتها یا استفراغ، مصرف نشاسته ذرت جهت پیشگیری از کاهش گلوکز خون و درمان افزایش حاد آمونیاک با بنزوات سدیم، فنیل استات یا فنیل بوتیرات.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتها و نمونه پرزهای کوریونی.

۲-۳- نقص کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز یک:

Disorder of Carnitine Palmitoyl transferase I:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: معمولاً طبیعی.

دوره شیرخوارگی: معمولاً در ۶ ماهه دوم زندگی با کاهش حاد گلوکز خون و کتوز پائین در طی ناشتایی ناشی از اسهال یا عفونت ویروسی تظاهر می‌کند. ممکن است در دوره نوزادی هم بروز کند. سابقه مرگ در سایر بچه‌های خانواده ممکن است مثبت باشد. بزرگی کبد، عدم آسیب عضله قلبی یا اسکلتی، اسیدوز توبولی کلیوی، صدمه عصبی ناشی از حملات شدید کاهش گلوکز، تشنج و اغماء در اثر کاهش گلوکز خون و مرگ بدنبال آنها ممکن است رخ دهد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز یک.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- خون: کراتین کیناز و ترانس آمینازها بالا، در طی حمله حاد کاهش گلوکز.
- خون: کارنیتین آزاد و کل طبیعی یا بالا.
- آسیل کارنیتین: انواع ۱۶ کربنه، ۱۸ کربنه و ۱۸:۱ کربنه پائین.
- اسیدهای آلی ادرار: عدم وجود دی کربوکسیلیک اسیدوری.
- سندرم هماتوفاگوسیتیک.

درمان: کاهش مصرف چربیهای با زنجیره بلند و جایگزین کردن آنها با تری گلیسیریدهای با زنجیره متوسط، اجتناب از ناشتایی و استفاده از محلول گلوکز داخل وریدی در زمان بی‌اشتهایی یا استفراغ.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

نکته یک: سندرم هماتوفاگوسیتیک در پروپیونیک اسیدوری و عدم تحمل پروتئین همراه با لیزینوری هم دیده می‌شود.
نکته دو: مادران در زمان بارداری این کودکان دچار همولیز، افزایش آنزیمهای کبدی و کاهش پلاکتها^۱ میشوند.

۴-۲- نقص کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز دو:

Disorder of Carnitine Palmitoyl transferase II:

علائم بالینی:

زمان تولد: معمولاً طبیعی.
دوره نوزادی: کاهش گلوکز خون و کتون پائین، بزرگی کبد، آسیب عضله قلبی، خواب آلودگی، اغماء، کیستهای کلیه و مرگ ناگهانی.
دوره شیرخوارگی: به علائم فوق کاهش تونوس عضلانی هم افزوده می‌گردد.
دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: عدم تحمل ورزش، درد عضلانی حمله‌ای بهمراه رابدومیولیزو میوگلوبینوری، کاهش تونوس عضلانی و پانکراتیت.
نقص آنزیمی: نقص در آنزیم کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز دو.
توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- خون: کراتین کیناز و ترانس آمینازها بالا، گلوکز و کتون پائین.
- خون: کارنیتین آزاد پائین.
- آسیل کارنیتین: انواع ۱۸-۱۶ کربنه بالا.
- اسیدهای آلی ادرار: عدم دی کربوکسیلیک اسیدوری.
- ادرار: میوگلوبین مثبت.

^۱ HELLP syndrome

درمان: تجویز کارنیتین، اجتناب از ناشتایی و استفاده از محلول گلوکز داخل وریدی در زمان بی اشتها یا استفراغ و یا کاهش گلوکز خون. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۵-۲- نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط:

Disorder of Medium chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD):

شایعترین نقص در اکسیداسیون اسیدهای چرب می باشد.

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی، شیرخوارگی یا کودکی: (معمولاً بین ۶ ماهگی تا ۲ سالگی) بدنبال ۸-۱۲ ساعت یا بیشتر ناشتایی ناشی از عفونت، جراحی و غیره، کاهش گلوکز خون و کتون پائین با استفراغ، خواب آلودگی و تشنج در بیمار شروع شده و سریعاً به سمت اغما می رود. بزرگی کبد، افزایش آمونیاک خون، تورم مغزی در فاز حاد (شبیه سندرم رای)، آسیب عضله قلبی یا اسکلتی بصورت ضعف، کاهش تونوس عضلانی، نارسایی احتقانی قلب یا ریتم نامنظم، تاخیر تکامل، ناتوانی کلی در تکامل، مشکلات رفتاری، کمبود توجه و سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار هم مشاهده می شود. ممکن است توقف قلبی یا تنفسی رخ دهد. بیمار در فاصله حملات خوب بنظر می رسد، اما برخی از بیماران کاهش تونوس عضلانی قابل توجه با امتناع از ورزش یا قدرت کم عضلانی دارند. سابقه مرگ در سایر فرزندان ممکن است مثبت باشد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۱۰-۶ هزار تولد زنده.

روش تشخیص:

- خون: کارنیتین آزاد پائین.
- آسیل کارنیتین: انواع ۸ و ۶ کربنه بالا.
- اسیدهای آلی ادرار: اسیدهای دی کربوکسیلیک ۱۰-۶ کربنه، سوپرل گلیسین و هگزانوئیل گلیسین بالا.
- در فاز حاد بیماری: اسیدهای آدیپیک، سوپرک یا سباسیک بالا.

درمان: شامل اجتناب از ناشتایی و استفاده از محلول گلوکز داخل وریدی در زمان بی‌اشتهایی یا استفراغ و تجویز شبانه نشاسته ذرت ۱-۰.۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار می‌باشد. مصرف کارنیتین مورد بحث است (۱۰۰-۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه) و درمان با ریوفلاوین ۱۵۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه که فعالیت آنزیم را در لنفوسیتها افزایش می‌دهد نیز توصیه می‌شود.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتها.

۶-۲- نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره خیلی بلند:

Disorder of Very long chain acyl CoA dehydrogenase(VLCAD):

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: اسیدوز متابولیک، کاهش گلوکز خون، اسهال، استفراغ، خواب آلودگی، تشنج، افزایش تعداد تنفس، ریتم نامنظم قلبی، افیوژن پریکارد و شواهدی از کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، کاهش تونوس عضلانی و مرگ ناگهانی.

دوره شیرخوارگی: مرگ ناگهانی و سایر علائم دوره نوزادی، سابقه مرگ در سایر فرزندان.

دوره کودکی، نوجوانی یا بزرگسالی: درد عضلانی حمله‌ای به‌مراه رابدومیولیز و میوگلوبینوری مثلاً بدنبال ورزش.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره خیلی بلند.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نسبتا شایع.

روش تشخیص:

- خون: کارنیتین آزاد طبیعی یا پائین، کتون پائین.
- آسیل کارنیتین: انواع ۱:۱۴ کربنه بالا.
- اسیدهای آلی ادرار: در طی حملات دی کربوکسیلیک اسیدوری بالا(از انواع ۱۶-۶ کربنه).
- خون در فاز حاد بیماری: کراتین کیناز، اسید اوریک، آمونیاک و ترانس آمینازها بالا، گلوکز پائین.

درمان: اجتناب از ناشتایی و استفاده از محلول گلوکز داخل وریدی در زمان بی اشتها یا استفراغ یا کاهش گلوکز خون، تجویز شبنامه نشاسته ذرت ۲ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، مصرف روزانه کارنیتین ۱۰۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و مصرف تری گلیسریدهای با زنجیره متوسط و رژیم غذایی کم چربی (۱۰-۵٪ کالری دریافتی بصورت تری گلیسریدهای با زنجیره بلند باشد).
آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی دهیدروژناسیون پالمیتوئیل کوآ در آمینوسیتها.

۷-۲-۳ نقص L۳ هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره بلند یا نقص پروتئین سه منظوره در میتوکندری:

Disorder of ۳L long chain hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD) /Disorder of Mitochondrial trifunctional protein:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: کاهش گلوکز خون و کتون پائین، استفراغ، تشنج، آسیب عضله قلبی، کاهش تونوس عضلانی، زردی کلستاتیک گذرای نوزادی و مرگ ناگهانی.

دوران شیرخوارگی و کودکی: بیماری معمولاً در اواخر شیرخوارگی با کاهش حاد گلوکز خون و کتون پائین بدنبال ناشتایی طولانی مدت ناشی از عفونت رخ می‌دهد و با استفراغ شروع می‌شود. در یکسری از بیماران میانگین سنی بروز ۸-۵ ماهگی بوده است. تظاهر بیماری ممکن است بصورت مرگ ناگهانی باشد. بسیاری از مبتلایان به عنوان سندرم رای تشخیص داده می‌شوند. تشنج، کاهش تونوس عضلانی، اشکال در تغذیه، اختلال رشد و سایر علائم دوره نوزادی نیز رخ می‌دهد. بزرگی کبد، زردی و افزایش ترانس آمینازهای کبدی، آسیب عضله قلبی سریعاً کشنده در دوره شیرخوارگی، حملات قلبی حاد و خطرناک و بدنبال آن ضعف همه اندامها، ریتم نامنظم قلبی، بزرگی بطن چپ و افیوژن پرده جنب هم مشاهده می‌گردد.

دوره کودکی، نوجوانی یا بزرگسالی: آسیب شبکیه با ظهور رنگدانه در آن و از دست دادن پیشرونده بینایی و آسیب اعصاب محیطی که از دوران شیرخوارگی و کودکی شروع شده، اما در این دوران از مشکلات عمده بالینی است، پا درد و دردهای عضلانی بدنبال ورزش کردن، رابدومیولیز و میوگلوبینوری، ضعف، کاهش حرکات و وضعیت پای قورباغه ای^۱، راه رفتن روی انگشتان^۲ پا یا وضعیت پا اسبی^۳، عدم رفلکسهای تاندونی و بابنسکی مثبت هم رخ می‌دهد. هوش معمولاً طبیعی است.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم آل ۳ هیدروکسی آسپیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره بلند.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

^۱ Frog- leg position
^۲ Toe walking
^۳ Equinus deformity

روش تشخیص:

- در فاز حاد بیماری: اسیدمی لاکتیک.
- خون: کارنیتین آزاد پائین، اسید چرب آزاد بالا.
- آسیل کارنیتین: مشتقات ۳ هیدروکسی اسیدهای ۱۶، ۱۸ و ۱۸:۱ کربنه بالا.
- اسیدهای آلی ادرار: اسید ۳ هیدروکسی کربوکسیلیک بالا (۱۴-۶ کربنه).
- خون: کراتین کیناز، اسید اوریک، آمونیاک و ترانس آمینازها بالا، گلوکز پائین، احتمالاً اسیدمی لاکتیک دائمی.

درمان: شامل اجتناب از ناشتایی و تجویز شبانه نشاسته ذرت ۲ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، مصرف روزانه کارنیتین ۱۰۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و مصرف تری گلیسریدهای با زنجیره متوسط به میزان ۱.۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و رژیم غذایی با محدودیت مصرف چربی های با زنجیره بلند است. درمان با کراتین باعث کاهش درد عضله می شود. در برخی از بیماران با تجویز اسید دوکوزا هگزائنوئیک^۱ که از اسیدهای چرب اساسی است یا روغن کبد ماهی، آسیب اعصاب محیطی و شبکیه بهتر شده است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمینوسیتها.

نکته: مادران جنین مبتلا در دوره بارداری ممکن است دچار کبد چرب حاد حاملگی با علائم پراکلامپسی، پروتئینوری یا پرفشاری خون، همولیز، افزایش آنزیمهای کبدی و پلاکتهای پائین شوند.

۸-۲- نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه:

Disorder of short chain acyl CoA dehydrogenase (SCAD):

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

^۱ DHA

دوره نوزادی: اسیدوز متابولیک، کاهش گلوکز خون، اسیدمی لاکتیک، افزایش آمونیاک خون، تاخیر تکامل، اختلال رشد و کاهش تونوس عضلانی.

دوران شیرخوارگی و کودکی: کاهش تونوس عضلانی و گاهی افزایش آن، تاخیر تکامل، تاخیر تکلم، تشنج و نیستاگموس، مرگ ناگهانی و سایر علائم دوره نوزادی و سابقه مرگ در سایر فرزندان.

دوره نوجوانی یا بزرگسالی: کاهش تونوس عضلانی. در یک زن در سن ۴۶ سالگی با ضعف تظاهر کرده که با ورزش تشدید شده و شواهد بالینی آسیب عضلات پروگزیمال در الکترومیوگرافی مشاهده شده است.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- آسیل کارنیتین: انواع ۴ کرینه بالا.
- اسیدهای آلی ادرار: اسید اتیل مالونیک، اسید آدیپیک، متیل سوکسینات و بوتیریل گلیسین بالا.

درمان: شامل اجتناب از ناشتایی، مصرف روزانه کارنیتین ۱۰۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار و رژیم غذایی با محدودیت مصرف چربی است. علائم عضلانی با کورتیکواستروئید درمان شده، اما تاثیر آن معلوم نیست.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

نکته: مادران جنین مبتلا در دوره بارداری ممکن است دچار کبد چرب حاد حاملگی یا همولیز، افزایش آنزیمهای کبدی و پلاکتهای پائین شوند.

۹-۲- نقص ۳ هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه:

Disorder of ۳ short chain hydroxy acyl CoA dehydrogenase (SCHAD):

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی: اشکال در تغذیه، کاهش تونوس عضلانی، کاهش گلوکز خون و کتوژنز بدنبال ناشتایی، اختلال رشد و تشنج.

دوران شیرخوارگی، کودکی و نوجوانی: میوگلوبینوری، مرگ ناگهانی شیرخوار، استفراغ، خواب آلودگی، بزرگی کبد، تشنج و از دست دادن آب و الکترولیتها، گاهی کاهش گلوکز با افزایش انسولین خون.

نقص آنزیمی: ۳ نقص در آنزیم هیدروکسی آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره کوتاه.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- آسیل کارنیتین: انواع ۳ هیدروکسی ۴ کربنه بالا.
- پلاسما: کارنیتین آزاد طبیعی یا پائین، گلوکز پائین و کراتین کیناز بالا.
- ادرار: اسیدهای دی کربوکسیلیک مثبت، کتون بالا.

درمان: اجتناب از ناشتایی، مصرف روزانه کارنیتین ۱۰۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، تجویز نشاسته ذرت و رژیم غذایی با محدودیت مصرف چربی. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۱۰-۲- نقص آسیل کوآ دهیدروژناز متعدد یا گلوٹاریک اسیدوری نوع دو یا اتیل مالونیک آدیپیک اسیدوری:

Disorder of multiple acyl CoA dehydrogenase (MADD)/

Glutaric aciduria type II / Ethylmalonic adipic aciduria:

انتقال ناقص الکترون از دهیدروژنازهای وابسته به فلاوپروتئین آدنین دی نوکلئوتید^۱ به زنجیره تنفسی، در اثر نقائص ژنتیکی فلاوپروتئین انتقال الکترون^۲، کوآنزیم کیو یا اکسیدو ردوکتاز بوده و نه تنها بر اکسیداسیون اسیدهای چرب، بلکه بر دهیدروژنازهایی که در متابولیسم اسیدهای آمینه ای از قبیل والین، لوسین و ایزولوسین، تریپتوفان و لیزین شرکت می کنند نیز اثر می کند.

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی، احتمالاً نارس یا کوچک برای سن داخل رحمی.
دوره نوزادی: بیماری شدید و خطرناک بصورت اسیدوز متابولیک و کاهش شدید گلوکز خون بدون کتوز، افزایش تعداد تنفس یا تنگی نفس، توقف قلبی و مرگ، بوی خاص بدن (پای عرق کرده)، رنگ پریدگی، تشنج، افزایش آمونیاک خون، تغییر شکل ظاهری صورت شامل پیشانی بلند، پل بینی فرورفته، بینی کوتاه سربالا، شکل غیر طبیعی و پائین بودن گوشها، نقائص عضلانی دیواره شکم، هیپوسپادیاز و کورده در سیستم تناسلی، بزرگی دور سر در برخی بیماران، چینهای افقی کف دست، برآمدگی کف پا، بزرگی کبد و کلیه پلی کیستیک تظاهر می کند.
دوران شیرخوارگی و کودکی: شامل علائم دوره نوزادی و آسیب عضله قلبی، حملات مشابه سندرم رای، استفراغ حمله ای، اسیدوز و کاهش گلوکز و افزایش آمونیاک خون از هفته ۷ زندگی است.

^۱ FAD

^۲ ETF (Electron Transfer Flavoprotein)

دوران نوجوانی و بزرگسالی: کاهش گلوکز خون با کتون پائین، تهوع و استفراغ، اختلال عملکرد کبد با ترانس آمینازها و بیلی روبین بالا، بروز اغماء با آمونیاک طبیعی و ضعف عضلانی.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم آسپیل کوآ دهیدروژناز متعدد.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- آسپیل کارنیتین: انواع ۱۸-۴ کربنه بالا.
 - پلاسما: کارنیتین آزاد پائین.
 - اسیدهای آلی ادرار: اسیدهای لاکتیک، گلووتاریک، اتیل مالونیک و دی کربوکسیلیک مثل سوپریک، سباسیک و آدیپیک بالا.
- درمان: درمان کاهش گلوکز خون، اسیدوز و از دست دادن آب و الکترولیتها، اجتناب از ناشتایی، مصرف روزانه کارنیتین ۱۰۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، تجویز ریبولوین ۱۵۰ میلی گرم روزانه و رژیم غذایی با محدودیت مصرف چربی.

پیش آگهی: تظاهر آن در دوره نوزادی معمولا در عرض چند هفته منجر به مرگ می شود.

آزمون تشخیص قبل از تولد: مقادیر زیاد اسید گلووتاریک در مایع آمنیوتیک و نقص اکسیداسیون سوبسترا توسط آمنیوسیتها کشت شده.

۱۱-۲- نقص ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلووتاریل کوآ لیاز یا ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلووتاریک

اسیدوری:

Disorders of ۳ hydroxy ۳ methyl glutaryl CoA lyase/

۳ hydroxy ۳ methylglutaric aciduria(HMG):

این آنزیم جهت کتوژنز لازم بوده و آخرین مرحله اکسیداسیون لوسین است.

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوره نوزادی یا شیر خوارگی: بدنبال عفونتی که منجر به استفراغ یا عدم غذا خوردن شود خواب آلودگی، رنگ پریدگی، کاهش تونوس عضلانی و از دست دادن آب و الکترولیتها، سیانوز و آپنه رخ می دهد. استفراغ ممکن است اولین علامت و پایدار باشد. ممکن است پس از اولین تغذیه و یا حتی قبل از آن افزایش تعداد تنفس، تشنج، افزایش آمونیاک خون، کاهش درجه حرارت، اسیدوز متابولیک و کاهش گلوکز خون (مانند سندرم رای) بروز کند. بزرگی کبد، کوچکی دور سر، عقب ماندگی ذهنی و ضعف یکطرفه یا همه اندامها هم وجود دارد. اغلب بیماران تکامل طبیعی داشته و بدون یافته های تغییر شکل ظاهری می باشند.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلووتاریل کوآ لیاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- خون: گلوکز پائین، اسیدوز لاکتیک.
- اسیدهای آلی ادرار: اسید ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلووتاریک بالا.

درمان: شامل درمان کاهش گلوکز خون، تعویض خون یا دیالیز، تجویز بنزوات سدیم یا فنیل استات و آرژنین و درمان اسیدوز می باشد. درمان فاز مزمن، اجتناب از ناشتایی طولانی و کاهش گلوکز خون، مصرف کارنیتین روزانه و رژیم غذایی کم چربی و پرکربوهیدرات با محدودیت مصرف پروتئین بخصوص اسید آمینه لوسین و تغذیه مکرر است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتها و اندازه گیری هیدروکسی متیل گلووتارات در مایع آمنیوتیک.

نکته: در شیرخوارگی وجود کاهش پایدار گلوکز خون و اسیدوز متابولیک، آمونیاک و ترانس آمینازهای بالا نشانه نیاز به بررسی اسیدهای آلی ادرار است.

۱۲-۲- نقص ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلوئاریل کوآ سنتاز:

Disorder of ۳ hydroxy ۳ methylglutaryl CoA syntase:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیر خوارگی و کودکی: کاهش گلوکز خون با کتون پائین بدنبال ناشتایی نسبتاً کوتاه، استفراغ، اسهال، خواب آلودگی، تشنج و بزرگی کبد.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم ۳ هیدروکسی ۳ متیل گلوئاریل کوآ سنتاز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: کارنیتین آزاد طبیعی.
- آسیل کارنیتین: طبیعی.
- اسیدهای آلی ادرار: دی کربوکسیلیک اسیدوری بدون کتونوری.

درمان: اجتناب از ناشتایی، مصرف روزانه کارنیتین، نشاسته ذرت و رژیم غذایی کم چربی.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

بخش ۳- نقائص تجزیه کتونها: Disorders of Ketolysis:

جهت آگاهی از تشخیص‌های افتراقی کتوز به صفحه ۲۹ مراجعه کنید. نارسایی مصرف اجسام کتونی که در کبد ساخته شده اند، باعث بروز کتواسیدوز شدید و کاهش گلوکز خون به همراه کتون بالا می شود.

۳-۱- نقص ۳ اوکسو نیولاز (استواستیل لیاژ میتوکندریایی):

۳-Oxothiolase (mitochondrial acetoacetyl-CoA

lyase)deficiency:

در فصل ارگانیک اسیدوریهای مغزی به آن اشاره شد (صفحه ۱۶۱).

۳-۲- نقص سوکسینیل کوآ: ۳-اوکسو اسید کوآ ترانسفراز:

Succinyl CoA:۳-oxoacid CoA transferase (SCOT)

deficiency:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیر خواری: حملات راجعه کتواسیدوز شدید بدنبال ناشتایی، افزایش تعداد تنفس، کاهش تونوس عضلانی، خواب آلودگی یا اغماء، بزرگی احتمالی قلب و مرگ ناگهانی.

دوره کودکی: افزایش تعداد تنفس، خواب آلودگی، اغماء و تکامل مغزی طبیعی.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم اوکسو اسید کوآ ترانسفراز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

• سرم: افزایش کتون، گلوکز طبیعی.

- ادرار: افزایش کتون.
- آسید کارنیتین: طبیعی.
- اسیدهای آلی ادرار: افزایش کتون.

درمان: در صورت وجود اسیدوز شدید (PH کمتر از ۷.۲) استفاده از بی کربنات لازم است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

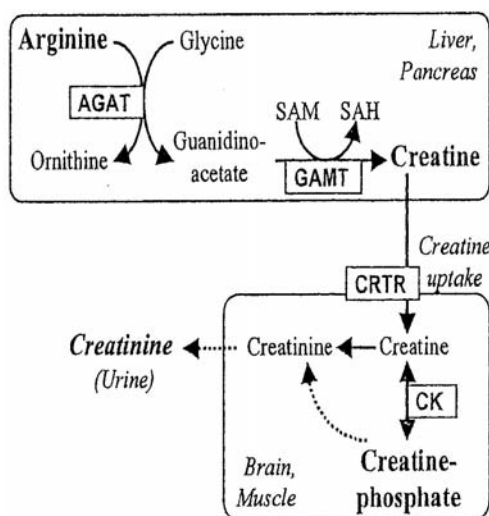
بخش ۴ – نقائص تولید کراتین:

Disorders of Creatine biosynthesis:

بیوشیمی: کراتین در فرآیندی دو مرحله ای که شامل آنزیمهای گوانیدینوآستات متیل ترانسفراز و آرژنین- گلیسین آمیدینو ترانسفراز می باشد ساخته می شود و سولفید آدنوزیل متیونین به عنوان دهنده گروه متیل برای آن عمل می کند(شکل شماره ۱۴). جذب کراتین بداخل مغز و عضله نیاز به وجود ناقل کراتین دارد. ۹۵٪ کراتین در عضله اسکلتی و بقیه آن در سیستم عصبی مرکزی، کبد و کلیه یافت می شود. ۵۰٪ آن در کبد، کلیه و لوزالمعده ساخته شده و بقیه آن از منابع رژیمی فراهم می شود. سیستم کراتین- کراتین فسفات به عنوان سیستم بافر ذخیره سیتوزولی انرژی شیمیایی در مغز و عضله عمل می کند. نقائص تولید یا انتقال کراتین باعث کمبود کراتین مغزی باعث عقب ماندگی روانی حرکتی، صدمه تکلم و اپی لپسی می شوند. غلظت کم کراتین مغز توسط روش اسپکتروسکوپی با رزونانس مغناطیسی هسته ای^۱ قابل شناسایی می باشد. نسبتهای غیر طبیعی کراتین به کراتینین و پیش ساز آن یعنی گوانیدینوآستات ممکن است در ادرار و سرم وجود داشته باشد.

^۱ NMR (Nuclear Magnetic Resonance) spectroscopy/ MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy)

شکل شماره ۱۴. تولید کراتین



AGAT: آرژنین-گلیسین آمیدینو ترانسفراز. SAM: اس آدنوزیل متیونین. SAH: اس آدنوزیل همو سیستئین. GAMT: گوانیدینو استات متیل ترانسفراز. CRTR: کراتین ترانسپورتر. CK: کراتین کیناز.

۱-۴- نقص گوانیدینو استات متیل ترانسفراز:

Disorder of Guanidinoacetate methyltransferase (GMAT):

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیر خواری و کودکی: تاخیر تکامل، عقب ماندگی ذهنی، رفتار اوتیسمی، تاخیر تکلم، کاهش شدید تونوس عضلانی، علائم پیرامیدال و اکستراپیرامیدال، بروز حملات افتادن مشابه تشنج، بروز دیستونی از ۶-۴ ماهگی، استفراغ مکرر و اشکال در دفع ترشحات.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم گوانیدینوآستات متیل ترانسفراز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: افزایش گوانیدینوآستات.
- ادرار: نسبت کراتین به کراتینین پائین، افزایش گوانیدینوآستات.
- مایع مغزی نخاعی: افزایش گوانیدینوآستات.
- اسپکتروسکوپی مغز با روش رزونانس مغناطیسی: کاهش شدید کراتین.

درمان: شامل کراتین خوراکی روزانه ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، کاهش رژیم اسید گوانیدینوآستیک با تجویز اورنیتین همراه با محدودیت مصرف آرژنین می باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۲-۴- نقص آرژنین- گلیسین آمیدینوترانسفراز:

Disorder of arginine-glycine amidinotransferase:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوران شیر خوارگی و کودکی: تاخیر تکامل، عقب ماندگی ذهنی، رفتار مشابه اوتیسم خفیف با گوشه گیری، تمرکز کم و حرکات کلیشه ای دست، تاخیر تکلم شدید یا عدم تکلم، کاهش خفیف تونوس عضلانی، تشنج و کوچکی دور سر.

نقص آنزیمی: نقص در آنزیم آرژنین- گلیسین آمیدینو ترانسفراز.

توارث ژنتیکی: احتمالا اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار بسیار نادر.

روش تشخیص:

- پلاسما: گوانیدینوآستات پائین، کراتین طبیعی.
- ادرار: کراتین بسیار پائین، گوانیدینوآستات پائین، نسبت کراتین به کراتینین طبیعی یا پائین.
- مایع مغزی نخاعی: گوانیدینوآستات پائین.
- اسپکتروسکوپی مغز با رزونانس مغناطیسی: کاهش شدید کراتین.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاست‌ها.

درمان: تجویز روزانه فورمولای حاوی اسیدهای آمینه اساسی بدون آرژنین ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار، کراتین منوهیدرات خوراکی ۳۰۰-۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار با محدودیت مصرف آرژنین و تجویز اورنیتین ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار. آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

۴-۳- نقص ناقل کراتین: Disorder of creatine transporter:

بنظر می رسد این نقص علت شایع عقب ماندگی ذهنی وابسته به X با یا بدون اپی لپسی باشد.

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: معمولا طبیعی. گاهی کاهش شدید تونوس عضلانی از زمان تولد، گاهی عقب ماندگی ذهنی، دیستونی، کره، آتوز، افزایش دور سر و رفتار مشابه اوتیسم در دوره شیرخوارگی. دوره کودکی: تاخیر متوسط تکامل، تشنج، تاخیر تکلم، عقب ماندگی ذهنی متوسط تا شدید، کاهش شدید تونوس عضلانی، قد کوتاه، اشکال در بلع، سابقه ناتوانی یادگیری در مادر یا مادربزرگ مادری.

نقص بیوشیمی: نقص در کراتین ترانسپورتر.

توارث ژنتیکی: وابسته به کروموزوم X.

میزان بروز: بسیار نادر. ۲.۱٪ در میان بیماران دچار عقب ماندگی ذهنی وابسته به X و غیر سندرمی.

روش تشخیص:

- پلاسما: گوانیدینوآستات طبیعی، کراتین بالا
- ادرار: کراتین بالا، گوانیدینوآستات طبیعی، نسبت کراتین به کراتینین بالا.
- مایع مغزی نخاعی: گوانیدینوآستات پائین.
- اسپکتروسکوپی مغز با رزونانس مغناطیسی: کاهش شدید کراتین.

درمان: تشنج بخوبی بدرمان پاسخ می دهد. ممکن است تجویز روزانه کراتین منوهیدرات خوراکی ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار به دختران علامت دار مفید باشد، اما درمان موثری برای هموزیگوتها وجود ندارد. **آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.**

نکته: گوانیدینوآستات ادرار و پلاسما حتی در بستگان مادری بیمار که دچار اختلال یادگیری هستند بالاست. در ناقلان زن میزان اختلال یادگیری متغیر است.