



Case Report

A Report of A Rare Case: Tyrosinemia Type I In A 2-Year-Old Boy

Ramin Hghighi ¹ , Pouyan Shakouri ^{2,*} 

¹ MD, Associated Professor of Urology, Department of Urology, Faculty of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

² Student Research Committee, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

* **Corresponding author:** Pouyan Shakouri, Student Research Committee, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran. E-mail: pouyan.shakouri@gmail.com

DOI: [10.29252/nkjmd-120412](https://doi.org/10.29252/nkjmd-120412)

How to Cite this Article:

Hghighi R, Shakouri P. A Report of A Rare Case: Tyrosinemia Type I In A 2-Year-Old Boy. *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2021;**12**(4):90-93. DOI: [10.29252/nkjms-120412](https://doi.org/10.29252/nkjms-120412)

Received: 20 Jun 2020

Accepted: 28 Nov 2020

Keywords:

Metabolic Disease, Amino Acid, FAH Deficiency, Tyrosinemia

Abstract

Introduction: Tyrosinemia is a congenital metabolic disease in which the breakdown of the amino acid tyrosine is reduced and its amount is increased in the body. Tyrosine metabolites can involve specific organs that according to the clinical manifestations there are three types of this disease.

Case: This article reports type 1 tyrosinemia in a 2-year-old child who complained of urinary problem and restlessness. Despite the absence of pathological findings in fetal ultrasound screening, imaging findings indicate involvement of both kidneys.

Conclusions: It is a rare, inherited and metabolic disease that despite the challenges of diagnosis has simple cure.



گزارش یک مورد نادر Tyrosinemia Type I در یک کودک ۲ ساله

رامین حقیقی^۱ ID، پویان شکوری^{۲*} ID

^۱ استادیار و هیأت علمی، متخصص جراحی کلیه و مجاری ادراری، فلوشیپ اندوبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

^۲ دانشجوی رشته پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

* نویسنده مسئول: پویان شکوری، دانشجوی رشته پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران. ایمیل: pouyan.shakouri@gmail.com

DOI: 10.29252/nkjms-120411

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۳/۳۱	چکیده
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۹/۰۸	مقدمه: تیروزینمی یک بیماری متابولیک مادرزادی است که طی آن، تجزیه اسید آمینه تیروزین مختل شده و مقدار آن در بدن افزایش می‌یابد. تجمع متابولیت‌های حاصل از آن ارگان‌های خاصی را درگیر می‌کند که برحسب تظاهرات کلینیکی گوناگون به سه نوع تقسیم می‌شود.
واژگان کلیدی: بیماری متابولیک، اسید آمینه، کمبود FAH، تیروزینمی	معرفی بیمار: این مقاله تیروزینمی نوع ۱ را در کودکی ۲ ساله که با شکایت ادراری و بیقراری توسط والدین مراجعه کرده بود؛ گزارش می‌کند. علیرغم فقدان ضایعه پانکروئیک در غربالگری سونوگرافی جنین، یافته‌های تصویربرداری حکایت از درگیری هر دو کلیه دارد.
	نتیجه گیری: این بیماری نادر، ارثی و متابولیک است که با وجود چالش‌های تشخیصی، درمان ساده‌ای دارد.

مقدمه

تیروزینمی یک ناهنجاری ژنتیکی با توارث اتوزومال مغلوب است که با ایجاد اختلال در تجزیه اسید آمینه تیروزین باعث افزایش آن در سلول‌ها و ارگان‌ها می‌شود. ۳ تیپ دارد که تیپ ۱ آن شدیدترین اختلالات را داراست [۱، ۲].

میزان شیوع تیروزینمی تیپ ۱ (یا تیروزینمی هپاتورنال) در جهان، ۱ در ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده است و در تمامی نژادهای قومی مشاهده شده است اما در میان جمعیت کانادایی‌های فرانسوی تبار بدلیل رواج ازدواج‌های فAMILIاری احتمال آن به ۱ در ۱۲۵۰۰ تولد زنده افزایش می‌یابد [۳].

بیماری بیشتر در ماه‌های اول نوزادی تشخیص داده شده و در صورت عدم درمان؛ اغلب کودکان تا قبل از ۱۰ سالگی جان خود را از دست می‌دهند [۱]. تظاهرات بیماری شامل تب، بی‌قراری، هپاتومگالی، زردی، افزایش ترانس آمینازهای سرمی و هایپو گلاسمی است. کارسینوم کبدی در ۳۷ درصد و حملات نوروپاتی محیطی در ۴۰ درصد شیرخواران گزارش شده است [۴]. درگیری کلیه‌ها می‌تواند به شکل سندرم شبیه فانکونی با اسیدوز متابولیک، هیپوفسفاتیسم، هیپرفسفاتوری و ریکتز مقاوم به ویتامین D دیده شود [۴].

تشخیص قطعی با بررسی‌های آزمایشگاهی آمینواسیدها و آنزیم‌های کبدی خواهد بود. ضمن آنکه وجود متابولیت‌های واسطه‌ای تیروزین (مانند سوکسینیل استواسات و سوکسینیل استون) در سرم و ادرار ارزش تشخیصی دارد [۴].

اغلب در صورت تشخیص زود هنگام و شروع درمان؛ با محدودیت مصرف پروتئین و تیروزین و مصرف nitisinone (با نام تجاری اورفادین) تا ۹۰ درصد موارد می‌توان شانس زنده ماندن، رشد طبیعی، کاهش اختلالات متابولیک کلیوی و بهبود عملکرد کبدی را افزایش داد [۱، ۵].

هدف این مقاله، جلب توجه همکاران گروه پزشکی به وجود این قبیل ناهنجاری‌ها با تظاهرات بالینی گوناگون و منظور نمودن آن در اقدامات تشخیصی خود جهت درمان هرچه سریعتر آن است.

گزارش مورد

بیمار پسر بچه ۲ ساله، ساکن بجنورد، حاصل زایمان طبیعی و سر موعد، و بدون مشکل پری ناتال است. والدین منسوب (پسرعمو و دخترعمو) هستند. در سابقه فAMILIاری؛ مادر کودک تک کلیه بوده و سابقه سنگ نیز در خانواده پدری بیمار دیده می‌شود. در ابتدا شکایت بیمار شامل پلی‌اوری، خارش مزمن چشم و بی‌قراری مورد بررسی قرار گرفت و پس از بررسی‌های گسترده؛ تشخیص تیروزینمی تیپ ۱ داده شد.

بدین ترتیب که بیمار به علت بی‌قراری و پیگیری بیماری زمینه‌ای مجدداً مورد بررسی قرار گرفت. در معاینه یافته‌هایی شامل رنگ پریدگی، اتساع شکمی، و هپاتومگالی با قوام نسبتاً سفت بدست آمد. در بررسی‌های آزمایشگاهی Bun، Cr، U/A، U/C نرمال بود. در بررسی آنزیم‌های کبدی ALT و AST نرمال اما آلکالن فسفاتاز بالا

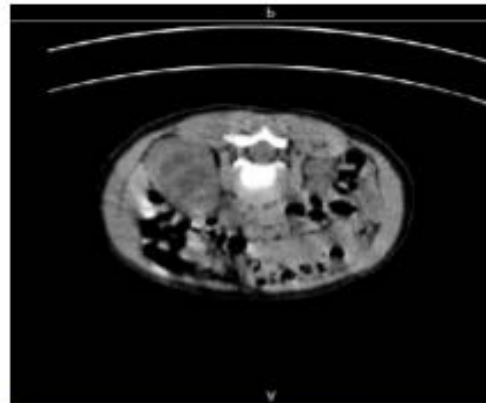
در حال حاضر محدودیت مصرف پروتئین و تجویز شیر خشک مخصوص و درمان‌های کمکی دیگر برای بیمار شروع شده است. جهت رفع مشکل کلیوی بیمار تحت عمل جراحی TUL و تعیبه استنت حالب و سه هفته بعد؛ تحت TUL مجدد قرار گرفت و سنگ حالب بطور کامل خارج شد.

(۴۶۱ IU/L) گزارش شد. در سونوگرافی و CT اسکن انجام شده بیمار، هیدروویورترو نفروز شدید در کلیه راست و دو سنگ به ابعاد ۴/۵ م.م در کلیه راست و ۲/۵ م.م در کلیه چپ و سنگ ۲۰ میلی متری در حالب تحتانی راست رؤیت شد (شکل ۱).

در نهایت با بررسی وجود سوکسینیل استون ($600 \mu\text{mol/l}$) و سوکسینیل استواسات ($32 \mu\text{mol/l}$) در ادرار و همینطور تیروزین ($218 \mu\text{mol/l}$) در پلاسما؛ تشخیص بر تیروزینمی نوع ۱ گذاشته شد.

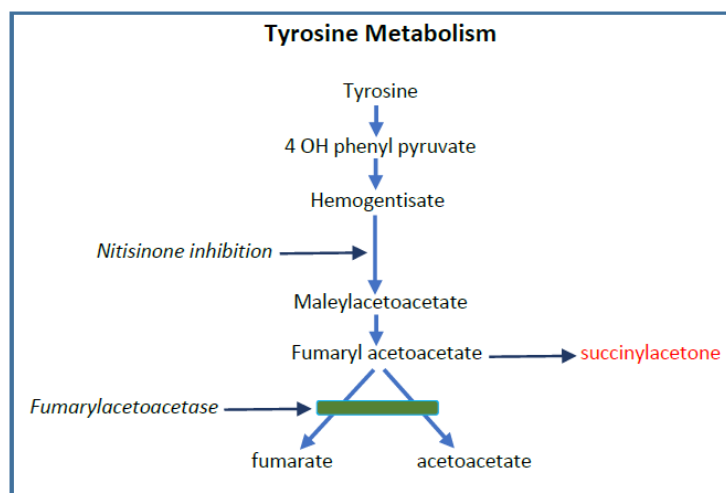


ب



الف

شکل ۱. CT اسکن بیمار مبتلا به تیروزینمی: الف- نمای عرضی ب- نمای کرونال



شکل ۲. مسیر متابولیسم تیروزین

شروع خواهد شد. فقدان رشد قابل انتظار به علت عدم تحمل پروتئین در شیرخوار است [۱، ۶].

در صورت عدم درمان مرگ به علل نارسایی کبدی، اختلالات عصبی و گاهی سرطان کبد تا ۱۰ سالگی رخ می‌دهد [۷]. علت بیماری کمبود (FAH) fumarylacetoacetase بوده و تشخیص تیروزینمی نوع ۱ با یافته‌های بیوشیمیایی در سرم و ادرار می‌باشد. زمانیکه آنزیم FAH بدرستی عمل نکند؛ کاتابولیسم تیروزین مختل شده و در نتیجه غلظت تیروزین و متابولیت‌های آن در خون افزایش می‌یابد. یکی از این متابولیت‌های مضر، سوکسینیل استون می‌

بحث

تیروزینمی تیپ ۱ شدیدترین فرم ناهنجاری و نوع شایع آن است. نحوه انتقال بصورت اتوزومال مغلوب و میزان شیوع در پسران و دختران مساوی است. شکایات و نشانه‌های متفاوتی دارد و از اولین نشانه‌های آن مشکلات وزن گیری، اسهال و استفراغ می‌باشد که شروع آن در ماه‌های اول زندگی است.

تأثیر آن در دوران جنینی به صورت عدم وزن گیری مناسب جنین و بعد از تولد نشانه‌هایی چون زردی غیر طبیعی و افزایش تمایل به خونریزی است که در صورت عدم درمان؛ درگیری کلیوی و عصبی

و عوارض دیگر از جمله مشکلات عصبی و کلیوی تا قبل از رسیدن به ۱۰ سالگی جان خود را از دست می‌دهند [۱، ۵، ۹].

نتیجه گیری

تیروزینمی بیماری ژنتیک بسیار نادری است. در سال ۱۹۹۰ Sakai و Kitagawa در ژاپن یافته‌های کلینیکی اولین بیمار تیروزینمی با تظاهرات کبدی و کلیوی را مطرح کردند [۱۰]. در هر نوزاد با والدین منسوب و بیماری زمینه‌ای اختلالات کبدی و کلیوی حتماً باید به عنوان تشخیص افتراقی در نظر گرفته شود. با این حال درمان زود هنگام می‌تواند از بروز عوارض جلوگیری کند ولی در موارد پیشرفته بیماری، پیوند کبد و گاهی پیوند همزمان کبد و کلیه تنها راه درمان می‌باشد.

تشکر و قدردانی

پژوهشگران از تمامی پرسنل و پزشکان محترم بخش ارولوژی بیمارستان تخصصی امام حسن شهرستان بجنورد در این مطالعه تقدیر و تشکر می‌نمایند.

باشد که افزایش آن می‌تواند باعث تخریب جدی کلیه و کبد شود (شکل ۲).

درگیری کلیوی در موارد طول کشیده و درمان نشده و معمولاً بعد از ۶ ماهگی شروع می‌شود. شکل شایع این درگیری بصورت اختلال عملکرد توبولی است و تظاهرات آن شبیه سندرم فانکونی با آمینواسیدآوری کلی، از دست دادن فسفات و در بسیاری از موارد اسیدوز توبولار کلیوی می‌باشد. با تداوم دفع ادراری فسفات، ریکتز نیز عارض می‌شود. سطح سرمی کلسیم معمولاً طبیعی است. عدم درمان شیرخوار تا چند هفته یا چند ماه بعد از شروع نشانه‌ها، منجر به فوت وی می‌شود [۸].

شروع درمان قبل از ۲ سالگی با nitisinone (NTBC) و رژیم کم تیروزین، افزایش احتمال بهبودی کلی تا ۹۰ درصد را به همراه دارد [۶]. بررسی‌های انجام شده نشان داده است که NTBC مهارکننده ۴-هیدروکسی فنیل پیرووات داکسیژناز در کبد انسان است که با بلوک و یا کاهش تشکیل متابولیت‌هایی نظیر سوکسینیل استواسات، در درمان تیروزینمی نوع ۱ مؤثر است [۹].

بیشتر مطالعات این زمینه بصورت گزارش موردی بوده است و براساس آن در صورت عدم درمان، اغلب کودکان به علت مشکلات شدید کبدی

References

1. Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Monroy-Santoyo S, Guillén-López S, Vela-Amieva M. Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Annal Hepatol.* 2014;13(2):265-72. doi: 10.1016/S1665-2681(19)30890-7
2. Santra S, Preece MA, Hulton SA, McKiernan PJ. Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(3):399-402. doi: 10.1007/s10545-008-0817-x pmid: 18509744
3. Bergeron P, Laberge C, Grenier A. Hereditary tyrosinemia in the province of Quebec: prevalence at birth and geographic distribution. *Clin Genet.* 1974;5(2):157-62. doi: 10.1111/j.1399-0004.1974.tb01677.x pmid: 4829425
4. Rezvani I, Mitchel G, Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BMD. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
5. Jacobs SM, van Beurden DH, Klomp LW, Berger R, van den Berg IE. Kidneys of mice with hereditary tyrosinemia type I are extremely sensitive to cytotoxicity. *Pediatr Res.* 2006;59(3):365-70. doi: 10.1203/01.pdr.0000198810.57642.b4 pmid: 16492973
6. Chinsky JM, Singh R, Ficioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 2017;19(12). doi: 10.1038/gim.2017.101 pmid: 28771246
7. Hegarty R, Hadzic N, Gissen P, Dhawan A. Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience. *Eur J Pediatr.* 2015;174(10):1387-92. doi: 10.1007/s00431-015-2540-6 pmid: 25902754
8. Laine J, Salo MK, Krogerus L, Karkkainen J, Wahlroos O, Holmberg C. The nephropathy of type I tyrosinemia after liver transplantation. *Pediatr Res.* 1995;37(5):640-5. doi: 10.1203/00006450-199505000-00015 pmid: 7603784
9. Lock EA, Ellis MK, Gaskin P, Robinson M, Auton TR, Provan WM, et al. From toxicological problem to therapeutic use: the discovery of the mode of action of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC), its toxicology and development as a drug. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(5):498-506. doi: 10.1023/a:1005458703363 pmid: 9728330
10. Sakai T, Kitagawa T. Screening system for asymptomatic renal disease in children in Japan. *Acta Paediatr Jpn.* 1990;32(6):677-81. doi: 10.1111/j.1442-200x.1990.tb00904.x pmid: 2082669