

## گزارش یک مورد آلکاپتونوری (Alkaptonuria)

امید

فرشاد نقش وار

\* (M.D.) \* زیلا ترابی زاده (M.D.) \*

عمادیان (M.D.) \*

### چکیده

آلکاپتونوری بیماری بسیار نادر ارثی است (۱ مورد در یک میلیون) که به دلیل کمبود آنزیم کبدی هموژنتزیک اسید اکسیداز پدید می‌آید 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 می‌شود.

بیمار مورد بحث مرد میانسالی است که دارای تظاهرات مفصلی و بافت همبندی بر جسته و طولانی مدت همراه با تغییر رنگ ادرار می‌باشد که یافته‌های تأیید شده پاراکلینیک (بیوپسی مفصل و تست‌های آزمایشگاهی ادرار) را نیز به همراه دارد.

**واژه‌های کلیدی :** آلکاپتونوری، اکرونوزیس، هموژنتزیک اسید

### مقدمه

استئوآرتیت زودرس در بیماران می‌گردد<sup>(۱,۲)</sup>. در مسیر طبیعی، آمینواسید تیروزین به هموژنتزیک اسید و سپس مالئیل استواتستیک اسید متabolیزه می‌گردد. در آلکاپتونوری این مسیر به دلیل کمبود هموژنتزیک اکسیداز، کامل صورت نگرفته و منجر به تجمع هموژنتزیک اسید در بدن می‌گردد<sup>(۳)</sup>. قسمتی از ماده مزبور در ادرار ترشح شده که در اثر مجاورت با هوا و اکسیداسیون، سیاه رنگ می‌شود. علاوه بر این، رسوب هموژنتزیک اسید در بافت‌های همبندی بدن منجر به اکرونوزیس می‌گردد. 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<sup>(۴,۵,۶)</sup>.

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

بیماران تا حدود ۴۰ سالگی از بیماری خود اطلاعی ندارند، ولی بعد از آن پیگماناتاسیون اسکلرا و یا غضروف گوش شروع به ظاهرشدن می‌کند. پیگماناتاسیون ممکن است در دندان‌ها، مخاط دهان، ناخن، یا پوست ظاهر شود<sup>(۲,۳)</sup>. رسوب پراکنده پیگمان در بیماران آلکاپتونوریک به نام اکرونوزیس (Ochronosis) نامیده می‌شود. رسوب پیگمان در فضای مفصلی منجر به

با سنگ کلیه و ۱۰۰ درصد موارد همراه با سنگ پروستات هستند. گرفتاری چشمی تا ۷۰ درصد موارد در بیماران به صورت پیگماتاسیون دیده می شود و نقص قابل ملاحظه ای ایجاد نمی کند(۱،۵). در تمامی موارد پیگماتاسیون گوش خارجی دیده می شود(۹).

**معرفی بیمار**  
بیمار مردی است ۴۷ ساله که از پنج سال قبل به صورت تدریجی دچار خشکی مفاصل شانه چپ و زانوی چپ شده، به طوری که 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 شماره ۱).



تصویر شماره ۱: تغییر شکل لاله گوش بر اثر رسوب پیگماتاسیون اکرونوتیک.

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

یافته های پاراکلینیک در رادیوگرافی مفصل زانو کلیسیفیکاسیون های متعدد دیده شد.

آرتربیت تنها مشکل بیمار به صورت عدم توانایی و از کارافتادگی است و تقریباً در تمام بیماران با افزایش سن ظاهر می شود. اولین عالیم معمولاً در هیپ، ستون فقرات، زانو، و مفاصلی که عمدۀ وزن بدن را تحمل می کنند دیده می شود(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، و ۹۰ 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 در میلیون این بیماری اعلام داشتند که حضور تمامی یافته های بالینی ذکر شده در کتب مرجع نزد یک بیمار نادر است(۲).

Reddy در سال ۱۹۹۸ ضمن تکیه بر این که ابتلای مفاصل بزرگ بدن به عنوان یافته ای زودرس می باشد، 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 هموژنیزات ۲،۱ دی اکسیژناز، که فقدان عملکرد صحیح آن سبب پیدایش این بیماری می گردد، شدند(۹). در یک بررسی کلی بر روی ۶۰۴ بیمار در بیمارستان سنت ماری(۳)، مشخص شد که اکثر بیماران بالای ۴۰ سال عالیم آرتربوپاتی را به صورت تغییرات دژنراتیو و رسوب پیگمان نشان می دهند. شایعترین محل آن مفاصل زانو، شانه، و لگن است. رسوب پیگمان در سیستم قلبی-عروقی بیماران بیشتر در اندوکاردیوم، در یچه های قلبی خصوصاً آئورت و میترال و دیواره شرایین و وریدها است و در بیماران بالای ۵۰ سال شیوع تکیه در یچه آئورت افزایش می یابد.

رسوب پیگمان در دستگاه ادراری-تناسلی به طور شایع دیده می شود و در حدود ۶۰ درصد موارد همراه

## نمونه دریافتی حاصله از بیوپسی مفصل زانوی

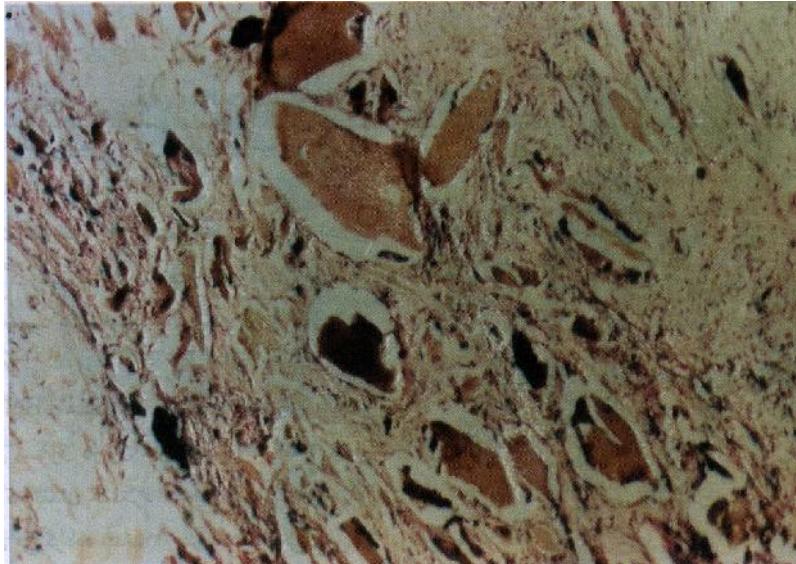
\* آزمایشگاه

بیمار، شامل چندین قطعه بافت کرم، قهوه‌ای، و سیاه جمیعاً به ابعاد  $2 \times 1 \times 1$  سانتی متر بود که شامل قطعات استخوانی، غضروف، و تاندون بود.

در بررسی میکروسکوپی، رسوب ماده بی‌شکل خرمایی رنگ مایل به قهوه‌ای در استخوان، غضروف، و نسج همبندی همراه با واکنش آماسی، واکنش جسم خارجی، فیروز زمینه و تخریب غضروف و استخوان نمایان بود (تصویر شماره ۲).

نمونه ادرار بیمار نیز پس از ماندن در محیط آزمایشگاه تغییر رنگ قهوه‌ای- 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



تصویر شماره ۲: رسوب ماده بی‌شکل خرمایی رنگ در بافت همبندی فضای مفصلي.

## بحث

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 ۴۷ سالگی تشدید گردیده است، با توارث مندلی اتوزومال مغلوب بیماری مطابقت دارد. همچنین در گیری مفاصل شانه و زانو که از شایعترین مفاصل در گیر می‌باشند، با بیمار ما مطابقت دارد.

بیمار مورد نظر ۴۷ سال سن داشت و دچار تغییر شکل غضروف لاله‌گوش، تغییر رنگ ادرار و تغییرات دژنراتیو در مفاصل شانه و زانو و فاقد یافته‌های قلبی، ادرای- تناسلى، تنفسی، و یا چشمی بوده است. Guram و همکاران (۲) اعلام داشته‌اند که حضور تمامی یافته‌های بالینی ذکر شده در کتب مرجع در همه بیماران نادر می‌باشد، بیمار ما نیز از این مورد مستثنی

هموژنتریک اسید باعث مهار رشد کندروسیت‌های مفصلی می‌شود. اسکوربیک اسید از این اثر جلوگیری می‌کند. Wolf و همکاران دو بیمار را با دوزهای بالای اسکوربیک اسید درمان کردند. در ترشح هموژنتریک اسید ادراری تغییری ایجاد نشد، در صورتی که مشتقات آن Benzo quinone acetic acid به صورت کامل از ادرار محو گردید. در نتیجه می‌توان با تنظیم رژیم غذایی و تجویز اسکوربیک اسید از پیشرفت علایم بیمار جلوگیری کرد (۱۰، ۱۱).

پیگمانتسیون و دفورمیتی لاله گوش که در تمام بیماران دیده می‌شود، در بیمار ما نیز مشاهده گردیده است. البته تعدادی از علایم دیگر بیماری ممکن است با افزایش سن بیمار خود را نشان دهند که فعلاً این بیمار فاقد آن می‌باشد.

هیچ درمانی به طور کامل موفقیت آمیز نمی‌باشد. محدودیت رژیم غذایی در دریافت تیروزین و فنیل آلانین و متعاقباً کاهش ترشح هموژنتریک اسید از پیشرفت علایم جلوگیری می‌کند (۱۰، ۸).

## فهرست منابع

1. M Al- Essa. Alkaptonuria: case report and review of the literature. *Annals of Saudi medicine*. 1998(7 July).
2. Guran A. clinical radiographic 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*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders company, 1999: 162.
4. Henry J. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Company, 1996: 452.
5. Joseph J. Gaines the pathology of alkapttonuric ochronosis. *Human Pathology*. 1989; 20(1):40-45.
6. Kennet. Degenerative joint disease in alkapttonuria. *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 cardiovascular 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 alkapttonuria: alterations in benzoquinone acetic acid in and an ontogenic effect in infancy. *Pediatr. Res*. 1989; 26: 140- 4.