

نواقص متابولیسم آمینواسیدها ، کربوهیدراتها و موکوپلی ساکاریدتها  
در بیماران عقب افتاده ذهنی و روانی

\*\*\* دکتر رضا سید یزدانی \*\*\* اقدس غفاری زاده \*\*\* دکتر حسین عاملی

مقدمه:

در ده سال اخیر بیماریهای متعددی شناخته شده که با عقب افتادگی ذهنی و افزایش یک یا چند آمینواسید در ادرار همراه بوده است. آمینواسید اوری ممکنست بعلاقت افزایش مقدار آمینواسید پلازما که نتیجتاً موجب افزایش آمینواسید ادرار میگردد حاصل شود، مانند فنیل کتونوری (۱) بیماری شربت افرا (لوسینوز) (۲) و (۳) هیپرگلیسمین امی (۴)، هیپرلیزمین امی (۵) و هوسیستین اوری (۶) هیستیدین امی (۷) آرژنین سوکسینیک اسید اوری (۸)، و یا در اثر نقص انتقال کلبوی که موجب افزایش دفع آمینواسید در ادرار میگردد حاصل شود، در اینصورت میزان آمینواسید پلازما، طبیعی یا کمی کاهش را نشان میدهد، مانند بیماری هارتنوپ (Hartnups) (۹) و سندرم لو (Low s) (۱۰) و تباهی مخی و ماکولائی (Cerebromacular degeneration) که این بیماری با افزایش دفع آمینواسیدهای هیستیدین و ۱- متیل هیستیدین و ۳- متیل هیستیدین و کارنوزیسن و آنسرین همراه میباشد (۱۱) و بالاخره سندرم دیگری که عقب افتادگی ذهنی همراه با اسپاراتیل گلوکوز آمین اوری میباشد شناخته شده است (۱۲).

در این مقاله نتایج آزمایشات ۶۹۵ بیمار عقب افتاده ذهنی از لحاظ نقص در متابولیسم آمینواسیدها و موکوپلی ساکاریدها و کربوهیدراتها مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و متد آزمایش:

خون و ادرار از ۶۹۵ بیمار عقب افتاده فکری که درجه عقب ماندگی متفاوتی را نشان میدادند جمع آوری گردید، ادرار صبح بیمار بعد از تهیه تا انجام آزمایش در ۲۰- درجه سانتی گراد نگاهداری گردید.

تشخیص فنیل کتونوری: تعیین افزایش فنیل آلانین خون با استفاده از تست گاتری انجام پذیرفت، که عبارت است از منع رشد باکتری با سیلوس سوبتیلوس در یک محیط آگار محتوی ماده منع کننده بتا - ۲- تی انیل آلانین که آنالوگ فنیل آلانین میباشد. (۱۳) و (۱۴).

آزمایشات شیمیائی:

\*\*\* بخش بیولوژی کاربردی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران.  
\*\*\* مرکز تحقیقات و مشاوره ژنتیک انسانی وابسته به بنگاه حمایت مادران و نوزادان.



کروماتوگرافی آمینواسیدها در محیط بوتانول استیک اسید و آب با نسبت ۱:۰.۴: (۲۰) و کروماتوگرافی قندها در محیط اتیل استات و پیریدین و آب با نسبت ۴:۰.۵:۱۲ (۲۱) بود. الکتروفورز آمینواسیدها با ولتاژ بالا در  $PH=1.9$  فرمیک اسید، استیک اسید، و آب با نسبت  $PH=6/1$  و  $887:87:27$  پیریدین، استیک اسید و آب با نسبت  $890:100:100$  انجام پذیرفت (۲۲).

### معرف های شیمیائی اختصاصی:

این معرفیها برای تشخیص آمینواسیدهای متیونین و آمینواسیدهای سولفوردارو - هیستیدین و آرژنین و تیروزین و تربیتوفان بکار میرود (۲۳).

### نتایج:

آزمایش خون و ادرار از ۶۹۵ بیمار عقب افتاده ذهنی و روانی با درجات مختلف بعمل آمد. ۲۰ بیمار دارای میزان غیر طبیعی آمینواسیدی، ۳ بیمار دارای افزایش قابل ملاحظه موکوپلی ساکارید و ۱ بیمار دارای افزایش غیر طبیعی ترکیبات قندی بودند.

در ۱۲ بیمار از جمع ۲۰ بیمار افزایش آمینواسید در سرم و ادرار وجود داشت در ۵ بیمار افزایش آمینواسید وابسته به نقص انتقالی کلیه ها بود که این افزایش تنها در ادرار دیده شد. در ۳ بیمار آمینو اسید اوری از نوع متغیر بود که اهمیت این نوع اختلال متابولیکی هنوز شناخته نشده. شکل ۱ نشان دهنده نتایج بررسی الکتروفورز باولتاژ بالا است از بیمارانی که دارای نواقص متابولیکی در آمینواسیدها میباشند.

جدول (۱) مشخص کننده نتایج بدست آمده از بررسی ۶۹۵ کودک عقب افتاده ذهنی و روانی میباشد.

جدول (۱)

نتیجه بررسی ۶۹۵ بیمار عقب افتاده ذهنی و روانی

تشخیص نوع بیماری	تعداد بیمار
۱- نقص متابولیکی همراه با افزایش آمینو اسید در سرم و ادرار	
الف) فنیل کتونوری	۱۱
ب- بیماری شربت افرا	۱

آزمایش شیمیائی کلرور فریک،  $1ml$  از معرف فریک کلرید با اضافه ۱۰ قطره ادرار را خوب تکان داده ایجاد رنگ سبز مشخص کننده وجود فنیل پیرویدیک اسید یا ایمیدازول پیروویک اسید است (۱۵).

آزمایش تعیین سیستین و هموسیستین را با اضافه کردن ۵/۴ میلی لیتر سدیم سیانید به امیلی لیتر ادرار مورد بررسی قرار داده ایجاد رنگ صورتی (قرمز کم رنگ) میتواند مشخص کننده نتیجه مثبت باشد (۶) (۱۷).

افزایش گلوکز و دیگر ترکیبات کربوهیدراته، تشخیص گالاکتوزمی، عدم قدرت تحمل ارشی فروکتوز و پنتوز و دیابت را با اضافه کردن ۳ قطره ادرار به ۱ میلی لیتر محلول بندیکت (Benedicts) تعیین نموده، ایجاد رسوب زرد رنگ یا پرتغالی مشخص کننده مثبت بودن این آزمایش میباشد. (۱۸)

(۱۹)

وجود افزایش تیروزین - پ - ئیدروکسی فنیل لاکتیک اسید، پ - ئیدروکسی فنیل استیک اسید و پ - ئیدورکسی فنیل پیروویک اسید و تشخیص تیروزین امی را با اضافه کردن ۱۰ قطره از محلول نیتروزونفتل به ۳ قطره ادرار که نتیجه آن ایجاد رنگ قرمز پرتغالی است میتوان مشخص نمود (۱۶).

تعیین افزایش الفا - کتواسید، و تشخیص فنیل کتونوری، تیروزین امی، بیماری شربت افرا و هیستیدین امی را با افزایش ۳ قطره از محلول دی نیترو فنیل هیدرازین به امیلی لیتر ادرار مورد بررسی قرار داده ایجاد رسوب زرد مشخص کننده مثبت بودن آزمایش است (۱۶).

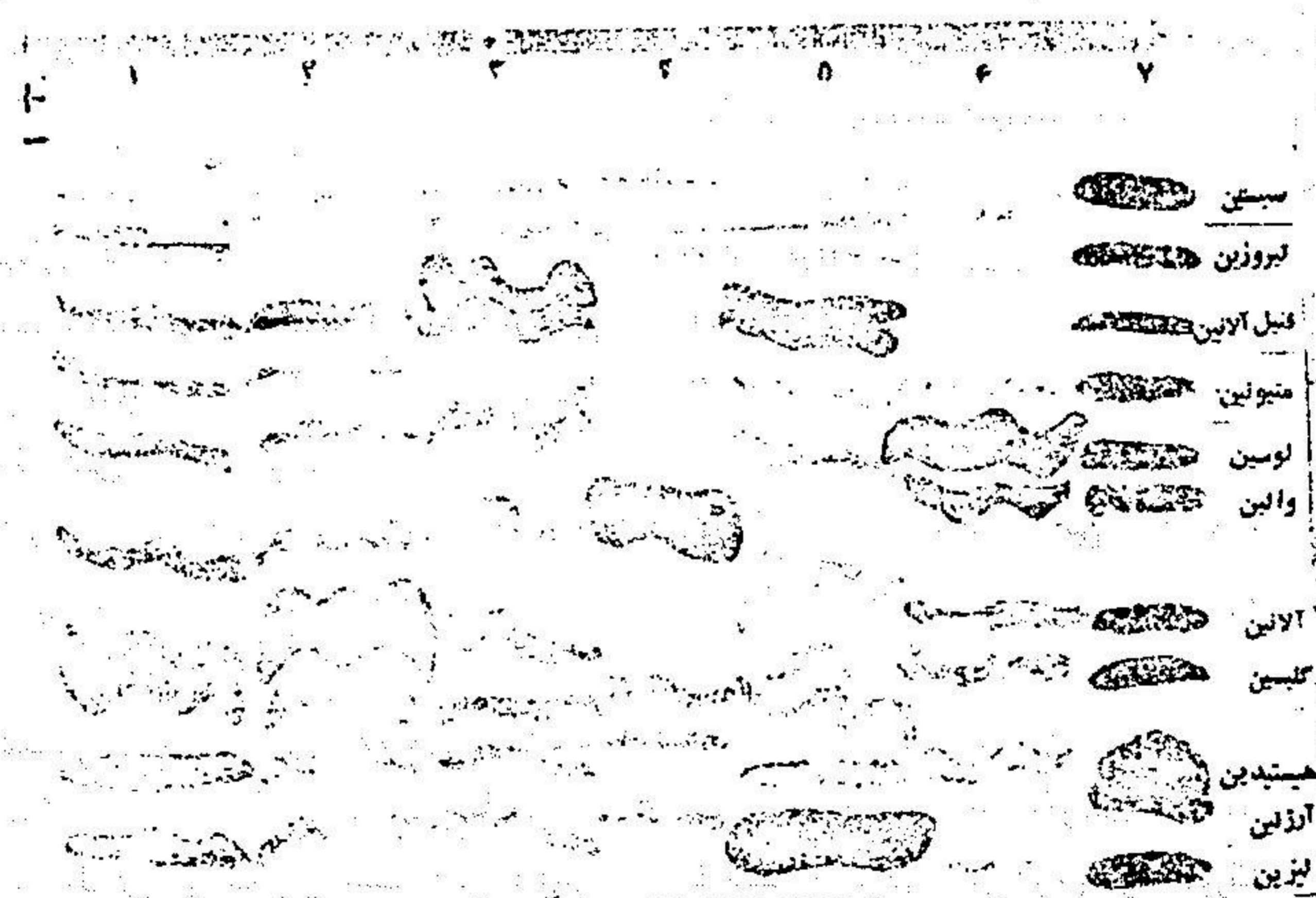
در بیمارها گالاکتوزمی و سندرم لو (LOW S) و (Cerebrooculo-renal syndrome) آزمایش اسید سولفوسالیسیلیک مثبت میباشد با اضافه کردن ۳ قطره از محلول ۲۰% سولفولیسلیک به امیلی لیتر ادرار رسوب ایجاد میگردد. نتیجه مثبت میتواند مشخص کننده انواع متفاوت بیماریهای کلیوی باشد (۶).

برای تعیین افزایش موکوپلی ساکاریدها به امیلی لیتر ادرار ۶ قطره از معرف ستیل تری میتل آمونیم برومید اضافه گردید ایجاد رسوب مشخص کننده نتیجه مثبت است. این آزمایش با معرف آبی تولوئیدین هم مثبت میباشد (۱۶ و ۱۸) (۱۹).



۲- آمینواسید اوری حاصل از نقص انتقال در کلیه‌ها

الف) لیزین اوری	۱
ب - بتا آلانین اوری	۱
پ - گلوکسین اوری	۲
۳- آمینواسید اوری متغیر	
تشخیص نوع بیماری	تعداد بیماران
الف) گلوکسین اوری	۱
ب - لیزین اوری	۲
۴- موکوپلی ساکاریدوز	۳
۵- کوبوئیدراتها	۱



شکل (۱) - الکتروفورز آمینواسیدهای ادرار در بیماران مبتلا به نواقص متابولیکی آمینواسیدی

۱- ادرار طبیعی	۲- گلیسین اوری	۳- فنیل کتونوری	۴- بتا آلانین اوری
۵- لیزین اوری	۶- شربت افرا	۷- آمینواسیدهای استاندارد	



## بحث:

اکثر بیماریهای متابولیکی مادرزادی بصورت وراثت نهفته اتوزومی انتقال مییابد. در اینحال نقص ژنتیکی موجب اختلال در سنتزیک آنزیم خاص شده و در نتیجه موجب ذخیره نوعی متابولیت در بدن میشود که این خود ایجاد نشانه های روانی و اختلال در سیستم مرکز عصبی و اعضاء دیگر بدن را فراهم میسازد (۶،۷).

تشخیص دقیق و بموقع بیماریهای متابولیکی مادرزادی بچند دلیل دارای اهمیت فراوان مییابد.

در بعضی از اینگونه بیماریها امکان جلوگیری از ضایعات مغزی در اثر رژیم غذایی مناسب وجود دارد. در بین این گروه میتوان از بیماریهای گالاکتوز می و فنیل کتونوری نامبرد، که رژیم غذایی بلافاصله بعد از تولد آغاز میگردد (۹۸).

رژیم غذایی در مورد بیماریهای آرژنینوسوکسینیک اسیدآوری (۱۵) و بیماری شربت افرا (۱۱) و تیروزین امی (۱۲) دارای نتایج بسیار قابل توجهی بوده است. بعضی بیماریهای متابولیکی را میتوان در مرحله جنینی تشخیص داده و موجبات سقط جنین مبتلا را فراهم نمود، از اینگونه بیماریها هیپرآمون امی و آرژنین امی و آرژنینوسوکسینیک اسید اوری و گالاکتوزامی، هموسیستین اوری، والین امی (۲) را نام برد.

بالاخره تشخیص دقیق بیماری متابولیکی از نظر جنبه های مشاوره ژنتیکی خانوادگی حائز اهمیت مییابد.

بررسیهای متابولیکی در بیماران عقب افتاده ذهنی و روانی تاکنون در اجتماعات متفاوتی صورت گرفته است (۲۴) و (۲۵) و (۲۶) و (۲۷). فراوانی نواقص متابولیکی در آمینو اسیدها در بین این بیماران که نتیجه این بررسیها بوده بین ۱-۴/۶٪ متغیر مییابد، که بالاترین ارقام در ایرلند شمالی ملاحظه شده است که احتمالاً "بعلت افزایش ازدوجهای فامیلی در خانواده های کاتولیک وجود دارد (۲۸ و ۲۹).

فراوانی بیماری فنیل کتونوری در کودکان عقب افتاده ذهنی که در این مقاله گزارش گردیده رقم قابل توجهی را تشکیل میدهد که این فراوانی احتمالاً "با ازدواجهای فامیلی که در ایران بوفور دیده میشود بی ارتباط نمیباشد و خود

میتواند دلیلی باشد برای آغاز تحقیقات بیشتر در مورد تعیین دقیق کثرت این بیماری در ایران واسکرین تمام نوزادان جهت تشخیص فنیل کتونوری و معالجه و درمان کامل آنها.

بیماری فنیل کتونوری در جوامع مختلف جهان با فراوانی متفاوتی وجود دارد در ایرلند این بیماری بانسبت ۱:۴۵۰۰ نفر و در اسرائیل با نسبت ۱:۱۹۰۰۰ نفر دیده شده است (۳۰). دانشمندی بنام Saugstad (۳) فراوانی فنیل کتونوری را در نروژ با نسبت ۱:۷۰۰۰ در سال ۱۹۱۸ و ۱:۱۲۵۰۰ در سال ۱۹۴۱ و ۱:۱۴۰۰۰ از سال ۱۹۶۲ - ۱۹۷۱ و نسبت ۱:۱۶۰۰۰ را در سال ۱۹۷۲ تعیین نمود او کاهش بیماری فنیل کتونوری را طی سالهای متعددی بعلت کم شدن ازدواجهای فامیلی در کشور نروژ توصیف کرد.

در این مقاله یک نمونه بیماری نادر شربت افرا که وراثت آن بصورت اتوزومی مییابد گزارش گردیده است، این بیماری در ۹ کشور اروپائی با نسبت ۱:۱۲۰۰۰۰ نفر (۳۲) و در آمریکا فراوانی آن با نسبت ۱:۲۹۰۰۰۰ نفر تعیین شده است (۳۳).

در مورد بیماری متابولیکی و نادر بتا آلانین اوری و بیماریهای متابولیکی گلوکوسین اوری و لیزین اوری که همگی دارای وراثت نهفته اتوزومی میباشند هیچگونه اطلاعات ژنتیکی که نمایان کننده فراوانی اینگونه بیماریها در جوامع مختلف باشد هنوز بدست نیامده است.

در این مقاله ۳ مورد بیماران عقب افتاده ذهنی همراه با افزایش دفع موکوپلی ساکارید بطور دائم تعیین گردید که سندرم یکی از بیماران مورکثیو تشخیص داده شد. در پلاسما سرم این بیماران فعالیت آنزیمهای گلی کوسیداز که در متابولیسم موکوپلی ساکاریدها اهمیت دارند مورد بررسی قرار گرفت که فعالیت کاتالیتیکی این آنزیمها با استفاده از روشهای فلوریمتری کاملاً "طبیعی بود، این آنزیمها عبارت بودند از: ان - استیل - بتا - دی - گلوکوز آمینیداز، ان - استیل بتا - دی گالاکتوز آمینیداز، بتا - گالاکتوزیداز، بتا - گلوکور و نیداز، الفا - گلوکوزیداز، الفا - آرابینوزیداز - الفا - گزیلوزیداز، بتا - گزیلوزیداز.

## خلاصه:

در بررسی های متابولیکی از ۶۹۵ بیمار عقب افتاده



متغیر آمینواسیدی که ۱ نفر آنها مبتلا به گلیسین اوری و دو نفر لیزین اوری بودند. ضمناً ۳ بیمار موکوپلی ساکاریدوز و ۱ بیمار همراه با نقص متابولیکی در مواد قندی شناخته شد.

ذهنی در ایران نتایج زیر بعمل آمد. ۱۱ بیمار فنیل کتونوری، ۱ بیمار ادرار شربت افرا، ۳ بیمار گلیسین اوری، ۱ بیماری لیزین اوری، ۱ بیمار بتا آلانین اوری و ۳ بیمار دارای افزایش

## REFERENCES

- (1) Folling, A.: Z.Physiol Chem 227 : 169 (1934).
- (2) Menkes, J.H., Hurst, P.L., Craig, J.M.: Pediatrics 14: 462 (1954).
- (3) Snyderman, S.E.: In W.L. Nyhan (ed.) Amino acid metabolism and genetic variation. Mc Graw-Hill, New York, P. 171. (1967).
- (4) Childs, B., Nyhan, W.L., Borden, M., Bard, L., and Cooke, R.E.: Pediatrics 27: 522 (1961).
- (5) Ghadimi, H., Binnington, V.I., and Pecora, P.: J.Pediatrics 65: 1120 (1964).
- (6) Carson, N.A.J., Cusworth, D.C., Dent, C.E., Field, C.M.B., Neill, D.W., and Westall, R.G.: Arch Dis Child 38 : 425 (1963).
- (7) Ghadimi, H., Cusworth, D.C., Dent, C. New. Eng. J. Med 265 : 221 (1961).
- (8) Allan, J.D., Cusworth, D.C.: Lancet i : 182 (1958).
- (9) Baron, D.N., Dent, C.E., and Harris, H., Hart, E.W., Jepson, J.B. : Lancet ii : 421 (1956).
- (10) Lowe, C.U., Terry, M., and Mac Lachlan, E.A.: Amer. J. Dis Child 83 : 164 (1952)
- (11) Bessman, S.P., and Baldwin, R.: Science 135 : 789 (1962).

- (12) Pollitt, R.J., Merskey, H., and Jenner, F.A. Lancet ii: 253 (1968).
- (13) Guthrie, R., Susi, A.: Pediatrics 32 : 338, (1963).
- (14) Guthrie, R., Murphy, W.H. : IN Bickel, H. Hudson, F.P., Woolf L.I. (eds).  
Thieme Verlag, Stuttgart, P. 132 (1971).
- (15) Renuart, A.W.: New England J. Med. 274 : 384-387, (1966).
- (16) Perry, T.L., Hansen, S., Mac Dougall, L. : Canad Med Ass J. 95: 89, (1966).
- (17) Brand, E., Harris, M.M. and Biloon, S.,: J. Biol Chem 86: 315, (1930).
- (18) Bradley, G.M.: Human Patho 12: 30-, (1971).
- (19) Mckusick, V.: Heritable disorder of connective tissue (2nd ed. : St. Louis  
C.V. Mosby Comapny. 1960).
- (20) Efron, M.L., Young, D., Moser, H.W. MacCready, R.A.,: The New england  
Journal of medicine. June 25, Vol. 270. No. 26: 1378, (1964).
- (21) Wright, S.W., Ulstron, R.A., and Szewczak, J.T.: J. Dis. Childhood 93 : 173-  
181, (1957).
- (22) Holmgren, G. Jeppsson, J.G. and Samulson, G.: Scand. J. Clin. Lab Invest 26,  
318. (1970).
- (23) Lehman, H. Huntsman R.G. Mans hemoglobins, North - Holland Publication Com-  
pany P437, (1974).
- (24) Holmgren, G. Human Heredity, 23 (6), 548, (1973).
- (25) Carson, N.A.J. and Neill, D.W. : Arch Dis Child, 37 : 505 (1962).
- (26) Mattingly, J. : New Zeal Med J 68 : 308 (1968).
- (27) Stridhara Rama Rao, B.S., Narayanan. Reddy, G.N. ; Brit J. Psychiat 118 :  
505 (1971).



- (28) Kiil, R., Rokkones, T. : Acta Paediat Scand 53 : 356, (1964).
- (29) Holmgren, G., Inborn Errors of Amino Acid Metabolism in Children With PsychoNeurological Diseases. Medical Dissertations No. 16. (1974).  
Department of Pediatrics, University of Umea, Sweden.
- (30) Scriver, C.R., and Rosenberg, L.E.: Amino Acid Metabolism and Its Disorders, PP. 290-337 Saunders, Philadelphia, 1973.
- (31) Sangstad, L.F.: Clin Genet., 7, 40, (1975).
- (32) Collective Results of Mass Screening for Inborn Metabolic Errors in Eight European Countries. Acta Paediat. Scand., 62, 413. (1973).
- (33) Levy, H.L. Genetic Screening in Advances in Human genetics, edited by H. Harris and K.Hirschhorn, Vol. IV, P. 389. Plenum, New York, (1973).