

پروتکل تشخیص و درمان بیماری

هموسیتینوری ناشی از نقص **MTMFR**

بهار ۱۴۰۳

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

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

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

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

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 علیجانیپور (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 محمدحسین حریرچیان (دبیر مورد رشته تخصصی بیماری های مغز و اعصاب)

دکتر علی ربانی (دبیر مورد رشته فوق تخصصی غدد درون ریز و متابولیسم کودکان)

دکتر محمودرضا اشرفی (رییس انجمن علمی نورومتابولیک ایران)

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

دکتر محمود محمدی (انجمن علمی اعصاب اطفال ایران)

دکتر فرح اشرف زاده (دبیر مورد رشته تخصصی کودکان)

دکتر سید علیرضا مرندی (دبیر مورد رشته فوق تخصصی طب نوزادی و پیرامون تولد)

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:

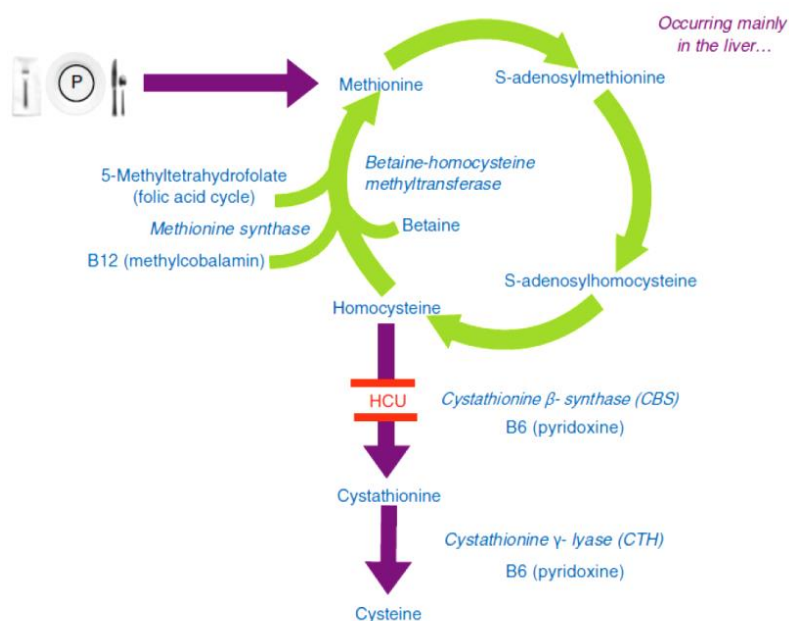
بیماری های متابولیک ارثی، بیماری هایی هستند که جهش ژنتیکی یک والد و یا هر دو والد به فرزند منتقل شده و منجر به فعالیت ناکافی در یک آنزیم، پروتئین ساختاری یا مولکول انتقال دهنده در مسیرهای متابولیتی کودک می شوند. کمبود مذکور می تواند در قالب طیف وسیعی از تظاهرات بالینی شامل علائم و نشانه های مزمن غیراختصاصی 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 جمعی 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 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 MTHR ۰٫۸ در ۱۰۰٫۰۰۰ تولد زنده می باشد). هموسیستینوری یک گروه نادر از اختلالات 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٪)، 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 ردوکتاز (MTHFR) تقسیم می شوند.

ب) تعریف بیماری:

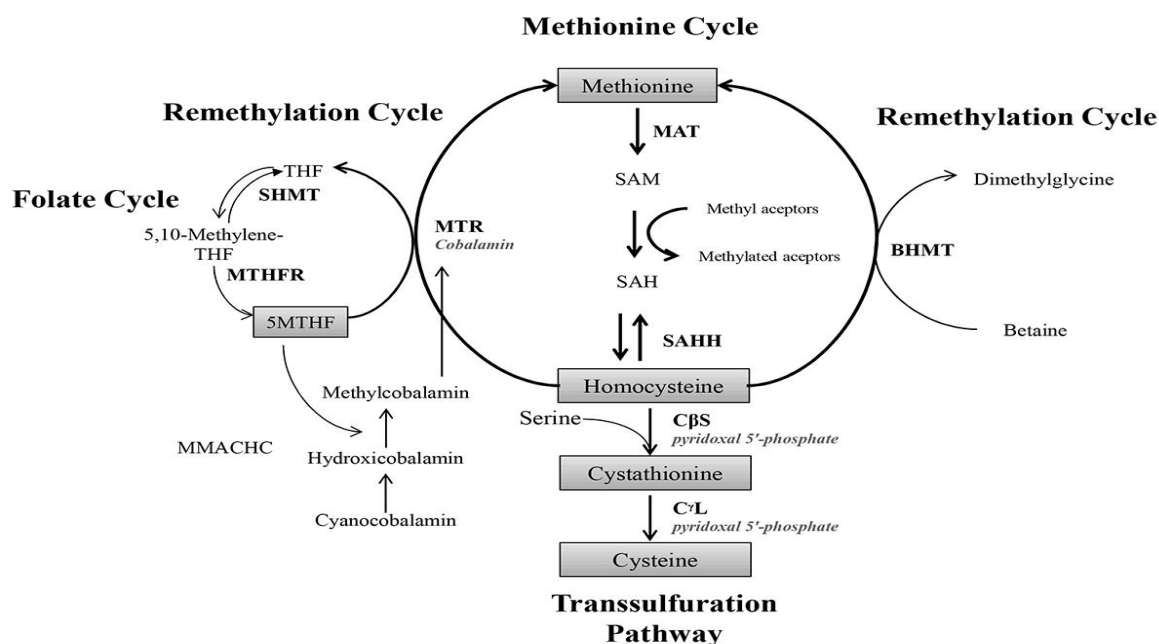
مسیرهای بیوشیمیایی درگیر در هموسیستینوری دو فرآیند مهم را انجام می دهند: ترانس سولفوراسیون و رمتیلاسیون. چرخه رمتیلاسیون امکان تبدیل هموسیستین به متیونین توسط دو مسیر را فراهم می کند. مسیر اول و اصلی توسط آنزیم متیونین سنتاز کاتالیز می شود و چرخه فولات را با متابولیسم هموسیستین مرتبط می کند. متیونین 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.

آنزیم ۵ و ۱۰ متیلن تتراهیدروفولات رودوکتاز (MTHFR)، ۵ و ۱۰ متیلن تتراهیدروفولات را به ۵-متیل تتراهیدروفولات متابولیزه می کند و بدین ترتیب یک گروه متیل را برای تبدیل هموسیستین به متیونین فراهم می کند. موتاسیون در ژن MTHFR منجر به نقص آنزیم می شود که توارث آن اتوزوم مغلوب است. ژن MTHFR کد کننده آنزیم متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز می باشد.

تصویر ۱: انتقال سولفوریلایسیون و رمتیلاسیون در مسیر بیوشیمیایی هموسیستینوری



تصویر ۲: متابولیسم هموسیستین



توضیحات تصویر ۲: هموسیستئین یک اسید آمینه حاوی گوگرد است که در سنتز پروتئین استفاده نمی شود و در سطوح افزایش یافته سمی در نظر گرفته می شود. در این فرآیند، Met توسط ATP به S-adenosylmethionine (SAM)، که دهنده گروه متیل است، اضافی می شود و در نتیجه S-adenosylhomocysteine (SAH) تشکیل می شود. SAH از طریق S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase (SAHH) به Hcy و آدنوزین تبدیل می شود. افزایش Hcy منجر به تجمع SAH شود که مهارکننده قوی بسیاری از واکنش های متیل ترانسفراز است. در حالی که متیلاسیون برای عملکرد سلولی در همه اندام ها ضروری است، در متیلاسیون مجدد، هموسیستئین یک گروه متیل از ۵-متیل تتراهیدروفولات (5MTHF) دریافت می کند که از ۵،۱۰-متیلن تتراهیدروفولات توسط MTHFR تشکیل می شود.

ج) علایم و نشانه ها:

سن شروع علائم در هموسیستینوری ناشی از کمبود متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) در هر زمانی از شیرخوارگی تا بزرگسالی ممکن است متفاوت باشد. در سال های اول زندگی همراه با علائم شدید عصبی، آپنه مکرر، میکروسفالی، هیدروسفالی و تشنج، خواب آلودگی می باشد. در دوران کودکی، نوجوانی یا بزرگسالی با پسرفت ذهنی، آتاکسی و اختلالات روانپزشکی رایج از نوع اسکیزوفرنی تظاهر می یابد. در سنین پایین؛ تأخیر تکامل، میکروسفالی، تشنج و انسفالوپاتی پیشرونده و در سنین بالاتر؛ راه رفتن آتاکسیک، نوروپاتی محیطی، میکروژیрия، دمیالینزاسیون - گلیوز و اختلالات سایکولوژیک از شایعترین علایم هستند. در سنین بالاتر بیماران ممکن است تنها با علائم اختلالات رفتاری و سایکولوژیک مراجعه کنند.

مهمترین یافته در این بیماری وجود حوادث عروق مغزا (Stroke) می باشد که این بیماری میتواند بعنوان اولین علامت با استروک تظاهر نماید لذا بیمار ممکن است با همی پلژی حاد و یا با تشنج فوکال بعنوان اولین علامت مراجعه کند و معمولاً این عارضه بدنبال یک استرس محیطی بعنوان مثال تب و عفونتهای تنفسی - واکسیناسیون - ختنه - جراحی های کوچک مانند هرنی و غیره دیده می شود. دژنراسیون نخاع نیز ممکن است در افراد مبتلا رخ دهد. آنمی مگالوبلاستیک در این بیماران برخلاف سایر اختلالات رمتیلاسیون وجود ندارد.

د) علل بروز بیماری:

کمبود متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) شایع ترین علت ژنتیکی افزایش سطح هموسیستئین در پلاسما (هیپرهموسیستئینمی) است. این ژن در موقعیت کروموزومی 1p36.3 قرار دارد. کمبود MTHFR منجر به متابولیسم غیرطبیعی اسید فولیک درون سلولی می شود و از تبدیل ۵-۱۰ متیلن تتراهیدروفولات به ۵-متیل تتراهیدروفولات (دهنده متیل برای متیلاسیون مجدد هموسیستئین به متیونین) جلوگیری می کند. در نتیجه این اختلال منجر به کمبود متیل تتراهیدروفولات و در نتیجه هموسیستینوری و هیپومتیونینمی می شود.

ه) برخورد (تشخیص آزمایشگاهی) بیماران مبتلا به کمبود MTHFR ۲: (رجوع شود به فلوجارت های قسمت ل)

^۱ حوادث عروقی نسبت به هموسیستینوری کلاسیک کمتر و پروگنوز آن در صورت درمان زودرس با بتائین بهتر است.

از نظر بیوشیمیایی کمبود شدید MTHFR با هموسیستین بالا، هموسیستینوری، افزایش سیستاتینونین و کاهش یا نرمال بودن متیونین همراه است. افزایش هموسیستین (در محدوده 60-320 $\mu\text{mol/l}$) همراه کاهش متیونین سرم (در محدوده 18-0 $\mu\text{mol/L}$) دیده می شود. همچنین تاکید می گردد برخلاف سایر اختلالات رمتیلاسیون، سطح متیل مالونیک اسید ادرار در این بیماران افزایش پیدا نمی کند و آنمی مگالوبلاستیک یا ماکروسیتیک^۳ وجود ندارد. کمبود فولات مغزی در این بیماری شایع است و یافته جالب دیگر در این بیماری کمبود کولین میباشد که پیشساز بتائین میباشد. عوامل دیگری که در تشخیص افتراقی منجر به افزایش سطح هموسیستین (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

نحوه مدیریت بیماران شناسایی شده از مسیر غربالگری نوزادان:

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 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.

^۳ بدلیل اینکه متیل تترا هیدرو فولات سنتز نمیشود و فولات Trap نشده و سنتز پورین و پیریمیدین دچار اشکال نمیگردد.

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 کمبود MTHFR	
۱۵ < (آقایان) ۱۰ < (خانم)	< ۱۵	۱۰,۳-۴,۷	۸,۳-۳,۳	هموسیستئین توتال (μmol/L)	آمینواسیدهای پلاسما
۳۴-۱۴	۲۳-۱۶	۳۰-۱۱	۳۱-۱۱	متیونین (μmol/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)	آمینواسیدها در ادرار

*مقادیر نرمال اعلام شده در جدول شماره ۱ مرتبط با سطح نرمال متابولیت ها در آزمایشات تائید تشخیص می باشد، در برنامه غربالگری نوزادان متابولیت هدف برای کمبود MTHFR، متیونین می باشد. در کمبود MTHFR 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 خصوصا در موارد borderline (بین ۱۱ تا ۹,۸)، نسبت های Met/Cit, Met/Phe, Met/Tyr, Met/Xle کمک کننده است.

(و) درمان:

• بتائین (۲۵۰-۱۰۰ mg/kg/day) در کودکان و (۲۰-۵gr/day) در بزرگسالان (به صورت منقسم در دو الی سه دوز در روز توصیه می شود. سطح موثر بتائین وقتی است که سطح سرمی آن به ۴۰۰ میکرومول برسد). در سنین پایین بهتر است بتائین با دوز 50mg/kg/day شروع شود و سپس دوز آن بتدریج افزایش داده شود. نیمه عمر بتائین ۱۴ ساعت است و از عوارض نادر آن، ادم مغز (به دلیل افزایش سطح متیونین) و بوی ماهی (فعالیت منواکسیژناز ۳ حاوی فلاوین کاهش می یابد) هستند^۶.

۴ هموسیستئین 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 انالیز 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).

۶ در صورت تشخیص بیماری قبل از تولد، درمان با بتائین در دوران بارداری و شیردهی با دوز ۲۰ تا ۱۵۰ میلی گرم بازاء هر کیلو گرم وزن بدن در روز توصیه می شود.

- فولیک اسید توام با فولینیک اسید (۳۰-۵۰ میلی گرم در روز) یا فقط فولینیک اسید استفاده شود. (در این بیماری تجویز اسیدفولیک به تنهایی ممنوع است. میتوان فولیک اسید با دوز ۱۰۰-۳ میلیگرم و فولینیک اسید ۳۰-۵ میلیگرم در روز تجویز کرد)
- ویتامین B6 یا پیریدوکسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم در روز شروع شده و در صورت لزوم تا دوز ۲۵۰ میلی گرم در روز قابل افزایش است. در نوزادان و کودکان کم سن و سال، دوزهای بالاتر از ۲۵۰ میلی گرم در روز توصیه نمی شود. در اوایل درمان معمولاً هموسیستئین سرم یک روز در میان چک شده و بر اساس آن دوز دارو تنظیم می شود.
- ویتامین B12: متیلاسیون بیش از حد منجر به تخلیه B12 بدن و کاهش سطح آن می شود، بنابراین بهتر است B12 با دوز ۰,۵ تا ۱ میلی گرم خوراکی روزانه یا به صورت تزریقی (فرم سیانوکوبالامین) ۷ تجویز شود. (ارجحیتی بین تجویز به صورت تزریقی یا خوراکی وجود ندارد).
- مکمل متیونین: در برخی بیماران در صورتی که با تجویز بتائین، سطح متیونین به محدوده نرمال نرسد، می توان مکمل متیونین با دوز ۴۰-۵۰ mg/kg/d تجویز کرد. (حداقل دوز ۱۰۰ و حداکثر دوز ۱۵۰۰ میلی گرم روزانه می باشد^۸).
- مکمل کارنیتین: از آنجایی که سنتز کارنیتین به وجود متیونین وابسته است، در بیماران با کمبود متیونین، نیاز به تجویز کارنیتین میباشد با دوز ۵۰-۲۰۰ mg/kg/d (حداکثر ۱۵۰۰ میلی گرم روزانه)
- در برخی منابع پیشنهاد شده است که از ریوفلاوین ۲۰-۹ میلی گرم روزانه در درمان بیماران استفاده شود.

رژیم درمانی:

در این بیماران محدودیت مصرف پروتئین و مصرف فرمولای خاص به دلیل کاهش سطح متیونین توصیه نمی شود. مقدار متیونینی که یک بیمار میتواند دریافت کند (در حالیکه سطوح هدف بیوشیمیایی حفظ میشوند) بستگی به فاکتورهای متعددی از جمله میزان فعالیت باقی مانده آنزیم، استفاده از بتائین و نیز سن و میزان سرعت رشد او دارد. در بیماران با کمبود شدید آنزیم که نیاز به دریافت مقادیر کم متیونین بمنظور حفظ سطوح هدف دارند کنترل دقیق سطح متیونین و روند رشد الزامی است.

(ر) پیش آگهی:

بهترین نتایج درمانی در نوزادانی است که از زمان پره ناتال تشخیص و سریعاً بعد از تولد درمان برایشان شروع شده است. بدون درمان، انواع شدید بیماری ممکن است به کما و مرگ به علت نارسایی تنفسی مرکزی بیانجامد. از آنجایی که کمبود MTHFR بیماری قابل درمانی میباشد، تشخیص زودهنگام و درمان بموقع به خصوص با بتائین بسیار ضروری است.

(ز) فارماکوتراپی:

۷ در صورت تجویز ویتامین B12 به صورت تزریقی برای بیمار، توصیه می شود با فواصل هفتگی یا ماهانه تزریق صورت گیرد.
۸ در صورتی که سطح متیونین با دوز ۱۵۰۰ میلی گرم اصلاح نشود، می توان میزان مکمل متیونین را تا ۳۰۰۰ میلی گرم در روز افزایش داد.

هدف از درمان کاهش سطح هموسیستئین پلاسما و نرمال کردن متیونین و فولات بخصوص در CSF^۹ میباشد. درمان شامل موارد زیر میباشد:

- بتاین (۲۵۰-۱۰۰ mg/kg/day) در کودکان و (۲۰-۵ gr/day) در بزرگسالان
- فولیک اسید توام با فولینیک اسید (۳۰-۵ میلی گرم در روز) یا فقط فولینیک اسید
- ویتامین B6 یا پیریدوکسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم در روز شروع شده و در صورت لزوم تا دوز ۲۵۰ میلی گرم در روز قابل افزایش است.
- B12 با دوز ۰,۵ تا ۱ میلی گرم خوراکی روزانه یا به صورت تزریقی (فرم سیانوکوبالامین)
- مکمل متیونین با دوز ۵۰-۴۰ mg/kg/d
- مکمل کارنیتین با دوز ۲۰۰-۵۰ mg/kg/d

ح) تداخل دارویی (در صورت وجود):

استفاده از داروهای بیهوشی نیتروس اکساید ۱۰ (مهارکننده آنزیم متیونین سنتاز) در این بیماران منجر به زوال نورولوژیک و حتی مرگ می شود.

ط) اندیکاسیون های بستری (در صورت نیاز):

این بیماران معمولاً نیاز به بستری ندارند ولی در صورت بروز عوارض سربروواسکولار بستری توصیه می شود. باید خاطر نشان ساخت که در بررسی هر بیماری که با حوادث عروقی حاد مغز بستری شده است یکی از مواردی که مورد بررسی قرار می گیرد بررسی MTHFR می باشد که البته تنها موارد هموزیگوت مهم میباشد و موارد هتروزیگوت ارزشی ندارند. البته باید گفت موارد Compound Heterozygote به شرطی که یک واریانت غیر طبیعی از پدر و یک واریانت غیرطبیعی از مادر به ارث رسیده باشد یعنی ترانس باشد ارزشمند است لذا موارد سپس ارزشی ندارند.

ی) پیگیری های لازم پس از درمان:

نوع خدمت	نام خدمت	حداقل و حداکثر تعداد مورد نیاز سالانه
محاسبه شاخص توده بدنی	اندازه گیری قد و وزن در هر ویزیت	۱۲-۴
ویزیت/ مشاوره	فوق تخصص غدد/اطفال	۱۲-۴
	متخصص مغز و اعصاب - فوق تخصص مغز و اعصاب اطفال	۴
	متخصص قلب	۴-۱
	روانپزشک	۴-۱
	مشاوره تغذیه (بررسی وضعیت تغذیه، بویژه از نظر کفایت دریافت)	۱۲-۴

^۹ presence of increased amounts of methionine in the cerebrospinal fluid (CSF)

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

	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		
۴-۱	مشاوره مددکاری		
۲-۱	اکو کاردیوگرافی	تخصصی	پزشک
۱	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)		پرتو پزشکی
۴-۱	MRI مغز -MRA مغز		
۱	الکتروانسفالوگرام (EEG)		
۲-۴	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 آزمایش کامل ادرار با استفاده از نوار ادراری با قرص های دارویی برای تعیین بیلیروبین، قند، هموگلوبین، کتون ها، لوکوسیت ها، نیتريت، PH ، وزن مخصوص، اوروبیلینوژن و غیره به صورت ماکروسکوپی با یا بدون	روتین	آزمایشات

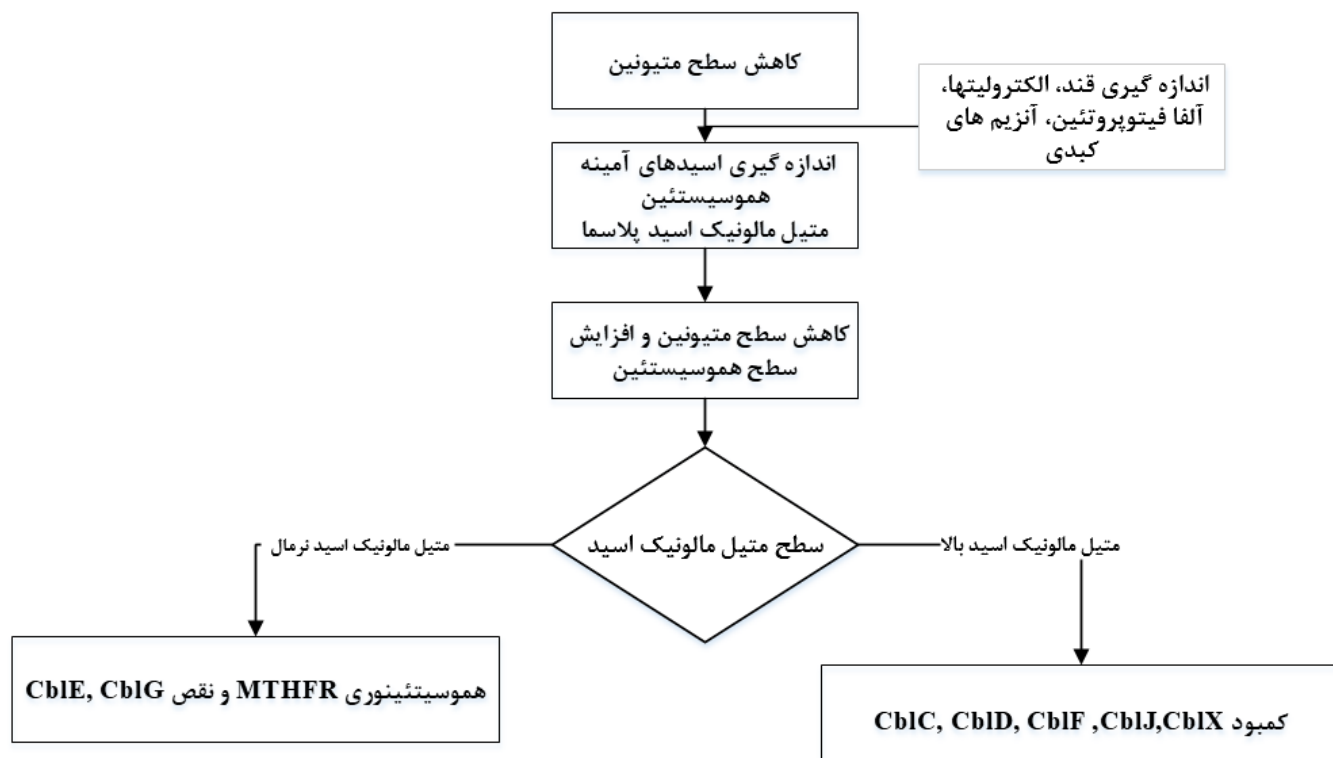
	استفاده از دستگاه خودکار شامل گزارش ویژگی های ماکروسکوپی و تجسس میکروسکوپی		
	اندازه گیری کمی فولیک اسید سرم / پلاسما		
	اندازه گیری کمی HDL کلسترول در سرم		
	اندازه گیری کمی LDL کلسترول در سرم		
	اندازه گیری کمی ویتامین B12		
۱-۴	بررسی فاکتورهای خطر بیماریهای قلبی-عروقی: پروفایل لیپیدها	تخصصی	
۴-۱۲	اندازه گیری کمی آمینو اسیدها به روش HPLC		
۴-۱۲	اندازه گیری کمی هموسیستئین توتال در پلاسما		
۱	Whole Exome Sequencing (بیش از ۲۰۰ ژن)		
	تعیین وضعیت نهایی جنین برای سایر بیماریها		
100-150	کار درمانی یا فیزیوتراپی	روتین	خدمات توانبخشی
100-150	گفتار درمانی		
عدد در روز 1-12	VITAMIN B6 tab-40 mg	تخصصی	دارو، مکمل مخصوص بیماران هموسیستئوری ناشی از نقص MTHFR
(100-250mg/kg/day) (حداکثر ۲۰ گرم در روز)	BETAINE or CYSTADANE POWDER, FOR SOLUTION ORAL -1g/180g		
0.5-1mg/day	Cyanocobalamin INJECTION PARENTERAL		
1mg/day	B12-tablet-1mg		
1 -2tab/d	CALCIUM -D TABLET ORAL 500 MG		
1-2 tab/d	فولینیک اسید -۱۵ mg		
۵-۸۰ میلی گرم در روز	فولیک اسید (۱ یا ۵ میلی گرمی)		
1 tab/d	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	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 اپتیمال 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 جورابهای 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 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 از یک ضد انعقاد مناسب (آسپرین یا هپارین با وزن مولکولی پائین) لازم است، استفاده 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 شایک: 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. Springer 2022.
- 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