

الأخطاء الخلقية في استقلاب الحموض الأمينية

Inborn errors of Amino Acids metabolism

يعود الخلل لطفرة في الجين المرمز لأحد الإنزيمات في استقلاب الحموض الأمينية، إذ قد يكون الإنزيم غائب أو قليل الفعالية.

تم تسجيل أكثر من 50 خطأ خلقي في استقلاب الحموض الأمينية وتحصل الاضطرابات السريرية إما لنقص في المنتجات أو لتراكم في المركبات الناتجة أثناء الاستقلاب أو لتشكل مستقبلات بديلة.

ومن الاضطرابات الأكثر شيوعاً في استقلاب الحموض الأمينية:

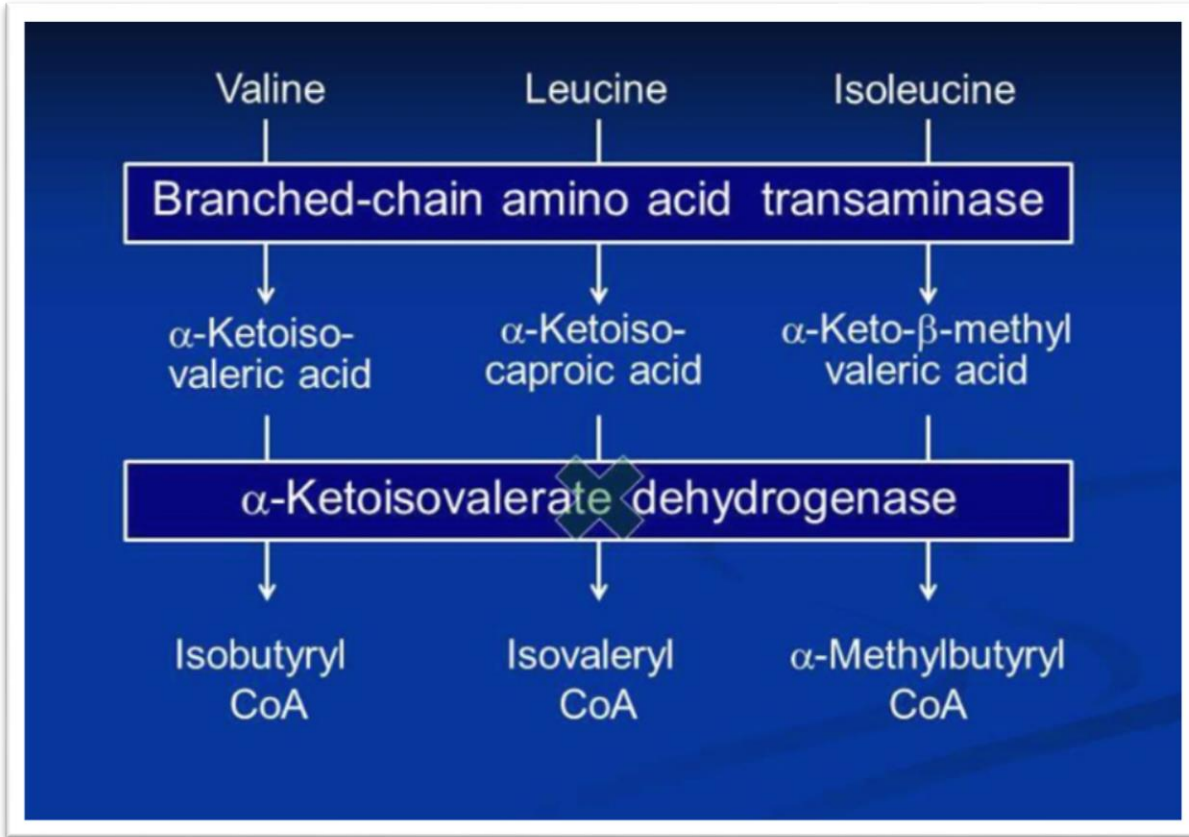
1- بيلة فرط الأوكسالات الأولية Hyperoxaluria

يحصل في الاستقلاب الطبيعي نزع أمين الغليوكسيلات (ينتج هذا المركب عن استقلاب الهيدروكسي برولين) لتتحول إلى غليسين أو تتم أكسدتها إلى فورمات ويؤدي خلل أي من هذين السبيلين إلى بيلة فرط الأوكسالات.

2- بيلة شراب القيقب Maple syrup disease

تتحول الحموض متشعبة السلسلة (الفالين، اللوسين، الإيزولوسين) بنزع الأمين إلى حموض ألفا كيتونية وفي الخطوة التالية من الاستقلاب تعاني نزع كربوكسيل تأكسدي بواسطة إنزيم ألفا كيتو إيزوفاليريئات ديهيدروجيناز α keto isovalerate dehydrogenase، وعند عوز هذا الأنزيم تطرح الحموض الأمينية متشعبة السلسلة والحموض ألفا كيتونية الناتجة عن استقلابها في البول مما يعطيه رائحة السكر المحروق أو شراب القيقب. تظهر الأعراض السريرية خلال أسبوع من الولادة وتشمل نعاس، إقياء ثم تخرب دماغي شديد ينتهي بالموت.

لا بد من التشخيص المبكر وتناول الرضع غذاء لا يحوي تلك الحموض حتى عودة مستوياتها إلى المستوى الطبيعي ثم تناول مقدار زهيد منها للحفاظ على تلك المستويات. هناك حالة أخرى يكون فيها الانخفاض في فعالية الإنزيم معتدل وتكون الأعراض والعلامات أخف ومتقطعة.



-3 بييلة السيستين Cystinuria

حالة خلل في عود الامتصاص النببي للسيستين يؤدي إلى ترسبات للمركب في الكلية ، وتشمل الأذية أيضاً عود امتصاص الليزين والأرجينين والأورنيتين.

-4 بييلة الهوموسيستين Homocystinuria

تحصل الإصابة نتيجة لعوز إنزيم سيستاتيونين بيتا سينتاز، يعيق العوز تحول الميثيونين إلى سيستين مما يؤدي لتراكم الهوموسيستين وتحوله لهوموسيستين فيزداد إطراحه وترتفع مستويات الميثيونين والهوموسيستين البلازمية وهذا يؤدي إلى:

خثار

هشاشة عظم

تموضع شاذ لعدسة العين

تخلف عقلي

إقفار وعائي

وترجع تلك الأعراض لتأثير الهوموسيستين المتراكم على بنية الكولاجين وبنية الأوعية الدموية وازدياد التصاق الصفائح.

يشمل العلاج غذاءً غنياً بالسيستين فقيراً بالميثيونين، وقد يستفيد المرضى في حالة تراجع فعالية الإنزيم من إضافات فيتامين B6.

قد يرجع فرط هوموسيستئين الدم لعوز B9 و B12

5- بيلة الفينيل كيتون Phenylketonuria

ترجع تلك الإصابة إما لعوز فينيل ألانين هيدروكسيلاز (حوالي ثلثي الإصابات)، أو لعوز ديهيدروبتيريدين ريدوكتاز أو لنقص تحول GTP إلى تتراهيدروبيوبتيرين (يرجع ثلث الإصابات إلى الخللين الأخيرين).

تزداد تراكيز فينيل ألانين لأكثر من 1 ممول/ل إثر تناول الفينيل ألانين وعندها تتشكل مستقلبات بديلة (فينيل بيروفات، فينيل لاكتات، فينيل أسيتات، فينيل أسيتيل غلوتامين) وتطرح في البول. من جانب آخر يؤدي تراكم الفينيل ألانين إلى توقف الامتصاص المعوي وعود الامتصاص النسيبي وتراجع قبط الدماغ للفينيل ألانين، يؤدي الخلل إلى تراجع تشكل الميلين والنورإيبينفرين والميلانين، تظهر الأعراض بعد عدة أيام لأسابيع من الولادة وتشمل الأعراض:

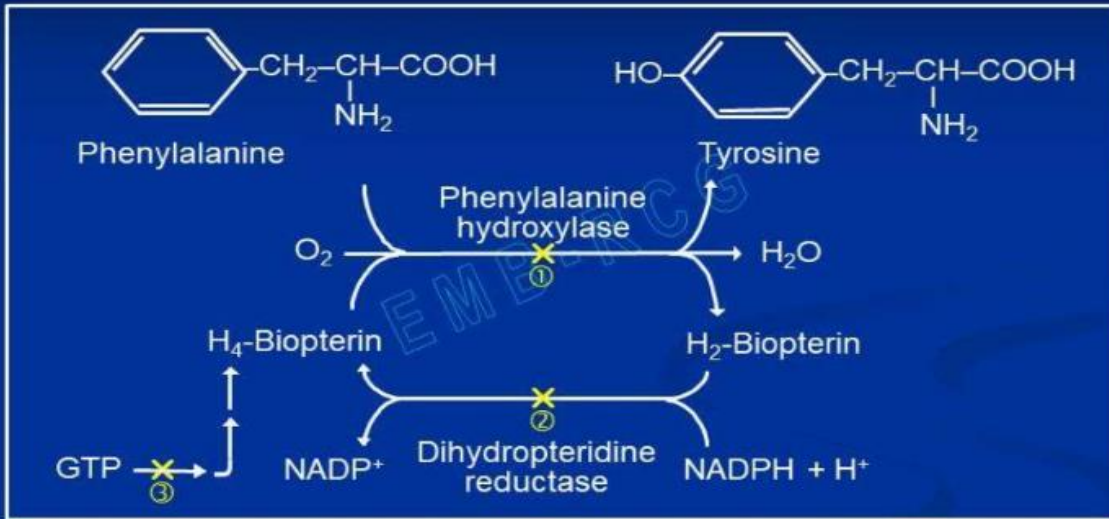
فرط حركية واختلاجات

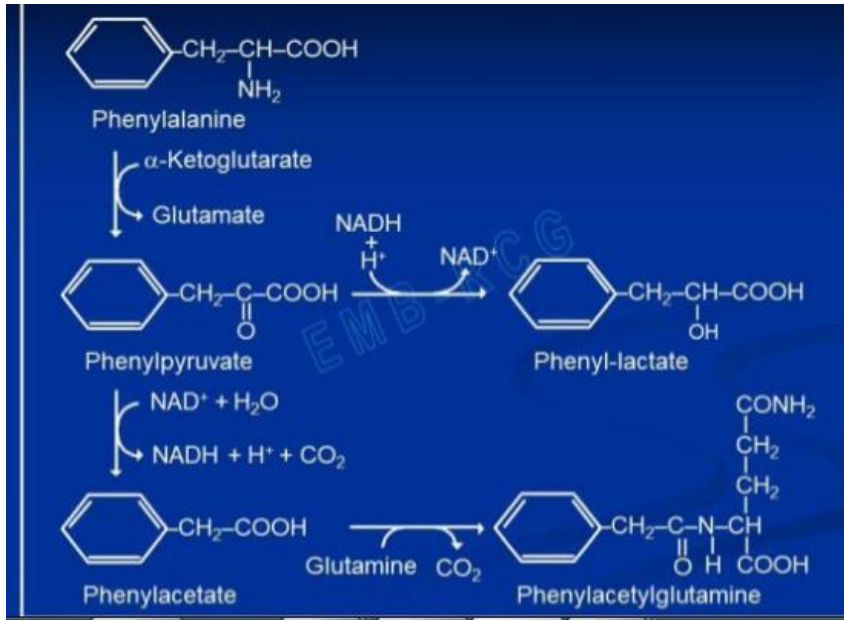
نقص تصبغ

تخلق عقلي.

يمنع التشخيص المبكر تطور الأعراض ويشمل غذاءً غنياً بالتيروزين فقيراً بالفينيل ألانين (بحيث لاتتجا وزفيها القيم البلازمية 6 مغ/دل).

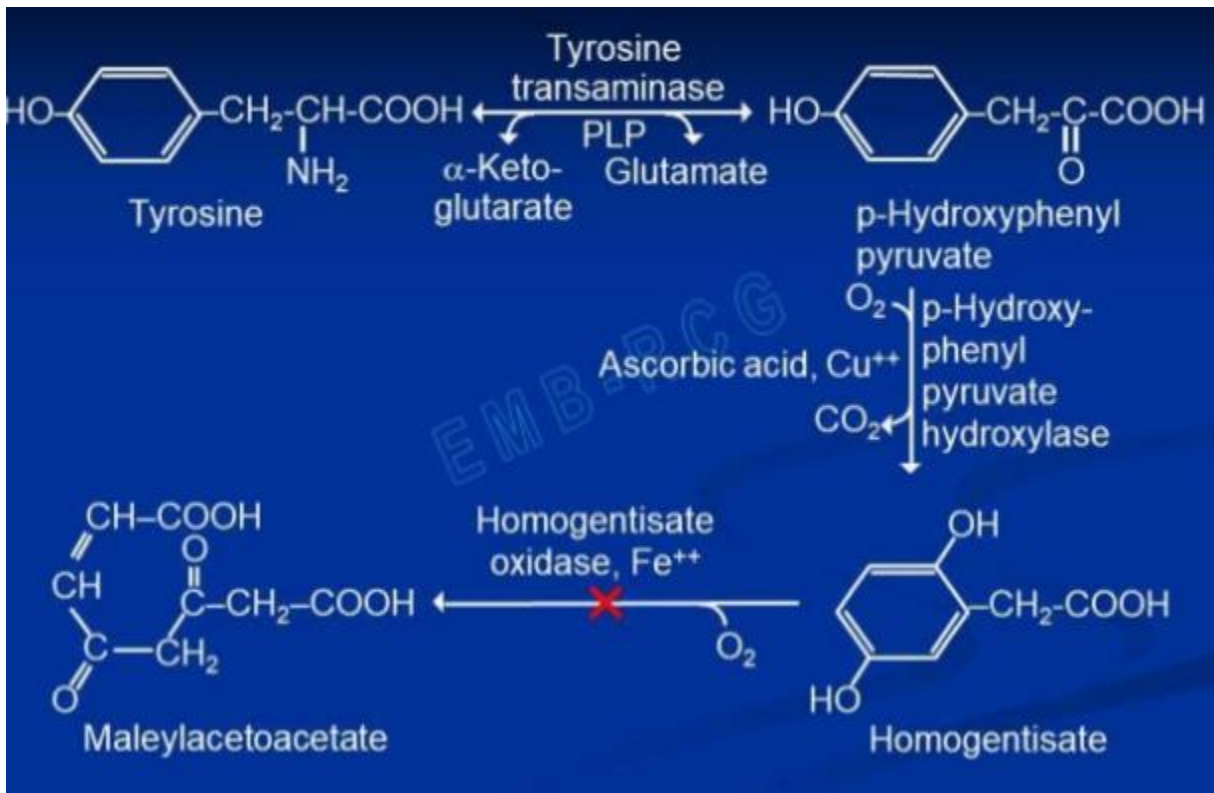
في النمطين الثاني والثالث تكون الأعراض أكثر حدة وأسرع ظهوراً ويتأثر إنتاج السيروتونين من التربتوفان لدور البتريندين أيضاً ولا تتراجع الأعراض بالعلاج.





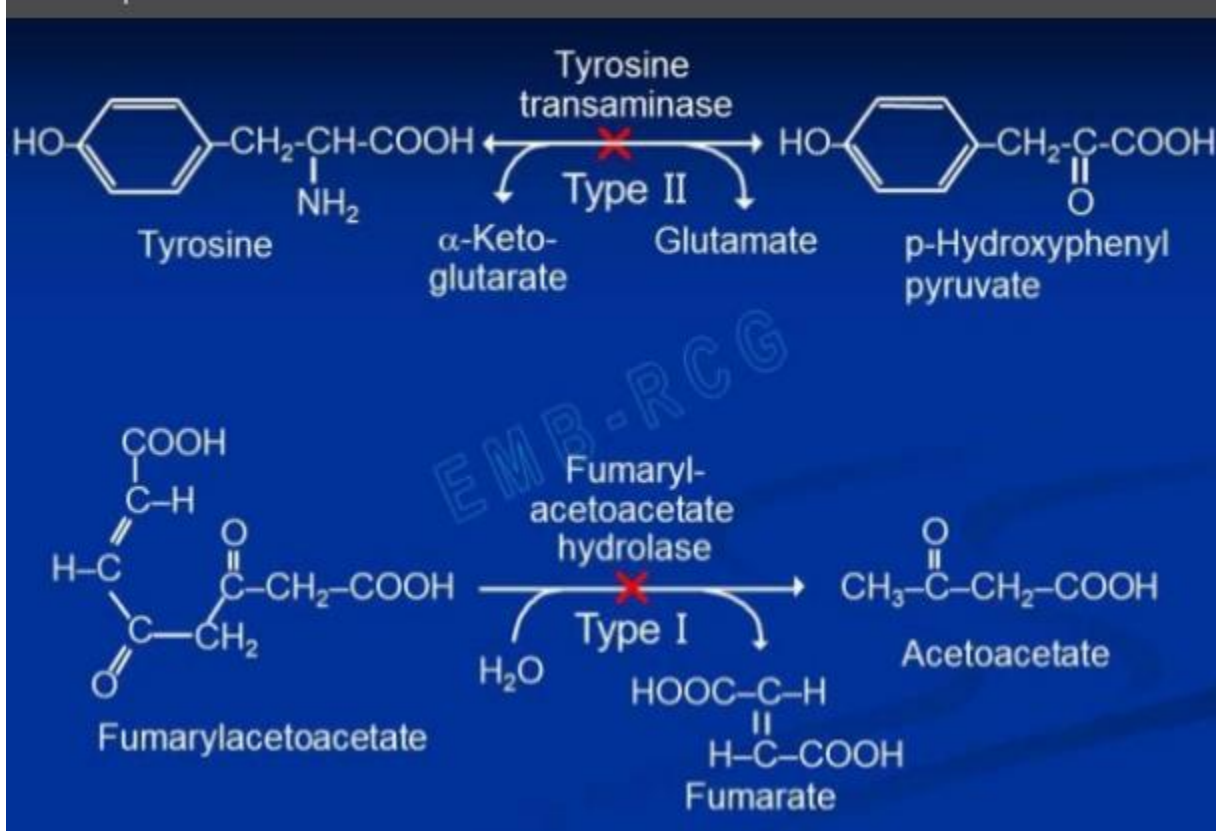
6- بيلة الألكابتون Alkaptonuria

ترجع لعوز هوموجنتيزات أكسيداز في استقلاب التيروسين
 يتراكم هوموجنتريك أسيد ويتمثل ل مستقلب ملون يعطي البول بعد فترة من إطراحه لونا بنيا
 راجع لأكسدة الهوموجنتيزات ، يتراكم المستقلب الشاذ في المفاصل والنسج الضامة مما يؤدي
 لتكسها وتآذي بنيتها وتلطف المعالجة بفيتامين C الأعراض.



7- فرط تيروزين الدم Tyrosinemia

ترجع الإصابة إلى عوز تيروزين ترانس أميناز أو فوماريل أسيتوأسيتات هيدرولاز في استقلاب التيروسين مما يؤدي إلى ازدياد مستويات التيروسين ومستقبلاته وإفرازه في البول له نمطان يحصل في الأول شذوذات عصبية وأذية كبدية ونبيبية بينما تظهر أعراض النمط الثاني على الجلد والعينين

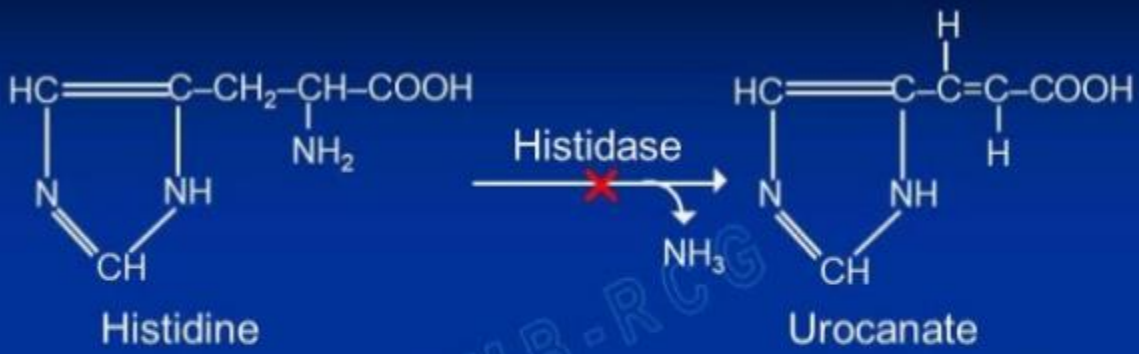


8- البرص Albinism

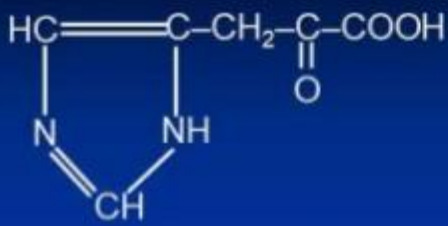
عوز تيروزيناز في الخلايا الميلانينية وهو الإنزيم المسؤول عن تصنيع الميلانين للجلد والشعر والأظافر. يكون عند المصابين رهاب للضوء وفرط تحسس جلدي، كما تكون نسبة الإصابة بسرطانات الجلد مرتفعة لديهم

9- فرط هيستيدين الدم Histidinemia

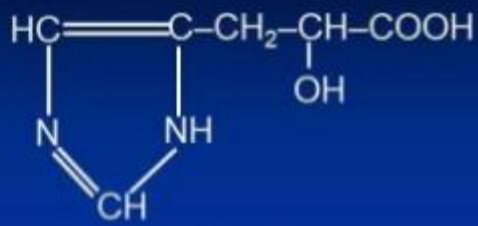
عوز الهيستيدياز وعدم تحول الهيستيدين إلى يوروكانيك أسيد مما يؤدي إلى ارتفاع الهيستيدين في البلازما ووجود كل من إيميدازول بيروفات وإيميدازول لاكتات وإيميدازول أسيتات. يترافق الاضطراب مع تراجع في الإدراك والتعلم.



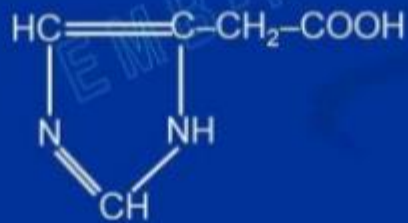
Block in histidinaemia



Imidazole pyruvate



Imidazole lactate



Imidazole acetate

Alternate metabolites of histidine

-10 داء هارنتب Hartnup disease

يرجع اسم الداء إلى العائلة التي سجل أول تشخيص للإصابة لديها وهو خلل في نقل جميع الحموض الأمينية المعتدلة على مستوى الامتصاص المعوي وعود الامتصاص النيببي مما يؤدي إلى ضياع في الحموض. يتحول التربتوفان إلى إندول وإندوكسيل بيكتيريا الأمعاء ويتم امتصاص تلك المركبات وإطراحها في البول. يؤدي نقص التربتوفان إلى نقص تصنيع النياسين ويعطي أعراضاً تشبه البلاغرا وتكون الإعاضة بغذاء بروتيني ونياسين.