

سجاد حضی زاده: کارشناس علوم آزمایشگاهی، بیمارستان ولایت شهرستان مغان (گرمی)، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
شیدا عظیم زاده: کارشناس علوم آزمایشگاهی، مرکز بهداشت مشگین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
فاطمه فرجی مزرعه خلف: کارشناس علوم آزمایشگاهی، مرکز بهداشت مشگین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

پاتوفیزیولوژی هموسیتینوری و روش های تشخیصی آن

هموسیتینوری کلاسیک

پاتوفیزیولوژی بیماری

هموسیتینوری کلاسیک از کاهش فعالیت آنزیم CBS در تبدیل متیونین به سیستین ناشی می شود. این آنزیم در جایگاه ژنی ۲۱q۲۲ قرار گرفته است. به علت کاهش فعالیت آنزیم سیستاتینونین بتا سنتاز، هموسیتین و متیونین در بافت ها تجمع یافته و در اتصال عرضی الیاف کلاژنی تداخل ایجاد می کنند.

ایدیوپاتیک بیماری

جهش در S G۳۰۷ شایع ترین علت هموسیتینوری در بیماران نژاد سلطیک است که یکی از نژادهای هند و اروپایی است. برپایه گزارش به دست آمده از آزمون Guthrie، موارد بروز جهانی این جهش ۱ در ۳۴۴۰۰۰ مورد است. اما در نژاد ایرلندی این رقم بسیار بالاتر بوده و به ۱ مورد در ۶۵۰۰۰ مورد می رسد. تمام موارد ناهنجاری به صورت اتوزومال مغلوب ارثی است. ۵۰ درصد از موارد بیماری به پیریدوکسین (ویتامین B۶) پاسخ داده و علائم خفیف تری ایجاد می کنند.

یافته های بالینی

بالا رفتن مقدار هموسیتین خون که منجر به هموسیتینوری و سطح بالای متیونین پلاسما می خواهد شد. ۸۰ درصد از بیماران هموزیگوت دارای ناهنجاری های چشمی بوده و نیمی از این بیماران دچار ناهنجاری در یادگیری می شوند.

ناهنجاری ها بیشتر در سنین ۳ تا ۴ سالگی رخ می دهند. حاملین هتروزیگوت که در جمعیت معمولی تعداد آنها

هموسیتینوری یک ناهنجاری متابولیک ارثی کمیاب است که با افزایش غلظت یک اسید آمینه گوگردار به نام هموسیتین در خون و ادرار مشخص می شود. هموسیتینوری کلاسیک، به علت کمبود آنزیم سیستاتینونین بتا سنتاز (CBS) روی می دهد. دچار شدگان به هموسیتینوری در زمان زایش، از نظر ظاهری طبیعی به نظر می رسند، اما در دوران کودکی نشانه های جدی و سخت برآمده از این ناهنجاری نمایان می کنند. بنابراین، تشخیص بهنگام و درمان شایسته و بایسته ی بیماری در گام های نخستین نمود آن، می تواند در پیشگیری این بیماری و یا کاهش شدت آسیب های ایجاد شده نقش مؤثری داشته باشد.

انواع هموسیتینوری

به غیر از کمبود سیستاتینونین بتا سنتاز، ۶ نوع متمایز دیگر از هموسیتینوری وجود دارد:

- کمبود در 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase
 - کمبود کوبالامین در سنتز کوآنزیم که متشکل از ۵ زیرگروه شامل (-G, -E, -D, -F, -cbIC) است.
- همه شکل های هموسیتینوری از غیرطبیعی بودن آنزیم دخیل در تبدیل هموسیتین به متیونین ناشی می شوند. واکنش تبدیل هموسیتین به متیونین با آنزیمی به نام هموسیتین متیل تراهایدروفولات (متیونین سنتتاز) و ۲ کوفاکتور آن به نام های متیل تراهایدروفولات و متیل کوبالامین (متیل ویتامین B۱۲) کاتالیز می شود.
- با اینکه همه ی شکل های هموسیتینوری شدید بوده، به علت دسترسی محدودی به اطلاعات مورد نیاز در مورد تشخیص و درمان این بیماری، اما به ندرت گزارش می شوند.

۱ نفر در ۷۰ نفر است، دارای سطح بالای هموسیستئین در پلاسما خون بوده ولی در آنها هموسیستینوری مشاهده نمی شود. با این حال، این افراد در معرض خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی زودرس هستند.

تظاهرات بالینی بیماری

۱- ناهنجاری های اسکلتی

- هیکل مارفانوئید با قامت نرمال تا بلند(گاهی ناهنجاری رشد در دوران نوزادی)
- موهای شکننده همراه با کاهش رنگدانه پوستی
- سقف دهان دارای قوس زیاد همراه با دندان های نامرتب
- انگشتان شبیه عنکبوت با محدودیت تحرک در مفاصل
- سینه قیفی شکل یا کبوتری وانحنای ستون فقرات

۲- ناهنجاری های چشمی

- تغییر مکان عدسی چشم که، بیشتر به سوی پایین و وسط می باشد (ectopia lentis)
- نزدیک بینی
- آب سیاه

۳- ناهنجاری های دستگاه عصبی مرکزی

- ناتوانی کلی در یادگیری (ضریب هوشی به طورمتوسط ۳۰ تا ۸۰ درصد است)
- تشنج
- ناهنجاری های عروقی، مغزی
- ناهنجاری های روانی

• در شرایطی مانند سالخوردگی، یائسگی، نارسایی کلیه، کم کاری تیروئید، لوسمی، بیماری پوستی پسوریازیس و مصرف داروهایی مثل متوتراکسات و ایزونیازید نیز میزان سیستئین ادراری بالا می رود.

۲- تشخیص آزمایشگاهی هموسیستینوری

- انجام آزمایش cyanide-nitroprusside که یک راه آسان برای تشخیص افزایش دفع ترکیبات حاوی سولفیدریل در ادرار است.
- بالارفتن سطح اسیدهای آمینه هموسیستئین و متیونین در ادرار.
- اندازه گیری متیونین و هموسیستئین آزاد پلاسما(متیونین در کمبود آنزیم CBS افزایش پیدا می کند ولی در سایر علل هموسیستینوری مقدار آن طبیعی یا پایین است).

۳- سایر روش های تشخیص بیماری

- آزمون های چشم پزشکی برای تشخیص نزدیک بینی و تغییر مکان عدسی چشم
- تشخیص براساس اندازه گیری فعالیت آنزیم CBS در بافت ها، به عنوان مثال بیوپسی کبد و پوست
- تصویربرداری با اشعه ایکس، اسکن های استخوانی با استفاده از انرژی دوگانه سنجش جذب اشعه ایکس (DEXA) برای تشخیص پوکی استخوان

عوارض ناشی از بیماری هموسیستینوری

- ترمبوآمبولی
- بیماری های عروق کرونری مانند آنفارکتوس میوکارد
- پرولاپس دریچه میترا

روش های تشخیص هموسیستینوری

۱- تشخیص افتراقی

- تشخیص هموسیستینوری از سندرم مارفان طبق جدول زیر، مهمترین وجه تشخیص افتراقی است.

عوارض ناشی از هموسیستینوری	عوارض ناشی از سندرم مارفان
اتوزومال مغلوب	اتوزومال غالب
قلب کمتر تحت تأثیر قرار می گیرد.	بی کفایتی آنورت
تغییر مکان عدسی چشم به طرف پایین	تغییر مکان عدسی چشم به طرف بالا
ناتوانی کلی در یادگیری	یادگیری طبیعی
ترومبوز عودکننده	اسکولیوز
پوکی استخوان	کف پای صاف
	فتق

Symptoms & Signs of Homocystinuria



Dislocation of the eye lens



Nearsightedness



Glaucoma



Osteoporosis

- پوکی استخوان در دوسوم بیماران تا ۱۵ سالگی
- ارتشاح چربی در کبد
- پانکراتیت

کنترل بیماری

- درمان مؤثر نیاز به تشخیص زودهنگام بیماری و شروع درمان دارد.
- پیریدوکسین داروی انتخابی در درمان بیماری است. بیماران ممکن است به دو گروه حساس به

منابع:

1. Walter JH, Jahnke N, Remington T; Newborn screening for homocystinuria. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Aug .8);10):CD008840. doi: 14651858/10.1002.CD008840 .pub2 .
2. Schiff M, Blom HJ; Treatment of inherited -homocystinurias. Neuropediatrics. 2012 Dec;304- 295;(6)43. doi: 10.1055/s .1329883-0032. Epub 2012 Nov 2 .
3. Finkelstein JD; Inborn errors of sulfur-containing amino -acid metabolism. J Nutr. 2006 Jun;(6)136 Suppl):1750S .1754S.
4. Gomber S, Dewan P, Dua T; Homocystinuria: a rare cause of megaloblastic anemia. Indian Pediatr. 2004 .Sep;3-941:(9)41
5. Gurvinder Rull, Henderson Roger: Homocystinuria Available from Google.com (atpatient.info/doctor):2016.
6. Summers KM, West JA, Peterson MM, et al; Challenges in the diagnosis of Marfan syndrome. Med J Aust. 2006 Jun .31-627:(12)184;19

پیریدوکسین و غیرحساس به پیریدوکسین تقسیم شوند: ۱- حساس به پیریدوکسین که در این مورد پیریدوکسین، فولیک اسید و ویتامین B۱۲ به صورت ترکیبی به منظور کاهش سطح هوموسیستین مورد استفاده قرار می گیرند. ۲- غیرحساس به پیریدوکسین که در این مورد رژیم غذایی با متیونین پایین در تشخیص اولیه همراه با مصرف مکمل betaine ممکن است به کاهش سطح هوموسیستین کمک نماید.

- محدود ساختن مصرف متیونین در پیشگیری از ناتوانی در یادگیری مؤثر بوده و باعث کاهش در تغییر مکان عدسی چشم و بروز تشنج می شود.
- اجتناب از کمبود فولیک اسید
- اهمیت پیشگیری اولیه بیماری های قلبی عروقی با استفاده از آسپرین و استاتین
- مراجعه به متخصص های چشم پزشکی و روانپزشکی جهت معاینات لازم.

پیش آگهی بیماری

تشخیص زودهنگام و مراقبت های پزشکی و رژیم غذایی پیشگیری کننده، از اقدامات ضروری است که می تواند تعدادی از عوارض ناشی از بیماری را متوقف کرده و یا حتی برگشت پذیر سازد.