

گزارش یک مورد نادر از یک نوزاد مبتلا به سیترولینمی تیپ ۱، با QT طولانی در الکتروکاردیوگرافی

دکتر ناهید جعفری^۱، دکتر زیبا مولایی^۲، دکتر مهدی حسینی^۳

نویسنده‌ی مسئول: گروه اطفال، بیمارستان آیت الله موسوی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان zmolaei@zums.ac.ir

دریافت: ۹۵/۵/۳۱ پذیرش: ۹۵/۱۰/۲۶

چکیده

سیترولینمی تیپ ۱ یک اختلال ارثی متابولیکی است که بیمار به علت اختلال سیکل اوره دچار افزایش آمونیاک سرم می‌شود. در صورت عدم تشخیص و درمان دچار لتارژی، ادم مغزی، تشنج، کما و در نهایت مرگ خواهد شد. تغییرات غیرطبیعی الکتروکاردیوگرام در بیمار مبتلا به سیترولینمی تیپ ۱ تاکنون گزارش نشده است ولیکن *Long QT* می‌تواند به علل مادرزادی و یا اکتسابی مانند مصرف برخی داروهای ضد آریتمی و اختلالات الکترولیتی ایجاد شود. بیمار مورد معرفی، نوزاد مبتلا به سیترولینمی تیپ ۱ و هیپرآمونمی بود که در نوار قلب وی *Long QT* مشاهده شد.

واژگان کلیدی: نوزاد، سیترولینمی تیپ ۱، *Long QT*، هایپرآمونمی

مقدمه

سیترولینمی تایپ ۱ یک اختلال ارثی متابولیکی است که به علت نقص در آنزیم آرژینینوسوکسینات سنتتاز ایجاد می‌شود. آنزیم مذکور یکی از آنزیم‌های موجود در سیکل اوره می‌باشد، لذا کمبود آن باعث اختلال در سنتز اوره و افزایش آمونیاک خواهد شد. تظاهر عمده‌ی این بیماری به علت تجمع آمونیاک است که برای سیستم عصبی سمی بوده و علائم نورولوژیک از جمله تغییرات وضعیت هوشیاری، ادم مغزی، تشنج و کما ایجاد می‌کند و در صورت عدم درمان نهایتاً موجب مرگ خواهد شد (۱و۲). سیترولینمی تایپ ۱

نسبتاً نادر است و شیوع آن در جمعیت‌های اروپایی یک مورد در ۱۵۲۵۰۰ نفر گزارش شده است ولی میزان آن در جمعیت‌هایی که ازدواج فامیلی شایع است، ممکن است بالاتر باشد (۳). تغییرات غیر طبیعی الکتروکاردیوگرام (ECG) در بیمار مبتلا به سیترولینمی تایپ ۱ تاکنون گزارش نشده است و در مقالات در مورد تاثیرات آمونیاک بالا بر روی سیستم کاردیو واسکولار کمتر بحث شده است. بیمار مورد معرفی در این گزارش یک نوزاد دختر مبتلا به سیترولینمی تایپ ۱ است که با QT طولانی در ECG تظاهر داشته است.

۱- فوق تخصص نوزادان، استادیار گروه اطفال، بیمارستان آیت الله موسوی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

۲- فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان، استادیار گروه اطفال، بیمارستان آیت الله موسوی، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

۳- فوق تخصص قلب کودکان، استادیار گروه اطفال، بیمارستان آیت الله موسوی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

نوزاد انجام شد که اکوی قلب نرمال بود. در الکتروکاردیوگرام long QT ($QTc = 510$ تا 590 میلی ثانیه) مشاهده شد (شکل ۱).

با توجه به تداوم کاهش سطح هوشیاری و آلکالوز تنفسی، برای نوزاد سطح آمونیاک خون اندازه گیری شد که بالاتر از حد نرمال بود، آمونیاک $= 580$ میکرومول بر لیتر (نرمال $100-50$ میکرومول بر لیتر) جهت یافتن علت هیپرآمونمی، آزمایشات تکمیلی متابولیک صورت گرفت که در کروماتوگرافی اسیدهای آمینه خون، سیتروکسین بسیار بالاتر از حد نرمال گزارش شد (سیتروکسین $= 4000$ میکرومول بر لیتر با سطح نرمال $= 35-3$ میکرومول بر لیتر)

سایر بررسی های متابولیک بیمار نرمال بود. بیمار با تشخیص اختلال سیکل اوره از نوع سیترولینمی نوع ۱ تحت درمان با بنزوات سدیم، فنیل بوتیرات، L کارنیتین و آرژنین قرار گرفت که به تدریج آمونیاک به 160 رسید و برادیکاردی نوزاد بهبود یافت و در الکتروکاردیوگرام انجام شده نیز long QT برطرف شد.

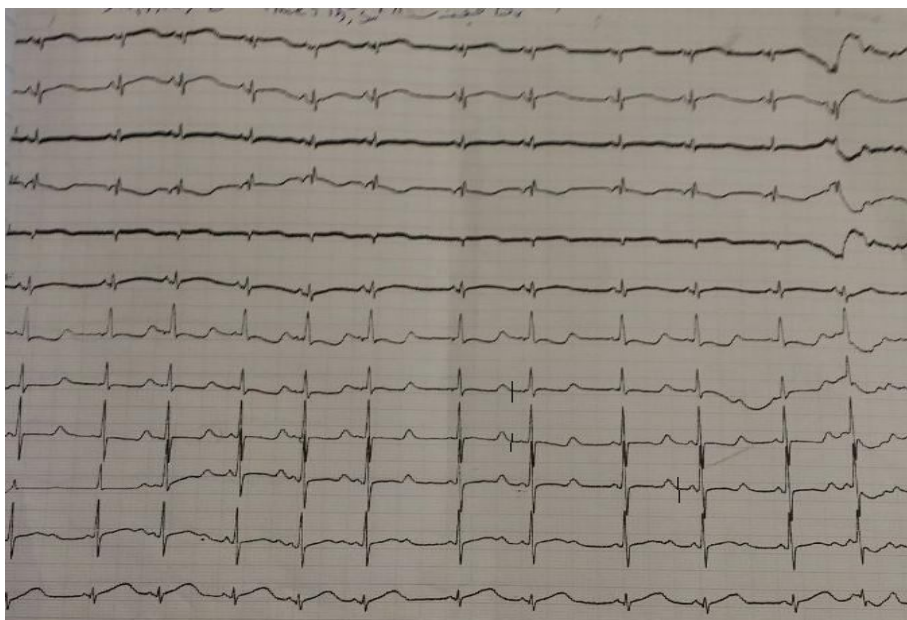
گزارش مورد: بیمار مورد معرفی، نوزاد دختر با وزن تولد 3000 گرم حاصل زایمان واژینال طبیعی می باشد که از بدو تولد تغذیه با شیر مادر آغاز شده بود بیمار به تدریج دچار تغذیه ضعیف، بیحالی و خواب آلودگی شد که با همین شکایت در روز پنجم تولد به بیمارستان آیت الله موسوی زنجان ارجاع و بستری شد.

نوزاد فرزند اول خانواده، ترم و از والدین غیر منسوب بود و مادر سابقه 5 سال نازایی و نیز سابقه هیپوتیروئیدی داشت که لووتیروکسین مصرف می کرد. در بدو ورود به بیمارستان، ضربان قلب بین 55 تا 90 ضربه در دقیقه متغیر بود. نوزاد هوشیاری کامل و گریه فعال نداشت. اولین آزمایشات انجام شده به قرار زیر بود:

$PO_2 = 102$ میلی متر جیوه، $P_{CO_2} = 29/7$ میلی متر جیوه
 $PH = 7/51$ ، $HCO_3 = 24$ میلی مول بر لیتر

الکتrolیت ها از جمله سدیم، پتاسیم، کلسیم، منیزیم و شمارش کامل سلول های خونی نرمال بودند.

به علت برادیکاردی، الکتروکاردیوگرام و اکوی قلب برای



شکل ۱: $QTc = 510-590$ میلی ثانیه، $HR = 100-180$

بحث

سیترولینمی تایپ ۱ یا سیترولینمی کلاسیک یک بیماری متابولیک اتوزوم مغلوب است که به علت نقص در ژن ASS1 بر روی کروموزم 9q34.1 ایجاد می‌شود. این بیماری ناشی از کمبود آنزیم آرژینینوسوکسینات سنتتاز، یکی از ۵ آنزیم دخیل در سیکل اوره می‌باشد (۴). آمونیاک در بدن توسط متابولیسم اسیدهای آمینه و بعضی از باکتری‌های روده‌ای تولید می‌شود. از آنجایی که آمونیاک برای بدن به خصوص CNS سمی است لذا طی واکنش‌های آنزیمی به نام سیکل اوره در کبد به اوره تبدیل می‌شود که غیر سمی است و از طریق ادرار از بدن دفع می‌شود. در نتیجه فعالیت سیکل اوره غلظت سرمی آمونیاک در بدن در حد بسیار کم نگه داشته می‌شود که این میزان در نوزادان پره ترم ۵۰-۱۵۰ میکرومول بر لیتر، در نوزادان ترم ۵۷-۵۰ میکرومول بر لیتر و در کودکان بزرگتر، کمتر از ۵۰ میکرومول بر لیتر است (۵). نوزادان مبتلا به سیترولینمی تایپ ۱ در زمان تولد نرمال هستند ولی به دنبال تغذیه به تدریج علامت‌دار می‌شوند که به صورت عدم تمایل به تغذیه، استفراغ، تاکی پنه، لتارژی و تشنج تظاهر پیدا می‌کنند، نهایتاً به تدریج به سمت کمای عمیق و مرگ پیشرفت می‌کنند (۱). تشخیص سیترولینمی تایپ ۱ در صورت وجود هاپیرآمونمی همراه با افزایش غلظت سیترولین پلاسمایی مطرح می‌شود که توسط ارزیابی آنزیمی قابل اثبات است (۶). هدف درمان در این بیماری پایین آوردن سریع غلظت آمونیاک است که سدیم بنزوات، سدیم فنیل بوتیرات و آرژنین روش‌های کاربردی حذف نیتروژن از بدن هستند ولی همودیالیز یا هموفیلتریشن در مواردی که غلظت آمونیاک بسیار بالا است و یا در صورت عدم موفقیت روش‌های دارویی ذکر شده، باید مدنظر باشد (۷ و ۸).

پیش آگهی بیماران مبتلا به سیترولینمی تایپ ۱ علامت‌دار ضعیف است و در درصد بالایی از بیماران آسیب‌های

نورولوژیک و شناختی باقی خواهد ماند (۹ و ۱۰). QT اصلاح شده به‌طور نرمال کمتر از ۰/۴۵ ثانیه در نظر گرفته می‌شود. QT interval طولانی ممکن است به دلایل اکتسابی مانند مصرف بعضی داروها از جمله داروهای ضد آریتمی، ضد قارچ، ضد پروتوزوا، پایین آورنده‌ی قند و چربی، ایسوم‌ها و اختلالات الکترولیتی باشد یا به‌صورت مادرزادی ایجاد شود. در بیمار مورد معرفی تمام الکترولیت‌ها نرمال بود واز مادر در مورد سابقه مصرف داروهای ایجاد کننده‌ی long QT سوال شد که منفی بود و سایر علت‌های اکتسابی نیز رد شد. با توجه به تصحیح long QT به دنبال درمان هاپیر آمونیا، آمونیاک بالا به‌عنوان علت احتمالی ایجاد long QT در این بیمار مطرح شد.

در بررسی مقالات از نظر رابطه بیماری‌های متابولیک و LQTS می‌توان به مطالعه بیاز و همکارانش راجع به کمبود کارنتین اولیه سیستمیک در بیماران و احتمال بروز اختلالات نوار قلب از جمله long QT syndrome اشاره کرد (۱۱). در مطالعه‌ی دیگر کاکاوند و همکارانش در سال ۲۰۰۶ ارتباط بین پروپیونیک اسیدمیا و long QT syndrome را نشان دادند (۱۲). اثرات سمی آمونیاک بر روی سیستم عصبی اثبات شده است ولی اثرات آن بر روی سیستم قلبی کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعات محدودی به تاثیرات هاپیرآمونمی بر روی قلب به صورت تغییرات غیر طبیعی ECG و آریتمی اشاره شده است و تنها در نمونه‌های حیوانی اثرات کاردیوتوکسیک آمونیاک اثبات شده است (۱۳). با توجه به بیمار معرفی شده، احتمال ایجاد long QT به دنبال اثرات توکسیک آمونیاک وجود دارد که جهت اثبات آن نیاز به مطالعات وسیع‌تری در این زمینه می‌باشد.

نتیجه گیری

توصیه می‌شود در بیمار مبتلا به هاپیرآمونمی انجام الکتروکاردیوگرام و بررسی وضعیت قلبی مد نظر قرار گیرد.

References

- 1- Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 865-69.
- 2- Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, Symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-years, multicentrs study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Peadiatr*. 2008; 97: 420-5.
- 3- Sander J, Janzen N, Sander S, et al. Neonatal screening for citrullinemia. *Eur J Peadiotr*. 2003; 162: 417-20.
- 4- Kar Thikeyan G, Jagadeesh S, Seshadir S, Haberte J. Citrolinemia typ 1: genetic diagnosis and prenatal diagnosis in subsequent pregnancy. *Indian Pediatr*. 2013; 50: 965-6.
- 5- Braissant O, Mclin VA, Cudalbu C. Ammonia toxicity to the brain. *J Inherit Dis*. 2013; 36: 595-612.
- 6- Haberle J, Pauli S, Schmidt E, Scholze –Eilfing B, Berning C, Koch HG. Mild citrollinemia in cacasians is an allelic variant of arginino succinate synthetase deficiency (citrullinemia typ1). *Mol Genet Metab*. 2003; 80: 302-6.
- 7- Leonard JV, Morris AA. Urea cycle disorders. *Semin Neonaol*. 2002; 7: 27-35.
- 8- Haberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Diseases*. 2012; 7: 32.
- 9- Bachmen C. Long term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. *Eur J Pediatr*. 2003; 162: 29-33.
- 10- Summer M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2001; 138: s30-9.
- 11- Biase ID, Champaigne NL, Schroer R, Pollard LM, Longo N, Wood T. Primary carnitine deficiency presents atypically with long QT syndrome: a case report. *JIMD Rep*. 2012; 2: 87-90.
- 12- Kakavand B, Schroeder V, Di Sessa TG. Coincidence of long QT syndrome and propionic acidemia. *Pediatr Cardiol*. 2006; 27: 160-1.
- 13- Bubien JK, Meade TL. Electrophysiological abnormalities produced by ammonium in isolated perfused brooktrout, *salvelinus fontinalis*, heart. *J Fish Boil*. 1986; 28: 47-53.

A Rare Case of Type 1 Citrullinemia with a Long QT Interval

Jafari N¹, Molaei Z², Hoseini M¹

¹Dept. of Pediatrics, Ayatollah Moussavi Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

²Dept. of Pediatrics, Ayatollah Moussavi Hospital Metabolic Disease Research Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Corresponding Author: Molaei Z, Dept. of Pediatrics, Ayatollah Moussavi Hospital Metabolic Disease Research Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

E-mail: ZMolaei@zums.ac.ir

Received: 21 Aug 2016 **Accepted:** 15 Jan 2017

Citrullinemia is an autosomal recessive urea cycle disorder that results in hyperammonemia. It manifests with lethargy, brain edema, seizures, coma and possibly death. Electrocardiographic (ECG) abnormalities in patients with type 1 citrullinemia have not been reported so far. A long QT interval may be congenital or may be acquired such as in the use of antiarrhythmic drugs or during electrolyte imbalances. The neonate reported in this article had a long QT interval and hyperammonemia.

Keywords: Neonate, Type 1 Citrullinemia, Long QT interval, Hyperammonemia