

۱- احسان نیکبخت سرداری خیابوی: کارشناس علوم آزمایشگاهی  
۲- مهسا کریمی: کارشناس علوم آزمایشگاهی

## آلکاپتونوری

سلولی و خارج سلولی است و با کلسیفیکاسیون و تنگی آئورت قابل توجه بالینی همراه است.

### اپیدمیولوژی

در اکثر کشورهای اروپایی در ۱:۱۰۰۰۰۰ تا ۱:۲۵۰۰۰۰ تولد زنده رخ می دهد. در اسلواکی شیوع فوق العاده بالایی در ۱:۱۹۰۰۰ موارد وجود دارد، اما تنها حدود ۱۰ مورد از تغییرات کروموزومی وجود دارد که نشان دهنده همخونی در یک مخزن ژن محدود است. هیچ تفاوتی در بروز بین جنس ها وجود ندارد به جز اینکه مردان زودتر با بیماری شدیدتر مراجعه می کنند.

### علائم بالینی

علائم آرتريت در ستون فقرات، لگن و زانو که از حدود سن ۳۰ سالگی شروع می شود، شایع است.

### نشانه ها

- ممکن است در دوران نوزادی شناسایی شود زیرا پوشک ها سیاه می شوند، اما اغلب این مورد نادیده گرفته می شود، با این حال، تشخیص باید همیشه در کودکانی که ادرار تیره شده دارند در نظر گرفته شود، زیرا ممکن است تنها نشانه این بیماری باشد و درمان زودهنگام ممکن است از بروز بسیاری از عوارض جلوگیری کند.
- در دهه چهارم زندگی، علائم رسوب رنگدانه اکرونوز نامیده می شود. تغییر رنگ آبی، خاکستری یا سیاه صلبیه و غضروف گوش مشخصه رنگ آمیزی گسترده بافت های بدن، به ویژه، غضروف است.
- لگن، زانو و دیسک های بین مهره ای بیشتر تحت تاثیر قرار می گیرند و این بیماری ممکن است شبیه آرتريت روماتوئید (RA) باشد، با این حال، کلسیفیکاسیون در این مکان ها



آلکاپتونوری یک حالت اتوزومی مغلوب کمبود اکسیداز اسید هموژنتیک است و از مجموعه ای از آل های ارثی در کروموزوم ۳ (3q21-q23) ناشی می شود. طیف کاملی از جهش های مربوطه شناسایی شده است. این بیماری اولین بار توسط Garrod در سال ۱۹۰۲ توصیف شد و یکی از نخستین توصیفات بالینی بود که به عنوان اتوزومال مغلوب شناسایی شد، همچنین در مومیایی هاروا مربوط به ۱۵۰۰ سال پیش از میلاد نیز تشخیص داده شده است.

### اتیولوژی

یک نقص پایه ای در متابولیسم تیروزین وجود دارد که باعث تجمع اسید هموژنتیک می شود که به سرعت توسط کلیه پاک می شود، اما اگر ادرار بماند، اکسیده می شود و پلیمر رنگدانه ای تشکیل می شود که ادرار را سیاه رنگ می کند. کلیه ها سطح اسید هموژنتیک خون را بسیار پایین نگه می دارند، اما به مرور زمان اسید هموژنتیک در غضروف های بدن رسوب می کند و به پلیمر تبدیل می شود. با انباشته شدن پلیمر در غضروف، در طی سالیان متمادی، بافت های شفاف به رنگ آبی در می آیند، اما این اتفاق قبل از بزرگسالی رخ نمی دهد.

بیان ژن بیماریزا چند عاملی است. یک رخداد کمی افزایش یافته از DR7-HLA پیدا شده است. این بیماری پیوند متقابل بین رشته های کلاژن را شل می کند و باعث بسیاری از علائم پاتولوژیک می شود.

رسوبات پلیمرهای رنگدانه ای اسید هموژنتیک در بسیاری از بافت ها از جمله غضروف، تاندون ها، بستر ناخن، پلک ها، گونه ها، زیر بغل، نواحی تناسلی، پرده گوش، حنجره و مخاط باکال رخ می دهد. نام آلکاپتونوریا از رنگ تیره ادرار به دلیل سطح بالای اسید ۲،۵ دی هیدروکسی فنیل استیک ناشی از اکسیداسیون و پلیمریزاسیون اسید هموژنتیک نشأت می گیرد.

یافته های کالبد شکافی نشان می دهد که تغییرات اولیه شامل نکروز غضروفی، رسوب رنگدانه در سیستم قلبی عروقی و اجزای فیبرولیسیدی پلاک های آتروماتوز است. رنگدانه کاسپ ها و حلقه های دریچه آئورت و میترا نتیجه رسوب رنگدانه درون



تصویر رادیولوژیکی را ارائه می دهد که با استئوآرتریت (OA) سازگارتر است.

- کلسیفیکاسیون به خصوص در بیناممکن است قابل لمس باشد.
- تحرک مفاصل کاهش می یابد و ممکن است انگیلوز به خصوص در ستون فقرات با همجوشی یک یا چند دیسک رخ دهد. فتق دیسک ممکن است رخ دهد. افیوژن مفصل، به ویژه در زانو شایع است و دامنه حرکت محدود است. ممکن است در هنگام عمل رنگدانه مفاصل و تاندون ها مشاهده شود.
- ممکن است بیماری دریچه میترال یا آئورت و کلسیفیکاسیون عروق کرونر وجود داشته باشد.

### تشخیص افتراقی

- بسیاری از شرایط میتواند باعث تیره شدن ادرار شود که معمولاً به دلیل وجود خون است، با این حال، ادراری که در هنگام دفع طبیعی به نظر می رسد و در حالت توقف تیره می شود، غیرعادی تر است. بهترین تشخیص جایگزین شناخته شده پورفیری حاد متناوب است.
- بیماری مفصلی ممکن است شبیه RA یا OA باشد.
- درد و سفتی پشت نشان دهنده اسپوندیلیت آنکیلوزان است.
- ممکن است لازم باشد بیماری روماتیسمی قلب و نارسایی دریچه میترال حذف شود.

### روش های بررسی و تشخیص

- بررسی کروماتوگرافی ادرار: این آزمایش، تست تشخیصی استاندارد است. اسیدهموژنتیازیک را می توان با استفاده از spectroscopy mass-chromatography gas شناسایی کرد. از پلاسما نیز می توان استفاده کرد. مواد احیاکننده وجود دارد اما گلوکز موجود نیست.
- اشعه ایکس از ستون فقرات کمری: ممکن است دژنراسیون دیسک همراه با کلسیفیکاسیون را نشان دهد.
- اشعه ایکس قفسه سینه: در صورت مشکوک بودن به این بیماری، برای حذف درگیری دریچه آئورت یا میترال، توصیه می شود.
- سی تی اسکن: این تکنیک باید در بیماران بالای ۵۵ سال انجام شود تا کلسیفیکاسیون عروق کرونری رد شود.
- واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR): می تواند جهش های ژنی را در DNA استخراج شده از خون شناسایی کند.

### درمان و کنترل

- اگر بیماری در دوران نوزادی تشخیص داده شود، سعی می شود پیشرفت آن کاهش یابد. هیچ کارآزمایی کنترل شده ای وجود نداشته است، اما معقول است که پروتئین در رژیم غذایی برای

کاهش تیروزین و فنیل آلانین محدود شود. ارزش ادامه این رژیم تا بزرگسالی مشکوک است.

• در کودکان بزرگتر و بزرگسالان ویتامین C، تا اگر در روز، تبدیل اسید هموژنتیازیک به پلیمری را که در بافت ها رسوب می کند به تاخیر می اندازد.

• Nitisinone یک مهارکننده آنزیم ۴-هیدروکسی فنیل پیرووات دی اکسیژناز است، که واسطه تشکیل اسید هموژنتیازیک است. استفاده از آن برای کاهش دفع محصول واکنش گزارش شده است اما ایمنی طولانی مدت ثابت نشده است.

### عوارض

دژنراسیون دیسک منجر به سفتی ستون فقرات و از بین رفتن انحنا طبیعی آن می شود. فتق دیسک ممکن است نیاز به عمل جراحی داشته باشد. دژنراسیون در شانه ها، زانوها و باسن منجر به درد، افیوژن و شل شدن بدن می شود. ممکن است نیاز به تعویض مفصل باشد. سمفیز پوبیس معمولاً تحت تاثیر قرار می گیرد اما مفاصل ساکروایلیاک تحت تاثیر قرار نمی گیرند. ممکن است سنگ کلیه تشکیل شود. آئورت کلسیفیه شده است که باعث ضعیف شدن آن می شود. مشکلات قلبی عروقی به دلیل تداخل با کالژن رخ می دهد که علت معمول مرگ شخص است.

### پیش آگهی

امید به زندگی طبیعی است، اما عوارض قابل توجهی وجود دارد، با درد قابل توجهی که از سن ۳۰ سالگی شروع می شود. تحلیل آهسته دیسک های ستون فقرات و مفاصل بزرگ مشکلات اصلی هستند که متعاقباً منجر به از دست دادن چابکی و تحرک می باشد.

### پیشگیری

شناسایی ناقلین هتروزیگوت هنوز ممکن نیست و غربالگری قبل از تولد در دسترس نیست. آزمایش برای حاملان با بار تیروزین ممکن است نتایجی را به همراه داشته باشد، اما از آنجایی که برخی از آنها ۵۰ درصد فعالیت آنزیمی طبیعی را دارند، رضایت بخش نیست. یافتن سابقه خانوادگی منفی از این بیماری معمول است.

### منبع:

This is a translation into Farsi of an article originally published in English: Dr Laurence Knott, Alkaptonuria. Available from patient info doctor, Last updated 22 Jan 2010.