

## گزارش مورد نادری از کمبود آنزیم شاخه کوتاه هیدروکسی آسیل دهیدروژناز (Schad deficiency) با علائم درگیری قلبی

محسن محمدی<sup>۱</sup>(MD)، مرتضی علیجانپور<sup>۱\*</sup>(MD)، المیرا خدابخش<sup>۲</sup>(MD)، معصومه رضاپور<sup>۲</sup>(MD)

۱- مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان امیرکلا، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲- دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۱/۸/۲، اصلاح: ۹۱/۱۰/۱۷، پذیرش: ۹۱/۱۲/۱۶

### خلاصه

**سابقه و هدف:** کمبود آنزیم شاخه کوتاه هیدروکسی آسیل دهیدروژناز (Schad deficiency) ممکن است به صورت تاخیری در سالهای بعد از تولد تظاهر یابد و گاهی منجر به مرگ در بیماران شود. با توجه به اهمیت موضوع در علائم غیراختصاصی بیماری و ظهور دیررس علائم بالینی و موارد نادر بیماران گزارش شده در دنیا که منجر به تهدید حیات می شود، یک بیمار با یافته های بالینی و بیوشیمیایی مبتلا به کمبود Schad با علائم درگیری قلبی معرفی می گردد.

**گزارش مورد:** بیمار پسر ۱۵ ساله ای است که به علت دیسترس تنفسی و کاهش سطح هوشیاری در بخش ICU اطفال بستری شد. بیمار سابقه استفراغ متناوب و خستگی زودرس به هنگام فعالیت معمول را از حدود ۲ سال قبل داشته است. از نظر رشد و تکامل تا به حال در حد نرمال بوده است. در آزمایشات بعمل آمده اسیدوز متابولیک شدید داشت و در اکوکاردیوگرافی نیز کاردیومیوپاتی اتساعی در زمینه کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک قلبی با کسر تخلیه ۳۰-۲۵٪ و اختلال عملکرد شدید هر دو بطن گزارش شد. در روز دوم بستری، به دلیل برادی کاردی و بدتر شدن سطح هوشیاری، لوله گذاری تراشه گردید و در روز سوم به دلیل ایست قلبی تنفسی فوت شد. نهایت با توجه به بالا بودن سطح 3-Hydroxy Butyryl Carnitine یا (C4-OH) تشخیص بیماری متابولیک از نوع SCHAD داده شد.

**نتیجه گیری:** علائم مربوط به نقص SCHAD می تواند بصورت تاخیری و حتی در کودک با رشد و تکامل نرمال ظاهر شود و بدلیل شناخت کم علائم آن از جمله درگیری قلبی، تاخیر در تشخیص بیماری می تواند تهدید کننده حیات باشد.

**واژه های کلیدی:** SCHAD، بیماری متابولیک، هیپو گلیسمی، کاردیو مگالی.

### مقدمه

SHORT-CHAIN L-3 HYDROXYACYL- COA DEHYDRGENASE یک بیماری نقص در بتاکسیداسیون میتوکندریایی اسید چرب است. بتاکسیداسیون فرآیند تبدیل اسیدهای چرب به مولکول اسیل کوا می باشد که برای تولید انرژی در چرخه کربس بکار میرود (شکل ۱). در مطالعه Clayton و همکاران، شیرخوار ۴ ماهه هندی با تشنج ناشی از هیپوگلیسمی گزارش شد (۱). در مطالعه Molven و همکاران، تظاهر بیماری به صورت هیپوگلیسمی به همراه هایپرانسولینمی بوده است (۲). تنها پنج بیمار با جهش Short Chain Hydroxy Acyl-CoA Dehydrogenase (Deficiency, SCHAD) گزارش شدند اگرچه موارد غیرمنتظره شده شناخته شده با جهش پیشرفته وجود داشته است علائم بالینی در چهار مورد جهش SCHAD شامل حمله های هیپوگلیسمی هایپوکتونیک ناشی از هایپرانسولینمی بوده و پنجمین کودک با جهش این ژن با نارسایی کبدی پیشرفته در سن ۱۰

ماهگی تظاهر کرده است. سایر گزارشات از کمبود SCHAD شامل حمله های هایپوگلیسمی و میوگلوبینوری بوده است و در یک کودک با مرگ ناگهانی و غیرمنتظره تظاهر کرد، بیشترین تظاهر این نقص ژنتیکی، هایپوگلیسمی همراه با هایپرانسولینمی و هایپوتونی بوده است (۳). در مطالعه Tein و همکاران، دختر ۱۶ ساله ای با میوگلوبینوری راجعه، آنسفالوپاتی هایپوگلیسمی- هیپوکتونیک و کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک دیلاته گزارش شد (۴). همچنین، در مطالعه دیگر Tein و همکاران، دختر ۱۳/۵ ساله ای به ضعف گردنی و صورتی مادرزادی و پیشرونده به سمت میوپاتی کمر بند شانه ای، نارسایی تنفسی، فلج چشمی و افتادگی پلک مبتلا شده است (۵). Tein و همکاران، ۱۰ بیمار شامل ۷ پسر و ۳ دختر را با کاردیومیوپاتی همراه با نارسایی تنفسی و پنومونی گزارش کردند. نقص این آنزیم در بیماری با میوگلوبینوری و هایپوگلیسمی هیپوکتونیک و کاردیومیوپاتی همراه بوده است (۶).

\* مسئول مقاله:

آدرس: بابل، بیمارستان کودکان امیرکلا، مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان، تلفن: ۰۱۱۱-۳۳۴۶۹۶۳

e-mail: m.alijanpour@yahoo.com

ABG: PH:6/97-PCO<sub>2</sub>: 21/3- HCO<sub>3</sub>: 5- O<sub>2</sub> Sat: 92%-PaO<sub>2</sub>:55%U/A: WBC:1-2, RBC:0-1, SG:1022, Ketone: 1<sup>+</sup>

در بدو بستری در ICU اطفال و طبق رادیوگرافی قفسه سینه انجام شده حالت افزایش اندازه قلب واضح در آن رویت شد که مشاوره اورژانسی قلب انجام شد و با توجه به پایین بودن فشار خون و نارسایی قلبی برای بیمار آمپول دوپامین و دوبوتامین شروع شد. در اکوکاردیوگرافی بیمار مشخص شد که دارای کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک با کسر تخلیه ۲۵-۳۰٪ و اختلال عملکرد شدید هر دو بطن قلب می‌باشد (شکل ۲).



شکل ۲. کاردیومگالی در CXR

با توجه به اسیدوز متابولیک شدید و درگیری قلبی که می‌تواند در بیماریهای متابولیک، به خصوص نقص در رده اکسیداسیون اسیدهای چرب دیده شود ابتدا آزمایشات بیمار ارسال گردید و سپس با توجه به بدی حال عمومی داروهای بیوتین، کارنی تین و B12 تجویز شد. و بی‌کربنات تزریقی با دوز بالا به صورت حمله ای و نگهدارنده در سرم ۲۴ ساعته آغاز شد. سایر آزمایشات بیمار شامل موارد زیر بوده است.

AIT: 1762

AST: 1841

ABG: (PH:7/06, HCO<sub>3</sub>:5, PCO<sub>2</sub>: 19, PaO<sub>2</sub>: 73)

TG: 43

Chol: 81

Na: 137/6 mEq/L

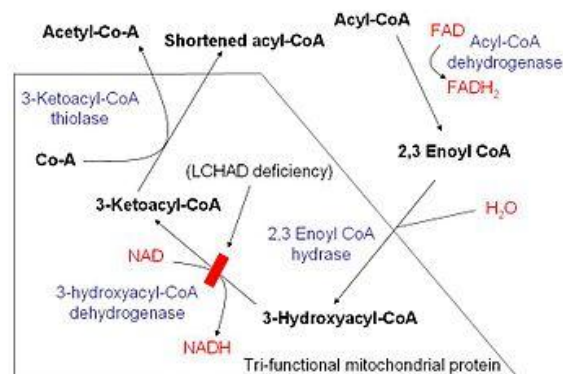
HDL: 81

K: 5/47 mEq/L

TSH: 0/5

T<sub>4</sub>:9/7

در روز دوم بستری به دلیل آپنه و بدتر شدن سطح هوشیاری لوله گذاری داخل تراشه شد و سطح Cr:2/55, BUN:62 بوده است که با توجه به بالاتر رفتن سطح Cr خون و نیز وجود اسیدوز متابولیک مقاوم به درمان مشاوره نفرولوژی جهت انجام دیالیز انجام شد که به علت پایین بودن فشار خون و بدی حال عمومی بیمار و درگیری شدید قلبی انجام همودیالیز امکان‌پذیر نبود. در روز سوم آزمایشات ارسالی بیمار به صورت زیر می‌باشد:



شکل ۱. محل فعالیت آنزیم SCHAD در میتوکندری

لذا با توجه به اهمیت موضوع و ظهور دیفرس علائم بالینی و وجود علائم غیراختصاصی از جمله درگیری قلبی و نیز نادر بودن بیماری و عدم شناسایی کامل علائم بالینی کلی بیماری در سطح دنیا، بر آن شدیم تا به معرفی این بیماری بپردازیم که گاه به جهت تشخیص دیفرس آن میتواند منجر به فوت بیمار نیز شود.

## گزارش مورد

بیمار پسر ۱۵ ساله‌ای می‌باشد که با شکایت تهوع و استفراغ و تنگی نفس و تپش قلب بدون درد قفسه سینه در مرکز درمانی عمومی بستری شده بود و سه روز بعد در بیمارستان اطفال امیر کلا در بخش ICU بستری شد. بیمار از ۲ سال قبل سابقه استفراغ‌های متناوب صبحگاهی را می‌داد که در ویزیت پزشکان متعدد تشخیص ریفلاکس معدی- مری داده شد. استفراغ‌های بیمار به خصوص به- دنبال فعالیت فیزیکی بیشتر می‌شده است. بیمار خستگی به دنبال فعالیت معمول را ذکر می‌کند و چندین بار سابقه درمان به علت پنومونی داشته است. بیمار مبتلا به تالاسمی مینور و کمبود آنزیم G6PD بوده است. رشد و تکامل بیمار کاملاً طبیعی بوده است در معاینه دارای افت فشار خون و تاکی کاردی و تاکی پنه و اسیدوز متابولیک شدید و کتون ادراری ۱+ بوده است و در اکوی قلبی کاردیومیوپاتی دیلاته در زمینه کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک قلبی گزارش شد. در معاینه شکم ارگانومگالی نداشته است. خستگی زودرس بیمار در زمینه درگیری قلبی و ثانویه به بیماری متابولیک نهفته بیمار بوده است. پدر و مادر بیمار منسوب نبوده‌اند. حال عمومی بیمار در بدو مراجعه بسیار بد بوده است. دیسترس تنفسی داشته و دارای تاکی پنه و تاکی کاردی بوده است.

BP: 60/37 PR: 130 RR: 45 T: 36.5 C

وزن و قد بیمار بین صدک ۵-۲۵ بوده است. در معاینه شکم ارگانومگالی

نداشته است. آزمایشات بیمار در بدو ورود به شرح ذیل می‌باشد:

BS:72

BUN:16 mg/dl

Cr: 0/81 mg/dl

CBC: WBC:16900(Poly 64%-lymp 33%)-HG:10/9-Plt: 195000

جمله سایر تظاهرات بالینی گزارش شده کاهش فعالیت کبدی، میوگلوبینوری، فلج چشمی و میوپاتی‌های متعدد بوده است (۵). همان‌طور که در گزارش بیمار ذکر شد بیمار سابق خستگی به دنبال فعالیت را نیز می‌داده است که مشخص نیست علامت فوق در زمینه بیماری قلبی بوده و یا ناشی از میوپاتی بیمار بوده است (با توجه به بدی حال عمومی و فوت نمودن بیمار در کمتر از ۷۲ ساعت امکان بررسی کامل از نظر میوپاتی جهت بیمار وجود نداشت).

در بیمار ما در بررسی‌های متعدد قند حالت هیپوگلیسمی را نشان نداد. در مطالعات متعدد همراهی این بیماری با تشنج و سابقه فامیلی مثبت از نظر بیماری‌های متابولیک وجود داشته است که در بیمار ما وجود نداشت در مطالعه‌ای که در چهار مورد بیمار با کمبود این آنزیم در پرتقال انجام شد علائم شامل هایپوگلیسمی، تشنج، هایپوتونی، تاخیر تکاملی از دوران نوزادی بوده است (۷و۸). تظاهر اصلی بیماری در بیمار معرفی شده توسط Hussain و همکاران، هایپوگلیسمی بوده است و سطح Hydroxybutyryl Carnitine پس از یک دوره Fasting افزایش پایدار داشته است. پروفایل اسیدهای ارگانیک ادرار نیز طی ۲ دوره Fasting افزایش میزان 3-hydroxyglutrate را نشان داده است که در بیمار ما نیز سطح هیدروکسی بوتیریل کارنیتین در ادرار افزایش داشته است. مجموع علائم این بیماری در حد گزارشات موردی بوده و اساس شک به این بیماری و بیماری‌های مشابه با علائم عمومی ضعف، درگیری ارگانهای حیاتی و اختلالات آزمایشگاهی و در رأس آن اسیدوز متابولیک شدید غیر پاسخ دهنده به درمان می‌باشد (۹). مورد گزارش شده در این مقاله نشان می‌دهد علائم مربوط به کمبود و یا کاهش فعالیت SCHAD می‌تواند با تظاهرات بالینی متعددی از جمله هایپوتونی، کاردیومیوپاتی، فلج چشمی، افتادگی پلک، نارسایی تنفسی و پنومونی مکرر، هایپوگلیسمی همراه با هایپرانسولینمی، اختلال کارکرد کبدی و میوگلوبینوری ظاهر شود. ناهنجاری‌های مغزی و تکاملی نیز در این بیماران مشاهده شده است. تشخیص این بیماری باید براساس آزمایشات بیوشیمیایی باشد و برای تایید، آنالیز DNA انجام شود.

با توجه به علائم فوق، به فکر بودن بیماری سبب تشخیص و درمان زودرس بیماری و جلوگیری عوارض قلبی، مغزی و ... و حتی فوت بیمار می‌شود و نیز همچنان که در بیمار ما مشاهده شد ممکن است مبتلایان از رشد و تکامل کاملاً نرمالی برخوردار باشند و در سنین بعدی به صورت تاخیری ظاهر شود. لذا علائم یک بیماری متابولیک می‌تواند فریبنده باشد و با علائم بیماری‌های مربوط به سایر ارگان‌ها از جمله گوارش و قلب اشتباه گرفته شود و سبب تاخیر در تشخیص بیماری شود. لذا اطلاع رسانی از نظر شناسایی زودرس علائم مربوط به بیماری‌های متابولیک در سطح جامعه بسیار مهم است تا از بروز عوارض خطرناک بیماری و نیز گاه فوت بیمار جلوگیری شود.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر کودکان امیرکلا برای همکاری در زمینه تهیه این گزارش، تشکر و قدردانی بعمل می‌آید.

Ammonia: 0/53 mg/dl (0/1-0/9)

Pyroate: 1/4 mg/dl (0/2-1)

Lactate: 54/3 mg/dl (2-20)

در عصر روز سوم بستری بیمار دچار ایست قلبی - تنفسی شده و احیا انجام می‌شود که موفقیت آمیز نبوده و بیمار فوت شد. در نهایت بعد از آماده شدن جواب آزمایشات متابولیک درخواستی و بالا بودن سطح 3-Hydroxy Butyryl carnitine یا (C<sub>4</sub>-OH) تشخیص کمبود SCHAD داده شد که نوعی بیماری متابولیک در رده اکسیداسیون اسید چرب می‌باشد.

## بحث و نتیجه گیری

بیمار پسر ۱۵ ساله با تابلوی اسیدوز متابولیک شدید، کاهش سطح هوشیاری دیسترس تنفسی و استفراغ بستری شد. علائم خستگی زودرس و استفراغ را از ۲ سال قبل به صورت متناوب داشته ولی به دلیل غیراختصاصی بودن علامت فوق و نیز وجود اطلاعات ناکافی در شناسایی بیماری‌های متابولیک، منجر به تشخیص دیررس آن شده است.

مهمترین علائم بالینی بیماری در بیمار گزارش شده به صورت اسیدوز متابولیک و درگیری قلبی بوده است. که به خصوص ظهور دیررس آن و برخورداری بودن بیمار از رشد و تکامل نرمال، جزو نکات مهم و جالب توجه آن می‌باشد. در اکوکاردیوگرافی بیمار ما کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک ارائه شده است و سابقه بستری به دلیل پنومونی را نیز می‌دهد که مشابه مطالعه دیگری از Tein و همکارانش می‌باشد که ۱۰ بیمار شامل ۷ پسر و ۳ دختر را با کاردیومیوپاتی همراه با نارسایی تنفسی و پنومونی گزارش کرده است. ۱۰ بیمار ارائه شده توسط Tein و همکارانش علاوه بر این علائم، فلج چشمی، افتادگی پلک و کاردیومیوپاتی نیز داشته‌اند که علائم چشمی در بیمار ما وجود نداشت. از سایر تظاهرات بالینی این ۱۰ بیمار تغییرات در ماده سفید مغز و ناهنجاری‌هایی در MRI مغزی بوده است که در بیمار ما به علت بدی حال عمومی و انتوبه شدن بیمار امکان انجام تصویر برداری مغزی وجود نداشت. در هر ۱۰ مورد گزارش شده در آنها هتروزایگوتی با فراوانی ۱:۱۵ وجود داشته است که مطرح کننده جهش ژنتیکی می‌باشد. منتهی در بیمار ما با توجه به پیشرفت بسیار سریع بیماری و فوت سریع بیمار امکان بررسی ژنتیکی نبوده است (۶). در بیماران ذکر شده در منابع معتبر شایعترین یافته هایپرانسولینمی و هیپوگلیسمی می‌باشد (۳) که در بیمار ما درگیری قلبی و اسیدوز متابولیک یافته جدیدی بوده است. لذا اسیدوز متابولیک و درگیری قلبی هر کدام می‌توانند علائمی از یک بیماری متابولیک بخصوص اختلال در رده متابولیسم اسیدهای چرب باشد. با بررسی گزارشات متعدد در بسیاری از موارد، مهم‌ترین تظاهر بالینی بیماری هایپوگلیسمی و تشنج ناشی از آن در نوزادان بوده است که در بسیاری از موارد منجر به مرگ ناگهانی نوزادان شده است (۱و۲)، در حالی که بیمار ما دارای قند خون نرمال بوده و مشکل در سن نوزادی نداشته است.

شمار بسیار نادری از بیماران با این اختلال ارثی توصیف شده است (۳) از

## A Rare Case with Short Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (SCHAD) with Symptom of Cardiac Involvement

M. Mohammadi (MD)<sup>1</sup>, M. Alijanpour (MD)<sup>1\*</sup>, E. Khodabakhsh (MD)<sup>2</sup>, M. Rezapour (MD)<sup>2</sup>

1. Non-communicable Pediatric Disease Research Center, Amirkola Children Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

J Babol Univ Med Sci; 15(4); Jul 2013; pp: 115-119

Received: Oct 23<sup>rd</sup> 2012, Revised: Jan 6<sup>th</sup> 2013, Accepted: Mar 6<sup>th</sup> 2013.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Short-Chain L-3 Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase deficiency may be presented in years after birth and sometimes lead to patients mortality. According to importance of nonspecific symptoms of disease and early progression that due to patient's life-threatening we decided to report clinical and biochemical manifestation of patient with SCHAD deficiency and with symptom of cardiac involvement.

**CASE:** A 15 year old child with respiratory distress and loss of consciousness was admitted to the PICU. Patients had a history of intermittent vomiting and early fatigue during normal activity from 2 years ago. The development had been normal until now. Lab data revealed severe metabolic acidosis and in echocardiography hypertrophic cardiomyopathy, due to previous dilated cardiomyopathy with EF: 25-30% and severe dysfunction of both ventricles were reported. The patient was intubated on the second day of admission due to bradycardia and deteriorating the level of consciousness and he died on the third day of admission due to cardiopulmonary arrest. Finally, according to the high levels of 3-Hydroxy Butyryl Carnitine or (C4-OH) metabolic disease (SCHAD) was diagnosed.

**CONCLUSION:** Symptoms of metabolic disease can be seen with dilatory in infant with normal development. Because of the low recognition of symptoms particularly cardiac involvement, delay in diagnosis can be life threatening.

**KEY WORDS:** SCHAD, Metabolic disease, Hypoglycemia, Cardiomegaly.

\*Corresponding Author;

Address: Non-communicable Pediatric Disease Research Center, Amirkola Children Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Tel: +98 111 3246963

E-mail: m.alijanpour@yahoo.com

## References

1. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of  $\beta$ -oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest* 2001;108(3):457-65.
2. Molven A, Matre GE, Duran M, et al. Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. *Diabetes* 2004;53(1):221-7.
3. Hugo W. Moser. Defects in metabolism of lipids. In: Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Expert consult: Elsevier Health Sciences 2011; p: 460.
4. Tein I, De Vivo DC, Hale DE, et al. Short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency in muscle: a new cause for recurrent myoglobinuria and encephalopathy. *Ann Neurol* 1991;30(3):415-9.
5. Tein I, Haslam RH, Rhead WJ, Bennett MJ, Becker LE, Vockley J. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cause of ophthalmoplegia and multicore myopathy. *Neurology* 1999;52(2):366-72.
6. Tein I, Elpeleg O, Ben-Zeev B, et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase gene mutation (c.319C>T) presents with clinical heterogeneity and is candidate founder mutation in individuals of Ashkenazi Jewish origin. *Mol Genet Metab* 2008;93(2):179-89.
7. Strauss AW, Andresen BS, Bennett MJ. Mitochondrial fatty acid oxidation defects. In: Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*. 1st ed. New York: McGraw-Hill 2008; p: 64.
8. Martins E, Cardoso ML, Rodrigues E, et al. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: the clinical relevance of an early diagnosis and report of four new cases. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(3):835-42.
9. Hussain K, Clayton PT, Krywawych S, et al. Hyperinsulinism of infancy associated with a novel splice site mutation in the SCHAD gene. *J Pediatr* 2005;146(5):706-8.