

## علائم نورولوژیک بیماری‌های متابولیک

### چکیده:

یکی از بیماری‌های شایع سنین کودکی اختلالات تکاملی سیستم متابولیکی بدن است که عموماً به طور ژنتیکی به ارث می‌رسد لذا در کشورهایی با میزان بالای ازدواج فامیلی میزان شیوع آن بیشتر است. در بیماری‌های متابولیکی نقص در تولید و یا عملکرد آنزیم موثر در متابولیسم مواد مختلف مثل اسیدهای آمینه، چربی‌ها، قند و گلیکوژن، پورین و پیریمیدون و بعضی از مواد حیاتی مهم بدن است که منجر به رسوب و تجمع مواد سمی و یا عدم دسترسی به متابولیت‌های حیاتی بدن می‌شود که این مهم مخصوصاً در سیستم عصبی عضلانی بدن به شدت تاثیرگذار است. تشنج، عقب ماندگی ذهنی، فلج اندام‌ها، مشکلات ذهنی، رفتاری و بسیاری از موارد دیگر قسمتی از مشکلات همراه با سندرم‌های متابولیکی می‌باشد. خوشبختانه تعدادی از این بیماری‌ها با درمان‌های جدید قابل درمان هستند. البته تشخیص سریع و به موقع همیشه شرط بهبودی است.

**کلیدواژگان:** Inborn Error of metabolism ، Seizure ، Neurologic manifestation  
Epilepsy ، hepatomegaly ، Metabolic disorder

### پیشگفتار

بیماری‌های متابولیک طیف وسیعی از اختلالات سیستم ارثی کودکان را شامل می‌شود. اختلالات ارثی متابولیسم حدود یک در هر ۱۰۰۰ تولد را درگیر نموده و چالش خاصی را در علم طب کودکان پدید آورده است. این بیماران ممکن است با حملات حاد و تهدید کننده زندگی مواجه شوند و نیازمند درمان‌های فوری و تخصصی هستند. تکامل مغزی و حرکتی و همچنین پیش آگهی فرد مبتلا منوط به تشخیص و درمان زود هنگام می‌باشد؛ اما شمار بسیاری از اختلالات ژنتیکی در مسیرهای گوناگون بیوشیمیایی از جهت تشخیص و درمان بسیار پیچیده و مشکل می‌باشند. تعداد زیادی از مشکلات بیماران مبتلا به اختلالات متابولیکی درگیری صدمات عصبی عضلانی بوده و نهایتاً ممکن است منجر به ناتوانی‌های خفیف تا شدید و گاهی جبران ناپذیر گردند، به نحوی که افراد مبتلا به این عارضه به طور شایع به کلینیک‌های مغز و اعصاب کودکان ارجاع داده می‌شوند. درگیری سیستم مغز و اعصاب متأثر از بیماری‌های متابولیک بسیار وسیع و گسترده بوده و براساس نوع بیماری زمینه‌ای ارگان‌های مختلف بدن مبتلا می‌شوند. بسیار مناسب است که تا قبل از شروع علائم و بروز مشکلات جبران ناپذیر با آشنایی بیشتر با این اختلالات ژنتیکی نسبت به تشخیص و درمان به موقع اقدام نمود. خوشبختانه در سال‌های اخیر با پیشرفت آزمایشگاه‌ها و منابع دسترسی به اطلاعات و همچنین درمان دارویی، آنزیم درمانی و ژن‌تراپی بسیاری از مشکلات متابولیک و قابل درمان شده‌اند.

در ابتدا مناسب است جهت یادآوری شمه‌ای از مکانیسم بیماری‌های متابولیک را به طور ساده توضیح دانه شود. طبق نمودار شماره‌ی ۱ که به طور ساده وضعیت بیماری ژنتیکی متابولیک را به نحو احسن توضیح می‌دهد. طبق این نمودار

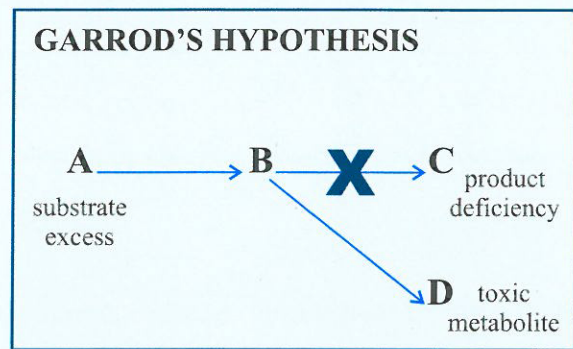
اختلالات متابولیکی آسیب پذیر است. مسیرهای متابولیکی در بدن انسان بسیار زیاد و پیچیده است. به طور خلاصه دسته بندی معمول اختلالات متابولیک می‌تواند در اسیدهای آمینه و پپتیدها، کربوهیدرات‌ها، اسیدهای چرب و کتون، پورین و پیریمیدین، استرول‌ها، لیپوپروتئین‌ها، لیزوزمال پروکسیزمان، ریز مغذی‌ها و چندین مورد دیگر باشد.

به علت وسعت درگیری ارگان‌های مختلف توضیح جزء به جزء این مسیرها در این مقاله میسر نمی‌باشد، لذا به طور عملی توضیح داده می‌شود. علائم عصبی عضلانی می‌تواند در لحظات و روزهای اولیه تولد یک نوزاد سالم رخ دهد. این علائم با بروز عفونت و یا استرس تشدید می‌یابد و به خصوص با شروع تغذیه با شیر مادر امکان حملات شدید متابولیکی و افزایش آمونیاک رخ می‌دهد. تشنج هیپوتونی شدید، بیقراری و لرزش از علائم نوزادان مبتلا می‌باشد. به تدریج با رشد بیشتر نوزاد ممکن است زردی شدید و بزرگی کبد و در مواردی مشکلات قلبی بروز نماید. FTT مشکلات وزن گیری، دیسترس تنفسی و اسیدوز شدید بروز نموده و در مواردی هیپوتونی، اختلالات تاخیر تکاملی، تشنج و لتارژی رخ می‌دهد.

هیپوتونی خفیف تا شدید از همان اوایل تولد در موارد زیاد وجود دارد و گاهی به صورت شدید بروز نموده که باعث آسپراسیون ریوی و بستری در ICU می‌شود. سایر ارگان‌ها مثل چشم، پوست، قلب، کلیه، مو، استخوان نیز از صدمات متابولیکی متأثر می‌شوند. بوی نامطبوع و خاص و یا قیافه ویژه و مخصوص بیماران متابولیکی می‌تواند راهنمای تشخیصی و درمان زودرس باشد. البته با توجه به طیف وسیع اختلالات متابولیکی و این واقعیت که درگیری آنزیم‌ها سطوح متفاوتی دارند. مشکلات این بیماری‌ها ممکن است در سنین متفاوتی از بدو تولد تا حتی بزرگسالی بروز نماید. مثلا ممکن است نوزاد ۳ روزه با حملات تشنج مکرر و غیرقابل درمان همراه با آمونیاک بسیار بالا مراجعه نموده باشد که ظرف چند روز به سرعت پیشرفت نموده و منجر به فوت وی بشود. این حالت در بیماری هیپرگلیسمی نوزادان شایع است و یا اینکه شیرخوار ۸ ماهه با تاخیر تکاملی و موی روشن همراه عقب ماندگی ذهنی مبتلا به فینیل کتونوری مراجعه نماید و یا نوع دیررس بیمار گوشه در سنین بالا به صورت کبد بزرگ و اختلالات رشد و نمو باهوش طبیعی وجود داشته باشد.

سیستم عضلانی نیز در بیماری‌های مختلفی از اختلالات متابولیکی دچار مشکل و آسیب می‌شود. تجمع مواد سمی در عضله مثل بیماری‌های ذخیره‌ای، عدم وجود سوسترای لازم، عدم تولید انرژی کافی، وجود مواد سمی و یا مشکلات در نوروترانسمیترهای انتقال پیام عصبی تعدادی از علل

زمانی نقص آنزیم باعث عدم تبدیل ماده B به C می‌شود. تجمع ماده سمی D در بدن زیاد شده که متعاقب آن عوارض جدی به ارگان‌های مختلف از جمله مغز و اعصاب وارد می‌شود. رسوب مواد سمی در سایر اعضا از جمله کبد، قلب، عضله، پوست ممکن است باعث بزرگ شدن و در نتیجه اختلال شدید عملکرد آن عضو حیاتی شود. همچنین به طور شایع مواد سمی مثل آمونیاک و بالاکتات در خون بالا رفته و باعث عوارض شدید و پایدار در سیستم عصبی فرد می‌گردد. این علائم گاهی آنقدر شدید و خطرناک است که در سنین بسیار پایین زندگی می‌تواند تولید تشنج، بیقراری، عقب ماندگی شدید حرکتی - ذهنی و در مواردی منجر به فوت بیمار گردد.



نمودار یک

مشکل دیگری که در بیماران متابولیک وجود دارد عدم دسترسی بدن به ماده C طبق نمودار شماره یک است. معمولاً ماده حیاتی C مورد نیاز برای ادامه‌ی حیات و یا رشد و تکامل نرمال بدن است و کمبود آن می‌تواند سبب اختلالات تکاملی رشد و نمو و بسیاری از علائم نورولوژیک گردد. بیماری‌های متابولیک طیف وسیعی از ناهنجاری‌های ژنتیکی را ایجاد می‌نمایند. نحوه‌ی وراثت این بیماری‌ها به اشکال مختلف، اتوزومال مغلوب، اتوزومال غالب و یا وابسته به جنس بوده و در موارد زیادی نیز انتقال میتوکندریال می‌باشد.

همانطور که ذکر شد بیماری‌های متابولیک بر اثر تجمع مواد سمی متعاقب عدم دفع مناسب آنها، عدم دسترسی به مواد ضروری به علت نقص آنزیم، کاهش تولید انرژی در بدن و متعاقب آن در سیستم متابولیکی بدن که به شدت به یکدیگر وابسته هستند. آشفته‌گی ایجاد شود و باعث اختلالات ارگان‌های اساسی بدن می‌شود. سیستم مغز و اعصاب به علت حساس بودن و گستردگی وسیع در سرتاسر بدن و همین دارا بودن متابولیت‌های بسیار زیاد و پیچیده از مواردی است که به شدت در

به طور خلاصه با توجه به وجود سیستم متابولیک در تک تک سلول‌های بدن، هر گونه اختلال و یا عیب ژنتیکی در آن باعث عدم تولید مواد لازم و تجمع مواد سمی و کاهش تولید انرژی لازم شود و متعاقب آن در اکثر ارگان‌های بدن مشکلات جدی ایجاد می‌نماید که از مهم‌ترین و گسترده‌ترین آنها سیستم عصبی عضلانی می‌باشد که معمولاً در صورت عدم درمان مناسب به خصوص در زمان‌های مناسب می‌تواند آسیب‌های جدی و غیرقابل جبران ایجاد نماید.

خوشبختانه تعداد قابل توجهی از این بیماری‌ها نه تنها قابلیت درمان به موقع دارند بلکه با افزایش دانش همکاران که در جریان بیماری می‌باشند می‌توان از وقوع بیماری متابولیک پیشگیری نمود. در سال‌های اخیر روش‌های پیشرفته آنزیم درمانی و ژن تراپی و یا پیوند مغز استخوان و سلول‌های بنیادی حتی در کشور خودمان وجود دارند که خوشبختانه روز به روز قابلیت‌های بیشتری می‌یابند.

ایجاد اختلالات حرکتی می‌شود. مشکلات به صورت هیپوتونی گاهی بسیار شدید است، مشکلات رشد و تکامل در قسمت‌های اندام‌ها با قفسه سینه و کرامپ عضلانی ممکن است بروز نماید.

بیماران مبتلا به اختلالات متابولیک از نظر سایکولوژی و عقب ماندگی ذهنی نیز مشکلات زیادی دارند. عدم توانایی مهارت‌های حرکتی و گفتاری، عقب ماندگی خفیف تا شدید ذهنی، مشکلات تکلم خفیف تا بیش فعالی شدید و در موارد زیادی مشکلات اوتیسمی نمونه‌هایی از این گروه می‌باشند. حملات، کاهش شدید هوشیاری و یا حتی کوماهای عمیق در موارد متعددی از سندرم‌های متابولیکی ذکر شده است. علل متعددی مثل هیپوگلیسمی، افزایش آمونیاک خون در حد بالا، تجمع مواد سمی مختلف در خون، اسیدوز شدید مثلاً در ارگانیک اسیدی، فشار مغزی بالا به علت هیدروسفالی متأثر از بیماری متابولیک، تخریب وسیع مغزی در اثر تجمع لاکتات از مواردی است که می‌توان به آنها اشاره نمود.

Reference:

1. Swaiman K , Ashwal S , Ferriero D and et al. Swaiman's Pediatric Neurology.Elsevir ;2017
2. Menkes J.H , Sarnat H.B , Maria B.L. Child Neurology.7th ed.LWW;2006
3. Zschcke J , Hoffman G.F and et al. Vademecum metabolicum. 3rd ed . Schattauer ;2011