



Neonatal screening for inherited metabolic diseases in Fars province

غربالگری نوزادان برای بیماری های متابولیک
ارثی در استان فارس



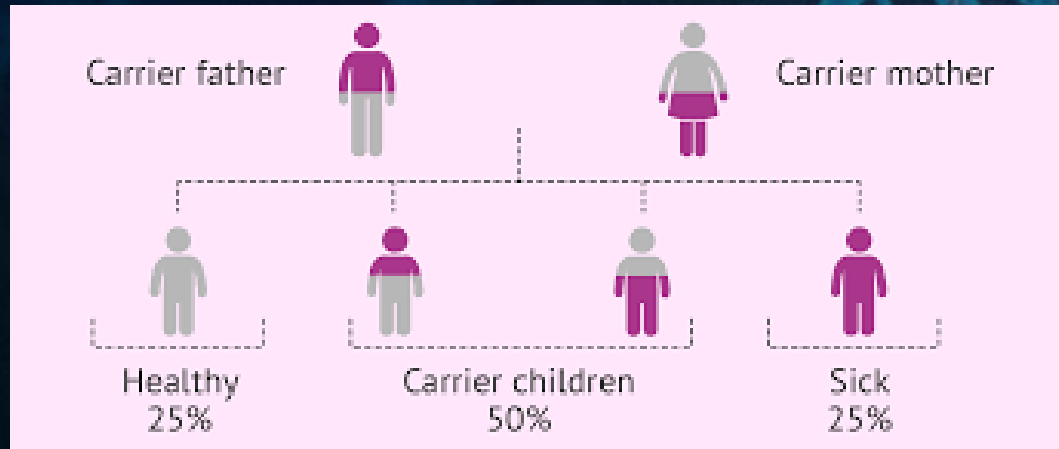
Salarian L. MD
Pediatric Endocrinology and Metabolism
SUMS

خلاصه مطالب

- تعریف
- توارث
- تقسیم بندی
- تظاهرات بالینی
- یافته های آزمایشگاهی و تشخیص
- درمان
- غربالگری نوزادان برای بیماری های متابولیک ارثی در استان فارس
- بیماری های شایع متابولیک ارثی در فارس

• تعریف اختلالات متابولیک مادرزادی :

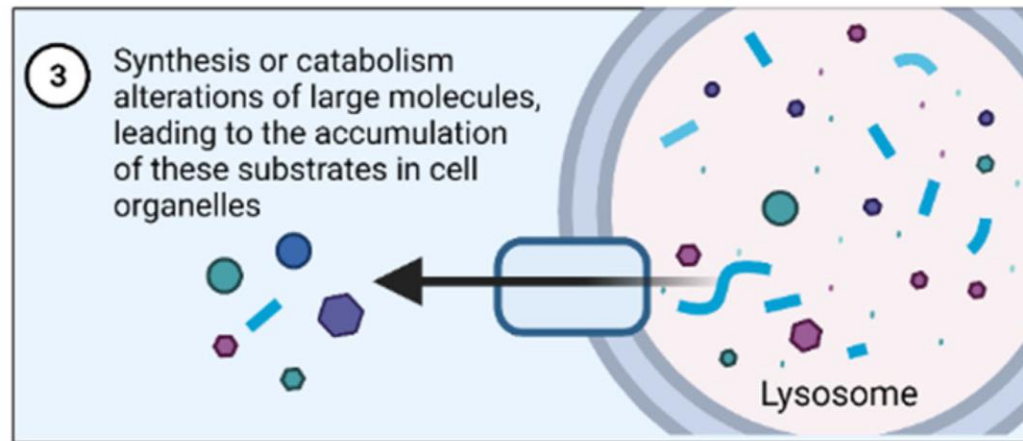
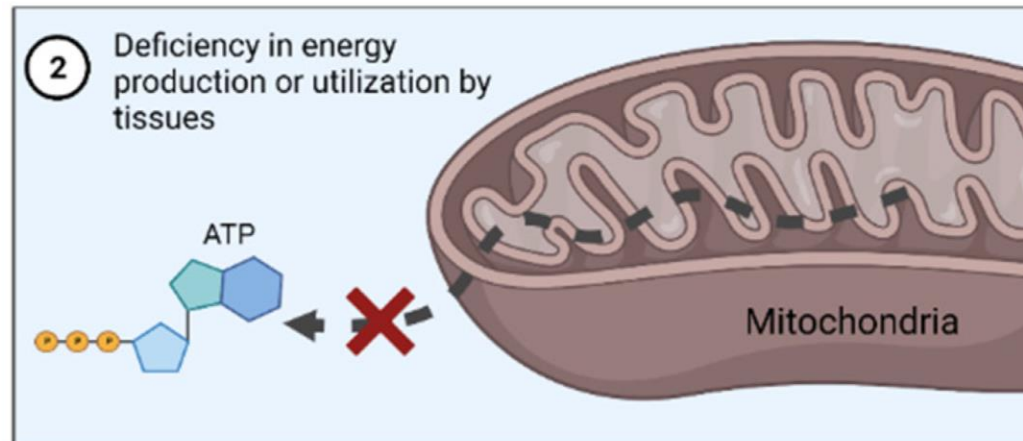
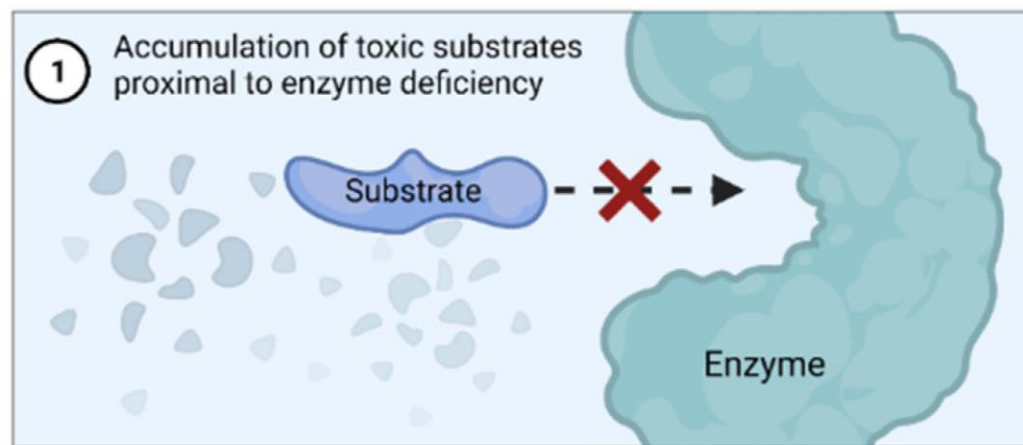
- بیماری های ارثی
- فقدان یا غیرطبیعی بودن آنزیم یا کوفاکتور آن
- تجمع یا کمبود متابولیت خاص



- اغلب اتوزومال مغلوب
- نسبت فامیلی و نژاد مشترک والدین
- بروز فردی نادر (کمتر از ۱ در ۱۰۰۰۰۰ تولد)
- بروز جمعی گاهی ۱ در ۸۰۰ تا ۱ در ۲۵۰۰ تولد

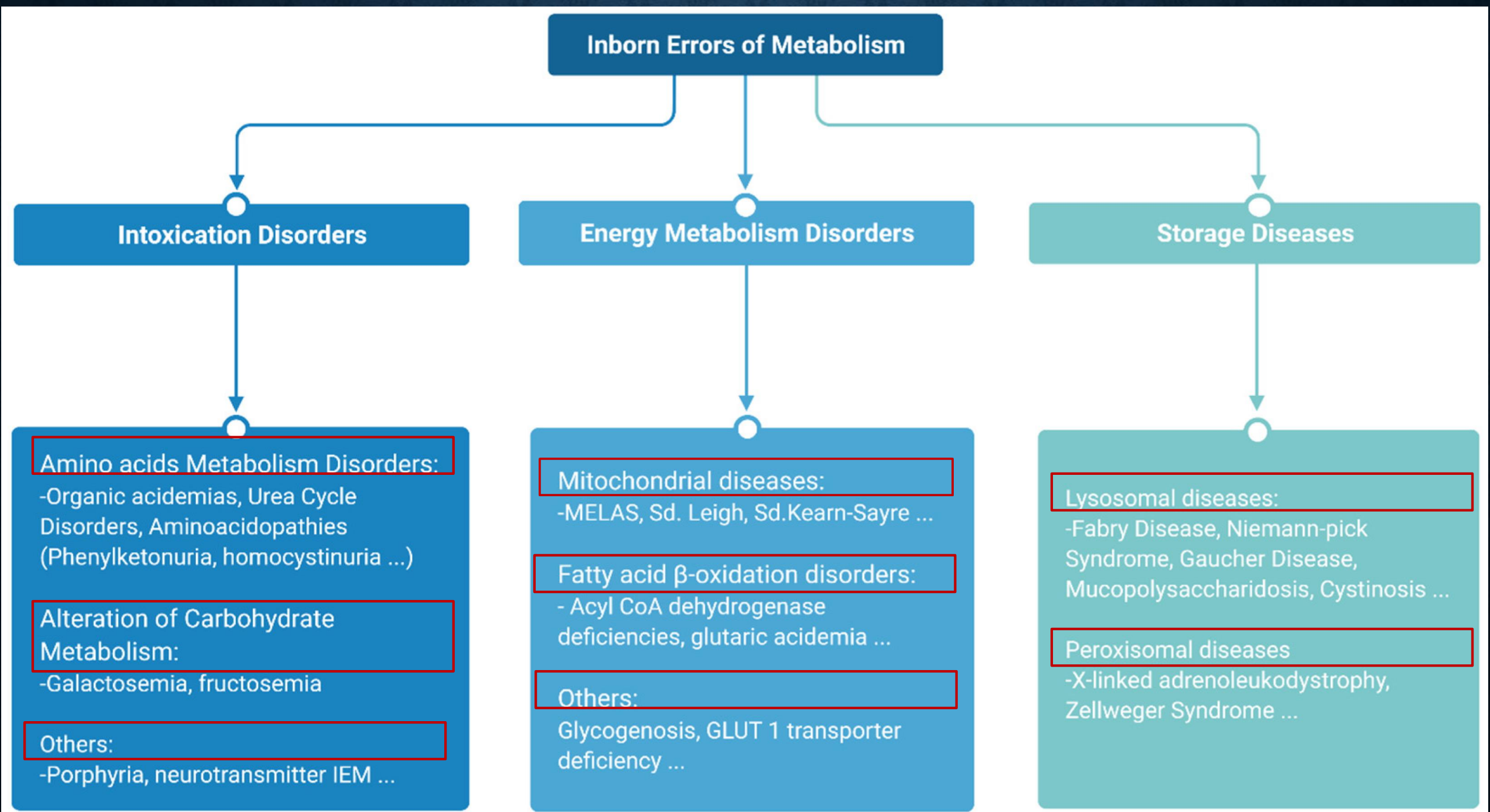
Inborn Errors of Metabolism (IEM) Nosological Classification

- ① Intoxication Disorders
- ② Energy Metabolism Disorders
- ③ Storage Diseases



تقسیم بندی

Inborn Errors of Metabolism



```
graph TD; A[Inborn Errors of Metabolism] --> B[Intoxication Disorders]; A --> C[Energy Metabolism Disorders]; A --> D[Storage Diseases]; B --> B1[Amino acids Metabolism Disorders: -Organic acidemias, Urea Cycle Disorders, Aminoacidopathies (Phenylketonuria, homocystinuria ...)]; B --> B2[Alteration of Carbohydrate Metabolism: -Galactosemia, fructosemia]; B --> B3[Others: -Porphyria, neurotransmitter IEM ...]; C --> C1[Mitochondrial diseases: -MELAS, Sd. Leigh, Sd. Kearns-Sayre ...]; C --> C2[Fatty acid β-oxidation disorders: - Acyl CoA dehydrogenase deficiencies, glutaric acidemia ...]; C --> C3[Others: Glycogenosis, GLUT 1 transporter deficiency ...]; D --> D1[Lysosomal diseases: -Fabry Disease, Niemann-pick Syndrome, Gaucher Disease, Mucopolysaccharidosis, Cystinosis ...]; D --> D2[Peroxisomal diseases -X-linked adrenoleukodystrophy, Zellweger Syndrome ...];
```

Intoxication Disorders

Amino acids Metabolism Disorders:

-Organic acidemias, Urea Cycle Disorders, Aminoacidopathies (Phenylketonuria, homocystinuria ...)

Alteration of Carbohydrate Metabolism:

-Galactosemia, fructosemia

Others:

-Porphyria, neurotransmitter IEM ...

Energy Metabolism Disorders

Mitochondrial diseases:

-MELAS, Sd. Leigh, Sd. Kearns-Sayre ...

Fatty acid β -oxidation disorders:

- Acyl CoA dehydrogenase deficiencies, glutaric acidemia ...

Others:

Glycogenosis, GLUT 1 transporter deficiency ...

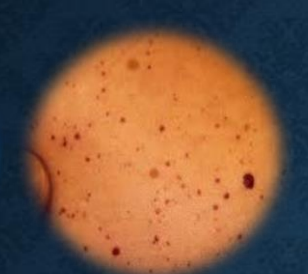
Storage Diseases

Lysosomal diseases:

-Fabry Disease, Niemann-pick Syndrome, Gaucher Disease, Mucopolysaccharidosis, Cystinosis ...

Peroxisomal diseases

-X-linked adrenoleukodystrophy, Zellweger Syndrome ...



Acute Chronic Every age



تظاهرات بالینی

Human Organs Infographics

Heart
Lorem ipsum dolor sit amet, ne wisi atomorum est. Aequa eirmod id eum, alia argumentum et vis. Nihil cila labore ei vim,

Lung
An eius omittam usu, usu an porro fuisset definitiones. Brute fugit voluptaria has in, id oblique aliquam molestie pri. Paulo

Stomach
Eu integre tractatos vel, nam adhuc volutpat te. Vim cu animal nostrud dignissim, nec ex epicurei mediocrem, quis ipsum

Liver
Eu per utinam everti, quod omnis dicunt his id. Eu eum discere tacimates cotidieque, eum ex inani altera maiorum. No detraxit

Kidney
Impetus sapientem nec ut, agam menandri periculis his at. Vel facer tamquam necessitatibus ei, duo amet facete et. Vix vocent

Bladder
Et autem paulo eruditi duo, enim ipsum doming cu eam, aliquam dolorem has ut. Sonet interesset ,quo at, at impetus aliquam mel

Instine
Lorem scaevola quo cu, pertinax voluptatum incorrupte ei mea, tibi que accusam constituto quo in. Sea agam nihil ei, mel eu modus

Brain
Lorem ipsum dolor sit amet, ne wisi atomorum est. Aequa eirmod id eum, alia argumentum et vis. Nihil cila labore ei vim, est

Eye
An eius omittam usu, usu an porro fuisset definitiones. Brute fugit voluptaria has in, id oblique aliquam molestie pri. Paulo fastidii

Nose
Eu integre tractatos vel, nam adhuc volutpat te. Vim cu animal nostrud dignissim, nec ex epicurei mediocrem, quis ipsum veniam an

Lips
Eu per utinam everti, quod omnis dicunt his id. Eu eum discere tacimates cotidieque, eum ex inani altera maiorum. No detraxit

Ear
Impetus sapientem nec ut, agam menandri periculis his at. Vel facer tamquam necessitatibus ei, duo amet facete et. Vix vocent equidem

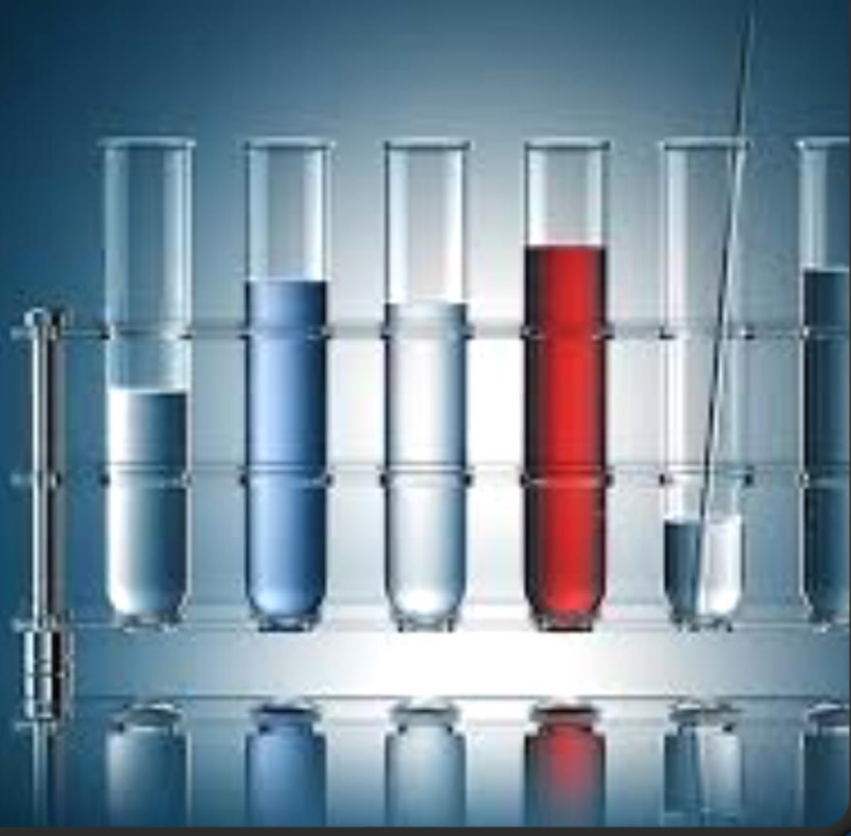
Teeth
Et autem paulo eruditi duo, enim ipsum doming cu eam, aliquam dolorem has ut. Sonet interesset ,quo at, at impetus aliquam mel

Bones
Lorem scaevola quo cu, pertinax voluptatum incorrupte ei mea, tibi que accusam constituto quo in. Sea agam nihil ei, mel eu modus

تظاهرات بالینی

- یک دوره بی علامت اولیه
- بسته به بیماری و شدت اختلال، فاصله بین تولد و علائم بالینی متغیر
- علائم بالینی متنوع
- اختلال رشد ، کاهش وزن، انسفالوپاتی ، سکتة مغزی ، تشنج ، زوال عقل ، سیکوز، رفتار غیر طبیعی ، افسردگی ، ناشنوایی ، کوری ، درد شکم یا اندام یا مفصل ، بثورات پوستی ، رنگدانه های غیر طبیعی، رشد بیش از حد موها ، توده ها ، ناهنجاری های دندان ، نقص ایمنی ،تعداد کم سلول های خونی، بزرگی طحال ، غدد لنفاوی ، بزرگ شدن یا نارسایی کبد، زردی ، سرطان ، استفراغ مکرر ، اسهال، پلی یوری ، نارسایی کلیه، دهیدراسیون ، ادم ، نارسایی قلبی ، اختلالات فشار خون ، کاردیومگالی، ضعف عضلانی، انفارکتوس میوکارد ، نارسایی تنفسی، ناهنجاری های مادرزادی ، ویژگی های غیر معمول صورت، نارسایی آدرنال ، گرفتگی عضلات ، کم کاری تیروئید ، ابهام تناسلی ،اختلالات بلوغ ، هیپوگنادیسم ، دیابت شیرین

یافته های آزمایشگاهی



- اختلالات اسید-باز (اسیدوز لاکتیک)

- هیپرآمونمی

- هیپوگلیسمی

- اختلالات هماتولوژی

- اختلال عملکرد کبد

- اختلال عملکرد کلیه

- افزایش مارکرهای عضلانی

- اقدامات اولیه تشخیصی: آزمایش های ساده و شواهد بالینی
- اقدامات تشخیصی پیشرفته تر: **urinary GAG, serum transferrin, VLCFA, AC, AA, UOA, ...**
- تشخیص قطعی: تست های آنزیمی، مولکولی و جهش های ژنتیکی
- غربالگری نوزادی:



• tandem mass spectrometry (MS/MS)

• Dried blood spot (DBS)

• بیش از ۴۰۰ جزء متابولیک خون

• تشخیص بیش از ۲۰ اختلال ارثی متابولیسم

اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب و ارگانیک اسیدها

درمان

- درمان حاد:
- درمان حمله حاد بیماری متابولیک (احیای بیمار، کنترل تشنج، هیپرآمونمی، هیپوگلیسمی و اسیدوز...
درمان عامل زمینه ای)
- درمان مزمن:
- ۱. درمانهای کاهش سوبسترا : محدودیت غذایی phe در PKU / miglustate در برخی بیماری های ذخیره ای جهت مهار آنزیم کلیدی
- ۲. جایگزینی محصول دچار کمبود
- ۳. القای آنزیم باقی مانده: جایگزینی کوفاکتور
- ۴. جایگزینی آنزیم : درمان جایگزینی آنزیمی و پیوند مغز استخوان ، سلول بنیادی یا کبد و کلیه
- ۵. حذف سموم: دیالیز/هموفیلتراسیون و درمان دارویی

اهمیت غربالگری بیماری های متابولیک

- تشخیص زودهنگام
- بیماری پر عارضه قابل درمان یا قابل کنترل
- شروع درمان اولیه
- جلوگیری و کاهش عوارض و مرگ و میر

برنامه کشوری غربالگری بیماری های متابولیک (استان فارس)

• DBS



- زمان بین روز ۳ تا ۵ بعد از تولد
- نمونه گیری خون از پاشنه پای تمام نوزادان سالم و تمام نوزادان بستری
- محل انجام نمونه گیری غربالگری در مراکز غربالگری نوزادان و بیمارستان های تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شیراز
- ارسال نمونه ی خون خشک شده روی کاغذ فیلتر به آزمایشگاه های منتخب غربالگری متابولیک

Targeted Metabolites (amino acids and acylcarnitines, derivatized): Ala, Arg, Cit, Gly, Met, Phe, Tyr, Val, Xle, C0, C2, C3, C3DC+C8OH, C4, C4OH, C4DC, C5, C5:1, C5OH, C5DC+C10OH, C6, C6OH, C6DC, C8, C8:1, C10, C10:1, C10:2, C12, C12:1, C14, C14:1, C14:2, C14OH, C16, C16:1, C16OH, C16:1OH, C18, C18:1, C18:2, C18OH, C18:1OH.

Table 1. ACMG Recommended Uniform Screening Panel (20 Core Conditions)	Screening Result
Argininosuccinic Aciduria	Negative
Citrullinemia Type 1	Negative
Maple Syrup Urine Disease	Negative
Homocystinuria	Negative
Phenylketonuria Classic	Negative
Tyrosinemia Type 1	Negative
Primary Carnitine Deficiency / Carnitine Transporter Defect	Negative
Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	Negative
Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	Negative
Long Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	Negative
Trifunctional Protein Deficiency	Negative
Propionic Acidemia	Negative
Methylmalonic Acidemia: methylmalonyl-CoA mutase	Negative
Methylmalonic Acidemia: Cobalamin Disorders	Negative
Isovaleric Acidemia	See Interpretation
3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency	Negative
3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria	Negative
Holocarboxylase Synthetase Deficiency	Negative
β -Ketothiolase Deficiency	Negative
Glutaric Acidemia Type 1	Negative

Table 2. ACMG Recommended Uniform Screening Panel (26 Secondary Conditions)	Screening Result
Argininemia	Negative
Citrullinemia Type 2	Negative
Hypermethioninemia	Negative
Benign Hyperphenylalaninemia	Negative
Biopterin Biosynthesis / Regeneration Defect	Negative
Non-Ketotic Hyperglycinemia	Negative
Ornithine Transcarbamylase Deficiency	Negative
Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency	Negative
HHH Syndrome	Negative
Tyrosinemia Types 2,3	Negative
Short Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	Negative
Medium/Short Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	Negative
Glutaric Acidemia Type 2	Negative
Medium Chain ketoacyl-CoA Thiolase Deficiency	Negative
2,4-Dienoyl-CoA Reductase Deficiency	Negative
Carnitine Palmitoyltransferase 1 Deficiency	Negative
Carnitine Palmitoyltransferase 2 Deficiency	Negative
Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency	Negative
Methylmalonic Acidemia with Homocystinuria	Negative
Malonic Acidemia	Negative
Isobutyrylglycinuria	Negative
2-Methylbutyrylglycinuria	See Interpretation
3-Methylglutaconic Aciduria	Negative
2-Methyl-3-hydroxybutyric Aciduria	Negative

غربالگری متابولیک استان فارس

MS/MS •

• سطوح برخی از اسیدهای آمینه و اسیل

کارنیتین های پلاسما

• غربالگری تعدادی از بیماری های متابولیک

ارثی

• همه بیمارهای متابولیک ارثی را شامل نمی

شود

• پنل غربالگری متابولیک ۲۰ بیماری

متابولیک اصلی را به عنوان هدف اصلی

• ۲۶ بیماری را تحت عنوان شرایط ثانویه

بررسی میکند

غربالگری متابولیک استان فارس

- فراخوان بیماران نتایج مثبت غربالگری جهت تکرار تست غربالگری توسط مراکز بهداشت
- ارجاع موارد غیر طبیعی ومشکوک توسط مراکز بهداشت برای تست های تکمیلی به پزشک فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان
- بررسی و توصیه به انجام تست های تکمیلی مورد نیاز براساس دستورالعمل کشوری توسط پزشک فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان در آزمایشگاه مرجع استان
- مرور اطلاعات توسط فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان و بیوکمیست متبحر و متخصص ژنتیک
- تایید یا رد بیماری

“

برخی از موارد مثبت یا مشکوک غربالگری
متابولیک ارثی نوزادان ممکن مثبت کاذب به
علت شرایط فیزیولوژیک نوزاد باشند.

”

نتایج برنامه پیلوت غربالگری بیماری های متابولیک ارثی نوزادان در استان فارس و تعیین شیوع بیماری های متابولیک ارثی استان از فروردین ۱۳۹۸ تا شهریور ۱۴۰۰

شامل:

اختلالات متابولیسم اسیدهای آمینه

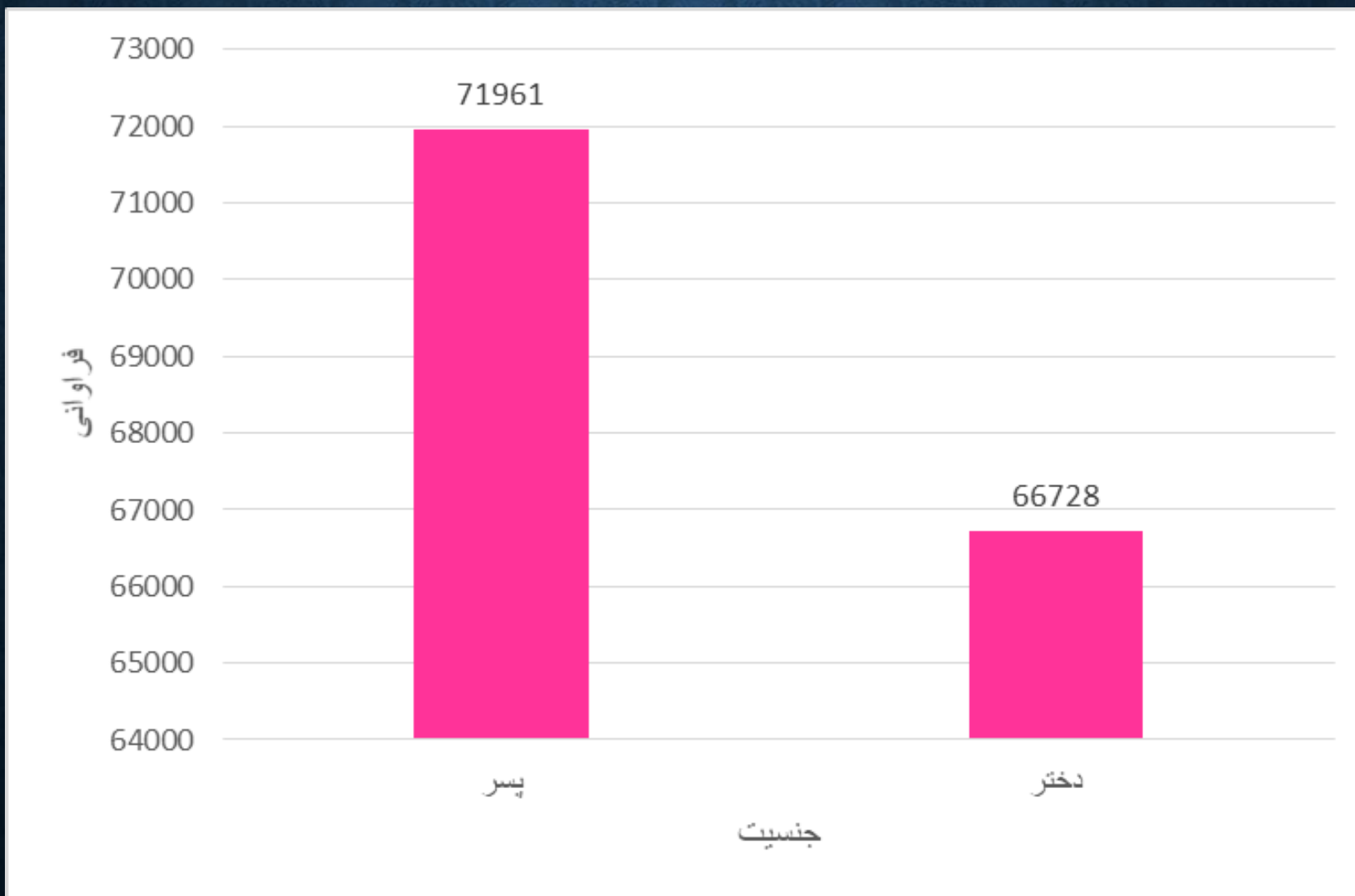
ارگانیک اسیدمی ها

اختلالات سیکل اوره

اختلالات متابولیسم اسیدهای چرب

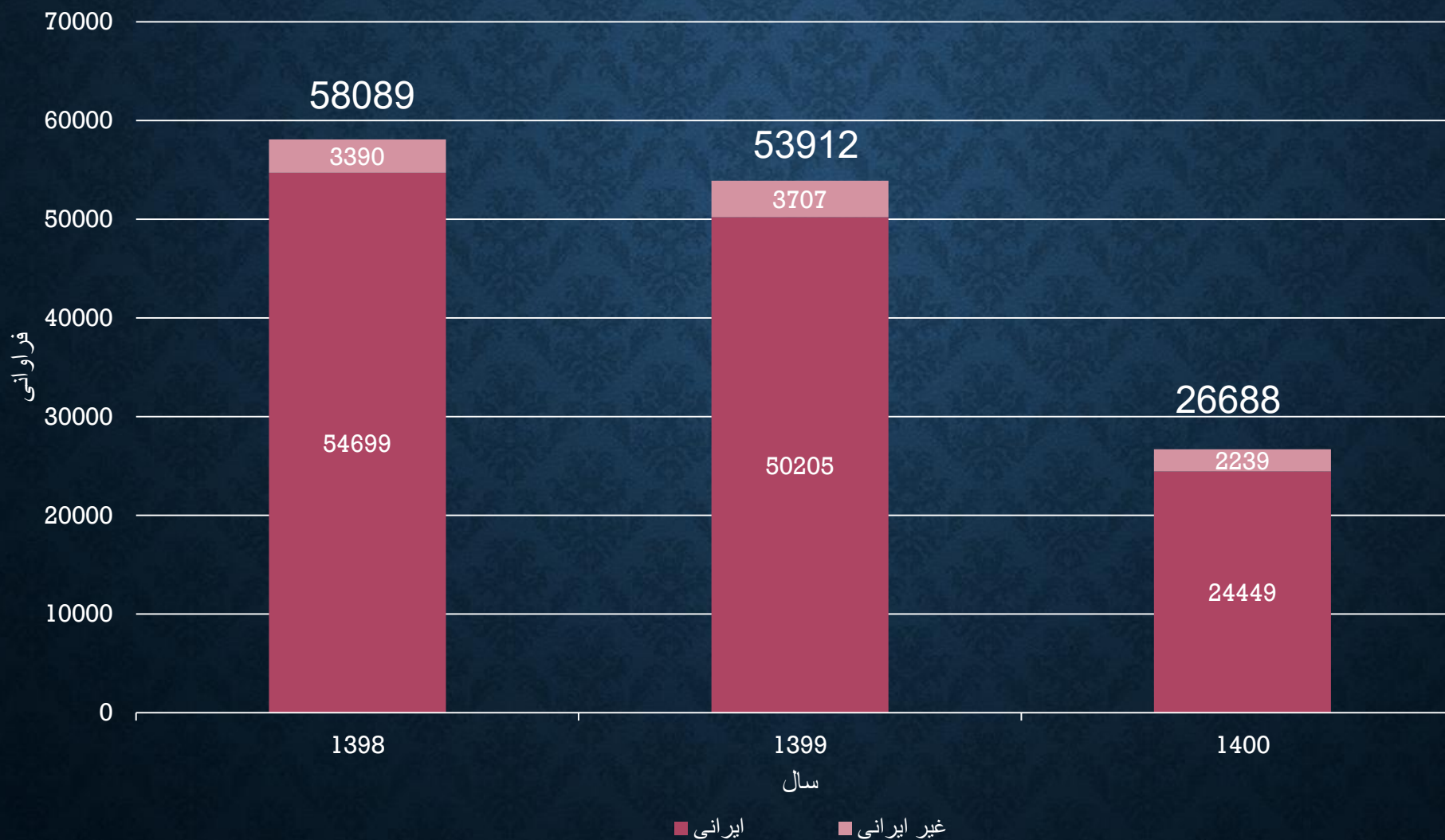
نتایج

• ۱۳۸۶۸۹ نوزاد از فروردین ۱۳۹۸ تا شهریور ۱۴۰۰ تحت غربالگری قرار گرفتند.

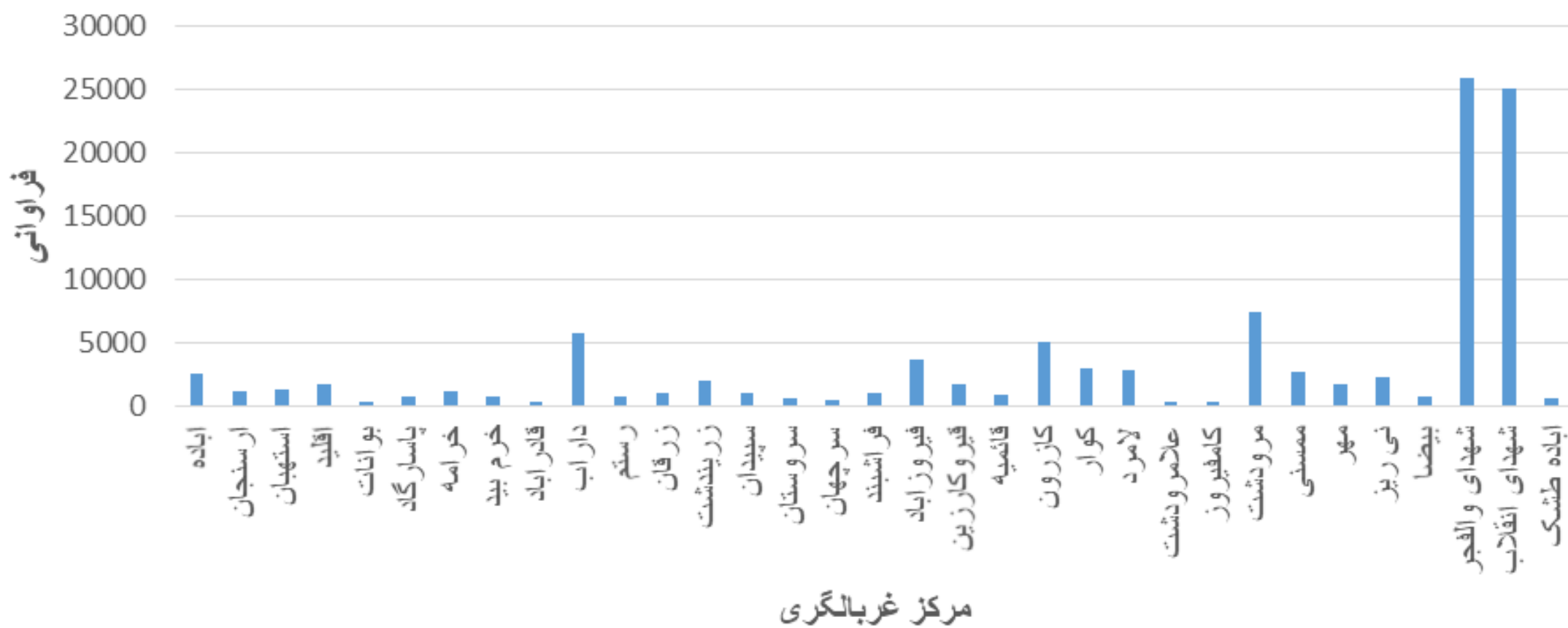


نوزادان غربالگری شده به تفکیک سال و نژاد

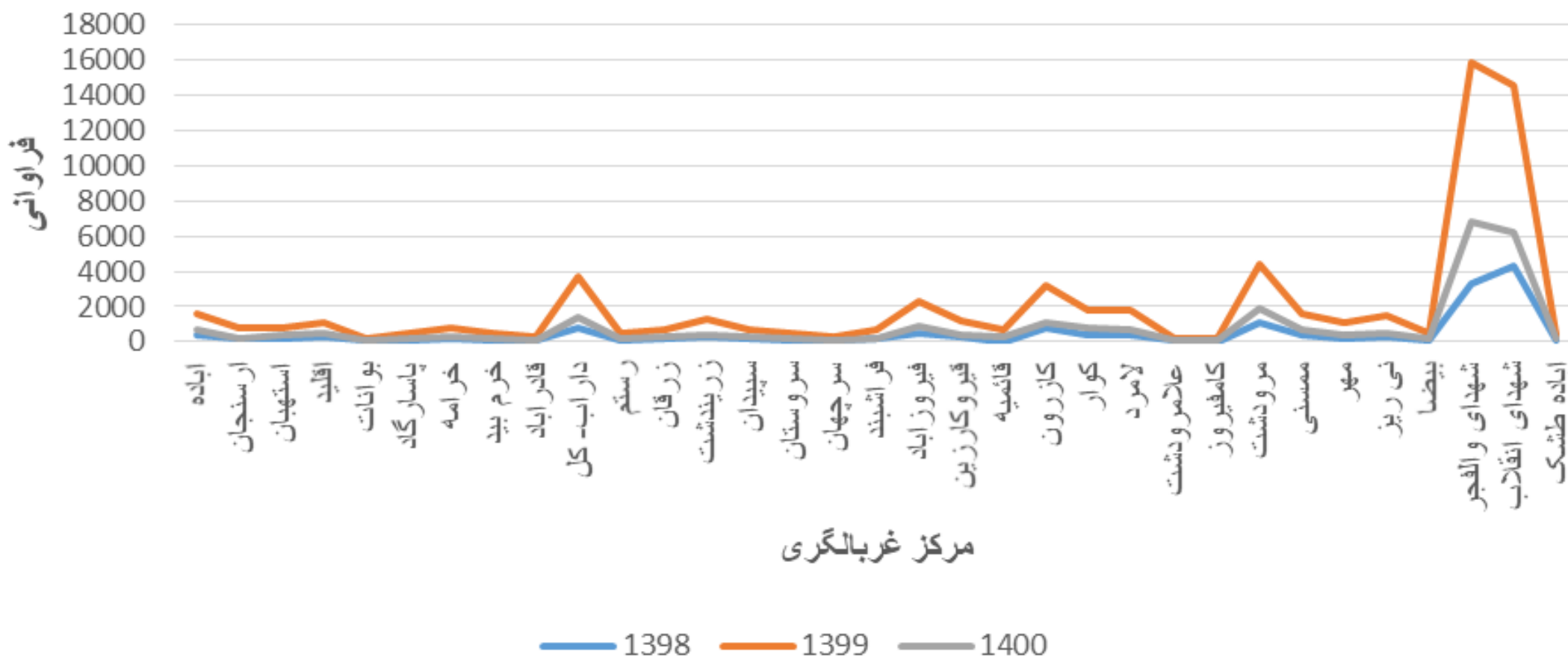
تفکیک نژادی



فراوانی نوزادان غربالگری شده از فروردین ۱۳۹۸ تا شهریور ۱۴۰۰ به تفکیک مراکز غربالگری دانشگاه علوم پزشکی شیراز



روند غربالگری کل نوزادان در سالهای ۱۳۹۸، ۱۳۹۹، و ۱۴۰۰ به تفکیک مرکز غربالگری



زمان انجام غربالگری

زمان انجام نمونه گیری نوبت اول بر حسب سن نوزاد به روز در سال ۱۳۹۸

زمان گروه	5-3 روز	۶-۲۱ روز	22 و بیشتر
ایرانی	51038	۳۵۰۱	160
غیر ایرانی	2777	۵۰۶	107
مجموع	53815	۴۰۰۷	267

در سال ۱۳۹۸ در مجموع ۱۷۲۹۰ نوزاد تکرار غربالگری به علل مختلف داشتند (۱۶۷۵۱ نوزاد ایرانی ۵۳۹ نوزاد غیر ایرانی)

زمان گروه	13>	14-21 روز	22 و بیشتر
ایرانی	10559	3647	2545
غیر ایرانی	355	140	44
مجموع	10914	3787	2589

زمان انجام نمونه گیری نوبت دوم بر حسب سن نوزاد به روز در سال ۱۳۹۸

زمان انجام غربالگری

زمان انجام نمونه گیری نوبت اول بر حسب سن نوزاد به روز در سال ۱۳۹۹

زمان گروه	5-3 روز	21-6 روز	22 و بیشتر
ایرانی	44551	3440	214
غیر ایرانی	3053	550	104
مجموع	49604	3990	318

در سال ۱۳۹۹ در مجموع ۱۶۹۴۴ نوزاد تکرار غربالگری به علل مختلف (۱۶۲۳۰ نوزاد ایرانی و ۷۱۴ نوزاد غیر ایرانی)

	13>	21-14 روز	22 و بیشتر
ایرانی	9018	4198	3014
غیر ایرانی	422	223	69
مجموع	9440	4421	3083

زمان انجام نمونه گیری نوبت دوم بر حسب سن نوزاد به روز در سال ۱۳۹۹

زمان انجام غربالگری

زمان انجام نمونه گیری نوبت اول بر حسب سن نوزاد به روز در سال ۱۴۰۰

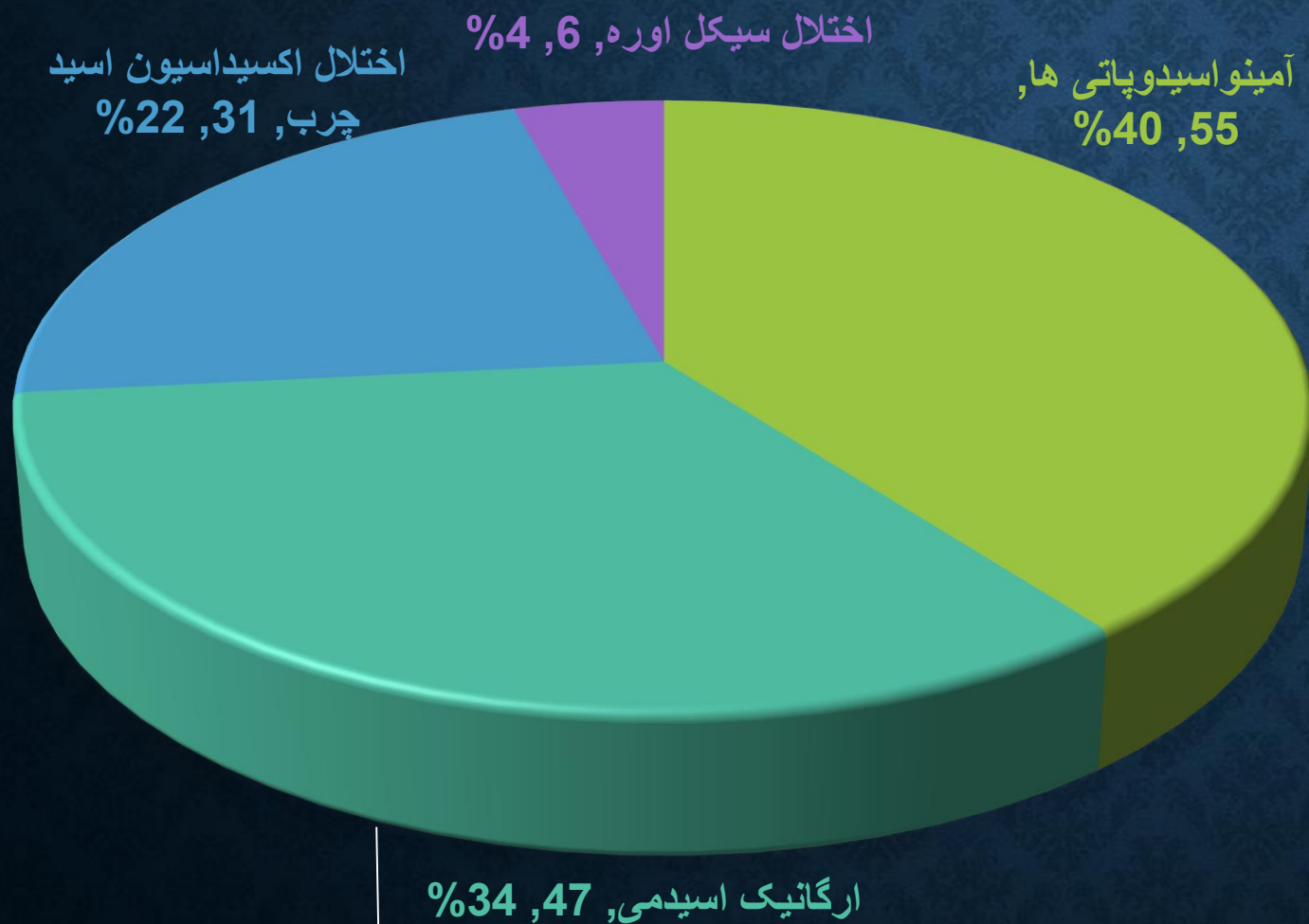
22 و بیشتر	21-6 روز	5-3 روز	
214	3440	44551	ایرانی
104	550	3053	غیر ایرانی
318	3990	49604	مجموع

در سال ۱۴۰۰ در مجموع ۱۷۲۹۰ نوزاد تکرار غربالگری به علل مختلف (۱۶۷۵۱ نوزاد ایرانی و ۵۳۹ نوزاد غیر ایرانی)

22 و بیشتر	21-14 روز	13>	
3014	4198	9018	ایرانی
69	223	422	غیر ایرانی
3083	4421	9440	مجموع

زمان انجام نمونه گیری نوبت دوم بر حسب سن نوزاد به روز در سال ۱۴۰۰

فراوانی و شیوع بیماری های متابولیک



۱۳۹ نوزاد از کل موارد غربالگری شده

شیوع اختلالات متابولیک:

100.22 در هر ۱۰۰ هزار

شیوع بیماریان متابولیک

- ✓ در دوره ۲.۵ ساله ۱۳۸۶۸۹ نوزاد تحت غربالگری قرار گرفتند.
- ✓ 139 بیمار مبتلا به بیماری های مختلف متابولیک ارثی (IEM) تشخیص داده شد.
- ✓ شیوع IEM در استان فارس **100.22** در هر ۱۰۰ هزار تولد زنده (۱ در ۱۰۴۲.۷۷) بود.



- ✓ یکی از علل تفاوت شیوع IEM بین کشور ها می تواند **تنوع آزمایشات غربالگری مصوب** در کشور های مختلف باشد.
- ✓ شیوع بیشتر IEM در نوزادان فارس در مقایسه با مطالعات گفته شده تاییدی بر اهمیت غربالگری IEM در مناطق با شیوع بالای ازدواج های **فامیلی** است.

فراوانی و شیوع بیماری های متابولیک

✓ از بین 139 بیمار متابولیک

✓ ۵۵ مورد اختلال متابولیسم اسیدهای آمینه معادل ۴۰٪ (۳۹.۶۵ در ۱۰۰ هزار)

✓ ۴۷ بیمار ارگانیک اسیدمی معادل ۳۴٪ (۳۳.۸۸ در ۱۰۰ هزار)

✓ ۳۱ مورد اختلال اکسیداسیون اسیدهای چرب معادل ۲۲٪ (۲۲.۳۵ در ۱۰۰ هزار)

✓ ۶ مورد اختلال سیکل اوره معادل ۴٪ (۴.۳۲ در ۱۰۰ هزار)

مرور سیستماتیک
واترز و همکاران

1980 -
2017

49 مطالعه

آمینواسیدوپاتی ها 14.69/100000

بیماری های ذخیره لیزوزومی
(13.25/100000)

ارگانیک اسیدمی ها ۸.۷/۱۰۰۰۰۰

اختلالات متابولیسم اسیدهای چرب معادل
6.51/100000

اختلالات سیکل اوره شیوع ۲.۹۱/۱۰۰۰۰۰

مولتی سنتر یانگ و
همکاران

2019

536008
نوزاد 194
مبتلا

۴۳.۵٪ اختلالات اسیدهای آمینه

۳۴.۸٪ ارگانیک اسیدمی

۲۱.۷٪ اختلالات اکسیداسیون اسیدهای
چرب

زانگ و همکاران
شمال غرب چین

2014-
2019

از 146152
75 مبتلا

45.45٪ اختلال اسیدهای آمینه

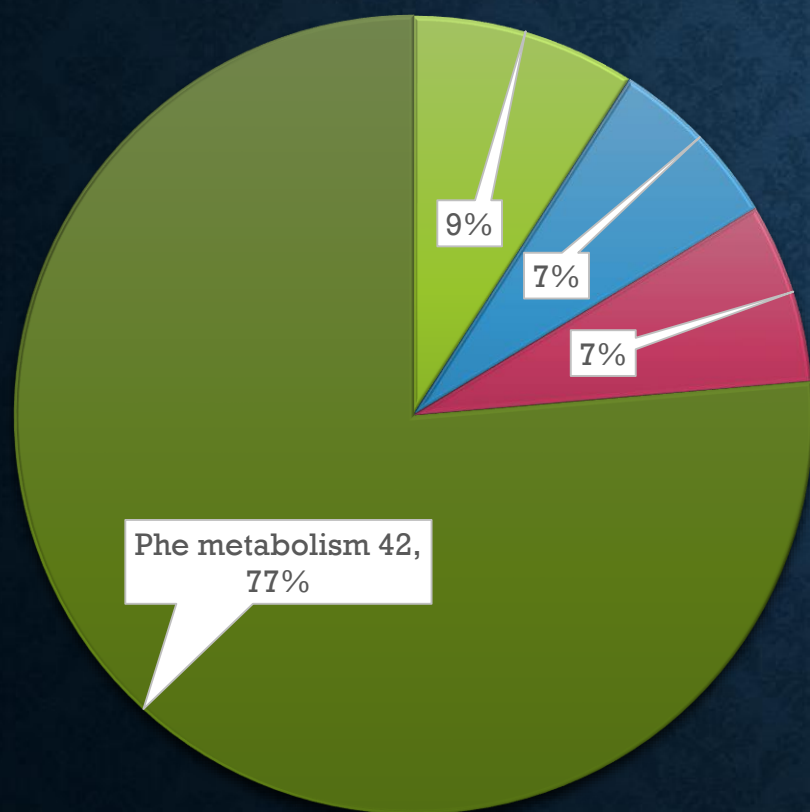
36.36٪ ارگانیک اسیدمی

18.18٪ اکسیداسیون اسید چرب

فراوانی و شیوع نقایص متابولیسم اسیدهای آمینه

شیوع

■ MSUD 5 ■ Tyrosinomia 4 ■ NKH 4 ■ Phe metabolism 42



ردیف	نوع	فراوانی (درصد)	شیوع
1	Phenylalanine metabolism defect	42 (76.36)	30.28
2	(phe 2-10) Hyper phenylalanemia	13 (23)	9.37
3	(phe 10-20) Mild PKU	12 (21.81)	8.65
4	(phe>20) Classic PKU	11 (20)	7.93
5	Non classic PKU	6 (10.90)	4.32
6	Maple syrup urine disease	5 (9.09)	3.60
7	thyrosinemia	4 (7.27)	2.88
8	Non ketotic hyperglycinemia	4 (7.27)	2.88
مجموع		55 (100)	39.65

اختلال متابولیسم فنیل آلانین

✓ شایع ترین بیماری متابولیک ارثی اختلالات متابولیسم فنیل آلانین (۴۲ مورد) 30.28 در 100000
✓ شایع ترین اختلال متابولیسم اسیدهای آمینه 76.36%

✓ ۱۳ مورد هیپرفنیل آلانینمی (Phe 2-10) (۹.۳۷ در ۱۰۰ هزار)

✓ ۱۲ مورد فنیل کتونوری خفیف (Phe 10-20) (۸.۶۵ در ۱۰۰ هزار)

✓ ۱۱ نفر فرم کلاسیک فنیل کتونوری ($\text{phe} > 20$) (۷.۹۳ در ۱۰۰ هزار)

✓ ۶ بیمار فرم غیر کلاسیک (اختلال متابولیسم تتراهیدروبیوپترین)

✓ ۵۸ مورد هیپرفنیل آلانینمی گذرا (در آمار در نظر گرفته نشده است)

فنیل کتونوری شایع ترین بیماری متابولیک ناشی از اختلال اسید های آمینه است

با افزایش خفیف یا شدید سطح فنیل آلانین

عدم درمان ناتوانی های شدید و غیرقابل برگشت ذهنی

شناسایی و شروع زودرس رژیم کم فنیل آلانین جلوگیری از عوارض شدید در شیرخوار مبتلا یا نوزاد با مادر مبتلا

شیوع و اهمیت این بیماری و سخت بودن حفظ رژیم در نوجوانان و بزرگسالان لزوم طراحی درمان های جانبی جهت افزایش عملکرد آنزیم یا شکستن فنیل آلانین و حتی جایگزینی آنزیم و ژن درمانی معرفی شده اند

بلو و همکاران

PKU در اثر واریان های مختلف ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز

شایع ترین بیماری اتوزوم مغلوب با فنوتیپ مندلی در متابولیسم اسیدهای آمینه است

۰.۴۵ میلیون در جهان به آن مبتلا (شیوع کلی جهانی 1:23,930 تولد زنده)

انواع مختلف آن توزیع جغرافیایی متفاوت : فرم کلاسیک در اروپا ۵۶٪ - در آسیای شرقی ۷۱٪ - و در استرالیا ۸۰٪

هیلرت و همکاران

✓ در مرور سیستماتیک و متاآنالیز بر اسکرین فنیل کتونوری در ایران که در سال ۲۰۲۰ به چاپ رسید در نهایت ۱۸ مطالعه شامل ۳۳۳۹۳۲۷ نوزاد ایرانی را مورد آنالیز قرار دادند. شیوع موارد مشکوک به هیپرفنیل آلانینمی ۴۵.۶ در ۱۰۰ هزار نفر فنیل کتونوری ۱۶.۵ در ۱۰۰۰۰۰ - فنیل کتونوری خفیف و متوسط ۹.۷ در ۱۰۰۰۰۰ و کلاسیک ۴.۴ در ۱۰۰۰۰۰ شیوع در بین زیرگروه های مختلف جغرافیایی ایران متفاوت است و در گلستان 5.4 در 100000 و در اصفهان 58.4 در 100000 گزارش شد که تفاوت معناداری بین این دو گروه وجود داشت

شکری و همکاران

اختلالات متابولیسم اسیدهای آمینه

- کودک ۴ ساله با میکروسفالی ، تاخیر تکاملی ، حرکات غیر طبیعی ، آبریزش از دهان و تشنج مراجعه کرده و در معاینه رنگ روشن پوست و مو نسبت به والدین جلب توجه میکند. او حاصل ازدواج فامیلی است.
- در آزمایش اسیدهای آمینه خون افزایش سطح فنیل آلانین سرم و کاهش سطح تیروزین دارد

(PKU)

اختلالات متابولیسم اسیدهای آمینه

- نوزاد دختر ۶ روزه با هیپوتونی و لتارژی ، فونتanel برجسته و تشنج بستری شده
- بوی قند سوخته از او استشمام می شود.
- در آزمایشات اسیدوز متابولیک دارد
- سطح اسید های آمینه شاخه دار در آزمایش اسیدهای آمینه افزایش دارد

• (MSUD)

اختلالات متابولیسم اسیدهای آمینه

- نوزاد ۳ روزه با حملات آپنه و سکسکه مکرر با هیپوتونی و لتارژی و حملات میوکلونوس بستری شده.
- در آزمایشات گاز خون و آمونیاک و لاکتات نرمال است.
- سطح اسید آمینه گلیسین در سرم و **CSF** بیمار افزایش دارد.
- **(NKH)**

اختلالات متابولیسم اسیدهای آمینه

- کودکی با علایم چشمی و پوستی مراجعه کرده است
- اشک ریزش ، فوتوبی و قرمزی چشم دارد
- کف دست و پا هیپرکراتوز دیده می شود
- در آزمایش اسید های آمینه افزایش سطح تیروزین گزارش شده

• (tyrosinemia 2)

اختلالات متابولیسم اسیدهای آمینه

- شیرخوار ۹ ماهه با اختلال رشد ، تب ، بی قراری ، استفراغ و زردی بستری شده.
- در معاینه رنگ پریده و ایکتریک است و هیپاتومگالی و لکه های اکیموتیک متعدد دارد.
- در آزمایشات قند خون پایین ، آنمی ، ترومبوسیتوپنی ، اختلال انعقادی ، افزایش آنزیم های کبدی و افزایش سطح a فتوپروتیین سرم دارد.
- در سیر بستری به دلیل فلج عضلات تنفسی نیازمند استفاده از تهویه مکانیکی شد.
- در آزمایشات اسید آمینه تیروزین و سطح سوکسینیل استون افزایش داشته

• (tyrosinemia 1)

فراوانی و شیوع ارگانیک اسیدمی

ردیف	نوع	فراوانی (درصد)	شیوع (100000)
1	B-ketothiolase deficiency	1 (2.12)	0.72
2	Propionic Acidemia	2 (4.25)	1.44
3	Biotinides deficiency	2 (4.25)	1.44
4	2-methylbutyryl glycinuria	3 (6.38)	
5	Isobutyryl CoA dehydrogenase deficiency	4 (8.51)	2.88
6	3-methyl Glutaconic Acidemia	4 (8.51)	2.88
7	Holocarboxylase synthetic	5 (10.63)	3.60
8	Glutaric Aciuria type 1	5 (10.63)	3.60
9	Methyl malonic Acidemia	10 (21.27)	7.21
10	3-methylcrotonl-CoA carboxylase deficiency	11 (23.40)	7.93
مجموع		47(100)	33.88

شیوع ارگانیک اسیدمی

✓ شیوع ارگانیک اسیدمی در این مطالعه ۴۷ مورد (۳۵.۳۳٪) معادل ۳۳.۸۸ در ۱۰۰۰۰۰ و ۱:۲۹۵۰.۸۲ به دست آمد.

مطالعه ۷ ساله

۳۹۲ بیمار مبتلا به انواع مختلف بیماریهای متابولیک
۱۶۷ نفر مبتلا به ارگانیک اسیدمی بودند

شیوع معادل ۲۷ در هر ۱۰۰۰۰۰

اسیدمی پروپیونیک / متیل مالونیک اسیدمی (PA / MMA) شایعترین انواع
۸۴.۷ درصد از بیماران مبتلا به ارگانیک اسیدمی حاصل ازدواج فامیلی بودند
۳/۱ آنها مبتلا به تشنج و اختلالات تکاملی بودند

مورتالیتی این گروه ۱۸.۸ درصد

نجفی و همکاران

ارگانیک اسیدمی ها (۸.۷/۱۰۰۰۰۰)

پروپیونیک اسیدمی ، متیل مالونیک اسیدمی ، ایزووالریک اسیدمی ، و کمبود بیوتینیداز و هولوکربوکسیلاز سنتتاز
جایگاه سوم شیوع بعد از اختلالات اسید های آمینه و بیماری های لیزوزومی
مرگ و میر قابل توجه کودکان مبتلا به بیماری متابولیک (۳.۲/۱۰۰۰۰۰)
اهمیت ارتقای ظرفیت غربالگری و تشخیص زودرس به خصوص در جوامع با ازدواج فامیلی
اهمیت درمان مناسب در جوامع کمتر برخوردار به دلیل مورتالیتی بیشتر.

واترز و همکاران

۳۴.۸٪ ارگانیک اسیدمی
۵ بیماری شایع به ترتیب HPA SCADD CUD MMA MCCD

یانگ و همکاران

ارگانیک اسیدمی 1:8630
تفاوت در شیوع با توجه به تفاوت نژادی
جمعیت های آسیایی ارگانیک اسیدمی شایع ترین بیماری متابولیک
جمعیت های شمال اروپا نقایص اکسیداسیون اسید چرب شایع تر

مسینا و همکاران

مطالعه پیلوت غربالگری نوزادان مصر
۱۳ بیمار متابولیک
۵ مورد فنیل کتون اوری ۶ مورد ارگانیک اسیدمی
۲ مورد متیل مالونیک اسیدمی و ایزووالریک اسیدمی
یک مورد از بیماری شربت افرا پروپیونیک اسیدمی کمبود بتاکتوتیولاز کمبود اولیه کارنیتین
مصر کشوری با شیوع بالای بیماری متابولیک و توصیه به انجام غربالگری عمومی

حسان و همکاران

✓ در این مطالعه شیوع مجموع ارگانیک اسیدمی بعد از اختلالات اسیدهای آمینه در جایگاه دوم قرار دارد و با مطالعات گفته شده مطابقت دارد

ارگانیک اسیدمی ها

- شیرخوار یک ساله با **FTT** و سابقه تشنج های مکرر و تاخیر تکاملی بستری شده.
- بی حال و آنمیک است و علایم نارسایی قلبی و هیدروسفالی دارد.
- در آزمایشات آنمی مگالوبلاستیک دارد.
- سطح فولیک اسید و ویتامین **B12** نرمال است.
- سطح هموسیستین و متیل مالونیک اسید پلاسما بالا و متیونین حد پایین نرمال است
- **(MMA)** اختلالات کوبالامین

ارگانیک اسیدمی ها

- در فالوآپ پسر ۱۰ ساله مبتلا به بیماری متابولیک نفروپاتی مزمن تشخیص داده شده است. (**MMA**)

- دختر ۱۰ ساله با قد بلند و در رفتن لنز مراجعه کرده.

- اکوی قلب نرمال بوده و سندرم مارفان رد شده

- در آزمایشات هموسیستین بالا دارد.

- (**homocysteinuria**)

ارگانیک اسیدمی ها

- شیر خوار ۱۰ ماهه با تاکی پنه ، لتارژی و عدم توانایی شیر خوردن بستری شده
- در معاینه دیاپر راش شدید و ضایعات پوستی صورت و تنه دارد
- آزمایشات اسیدوز متابولیک با کتون بالا را نشان می دهد.
- در آزمایش آسیل کارنیتین پلاسما افزایش $C5OH$ گزارش شده
- در ارگانیک اسید و آسیل گلیسین ادرار متابولیت های خاص دیده شده
- سطح بیوتینیداز نرمال است.

• (holocarboxylase synthetase def)

ارگانیک اسیدمی ها

- کودک ۱۵ ماهه که تا کنون مشکلی نداشته ، به دلیل لتارژی و اسیدوز متابولیک و حرکات دیس تونی و کره به دنبال عفونت تنفسی بستری شده
- تکامل قبلی نرمال بوده
- در معاینه دور سر افزایش دارد
- بعد از بهبود اسیدوز، حرکات غیر طبیعی و بی قراری ادامه یافته است.
- در بررسی ها افزایش C5DC دارد و سطح گلوتاریک اسید خون و ادرار بالاست

• (GA 1)

ارگانیک اسیدمی ها

- شیرخوار ۵ ماهه با بی حالی، استفراغ مکرر و هیپوتونی بستری شده
- مادر از بوی نامطبوع بدن کودک که شبیه پای عرق کرده است شکایت دارد
- نوتروپنی و اسیدوز متابولیک با کتون بالا دارد و سطح آمونیاک بالاست.
- در آزمایشات C5 بالا و در ادرار افزایش IVA و 3HIVA دارد

• (IVA)

•

فراوانی و شیوع اختلالات اکسیداسیون اسید های چرب

ردیف	نوع	فراوانی(درصد)	شیوع(100000)
1	Short chain Acyl-CoA dehydrogenase	12 (38.70)	8.65
2	Medium chain Acyl-CoA dehydrogenase	10 (32.25)	7.21
3	Carnitine uptake deficiency	7 (22.58)	5.04
4	Glutaric Acidemia type 2	2 (6.45)	1.44
مجموع		31 (100)	22.35

اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب

✓ بعد از فنیل کتون اوری دو نوع از اختلالات بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب جزء شایع ترین انواع بیماری های متابولیک قرار داشتند

✓ کمبود SCAD (۱۲ مورد و ۹٪) معادل (8.65 در 100 هزار)

✓ کمبود MCAD (۱۰ مورد و ۷.۵۱٪) معادل ۷.۲۱ در ۱ هزار

✓ در مجموع اختلالات اسید های چرب ۳۱ مورد (در ۱۰۰ هزار ۲۲.۳۵).

اختلالات اکسیداسیون اسید های چرب

- کودک ۲ ساله بدون سابقه قبلی ، به دنبال عفونت گوارشی و استفراغ مکرر با افت سطح هشیاری بستری شده.
- در معاینه هیپاتومگالی دارد
- در آزمایشات هیپوگلیسمی و کتون منفی گزارش شده.
- سابقه علایم مشابه و مرگ در برادر او به دنبال عفونت تنفسی در ۱ سالگی وجود دارد.
- آزمایش آسیل کارنیتین پلاسما غیر طبیعی است
- (MCADD)

واترز و همکاران

در مرور سیستماتیک شیوع اختلالات متابولیسم اسید های چرب معادل ۶.۵۱/۱۰۰۰۰۰ بود که کمبود استیل کوا دهیدروژناز با زنجیره متوسط شایع ترین آن (۵.۷۸) بود

فیلت و همکاران

شایع ترین اختلال اکسیداسیون اسید چرب است MCAD
احتمال کریز های متابولیک متناوب و مرگ ناگهانی منجر شود.
شیوع آن ۱ به ۱۰۰۰۰ تا ۱ به ۲۷۰۰۰ متفاوت است.

تونین و همکاران

SCADD یکی از شایع ترین بیماری های متابولیک ارثی است (۱ در ۵۰۰۰۰-۳۵۰۰۰)
که توارث اتوزوم مغلوب دارد
به لحاظ بالینی و بیوشیمی و ژنتیک بسیار هتروژن است

مالدگم و همکاران

در بررسی شیوع بیماری را ۱ در ۵۰۰۰۰
بیماری از آنچه در گذشته تصور میشد شایع تر است
ولی اهمیت بالینی نداشته علائم غیر اختصاصی و سیر خوش خیم دارد و بسیاری بی علامت
می مانند کریتریای اسکرین نوزادی را پر نمی کند

سال ۲۰۲۰ از ۵۰۵۲۱ نوزاد تحت غربالگری متابولیک
۳۶۴ مورد غربالگری غیر طبیعی
۲۵ نوزاد تشخیص قطعی با روش مولکولی قطعی شد
در مرحله دوم شیوع بعد از فنیل کتونوری کمبود . SCAD (prevalence 1:8420)
۱۱ بیمار SCADD (۶ نفر در غربالگری و ۵ نفر اعضای خانواده افراد بیمار).
اکثر بیماران بی علامت ماندند
تاکید بر اهمیت دانستن شیوع صحیح بیماری به لحاظ شناختن بهتر سیربیماری و اداره کوتاه مدت و بلند مدت بیماران و بررسی های اپیدمیولوژیک

مسئله و همکاران

شیوع کلی MCADD ۵.۳ در ۱۰۰۰۰۰ تولد در جوامع متعدد است
در نژاد اروپای شمال شایع تر ۱ در ۴۹۰۰
در ژاپن ۱ در ۵۱ هزار تولد
در عربستان سعودی ۱ در ۱۸۰۰۰
و در کانادا ۱ در ۲۳۰۰۰
در آمریکای شمالی ۱ به ۷۵۰۰
در اسپانیا آسیای میانه و سیاه پوستان ۱ در ۲۳۰۰۰ است
اکثر بیماران بی علامت می مانند (آگاهی زودتر از بیماری- شروع زودرس درمان و مراقبت ها باعث پیش گیری -سطح بالاتر عملکرد آنزیم
شواهد بیوشیمیایی خفیف امکان علایم کشنده
تمام بیماران در معرض خطر ظهور علایم و نیازمند فالوآپ طولانی

مریت و همکاران

کاسپر و همکاران

برنامه ۸ ساله غربالگری متابولیک اتریش
۴۷ نوزاد اختلال اکسیداسیون اسید چرب (1:13,244)
بود که ۲۵ مورد (1:24,900) MCADD با پروگنوز خوب
آلمان بیشتر 1:8800
در ایتالیا 1:26,000
غربالگری با MS/MS تعداد بیماران متابولیک شناخته شده را افزایش داده تشخیص زودرس و
درمان قبل از علامت دار شدن پروگنوز را ارتقا می دهد.

✓ بر خلاف سایر مقالات در مطالعه ما SCADD کمی شایع تر از MCADD به نظر میرسد

اختلالات سیکل اوره

- شیرخوار ۸ ماهه با کاهش سطح هشیاری ، استفراغ ، هایپوتونی و موهای خشک شکننده در PICU بستری شده و سطح امونیاک بالا دارد (UCD)
- آقای ۲۰ ساله با ترمور و اختلال رفتاری از ۱۰ سالگی مراجعه کرده و سابقه حملات دوره ای سیکوز و دل درد دارد در بررسی ها هیپاتومگالی و افزایش آمونیاک و لیپید دارد. علائم با مصرف کربوهیدرات تشدید می شود. (citrullinemia 2)

سایر بیماری های متابولیک شایع در استان فارس

- ✓ متیل مالونیک اسیدمی (۱۰ مورد ۷.۲۱ در ۱۰۰۰۰۰)
- ✓ نقص برداشت کارنیتین (۷ مورد ۵.۰۴ در ۱۰۰۰۰۰)
- ✓ اختلالات سیکل اوره ۶ مورد (۴.۳۲ در ۱۰۰۰۰۰)
- ✓ کمبود هولوکربوکسیلاز ، بیماری شربت افرا ، گلوتاریک اسیدوری نوع ۱ ، هر کدام ۵ مورد (۳.۶ در ۱۰۰۰۰۰).
- ✓ این بیماری ها بر اساس مقالات دیگر نیز جزو **بیمارهای شایع متابولیک** هستند و از یک طرف بیماری های **خطرناکی** هستند و **آسیب های مولتی سیستمیک** در بیمار ایجاد میکنند از طرف دیگر **درمان های موثری** دارند که موجب کاهش مورییدیتی و مورتالیتی بیماران مبتلا می گردد.

بیماری های متابولیک ارثی با اهمیت نامشخص

- برخی بیماری های متابولیک شناخته شده در غربالگری
- تایید شده در تست های تاییدی مولکولی و ژنتیک
- گاهی تمام عمر بی علامت
- اهمیت بالینی نامعلوم
- به عنوان یک فنوتیپ بیوشیمیایی و نه یک بیماری
- برای ظهور علائم و ایجاد بیماری به عوامل محیطی و ژنتیکی دیگر وابسته
- SCADD, 3MCCD

✓ سومین بیماری متابولیک شایع بعد از فنیل کتون اوری و کمبود SCAD

✓ بیماری 3MCCD (3-methylcrotonyl-CoA carboxylase) (۱۱ مورد یا ۷.۹۳ در ۱۰۰ هزار)

3MCCD بیماری شایع متابولیک تشخیص داده شده در غربالگری نوزادی

نوعی ارگانیک اسیدمی ناشی از اختلال متابولیسم لوسین

قبلا نادر تصور میشد

ممکن است با **علائم تاخیر تکاملی هیپوگلیسمی و اختلال رشد و اسیدوز** همراه باشد

اکثر بیماران به لحاظ بالینی و تکامل نرمال می مانند

به نظر میرسد که این اختلال یک فنوتیپ بیوشیمیایی و نه یک بیماری است یا نفوذ پایین داشته یا برای ظهور علائم و

ایجاد بیماری به عوامل محیطی و ژنتیکی دیگر وابسته است

بالا بودن C5OH در اسکرین نوزادی به تنهایی برای تشخیص و پیش بینی سیر بیماری کافی نیست

فوریست و
همکاران

با ظهور غربالگری شیوع نسبت به گذشته افزایش یافته (1/36,000)

سان هی لی و
همکاران

“

برخی از موارد مثبت یا مشکوک غربالگری
متابولیک ارثی نوزادان ممکن مثبت کاذب به
دنبال بیماری در مادر باشند

”

کیس ریپورت Maternal 3-MCC deficiency در مادر بی علامت کره ای

۲ شیرخوار با سطح C5OH غربالگری بالا ولی آنالیز ارگانیک اسید نرمال

با تست های ژنتیکی بیماری در مادر قطعی شد

بالا بودن مداوم C5OH در نوزاد سالم می تواند ناشی از انتقال جفتی عبور از شیر به جنین و یا عدم کلیرنس کافی

متابولیت ها در روزهای اول بعد از تولد نوزاد باشد

سطح C5OH در شیر مادر مبتلا با روش MS/MS نسبت کنترل بالاتر بود.

چولی و همکاران

سان هی لی و
همکاران

علائم بیماری در مادر علامت دار میتواند به صورت خستگی میوپاتی و کریز متابولیک در حین بیماری تب دار باشد.

✓ شیوع این بیماری در مطالعه حاضر بالاتر از مقالات گذشته است که می تواند با شیوع بالای ازدواج های فامیلی در ایران و استان فارس و احتمال ابتلای مادری بی علامت و منتقل شدن متابولیت ها به جنین از جفت یا شیرخوار از شیر قابل توجه باشد ولی مطالعات زیادی در این زمینه وجود ندارد.

“

✓ برخی از بیماری های متابولیک ارثی با غربالگری
نوزادی قابل شناسایی نیستند.

”

اختلالات متابولیسم کربوهیدرات. پورین و پریمیدین. لیپیدها. بیماری های ذخیره ای

سایر بیماری های متابولیک ارثی

- دختر ۱۰ ساله با اتساع شکم و اسپلنومگالی شدید و سابقه کم خونی و شکستگی های متعدد
- رادیولوژی نمای ارلن مایر فلاسک
- نمونه مغز استخوان سلول گوشه
- عملکرد آنزیم اسید گلوکوزیداز B کاهش یافته
- (gaucher)
- کودک ۲ ساله با تورم دردناک مفاصل و ندول های اطراف مفصل مراجعه کرده و به درمان JIA پاسخ نداده است.
- عملکرد آنزیم اسید سرامیداز کاهش یافته
- (farber)

سایر بیماری های متابولیک ارثی

- شیرخوار ۱۰ ماهه به علت تشنج ناشی از هیپوگلیسمی بستری شده.
- در معاینه هپاتومگالی دارد و در سونوگرافی نفرومگالی دیده شد.
- در آزمایشات اسیدوز لاکتیک. افزایش یوریک اسید و افزایش لیپید ها دیده شده.
- (GSD)

- پسر ۱۶ ساله بعد از ورزش با خستگی شدید میالژی و کرامپ عضلانی و تغییر رنگ ادرار مراجعه کرده است.

- میوگلوبینوری و افزایش CPK دارد
- (GSD)

سایر بیماری های متابولیک ارثی

- دختر ۱۰ ساله با شکایت از استفراغ مکرر و درد شکم با احتمال پانکراتیت بستری شده و در معاینه گزانتوم های متعدد در نواحی اکستنسور اندام ها دارد. (اختلالات متابولیسم چربی)
- آقای ۳۰ ساله به دلیل اختلال عملکرد کلیه تحت بررسی است. سابقه نارسایی کلیه در خانواده وجود دارد. شرح حال سابقه ی حملات مکرر قرمزی و درد های شدید در متاتارس اول و درمان به عنوان نفرس را مشخص می کند. در آزمایش اسید اوریک بالا گزارش شده است. (اختلالات متابولیسم پورین ها)
- کودک ۳ ساله با شکایت از اختلالات حرکتی و گاز گرفتن انگشتان و لب که منجر به بد شکلی شده است تحت بررسی است. سطح اسید اوریک سرم و ادرار بیمار بالا گزارش شده است. (لش نیهان...اختلال متابولیسم پورین ها)

نتیجه

- ✓ غربالگری بیماری های متابولیک استان فارس طی ۲.۵ سال تشخیص 139 نوزاد مبتلا
- ✓ تشخیص در تعداد زیادی قبل از بروز علائم
- ✓ به 139 خانواده کمک شده تا با درمان زودرس از ایجاد عوارض شدید و حتی مورتالیتی جلوگیری کنند.
- ✓ شیوع بالای بیماری های متابولیک در فارس (شیوع بالای ازدواج منسوب در ایران)
- ✓ اهمیت غربالگری متابولیک در نوزادان با توجه به شیوع بالاتر از انتظار و قابل کنترل بودن عوارض در بسیاری با درمان های در دسترس
- ✓ توصیه به گسترش برنامه غربالگری به صورت برنامه جامع غربالگری کشوری



سپاس از توجه شما