

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۷ شماره ۴ زمستان ۱۳۸۴ صفحات ۱۲۸-۱۲۵

گزارش یک مورد بیماری احتباس شیلومیکرون در یک شیرخوار ۴ ماهه

دکتر ماندانا رفیعی: دانشیار گروه کودکان، بیمارستان کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نویسنده رابط

Email: M.Rafeey@yahoo.com

دکتر علیرضا جوادزاده: استادیار گروه چشم، بیمارستان نیکوکاری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر ریقا باقریان: رزیدنت کودکان، بیمارستان کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر فاطمه محبوب: استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دریافت: ۸۲/۱۲/۲۳، پذیرش: ۸۳/۵/۱۴

چکیده

بیماری اندرسن یا بیماری احتباس شیلومیکرونها یک اختلال نادر ژنتیکی است که بعلاوه سوء جذب چربی ایجاد شده و با مجموعه ای از علائم بصورت اسهال شدید، استئاتوره، اختلال رشد ونهایتاً عوارض چشمی و عصبی در کودک تظاهر می یابد. علائم گوارشی طی ماههای اول زندگی ظاهر شده و در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع عوارض چشمی و عصبی بعلاوه کمبود ویتامینهای A، E، D طی دهه دوم زندگی بارز خواهد شد. در این مقاله شیرخوار دختر ۴ ماهه ای معرفی می شود که سابقه شروع علائم گوارشی بصورت اسهال مزمن، مدفوع چرب و اختلال رشد را از حدود ۱/۵ ماهگی داشته و بعلاوه بروز تب همراه با سرفه در مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز بستری شده. ضمن بررسیهای پاراکلینیکی لازم با تشخیص پنومونی تحت درمان آنتی بیوتیکی قرار گرفت. در مدت بستری بررسیهای تشخیصی از نظر علت Failure To Thrive (FTT) در نوزد بیمار صورت گرفته و در نهایت پس از انجام بررسیهای سرولوژیکی و نیز بررسی علائم چشمی، اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی و متعاقب آن بیوپسی روده باریک تشخیص بیماری اندرسن یا احتباس شیلومیکرون برای بیمار مطرح شده و بیمار تحت درمانهای لازم قرار گرفت.

کلیدواژه ها: بیماری احتباس شیلومیکرون، سوء جذب

مقدمه

بیماری اندرسن یا احتباس شیلومیکرونها^۱ یک بیماری نادر با توارث اتوزومال مغلوب می باشد که اولین بار سال ۱۹۶۱ بوسیله Anderson و همکاران گزارش شده است (۲۰۱). تاکنون ۳۵ مورد از بیماری اندرسن یا احتباس شیلومیکرونها در ۲۶ فامیل در مقالات متعدد گزارش گردیده است (۳) در سال ۱۹۸۶ میلادی Bouma و همکاران ۷ بیمار از ۵ خانواده گزارش کردند و Pessah و همکاران در سال ۱۹۹۱ اندرسن را در ۲ خانواده دیگر بررسی نمودند. در سال ۱۹۹۱ گروه Dannoura جهت پی بردن به علت ایجاد کننده بیماری اندرسن تلاشهایی را در ۸ مورد در ۷ خانواده در آفریقای شمالی انجام دادند (۳). در بررسیهای انجام شده با میکروسکوپ الکترونی ذرات شبیه به لیپوپروتئین را در بخش اتصال یافته به غشاء اتروسیتهها نشان داده شد (۳-۶).

بر طبق مطالعات انجام شده سنتز آپولیپروتئین B و آپولیپروتئین AIV در توده مولکولی بصورت نرمال بوده و فعالیت در کشت سلولهای روده وجود دارد ولی انتقال انجام نمی شود و نهایتاً در سال ۲۰۰۲ نشان داده شد که موتاسیون در ژن SARA در افراد مبتلا به بیماری اندرسن وجود دارد (۶-۲). با اینحال تعداد دقیق موارد ابتلاء و میزان شیوع این بیماری بدرستی مشخص نشده و اطلاعی مبنی بر گزارش این بیماری نادر از کشور ایران در دست نیست. علت اصلی بیماری ناشناخته است، اما به نظر میرسد روندی که منجر به سنتز و ترشح شیلومیکرونها از اتروسیتهها می شود دچار نقص شده

باشد. این سندرم با مجموعه ای از علائم بصورت اسهال مزمن، استئاتوره و اختلال رشد مشخص می شود (۷ و ۳).

معرفی بیمار

بیمار شیرخوار دختر ۴ ساله حاصل ازدواج فامیلی بعثت بروز تب همراه با سرفه های مکرر و بی اشتها با شروع از حدود ۱ هفته قبل و عدم بهبودی علیرغم درمان سربائی در مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز بستری می شود. شیرخوار حاصل زایمان ترم بروش سزارین با وزن موقع تولد ۲۵۸۰ گرم اولین فرزند خانواده با والدین منسوب بوده، تغذیه شیرخوار با شیر مادر و شیر خشک صورت گرفته و شیرخوار تا ۱/۵ ماهگی وزن گیری متناسب داشته، لیکن پس از آن بتدریج اختلال رشد، و عدم وزن گیری توام با مدفوع حجیم، کم رنگ و چرب عارض بیمار شده است.

در معاینات بعمل آمده، شیرخوار ظاهر نحیف و کاشکتیک داشته، درجه حرارت زیر بغل ۳۸/۵ درجه سانتیگراد، تعداد تنفس ۵۵ بار در دقیقه، تعداد نبض ۱۶۰ بار در دقیقه، وزن بیمار ۲۹۰۰ گرم، دورسر ۳۶ سانتی متر، قد ۵۳ سانتی متر بوده، دیسترس تنفسی واضح داشته، درسمع ریه ها، رالهای پراکنده دمی قابل سمع بوده، شکم نسبتاً برآمده و بدون ارگانومگالی بوده و درمعاینه قلبی، صداهای اول و دوم قلبی افزایش یافته بدون سوفل واضح بوده، فونتال قدامی باز و غیر برجسته بوده در معاینه عصبی عضلانی پوست، اندامها و سایر قسمتهای بدن فاقد نکته بالینی غیرطبیعی بوده است.

در آزمایشات کامل ادرار، آنالیز ادراری طبیعی و کشت نمونه ادرار خون و مدفوع منفی گزارش می شود. دربررسی سیتوبیوشیمیایی مایع مغزی نخاعی آنالیز نمونه طبیعی و کشت مایع مغزی نخاعی منفی بوده است. بررسی های تکمیلی در بیمار نشانگر آنمی $Hb=9 \text{ gr/dl}$ ، آنزیمهای کبدی، الکترولیتها، لاکتات و آمونیاک نرمال بوده است.

در رادیوگرافی قفسه سینه بیمار کدورت منتشر انترستیشیل درقله هر دوره همراه با پرهوایی در ریه ها به نفع پنومونی گزارش می شود. بیمار تحت درمان با آنتی بیوتیکهای سفنازیدیم و آمیکاسین قرار می گیرد. ضمن تکمیل دوره درمان با داروهای فوق الذکر، وضعیت بالینی کنترل شده و در اثنای آن بررسیهای تکمیلی از نظر علت FTT در نزد بیمار صورت می گیرد.

لازم به ذکر است دربررسی سولوژیکی پروفیل چربی والدین هر دو مقادیر سرمی درحد طبیعی داشتند. در تست سودان بعمل آمده از بیمار دریک نوبت ۱۲۰ - ۱۰۰ قطره چربی و درنوبت دوم تکرار تست ۷۰ - ۶۰ قطره چربی گزارش شده، تست عرق در سه نوبت انجام شده و درهر سه بار نرمال بوده است. کلسترول بیمار در دو نوبت 33 mg/dl و 77 ، تری گلیسرید 176 mg/dl و 202 HDL و 32 mg/dl و 38 VLDL گزارش گردیده است. در بررسی الکتروفورز پروتئینهای سرم، آلبومین ۶۱ درصد، آلفا ۱، ۶۱ درصد، آلفا ۲، ۱۸ درصد، بتا ۱۲ درصد بوده، بررسی گازهای خون شریانی بدون یافته غیر طبیعی، کروماتوگرافی اسیدهای آمینه ادراری و سرم و نیز قندهای ادرار نرمال گزارش شده است.

بیمار از نظر ضایعات چشمی درچندنوبت بررسی گردید که نرمال بوده و مشکل خاصی نداشت و دربررسی لام خون محیطی آنیزوسیتوز هیپوکرومی بدون آکانتوسیتوزیس عنوان شده، در رادیوگرافی مچ دست، سن استخوانی مطابق با سن تقویمی بوده سونوگرافی شکمی از لحاظ بررسی ارگانهای داخل شکمی نرمال بوده، در ترانزیت روده باریک علائم خفیف آتروفی مخاطی درژنوم گزارش می شود. بیمار درمدت بستری تحت انجام آندوسکوپیی از دستگاه گوارش فوقانی و نیز بیوپسی از ناحیه مری، معده و دئودنوم قرار می گیرد. یافته های مشاهده ای درآندوسکوپیی، اریتم متوسط درمری اریتم همراه با احتقان عروقی درمعده همراه با نمای (frosting) $\text{White-Stippling-Like hour}$ دانه برفی دردئودنوم بوده است. نتایج هیستوپاتولوژیکی نمونه های بیوپسی بعمل آمده ازوفاژیت خفیف، گاستریت متوسط بدون وجود هلیکوباکتریلوری، و مخاط دئودنوم با تغییرات مطابق باآبتالیوپروتئینی گزارش شده است.

بیمار پس از تکمیل دوره آنتی بیوتیکی ضمن دریافت مکملهای ویتامین درطی بستری تحت درمان با روغن MCT قرار گرفته، با توصیه به مصرف شیرخشک پروژستیمیل (حاوی روغن MCT و پروتئین هیدرولیز شده) به همراه شیرمادر درصورت استفاده از شیرخشک و نیز توصیه به مصرف ویتامینهای محلول درچربی E, K, A و D و املاح کلسیم و روی مرخص شده است. درحال حاضر بیمار مراجعات منظم (هر دو ماه یکبار) داشته و درآخرین مراجعه بیمار وزن معادل $4/5$ کیلو و اسهال بیمار بهبود یافته است. افزایش وزن و قد به کندی صورت گرفته ولی رشد عصبی فعلاً درحد مطلوب است.

بحث

بیماری احتباس شیلومیکرون (آندرسن) زیر گروهی از آن تحت عنوان $\text{marines co} - \text{sjogren}$ که همراه با اختلالات نوروماسکولر می باشد. بیماریهای ارثی هستند که سوء جذب چربی شدید درآنها وجود دارد و درافراد مبتلا ذرات شبیه شیلومیکرون باند شده به اجزاء اتروسیتی که شامل قطرات چربی سستیزولیک هستند مشاهده می شود (۸ و ۴).

سه نوع اختلال ارثی کمبود لیپوپروتئین عنوان شده که مشخصه عمده آنها هیپوکلسترمی می باشد و درهرسه نوع لیپوپروتئینهای حاوی apo - B تحت تاثیر قرار می گیرند. این سه بیماری عبارتند از: آبتالیوپروتئینی فامیلیال، هیپوتالیوپروتئینی و بیماری آندرسن یا بیماری احتباس شیلومیکرونها. علائم بیماری آندرسن طی اولین سال زندگی بصورت اسهال شدید، سوء جذب چربی و FTT ظاهر می شود. سوء جذب چربی دراین بیماری درازتباط با عدم توانایی ترشح آپوپروتئین B حاوی شیلومیکرونها از اتروسیتهای درصورتیکه سترآپوپروتئین B-48 بطور طبیعی صورت گرفته و ظرفیت ترشحی لیپوپروتئینها از کبد درحد نرمال می باشد. تری گلیسریدناشتایی درحد طبیعی بوده، سطح کلسترول پلاسما بطور نسبی کاهش یافته (کمتر از

وجود آکانتوتیوزیس در خون محیطی در ۵۰ تا ۷۰٪ موارد، کاهش شدید سطوح سرمی کلسترول (کمتر از ۵۰ میلی گرم در دسی لیتر) و کاهش سطح سرمی شیلومیکرونها VLDL و LDL و تری گلیسرید و نیز نمونه بیوسی بافت دئودنوم با مشاهده ویلوزیته های اتروستی مملو از چربی با پرزهای نرمال می باشد. (۱، ۳، ۹، ۱۰ و ۱۱) هیپوتالیپوپروتینمی هموزیگوت اختلال نادر ژنتیکی است که بصورت اتوزومال غالب منتقل شده و فرم هموزیگوت آن غیر قابل افتراق از بیماری آبتالیپوپروتینمی می باشد. با اینحال برخلاف والدین بیمار مبتلا به آبتالیپوپروتینمی که سطوح چربی طبیعی دارند در والدین این بیماران همانند هتروزیگوت های مبتلا به این بیماری سطح LDL و آپوپروتین B کاهش یافته است (۱ و ۳). همانگونه که در جدول ۱ نشان داده شده است.

بیماری اندرسن احتباس شیلومیکرونها با دو بیماری دیگر، نه تنها به واسطه ظهور لیپوپروتین حاوی B₁₀₀ بلکه همچنین بعلت عدم وجود آکانتوسیتوزیس و رتینیت پیگمانتوزا و نبود علائم نورولوژیک شدید قابل افتراق است (۳).

با توجه به وجود اسهال مزمن، سوء جذب و استئاتوره و کاهش میزان کلسترول ولی نه در حد غیر قابل اندازه گیری و عدم وجود علائم نورولوژیک شدید و گزارش پاتولوژی روده باریک و عدم وجود رتینیت پیگمانتوزا برای بیمار مورد معرفی بیماری احتباس شیلومیکرون یا اندرسن قابل طرح می باشد. متأسفانه در این منطقه در حال حاضر، امکان بررسی ژنتیکی این بیماری و بررسی موتاسیون مذکور وجود ندارد.

۷۵ میلی گرم در دسی لیتر) اما ویتامینهای محلول در چربی مخصوصاً ویتامین A, D, E, بسرعت کاهش می یابد (۱، ۲، ۴ و ۹).

نکته قابل توجه اینکه متعاقب تجویز یک غذایی چرب، سطح تری گلیسرید پلاسما افزایش نیافته و شیلومیکرونها سرم غیر قابل تشخیص هستند. آکانتوسیتوزیس در این بیماری بندرت اشاره شده، تظاهرات عصبی، عضلانی با شدت کمتر در مقایسه با بیماری آبتالیپوپروتینمی در دهه دوم زندگی (Medium chain triglyceride) و بیوسی مخاطی دئودنوم و ژژنوم، اتروستیهای مملو از قطرات چربی دیده می شود. تاکنون ۳۵ مورد از بیماری اندرسن در ۲۶ فامیل در مقالات متعدد گزارش گردیده است (۳).

در گروه اختلالات مادرزادی سنتز و ترشح شیلومیکرونها، دو بیماری آبتالیپوپروتینمی و هیپوتالیپوپروتینمی جزو تشخیصهای افتراقی عمده بیماری اندرسن محسوب می شوند.

آبتالیپوپروتینمی یک اختلال اتوزومال مغلوب است که عمدتاً جنس مذکر را گرفتار می سازد و با سوء جذب چربی آکانتوسیتوزیس، رتینیت پیگمانتوزا و بیماری پیشرونده عصبی مشخص می گردد (۵). بطور مشابهی علائم گوارشی بصورت اسهال حجیم، بدبودرطی اولین سال زندگی منجر به اختلال رشد در نزد شیرخوار می شود. طی دهه اول زندگی با کاهش شدت علائم گوارشی، تظاهرات عصبی عضلانی بتدریج با کاهش رفلکس های تری عمقی، از بین رفتن حس ارتعاش و وضعیت، نوروپاتی محیطی و بروز آتاکسی و ترمور در نتیجه گرفتاری ستونهای خلفی، مخچه و عقده های قاعده ای مغز ظاهر می شود. اختلال بینایی بعلت رتینیت پیگمانتوزا جزو عوارض بینایی بوده که تا دهه دوم در نزد مبتلایان تظاهر می یابد.

در این بیماران بعلت موتاسیون در ژن پروتین انتقال میکروزومی تری گلیسرید MTP، پروتین مذکور در روده باریک و کبد فاقد عملکرد بوده و در نتیجه تجمع و ترشح VLDL¹ و شیلومیکرونها بطور طبیعی صورت نمی گیرد. تشخیص این بیماری بر اساس

جدول ۱: تغییرات بیوشیمیایی موجود در اختلالات ارثی جذب چربیها

جنبه های بیوشیمیایی تغییر یافته	آبتالیپوپروتینمی	هیپوتالیپوپروتینمی	بیماری احتباس شیلومیکرون
سطح تری گلیسرید	خیلی پایین	خیلی پایین	طبیعی
سطح کلسترول	خیلی پایین	خیلی پایین	پایین
LDL سطح کلسترول	غیر قابل اندازه گیری	غیر قابل اندازه گیری	پایین
HDL سطح کلسترول	پایین	پایین	پایین
A-I سطح آپوپروتین	پایین	پایین	پایین
B سطح آپوپروتین	غیر قابل اندازه گیری	غیر قابل اندازه گیری	پایین
سطح ویتامین A و E	پایین	پایین	پایین
نقص	پروتین انتقال دهنده میکروزومی	آپو B	ناشناخته
انتقال دهنده های چربی	سطوح شیلومیکرون و لیپوپروتین VLDL غیر قابل اندازه گیری	سطوح شیلومیکرون و لیپوپروتین VLDL غیر قابل اندازه گیری	سطح شیلومیکرون غیر قابل اندازه گیری سطح لیپوپروتین VLDL نرمال
سطح تری گلیسرید	خیلی پایین	خیلی پایین	طبیعی
سطح کلسترول	خیلی پایین	خیلی پایین	پایین
LDL سطح کلسترول	غیر قابل اندازه گیری	غیر قابل اندازه گیری	پایین
HDL سطح کلسترول	پایین	پایین	پایین

پایین	پایین	پایین	A-I سطح آپروتین
پایین	غیر قابل اندازه گیری	غیر قابل اندازه گیری	B سطح آپروتین
پایین	پایین	پایین	سطح ویتامین A و E
ناشناخته	آپو B	پروتئین انتقال دهنده میکروزومی	تقص

نتیجه گیری

بیماری آندرسن (احتباس شیلومیکرونها) یک بیماری ژنتیکی نادرمی باشد که با توجه به وفورازدواجهای فامیلی درکشورما در کودکان مبتلا به استئاتوره و سوء جذب درکنار سایر تشخیصهای افتراقی مطرح بایستی در نظر گرفته شود و جهت پیشگیری از عوارض

جدی مغزی و FTT در کودک مبتلا درمان به موقع و اصولی صورت گیرد. و از سوی دیگر برای تشخیص سطحی از بیماری Very low density lipoprotein فامیلی و احتمال تکرار بیماری نیازمند پیشرفت و توسعه فن آوری ژنتیک درکشورمان می باشیم.

References

1. Ulshen M, Malabsorptive disorder. In: Behrman RE, Kligman R, Jenson HB, Nelson text book of pediatrics. 17th ed. Philadelphia; Saunders; 2004; 1159-1170
2. Desjeu JF, Taminiau J, Abely M, Congenital intestinal transport defect. In: Allen Walker W, Rduie P, Richard Hamilton J, Walker-Smith JA, Watkins JB. Pediatric gastrointestinal disease. 3rd ed. Hamilton; BC Decker; 2000; 707-709
3. Dannoura A, Berriot-Varoqueaux N, Amati P, Abadie V, Verthier N, Schmitz J, Wetterau JR, Samson-Bouma ME, Aggerbeck LP. Anderson's disease: exclusion of apolipoprotein and intracellular lipid transport genes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 1999; **19**: 2494-2508
4. Jones B, Jones EL, Bonney SA, Patel HN, Mensenkamp AR, Eichenbaum-Voline S, Rudling M, Myrdal U, Annesi G, Naik S, Meadows N, Quattrone A. Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders. *Nature Genet.* 2003; **34**: 29-31
5. Johns Hopkins University. On line Mendelian inheritance in man (OMIM). Anderson disease. 2004. <http://www.Johns Hopkins University>. (access 2006)
6. Pessah M, Benlian P, Beucler I, Loux N, Schmitz J, Junien C, Infante R. Anderson's disease: genetic exclusion of the apolipoprotein-B gene in two families. *J. Clin. Invest.* 1991; **87**: 367-370
7. Levey E, Marvel y, Deckelbaum RJ, Miline R, Lepage G, Bendayan M, Roy CC. Intestinal apo B synthesis, lipids and lipoproteins in chylomicron retention disease. *Journal of Lipid Research.* 1987; **28**: 1263-1274
8. Berriot VN, Aggerbeck LD, Samson-Bouma M, Werrerau JR. The role of microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Anna Rev nutria*; 2000; 603-607
9. Roy CC, Levy E, Green PH, Sniderman A, Letarte J, Buts JP, Orquin J, Brochu P, Weber AM, Morin CL, Marcel Y, Deckelbaum RJ. Malabsorption, hypercholesterolemia, and fat-filled enterocytes with increased intestinal apoprotein B: chylomicron retention disease. *Gastroenterology.* 1987; **92**: 390-399
10. Scheich AM, Grand RJ. Disorder of epithelial transport in the small intestine in: Yamada T, Alpers DH, Latine L, Owyang ch, Powell DW. *Gastroenterology.* 3rd ed. Philadelphia. Lippincott. 1999; 1684-1686
11. Kugler M. Abetalipoproteinemia. problem with using fat in the body. guide to rare/orphan disease. 2001. <http://www.rare disease.about.com/library/weekly/aa072601a.htm>

