Archive of SID

گزارش يك مورد آلكاپتونوري
(Alkaptonuria)

ژيلا ترابي زاده (M.D.) * فرشاد نقش وار (M.D.) * اميد عماديان (M.D.) *

چكيده

آلكاپتونوری بیماری بسیار نادر ارثی است (۱ مورد در یک میلیون) که به دلیل کمبود آنزیم کبدی هموژنتزیک اسید اکسیداز پدید می آید و در نتیجه شاهد تجمع هموژنتزیک اسید در بدن و دفع زیاد آن در ادرار بیماران خواهیم بود. به تظاهرات بالینی گوناگون آلکاپتونوری (تظاهرات مفصلی، بافت همبندی، و احشایی) اکرونوزیس (Ochronosis) گفته می شود.

بیمار مورد بحث مرد میانسالی است که دارای تظاهرات مفصلی و بافت همبندی برجسته و طولانی مدت همراه با تغییر رنگ ادرار می باشد که یافته های تأیید شده پاراکلینیک (بیوپسی مفصل و تست های آزمایشگاهی ادرار) را نیز به همراه دارد.

واژه هاي كليدي : آلکاپتونوری، اکرونوزیس، هموژنتزیک اسید

مقدمه

بیماری آلکاپتونوری یک اختلال نادر متابولیکی است که با تریاد هموژنتزیک اسیدوری، آرتریت، و اکرونوزیس مشخص می‌گردد. این بیماری به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد.بیماران آلکاپتونوریک معمولاً در کودکی و جوانی بدون علامت هستند مگر ایجاد ادرار سیاه رنگ در اثر اکسیداسیون که از بدو تولد قابل مشاهده است(۱).

بیماران تا حدود ۴۰ سالگی از بیماری خود اطلاعی ندارند،ولی بعد ازآن پیگمانتاسیون اسکلرا و یا غضروف گوش شروع به ظاهرشدن می کند. پیگمانتاسیون ممکن است در دندان‌ها، مخاط دهان، ناخن، یا پوست ظاهرشود(۳،۲). رسوب پراکنده پیگمان در بیماران آلکاپتونوریک به نام اکرونوزیس (Ochronosis) نامیده می‌شود. رسوب پیگمان در فضای مفصلی منجر به استئوآرتریت زودرس دربیماران می گردد(۳،۱).

درمسیر طبیعی،آمینواسید تیروزین به هموژنتزیک اسید و سپس مالئیل استواستیک اسید متابولیزه می‌گردد. در آلکاپتونوری این مسیر به دلیل کمبود هموژنتزیک اکسیداز، کامل صورت نگرفته و منجر به تجمع هموژنتزیک اسید در بدن می گردد(۴). قسمتی از ماده مزبور در ادرار ترشح شده که در اثر مجاورت با هوا و اکسیداسیون، سیاه رنگ می شود. علاوه بر این، رسوب هموژنتزیک اسید در بافت های همبندی بدن منجر به اکرونوزیس می گردد. تظاهرات کلینیکی اصلی بیماری در رابطه با رسوب پیگمان در ارگان‌های گرفتار می‌باشد که مهمترین آنها شامل آرتروپاتی اکرونوتیک، اکرونوزیس قلبی- عروقی، سنگ‌های کلیوی، و اکرونوزیس جلدی و چشمی است (۶،۵،۳).

* متخصص پاتولوژی و استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

✉ ساری- خیابان امیرمازندرانی- مرکز آموزشی درمانی امام خمینی

www.SID.ir

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

Archive of SID

آرتریت تنها مشکل بیمار به صورت عدم توانایی و از کارافتادگی است و تقریباً در تمام بیماران با افزایش سن ظاهر می‌شود. اولین علایم معمولاً در هیپ، ستون فقرات، زانو، و مفاصلی که عمده وزن بدن را تحمل می‌کنند دیده می‌شود(۱).

این بیماری در مردان شدیدتر است، اگر چه شیوع آن در هر دو جنس یکسان می باشد. بیش از ۱۰۶ مورد از چکسلواکی،۱۰۸ مورد از آلمان، و۹۰ مورد از امریکا گزارش شده است. در کشورهای خاور دور اولین مورد از لبنان در سال ۱۹۵۸ و از سودان در سال ۱۹۶۵ گزارش گردیده است(۱).

Guran و همکاران در سال ۱۹۹۸ ضمن تأیید شیوع یک درمیلیون این بیماری اعلام داشتند که حضور تمامی یافته های بالینی ذکر شده در کتب مرجع نزد یک بیمار نادر است(۲).

Reddy درسال ۱۹۹۸ ضمن تکیه بر این‌که ابتلای مفاصل بزرگ بدن به عنوان یافته ای زودرس می‌باشد، از احتمال جمود ستون مهره های سینه ای و کمری نیز خبر داد(۸،۷).

Beltran و همکاران در سال ۱۹۹۸ موفق به یافتن جهش های مسؤول در ژن سازنده هموژنتیزات ۲،۱ دی اکسیژناز، که فقدان عملکرد صحیح آن سبب پیدایش این بیماری می‌گردد، شدند(۹). در یک بررسی کلی بر روی ۶۰۴ بیمار در بیمارستان سنت ماری(۳)، مشخص شد که اکثر بیماران بالای۴۰ سال علایم آرتروپاتی را به‌صورت تغییرات دژنراتیو و رسوب پیگمان نشان می‌دهند. شایعترین محل آن مفاصل زانو، شانه، و لگن است. رسوب پیگمان در سیستم قلبی- عروقی بیماران بیشتر در اندوکاردیوم، دریچه‌های قلبی خصوصاً آئورت و میترال و دیوارهٔ شرایین و وریدها است و در بیماران بالای ۵۰ سال شیوع تنگی دریچه آئورت افزایش می‌یابد.

رسوب پیگمان در دستگاه ادراری- تناسلی به‌طور شایع دیده می شود و در حدود ۶۰ درصد موارد همراه با سنگ کلیه و ۱۰۰درصد موارد همراه با سنگ پروستات هستند. گرفتاری چشمی تا ۷۰درصد موارد در بیماران به‌صورت پیگمانتاسیون دیده می شود و نقص قابل ملاحظه ای ایجاد نمی کند(۵،۱).

در تمامی موارد پیگمانتاسیون گوش خارجی دیده می شود(۹).

معرفي بيمار

بیمار مردی است ۴۷ ساله که از پنج سال قبل به صورت تدریجی دچار خشکی مفاصل شانه چپ و زانوی چپ شده، به طوری‌که قادر نیست دست خود را بیش از ۴۰ درجه بالا ببرد.

در معاینه فیزیکی تغییر شکل و رنگ لاله گوش چپ بدون درد مشهود بود(تصویر شمارهٔ ۱).



تصویر شمارهٔ ۱: تغییر شکل لاله گوش بر اثر رسوب پیگمانتاسیون اکرونوتیک.

در دستگاه قلبی- عروقی، ادراری- تناسلی، وچشم بیمار نکته پاتولوژیکی مشاهده نگردید.

يافته هاي پاراکلينيك

در رادیوگرافی مفصل زانو کلسیفیکاسیون‌های متعدد دیده شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

www.SID.ir

Archive of SID

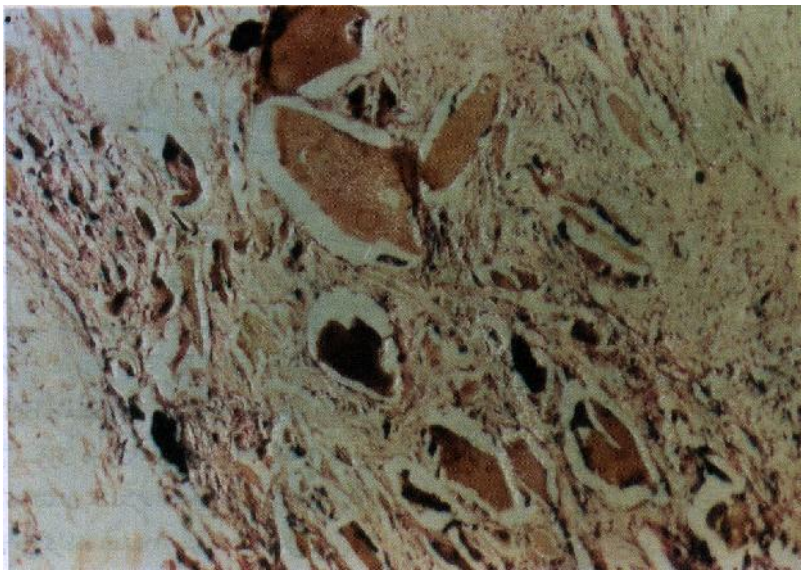
* آزمایشگاه

نمونه ادرار بیمار نیز پس از ماندن در محیط آزمایشگاه تغییر رنگ قهوه ای- سیاه پیدا کرد که پس از اضافه کردن دو قطره کلراید آهن ده درصد به ۲ سی سی ادرار بیمار شاهد پیدایش رنگ آبی تیره شدیم. به علاوه، اضافه کردن نیترات نقره به نمونه ادرار بیمار منجر به پیدایش رنگ سیاه شد.

* پاتولوژی

نمونه دریافتی حاصله از بیوپسی مفصل زانوی بیمار، شامل چندین قطعه بافت کرم، قهوه‌ای، و سیاه جمعاً به ابعاد ۱×۱×۲ سانتی متر بود که شامل قطعات استخوانی، غضروف، و تاندون بود.

در بررسی میکروسکوپی، رسوب ماده بی‌شکل خرمایی رنگ مایل به قهوه ای در استخوان، غضروف، و نسج همبندی همراه با واکنش آماسی، واکنش جسم خارجی، فیبروز زمینه و تخریب غضروف و استخوان نمایان بود(تصویر شمارهٔ۲).



تصویر شمارهٔ ۲: رسوب مادهٔ بی‌شکل خرمایی رنگ در بافت همبندی فضای مفصلی.

بحث

بیمار مورد نظر ۴۷ سال سن داشت و دچار تغییر شکل غضروف لالهٔ گوش، تغییر رنگ ادرار و تغییرات دژنراتیو در مفاصل شانه و زانو و فاقد یافته های قلبی، ادرای- تناسلی، تنفسی، و یا چشمی بوده است.

Guran و همکاران(۲) اعلام داشته‌اند که حضور تمامی یافته های بالینی ذکر شده در کتب مرجع در همهٔ بیماران نادر می‌باشد، بیمار ما نیز از این مورد مستثنی نبوده و علایمی که شیوع بیشتری داشته‌اند، نشان داده است. همچنین شروع ایجاد علایم نزد بیمار، که حدوداً از ۴۰ سالگی شروع شده و در ۴۷سالگی تشدید گردیده است، با توارث مندلی اتوزومال مغلوب بیماری مطابقت دارد.همچنین درگیری مفاصل شانه و زانوکه ازشایعترین مفاصل درگیر می باشند، با بیمار ما مطابقت دارد.

www.SID.ir

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

Archive of SID

پیگمانتاسیون و دفورمیتی لالهٔ گوش که در تمام بیماران دیده می شود، در بیمار ما نیز مشاهده گردیده است. البته تعدادی ازعلایم دیگر بیماری ممکن است با افزایش سن بیمار خود را نشان دهند که فعلاً این بیمار فاقد آن می باشد.

هیچ درمانی به‌طور کامل موفقیت آمیز نمی باشد. محدودیت رژیم غذایی در دریافت تیروزین و فنیل آلانین و متعاقباً کاهش ترشح هموژنتزیک اسید از پیشرفت علایم جلوگیری می کند (۱۰،۸).

هموژنتزیک اسیدباعث مهار رشد کندروسیت‌های مفصلی می شود. اسکوربیک اسید از این اثر جلوگیری می کند. Wolf و همکاران دو بیمار را با دوزهای بالای اسکوربیک اسید درمان کردند. در ترشح هموژنتزیک اسید ادراری تغییری ایجاد نشد، در صورتی‌که مشتقات آن Benzo quinone acetic acid به‌صورت کامل از ادرار محوگردید. در نتیجه می‌توان با تنظیم رژیم غذایی و تجویز اسکوربیک اسید از پیشرفت علایم بیمار جلوگیری کرد (۱۰،۱).

فهرست منابع

1. M Al- Essa. Alkapttonuria: case report and review of the literature. ***Annals of Saudi medicine.*** 1998(7 July).
2. Guran A. clinical radiolographic and echo cardiographic findings in a patients with ochronosis. ***Clin. Rheumatol.*** 1998; 17(5): 403-6.
3. Cotran R, Kumar V, Collins Robbins. ***Pathologic basis of disease.*** 6th ed. Philadelphia: Saunders company, 1999: 162.
4. Henry J. ***Clinical diagnosis and management by laboratory methods***. 19th ed. Philadelphia: Saunders Company, 1996: 452.
5. Joseph J. Gaines the pathology of alkaptonuric ochronosis. ***Human Pathology.*** 1989; 20(1):40-45.
6. Kennet. Degenerative joint disease in alkaptonuria. ***Exp. Rheumatology***. 1988; 6(3): 289- 292.
7. Reddy Dr. Alhaptomuria representing as lumbar disc prolapse: case report and review of literature. ***Spinal Cord***. 1998(Jul); 36(7): 523- 4.
8. Hangashi M. Aortic value stenosis in Alkaptonuria. Images in candiovascular medicine. ***Circulation***. 1998 (Sep); 98(11): 1148- 9.
9. Beltran V. Mutation and polymorphism analysis of the human hemogentisate 1,2- dioxygerace gene in alkoptonuria patients. ***Am J Hum Genet***. 1998(April); 62(4): 776-84.
10. Wolff JA, et al. Effects of ascorbic acid in alkaptonuria: alterations in benzoquinone acetic acid in and an ontogenic effect in infancy. ***Pediatr. Res***. 1989; 26: 140- 4.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

www.SID.ir