

Newborn Metabolic Screening: Reference Diagnostic Method Evaluation

ARTICLE INFO

Article Type

Systematic Review

Authors

Samari S.¹ MSc,
Younesi B.¹ BSc,
Lashgary B.¹ BSc,
Asiabanha Rezaee M.* PhD

How to cite this article

Samari S, Younesi B, Lashgary B, Asiabanha Rezaee M. Newborn Metabolic Screening: Reference Diagnostic Method Evaluation. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2017;1(4):179-185.

*"Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR)" and "Sarem Cell Research Center (SCRC)", Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran
¹"Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR)" and "Sarem Cell Research Center (SCRC)", Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

Correspondence

Address: Sarem Women's Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal Code: 1396956111
Phone: +98 (21) 44670888
Fax: +98 (21) 44670432
mr.asiabanha@gmail.com

Article History

Received: April 15, 2016
Accepted: October 12, 2016
ePublished: November 15, 2017

ABSTRACT

Introduction Neonatal metabolic disorders are a group of genetic biochemical diseases that cause diseases in the metabolic pathway due to the lack of enzyme function and enzymatic activity. More than a thousand metabolic disorders have been identified, but these diseases have a low prevalence. These diseases should be diagnosed in the pre-emergence period. The clinical symptoms of these diseases are complex and different. Neonatal screening is conducted for the early and rapid diagnosis of a large number of congenital and metabolic genetic diseases with the aim of identifying and managing the affected baby to prevent complications, death, and disability associated with a hereditary metabolic disorder. In this study, the related articles were searched both in Persian and English, using PubMed, Elsevier, and Google scholar databases. Finally, 38 articles were downloaded, translated, and analyzed in depth, and the history of neonatal metabolic disorder, its clinical in children and adults, as well as recent advances in the field of early diagnosis of these diseases were examined.

Conclusion Today, the use of tandem mass spectrometric methods for the analysis of metabolic disorders has increased our ability to diagnose metabolic mediators and to identify and diagnose a large number of metabolic disorders with one sample and a single analytical run. A tandem mass spectrometric method can detect more than 50 metabolic disorders in just 2 to 3 minutes with a droplet of blood clot on paper.

Keywords Neonatal Screening; Metabolic Diseases; Tandem Mass Spectrometry

CITATION LINKS

[1] The incidence of inherited metabolic disorders in the west ... [2] Newborn screening compared to clinical identification of biochemical genetic ... [3] Newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry ... [4] Inherited metabolic diseases: A clinical ... [5] Screening of newborn infants for metabolic disease ... [6] Inborn errors of metabolism as a cause of neurological disease in adults ... [7] Rare inborn errors of metabolism in adults ... [8] Glycogen storage disease diagnosed in ... [9] Inherited disorders of neurotransmitters ... [10] Endocrine manifestations related to ... [11] Therapy insight: Inborn errors of metabolism ... [12] Inherited liver diseases in ... [13] Expanded newborn screening of inherited metabolic ... [14] Principles and practice of mass screening ... [15] Principles and practice of screening ... [16] Expanded newborn screening ... [17] Newborn screening: Toward a uniform screening panel ... [18] Efficacy and outcome of expanded newborn screening for ... [19] Expanded newborn screening: Outcome in screened ... [20] Ethical problems with neonatal ... [21] National academy of clinical biochemistry laboratory ... [22] Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: Prospective ... [23] Newborn screening: Experiences in the middle ... [24] Conference report: Second conference of the ... [25] Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland ... [26] Implementation of extended neonatal screening and a metabolic unit in the State of Qatar: Developing and optimizing strategies in cooperation with the Neonatal Screening Center ... [27] Newborn population screening for classic homocystinuria ... [28] The changing face of newborn screening: Diagnosis of inborn ... [29] Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass ... [30] Studies on phenylketonuria. 9. Further observations on the effect of phenylalanine restricted diet on patients with ... [31] Newborn screening progress in developing countries--overcoming internal ... [32] Permanent and transient congenital hypothyroidism ... [33] Incidence of Phenylketonuria in Southern ... [34] Incidence of phenylketonuria (PKU) in ... [35] Newborn Screening for inherited metabolic disorders; News ...

غربالگری بیماری‌های متابولیکی نوزادی؛ معرفی، اهمیت و روش‌های بررسی آن

سارا ثمری MSc

"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم"، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

بهنام یونسی BSc

"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم"، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

پیمان لشگری BSc

"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم"، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

مجید آسیابان‌ها رضایی PhD

"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم"، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: اختلالات متابولیک نوزادی، گروهی از بیماری‌های بیوشیمیایی ژنتیکی هستند که به واسطه فقدان عملکرد آنزیم‌ها و کمبود فعالیت آنزیمی، سبب اختلال در مسیر متابولیک مربوطه می‌شوند. بیش از هزار بیماری متابولیک شناسایی شده است، اما این بیماری‌ها شیوع کمی دارند. تشخیص این بیماری‌ها بایستی در دوران قبل از بروز علائم باشد. علائم بالینی این بیماری‌ها پیچیده و گوناگون است. غربالگری نوزادان برای تشخیص زودهنگام و سریع تعداد زیادی از بیماری‌های ژنتیک مادرزادی و متابولیک، با هدف شناسایی و مدیریت نوزاد مبتلا، برای جلوگیری از عوارض، مرگ و معلولیت در ارتباط با یک اختلال متابولیک ارثی است. در این مطالعه، مقالات مرتبط از سایت‌های Elsevier، PubMed و Google scholar، هم به فارسی و هم به انگلیسی جستجو شد. در نهایت ۳۸ مقاله دریافت، ترجمه و بررسی عمیق محتوایی شد و تاریخچه بیماری متابولیک نوزادی، علائم بالینی آن در کودکان و بالغین و نیز پیشرفت‌های اخیر در حوزه تشخیص زودهنگام این بیماری‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: امروزه استفاده از تکنیک اسپکترومتری جرمی برای آنالیز بیماری‌های متابولیک سبب افزایش توانایی ما در تشخیص واسطه‌های متابولیک و شناسایی و تشخیص تعداد زیادی از بیماری‌های متابولیک با یک نمونه و در یک مرحله کاری شده است. تکنیک اسپکترومتری جرمی می‌تواند تنها با یک قطره خون خشک در روی کاغذ، بیش از ۵۰ نوع بیماری متابولیک را در عرض فقط ۲-۳ دقیقه شناسایی نماید.

کلیدواژه‌ها: غربالگری نوزادی، بیماری متابولیک، اسپکترومتری جرمی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۱/۲۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۷/۲۱

*نویسنده مسئول: mr.asiabanha@gmail.com

مقدمه

بیماری متابولیک به اختلالی اطلاق می‌شود که موجب ایجاد مشکل در روند متابولیسم طبیعی (تبدیل مواد غذایی به انرژی در سطح سلول) می‌شود. طی فرآیند متابولیسم، هزاران آنزیم دخیل هستند. بیماری‌های متابولیک توانایی سلول برای انجام واکنش‌های حیاتی بیوشیمیایی شامل حمل‌ونقل پروتئین (اسیدآمینه)، کربوهیدرات‌ها (قندها و نشاسته) یا چربی (اسیدهای چرب) را تحت تاثیر قرار می‌دهند^[1]. بیماری‌های متابولیک معمولاً ارثی هستند. اختلالات متابولیک مادرزادی، گروهی از ناهنجاری‌های پیچیده و ناهمگن ژنتیک هستند که موجب بروز علائم بالینی ناشی از جهش در کدهای ژنتیک و در پی آن، کاهش یا افزایش فعالیت آنزیم‌های دخیل در مسیرهای متابولیک بدن می‌شوند. با توجه به تظاهرات بالینی شدید، اختلالات متابولیک از دلایل عمده مرگ‌ومیر نوزادان هستند^[2]. از

همین رو تاخیر در تشخیص و درمان این بیماری‌ها منجر به بروز عوارض جانبی مختلف از جمله اختلالات متوسط تا شدید اعصاب، عقب‌ماندگی ذهنی و مرگ می‌شود. بروز یک اختلال به صورت منفرد کمتر رخ می‌دهد، اما شانس بروز سندروم اختلالات متابولیک در مجموع ۱ به ازای ۱۵۰۰ تولد زنده است^[3]. این بدان معنی است که در پی بروز جهش در ساختار ژنوم والد، اختلالی در روند کار آنزیم‌های متابولیک به وجود آمده و به نسل بعد منتقل می‌شود. این بیماری‌ها همیشه دارای علائم آشکار نیستند و ممکن است روزها، ماه‌ها و سال‌ها بدون علامت باشند. علائم بیماری معمولاً زمانی رخ می‌دهد که بدن تحت تاثیر استرسی مثل گرسنگی طولانی‌مدت یا ابتلا به بیماری‌های تب‌دار باشد. برای تشخیص زودهنگام برخی از بیماری‌های متابولیک، امکان غربالگری بدو تولد وجود دارد. البته در خیلی از موارد، این غربالگری‌ها در شرایطی که خانواده قبلاً دارای فرزند مبتلا به اختلال متابولیک باشد یا در جمعیتی که موارد مبتلا در آنها به تعداد زیادی دیده شده، مانند بروز بیماری تائید ساکس در جمعیت یهودیان اشکنازی انجام می‌شود.^[4]

طبقه‌بندی بیماری‌های متابولیک انواع زیادی دارد. قدیمی‌ترین گروه‌بندی این بیماری‌ها بر پایه شکل عمومی متابولیسم درگیرشده انجام شده است که در این گروه‌بندی یک اختلال می‌تواند همزمان در چندین گروه قرار بگیرد. این گروه‌بندی خود می‌تواند بر مبنای شباهت در پاتوژن یا نشانه‌های بیماری به گروه‌های دیگری تقسیم شود.

در گروه‌بندی دیگر این اختلالات به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند؛ گروه اول ناشی از تجمع مواد سمی در اثر بلوکه‌شدن مسیرهای متابولیک و شامل اختلالات حاد یا پیش‌رونده مسمومیت یا آنسفالوپاتی است و گروه دوم که اختلالات همراه با کاهش انرژی هستند. ولی طبق یکی از مهم‌ترین تقسیم‌بندی‌ها اختلالات متابولیک ارثی را به سه گروه اصلی زیر تقسیم می‌کنند^[5]:

(۱) نوع مسمومیت: این گروه از بیماری‌ها مشتمل بر اختلال در مسیرهای متابولیک واسطه‌ای هستند که موجب تجمع مواد توکسیک (که از قبل بلوک آنزیمی شده) و منجر به مسمومیت (Intoxication) حاد یا پیش‌رونده توسط تجمع این ترکیبات می‌شوند و شامل آمینواسیدوپاتی‌ها، اغلب آرگانیک‌اسیدمی‌ها، اختلالات سیکل اوره، بعضی از اختلالات کربوهیدرات‌ها مانند گالاکتوزمی و عدم تحمل ارثی فروکتوز، اختلال در متابولیسم فلزات سنگین، پورفیری و نقایص سنتز یا کاتابولیسم نوروترانسمیترها هستند. علائم این گروه مشابه بوده و از ابتدا با یک دوره بی‌علامت و سپس با نشانه‌های برابری شامل استفراغ، کما، نارسایی کبد و غیره تظاهر می‌یابند. تشخیص این بیماری‌ها با کروماتوگرافی آمینواسیدهای پلاسما و ادرار و آرگانیک‌اسیدهای ادراری امکان‌پذیر است. پایه درمان غالب آنها رژیم‌درمانی مناسب بوده و اغلب این بیماری‌ها در صورت مداخله به‌موقع، قابل درمان هستند^[6]. در موارد حاد نیاز به تجویز کارنتین، بنزووات و ویتامین‌ها برای دفع متابولیت‌های توکسیک است.

(۲) نوع کمبود انرژی: براساس فیزیوپاتولوژی، بیماری‌ها به دو دسته سیتوپلاسمیک و میتوکندریال تقسیم‌بندی می‌شوند. علائم این گروه از بیماری‌های متابولیک، ناشی از تولید ناکافی انرژی یا عدم توانایی استفاده از انرژی به واسطه نقص در کبد، میوکارد، عضله یا مغز است. اختلالات اصلی گروه سیتوپلاسمیک شامل اختلالات گلیکوژنولیز، اختلالات گلیکوژنوز، اختلال متابولیسم کراتین، اختلال مسیر پنتوز و هیپرانسولینیسیم است و از علامت

شده، این کار به منظور رساندن متابولیسم فرد بیمار به عادی‌ترین حالت ممکن انجام می‌شود.

- حذف آن دسته از محصولات سمی که در اثر اختلال متابولیک، در بدن تجمع یافته‌اند.

- رژیم غذایی خاص را رعایت کنند.

- خون با مواد شیمیایی خاص به منظور حذف محصولات متابولیک توکسیک سم‌زدایی شود.

جدول ۱) برخی از نشانه‌های بیماری‌های متابولیک

اختلال ایجاد شده در اثر بیماری متابولیک	عوارض اختلال مذکور
مشکلات رشد	اختلالات رشد عقب‌ماندگی ذهنی
مشکلات عصبی	بی‌حالی تاخیر در رشد هایپوتونی دیستونی و دیگر اختلالات حرکتی تشنج انسفالوپاتی زال عقل در دوران کودکی
مشکلات روانی	اختلالات رفتاری اوتیسم
مشکلات گوارشی	استفراغ مکرر اسهال زردی اختلال در عملکرد کبد
مشکلات بیوشیمیایی	اسیدوز کتوز هایپوگلیسمی هایپرآمونمی
مشکلات قلبی و عروقی	کاردیومیوپاتی آریتمی نارسایی قلبی
مشکلات عضلانی-اسکلتی	میوپاتی رابدومیولیز
مشکلات غدد درون‌ریز	کم‌کاری مادرزادی تیروئید هایپوگلیسمی هایپرانسولینمی اختلالات مادرزادی گلیکوزیلاسیون اختلالات مادرزادی آدرنال و اختلالات رشد جنسی هایپرپلازی آدرنال
سایر مشکلات	اختلال در بینایی و شنوایی جوش‌های پوستی و رنگ غیرطبیعی پوست ناهنجاری‌های مادرزادی بوی غیرطبیعی بدن ارگانومگالی بروز مرگ ناگهانی با سابقه خانوادگی کبد چرب

هدف کلی از غربالگری بدو تولد، تشخیص اختلالات شدید مادرزادی در نوزادانی است که دارای ظاهری سالم هستند [13].

رابرت گوتتری اولین شخصی بود که طی غربالگری نوزادان در سال ۱۹۶۰ میلادی با انجام آزمایش گوتتری توانست بیماری فنیل‌کتونوریا (PKU) را در بدو تولد تشخیص دهد و از همین رو،

شایع معمول می‌توان از هیپوگلیسمی نام برد [7]. در گروه میتوکندریال که شامل کمبود پیرووات کربوکسیلاز، پیرووات دهیدروژناز، نقص اکسیداسیون اسیدهای چرب، اختلال سیکل کربس و زنجیره تنفسی میتوکندری است، هیپرلاکتیک‌اسیدمی علامت غالب است. این بیماران معمولاً با اختلال رشد، هیپوگلیسمی‌های شدید، لاکتیک‌اسیدمی، هایپوتونی، میوپاتی، نارسایی قلبی، آریتمی، دیس‌مورفسم، مالفورم‌اسیون‌های مادرزادی، کلاپس قلبی-عروقی و مرگ ناگهانی مراجعه می‌نمایند [8]. درمان در گروه همراه با هیپوگلیسمی معمولاً امکان‌پذیر است، اما برای گروهی که با لاکتات بالا تظاهر می‌نمایند، به‌جز مواردی از نقایص اکسیداسیون اسیدهای چرب، اغلب درمانی وجود ندارد.

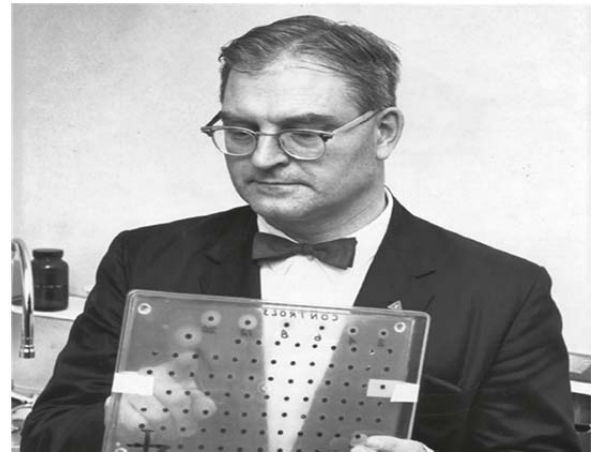
۳) اختلالات مولکولی پیچیده: این گروه با نقص در سنتز یا کاتابولیسم مولکول‌های کمپلکس تظاهر می‌نمایند. علایم آنها عمدتاً دایمی، پیش‌رونده و برخلاف دو گروه قبلی، غیروابسته به شرایط جسمی و نوع تغذیه بیمار است و نیاز به اقدامات اورژانسی ندارند. این بیماری‌ها معمولاً در سنین بالاتر خود را نشان می‌دهند، مگر بیماری‌های پروکسیزومال و نیز تعدادی از بیماری‌های لیزوزومال که در دوره نوزادی خود را نشان می‌دهند [9]. اختلالات لیزوزومال، اختلالات پراکسیزومال، نقایص مادرزادی سنتز کلاسترول، اختلال در ترافیک داخل‌سلولی، به عنوان نمونه نقص مادرزادی گلیکوزیلاسیون مولکول‌ها یا CDG و کمبود آلفا-۱-آنتی‌تریپسین در این دسته قرار دارند.

تاکنون صدها اختلال متابولیک ارثی شناسایی شده و خواهند شد. برخی از رایج‌ترین و مهم‌ترین اختلالات متابولیک ژنتیک شامل فنیل‌کتونوریا (با نقص آنزیم Phenylalanine hydroxylase)، بیماری شربت افرا (با نقص در Branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex)، بیماری نیم‌پیک (با نقص Lysosomal enzyme acidsphingomyelinase)، بیماری تای‌ساکس (با نقص Beta-N-acetylhexosaminidase) و غیره هستند [2, 5, 7-9]. علایم بیماری‌های متابولیک ژنتیک بسته به نوع اختلال، به میزان گسترده‌ای متفاوت و وابسته به تغذیه، داروهای مصرفی، کم‌آبی بدن و بروز بیماری‌های مختلف است. علایم ممکن است به صورت ناگهانی بروز کنند یا به‌آرامی پیشرفت کنند، اما اغلب در عرض چند هفته پس از تولد، بروز کرده و ممکن است سال‌ها به طول انجامند [2]. برخی از این نشانه‌ها در جدول ۱ خلاصه شده است [10].

درمان‌های محدودی برای اختلالات متابولیک موجود است. درمان اختلالات ژنتیک که عامل بروز این بیماری‌ها هستند نیز با تکنولوژی امروزه امکان‌پذیر نیست. علاوه بر این، بسیاری از کودکان و بزرگسالان مبتلا به بیماری‌های متابولیک، احتیاج به کمک‌های پزشکی گسترده و سریع دارند و در مواردی هم بستری‌کردن این بیماران ضروری و ناگزیر به نظر می‌رسد [11, 12]. از همین رو بررسی موردی تشخیص زودهنگام، اقدامات پیشگیرانه و درمان علایم بیماری‌های متابولیک، بر تلاش برای درمان قطعی آنها ارجحیت دارد و مبتنی بر این اصول است [6].

- کاهش یا حذف هر ماده غذایی که در بدن بیمار به‌درستی متابولیزه نمی‌شود.

- جایگزین کردن آنزیم یا هر ماده شیمیایی دیگری که دچار مشکل



شکل ۱) رابرت گوتری، پدر غربالگری نوزادان

آزمون‌ها برای اضافه‌شدن به برنامه غربالگری بدو تولد پیشنهاد می‌شوند. اما مسلماً انجام تمام این آزمون‌ها طی برنامه غربالگری امکان‌پذیر نیست. سازمان جهانی بهداشت (WHO) استاندارد طلایی برای اختلالاتی که طی این برنامه باید به آنها توجه شود، تعریف نموده است. معیارهایی که سازمان جهانی بهداشت برای گنجاندن آزمون‌ها در این برنامه به آنها توجه کرده است شامل گسترش تکنولوژی در خصوص بیماری‌ها، درمان اختلالات، اعتبار علمی آزمون‌ها و هزینه‌های انجام آزمون است. طبق معیارهای سازمان جهانی بهداشت بیماری‌هایی که مشکل جدی برای سلامت به حساب می‌آیند باید در برنامه غربالگری بدو تولد گنجانده شوند، همچنین تاریخچه بیماری مورد نظر باید به اندازه کافی بررسی شود، بیماری بایستی در مراحل اولیه شناسایی شود و آزمایش‌های مفیدی برای تشخیص آن بیماری باید موجود و در دسترس باشد، آزمایش‌های تشخیصی بیماری مورد نظر باید در جامعه قابل قبول و انجام‌پذیر باشد و فواصل تکرار آزمایش مورد نظر باید تعریف شود، برای بیماری مورد نظر باید درمان یا اقدام موثر وجود داشته باشد و تجهیزات تشخیصی و درمانی بیماری در دسترس باشد، سیاست درمانی قابل قبولی برای درمان بیمار بایستی وجود داشته باشد و هزینه‌های درمان باید با منافع حاصل از آن همخوانی داشته باشد [14, 15].

غربالگری فنیل‌کتونوری (PKU) براساس برنامه‌ای انجام می‌شد که طی آن رابطه درمان توسط رژیم غذایی و بروز و عدم بروز عقب‌ماندگی ذهنی بررسی می‌شد. در اواخر سال ۱۹۶۰ میلادی معیارهای سازمان جهانی بهداشت براساس معیارهای ویلسون و جانگر تعریف شد که تلاش‌هایی در زمینه برنامه‌های NBS انجام داده بودند [16]. غربالگری فنیل‌کتونوری (PKU) به‌خوبی این معیارها را برآورده می‌کرد. سپس برنامه‌ها با موفقیت‌هایی در سایر زمینه‌ها مثل غربالگری کم‌کاری تیروئید گسترش یافت. با این حال، افزایش تعداد بیماری‌هایی که می‌توانستند با انجام آزمون‌های چندگانه تشخیص داده شوند تمامی معیارهای ویلسون-جانگر را برآورده نمی‌کردند. از سال ۲۰۰۰ میلادی با استفاده از طیف‌سنجی جرمی دوطرفه (MS/MS) تعداد آزمون‌هایی که توسط آنها امکان تشخیص تعداد زیادی از بیماری‌ها وجود داشت، افزایش یافت. از همین رو، امروزه برنامه ملی غربالگری بدو تولد ایالات متحده در مقیاس وسیعی تحول یافته است [17]. در سال ۲۰۱۵ میلادی کالج ملی ژنتیک پزشکی آمریکا (ACMG) ۲۹ بیماری را پیشنهاد داده است که برای غربالگری بدو تولد ضروری‌تر به نظر می‌رسند. پیشنهادات کالج ملی ژنتیک پزشکی آمریکا براساس آزمون غربالگری و درمان موثر در کنار دانش کافی در مورد پیشینه بیماری، تعریف می‌شود [18].

غربالگری بدو تولد (NBS) تنها برنامه‌ای برای تشخیص غلظت بالاتر یا پایین‌تر از حد نرمال متابولیت‌های موجود در خون نیست، بلکه در حالت ایده‌آل، این سیستم ترکیبی از پنج بخش آزمایش نوزاد تازه‌متولدشده، پیگیری نتایج غیرطبیعی غربالگری، آزمون‌های تشخیصی و تایید با استفاده از آزمون‌های آزمایشگاهی تخصصی، تشخیص و درمان، بررسی و کنترل بیمار به صورت مادام‌العمر، ارتباط منظم و زمان‌بندی شده بین کودک، مسئول غربالگری، مقامات بهداشتی و متخصص اطفال [19] است. امروزه توصیه‌های متفاوتی در زمینه غربالگری ارائه می‌شود. به عنوان مثال فاصله انجام غربالگری تا زمان نمونه‌گیری خون در ایالات متحده باید در محدوده ۲۴ ساعت، در آلمان ۴۸ تا ۷۲ ساعت و در بریتانیا تا ۱۲۰ ساعت باشد. پیگیری گزارشات غربالگری طیف‌سنجی جرمی

به طور کلی می‌توان گفت بیومارکرها مولکول‌هایی هستند که در مایعات بدن موجود بوده و اندازه‌گیری آنها می‌تواند برای بررسی فرایندهای بیولوژیک نرمال، وضعیت بیماری یا پاسخ به درمان مورد استفاده قرار بگیرد. در این چارچوب، مارکرهاى اولیه در غربالگری نوزادان، متابولیت‌هایی هستند که مربوط به یک مسیر بیوشیمیایی تغییر یافته (کاهش یا افزایش یافته) در یک بیماری خاص هستند و از نظر تشخیصی ارزش دارند. در حالی که بیومارکهای ثانویه، بیومارک‌هایی هستند که نشان‌دهنده افزایش ریسک یک بیماری متابولیک هستند که در این مورد می‌توان به نسبت میان آنالیت‌ها اشاره کرد. رتبه‌بندی بیومارکرها، تفسیر پروفایل این متابولیت‌ها را تسهیل کرده و حساسیت آزمون‌ها را افزایش می‌دهد. به عنوان مثال در تیروزینمی کبدی کلیوی (تیپ I)، افزایش سوکسینیل‌استون بیومارکر اولیه محسوب می‌شود، در حالی که تیروزین بیومارکر ثانویه است، زیرا غلظت آن ممکن است افزایش یافته یا طبیعی باشد. علاوه بر این همیشه افزایش تیروزین نشانه این بیماری نیست. تیروزین در نوزادان نارس یا نوزادانی که با وزن پایین متولد می‌شوند و عملکرد کبد در آنها هنوز به طور کامل شکل نگرفته نیز افزایش می‌یابد. استفاده از نسبت آنالیت‌ها برای تفسیر صحیح پروفایل متابولیت‌ها ضروری است. استفاده از این نسبت‌ها میزان نتایج مثبت کاذب را به میزان کمتر از ۰/۱٪ کاهش داده و کارایی آزمایشات غربالگری را بهبود می‌بخشد. از آنجایی که نتیجه مثبت کاذب استرس زیادی برای خانواده‌ها ایجاد می‌کند، تشخیص دقیق بیماری از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. با توجه به این توضیحات، هدف از نوشتن این پژوهش معرفی و بیان اهمیت بررسی این اختلال‌های متابولیک در بدو تولد است.

در این پژوهش از پایگاه‌های Scholar، Pubmed، Elsevier و google پژوهش‌های مرتبط فارسی و انگلیسی جستجو شد. در نهایت ۳۸ مقاله دریافت، ترجمه و بررسی عمیق محتوایی شد و تاریخچه بیماری متابولیک نوزادی، علایم بالینی آن در کودکان و بالغین و نیز پیشرفت‌های اخیر در حوزه تشخیص زودهنگام این بیماری‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

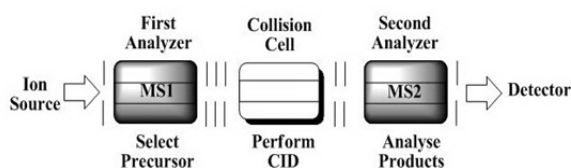
انجام آزمایش ایمونواسی برای هورمون‌های TSH و تیروکسین (که مربوط به تشخیص کم‌کاری مادرزادی تیروئید هستند) در سال ۱۹۷۰ میلادی منجر به افزودن این دو آزمون به لیست برنامه غربالگری بدو تولد (NBS) شد [13]. به صورت بالقوه بسیاری از

همراه است، نکته قابل توجهی است. به عنوان مثال، هموسیستین اوریا (Homocystinuria) در قطر ۱ به ۱۸۰۰ است که این در مقایسه با ۱ به ۲۰۰ هزار در ایالات متحده [26, 27]، ۱ به ۲۳۰۷۵۰ در استرالیا و ۱ به ۳۱۶۲۴۳ در پرتغال [28]، آمار قابل توجهی است. شیوع MCAD در قطر ۱ به ۴۰۰۰ است و این در حالی است که نسبت این اختلال در جمعیت اروپاییان ۱ به ۱۰ هزار تا ۲۰ هزار است [29].

ایران کشوری بزرگ و شامل قومیت‌های مختلف ساکن استان‌های شمالی، جنوبی و مرکزی است که دارای بیش از ۷۰ میلیون جمعیت و نرخ تولدی بالغ بر ۱/۴ میلیون نوزاد در سال است. در ایران غربالگری نوزادان تنها در مورد کم‌کاری تیروئید اجباری است که تقریباً ۸۴٪ کل نوزادان متولدشده در سطح کشور نیز جمعیت هدف این غربالگری به حساب می‌آیند. کم‌کاری تیروئید در بسیاری از کشورها از کاندیداهای اصلی حضور در لیست غربالگری بدو تولد است، چرا که این اختلال شیوع بالایی در بین جمعیت‌ها دارد، روش‌های غربالگری آن در دسترس هستند و از لحاظ اقتصادی نیز مقرون به صرفه هستند [30]. در پژوهشی شیوع کم‌کاری تیروئید در اصفهان ۱ در ۷۴۸ تولد زنده که در فاصله سال‌های ۲۰۰۵-۲۰۰۲ میلادی اتفاق افتاده‌اند، گزارش شده است که این آمار تقریباً ۵ تا ۶ برابر شیوع جهانی این بیماری است. همچنین طبق این پژوهش شیوع کم‌کاری تیروئید در اصفهان ۲ تا ۳ برابر شیوع آن در یونان (۱ به ۱۸۰۰)، عربستان سعودی (۱ به ۱۴۰۰) و ترکیه (۱ به ۲۳۵۴) است [31, 32].

در ایران برای سنجش فنیل‌کتونوری و گلوکز-۶-فسفات‌دهیدروژناز، تنها برنامه‌های محدود محلی انجام می‌شود. بزرگ‌ترین پژوهش برای بررسی شیوع فنیل‌کتونوری، توسط حبیب و همکاران و در استان فارس انجام شده که شیوع این بیماری را ۱/۶ به ازای هر ۱۰ هزار نفر گزارش می‌دهد. این نتیجه یکی از بالاترین مقادیری است که در جهان گزارش شده است [33]. پژوهش دیگری هم توسط فرهود و کبیری روی ۸۶۳۳ نوزاد در تهران انجام شد و نتیجه آن ۱/۱ ابتلا در هر ۱۰ هزار نوزاد بوده است [34].

در حال حاضر پیشرفت‌های وسیع در حوزه آزمایشگاه منجر به شناسایی نوزادانی که دارای بیماری‌های نقص متابولیک هستند با استفاده از تکنیک اسپکترومتری جرمی، طیف‌سنجی جرمی دوطرفه شده است [34] (شکل ۲).



شکل ۲) اساس و اجزا دستگاه اسپکترومتری جرمی (Tandem Mass Spectrometry)

در این تکنیک با پیشرفت‌های حاصل‌شده، با یک قطره خون خشک‌شده در روی کاغذ می‌توان این بیماری‌ها را با حساسیت بسیار بالایی تشخیص داد. اسپکترومتری جرمی در واقع یک تکنیک بسیار قوی برای تشخیص طیف وسیعی از بیماری‌ها با استفاده از یک نمونه و براساس جداسازی یون‌ها بر مبنای نسبت جرم ملکولی به شارژ و نیز اندازه‌گیری شدت آن است. یک دستگاه اسپکترومتری جرمی دارای ۵ جزء، شامل یک منبع یون، اسپکترومتر آنالیزور شماره ۱ (MS1)، محفظه برخورد، اسپکترومتر

دوطرفه طی یک دوره ۶ ساله از کودکان نشان داد که این کنترل‌ها موجب کاهش نرخ مرگ‌ومیر و همچنین اختلالات بالینی شده‌اند. این استراتژی شامل تشخیص و درمان قبل از بروز علائم بیماری است. به لحاظ اقتصادی نیز هر یورو که در این برنامه غربالگری مصرف شود، موجب می‌شود به میزان ۲۵ یورو در هزینه‌های اجتماعی و سلامت، صرفه‌جویی صورت پذیرد. نتایج بسیاری از پژوهش‌ها نشان‌دهنده کاهش نرخ اختلالات بالینی قابل تشخیص و مرگ‌ومیر و بهبود وضعیت سلامت بیمار، در پی انجام برنامه‌های غربالگری هستند [19, 20].

غربالگری نوزادان به عنوان بخشی از مراقبت‌های سلامت کودکان، به طور قابل توجهی در حال گسترش در جهان است. بسیاری از کشورها فنیل‌کتونوری و کم‌کاری تیروئید نوزادان را پایش می‌کنند، در حالی که در کشورهای توسعه‌یافته‌تر برنامه‌های غربالگری شامل ۲۰ یا تعداد بیشتری از اختلالات می‌شود. در سایر کشورهای جهان هم غربالگری بدو تولد در حال گسترش است. برخی از کشورها نیز این برنامه غربالگری را در سال‌های اخیر آغاز کرده‌اند.

بسیاری از کشورهای توسعه‌یافته جهان برنامه غربالگری خود را از طریق تکنولوژی طیف‌سنجی جرمی دوطرفه گسترش داده‌اند. اما روند این غربالگری، تنوع بسیار گسترده‌ای دارد. به عنوان مثال غربالگری در استرالیا از طریق تکنیک طیف‌سنجی جرمی دوطرفه صورت می‌پذیرد، در ایالات متحده تقریباً تمام ۳ میلیون و ۴۰۰ هزار نوزاد از نظر بیش از ۳۰ بیماری متابولیک و در هلند ۱۷ بیماری متابولیک پایش می‌شود. در دانمارک این برنامه شامل ۱۳ بیماری است و در آلمان غربالگری نوزادان برای ۱۲ بیماری انجام می‌شود و در بریتانیا غربالگری نوزادان را تنها برای فنیل‌کتونوری و MCAD (نقص اسیل کوآدهیدروژناز زنجیره متوسط) انجام می‌دهند [21, 22].

منطقه خاورمیانه و شمال آفریقا (MENA) شامل ۲۱ کشور و جمعیت بالغ بر ۴۰۰ میلیون نفر، با نرخ زاد و ولد بیش از ۱۰ میلیون در سال است. این جمعیت دارای هم‌خونی بالا (۷۰-۲۵٪) و شامل درصد بالایی از ازدواج مابین نسل دوم است. پژوهش‌هایی وجود دارد که درصد بالایی از نقص ژنتیک را در این کشورها نشان می‌دهد. این موضوع، لزوم انجام برنامه غربالگری بدو تولد را پررنگ‌تر می‌کند. از آنجا که تعداد بسیار زیادی از نواقص ژنتیک اتوزومال مغلوب هستند، جای تعجبی ندارد در منطقه خاورمیانه و شمال آفریقا که نرخ بالایی از ازدواج فامیلی را دارند، شاهد شیوع بالای این بیماری‌ها باشیم. حتی در کشورهای توسعه‌یافته که درصد خویشاوندی در آنها کمتر از ۱٪ است، سیاست غربالگری در حال گسترش است و این در حالی است که در کشورهای در حال توسعه که بسیاری از افراد دارای والدینی خویشاوند هستند، اختلالات ژنتیک که به ارث می‌برند دارای نرخ بالاتری است. مراقبت‌های بهداشتی هنوز مراحل اولیه خود را طی می‌کنند. کمتر از نیمی از کشورهای منطقه خاورمیانه و شمال آفریقا دارای برنامه ملی غربالگری نوزادان هستند که تنها غربالگری کم‌کاری تیروئید را پوشش می‌دهد. لبنان و عربستان سعودی از سیستم طیف‌سنجی جرمی دوطرفه برای غربالگری بدو تولد از لحاظ بیماری‌های متابولیک استفاده می‌کنند. در سال ۲۰۰۴ میلادی هم قطر با ارسال نمونه به دانشگاه هایدلبرگ آلمان، اقدام به غربالگری نوزادان خود از نظر بیماری‌های متابولیک کرد [23, 24].

نتایج غربالگری نوزادان که با استفاده از طیف‌سنجی جرمی دوطرفه انجام شده است، نشان می‌دهد که بروز اختلالات ژنتیک دارای نرخ کاملاً متفاوتی در بین کشورهای مختلف است [25]. شیوع بالای ابتلا به بیماری‌های متابولیک در قطر که با نرخ بالای هم‌خونی

آنالیزور شماره ۲ (MS2) و نیز یک دتکتور است. نمونه ابتدا وارد دستگاه شده و پس از یونیزه شدن دارای شارژ می‌شود. این یون‌های مولکولی به MS1 رسیده و براساس نسبت شارژ به جرم جداسازی می‌شوند^[34] (شکل ۲).

سپس این یون‌های مولکولی به محفظه برخورد وارد می‌شوند، جایی که با یک گاز خنثی برخورد و تکه‌تکه و در نهایت این قطعات توسط MS2 جداسازی و سپس شناسایی می‌شوند. نتایج نهایتاً به صورت یک طیف جرمی که براساس نسبت جرم به شارژ است، ارایه می‌شود. طیف‌سنجی جرمی دوطرفه می‌تواند به عنوان یک تکنیک بسیار سریع برای شناسایی و تشخیص تعداد زیادی از بیماری‌های متابولیک مادرزادی که توسط سایر تکنیک‌ها قابلیت شناسایی ندارند، از جمله بیماری نقص اسیل کوآدهیدروژناز زنجیره متوسط (MCAD) به کار گرفته شود. تکنیک تاندمس مزایای زیادی نسبت به سایر تکنیک‌های موجود دارد که همین امر سبب گسترش بسیار وسیعی در سطح جهان برای غربالگری نوزادان شده است. برخی از این مزایا شامل موارد زیر است^[35]:

۱) آنالیز می‌تواند با مقدار بسیار کمی از خون نوزاد یا سایر مایعات انجام شود.

۲) استفاده از دو اسپکترومتر پشت سر هم که در اولین اسپکترومتری، جداسازی ترکیبات از مخلوط اولیه نمونه صورت می‌گیرد و از این رو سبب حذف یا به حداقل رسانیدن جداسازی با استفاده از کروماتوگرافی می‌شود.

۳) آنالیز به مدت زمان کوتاهی (حدود ۲ تا ۳ دقیقه) نیاز دارد.

۴) تمام مراحل آزمایش به صورت اتوماتیک انجام می‌شود و در حدود ۶۰۰ نمونه در ۲۴ ساعت قابلیت انجام دارد.

کاربردهای طیف‌سنجی جرمی دوطرفه برای تشخیص غربالگری بیماری‌های متابولیک نوزادی در حال حاضر با اندازه‌گیری دو گروه آنالیت شامل آمینواسید و اسیل‌کاربنتین برای تشخیص آمینواسیدوپاتی‌ها، آرگانیک‌اسیدوریا و نقص اکسیداسیون اسیدچرب است. بیماری‌های متابولیک که توسط این تکنیک قابل شناسایی هستند را می‌توان به چهار گروه ناهنجاری‌های آمینواسیدی، ناهنجاری‌های سیکل اوره، ناهنجاری‌های آرگانیک اسیدها و ناهنجاری‌های اکسیداسیون اسیدهای چرب تقسیم نمود.

نتیجه‌گیری

بیماری‌های متابولیک نوزادی، از پیچیده‌ترین بیماری‌های ژنتیک هستند که به لحاظ گستردگی بیماری و درگیری‌هایی که برای نوزاد از طرق مختلف ایجاد می‌نمایند با درگیرنمودن ارگان‌های مختلف بدن سبب بروز علایم پیچیده‌ای می‌شوند که ضمن سخت‌نمودن تشخیص، درمان را نیز دشوار خواهد ساخت. درمان‌هایی که برای این بیماری‌ها در نظر گرفته می‌شود، درمان‌های قطعی نیستند. تنها درمان نگهدارنده وجود دارد که تا حد امکان از پیشرفت بیماری جلوگیری نماید. بهترین راه برای جلوگیری از پیشرفت بیماری‌های متابولیک، تشخیص زودهنگام بیماری است که تا حد امکان از آسیب به قسمت‌های مختلف بدن جلوگیری نماید. تشخیص این بیماری‌ها از ابتدا تا به امروز توسط روش‌های مختلفی انجام شده است، اما امروزه بهترین روش و نیز روش مرجع برای تشخیص طیف وسیعی از بیماری‌های متابولیک، استفاده از اسپکترومتری جرمی (MS) است که حساسیت بسیار بالایی برای تشخیص بیماری‌های متابولیک نوزادی دارد.

تشکر و قدردانی: موردی از سوی نویسندگان ذکر نشده است.

تاییدیه اخلاقی: نیاز نداشته است.

تعارض منافع: موردی وجود نداشته است.

منابع مالی: توسط "مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم" و "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم" تامین شده است.

سهم نویسندگان: سارا ثمری (نویسنده اول)، نگارنده مقاله/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۲۰٪)؛ بهنام یونسی (نویسنده دوم)، نگارنده مقاله/پژوهشگر کمکی (۲۰٪)؛ پیمان لشگری (نویسنده سوم)، نگارنده مقاله/پژوهشگر کمکی (۲۰٪)؛ مجید آسیابان‌ها رضایی (نویسنده چهارم)، نگارنده مقاله/روش‌شناس/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۴۰٪)

منابع

- 1- Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the west Midlands, UK. Arch Dis Child. 2006;91:896-9.
- 2- Waisbren SE, Read CY, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, Greenstein R, et al. Newborn screening compared to clinical identification of biochemical genetic disorders. J Inherit Metab Dis. 2002;25(7):599-600.
- 3- Scaturro G, Sanfilippo C, Piccione M, Piro E, Giuffrè M, Corsello G. Newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry: Past, present and future. Pediatr Med Chir. 2013;35(3):105-9.
- 4- Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL, editors. Inherited metabolic diseases: A clinical approach. Berlin: Springer-Verlag. 2017.
- 5- Rule JT. Screening of newborn infants for metabolic disease: Committee on fetus and newborn. Pediatrics. 1965;35:499-501.
- 6- Gray RG, Preece M, Green S, Whitehouse W, Winer J, Green A. Inborn errors of metabolism as a cause of neurological disease in adults: An approach to investigation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69(1):5-12.
- 7- Eyskens F. Rare inborn errors of metabolism in adults: The lysosomal storage disorders. Acta Clin Belg. 2009;64(6):534-9.
- 8- Pears JS, Jung RT, Hopwood D, Waddell ID, Burchell A. Glycogen storage disease diagnosed in adults. Quart J Med. 1992;82(299):207-22.
- 9- Pearl PL, Capp PK, Novotny EJ, Gibson KM. Inherited disorders of neurotransmitters in children and adults. Clin Biochem. 2005;38(12):1051-8.
- 10- Vantyghem MC, Dobbelaere D, Mention K, Wemeau JL, Saudubray JM, Douillard C. Endocrine manifestations related to inherited metabolic diseases in adults. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:11.
- 11- Sedel F, Lyon-Caen O, Saudubray JM. Therapy insight: Inborn errors of metabolism in adult neurology--A clinical approach focused on treatable diseases. Nat Clin Pract Neurol. 2007;3(5):279-90.
- 12- Kumar A, Riely CA. Inherited liver diseases in adults. West J Med. 1995;163(4):382-6.
- 13- Garg U, Dasouki M. Expanded newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry: clinical and laboratory aspects. Clin Biochem. 2006;39(4):315-32.
- 14- Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. Bol Oficina Sanit Panam. 1968;65(4):281-93. [Spanish]

- Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--Experience and development of a routine program for expanded newborns screening. *Mol Genet Metab*. 2012;107:281-93.
- 26- Lindner M, Abdoh G, Fang-Hoffmann J, Shabeck N, Al-Sayrafi M, Al-Janahi M, et al. Implementation of extended neonatal screening and a metabolic unit in the State of Qatar: Developing and optimizing strategies in cooperation with the Neonatal Screening Center in Heidelberg. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):522-9.
- 27- Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, Abdoh G, Ben-Omran T, et al. Newborn population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. *J Pediatr*. 2010;156(3):427-32.
- 28- Jones PM, Bennett MJ. The changing face of newborn screening: Diagnosis of inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2002;324(1-2):121-8.
- 29- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(3 Suppl):S133-8.
- 30- Armstrong MD, Low NL, Bosma JF. Studies on phenylketonuria. 9. Further observations on the effect of phenylalanine restricted diet on patients with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr*. 1957;5:543-54.
- 31- Padilla CD, Krotoski D, Therrell BL Jr. Newborn screening progress in developing countries--overcoming internal barriers. *Semin Perinatol*. 2010;34(2):145-55.
- 32- Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghighi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen*. 2009;16(1):11-6.
- 33- Habib A, Fallahzadeh MH, Kazeroni HR, Ganjkarim AH. Incidence of Phenylketonuria in Southern Iran. *Iran J Med Sci*. 2010;35(2):137-9.
- 34- Farhud DD, Kabiri M. Incidence of phenylketonuria (PKU) in Iran. *Indian J Pediatr*. 1982;49(5):685-8.
- 35- Pourfarzam M, Zadhoush F. Newborn Screening for inherited metabolic disorders; News and views. *J Res Med Sci*. 2013;18(9):801-8.
- 15- Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization. 1968.
- 16- Dhondt JL. Expanded newborn screening: Social and ethical issues. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(Suppl 2):S211-7.
- 17- Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, Howell RR. Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system--executive summary. *Pediatrics*. 2006;117(5 Pt 2):S296-307.
- 18- Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases-Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:44.
- 19- Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, et al. Expanded newborn screening: Outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics*. 2009;124(2):e241-8.
- 20- Orzalesi M, Danhaive O. Ethical problems with neonatal screening. *Ann Ist Super Sanita*. 2009;45(3):325-30.
- 21- Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead WJ, Hannon WH, Garg UC, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry; executive summary. *Clin Chem*. 2009;55(9):1615-26.
- 22- Plass AM, Van El CG, Pieters T, Cornel MC. Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: Prospective parents' opinions. *Pediatrics*. 2010;125(1):e99-106.
- 23- Saadallah AA, Rashed MS. Newborn screening: Experiences in the middle east and North Africa. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):482-9.
- 24- Krotoski D, Namaste S, Raouf RK, El Nekhely I, Hindi-Alexander M, Engelson G, et al. Conference report: Second conference of the Middle East and North Africa newborn screening initiative: Partnerships for sustainable newborn screening infrastructure and research opportunities. *Genet Med*. 2009;11(9):663-8.
- 25- Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS,