

فهرست

پیشگفتار.....	۷
فصل ۱: رویکرد به بیماری‌های نورومتابولیک.....	۹
فصل ۲: رویکرد بیماری‌های نورومتابولیک در نوزادان.....	۴۱
فصل ۳: اپی‌لپسی در بیماری‌های نورومتابولیک.....	۴۷
فصل ۴: اپی‌لپسی میوکلونیک پیشرونده.....	۶۱
فصل ۵: EEG در بیماری‌های نورومتابولیک.....	۶۹
فصل ۶: اختلالات حرکتی در بیماری‌های نورومتابولیک.....	۸۵
فصل ۷: نوروپاتی محیطی در بیماری‌های نورومتابولیک.....	۱۰۵
فصل ۸: میوپاتی متابولیک در بیماری‌های نورومتابولیک.....	۱۱۵
فصل ۹: تصویربرداری مغزی در بیماری‌های نورومتابولیک.....	۱۲۱
فصل ۱۰: تظاهرات سایکتاتریک در بیماری‌های نورومتابولیک.....	۱۵۹
فصل ۱۱: رژیم کتوژنیک.....	۱۶۷
فصل ۱۲: اختلالات نوروترانسمیتر.....	۱۸۳
فصل ۱۳: رویکرد به لکودیستروفي.....	۲۰۱
فصل ۱۴: نورومتابولیک انسفالوپاتی و تشنج مقاوم نوزادی.....	۲۳۷
فصل ۱۵: بیماری‌های نورومتابولیک ارثی با تظاهرات آتاکسی.....	۲۶۱
واژه‌یاب.....	۲۳۷

پیشگفتار

به نام خداوند بخشنده مهربان

حیطه بیماری‌های مغز و اعصاب کودکان بسیار وسیع بوده و اغلب بیمارانی که به درمانگاه‌های فوق تخصصی اعصاب کودکان مراجعه می‌نمایند دچار تاخیر تکاملی (در حیطه حرکتی، گفتاری و شناختی و یا در تمام حیطه‌ها)، تشنج که اغلب به داروهای معمول ضد تشنج مقاوم است، پسرفت تکاملی عصبی و حملات آنسفالوپاتی می‌باشند. هدف اصلی در اقدامات درمانی اعصاب کودکان تنها درمان تشنج و اختلالات همراه نمی‌باشد بلکه مهمترین مساله یافتن اتیولوژی و علت شناسی مشکلات فوق است.

یکی از علل مهم مشکلات و اختلالات اعصاب کودکان بیماری‌های نورومتابولیک می‌باشد. اگرچه تک تک این بیماری‌ها ممکن است ناشایع باشد اما به شکل گروهی اگر در نظر گرفته شوند دسته مهمی از بیماری‌های مغز و اعصاب کودکان را شامل می‌شوند.

با توجه به وجود درصد بالای ازدواج فامیلی در ایران احتمال برخورد پزشک فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان با این گروه از بیماری‌ها را بالا می‌برد. از آنجا که در بسیاری از بیماری‌های نورومتابولیک درمان‌های موثری متصور است لذا شناخت کامل این بیماری‌ها و تظاهرات آنها در گروه‌های مختلف سنی بسیار با اهمیت بوده لذا قادر خواهیم بود تا با تشخیص زودرس و درمان به موقع مشکلات عصبی این بیماران را تا حد زیادی کنترل نماییم. در مواردی که درمان کامل بیماری نورومتابولیک وجود دارد می‌توان با درمان بیماری نورومتابولیک زمینه‌ای به کنترل تشنج دست یافته و حتی تاخیر تکاملی بیمار را تا حد زیادی جبران نمود. از طرف دیگر اگر بیماری زمینه‌ای این گروه از بیماران را تشخیص ندهیم ممکن است با برخورد با استرس‌های محیطی مثل تب، عفونت، واکسیناسیون و جراحی‌های متداول مثل ختنه بیمار دچار وضعیت کاتابولیک شده و پس از آن با عوارض عصبی شدید برجا بماند.

کتاب حاضر شامل سلسله درس‌های نورومتابولیک در گروه فوق تخصصی اعصاب کودکان در بیمارستان مفید می‌باشد که اینجانب جهت فلوهای فوق تخصصی اعصاب کودکان ارائه نمودم و توسط دستیاران جمع آوری و به چاپ رسیده است.

خواندن کتاب حاضر را به تمامی دستیاران فوق تخصصی اعصاب کودکان توصیه می‌نمایم چون از ابتدا و بشکل رویکرد آغاز شده و قدم به قدم در حیطه مختلف نورومتابولیک از جمله رویکرد بیماری‌های نورومتابولیک در کودکان و در نوزادان، اپی‌لپسی در بیماری‌های نورومتابولیک، EEG در بیماری‌های نورومتابولیک، تصویربرداری مغزی، اختلالات حرکتی، اختلالات سایکیتریک، اختلالات عصب محیطی و بحث شده است.

امید است مطالعه این کتاب برای همکاران اعصاب کودکان و دستیاران فوق تخصصی این رشته جهت رویکرد به بیماری‌های نورومتابولیک مفید و موثر بوده و بدینوسیله بتوانیم به درمان زودرس و بموقع این بیماران بپردازیم. زمانی که چاپ چهارم کتاب درسنامه جامع بیماری‌های نورومتابولیک زیر چاپ قرار داشت همزمان گردید با فوت و از دست دادن استاد عزیزم جناب آقای دکتر محمد غفرانی، که قبول این ضایعه هنوز برای ما شاگردان استاد بسیار سخت و باورنکردنی است. لذا ضمن تسلیت به جامعه اعصاب کودکان امیدوارم بتوانیم راه استاد عزیزم را به نیکی بپیماییم و یاد و خاطره او را زنده نگاه داریم.

در پایان از همکاران گرامی سرکار خانم دکتر حسینی نژاد، دکتر مسنن، خانم امین زاده، خانم دکتر بایزیدچی و جناب آقای دکتر جزایری جهت گردآوری مطالب و نیز جناب آقای دکتر احمدآبادی برای ویراستاری این درسنامه تشکر می‌نمایم.

دکتر پروانه کریم زاده

فوق تخصص بیماری‌های مغز و اعصاب کودکان

استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

رئیس انجمن علمی نورومتابولیک ایران

رویکرد به بیماری‌های نورومتابولیک

تعریف بیماری‌های نورومتابولیک

بیماری‌های نورومتابولیک بیماری‌های ارثی هستند که ممکن است هر کدام به تنهایی نادر باشند ولی در مجموع یک گروه اصلی از بیماری‌های نورولوژی را تشکیل می‌دهند که تظاهر اصلی آنها علائم نورولوژیک، اما اتیولوژی آنها یک بیماری متابولیک ارثی زمینه‌ای است که باید تشخیص داده شود.

از جمله شایع‌ترین علامت نورولوژیک در بیماری‌های نورومتابولیک تشنج می‌باشد که اگر درمان اصلی بیماری متابولیک زمینه‌ای انجام نشود این تشنجه‌ها به داروهای ضد تشنج مقاوم می‌شوند.

بیماران نورومتابولیک در ابتدا تکامل نرمال یا تقریباً نرمالی دارند اما بعد از مدتی به دنبال یک استرس محیطی دچار کریز کاتابولیک می‌شوند، سپس علائم نورولوژیک تظاهر می‌یابد. طی کریز کاتابولیک بیمار ممکن است دچار poor feeding، استفراغ، لتارژی، تشنج و کاهش سطح هوشیاری شود و اگر بیماری زمینه‌ای تشخیص داده نشود و درمان اصلی انجام نگردد حتی ممکن است بیمار فوت شود و اگر زنده بماند یک Neurological insult (آسیب در حیطه مغز و اعصاب) برای بیمار باقی می‌گذارد که معمولاً غیرقابل برگشت است و باعث پسرفت تکاملی می‌شود. لذا early detection (تشخیص زودرس) و early intervention (مداخله بهنگام) در این بیماران بسیار ارزشمند است باید زودتشخیص داده شود و هرچه سریعتر مداخله درمانی صورت گیرد.

علائم بیماری‌های نورومتابولیک در سنین مختلف:

Newborn period

این بیماران ممکن است در زمان تولد Structural abnormality در مغز داشته باشند (مانند Zellweger Syndrome) یک دسته از بیماران نورومتابولیک علائمشان بلافاصله بعد تولد و شروع تغذیه آغاز می‌شود و علائم بصورت اختلال شیر خوردن، تشنج، کاهش سطح هوشیاری، هایپوتونی و دیسترس تنفسی تظاهر می‌نماید.

Early infancy Period

- تظاهر بیماری نورومتابولیک در این زمان معمولاً بصورت تاخیر تکاملی گلوبال می‌باشد و این بیماران نمی‌توانند تکامل نرمال خودشان را بدست آورند و یکسری حملات راجعه بصورت استفراغ مکرر، لتارژی، کاهش هوشیاری بدنبال استرس‌های محیطی (مثل تب، عفونت، واکسن، جراحی برای مثال ختنه) دارند.
- ممکن است بوی غیرطبیعی بدن یا ادرار داشته باشند.
- بیمار ممکن است میکروسفالی، ماکروسفالی، کاهش بینایی، کاهش شنوایی و تشنج داشته باشد و این علائم همه در کنار هم ما را به این سمت هدایت می‌کند که با یک بیماری نورومتابولیک روبرو هستیم.

Late infancy Period

- این کودکان ابتدا تکامل نرمال دارند اما به دنبال یک استرس محیطی بعد ۲-۱ سالگی دچار پسرفت در مهارت‌های شناختی و حرکتی می‌شوند.
- ممکن است در معاینه علائم دیگری هم داشته باشند که پزشک را به سمت بیماری نورومتابولیک هدایت کند
- (مثل Refractory seizures و Hepatosplenomegaly، Coarse facies، Skeletal abnormality)

Childhood period

در دوران childhood بیماری نورومتابولیک خود را بصورت (Ataxia)، Abnormal behavior، Mental decline و Sleep disorders نشان می‌دهد.

ممکن است پزشک در معاینات نورولوژیک این یافته‌ها را بدست آورد:

- Abnormal tone (Spasticity, Brisk DTR, Hypotonia, ...)
- Visual loss
- poor attention
- Abnormal cerebellar exam (Ataxia, Speech disturbance)

جالب است که بدانید در دوران childhood خیلی از بیماران نورومتابولیک با ADHD تظاهر می‌یابند. خیلی از بیماران نورومتابولیک بوده‌اند که در دوران مدرسه کودکانی بی‌توجه و شلوغ بوده، اختلالات رفتاری داشته‌اند، به درس توجهی نمی‌کردند و با اختلال ADHD با ریتالین درمان شده اما بهبودی نداشته‌اند سپس طی بررسی‌ها مشخص شده که مبتلا به بیماری نورومتابولیک زمینه‌ای بوده و با دریافت درمان آن بیماری نورومتابولیک، پاسخ بهتری گرفته شده است.

Adulthood period

خیلی از بیماری‌های نورومتابولیک ممکن است در دوران بزرگسالی تظاهر نمایند. این بیماران با علائم نوروسایکیاتریک (Psychiatric sign) مراجعه می‌کنند (مانند Mood disorder، aggressiveness، Behavioral disorder) و بعد از بررسی متوجه بیماری نورومتابولیک زمینه‌ای می‌شویم ولی گاهی فقط درمان علامتی دریافت می‌کنند و به اتیولوژی زمینه‌ای توجهی نمی‌شود و لذا پاسخ مطلوبی هم گرفته نمی‌شود.

Amino - Acidopathies

یک گروه هتروژن از بیماری‌ها هستند که معمولاً در آنها درگیری CNS وجود دارد و می‌تواند بصورت Global developmental delay، Epilepsy، Acute CNS events (Toxic، vascular) و تظاهر نمایند. همه‌ی این بیماری‌ها بصورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسند و تشخیص از طریق بررسی plasma amino acids می‌باشد. خیلی از این بیماری‌ها درمان موثر دارند و اگر تشخیص بموقع داده شود و درمان کنیم این کودکان از لحاظ تکاملی near normal خواهند بود. از جمله این آمینواسیدوپاتی‌ها شامل:

- MSUD: ممکن است با cerebral edema یا با سودوتمور سریری تظاهر یابد.
- Non Ketotic Hyper Glycinemia: ممکن است با تشنج زودرس (بصورت Early Myoclonic Epilepsy)، سکسکه حتی در رحم، هایپوتونی و دیس فانکشن ساقه مغز تظاهر یابد. در NKH ابتدا باید گلیسین پلاسما چک شود که معمولاً بالای ۱۰۰۰ می‌باشد. بعد نسبت CSF-Glycine به plasma Glycine بالای ۰/۰۸ می‌باشد. (نکته: در صورتی این نسبت ارزش دارد که گلیسین پلاسما بالا باشد)
- هموسیستینمی: با دمیلینیشن یا سکته مغزی ممکن است تظاهر یابد.
- فنیل کتونوری (PKU): معمولاً با تاخیر تکاملی تظاهر می‌یابد. Autism در PKU علامت بسیار مهمی است. این بیماران تظاهرات پوستی و تغییر رنگ مو نیز دارند. (خوشبختانه از زمانیکه غربالگری PKU در نوزادی در ایران انجام می‌شود آمار این بیماری کاهش یافته است).
- تیروزینمی تیپ I: اگر بیمار تظاهرات نورولوژیک نداشته باشد در حیطه بیماری نورومتابولیک قرار نمی‌گیرد و بیمار ممکن است

مشکل کبدی و کلیوی داشته باشد. از جمله علائم نورولوژیک در تیروزینمی I، پریفرال نوروپاتی بصورت Recurrent GBS - like می‌باشد (معمولاً هر بار که بیمار به دنبال عفونت تنفسی یا گوارشی با علائم GBS مراجعه می‌کند، به آنها IVIG داده می‌شود اما پاسخ موثر گرفته نمی‌شود و در نهایت به اشتباه تشخیص CIDP جهت بیماران گذاشته می‌شود و درمان موثر انجام نمی‌شود). در بیماران تیروزینمی تایپ I یا تیروزینمی عصبی سطح دلتا آمینو لوولینیک اسید (Delta aminolevulinic acid) در ادرار ۲۴ ساعته افزایش دارد.

• **کمبود سولفیت اکسیداز - کمبود مولیبدنیوم کوفاکتور:** این بیماران ممکن است تظاهراتشان شبیه Hypoxic ischemic Encephalopathy (HIE) باشد یعنی کودکی که از بدو تولد مشکلات را در آنها می‌بینید و در تصویربرداری مغزی تظاهرات مانند HIE می‌باشد ولی در اصل دچار کمبود سولفیت اکسیداز می‌باشند.

نکته

هروقت در تصویربرداری مغزی بیمار تظاهرات HIE دیده شد علاوه بر CP ناشی از HIE به کمبود سولفیت اکسیداز نیز باید فکر کرد.

- کاهش سرین: این بیماران با میکروسفالی و اپی‌لپسی تظاهر می‌یابند.
 - کمبود آسپارژیناز سنتتاز: با اپی‌لپسی و تاخیر تکاملی تظاهر می‌یابد.
 - کاهش گلوتامین سنتتاز: با اپی‌لپسی و آمونیاک بالا تظاهر می‌یابد.
- جدول آمینو اسیدوپاتی‌ها:

Disorder	Clinical features	Diagnosis
Maple syrup urine disease	Cerebral edema, maple syrup odor	Elevated BCAA in plasma, elevated alpha-ketoacids in urine
Non-ketotic hyperglycinemia	Seizures (early myoclonic encephalopathy), myoclonus, hiccups, hypotonia, brainstem dysfunction	Elevated CSF/plasma glycine ratio (>0.08)
Homocysteinemias	Demyelination, vascular stroke, marfanoid & lens dislocation in CBS deficiency	Elevated total homocysteine, abnormal methionine, abnormal MMA in cobalamin disorders
Phenylketonuria	Developmental delay, autism, pale skin/eczema in untreated	Elevated phenylalanine, elevated phe/tyr ratio
Tyrosinemia type 1	Liver and renal disease, porphyric crises	Elevated tyrosine, elevated urine & plasma succinylacetone
Sulfite oxidase/molybdenum cofactor deficiency	Mimics neonatal HIE after well period, epilepsy	Elevated urine sulfocysteine and urine sulfites, low urate (molybdenum cofactor deficiency)
Serine deficiency disorders	Epilepsy, congenital microcephaly, malformations	Low CSF serine
Asparagine synthetase deficiency	Epilepsy, congenital microcephaly, hyperekplexia	Low CSF asparagine
Glutamine synthetase deficiency	Hyperammonemia, epilepsy, brain malformation	Low plasma glutamine

MSUD

۵ نوع دارد که شامل:

- **Classic Type:** نوع کلاسیک MSUD معمولاً به دست نورولوژیست نمی‌رسد. بیمار دچار severe encephalopathy بصورت poor feeding، opisthotonus، FTT دیسترس تنفسی و تشنج می‌شود.
- بوی مخصوص MSUD (در عرق و ادرار بیماران) در این دسته می‌بینیم.

هایپوناترمی و ادم مغز علامت شایعی در نوع کلاسیک می باشد، همچنین Global developmental delay و visual-mental deficits از علائم مهم آن می باشد.

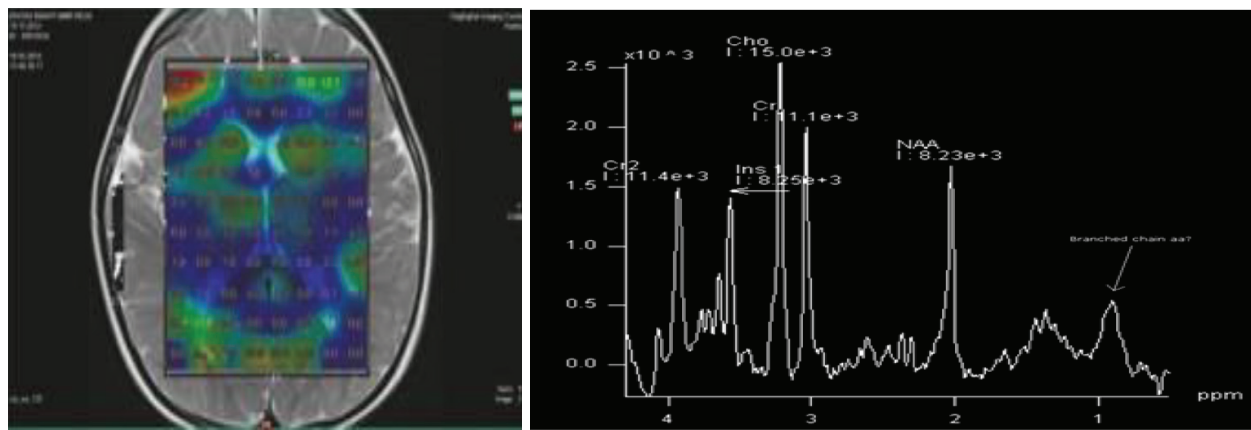
- **Intermediate Type:** ممکن است فقط با تاخیر تکاملی، تشنج و Intellectual Disability (ناتوانی ذهنی) تظاهر یابد.
- **Intermittent Type:** با intermittent Ataxia تظاهر می نماید. کودک به دنبال استرس‌های محیطی (مثل سرما خوردگی و تب) مدتی دچار آتاکسی می شود، کودک هایپوتون می شود و تظاهرات مخچه‌ای پیدا می کند سپس وضعیت بیمار بعد از مدتی مجدداً نرمال می شود و تا استرس محیطی بعدی ممکن است علامتی نداشته باشد.

نکته

بنابراین در Ataxia Intermittent باید به فکر MSUD بود.

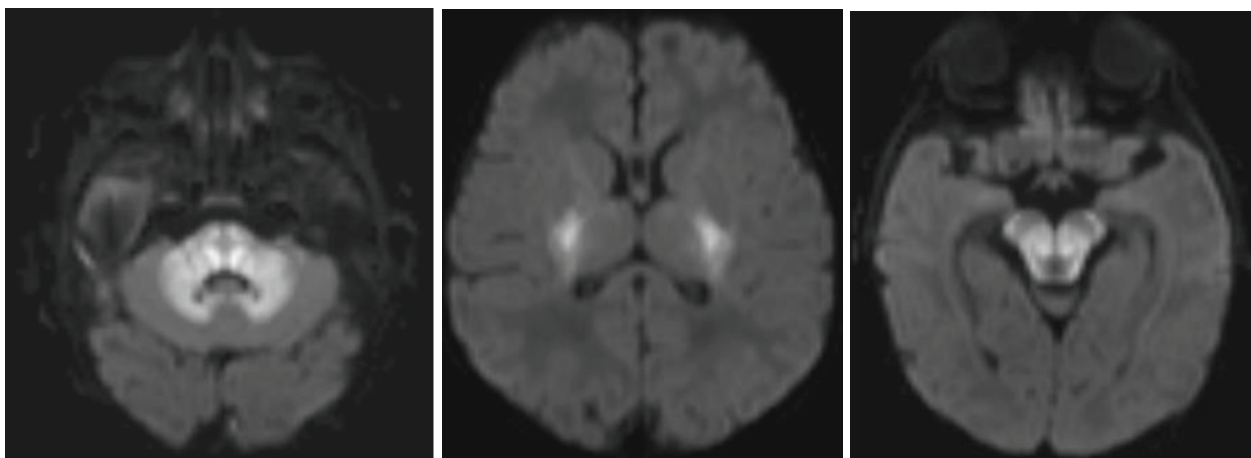
- **Thiamine responsive:** این نوع به دوزهای بالای تیامین به خوبی پاسخ می دهد پس پزشک باید با این نوع آشنایی داشته باشد.
- **Dihydrolipoyl – dehydrogenase – deficiency:** این دسته با ارگانیک اسیدمی ارتباط دارد و معمولاً بیماران دچار اسیدوز و آمونیاک بالا هستند.

تصویربرداری مغزی در MSUD



در MRS بیماران مبتلا به MSUD پیک Branched chain Aminoacids در 0.9 - 1ppm دیده می شود (که بسیار ارزشمند می باشد و هم اکنون می توان MSUD را با MRS حتی قبل از آماده شدن پاسخ HPLC تشخیص داد و MRS سریعتر و ارزشمندتر می تواند آمینو اسیدها را در مغز اندازه گیری کند).

تغییرات DWI در بیمار مبتلا به MSUD



در DWI بیماران MSUD تغییر سیگنال کاملاً سمیتریک و دوطرفه در نواحی

Coronaradiate, centrum semiovale, internal capsule, posterior-limb, pons, posterior aspect of midbrain, Both thalami, corticospinal tract, medulla and cerebellar WM (Intra myelinic edema)

دیده می‌شود که این تظاهرات برای تشخیص MSUD اختصاصی می‌باشد و تقریباً در همه بیماران MSUD این تغییرات در MRS و DWI دیده می‌شود.

PKU

بیماران فنیل کتونوری معمولاً در بدو تولد نرمال هستند و در early infancy تکامل نرمال دارند ولی به تدریج تاخیر تکاملی در این بیماران بصورت عدم رشد دور سر و تاخیر تکاملی عصبی خودش را به طور واضح نشان می‌دهد. بیمار PKU ممکن است musty odor داشته باشد که به دلیل وجود فنیل لاکتیک اسید و فنیل پیرویک اسید در ادرار می‌باشد.

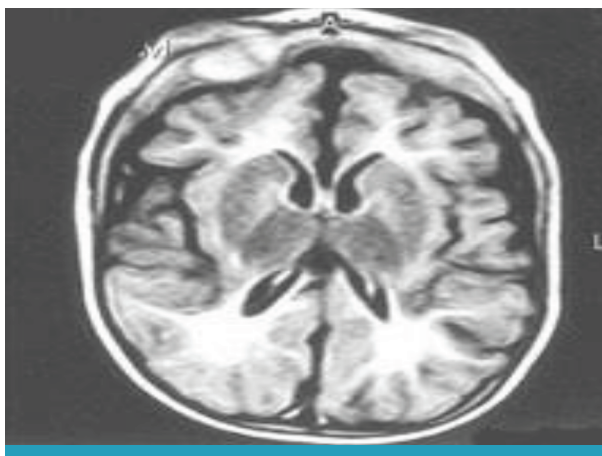
مهمترین مساله آن است که بیماران مبتلا به PKU ممکن است با behavior disorders and Autistic spectrum disorder تظاهر نماید. مسلماً اگر این بیماران زودتر تشخیص داده شوند درمانشان آسانتر و موثرتر می‌باشد.

تغییرات MRI در بیماران مبتلا به PKU بصورت White Matter disorder (Dysmyelination) می‌باشد و این تغییرات در DWI بهتر دیده می‌شود. این تغییرات MRI با سطح سرمی فنیل آلانین مرتبط می‌باشد. اگر این بیماران به موقع تشخیص داده شوند و سطح فنیل آلانین با محدودیت رژیم نرمال شود، تغییرات Brain MRI که به صورت تغییر سیگنال ماده سفید مغز است میتواند برگشت پذیر باشد.

مطالعه استاد دکتر کریم زاده: یک مطالعه در ۳۰ بیمار PKU نشان داد که تغییر سیگنال ماده سفید مغز یک اندکس از mean Phe level در یک سال گذشته بیماران می‌باشد و ارزش آن از سطح سرمی فنیل آلانینی که بصورت راندوم از بیمار گرفته می‌شود بیشتر می‌باشد.

Karimzadeh P, Ahmadabadi F, Jafari N, Shariatmadari F, Nemati H, Ahadi A, Dardashti SK, Mirzarahimi M, Dastborhan Z, Noghabi JZ. Study on MRI changes in phenylketonuria in patients referred to mofid hospital/iran. Iranian journal of child neurology. 2014;8(2):53.

MRI در بیماران PKU



Abnormal high signal intensity in white matter region around anterior and posterior horns of both lateral ventricles and brain atrophy in phenylketonuria

MRS در بیماران PKU

در MRS پیک فنیل آلانین در ۷:۳۷ppm می‌بینیم و اندازه‌گیری این پیک برای مانیتورینگ سطح سرمی فنیل آلانین و مانیتورینگ طی درمان مفید است.

EEG در بیماران PKU

در بیماران مبتلا به PKU حتی در مواردیکه درمان مناسب دریافت کرده‌اند و سطح فنیل آلانین کنترل شده است امواج غیرطبیعی EEG بصورت Generalized paroxysmal activity and generalized slowing دیده می‌شود.

در مطالعه استاد کریم زاده ارتباط بین EEG اب‌نرمال با behavioral disorders و تاخیر تکاملی در بیماران مبتلا به PKU مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج مطالعه به شرح زیر بود:

- سطح فنیل آلانین در گروهی که EEG اب‌نرمال داشتند کاملاً بالا بود.
- ارتباط مستقیم بین EEG اب‌نرمال و تاخیر تکاملی دیده شد.
- ارتباط مستقیم بین EEG اب‌نرمال و behavioral disorder در PKU دیده شد.

Karimzadeh P, Alaei MR, Zarafshan H. The association between EEG abnormality and behavioral disorder: developmental delay in phenylketonuria. International Scholarly Research Notices. 2012;2012.

Non - Ketotic - Hyperglycinemia (NKH)

NKH یک بیماری نورومتابولیک نادر می‌باشد، اگرچه در مراکز ارجاعی زیاد دیده می‌شود. NKH بعنوان یکی از علل تشنج‌هایی می‌باشد که در دوره newborn و early infancy ظاهر می‌کنند و به درمان با داروهای آنتی‌اِپِلِپتیک مقاوم هستند، گاهی بیماران در دوران جنینی حملات سکسکه یا تشنج دارند.

NKH دو نوع اصلی دارد:

۱. Neonatal type: بیمار دچار یک آنسفالوپاتی شدید چند ساعت بعد از تولد بصورت هایپوتونی، لتارژی، رفلکس‌های کاهش یافته، حملات آپنه می‌شود و در نهایت منجر به کمای عمیق می‌گردد. این بیماران شواهدی از کتواسیدوز ندارند.

۲. Late - onset type

این بیماران در بدو تولد علامت ندارند و به مرور دچار تشنج، لتارژی و دیستونی می‌شوند.

تغییرات EEG در NKH بصورت Typical suppression-burst pattern در دوره نوزادی و اوایل شیرخوارگی می‌باشد، سپس الگوی نوارمغزی به هیپس آریتمی (Hypsarrhythmia) تبدیل می‌شود.

نکته

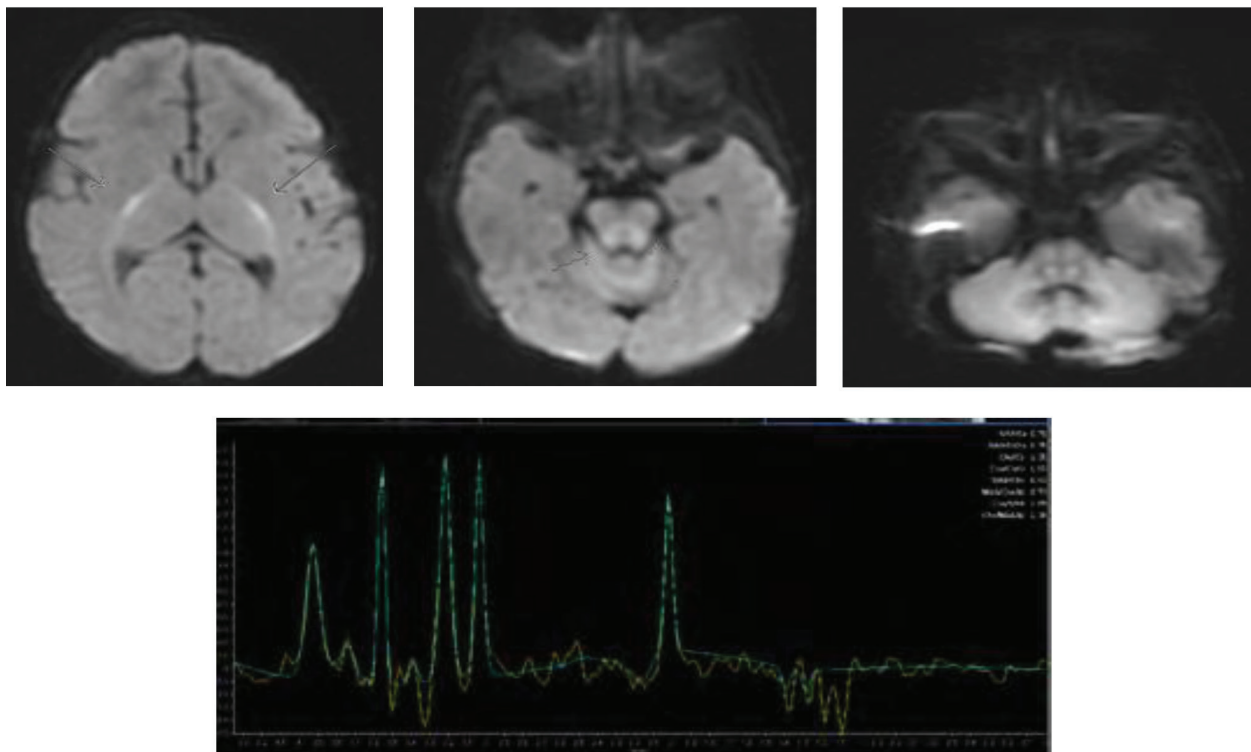
پس علائم نوزاد مبتلا به NKH بصورت لتارژی، هایپوتونی، Hiccups (با شروع از داخل رحم، و ادامه در دوره نوزادی و اوایل شیرخوارگی) و frequent myoclonic jerks می‌باشد که ممکن است به استاتوس اپی‌لپتیکوس تبدیل شود که معمولاً به داروهای ضد تشنج مقاوم هستند فرم تشنج این بیماران ممکن است به "اپی لپتیک اسپاسم" یا تشنج فوکال حرکتی تبدیل شود.

Sever refractory epilepsy and status epilepticus, as the initial major seizure type but evolving into infantile spasms or focal motor seizure

برای تشخیص بیماری NKH بایستی سطح گلیسین پلاسما و CSF اندازه‌گیری شود که معمولاً در این بیماران گلیسین پلاسما بالای ۱۰۰۰ می‌باشد، همچنین گلیسین در CSF نیز بالا می‌باشد و نسبت گلیسین CSF به پلاسما بالای ۰/۰۸ می‌باشد.

نکته

تعیین نسبت گلیسین CSF به گلیسین پلاسما زمانی ارزش دارد که گلیسین پلاسما خیلی بالا باشد (بالای ۱۰۰۰). لذا در مواردی که گلیسین پلاسما نرمال است این نسبت ارزش ندارد.



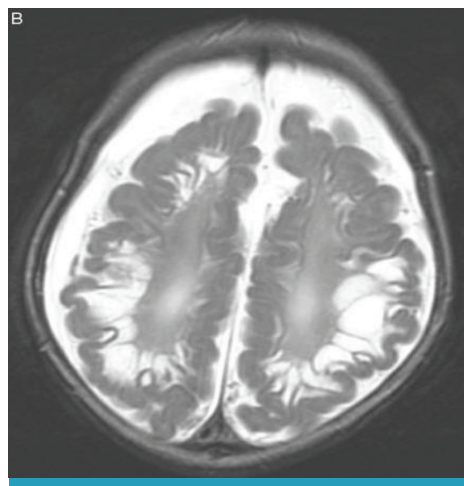
- در MRI این بیمار مبتلا به NKH تغییر سیگنال سیمتریک کپسول داخلی و میدبرین قابل مشاهده است.
- به طور کلی MRI بیماران مبتلا به NKH می‌تواند نرمال باشد یا هیپوپلازی یا آژنزی کورپوس کالوزوم نشان دهد.
- در MRS بیماران هایپرگلایسینمیا پیک گلایسین در ۳/۵۲ PPM مشاهده می‌شود.

نکته ✓

به هیچ وجه در کنترل تشنج بیماران مبتلا به NKH از سدیم والپرات استفاده نکنید، چون کلیواژ گلایسین را مهار و مشکل بیمار را بدتر می‌کند.

کمبود سولفیت اکسیداز

همانطور که قبلاً ذکر شد مورد دیگر آمینواسیدوپاتی‌ها می‌باشد که علائم بیماری بیشتر در دوره newborn و early infancy با تشنجهای مقاوم به درمان تظاهر می‌یابد. بیمار دچار تاخیر تکاملی خیلی شدید می‌شود و معمولاً Fix & Follow نیز ندارد. تغییرات در Brain CT و Brain MRI این بیماران خیلی شبیه Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) می‌باشد، پس این بیماری در تشخیص افتراقی با HIE قرار می‌گیرد.



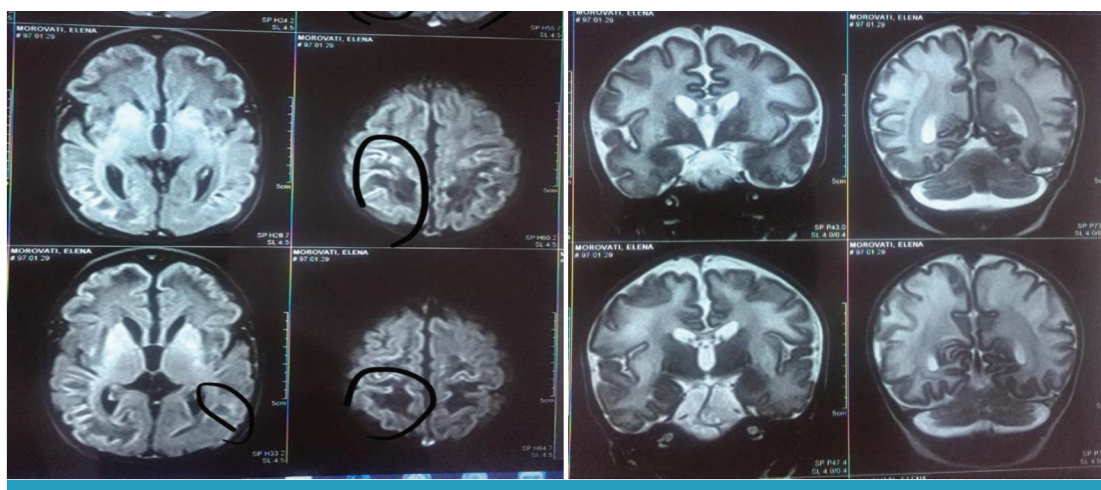
- **Brain MRI** در بیمار مبتلا به کمبود سولفیت اکسیداز: در **Brain MRI** تغییرات **WM** (ماده سفید مغزی) و **GM** (ماده خاکستری مغزی) و ضایعات کیستیک متعدد (شبه انسفالومالاسی کیستیک) مشاهده می‌شود.

TEST	RESULT	UNIT
<u>Biochemistry Dpt.</u>		
Urine(Random Uric Acid)	0.5	mg/dl
Urine(Random Creatinine)	28	mg/dl
Urine UA/ Cr Ratio.....	0.02	mg%/mg%

<u>Urine Dpt.</u>		
Urine Sulfite(Semi Quant.)...	50 ✓	mg/L

- نمونه‌ای از آزمایش ادرار یک بیمار مبتلا به کمبود سولفیت اکسیداز

یک آزمایش خیلی ساده در این بیماران بررسی سولفیت ادرار (Urine Sulfite) می‌باشد. نکته مهم این است که باید در fresh urine آزمایش انجام شود در غیر این صورت اگر حتی چند دقیقه از دفع ادرار بیمار بگذرد سولفیت به سولفات تبدیل می‌شود و به تشخیص کمکی نمی‌کند.



- **Brain MRI** در بیمار مبتلا به کمبود مولیبدنوم کوفاکتور: این **MRI** مغز بیمار مبتلا به "کمبود مولیبدنوم کوفاکتور" (MOCD) می‌باشد، تغییرات سیمریک در **Basal Ganglia** دو طرف بویژه در پوتامن دیده می‌شود و همچنین تغییر سیگنال وسیع بصورت تغییر شکل کیستیک در ماده سفید مغزی مشاهده می‌گردد.