



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

پروتکل تشخیص و درمان بیماری

هموسیتینوری ناشی از نقص در تشکیل کوبالامین

تابستان ۱۴۰۳

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

دکتر کوروش اعتماد (مدیرکل دفتر مدیریت بیماری های غیرواگیر)
دکتر آریا ستوده (فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان مرکز طبی کودکان)
دکتر پیمان سرخیل (فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان)
دکتر مرجان شکیبیا (فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان مفید)
دکتر علی طالع (فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان مرکز طبی کودکان)
دکتر دانیل زمانفر (فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران)
دکتر مرتضی علیچانپور (فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان امیرکلا بابل)
دکتر حسین مروج (فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان نمازی شیراز)
دکتر مهدی وفادار (فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان علی اصغر تهران)
دکتر نوشین رستم پور (فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان)
دکتر ستیلا دلیلی (فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان ۱۷ شهریور، دانشگاه علوم پزشکی گیلان)
دکتر پروانه کریم زاده (دبیر انجمن علمی نورومتابولیک ایران- فوق تخصص اعصاب کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
دکتر پرستو رستمی (فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران)

تحت نظر:

**دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان
مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان**

تحت نظارت فنی:

**دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت
گروه تدوین استاندارد و تدوین راهنماهای سلامت**

الف) مقدمه:

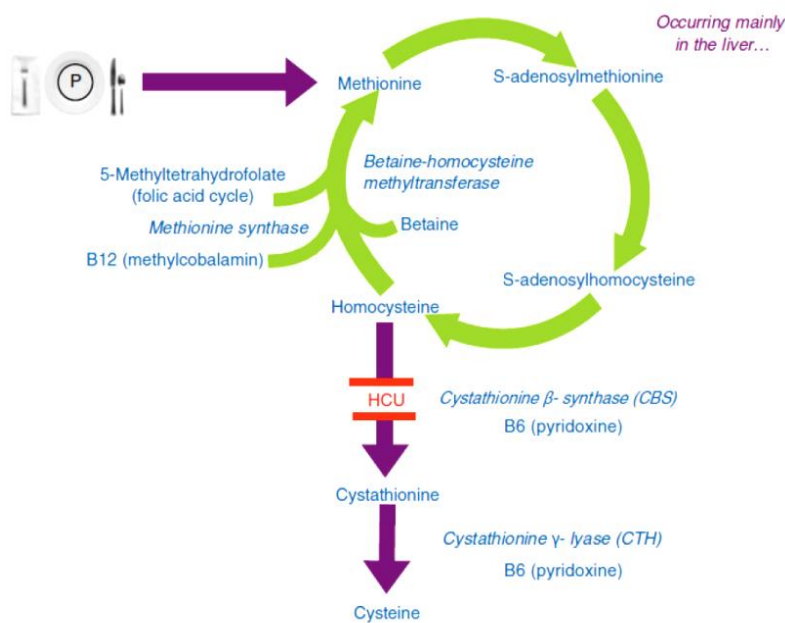
بیماری های متابولیک ارثی، بیماری هایی هستند که جهش ژنتیکی یک والد و یا هر دو والد به فرزند منتقل شده و منجر به فعالیت ناکافی در یک آنزیم، پروتئین ساختاری یا مولکول انتقال دهنده در مسیرهای متابولیتی کودک می شوند. کمبود مذکور می تواند در قالب طیف وسیعی از تظاهرات بالینی شامل علائم و نشانه های مزمن غیراختصاصی مانند تأخیر در تکامل تا شرایط حاد تهدیدگر حیات در دوران نوزادی نمود پیدا کند. تک تک بیماری های متابولیک ارثی به تنهایی نادر هستند (کمتر از ۱ در ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده) ولی بروز تجمعی این بیماری ها در قالب یک گروه بیماری واحد بالاست (۱) در ۸۰۰ تا ۱ در ۲۵۰۰ تولد زنده (www.uptodate.com). بر اساس آخرین متآنالیز صورت گرفته تا سال ۲۰۱۸ میلادی، میزان بروز کلی بیماری های متابولیک ارثی برابر با ۵۰٫۹ مورد به ازای هر ۱۰۰٫۰۰۰ تولد زنده (با حدود اطمینان ۹۵٪ CI) برابر با ۴۳٫۴ الی ۵۸٫۴ (در ۱۰۰٫۰۰۰) در جهان گزارش شده است (Waters et al., 2018). در ایران بر اساس نتایج اجرای برنامه غربالگری نوزادان برای بیماری های متابولیک ارثی، میزان بروز (۵۳ بیماری هدف برنامه غربالگری نوزادان) این بیماری ها در سال ۱۴۰۱، ۸۷٫۷۷ در ۱۰۰٫۰۰۰ نوزاد غربالگری شده می باشد (میزان بروز هموسیستینوری ناشی از نقص کوبالامین ۱ در ۱۰۰٫۰۰۰ تولد زنده می باشد). هموسیستینوری یک گروه نادر از اختلالات نورو متابولیک ارثی است که به دلیل فعالیت ناکارآمد آنزیم سیستاتیونین بتا سنتاز (CBS) ایجاد می شود و در نتیجه منجر به افزایش سطوح متیونین و هموسیستین در خون و ادرار می شود. هموسیستین از متیونین در طی یک واکنش متیلاسیون بوجود می آید ولی اکثر هموسیستین (۶۰٪)، مجدداً به متیونین رمتیله می شود. ۲۰٪ کل هموسیستین در پلاسما به صورت آزاد است و باقیمانده متصل به پروتئینها هستند. هموسیستینوری و هموسیستینمی به سه گروه هموسیستینوری کلاسیک، هموسیستینوری ناشی از نقص کوبالامین و هموسیستینوری ناشی از نقص متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) تقسیم می شوند.

ب) تعریف بیماری:

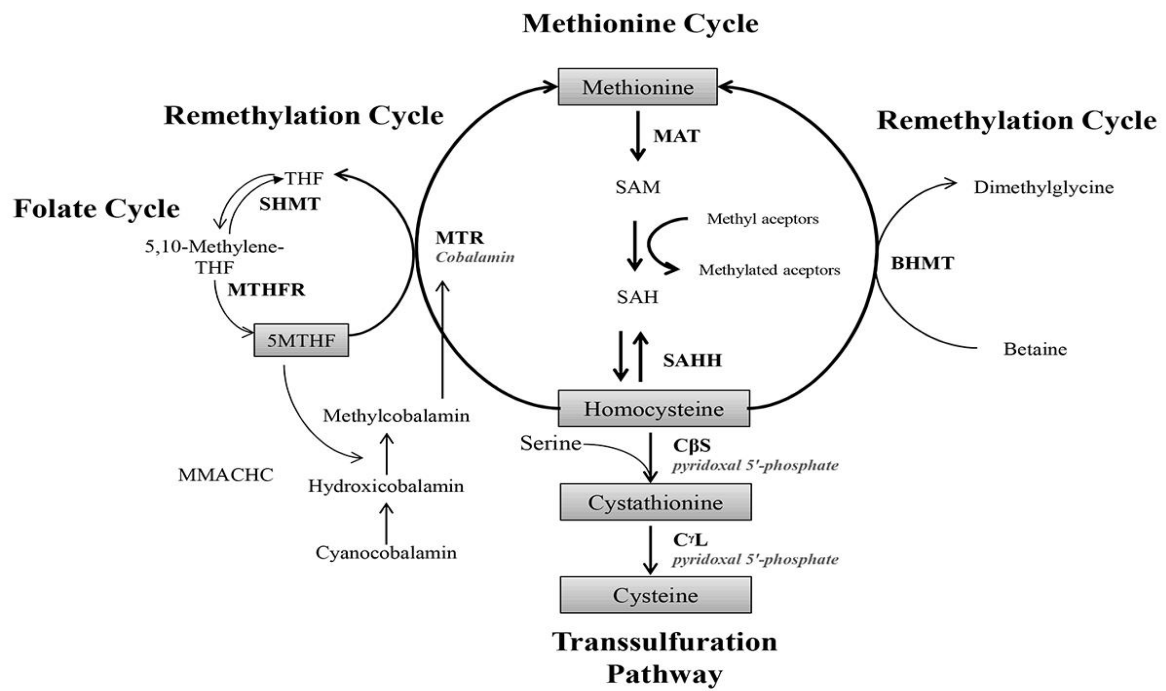
مسیرهای بیوشیمیایی درگیر در هموسیستینوری دو فرآیند مهم را انجام می دهند: ترانس سولفوراسیون و رمتیلاسیون. چرخه رمتیلاسیون امکان تبدیل هموسیستین به متیونین توسط دو مسیر را فراهم می کند. مسیر اول و اصلی توسط آنزیم متیونین سنتاز کاتالیز می شود و چرخه فولات را با متابولیسم هموسیستین مرتبط می کند. متیونین سنتاز به کوفاکتور متیل کوبالامین نیاز دارد. مسیر دوم از آنزیم بتائین-هموسیستین متیل ترانسفراز استفاده می کند. این مسیر با استفاده از یک گروه متیل مشتق شده از بتائین، که از طریق اکسیداسیون کولین تشکیل شده است، هموسیستین را مجدداً بازسازی می کند. متیل کوبالامین کوفاکتور آنزیم متیونین سنتاز است که هموسیستین را به متیونین کاتابولیزه می کند. B12 (Cbl) محلول در آب بوده و تنها منبع آن برای انسان محصولات حیوانی هستند. در انسان Cbl در دو واکنش دخالت دارد: متیل کوبالامین به عنوان کوفاکتور آنزیم متیونین سنتاز و آدنوزیل کوبالامین کوفاکتور آنزیم متیل مالونیل کوآموتاز. تاکنون

هفت نوع نقص کوبالامین گزارش شده است شامل: CblC, CblD, CblE, CblF, CblG, CblJ, CblX. نقص در تشکیل متیل کوبالامین در اختلالات CblE و CblG دیده می شود. در CblG نقص در خود آنزیم متیونین سنتاز و در CblE نقص در آنزیم متیونین سنتاز ردوکتاز وجود دارد. ژن عامل CblE، MTRR است که آنزیم متیونین سنتاز ردوکتاز را کد می کند و ژن عامل CblG، MTR بوده که متیونین سنتاز را کد می کند. موتاسیون در ژن MMADHC در ایجاد نقص CblD دخالت دارد. همه موتاسیونها به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسند. علاوه بر نقایص فوق که مربوط به نقص در متابولیسم داخل سلولی کوبالامین میباشد اختلالات در مسیر جذب و ترانسپورت کوبالامین نیز میتواند موجب افزایش سطح هموسیستین خون به همراه متیل مالونیک اسید می شوند که شامل: کمبود فاکتور داخلی، نقص رسپتور Cubam که موجب نقص در ورود کوبالامین به انتروسیتهها میشود (سندروم Imurseland-Grusbeck)، کمبود ترانسپورتر هاپتوکورین، کمبود ترانس کوبالامین II (TC-II) و کمبود رسپتور ترانس کوبالامین میباشد (تصویر ۳)

تصویر ۱: انتقال سولفوریلایسیون و رمتیلاسیون در مسیر بیوشیمیایی هموسیستینوری

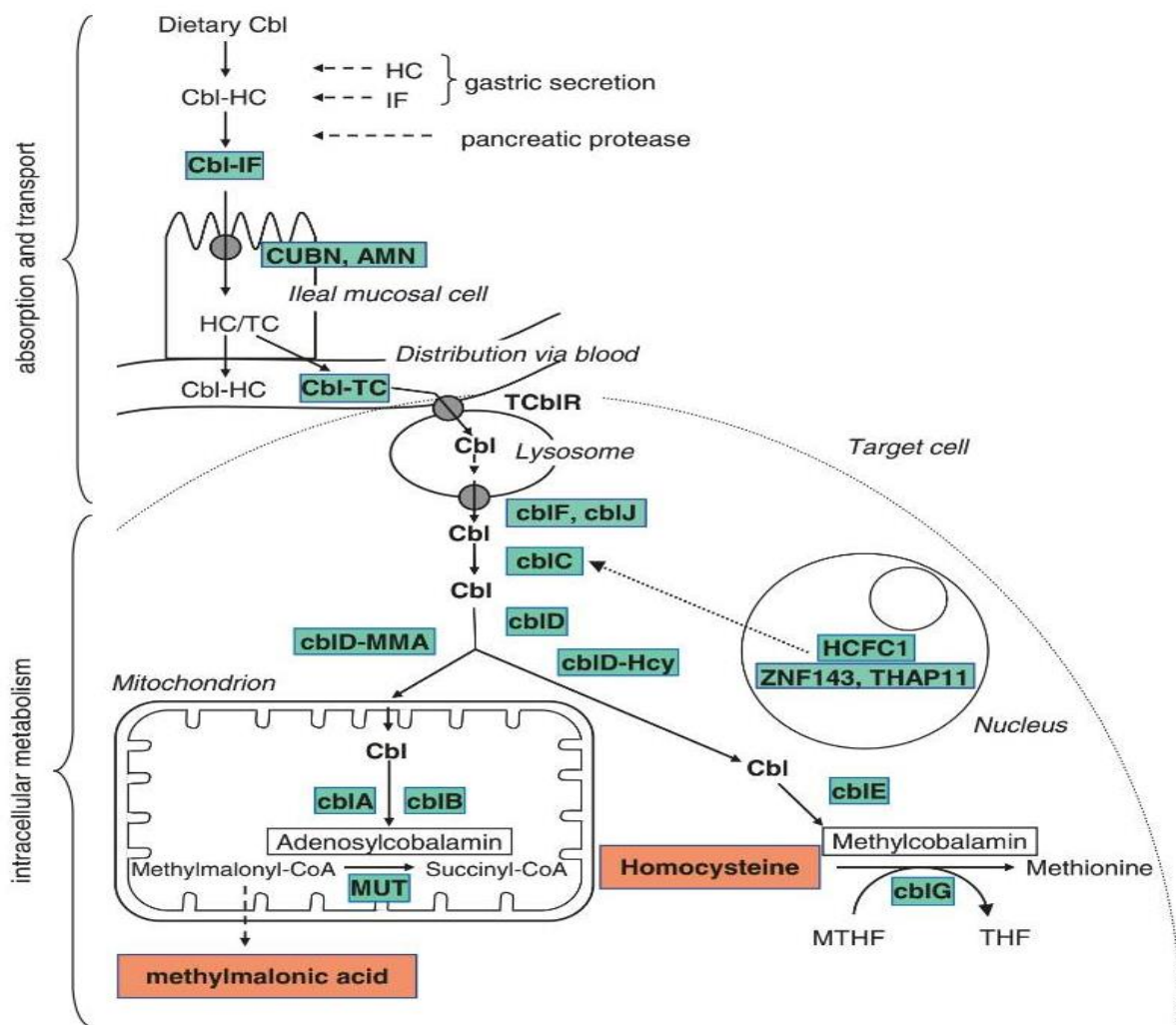


تصویر ۲: متابولیسم هموسیستین



Abbreviation: THF, Tetrahydrofolate; SHMT, serine hydroxymethyltransferase, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), MS, methionine synthase; BHMT, betaine-homocysteine methyltransferase; CBS, cystathionine-synthase; CγL, cystathionine g-lyase; MAT, methionine adenosyltransferase; SAHH, S-Adenosylhomocysteine hydrolase; SHMT, serine hydroxymethyltransferase, S-adenosyl-l-methionine (SAM)

تصویر ۳- مسیر جذب و ترانسپورت کوپالامین



Abbreviation: Cbl Cobalamin, HC Haptocorrin, IF Intrinsic factor, CUBN Cubilin, AMN Amnionless, TC Transcobalamin, Cbl-TC Holotranscobalamin, MMA Methylmalonic acid, Hcy Homocysteine, THF Tetrahydrofolate, MTHF Methyltetrahydrofolate

ج) علایم و نشانه ها:

شروع این اختلال می تواند بین اوایل نوزادی تا بزرگسالی باشد. در نوع زودرس بیماری علایم قبل از یک سالگی با هیپوتونی، تشنج، میکروسفالی و تاخیر تکامل می باشد. یکی از تظاهرات مهم کمبود کوبالامین C در دوره نوزادی و ماههای اول تولد بصورت هیدروسفالی می باشد که گاه بدون توجه به علت عارضه این نورادان تحت عمل جراحی قرار می گیرند ولی پس از مدتی آتروفی مغزی تظاهر می نماید. علایم چشمی شامل نیستاگموس، رتینوپاتی و کاهش دید می باشد. علایم هماتولوژیک شامل ترومبوسیتوپنی، آنمی ماکروسیتیک و مگالوبلاستیک می باشد. عوارض کلیوی به علت متیل مالونیک اسید نبوده و به علت سندروم همولیتیک اورمیک در زمینه میکروآنژیوپاتی می باشد. نوع دیررس بیماری نادرتر بوده و شامل اختلالات رفتاری و روانی می باشد که منجر به دمانس و سایکوز می شود. بیماران مبتلا به هموسیستینوری ناشی از نقص متیل کوبالامین می توانند با تاخیر رشد، علائم کم خونی مگالوبلاستیک (رنگ پریدگی، خستگی و بی اشتها)، بی حالی و تشنج همراه باشد. بیماران مبتلا به CblC با پس رفت تکاملی و از دست دادن مهارت های تکاملی، زوال شبکیه، میکروسفالی، ناهنجاری های ماده سفید مغز و تغییر سیگنال در هسته های قاعده ای مغز ظاهر می شوند. همچنین این بیماران دچار اختلال رشد موها بصورت تنک بودن و کمرنگی موها و اختلالات

پوستی بصورت قرمزی و بثورات پوستی باشند که در کنار علائم عصبی و تاخیر تکاملی و تشنج و عدم ارتباط چشمی مناسب میتواند به تشخیص در مرحله شیرخواری کمک نماید. تشنج بیماران در این مرحله بیشتر به فرم اسپاسم شیرخواری (Epileptic Spasm) می باشد. بیماران مبتلا به CblC با مشکلات یادگیری شدید، مشکلات رفتاری و ناهنجاری های حرکتی و راه رفتن و بیماران مبتلا به CblF و CblJ با مشکلات تغذیه، هیپوتونی، استوماتیت، بدشکلی خفیف صورت، ناهنجاری های قلبی و بثورات پوستی مراجعه می کنند. اکثر بیماران در سال اول زندگی علامتدار می شوند. تظاهرات شامل: استفراغ، اختلال تغذیه، اختلال رشد، تأخیر تکامل، تشنج، هیپوتونی، لتارژی، آتاکسی و نیستآگموس که بدلیل کاهش بینایی می باشد. در مورد بیمارانی که اشکال در مسیر جذب یا انتقال و یا برداشت داخل سلول کوبالامین دارند علائم مشابه نقائص متابولیسم داخل سلولی کوبالامین است فقط سن بروز علائم کمی دیرتر و حدود ۱-۵ سالگی است. کمبود ترانس کوبالامین (TC-II) ممکن است در همان چند ماه اول تولد با زخمهای دهانی، اسهال، آنمی مگالوبلاستیک، آگاماگلوبولینمی و عفونتهای مکرر ظاهر شود. در سندروم Grusbeck Imurseland علاوه بر علائم فوق پروتئینوری غیر پیشرونده نیز وجود دارد که به درمان با کوبالامین پاسخ نمیدهد. ممکن است در این سندروم سطح متیل مالونیک و هموسیستئین نرمال باشد و بدلیل نقش Cubam در پروتئین باندینگ ویتامین D دفع ویتامین D نیز زیاد شده و موجب هیپوویتامینوز D میگردد. کمبود رسپتور TC معمولا بدون آنمی و یافته های بالینی است ممکن است تنها افزایش خفیف متیل مالونیک اسید و هموسیستئین دیده شود و اغلب نیازی به درمان ندارد. کمبود هاپتوکورین کاملا بی علامت بوده و نیاز به درمان ندارد. علائم آزمایشگاهی: آنمی مگالوبلاستیک، هموسیستئینی و هموسیستینوری، هیپومتیونینمی. در کمبود cblE, cblG, cblD-1 تنها هموسیستئین سرم بالا و متیل مالونیک اسید نرمال استدر کمبود ترانس کوبالامین و رسپتور آن ممکن است تنها سطح متیل مالونیک اسید در حد متوسط بالا باشد و هموسیستئین خون نرمال باشد اما موارد با متیل مالونیک و هموسیستئین بسیار بالا هم در کمبود ترانس کوبالامین گزارش شده است. اندازه گیری سطح کوبالامین سرم میتواند به افتراق نقائص جذب و ترانسپورت کوبالامین از اختلالات متابولیسم داخل سلولی کمک کند چرا که در همه موارد (بجز کمبود ترانس کوبالامین و رسپتور آن) سطح کوبالامین سرم پایین میباشد در حالیکه در اختلالات متابولیسم داخل سلولی میزان B12 سرم نرمال است (ممکن است در کمبود cblF, cblJ سطح B12 پایین باشد). تنها استثنا کمبود ترانس کوبالامین و رسپتور آن میباشد که در این دو مورد هم سطح B12 سرمی نرمال است.

علائم رادیولوژیک: آتروفی مغز.

(د) علل بروز بیماری:

پنج مورد نقص جذب و ترانسپورت کوبالامین تاکنون تعریف شده که شامل کمبود IF, سندروم Imurseland Grusbeck, کمبود هاپتوکورین، کمبود TC-II و کمبود رسپتور TC میباشد که با افزایش هموسیستئین و/یا متیل مالونیک اسید همراهی دارد.

هفت مورد نقص متابولیسم داخل سلولی کوبالامین وجود دارد که در ۵ مورد که شامل نقص *cbIC*، *cbID*، *cbIF*، *cbIX*، *cbIJ* افزایش *MMA* با *HCU* می باشد. دو مورد دیگر که شامل کمبود *cbIG*، *cbIE* می باشد تنها با افزایش هموسیستین همراهی دارد و سطح متیل مالونیک اسید نرمال است. در خصوص کمبود *cbID* سه حالت بسته به محل جهش ژن ممکن است دیده شود: افزایش توام متیل مالونیک اسید و هموسیستین (در جهش کامل ژن) - افزایش ایزوله هموسیستین یا کمبود *cbID* تیپ ۱ (جهش در قسمت C ترمینال) افزایش ایزوله متیل مالونیک اسید یا کمبود *cbID* تیپ ۲ (جهش در قسمت N ترمینال) نقص کوبالامین c (*cbIC*) شایع ترین خطای ذاتی متابولیسم کوبالامین است. متیل مالونیک اسیدی-هموسیستینوری ناشی از نقص در سنتز آدنوزیل کوبالامین (*AdoCbl*) و متیل کوبالامین (*MeCbl*) ناشی از نقص ژنتیکی در مکمل های کلاس *cbIC*، *D*، *F* و *J* است. *CblC* توسط جهش در ژن *MMACHC* (*1p36.3*) ایجاد می شود. ۳ نوع مختلف *cbID* (نوع کلاسیک به همراه متیل مالونیک اسیداوری، نوع *cbIDv1-cbID1*) با هموسیستینوری ایزوله، نوع *cbIDv2-cbID2* با متیل مالونیک اسیداوری ایزوله) توسط جهش در ژن *MMADHC* (*2q23.2*)، *cbIF* توسط جهش در ژن *LMBRD1* (*6q13*) و *cbIJ* توسط جهش در ژن *ABCD4*، *cbIG* توسط جهش در ژن *MTR* (*1q43*)، *cbIE* توسط جهش در ژن *MTRR* (*5p15.31*) ایجاد می شوند. ژن های عامل بیماری هموسیستینوری ناشی از نقص کوبالامین مطابق جدول زیر است:

Biochemical Phenotype	Complementation Group	Gene	OMIM Phenotype
Methylmalonic acidemia (AdoCbl deficiency)	<i>cbIA</i>	<i>MMAA</i>	Methylmalonic aciduria, vitamin B12-responsive, <i>cbIA</i> type (#251100)
	<i>cbIB</i>	<i>MMAB</i>	Methylmalonic aciduria, vitamin B12-responsive, <i>cbIB</i> type (#251110)
	<i>cbID</i> -methylmalonic aciduria	<i>MMADHC</i>	Methylmalonic aciduria and homocystinuria, <i>cbIC</i> type (#277410)
Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria ⁴ (AdoCbl and MeCbl deficiency)	<i>cbIC</i>	<i>MMACHC</i> <i>PRDX1</i> <i>HCFC1</i> (<i>cbIX</i>) <i>THAP11</i> <i>ZNF143</i>	Methylmalonic aciduria and homocystinuria, <i>cbIC</i> type (#277400) Methylmalonic aciduria and homocystinuria, <i>cbIC</i> type, digenic (#277400) Methylmalonic aciduria and homocystinemia, <i>cbIX</i> type (#309541) Disorders Of Intracellular Cobalamin Metabolism (#609119) <i>cbIX</i> and related types, disorders of transcriptional regulation. (#603433)
		<i>cbID</i> -combined	<i>MMADHC</i>
	<i>cbIF</i>	<i>LMBRD1</i>	Methylmalonic aciduria and homocystinuria, <i>cbIF</i> type (#277380)
	<i>cbIJ</i>	<i>ABCD4</i>	Methylmalonic aciduria and homocystinuria, <i>cbIJ</i> type (#614857)
C. Homocystinuria (MeCbl deficiency)	<i>cbID</i> -homocystinuria	<i>MMADHC</i>	Homocystinuria, <i>cbID</i> type, variant 1 (#277410)
	<i>cbIE</i>	<i>MTRR</i>	Homocystinuria-megaloblastic anemia, <i>cbIE</i> type (#236270)
	<i>cbIG</i>	<i>MTR</i>	Homocystinuria-megaloblastic anemia, <i>cbIG</i> complementation type (#250940)
Transcobalamin deficiency	Transcobalamin I	<i>TCN1</i>	Transcobalamin I deficiency (#193090)
	Transcobalamin II	<i>TCN2</i>	Transcobalamin II deficiency (Haptocorrin deficiency) (#275350)
	Transcobalamin III	<i>CBLIF</i>	Intrinsic factor deficiency (#261000)
Cobalamin absorption deficiency	Cobalamin	<i>CUBN</i> , <i>AMN</i>	Imerslund Gräsbeck syndrome (#261100)
Transcobalamin receptor deficiency	Transcobalamin receptor	<i>CD320</i>	Methylmalonic acidemia, <i>TCbIR</i> type (#613646)
Defect in the receptor for vitamin B12/intrinsic factor	Receptor of vitamin B12	<i>CBLIF</i>	Pernicious Anemia, Congenital, Due to Defect of Intrinsic Factor (#261000)
Combined malonic and methylmalonic acidemia	Malonyl-CoA synthetase activity	<i>ACSF3</i>	Combined Malonic and Methylmalonic acidemia (CMAMMA) (#614265)

ه) برخورد با بیماران مبتلا به این بیماری (در صورت نیاز):

این بیماری را میتوان در غربالگری متابولیک نوزادی تشخیص داد. بررسی شامل اندازه گیری سطح متیونین و پروپیونیل کارنیتین (*C3*) می باشد. در غربالگری نوزادان ممکن است کاهش متیونین و افزایش *C3* یا *C3/C0* و *C3/C2* با روش *MS/MS* دیده شود. از متیل مالونیک اسید یا هموسیستین میتوان به عنوان *second-tier* استفاده نمود.

از اندازه گیری سطح متیل مالونیک اسید خون یا ادرار (به روش GC-MS یا LC-MSMS) و سطح هموسیستئین خون (به روش Enzymatic) یا سطح هموسیستئین پلاسما (به روش LC-MSMS)، میتوان به عنوان تست تاییدی استفاده نمود. عوامل دیگری که در تشخیص افتراقی منجر به افزایش سطح هموسیستئین (بالتر از ۱۵ میکرومول بر لیتر) می شود.

- کمبود ویتامین ها مانند فولات، ویتامین ب ۱۲ و ب ۶
- بیماریهایی مثل دیابت، نارسایی مزمن کبدی و کلیوی، کم کاری تیروئید، ALL (Acute lymphocytic leukemia)، تومورهای بدخیم

• گاز NO

• مصرف داروهایی شامل موارد زیر:

- ✓ Colestipol
- ✓ Niacin
- ✓ Cyclosporine A, 2-Deoxycoformycin
- ✓ Tamoxifen
- ✓ Methotrexate
- ✓ Fibric acid derivatives
- ✓ Metformin
- ✓ Cholestyramine
- ✓ Oral contraceptive pills (OCPs)
- ✓ Trimethoprim
- ✓ Sulphasalazine

• مصرف الکل، تنباکو، مهارکننده های پمپ پروتون

برخورد با نوزادی که در تست غربالگری سطح متیونین پایین دارد:

- اعلام نتیجه تست غربالگری نوزادی به خانواده
- تماس با متخصص/فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان
- ارزیابی علائم بالینی
- شروع تستهای تأیید کننده/تشخیصی تحت نظر متخصص متابولیک
- آموزش و اطلاع رسانی به خانواده در خصوص هموسیستئینوری
- نتایج غربالگری گزارش شود.
- وقتی یک فرد در خانواده با بیماری متابولیک تشخیص داده می شود، انجام غربالگری برای سایر اعضای خانواده توصیه می شود.
- محدوده طبیعی اسیدهای آمینه در افراد سالم و در اختلالات متابولیسم متیونین بر اساس کات آف تعیین شده در آزمایشگاه منتخب غربالگری نوزادان (میزان کات آف تعیین شده بر اساس مقاله Region 4 و محدوده طبیعی تعیین شده در آزمایشگاه) مشخص می شود.

جدول ۱- سطح نرمال متابولیت های هموسیستئین و متیونین*:

دوره بزرگسالی (بزرگتر از ۱۸ سال)	دوره نوجوانی (۱۲-۱۸ سالگی)	دوره کودکی (از یک تا دوازده سالگی)	دوره نوزادی (کمتر از ۱ سال)	سطح نرمال متابولیت های مرتبط با اختلال هموسیستئوری ناشی از نقص کوبالامین ۱	
<۱۵ (آقایان) <۱۰ (خانم)	<۱۵	۱۰,۳-۴,۷	۸,۳-۳,۳	هموسیستئین توتال ($\mu\text{mol/L}$)	آمینو اسیدهای پلاسما ۲
۳۴-۱۴	۲۳-۱۶	۳۰-۱۱	۳۱-۱۱	متیونین ($\mu\text{mol/L}$)	
-	-	-	۱۱۸-۲۹,۶	اس-آدنوزیل متیونین (SAM) (nmol/L)	
-	-	-	۳۹,۴-۱۱,۸	اس-آدنوزیل-هموسیستئین (nmol/L)	
-	-	-	۳,۷-۰,۲	هموسیستین توتال (mmol/mol) (creatinine)	آمینو
-	-	-	۰,۲۷-۰,۰۷۳	متیل مالونیک اسید پلاسما ($\mu\text{mol/L}$)	متیل
-	-	-	<۳,۶	متیل مالونیک اسید ادرار (mmol/mol)	متیل
-	<۸,۶	<۱۸,۸	<۲۵	متیل سیتریک اسید ادرار (mmol/mol)	ارگانیک اسید
-	-	<۲۳	<۲۱	۳-هیدروکسی پروپینیک اسید ادرار (mmol/mol)	
-	-	-	>۵۰	ترانس کوبالامین توتال سرم (pmol/L)	سایر آنالیت ها
-	-	-	<۰,۵۴	پروپونیل کارنیتین پلاسما (C3) ($\mu\text{mol/L}$)	
-	-	-	<۳,۲	پروپونیل کارنیتین خون (C3) ($\mu\text{mol/L}$)	

*مقادیر نرمال اعلام شده در جدول شماره ۱ مرتبط با سطح نرمال متابولیت ها در آزمایشات تأیید تشخیص می باشد، در برنامه غربالگری نوزادان متابولیت هدف برای نقائص کوبالامین، متیونین می باشد. در هموسیستئوری ناشی از نقص کوبالامین سطح پایین متیونین اهمیت دارد. محدوده نرمال متیونین بین ۱۱ تا ۴۴ میکرومول در لیتر است. کات آف پاتولوژیک پایین ۹,۸ می باشد. در تحلیل مقادیر غیرطبیعی متیونین خصوصاً در موارد *borderline* (بین ۱۱ تا ۹,۸)، نسبت های *Met/Cit, Met/Phe, Met/Tyr, Met/Xle* کمک کننده است. در ارتباط با سایر متابولیت های مرتبط با هموسیستئوری ناشی از نقص کوبالامین و نسبت های متابولیت های مذکور در ارتباط با این بیماری جدول شماره ۳ کاربرد دارد.

۱ هموسیستین با سرعت ۱-۲ $\mu\text{mol/L/h}$ در گلوبول های قرمز در خون کامل کاهش می یابد و در عرض یک ساعت از نمونه گیری باید پلاسما جدا شود. پلاسما به مدت ۱ هفته در دمای اتاق و تا دو هفته در دمای ۴°C درجه قابل آنالیز است، در صورت نگهداری در دمای منفی ۲۰°C تا سالها پایدار میماند و قابل آنالیز میباشد (باقی ماندن نمونه تا یکماه در دمای اتاق ۹٪ از میزان HCY میکاهد).

جدول ۳: سطح نرمال و محدوده بینابینی متابولیت های مرتبط با اختلالات هموسیستئوری ناشی از نقص کوبالامین

Metabolite	Related Disease	Normal Range (μmol/L)	Gray zone (borderline value)
Met	HCY, MET	11-44	44-48
Met/Cit	HCY, MET	1.1-4	4-4.5
Met/Phe	HCY, MET	0.23-0.74	0.74-0.99
Met/Tyr	HCY, MET	0.12-0.55	0.55-0.65
Met/Xle	HCY, MET	0.12-0.33	0.33-0.37
Met (low)	CblE,G, MTHFR	11-44	9.8-11
Met/Cit (low)	CblE,G,D-v1 MTHFR	1.1-4	0.8-1.1
Met/Phe (low)	CblE,G, MTHFR	0.23-0.74	0.17-0.23
Met/Tyr (low)	CblE,G,D-v1 MTHFR	0.12-0.55	0.10-0.12
Met/Xle (low)	CblE,G,D-v1 MTHFR	0.12-0.33	0.10-0.12
C3	MUT/Cbl A,B; Cbl C,D; B12 def (mat)	0.57-4.7	4.7-5.5
C16:1-OH	MUT/Cbl A,B	0.011-0.1	0.1-0.15
C3/C2	MUT/Cbl A,B; Cbl C,D; B12 def (mat)	na	0.18-0.20
C3/C16	MUT/Cbl A,B; Cbl C,D; B12 def (mat)	na	1.7-2
C3/Met	MUT/Cbl A,B; Cbl C,D; B12 def (mat); MTHFR; CblE,G	0.05-0.29	0.29-0.40
C3/Met (low)	HCY, MET	na	0.04-0.05
C4/C3 (low)	MUT/Cbl A,B; Cbl C,D; B12 def (mat)	na	0.04-0.06
C5/C3 (low)	MUT/Cbl A,B; B12 def (mat)	na	0.02-0.04

(و) درمان:

- درمان غالباً با هیدروکسی کوبالامین به میزان ۵-۱۰ میلیگرم در روز بصورت تزریقی و بتایین انجام میشود سپس میزان دارو و فواصل بر حسب رسیدن به سطح هموسیستئین و متیل مالونیک اسید هدف و نرمال شدن هموگلوبین و MCV تیره میشود. نوع خوراکی هیدروکسی کوبالامین به تنهایی توصیه نمی شود. گاهی دوزهای بالایی از قبیل ۲۰ میلیگرم روزانه نیز مصرف شده است.
- در مورد اختلالات جذب و ترانسپورت کوبالامین درمان کمی متفاوت است و به دوزهای کمتری از هیدروکسی کوبالامین نیاز میباشد:
- ✓ در کمبود فاکتور داخلی و سندروم Imurseland Grusbeck، شروع درمان با تزریق عضلانی روزانه ۱ میلی گرم تا اصلاح ذخایر و نرمال شدن سطح B12 سرمی و نرمال شدن سایر تستهاست و سپس درمان نگهدارنده ۰,۲۵ میلیگرم هر سه ماه یکبار بصورت تزریقی توصیه می شود.
- ✓ برای درمان کمبود ترانس کوبالامین میتوان هم از سیانو و هم از هیدروکسی کوبالامین استفاده کرد که ابتدا ۱-۰,۵ میلیگرم روزانه بصورت تزریقی یا خوراکی تا یک هفته و سپس ۲ بار در هفته تا زمانیکه سطح B12 سرم به ۱۰۰۰۰-۱۰۰۰ pg/ml برسد. توصیه شده در این بیماران اسید فولیک یا اسید فولینیک با دوز ۱۵ میلیگرم در روز بصورت خوراکی در ۴ دوز منقسم تجویز شود. هرگز نباید در این بیماران اسید فولیک بدون B12 تجویز شود.
- ✓ در کمبود رسپتور ترانس کوبالامین در صورت افزایش متیل مالونیک و هموسیستئین تنها تجویز خوراکی B12 کفایت میکند در غیر اینصورت نیاز به درمان ندارد.
- ✓ درمان کمبود cblE, cblG و cblD-1 با هیدروکسی یا متیل کوبالامین با دوز ۱ میلیگرم روزانه تزریقی تا یک هفته و سپس بسته به شرایط بیمار یک یا دوبار در هفته می باشد. درمان با بتائین (۲۵۰ mg/kg/day) و ال-متیونین (۴۰ mg/kg/day) نیز توصیه شده است. در برخی بیماران دوزهای بالای فولیک یا فولینیک اسید نیز ممکن است کمک کننده باشد. علیرغم این درمانها و با وجود نرمال شدن تستها ممکن است علائم عصبی و چشمی باقی بمانند.
- متیل کوبالامین (نیز علاوه بر هیدروکسی کوبالامین) برای موارد کمبود CblE,G، ۱-۲ میلی گرم در روز تزریقی تا یک هفته و سپس ۱-۲ بار در هفته پیشنهاد شده است.
- تجویز B2 با دوز ۱۰۰ mg در روز نیز به عنوان کوفاکتور cblE پیشنهاد می شود.

- سیستم‌اند (بتائین) منجر به کاهش هموسیستئین سرم از طریق رمتیله کردن آن به متیونین می‌شود. هر چند که با این درمان سطح متیونین افزایش می‌یابد ولی علائم هموسیستینوری کاهش می‌یابد. بتائین با دوز ۱۵۰-۲۵۰ mg/kg/day با حداکثر دوز ۲۰ gr/day (در موارد خاص تا ۸۵۰ mg/kg/day هم داده شده است) در دو یا سه دوز منقسم در روز توصیه می‌شود.
- در صورتیکه سطح متیونین در محدوده نرمال با تجویز هیدروکسی کوبالامین و بتائین محقق نشود، نیاز به اضافه کردن متیونین (40mg/kg/day) نیز میباشد.
- محدودیت پروتئین برای پایین آوردن سطح متیل مالونیک اسید نادرست بوده زیرا باعث کاهش شدید متیونین میشود.
- در شرایط حاد ترجیحا فولینیک اسید با دوز ۳ mg/kg/day (یا فولیک اسید ۱۵ mg/kg/day در سه دوز منقسم) تجویز می‌شود، سپس درمان نگهدارنده با مکمل فولیک اسید یا فولینیک اسید ۳-۵ mg، با فواصل دو تا سه بار در هفته توصیه می‌شود.
- تجویز کارنیتین ۲۰۰-۵۰۰ mg/kg/day و پیریدوکسین با دوز ۱۰-۱۰۰ میلی گرم در روز پیشنهاد می‌شود.
- در موارد کمبود هاپتوکورین (اختلالات ترانس کوبالامین) نیازی به درمان ندارند.

رژیم درمانی:

در این بیماران محدودیت مصرف پروتئین و مصرف فرمولای خاص به دلیل کاهش سطح متیونین توصیه نمی‌شود. لذا استفاده از فرمولای مخصوص متیل مالونیک اسید می‌ و یا کاهش هموسیستینمی به هیچ وجه توصیه نمی‌شود.

(ر)پیش آگهی:

تشخیص و درمان زودرس طول عمر بیماران را بیشتر می‌کند. درمان ترکیبی با هیدروکسی کوبالامین و بتائین باعث کاهش مرگ و میر و عوارض عصبی در بیماران می‌شود.

(ز) فارماکو تراپی:

- هیدروکسی کوبالامین با دوز ۱ mg در روز
 - بتائین (۲۵۰ mg/kg/day)
 - ال-متیونین (۴۰ mg/kg/day)
 - فولیک اسید با دوز ۱۰-۵ میلی گرم
 - ویتامین B12 متیلاسیون بیش از حد منجر به تخلیه B12 بدن و کاهش سطح آن می‌شود، بنابراین بهتر است B12 با دوز ۱ میلی گرم خوراکی در روز یا ۱ میلی گرم تزریقی ماهیانه تجویز شود.
 - بتائین
 - مکمل متیونین با دوز ۴۰-۵۰ mg/kg/d
 - کارنیتین ۲۰۰-۱۰۰ mg/kg/day
- در صورتیکه سطح متیونین در محدوده نرمال با تجویز هیدروکسی کوبالامین و بتائین محقق نشود، نیاز به اضافه کردن متیونین نیز میباشد. محدودیت پروتئین برای پایین آوردن سطح متیل مالونیک اسید نادرست بوده زیرا باعث کاهش شدید متیونین میشود.

(ح) تداخل دارویی (در صورت وجود):

استفاده از داروهای بیهوشی نیتروس اکساید ۳ (مهارکننده آنزیم متیونین سنتاز) در این بیماران منجر به زوال نورولوژیک و حتی مرگ می شود. از ناشتایی طولانی، محدودیت پروتئین نیز باید در این بیماران جلوگیری کرد.

ط) اندیکاسیون های بستری (در صورت نیاز):

در صورت بروز بیحالی، رنگ پریدگی، Poorfeeding، لتارژی و تشنج بستری گردد.

ی) پیگیری های لازم پس از درمان:

مصرف صحیح داروهای تجویزی و رعایت دوز مناسب آنها، پیگیری های مداوم از نظر ویزیت های مکرر توسط پزشک معالج و انجام آزمایشات دوره ای.

نوع خدمت	نام خدمت	حداقل و حداکثر تعداد مورد نیاز سالانه
محاسبه شاخص توده بدنی	عمومی	اندازه گیری قد و وزن در هر ویزیت ۴-۱۲
	تخصصی	فوق تخصص غدد/اطفال
فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان		۴-۱۲
متخصص قلب		۱-۴
روانپزشک		۱-۴
مشاوره تغذیه (بررسی وضعیت تغذیه، بویژه از نظر کفایت دریافت کالری و پروتئین)		۴-۱۲
مشاوره روانشناسی - تکمیل فرم ASQ بر حسب سن و پس خوراند به پزشک و مرکز بهداشت، ارائه مشاوره روانشناسی به والدین و بیمار		۱-۴
مشاوره مددکاری		۱-۴
پزشک	تخصصی	اکو کاردیوگرافی ۱-۲
پرتو پزشکی	تراکم سنجی استخوان با روش DEXA هر ۳ تا ۵ سال (شروع از نوجوانی) (در صورت بروز علائم و نظر پزشک معالج، از سن پائین تر انجام شود)	
		MRI مغز ۱-۴
		الکتروانسفالوگرام (EEG) ۱-۴
آزمایشات	روتین	آزمایش CBC
		آزمایش AST_SGOT
		آزمایش اندازه گیری ALT
		میزان کلسیم پلاسما
		میزان فسفر پلاسما
		میزان فریتین پلاسما

۳ استفاده از گاز NO ممنوع است ولی استفاده از پروپوفول در جراحی کوتاه مدت منعی ندارد.

	میزان آلبومین پلاسما		
	میزان روی پلاسما		
	آزمایش FBS		
	اندازه گیری فعالیت آنزیم فسفاتاز قلیایی (ALP)		
	اندازه گیری کمی کراتینین خون/سرم/پلاسما		
	اندازه گیری تری گلیسیرید		
	اندازه گیری کلسترول		
	سنجش اسید اوریک خون		
	سنجش سدیم پلاسما		
	سنجش پتاسیم پلاسما		
	PTT/PT (تست های انعقادی)		
	اندازه گیری کمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D		
	آزمایش کامل ادرار با استفاده از نوار ادراری با قرص های دارویی برای تعیین بیلروبین، قند، هموگلوبین، کتون ها، لوکوسیت ها، نیتريت، PH، وزن مخصوص، اوروبیلینوژن و غیره به صورت ماکروسکوپی یا بدون استفاده از دستگاه خودکار شامل گزارش ویژگی های ماکروسکوپی و تجسس میکروسکوپی		
	اندازه گیری کمی فولیک اسید سرم/ پلاسما		
	اندازه گیری کمی HDL کلسترول در سرم		
	اندازه گیری کمی LDL کلسترول در سرم		
	اندازه گیری کمی ویتامین B12		
۴-۱	بررسی فاکتورهای خطر بیماریهای قلبی-عروقی: پروفایل لیپیدها	تخصصی	
۱۲-۴	اندازه گیری کمی آمینو اسیدها به روش HPLC		
۱۲-۴	اندازه گیری کمی هموسیستین توتال در پلاسما		
۲-۱	بررسی پروفایل آسیل کارنیتین پلاسما برای اختلالات کارنیتین		
۱	Whole Exome Sequencing (بیش از ۲۰۰ ژن) تعیین وضعیت نهایی جنین برای سایر بیماریها		
۱۵۰-۱۰۰	کار درمانی	روتین	خدمات توانبخشی
۱۰۰-۵۰	گفتار درمانی		
۱۲-۱ عدد در روز	VITAMIN B6 tab-40 mg	تخصصی	دارو، مکمل مخصوص بیماران همیستوری ناشی از
۲۵۰-۱۰۰ (mg/kg/day) (حداکثر ۲۰ گرم در روز)	BETAINE or CYSTADANE POWDER, FOR SOLUTION ORAL -1g/180g		
۱ mg/day	Hydroxy Cobalamin Injection Parental		
۲-۱ mg/day	Methyl Cobalamin Injection Parental		
1mg/day	B12-tablet-1mg		

tab/d۲-۱	CALCIUM -D TABLET ORAL 500 MG		نقص کوبالامین
۵-۸۰ میلی گرم در روز	فولیک اسید (۱ یا ۵ میلی گرمی)		
mg/kg/day۳	فولینیک اسید ۱۵ میلیگرمی		
۱-۲ روزانه	ویتامین B2 -100mg		
هر بیمار ۶۰ ساشه ۱۰۰ میلی گرمی در ماه	Methionine 100 mg - 4g Sachet *30		
۱ الی ۲ ویال در روز ۱ تا ۲ گرم در روز (ترجیحا نوع ویال توصیه می شود)	L-CARNITINE PARENTERAL 200 mg/1mL 5ML INJECTION Or CARNITINE 250MG TAB 250MG TABLET Or L-CARNITINE 100MG/ML 120ML ORAL SOLUTION Or L CARNITINE 100 mg/1 mL, 10 mL ORAL SOLUTION or L-CARNITINE INJECTION PARENTERAL 200 mg/1mL 5 mL SOLUTION		

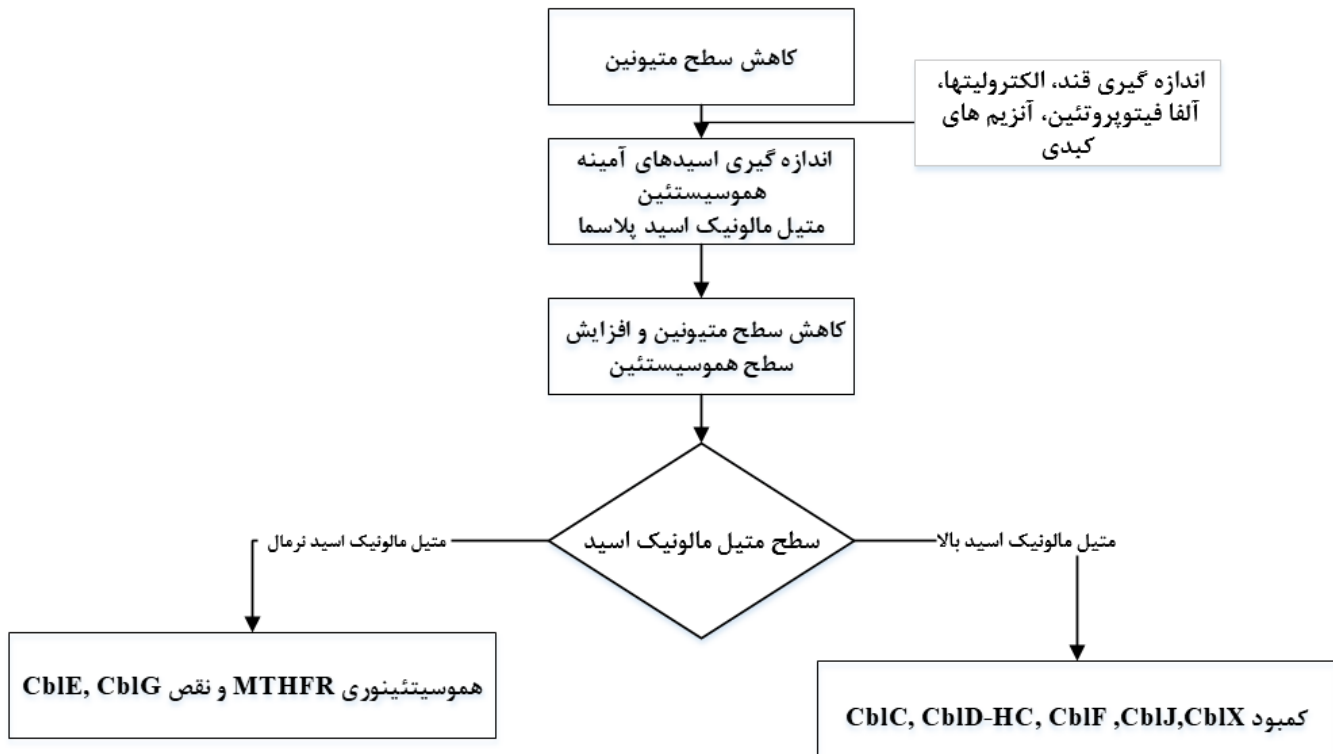
ک) توصیه های ضروری به بیمار:

- ✓ والدین/مراقبان کودکان باید داروها را به طور منظم بر اساس تجویز پزشک به کودکان بدهند.
- ✓ پیگیری های لازم را بر اساس دستورالعمل فوق که پزشک برای بیمار تعیین می کند را انجام دهد.
- ✓ آزمایشات لازم شامل اندازه گیری سطح هموسیستئین و متیونین را به طور دوره ای و با نظر پزشک انجام دهند.
- ✓ در زمان عفونت، بیماری، جراحی و یا هر استرس دیگری، ویزیت فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان و متخصص تغذیه زودتر از حد معمول باید انجام شود.
- ✓ قبل از عمل جراحی باید سطح هموسیستئین (HCY) در حد ایتیمال باشد تا خطر ترومبومبولی کمتر باشد. ($50 \mu\text{mol/L}$) در موارد غیر اورژانس جراحی در مقادیر بالای این مقدار کنترا اندیکه است.
- ✓ حین عمل، هیدراتاسیون کافی برای جلوگیری از ترومبوز ضروریست (تا ۱,۵ برابر maintenance).
- ✓ توصیه به راه افتادن هر چه زودتر بیمار پس از جراحی میشود و استفاده از جورابه های الاستیک و یا Leg compression توصیه شده است.
- ✓ حین جراحی استفاده از گاز NO برای بیهوشی ممنوع است می تواند موجب افزایش HCY و خطر ترومبومبولی میگردد.
- ✓ در زمان عفونت و تب معمولا افزایش HCY رخ میدهد به همین جهت باید از دهیدراته شدن بیمار جلوگیری شود بخصوص در موارد گاستروانتریت
- ✓ در مسافرت تا حد امکان بایستی زمان بیحرکتی کوتاه باشد و حین مسافرت بیمار هیدراته باشد. در صورت ریسک بالا برای ترومبومبولی و یا سابقه قبلی ترومبومبولی بایستی هپارین با وزن مولکولی پائین مصرف شود.
- ✓ در بارداری از سه ماهه سوم و تا ۶ هفته پس از زایمان از یک ضد انعقاد مناسب (آسپرین یا هپارین با وزن مولکولی پائین) لازم است، استفاده شود.
- ✓ در صورت مصرف بتائین، کنترل بیمار از نظر بروز علائم ادم مغزی (سردرد، استفراغ، مشکلات بینایی، تشنج و ...) ضروری است.

✓ تجویز ویتامین C برای بیمارانی که دوز بالای هیدروکسی کوبالامین مصرف می کنند به دلیل کاهش سطح گلوکوتایون احیا پیشنهاد می شود.

(ل) فلوجارت فرایند بررسی بیمار و درمان (در صورت نیاز):

برخورد با کاهش سطح متیونین در غربالگری نوزادی



برخورد با هموسیستئین بالا با متیونین پایین یا نرمال



ن) منابع:

- کتاب غربالگری بیماری های متابولیک ارثی، شماره شابک: ۷-۰-۹۷۹۷۹-۶۲۲-۹۷۸
- کتاب دستورالعمل بالینی بیماری های متابولیک ارثی (نسخه Desk Reference) سال انتشار ۱۴۰۰
- درمان مبتنی بر تغذیه ی بیماری های متابولیک ارثی، چاپ اول، سال ۱۴۰۱
- Michael S. Watson, Kelly Leight, JD, Carolyn Hoppe, Richard Smith, Dietrich Matern, Barbara Yawn, Bradford Therrell. ACMG ACT Sheets and Algorithms.2001.
- David M. S. McHugh, Cynthia A. Cameron, Jose E. Abdenur, Mahera Abdulrahma, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. Genetics IN Medicine, 2011, 13(3).
- Kyriakie Sarafoglo, George F Hoffmann, Karl S Roth. Pediatric Endocrinology and Inborn Error of Metabolism. Second Edition. Mc Graw Hill 2017.
- Jean-Marie Saudubray, Matthias R. Baumgartner, John Walter Eds. Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment. Sixth Edition. Springer 2022.
- Nenad Blau, Marinus Duran, K. Michael Gibson, Carlo Dionisi-Vici. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases. Springer2022.
- Laurie E. Bernstein, Fran Rohr, Joanna R. Helm. Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases. Springer 2022.
- Up-to-date 2020.
- Metabolic Genetics Service, Division of Medical Genetics, University of Utah .Guidelines for diagnosis, evaluation, management .Updated 14 Aug 2019/ NL/AA/LB .
- Andrew A. M. Morris, Viktor Kožich, Saikat Santra, Generoso Andria, Tawfeg I. M. Ben-Omran. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017; 40(1): 49–74.
- Martina Huemer ,Daria Diodato ,Bernd Schwahn , Manuel Schiff,et al . Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. J Inherit Metab Dis (2017) 40:21–48