

معاونت درمان

پروتکل تشخیص و درمان بیماری

همو سیتینوری کلاسیک

بهار ۱۴۰۳

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

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 شکیبا (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 مرتضی علیجانبور (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 دانیل زمانفر (فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران)

دکتر پروانه کریم زاده (دبیر انجمن علمی نورومتابولیک ایران – فوق تخصص اعصاب کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید

بهشتی)

دکتر نوشین رستم پور (فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی

اصفهان)

دکتر کوروش اعتماد (مدیر کل دفتر مدیریت بیماری های غیر واگیر)

دکتر حریر چیان دبیر بورد رشته تخصصی بیماری های مغز و اعصاب

دکتر رایگانی دبیر بورد رشته تخصصی طب فیزیکی و توانبخشی

دکتر اشرف زاده دبیر بورد رشته تخصصی بیماری های کودکان

دکتر مرنودی دبیر بورد رشته فوق تخصصی نوزادان

دکتر شیدفر رییس انجمن علمی تغذیه ایران

دکتر حسین زاده دبیر بورد رشته تغذیه

دکتر پرستو رستمی فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان و عضو هیات علمی دانشگاه 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

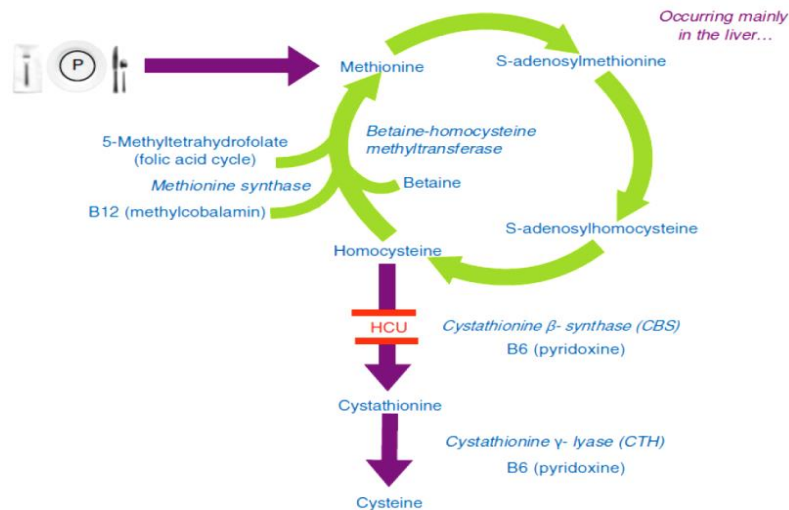
الف) مقدمه:

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. بیماری های متابولیک ارثی به تنهایی نادر هستند (کمتر از ۱ در ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده) ولی بروز حدود اطمینان ۹۵٪ (۹۵CI%) 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 این بیماری ها در سال ۱۴۰۱، ۸۷,۷۷ در ۱۰۰,۰۰۰ نوزاد غربالگری شده می باشد (میزان بروز هموسیستینوری کلاسیک ۱,۱۸ در ۱۰۰,۰۰۰ تولد زنده می باشد). هموسیستینوری یک گروه نادر از اختلالات متابولیک ارثی است که به دلیل فعالیت ناکارآمد آنزیم سیستاتین 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٪)، مجدد 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 تقسیم می شوند.

ب) تعریف بیماری:

هموسیستینوری کلاسیک، شایعترین خطای مادرزادی متابولیسم متیونین است. ۲ فنوتیپ اصلی اختلال کلاسیک وجود دارد: یک فرم خفیف تر پاسخ دهنده به پیریدوکسین (ویتامین B6) و یک شکل شدیدتر که به پیریدوکسین پاسخ نمی دهد. پیریدوکسین (B6) کوفاکتور آنزیم CBS است. که منجر به تجمع هموسیستین و متیونین و کمبود سیستاتین و سیستین می شود. هموسیستین یک متابولیت واسط است که در طی متابولیسم متیونین، یک اسید آمینه ضروری گوگرددار ایجاد می شود.

تصویر ۱: انتقال سولفوریل اسیون و رمتیلاسیون در مسیر بیوشیمیایی هموسیستینوری



ج) علایم و نشانه ها:

بیماران در بدو تولد طبیعی هستند. شایعترین علامت در دوران شیرخوارگی تأخیر در تکامل و اختلال رشد است. عوارض عمده

کمبود CBS را می توان مطابق ذیل طبقه بندی کرد:

■ **نظواهرات چشمی:** دررفتگی لنز، میوپی و گلوکوم شایع هستند. جداشدگی و تخریب رتین، آتروفی اپتیک، کاتاراکت گاهی

اتفاق می افتد. در بیماران درمان نشده بعد از ۳ سالگی دررفتگی لنز قابل شناسایی است و تقریباً در تمام بیماران درمان نشده تا انتهای دهه ۴ زندگی دررفتگی لنز رخ می دهد که این می تواند یک سر نخ مهم برای تشخیص باشد. در بیماران پاسخ دهنده به پیریدوکسین احتمال دررفتگی لنز شایعتر است و در بیماران غیر پاسخ دهنده به پیریدوکسین دررفتگی لنز زودتر رخ می دهد. در رفتگی لنز در صورت عدم تشخیص می تواند منجر به کاتاراکت در بیماران شود و بسیار مهم است که همکاران چشم پزشک قبل از جراحی کاتاراکت کودکان به تشخیص هموسیستینوری دراین بیماران فکر نمایند.

■ **سیستم اسکلتی:** استئوپروز بعد از دوران کودکی قابل شناسایی است که به صورت شکستگیهای پاتولوژیک، اسکولیوز و

کلاپس مهره ها هستند. این بیماران بلند قد هستند و در حوالی بلوغ استخوانها بلند کشیده، باریک و متافیزها و اپی فیزها به خصوص زانوها، بزرگ و انگشتان دست بلند و باریک (آراکینوداکتیلی در نیمی از بیماران) می شوند. سایر تغییرات اسکلتی عبارتند از: ژنوالگوم (در شیرخوارگی)، پکتوس کاریناتوم و اکسکاواتوم، محدودیت حرکات مفاصل به خصوص در انتهای (در مرفان شلی مفاصل وجود دارد)، افزایش قوس کام، افزایش قوس کف پا و افزایش تراکم دندانها.

■ **رادیوگرافی:** یافته ها شامل مقعرالطرفین و صاف شدن دیسک بین مهره ها، خطوط توقف رشد در انتهای تیبا، خارهای

متافیزیال در دستها و پاها، بزرگی استخوانهای کارپال و کوتاهی متاکارپ ۴ و تأخیر تکامل استخوان لونیت هستند.

▪ **سیستم عصبی:** ۶۰٪ بیماران تأخیر تکامل و عقب ماندگی ذهنی با درجات مختلف دارند. در نیمی از بیماران تشنج، الکتروانسفالوگرافی غیرطبیعی و اختلالات سایکولوژیک (افسردگی و سایکوز) وجود دارد. انجام الکتروانسفالوگرافی و MRI مغز بطور روتین توصیه نمی شود. نقایص موضعی عصبی به علت حوادث واسکولار عروق مغز است. نکته بسیار مهم آن است که بیماران هموسیستینوری کلاسیک ممکن است سابقه تأخیر تکاملی نداشته و فقط با عدم توجه و تمرکز در سن مدرسه (ADHD) و یا اختلال رفتاری و Autistic feature ظاهر نمایند. لذا توجه به بیمارانی که با اختلالات عصبی فوق مراجعه می نمایند و درنظر گرفتن احتمال تشخیص هموسیستینوری در این بیماران بسیار مهم است.

▪ **سیستم عروقی:** عوارض ترومبوآمبولیک در تمام شریانها و وریدهای بدن اتفاق می افتد و مهمترین عامل مرگ و میر و ناتوانی در این بیماران است. پیش آگهی بیماران به میزان انسداد عروق بستگی دارد. شایعترین حوادث عروقی، ترومبوفلیت و آمبولی ریوی است. شایعترین علت مرگ درگیری شریانهای متوسط و بزرگ به خصوص ترومبوز عروق کلیه و کاروتید است. هموسیستئین بالا منجر به اختلال عملکرد پلاکتها، سلولهای اندوتلیال و فاکتورهای انعقادی و در نهایت ترومبوز و آمبولی می شود. بیماران هموسیستینوری کلاسیک درمان نشده در صورتی که در معرض استرس بویژه عمل جراحی قرار گیرند ریسک Stroke مغزی در آن بسیار بالا می باشد لذا حتماً بیماران قبل از جراحی باید تحت درمان کامل قرار گیرند و سپس اجازه عمل جراحی داده شود.

▪ **سایر علایم:** پانکراتیت و پنوموتوراکس خودبه خودی نیز گزارش شده است. بیماران هتروزیگوت علامت ندارند ولی بیماری کرونر قلب و حوادث ترومبوآمبولیک در این افراد شایعتر از جمعیت سالم است.

(د) علل بروز بیماری:

هموسیستینوری یک اختلال ژنتیکی اتوزوم مغلوب است که بر متابولیسم اسید آمینه متیونین تأثیر می گذارد. ژن عامل بیماری CBS می باشد که این ژن بر روی کروموزوم ۲۱q۲۲,۳ قرار دارد و کد کننده پروتئین سیستاتیونین بتا سنتاز می باشد، پروتئین کدگذاری شده توسط این ژن به عنوان یک هموترامر برای کاتالیز کردن تبدیل هموسیستئین به سیستاتیونین (اولین مرحله در مسیر ترانس سولفوراسیون) عمل می کند. پروتئین کدگذاری شده توسط آدنوزیل متیونین آلوستریک فعال می شود و از پیریدوکسال فسفات به عنوان کوفاکتور استفاده می کند. نقص در این ژن می تواند باعث کمبود سیستاتیونین بتا سنتاز (CBSD) شود که می تواند منجر به هموسیستینوری شود. این ژن سهم عمده ای در تولید سولفید هیدروژن سلولی دارد.

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

در یک بیمار مبتلا به هموسیستینوری کلاسیک، سطح هموسیستین، متیونین و سیستئین-هموسیستین سرم بالا، سطح سیستاتینونین (به روش GC-Mass , LC/Mass) و سیستین پایین است. سطح هموسیستین سرم در افراد سالم کمتر از ۱۵ میکرومول در لیتر است که در بیماران درمان نشده به بیش از ۲۰۰ می رسد. زمانی که سطح هموسیستین توتال به بیش از $50-60 \mu\text{mol/L}$ برسد، سطح هموسیستین آزاد قابل اندازه گیری است ولی این تست حساسیت کمتری در تشخیص هموسیستینوری دارد و توصیه نمی شود. ترکیبات هموسیستین در سولفید در ادرار زمانی قابل اندازه گیری است که سطح هموسیستین توتال به بیش از $150 \mu\text{mol/L}$ افزایش یابد. در بیماران با کمبود CBS با افزایش سن سطح متیونین کاهش می یابد و حتی در بیماران مسن تر به محدوده طبیعی می رسد. تشخیص قطعی بیماری بر اساس بررسی فعالیت آنزیم و آنالیز موتاسیون ژن است.

(ر) نحوه مدیریت بیماران شناسایی شده از مسیر غربالگری نوزادان:

افزایش یا کاهش سطح متیونین در نمونه خون خشک بر روی فیلتر کاغذی نشان دهنده اختلالات متابولیسم هموسیستین و متیونین است.

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

- اعلام نتیجه تست غربالگری نوزادی به خانواده
- تماس با متخصص/فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان
- ارزیابی علائم بالینی به خصوص بیماری های کبد
- شروع تستهای تأیید کننده/تشخیصی تحت نظر متخصص متابولیک
- آموزش و اطلاع رسانی به خانواده در خصوص هموسیستینوری
- 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.

جدول ۱- سطح نرمال متابولیت های مرتبط با بیماری هموسیستینوری، متیونیمی:

دوره	دوره	دوره کودکی	دوره نوزادی	آنالیت های مرتبط با اختلالات هموسیستینوری ^۲	
بزرگسالی	نوجوانی	(از یک تا دوازده سالگی)	(کمتر از ۱ سال)	هموسیستین توتال (μmol/L)	آمینواسیدهای پلاسما ^۳
(بزرگتر از ۱۸ سال)	(۱۲-۱۸ سالگی)	(سالگی)	(سال)	متیونین (μmol/L)	
				اس-آدنوزیل متیونین (SAM) (nmol/L)	
				اس-آدنوزیل-هموسیستین (nmol/L)	
				هموسیستین توتال (mmol/mol creatinine)	آمینواسیدهای ادرار ^۴
<۱۵	<۱۵	۱۰,۳-۴,۷	۸,۳-۳,۳		
۳۴-۱۴	۲۳-۱۶	۳۰-۱۱	۳۱-۱۱		
-	-	-	۱۱۸-۲۹,۶		
-	-	-	۳۹,۴-۱۱,۸		
-	-	-	۳,۷-۰,۲		

(ز) تشخیص افتراقی هموسیستینوری:

عوامل دیگری که در تشخیص افتراقی منجر به افزایش سطح هموسیستین 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، آلزایمر، اسکیزوفرنی، شکستگی هیپ و استئوپروز

- گاز NO

- مصرف داروهایی شامل موارد زیر:

Colestipol ✓

^۱ 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 بیماری های هموسیستینوری، متیونیمی و کمبودهای MTHFR, CblE, Cbl G متیونین می باشد. در بیماری های هموسیستینوری، متیونیمی، بالا بودن سطح متیونین اهمیت دارد. در کمبودهای MTHFR, CblE, Cbl G سطح پایین متیونین اهمیت دارد. محدوده نرمال متیونین بین ۱۱ تا ۴۴ میکرومول در لیتر است. کات آف پاتولوژیک بالا ۴۸ و کات آف پاتولوژیک پایین ۹,۸ می باشد. در تحلیل مقادیر غیرطبیعی متیونین خصوصاً در موارد borderline (بین ۴۴ تا ۴۸ در مواقع افزایش و بین ۱۱ تا ۹,۸ در مواقع کاهش)، نسبت های Met/Cit, Met/Phe, Met/Tyr, Met/Xle کمک کننده است.

^۲ هموسیستین با سرعت ۱-۲ micromol/L/h در گلبول 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 می ماند و قابل آنالیز می باشد (باقی ماندن نمونه تا یکماه در دمای اتاق ۹٪ از میزان HCY می کاهد).

^۳ بایستی توجه داشت میزان HCY در نمونه DBS بدلیل کمتر بودن میزان آن در گلبولهای قرمز ۴۰٪-۳۰٪ از پلاسما کمتر است و در اندازه گیری بایستی برای افراد B6 Non-responsive کات اف درمانی ۶۰-۷۰ μmol/L را در نظر گرفت.

- Niacin ✓
- Cyclosporine A, 2-Deoxycoformycin ✓
- Nitrous Oxide anesthesia ✓
- Tamoxifen ✓
- Methotrexate ✓
- Fibric acid derivatives ✓
- Metformin ✓
- Cholestyramine ✓
- Oral contraceptive pills (OCPs) ✓
- ✓ مصرف الکل و تنباکو
- Trimethoprim ✓
- Sulphasalazine ✓
- ✓

(س) درمان:

➤ **اهداف بالینی درمان:** در بیماران زود تشخیص داده شده هدف پیشگیری از وقوع تمام عوارض احتمالی شناخته شده است. در عین حال رژیم درمانی نباید در رشد و تغذیه بیماران اختلال ایجاد کند. در بیماران بزرگسال بدون عارضه هدف اصلی پیشگیری از وقوع بیماریهای ترومبوآمبولیک و در بیماران دچار عارضه هدف اصلی پیشگیری از وقوع عوارض بیشتر و بهبود وضعیت رفتاری و ذهنی بیماران است.

➤ **اهداف بیوشیمیایی درمان:** هدف حفظ سطوح هموسیستئین در محدوده بیخطر نزدیک نرمال است. در بیماران پاسخ دهنده به پیریدوکسین مقدار هدف سطوح کمتر از ۵۰ میکرومول در لیتر است. در بیماران با پاسخ نسبی رسیدن به این سطوح مشکل است و نیاز به محدودیت زیاد متیونین دارد که میتواند به رشد و تکامل عصبی بیماران آسیب بزند لذا در این بیماران و نیز موارد با عدم پاسخ به پیریدوکسین، هدف رسیدن به مقادیر کمتر از ۱۰۰ میکرومول در لیتر است. سطوح متیونین در بیماران درمان شده با بتائین باید کمتر از ۸۰۰ و ترجیحا کمتر از ۵۰۰ تا ۶۰۰ میکرومول در لیتر حفظ شود.

درمان بیماران بر اساس میزان پاسخ دهی به B6 متفاوت است (۵۰٪ بیماران در کل پاسخدهی به B6 دارند).

در افراد B6 responsive و B6 responsive Extremely نیاز به مصرف بتائین و یا رژیم درمانی نمی باشد و تنها مصرف B6 با دوز ۱۰mg/kg کفایت می کند. (برای شروع درمان معمولا دوز B6 ۲۰۰mg/d تجویز می شود)

- برای افراد Partially responsive هم تجویز B6 و هم رژیم کم پروتئین ضروریست و در صورت کمپلیانس کم رژیم درمانی به بتائین هم نیاز پیدا می کنند. در این فرم معمولا به دوزهای بیشتر B6 نسبت به فرم قبل نیاز می شود (حداکثر تا ۵۰۰mg/d).

* بیماران با پاسخ نسبی به دوزهای بالاتر و درمانهای کمکی (مثل بتائین و / یا رژیم غذایی) لازم است با دوز ۱۰۰ میلی گرم در روز شروع شده و در صورت لزوم تا دوز ۵۰۰ میلی گرم در روز قابل افزایش است.

- برای افراد Non-Responsive تجویز بتائین و رژیم ضروریست. شواهدی دال بر موثر بودن مصرف B6 وجود ندارد. اما گاهی برای فرمهای تاخیری تجویز^۶ می شود (Late diagnosed B6 unresponsive).
- ویتامین B6 یا پیریدوکسین در نوزادان با دوز ۳۰ mg/kg/day تجویز می شود (ماکزیمم ۱۰۰ میلی گرم) می باشد دوزهای بالای ۲۰۰ میلی گرم در روز در نوزادان منجر به رابدومیولیز و حملات آپنه شده است.
- دوزهای پیریدوکسین بالاتر از ۹۰۰ میلی گرم در روز خطر نوروپاتی حسی دارد، بنابراین ضروری است دوز تجویز ویتامین B6 به بیش از ۵۰۰ میلی گرم در روز نرسد.
- درمان بایستی با حداقل دوز ممکن که بتواند سطح هموسیستئین (HCY) را در حداقل میزان^۷ نگه دارد، ادامه یابد.

نحوه انجام تست B6:

- ❖ ابتدا دو نمونه قبل از شروع تست (در طول یک هفته) برای سنجش هموسیستئین (HCY) گرفته می شود.
- ❖ بیمار بایستی از دو هفته الی دو ماه قبل از انجام تست، رژیم آزاد پروتئین داشته باشد و مصرف B6 و یا سایر مواد و ویتامینهای حاوی B6 از دو هفته قبل از انجام تست قطع شده باشد تا موارد خفیف هم قابل شناسایی باشند.
- ❖ نوزادانی که در غربالگری تشخیص داده شده اند معمولاً به فرم شدید مبتلا هستند و احتمال پاسخ دهی ضعیف است و دوره تست دو هفته توصیه می شود تا درمان به تاخیر نیفتد در این موارد دوز مصرفی B6، دوز ۳۰mg/kg/d (حداکثر دوز ۱۰۰ میلیگرم) می باشد.
- ❖ قرص B6 با دوز ۱۰ mg/kg/d تا حداکثر ۵۰۰mg/d به مدت ۶ هفته تجویز می شود و در هفته اول و دوم نمونه برای سنجش HCY گرفته می شود (در موارد تاخیری پاسخ دهنده به B6 در هفته ۶ هم نمونه گیری انجام شود).
- ❖ دو نمونه پس از شروع B6 در هفته های اول و دوم گرفته می شود چنانچه به هدف درمانی یعنی $HCY > 50 \mu mol/L$ نرسیده باشیم یک نمونه هم در هفته ۶ برای موارد تاخیری پاسخ دهنده به B6 گرفته می شود و سپس بیماران بر اساس میزان پاسخ دهی طبقه بندی می شوند:

❖ الف- چنانچه میزان HCY به $50 \mu mol/L >$ رسیده باشد ← B6 responsive

^۵ ویتامین B6 یا پیریدوکسین در بیماران غیر پاسخ دهنده به پیریدوکسین فایده ای ندارد و فقط جهت درمان دراز مدت در بیماران با پاسخ خوب تا نسبی به آن قابل تجویز است.

^۶ دوز توصیه شده ۱۰ میلی گرم بازای هر کیلو گرم وزن بدن در روز در یک تا سه دوز منقسم تا حداکثر ۵۰۰ میلی گرم در روز است. در بعضی جهشها دوز روزانه ۱۰ تا ۴۰ میلی گرم موثر است.

^۷ هدف از درمان کاهش HCY به کمتر از $50 \mu mol/L$ در افراد B6 Responsive و رساندن HCY به کمتر از $100 \mu mol/L$ در افراد B6 Non-responsive است.

ب- چنانچه میزان HCY به $>50 \mu\text{mol/L}$ نرسیده باشد اما بیش از ۲۰٪ نسبت به پایه افت داشته باشد ←

Partially responsive

ج- چنانچه میزان HCY کمتر از ۲۰٪ نسبت به پایه افت داشته باشد ← Non-Responsive

د- در افرادی هم ممکن است با دوز بسیار کم B6 (1 mg/kg/d) میزان HCY به $>50 \mu\text{mol/L}$ برسد که گروه

B6 Fully responsive یا B6 Extremely responsive خطاب می شوند.

❖ طی مدت انجام تست درمان دیگر و یا رژیم لازم نیست.

❖ به تمام بیماران بایست دوز کم فولات هم داده شود اما در مورد B12 باید ابتدا مونیتور ۸ شده چنانچه کمبود داشته باشد،

تجویز گردد. در خصوص دوز اپتیمال اتفاق نظر وجود ندارد و دوزهای متفاوتی پیشنهاد شده است. برای اسید فولیک ۹ دوز

$5-10 \text{ mg/d}$ و برای B12 ۱۰ دوز ۳-۱ میلی گرم در ماه بصورت خوراکی یا ۱ میلیگرم در ماه بصورت تزریقی توصیه شده

است.

❖ ویتامین B12 تجویزی می تواند به صورت سیانو/هیدروکسی کوبالامین باشد. در حین درمان سطح فولات و ویتامین ب۱۲

باید هر ۶ تا ۱۲ ماه چک شود. اگر سطح ویتامین ب ۱۲ پائین باشد یک دوز داخل عضلانی داده می شود و سپس هر ۳ تا ۶

ماه سطح آن باید چک شود.

❖ تجویز مکمل سیستمین برای فرمهای شدید توصیه می شود اما دوز آن مشخص نیست (برخی منابع 200 mg/kg/d را ذکر

کرده اند).

❖ بر اساس مطالعات بالینی، تجویز مکمل تورین به افزایش جریان خون عروق در این بیماران کمک کند.

❖ تجویز بتائین ۱۱ برای هر بیماری که به هدف درمانی ($>50 \mu\text{mol/L}$) نرسیده اندیکاسیون دارد. در کودکان با دوز mg/kg/d

۱۰۰ منقسم در دو دوز شروع شده و هر هفته میتوان 50 mg/kg/d اضافه نمود تا نهایتاً به دوز 200 mg/kg/d رسید.

مقادیر بیشتر از ۱۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم بازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز نفع درمانی بیشتری ایجاد نمی کند. در بالغین دوز

توصیه شده ۳ گرم دو بار در روز است که حداکثر دوز مجاز نیز محسوب می شود.

^۸ در بیماران تحت درمان با رژیم غذایی معمولاً محصولات رژیمی حاوی فولات و ویتامین ب۱۲ هستند و لذا لزوم دادن کمکی این ویتامینها بشکل روتین در این بیماران مشخص

نشده است. در صورتیکه کمبود B12 تایید شده باشد نیاز به مصرف ویتامین B12 دارد در غیر اینصورت نیازی به مصرف B12 نمیباشد.

^۹ در برخی منابع تجویز اسید فولینیک $5-1 \text{ mg/d}$ را برای تامین ذخایر فولات نسبت به اسید فولیک ارجح می دانند.

^{۱۰} کمبود B12 میتواند سطح HCY را تا $450 \mu\text{mol/L}$ بالا ببرد.

^{۱۱} بتائین باید بعنوان درمان کمکی در تمام بیمارانیکه به روش های دیگر نمی توانند به سطوح هدف هموسیستئین برسند استفاده شود. درمان با بتائین بتنهایی بندرت می تواند سطح هموسیستئین را در بیماران با عدم پاسخ به پیریدوکسین به مقادیر هدف برساند. مصرف بتائین در بارداری مجاز است.

- ❖ معمولاً در افرادی که MET بالای $80 \mu\text{mol/L}$ دارند میزان پاسخ دهی به بتائین کمتر است و در افراد با متیونین کمتر از $60 \mu\text{mol/L}$ پاسخ دهی به بتائین بهتر است. بنابراین بهترین مورد، استفاده از بتائین ۱۲ بعنوان درمان کمکی در بیمارانی است که پاسخ نسبی به پیریدوکسین می دهند یا آنهائیکه تحت درمان با رژیم غذایی هستند ولی نمی توانند به کنترل مطلوب دست پیدا کنند.
- ❖ متیونین ۱۳ نایستی خیلی محدود شود چرا که یک امینو اسید ضروریست و کمبود آن موجب مشکلات نورلوزیک و اختلال رشد می شود و بایستی روزانه $90-120 \text{ mg/d}$ و یا 30 mg/kg/d در وزن > 3 کیلوگرم باشد.
- ❖ مصرف آسپرین و یا دی پیریدامول بصورت روتین توصیه نمیشود و بر اساس شرایط هر فرد بایستی برای تجویز آن تصمیم گیری کرد.
- ❖ فولیک اسید: تجویز پیریدوکسین به دلیل متیلاسیون بیش از حد یا محدودیت رژیم غذایی منجر به تخلیه فولات بدن می شود، بنابراین همه بیماران باید مقدار کافی فولات کمکی دریافت کنند. مقدار ایده آل هنوز مشخص نشده است اما یک تا پنج میلی گرم در روز در صورت عدم کمبود فولات احتمالاً کافی خواهد بود. درمان با دوزهای بالای فولات ممکن است از طریق افزایش ریمتیلاسیون سودمند باشد اما ممکن است با عوارض جانبی همراه باشد.
- ❖ ویتامین C: با دوز ۱ گرم در روز منجر به بهبود عملکرد اندوتلیال می شود و عوارض ترومبوآمبولیک را کاهش می دهد.
- ❖ بهترین راه در زمینه جلوگیری از مشکلات ترومبوآمبولی، پائین آوردن سطح هموسیستئین می باشد. در بیمارانی که سطح هموسیستئین ۱۴ ایشان کنترل نباشند (سطح هموسیستئین آن ها بالای 50 mg/dl در گروه B6-responsive و بالای mg/dl ۱۰۰ در افراد B6-non responsive) و یا سابقه حوادث قلبی-عروقی داشته باشند، مصرف آسپرین با دوز $5-10 \text{ mg/kg/d}$ و یا دی پیریدامول با دوز $2-5 \text{ mg/kg/d}$ (در ۳ الی ۴ دوز منقسم) پیشنهاد شده است. یک هفته قبل از عمل جراحی مصرف آسپرین و دی پیریدامول باید قطع شود.
- ❖ در بیماران پرخطر که کاندید جراحی می باشند پیشنهاد می شود از هپارین با وزن مولکولی پایین (با مشاوره با متخصص بیهوشی و کاردیولوژیست) استفاده شود. در کلیه بیماران بعد از جراحی در صورت بی حرکتی استفاده از هپارین با وزن مولکولی پایین توصیه شده است.

^{۱۲} پاسخ بیماران به بتائین متغیر است و لذا بهترین دوز تجویز دارو برای هر فرد بشکل جداگانه تعیین شود. بدلیل نیمه عمر ۱۴ ساعته آن تجویز دو بار در روز کافی است.

^{۱۳} در برخی منابع حداقل میزان مورد نیاز روزانه متیونین برای نوزادان $180-120 \text{ mg/d}$ و در کودکان $300-160 \text{ mg/d}$ و در نوجوانان کمی بیشتر ذکر شده است.

^{۱۴} در صورت عدم پاسخ به B6، رژیم متیونین پایین-سیستین بالا همراه مکملهای اسیدهای آمینه ضروری و کربوهیدرات توصیه می شود.

❖ توانبخشی: با توجه به وجود اختلالات نورولوژیک و ارتوپدیک و همچنین تاخیر در رشد نیازمند به اقدامات متنوع طب توانبخشی اعم از ویزیت پزشک متخصص، فیزیوتراپی، کاردرمانی، گفتار درمانی و بکارگیری ارتز خواهد بود. ویزیت سالی دو بار پزشک متخصص طب فیزیکی و توانبخشی و بر اساس نیاز تجویز فیزیوتراپی، کاردرمانی، گفتار درمانی و بکارگیری ارتز خواهد بود.

رژیم درمانی:

درمان با رژیم غذایی برای بیماران مبتلا به هموسیستنوری کلاسیک میتواند بسیار موفق باشد. این مسئله باید در تمام بیماران با عدم پاسخ به پیریدوکسین و به عنوان درمان کمکی در بیماران با پاسخ نسبی به پیریدوکسین مد نظر باشد. در اکثر بیماران با عدم پاسخ به پیریدوکسین، اهداف بیوشیمیایی تنها با محدودیت شدید پروتئینهای طبیعی و استفاده از میکسچرهای آمینواسیدی فاقد متیونین حاصل می شوند (برخورد درمانی مشابه بیماران مبتلا به PKU است). در صورتی که درمان در سن پائین تری آغاز شود، امکان پذیرش آن توسط بیمار بیشتر است، همچنین درمان باید مادام العمر باشد تا از بروز عوارض بیشتر مثل تشنج و مشکلات رفتاری جلوگیری شود. میزان محدودیت رژیم غذایی برای هر فرد بطور جداگانه با کنترل دوره ای سطح اسیدهای آمینه (شامل متیونین و هموسیستین) و سایر فاکتورهای فردی تعیین می شود. معمول ترین شکل استفاده همراه از بتائین است. بتائین سطح هموسیستین را کاهش میدهد و امکان بالقوه افزایش دریافت متیونین^{۱۵} را مقدور میسازد. در نوزادان تشخیص داده شده توسط غربالگری، پس از انجام تست پاسخدهی به پیریدوکسین، شیر مادر و فرمولای معمول برای دو تا چهار روز قطع می شود و تغذیه تنها با فرمولای اختصاصی فاقد متیونین انجام می شود تا سطح هموسیستین کاهش یابد.

سپس دریافت متیونین^{۱۶} از طریق شیر مادر یا فرمولای معمول به میزان تعیین شده مثل بیماران PKU صورت خواهد گرفت. در کودکان بزرگتر و بالغین تعیین رژیم غذایی مشکل ست و بهتر است بر مبنای محدودیت متیونین باشد زیرا محتوای متیونین غذاها بر مبنای مقدار محتوای پروتئینی آنها متفاوت است (برای جلوگیری از محدودیت بیش از حد پروتئین میتوان میزان تجویز را بر مبنای پروتئین به میزان ۰٫۴ تا ۱ گرم بازاء هر کیلو وزن بدن در روز یا ۴ تا ۱۰ میلی گرم بازاء هر کیلو وزن بدن در روز از متیونین محاسبه کرد). اگر فرمولاهای اختصاصی مورد استفاده حاوی مقادیر کافی ریزمغذی ها و اسیدهای چرب ضروری نباشند این ترکیبات باید به

^{۱۵} مقدار متیونینی که یک بیمار می تواند دریافت کند (در حالیکه سطوح هدف بیوشیمیایی حفظ می شوند) بستگی به فاکتورهای متعددی از جمله میزان فعالیت باقی مانده آنزیم، میزان پاسخدهی به پیریدوکسین، استفاده از بتائین و نیز سن و میزان سرعت رشد او دارد. در بیماران با کمبود شدید آنزیم که نیاز به دریافت مقدار کم متیونین بمنظور حفظ سطوح هدف دارند کنترل دقیق سطح متیونین و روند رشد الزامی است.

^{۱۶} مقدار مجاز دریافت متیونین ۹۰ تا ۱۲۰ میلی گرم در روز (یا در موارد با وزن کمتر از ۳ کیلو گرم ۳۰ میلی گرم بازاء هر کیلو وزن بدن در روز) است.

رژیم غذایی اضافه شوند. در این بیماران باید به شکل دوره ای سطح اسیدهای آمینه، شمارش سلولهای خونی، پروفایل کلیوی و کبدی و سطوح مس، روی، سلنیوم، ویتامین د و اسیدهای چرب ضروری اندازه گیری شوند. در صورت عدم پذیرش مناسب رژیم غذایی، مصرف ناکافی غذاهای رژیمی درمانی، وجود روند رشدی نامناسب یا وجود شواهد بالینی سوء تغذیه، دفعات کنترل موارد ذکر شده باید بیشتر شوند. محدودیت متیونین در رژیم: سطح متیونین و سیستئین باید در محدوده طبیعی نگه داشته شود. علاوه بر محدودیت مصرف پروتئین باید مقدار کافی سیستئین از طریق مکمل های مدیکال برای بیمار فراهم شود.

جدول ۲: میزان استاندارد مصرف متیونین و سیستئین در رژیم غذائی بیماران مبتلا به هموسیستنوری کلاسیک

سیستئین (mg/kg/day)	متیونین (mg/kg/day)	سن	
۱۵۰-۸۵	۶۰-۱۵	۰ تا ۶ ماه	گروه سنی زیر ۱۱ سال با هر جنسیتی
۱۵۰-۸۵	۴۳-۱۲	۶ ماه تا یکسال	
۱۰۰-۶۰	۲۸-۹	۱ تا ۴ سال	
۸۰-۵۰	۲۲-۷	۴ تا ۷ سال	
۵۰-۳۰	۲۲-۷	۷ تا ۱۱ سال	
۵۰-۳۰	۲۱-۷	۱۱ تا ۱۵ سال	زنان
۴۰-۲۵	۱۹-۶	۱۵ تا ۱۹ سال	
۳۰-۲۰	۱۹-۵	>۱۹	
۵۰-۳۰	۲۲-۷	۱۱ تا ۱۵ سال	مردان
۴۰-۲۵	۲۱-۷	۱۵ تا ۱۹ سال	
۳۰-۲۰	۱۹-۵	>۱۹	

- موثر بودن مصرف LCAA^{۱۷} مشخص نشده و معمولاً در فورمولها وجود دارد و نیاز به تجویز آن نمی باشد.
- مصرف فورمولا به همراه شیر مادر همانند PKU توصیه میشود و مصرف شیر مادر بهتر است پس از مصرف فورمولا باشد.
- مصرف فورمولا ظرف ۴-۲ روز موجب کاهش HCY می گردد.
- شرایط تغذیه ای- وضعیت بدن و ریتم سیرکادین تاثیر اندکی بر اندازه گیری می گذارند.

(ر) پیش آگهی:

تشخیص و درمان زودرس طول عمر بیماران را بیشتر می کند. بیماران پاسخ دهنده به پیریدوکسین پیش آگهی بهتری دارند.

(ز) فارماکوتراپی:

^{۱۷} Large neutral amino acid

- پودر بتائین در کودکان شروع درمان با ۱۰۰ میلی گرم بازاء هر کیلو گرم وزن بدن در روز منقسم در دو دوز است و سپس بر اساس میزان پاسخدهی بیمار میتوان هر هفته ۵۰ میلی گرم بازاء هر کیلو وزن بدن مقدار را افزایش داد. مقادیر بیشتر از ۱۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم بازاء هر کیلو وزن بدن در روز نفع درمانی بیشتر بدست نمی دهد. در بالغین دوز توصیه شده ۳ گرم و دو بار در روز است که حداکثر دوز مجاز نیز محسوب می شود.

- قرص فولیک اسید ۱ تا ۵ میلی گرم روزانه
- ویتامین B12: ۱-۳ میلی گرم در ماه بصورت خوراکی یا ۱ میلیگرم در ماه بصورت تزریقی در صورت کمبود
- تجویز مکمل سیستمین برای فرمهای شدید توصیه می شود اما دوز آن مشخص نیست (برخی منابع ۲۰۰mg/kg/d را ذکر کرده اند)
- ویتامین B6 با دوز ۱۰۰ تا ۵۰۰ میلی گرم روزانه
- ویتامین سی با دوز ۱ گرم روزانه
- مصرف اسپرین و یا دی پیریدامول بصورت روتین توصیه نمیشود و بر اساس شرایط هر فرد بایستی برای تجویز آن تصمیم گیری کرد.

(ج) تداخل دارویی (در صورت وجود):

- برای بتائین تداخل اثر خاصی گزارش نشده است. ولی شایان ذکر است که مصرف بتائین نیازمند مانیتورینگ کامل می باشد چون می تواند باعث افزایش متیونین سرم گریده و منجر به عوارض عصبی ادم مغز و کاهش سطح هوشیاری در بیماران شود.
- برای پیریدوکسین تداخل اثر خاصی گزارش نشده است ولی طیف وسیعی از سایر داروها بویژه آزیترومایسین، کلاریترومایسین، اریترومایسین و لوودوپا می توانند سطح آن را کاهش دهند.
- برای فولیک اسید و ویتامین ب۱۲ نیز تداخل اثر خاصی گزارش نشده است ولی طیف وسیعی از سایر داروها می توانند سطح آنها را کاهش دهند.

نوع خدمت	نام خدمت	حداقل و حداکثر تعداد مورد نیاز سالانه
محاسبه شاخص توده بدنی	عمومی	اندازه گیری قد و وزن در هر ویزیت ۱۲-۴
ویزیت / مشاوره	تخصصی	فوق تخصص غدد/اطفال ۱۲-۴
		متخصص مغز و اعصاب- فوق تخصص مغزو اعصاب کودکان ۴
		متخصص چشم ۴-۱
		طب فیزیکی و توانبخشی ۲
		متخصص ارتوپدی ۴-۱
		متخصص قلب ۴-۱
		متخصص کلیه ۴-۱
		روانپزشک ۴-۱
		مشاوره تغذیه (بررسی وضعیت تغذیه، بویژه از نظر کفایت دریافت کالری و پروتئین) ۱۲-۴
		مشاوره روانشناسی - تکمیل فرم ASQ بر حسب سن و پس خوراند به پزشک و مرکز بهداشت، ارائه مشاوره روانشناسی به والدین و بیمار ۱۲-۴
		مشاوره مددکاری ۴-۱
		اکو کاردیوگرافی ۲-۱
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 ۴-۱	
	الکتروانسفالوگرام (EEG) ۱	
آزمایشات	روتین	آزمایش CBC
		آزمایش AST_SGOT
		آزمایش اندازه گیری ALT
		میزان کلسیم پلاسما
		میزان فسفر پلاسما
		میزان فریتین پلاسما
		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		
	سنجش LDH		
	آزمایش ژنتیک		
	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 هموسیستئین توتال در پلاسما		
1	Whole Exome Sequencing (بیش از ۲۰۰ ژن) تعیین وضعیت نهایی جنین برای سایر بیماریها		
100-150	کار درمانی/فیزیوتراپی	روتین	خدمات توانبخشی
100-150	گفتار درمانی		
عدد در 1-12 روز	VITAMIN B6 tab-40 mg	تخصصی	دارو، مکمل مخصوص بیماران هموسیستئوری کلاسیک
۲-۱ عدد در روز	ASCORBIC ACID TABLET, EFFERVESCENT-500 mg		
۲-۱ عدد در روز	ASA-80mg		
1-5 tab/d	FOLIC ACID TABLET ORAL-1 mg		
(100-200	BETAINE or CYSTADANE POWDER, FOR SOLUTION		

mg/kg/day	ORAL -1g/180g		
۳-۱mg/ month	Cyanocobalamin INJECTION PARENTERAL		
1 -2tab/d	CALCIUM -D TABLET ORAL 500 MG		
1 tab/d	فولینیک اسید -۱۵ mg		

ط) اندیکاسیون های بستری (در صورت نیاز):

- در مواردی که بیمار را در فاز کاتابولیک ببرد (مانند عفونت، تب، اسهال، ...) و در حوادث ترومبوآمبولی نیاز به بستری دارد.

ی) پیگیری های لازم پس از درمان:

جدول شماره ۳: مانیتورینگ بیماران مبتلا به هموسیستینوری (در بیماران عارضه دار سقف آن حداکثر تعیین شده می باشد)

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 هموسیستین را به طور دوره ای و با نظر پزشک انجام دهند.
- ✓ از فرمولاهایی که مخصوص کودکان مبتلا به این بیماری هستند برای کودک استفاده کنند.
- ✓ 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 هموسیستین (HCY) در حد اپتیمال باشد تا خطر ترومبوآمبولی کمتر باشد. ($>50 \mu\text{mol/L}$) در موارد غیر اورژانس جراحی در مقادیر بالای این مقدار کتترا 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 جورابهای الاستیک و یا Leg compression توصیه شده است.
- ✓ در صورت بیحرکتی بعد جراحی بایستی هپارین (با وزن مولکولی پائین) برای بیمار شروع شود.
- ✓ حین جراحی استفاده از گاز NO برای بیهوشی ممنوع است چرا که بر متابولیسم کوبالامین اثر منفی داشته و موجب افزایش HCY و خطر ترومبوآمبولی میگردد.

✓ در زمان عفونت و تب معمولاً افزایش HCY رخ میدهد به همین جهت باید از دهیدراته شدن بیمار جلوگیری شود
 بخصوص در موارد گاستروانتریت

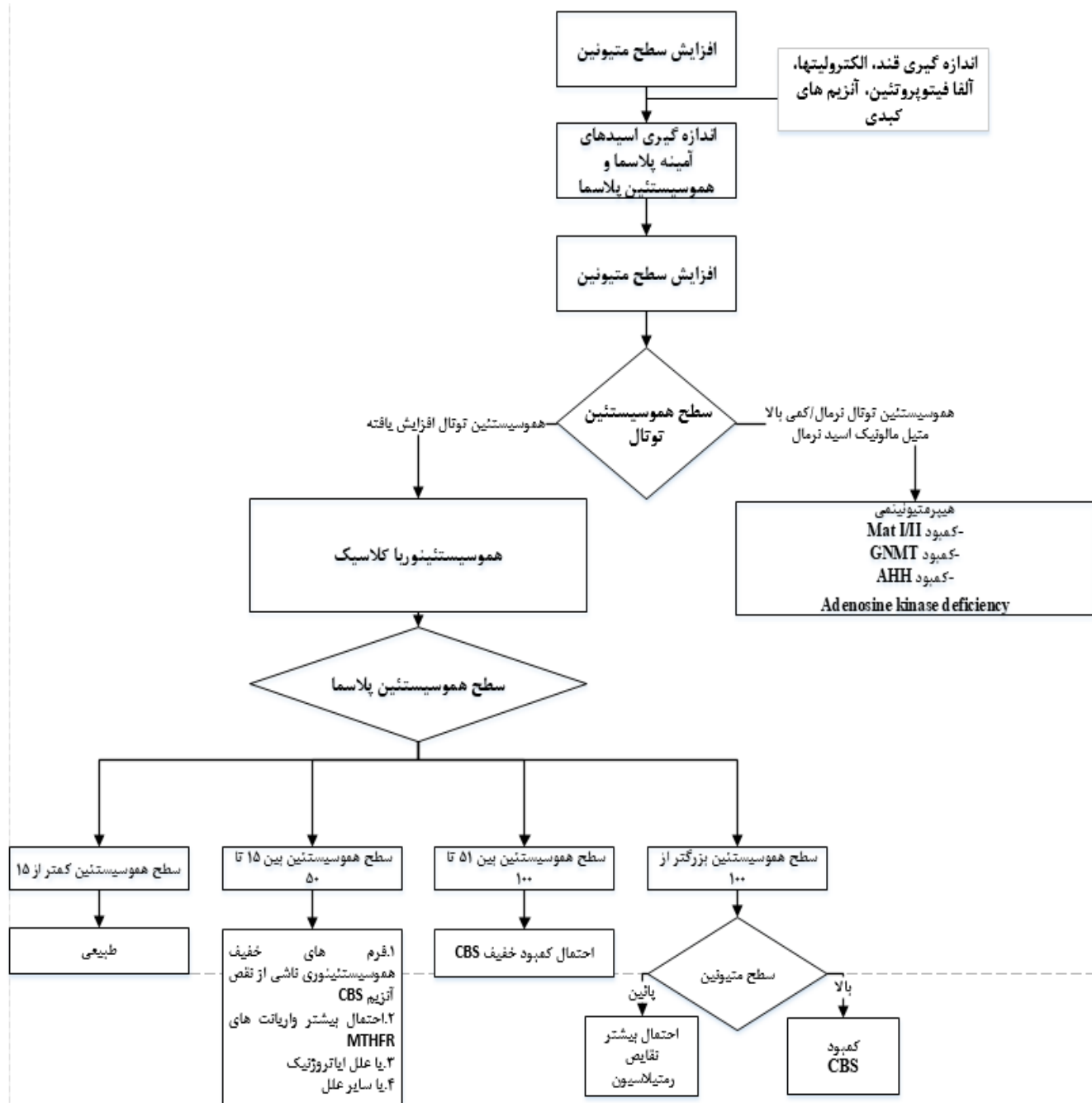
✓ در مسافرت تا حد امکان بایستی زمان بیحرکتی کوتاه باشد و حین مسافرت بیمار هیدراته باشد. در صورت
 ریسک بالا برای ترومبومبولی و یا سابقه قبلی ترومبومبولی بایستی هپارین با وزن مولکولی پائین مصرف شود.
 ✓ در بارداری از سه ماهه سوم و تا ۶ هفته پس از زایمان مصرف هپارین با وزن مولکولی پائین لازم است.
 ✓ جدول شماره ۴: مدیریت بیماران مبتلا به هموسیستینوریا در زمان بارداری

Table 1 Management of a pregnant patient with homocystinuria

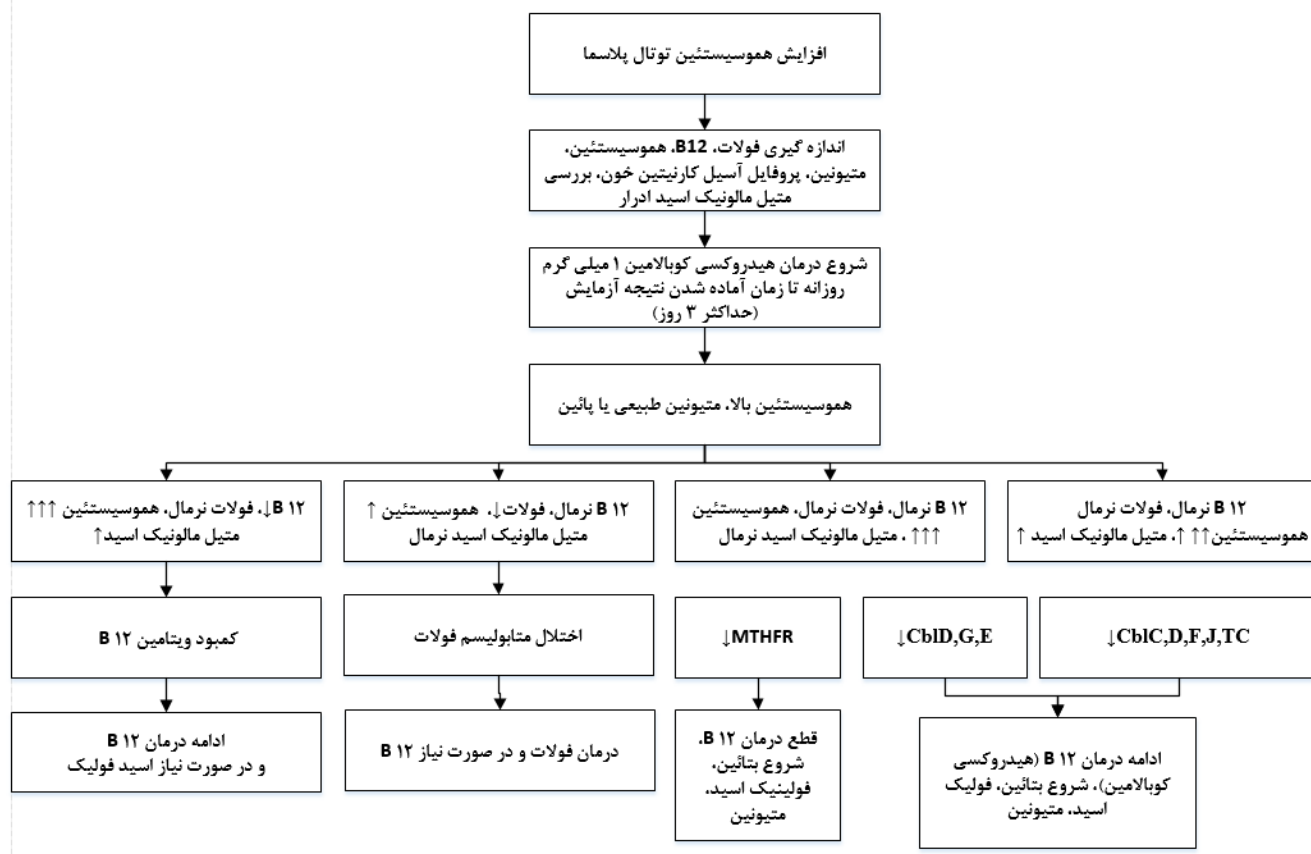
Stage of pregnancy	Investigations	Management
1st and 2nd trimester	<i>Weekly:</i>	<i>Daily:</i>
	Plasma free and total Homocysteine	Low-protein diet 10 g
		Methionine-free amino acid supplement 180 g (XMET Maxamum)
		Cysteine supplement 1.5–2 g
	<i>Monthly:</i>	Aspirin 75 mg
	Full blood count	Vitamin B ₁₂ 1 mg (intramuscular)
	Clotting studies	Betaine 10 g
	Electrolytes, liver function tests	Pyridoxine 100 mg
3rd trimester and postpartum period (6 weeks)	Plasma quantitative amino acids	
	Plasma zinc, selenium	PLUS
	Plasma B ₁₂ , folate, ferritin	Low-molecular-weight heparin (daily injections)
	Urine and plasma methylmalonate	Selenium and zinc supplements (low levels on monitoring)

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

برخورد با سطح متیونین بالا در غربالگری نوزادی



نحوه تشخیص و درمان هموسیستین بالا



(م) نکات مهم:

- تعیین رژیم غذایی جدید به صورت شفاف و قابل درک برای والدین بیمار و آموزش آداب صحیح تغذیه به مادر بیمار و رفع مشکلات رفتاری تغذیه ای توسط کارشناس تغذیه صورت گیرد.
- هر زمان که بیمار دچار عفونت یا بیماری خاصی شود یا نیاز به جراحی پیدا کند، سطح اسیدهای آمینه و هموسیستئین پلاسما مجدداً باید در همان زمان اندازه گیری شود و در صورت غیرطبیعی بودن، تصمیمات تغذیه ای لازم گرفته شود و حداقل به فاصله هر هفته یک بار تا رسیدن به حد طبیعی تکرار شود.

- ۱- کتاب غربالگری بیماری های متابولیک ارثی، شماره شابک: ۷-۰-۹۷۹۷۹-۶۲۲-۹۷۸
- ۲- کتاب دستورالعمل بالینی بیماری های متابولیک ارثی (نسخه Desk Reference) سال انتشار ۱۴۰۰
- ۳- درمان مبتنی بر تغذیه ی بیماری های متابولیک ارثی، چاپ اول، سال ۱۴۰۱
4. Michael S. Watson, Kelly Leight, JD, Carolyn Hoppe, Richard Smith, Dietrich Matern, Barbara Yawn, Bradford Therrell. ACMG ACT Sheets and Algorithms. 2001.
5. 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).
6. Kyriakie Sarafoglo, George F Hoffmann, Karl S Roth. Pediatric Endocrinology and Inborn Error of Metabolism. Second Edition. Mc Graw Hill 2017.
7. Jean-Marie Saudubray, Matthias R. Baumgartner, John Walter Eds. Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment. Sixth Edition. Springer 2022.
8. Nenad Blau, Marinus Duran, K. Michael Gibson, Carlo Dionisi-Vici. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases. Springer 2022.
9. Laurie E. Bernstein, Fran Rohr, Joanna R. Helm. Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases. Springer 2022.
10. Up-to-date 2020.
11. Metabolic Genetics Service, Division of Medical Genetics, University of Utah .Guidelines for diagnosis, evaluation, management .Updated 14 Aug 2019/ NL/AA/LB .
12. 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.
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/> National Health and Medical Research Council (NHMRC) JIMD 2017 40; 49-74