



متیل مالونیک اسیدمی

(Methylmalonic acidemia)

متیل مالونیک اسیدمی ، یک اختلال ارثی است که در اثر آن بدن قادر به فراوری صحیح بعضی از پروتئین ها و چربی های خاص (lipids) نمی باشد.

پروتئینها همراه با غذا وارد بدن ما می شوند و بدن برای استفاده از این پروتئین ها باید آنها را به اجزا کوچکتری که اسیدآمینه نامیده می شوند، تبدیل کند. سپس آنزیمهای ویژه ای، تغییراتی را در این اسیدهای آمینه ایجاد می کنند تا بدن بتواند از آنها استفاده کند. همچنین چربیهای موجود در مواد غذایی، توسط آنزیمهای خاصی به اسیدهای چرب تبدیل می شوند. متیل مالونیک اسیدمی وقتی به وجود می آید که این آنزیمهای خاص، یا به درستی عمل نکنند و یا اصلا وجود نداشته باشند. وظیفه این آنزیمها، تغییر اسیدهای آمینه و اسیدهای چرب به گونه ای است که بتوانند در بدن مورد استفاده قرار گیرند. هنگامی که این آنزیمها به درستی عمل نکنند، سطح موادی از قبیل گلايسين و متیل مالونیک اسید به همراه دیگر مواد مضر، در خون و ادرار بالا رفته و باعث بروز مشکل می شوند. چهار اسیدآمینه ای که در بیماران متیل مالونیک اسیدمی به درستی هضم نمی شوند عبارتند از: ایزو لوسین ، والین ، متیونین و ترئونین. این اسیدهای آمینه در تمامی غذاهای حاوی پروتئین یافت می شوند. عوارض ایجاد شده در اثر متیل مالونیک اسیدمی معمولا در اوایل نوزادی مشخص می شوند و شدت آن ها می تواند از خفیف تا بسیار خطرناک، متغییر باشد

علت ایجاد بیماری

جهش در ژن های MMADHC ، MMAB ، MMAA ، MUT و MCEE باعث ایجاد متیل مالونیک اسیدمی می شود.



بیشتر موارد متیل مالونیک اسیدمی در اثر جهش در ژن MUT ایجاد می شود. این ژن دستور ساخت آنزیمی به نام متیل مالونیل کوآ-موتاز را صادر می کند که این آنزیم همراه با ویتامین B12 که کوبالامین-cobalamin نیز نامیده می شود برای تجزیه واحدهای تشکیل دهنده پروتئین ها (اسیدهای آمینه)، لیپیدهای خاص و کلسترول کار می کند. در اثر این اختلال، این ملکول ها به طور کامل و صحیح تجزیه نمی شوند، در نتیجه ماده ای به نام متیل مالونیل-کوآ و سایر ترکیبات بالقوه سمی می توانند در اندام ها و بافت های بدن انباشته شده و علائم متیل مالونیک اسیدمی را ایجاد کنند.

جهش در ژن MUT هنگامی که مانع از تولید آنزیم کاربردی و فعال شود نوعی از این اختلال را با نام mut0 ایجاد می کند. شدیدترین نوع متیل مالونیک اسیدمی است.

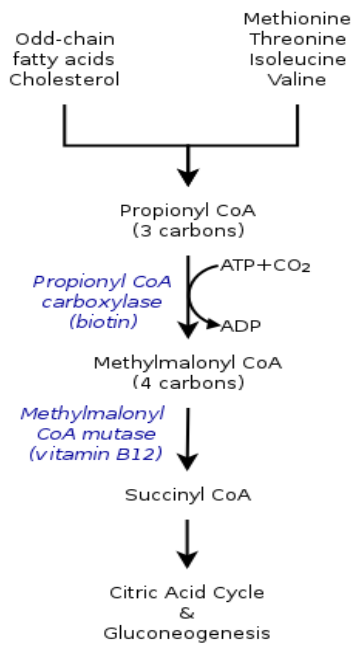
علائم بالینی در بیمارانی با کمبود کامل آنزیم (MUT0) نسبت به سایر کلاس های جهشی در سن پایین تری بروز می یابد. تقریباً ۸۰ درصد بیماران تیپ MUT0 در هفته اول زندگی و ۹۰ درصد قبل از پایان ماه اول زندگی، بیماری را نشان می دهند.

جهش هایی که ساختار متیل مالونیل کوآ-موتاز را تغییر می دهند اما فعالیت آنزیم را از بین نمی برند حالتی را به نام mut- ایجاد می کنند. معمولاً mut- در مقایسه با mut0 با شدت کمتر و علائم متنوع تری مشخص می شود.

بعضی از موارد متیل مالونیک اسیدمی در اثر جهش در ژن های MMAA, MMAB و یا MMADHC ایجاد می شوند. پروتئین های تولید شده توسط این ژن ها برای عملکرد صحیح آنزیم متیل مالونیل کوآ-موتاز مورد نیاز است. جهش هایی که پروتئین های تولید شده از این سه ژن را تحت تاثیر قرار می دهند می توانند فعالیت آنزیم متیل مالونیل کوآ-موتاز را مختل کرده و متیل مالونیک اسیدمی را ایجاد کنند.



موارد کمی از متیل مالونیک اسیدمی در اثر جهش در ژن **IMCEE** ایجاد می شود. این ژن دستور ساخت آنزیمی به نام متیل مالونیل کوآ- اپی مراز را صادر می کند. مشابه آنزیم متیل مالونیل کوآ- موتاز ، این آنزیم نیز در تجزیه آمینواسیدها، لیپیدهای خاصی و کلسترول نقش دارد. اختلال در عملکرد آنزیم متیل مالونیل کوآ- اپی- مراز منجر به نوع خفیفی از متیل مالونیک اسیدمی می شود.



شیوع بیماری

تخمین زده می شود که از هر ۴۸ هزار نوزاد متولد شده در ایالات متحده، یک نوزاد به متیل مالونیک اسیدمی مبتلا می شود درحالیکه دامنه بروز آن در ایتالیا ۱ در ۱۱۵ هزار و در آلمان ۱ در ۱۶۹ هزار می باشد و در ایران مطالعات آماری در این زمینه انجام نشده است.

این عقیده وجود دارد که این بیماری در خاورمیانه (به علت بالا بودن میزان ازدواج خویشاوندی) شایع تر است



بسیاری از مرگ و میر نوزادان که در نتیجه این اختلال بوده، به درستی تشخیص داده نمی شود.

علائم بالینی بیماری

طیف بالینی این بیماری گسترده است و دامنه آن از یک وضعیت خوش خیم تا یک بیماری کشنده در دوره نوزادی متغیر می باشد.

نوزادان دارای جهش در ژن MUT در بدو تولد نرمال هستند. بیشتر تیپ‌های شدید MMA در ۲ تا ۳ روزگی با اسیدوز متابولیک، هایپرآمونیا، آمینو اسیدمیای انتخابی و هایپوگلاسمیا تظاهر می یابند.

در بعضی بیماران، تصویربرداری CT و MRI مغز، نشان دهنده شروع تاخیری میلیناسیون در سال دوم زندگی و ضایعات دو طرفه گانگلیا بازال (که عمدتاً در گلوبوس پالیدوس بعد از سکتة اتفاق می افتد) می باشد.

عوارض طولانی مدت مرتبط با MMA، کاهش رشد، عدم تحمل برخی از مواد غذایی ضروری، عقب ماندگی ذهنی و ناتوانی در یادگیری، اختلالات عصبی (ضایعات گانگلیا بازال) اختلال در راه رفتن، دیگر مهارت‌های حرکتی و پانکراتیت می باشند. همچنین بیمار در معرض خطر ابتلا به بیماری مزمن پیشرونده کلیوی یا اختلال تدریجی عملکرد کلیه می باشد.

درمان بیماری

درمان متعارف شامل مراقبت، رژیم غذایی فاقد پیش سازهای اسید آمینه‌ای برای پروپیونیل کوآ، مصرف کالری کافی و اسیدآمینه های ضروری برای جلوگیری از کاتابولیسم پروتئین های درونی و تجویز کارنیتین می باشد. در صورت درمان صحیح، کودکان ممکن است به طور نرمال رشد کنند؛ اگرچه برای بازگشت دوباره بیماری در معرض خطر هستند. نگرانی ویژه، گزارش هایی است که نشان می دهد حتی کودکانی با دوره های نسبتاً خوش خیم (در حالی که با رژیم غذایی محدود به خوبی مدیریت می شوند)، باز هم در معرض خطر حملات خطرناک



اسیدوز متابولیک قرار دارند. عقب ماندگی ذهنی یک نشانه نسبتاً شایع بیماری MMA است. اسیدمیا آلی به طور مستقیم باعث عقب ماندگی ذهنی نمی شود، اما عقب ماندگی ذهنی ممکن است در نتیجه ناهنجاری های ثانویه مانند هایپرآمونمیا، هایپوگلاسمیا و کمای اپیزودیک به وجود بیاید.

متیل مالونیک اسیدمیا تیپ های مختلفی دارد. برخی از تیپ ها به وسیله تزریق ویتامین B12 درمان می شوند که به این فرمها، پاسخ دهنده به ویتامین B12 می گویند. دو تیپ از متیل مالونیک اسیدمیا که اغلب با ویتامین B12 درمان می شوند عبارتند از : نقص کوبالامین A (CblA) و نقص کوبالامین B (CblB). برخی از تیپ های متیل مالونیک اسیدمیا با ویتامین B12 درمان نمی شوند و به عبارتی به درمان با ویتامین B12 پاسخ نمی دهند. یکی از این تیپ ها MUT 0 نامیده می شود. این تیپ از بیماری به علت عدم حضور یک آنزیم خاص که متیل مالونیل کوآ موتاز (MCM) نام دارد، ایجاد می شود. تیپ دیگر بیماری MMA که به درمان با ویتامین B12 پاسخ نمی دهد، -MUT نام دارد. افراد مبتلا به این بیماری مقدار کمی از آنزیم MCM را دارند.

الگوی توارث

متیل مالونیک اسیدمیا دارای الگوی وراثت اتوزومال مغلوب است. در این الگوی وراثتی، هر دو نسخه از ژن های MMADHC، MMAA، MUT، MMAB و یا MCEE در هر سلول دارای جهش هستند. هر یک از والدین فردی مبتلا به یک بیماری اتوزومال مغلوب، یک نسخه از ژن جهش یافته را دارند، اما معمولاً علائم بیماری در آن ها مشاهده نمی شود.

Takahashi-Iniguez, T., et al., Role of vitamin B12 on methylmalonyl-CoA mutase activity. J Zhejiang Univ Sci B, 2012. 13

Hauser, N.S., et al., Variable dietary management of methylmalonic acidemia: metabolic and energetic correlations. Am J Clin Nutr, 2011. 93(1): p. 47-56



O'Shea, C.J., et al., Neurocognitive phenotype of isolated methylmalonic acidemia. *Pediatrics*, 2012. 129(6): p. e1541-51

Brasil, S., et al., Methylmalonic aciduria cblB type: characterization of two novel mutations and mitochondrial dysfunction studies. *Clin Genet*, 2015. 87(6): p. 576-81

de Mello, C.F., et al., Intrastratial methylmalonic acid administration induces rotational behavior and convulsions through glutamatergic mechanisms. *Brain Res*, 1996. 721(1-2): p. 120-5

Wajner, M. and J.C. Coelho, Neurological dysfunction in methylmalonic acidemia is probably related to the inhibitory effect of methylmalonate on brain energy production. *J Inherit Metab Dis*, 1997. 20(6): p. 761-8

Chandler, R.J. and C.P. Venditti, Genetic and genomic systems to study methylmalonic acidemia. *Mol Genet Metab*, 2005. 86(1-2): p. 34-43