





سرشناسه	:	فرشیدی، شهلا، ۱۳۴۴ -
عنوان و نام پندآور	:	بررسی بیماری‌های متابولیک ارثی = Approach to Inborn Errors of Metabolic Disorders /مؤلف شهلا فرشیدی.
مشخصات نشر	:	تهران: سازمان بهزیستی کشور، انتشارات، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری	:	۳۰ص: جدول، نمودار.
شابک	:	978-622-97970-0-6
وضعیت فهرست نویسی	:	فینیا
یادداشت	:	کتابنامه.
موضوع	:	متابولیسم -- اختلالات ارثی
موضوع	:	Metabolism, Inborn errors of
شناسه افزوده	:	سازمان بهزیستی کشور
رده بندی کنگره	:	RC۶۲۷/۸
رده بندی دیویی	:	۶۱۶/۳۹۰۴۲
شماره کتابشناسی ملی	:	۷۵۴۹۶۶۲
وضعیت رکورد	:	فینیا



انتشارات سازمان بهزیستی

بررسی بیماری‌های متابولیک ارثی

مؤلف: دکتر شهلا فرشیدی

ناشر: سازمان بهزیستی کشور

اجرا: اداره کل روابط عمومی و امور بین الملل

صفحه آرایشی: علی امیراسدی

شمارگان: ۱۰۰۰

سال: ۱۴۰۰

نوبت چاپ: اول

شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۹۷۹۷۰-۰-۶

قیمت: اهدایی

بررسی بیماریهای متابولیک ارثی

Approach to
Inborn Errors of
Metabolic Disorders

مولف: دکتر شهلا فرشیدی



سازمان بیهوشی کشوری

فهرست

۱.....	مقدمه
۱.....	پاتوفیزیولوژی
۳.....	تقسیم بندی
۵.....	شرح حال
۵.....	علائم بالینی
۶.....	در چه مواردی باید به اختلالات ذاتی متابولیسم مشکوک شد؟
۸.....	معاینه بالینی
۱۴.....	اقدامات پاراکلینیک
۱۴.....	موارد حاد با شروع علائم در دوران نوزادی یا ابتدای کودکی
۱۴.....	General investigation
۲۲.....	Specific (second line) investigation
۲۴.....	موارد حاد یا حملات مکرر با شروع علائم بالینی در اواخر شیرخوارگی
۲۴.....	موارد مزمن و پیشرونده
۲۵.....	پیشگیری
۲۵.....	مشاوره ژنتیک
۲۵.....	تشخیص قبل از تولد
۲۵.....	غربالگری دوران نوزادی

مقدمه

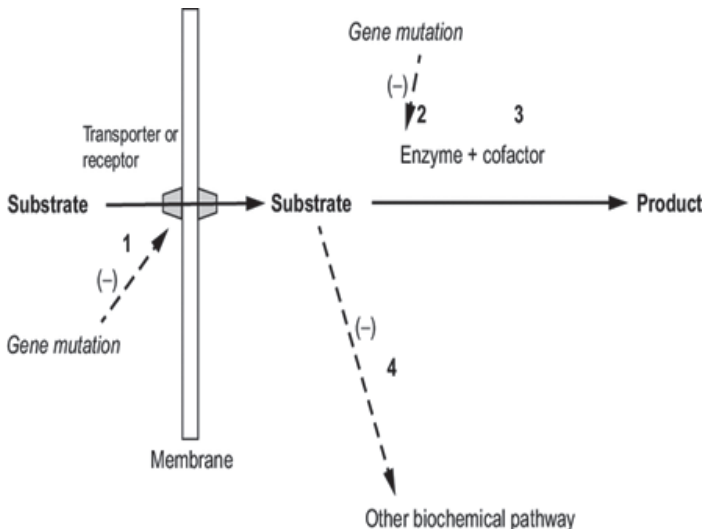
خطاهای ذاتی متابولیسم (Inborn Errors of Metabolism) گروه مهمی از بیماری‌های حاد دوران نوزادی و یا بیماری‌های مزمن پیش‌رونده در سال‌های بعد از تولد می‌باشند که تاکنون بیش از ۵۰۰ نوع از این بیماری‌ها شناخته شده است. با توجه به تعدد، پیچیدگی و تنوع بالای علائم بالینی، این گروه از بیماری‌ها چالش بزرگی در طب اطفال و مشاوره ژنتیک ایجاد می‌کنند.

وجود دوره کمون در این بیماری‌ها فرصت مناسبی جهت انجام غربالگری دوران نوزادی، تشخیص زودرس و مداخله به هنگام ایجاد کرده است تا بدین وسیله بتوان میزان عوارض و مرگ و میر در کودکان مبتلا را به مقدار زیادی کاهش داد.

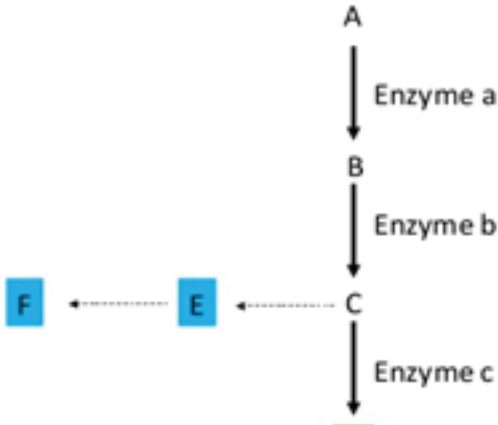
شیوع هرکدام از بیماری‌های به‌تنهایی بالا نیست ولی از آنجایی‌که علائم بالینی در بیماری‌های مختلف شباهت زیادی باهم دارند در اغلب موارد شیوع بیماری‌ها به‌صورت تجمعی و در حدود ۱ در ۲۰۰۰-۱۵۰۰ نوزاد تخمین زده می‌شود. توارث بیماری در اکثریت موارد به‌صورت اتوزومال مغلوب است و در نتیجه میزان ابتلا در دختران و پسران یکسان می‌باشد ولی استثنائاتی نیز وجود دارد که در جایگاه مناسب به آن‌ها اشاره می‌شود.

پاتوفیزیولوژی

با توجه به اختلال ژنتیکی (Single gene defect) موجود، اختلال در گیرنده، اختلال در ترانسپورت پروتئین و یا اختلال در کوفاکتور ایجاد شده و بدنبال آن مسیر متابولیکی مورد نظر مسدود خواهد شد. نتیجه مسدود شدن مسیر متابولیکی کاهش تولید آنزیم خواهد بود.



Metabolic Pathway



در نتیجه اختلالات فوق موارد زیر به تنهایی یا باهم رخ می دهند:

1. Toxic accumulations

ماده ایجاد شده در راه های متابولیسم فرعی ، حالت سمی برای بدن دارد.

2. Accumulations of abnormal substrate

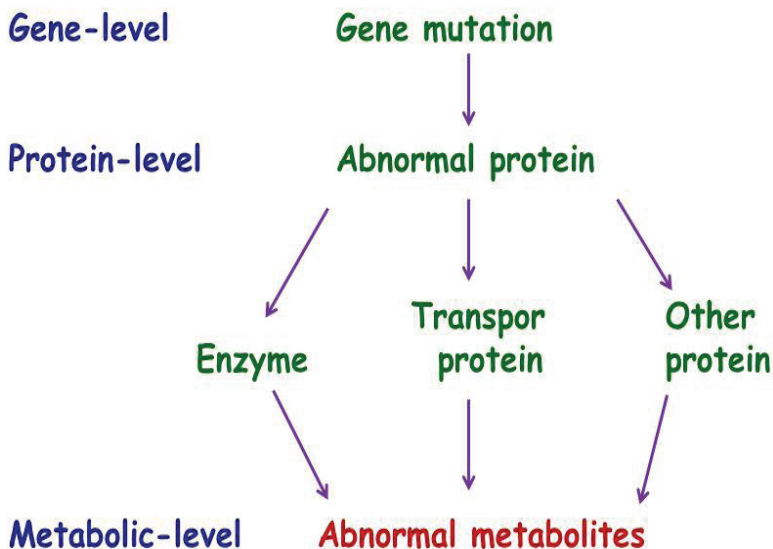
ماده ایجاد شده در راه های متابولیسم فرعی در قسمت های مختلف بدن تجمع می یابد و منجر به اختلال عملکرد سلولی در آن ارگان می شود.

3. Defects in energy production

بعلت عدم تولید محصول نهایی مورد نیاز سلول برای تغذیه و فعالیت ، بدن دچار کمبود انرژی می شود.

INBORN ERRORS OF METABOLISM

a genetic disease
also known as biochemical genetics



7

تقسیم بندی

یک روش ساده برای تقسیم بندی اختلالات (IEM¹) استفاده از نوع ماده‌ای است که بدن برای متابولیسم آن با مشکل مواجه است مثل اختلالات متابولیسم پروتئین، اختلالات متابولیسم کربوهیدرات، اختلالات متابولیسم اکسیداسیون اسیدهای چرب، اختلالات تجمعی لیپوزومال و اما امروزه از تقسیم بندی جدیدتری که با توجه به پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها ایجاد شده است، استفاده می‌شود.

گروه ۱: Disorders involving complex molecules

در این گروه اختلالات ارگانل‌های سلولی مانند لیپوزوم، اختلالات پروگزیزومال، اختلال در گلیکوزیلیشن و اختلالات سنتز کلسترول قرار می‌گیرند.

- علائم بالینی در این گروه از بیماری‌ها دائمی، پیشرونده، بدون ارتباط با عوامل محیطی بروز می‌کنند و رژیم‌های غذایی روی آن‌ها تاثیری ندارند.

گروه ۲: اختلالات این گروه منجر به **intoxication** حاد، پیشرونده و یا مزمن می‌شوند.

اختلالات این گروه روی چرخه تکاملی embryo-fetal تأثیری نداشته بنابراین نوزاد بدون علامت بدنیا آمده و پس از دوره کمون (که بسته به نوع اختلال زمینه ای متفاوت است) علائم بالینی بروز می کنند.

بسیاری از این اختلالات قابل درمان بوده و نیازمند مداخلات سریع مثل رژیم های غذایی خاص می باشند.

اگرچه مواردی مانند اختلالات نوروترانسمیتر (monoamines, GABA & glycine), سنتز اسیدهای آمینه (Serine & proline/ornithine) پاتوفیزیولوژی نسبتاً متفاوتی دارند ولی در حال حاضر در این گروه از اختلالات دسته بندی می شوند .

گروه ۳: اختلالات این گروه بر روی روند تولید انرژی در سیتوپلاسم و میتوکندری تأثیر می گذارند.

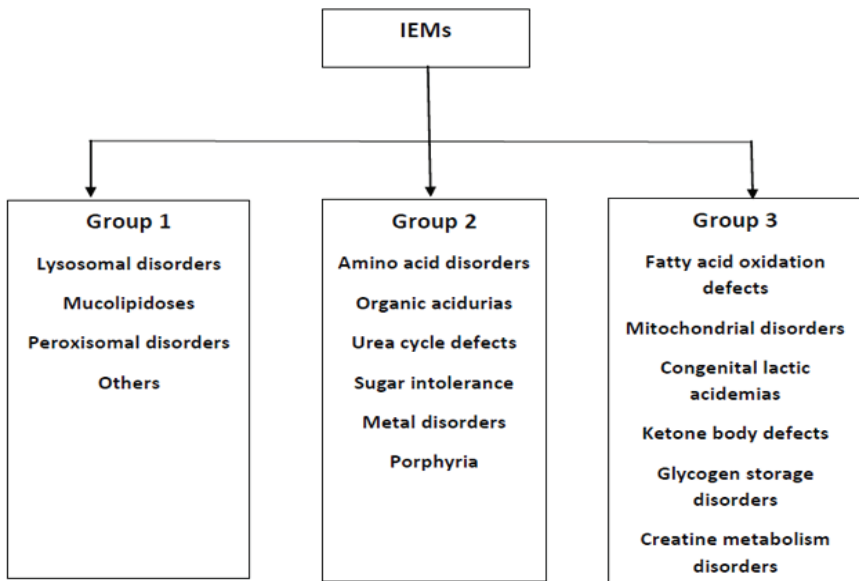
حداقل بخشی از علائم این گروه از اختلالات مربوط به کمبود انرژی و اختلال کارکرد کبد ، میوکارد ، عضلات و مغز می باشد.

این اختلالات به دو گروه میتوکندریال و سیتوپلاسمیک تقسیم بندی می شوند .

انواع میتوکندریایی اغلب علائم بالینی بسیار شدیدتری ایجاد می کنند و در اغلب

موارد غیرقابل درمان هستند. بجز (ketone body defects و co-enzyme Q 10. defect)

برخی از انواع بیماری روی چرخه تکاملی embryo-fetal تأثیر گذاشته و باعث بروز دیس پلازی و مالفرماسیون می گردند.



شرح حال

در شرح حال نکات زیر را باید در نظر داشت :

- پسرفت تکاملی در کودک سالم پس از چند روز ، ماه و یا حتی چند سال
- تاخیر تکاملی و از دست دادن مهارت های حرکتی
- تغییر عادات غذایی و یا عدم تحمل برخی مواد غذایی مثل پروتئین ها

شرح حال خانوادگی

- سابقه ازدواج خویشاوندی
- سابقه وجود بیماری ارثی متابولیک در اعضا خانواده
- فوت نوزاد یا شیرخوار بدون علت قابل توجیه
- فوت نوزاد یا شیرخوار مشکوک به عفونت (sepsis) بخصوص در مواردی که کلیه کشت ها (خون ، مایع مغزی نخاعی و ادرار) منفی گزارش می شوند.

شرح حال دوران بارداری

- وجود کبد چرب در دوران بارداری
- وجود HELLP syndrome در دوران بارداری
- * هر دو حالت فوق می توانند نشانه ای از وجود بیماری های اکسیداسیون اسیدهای چرب در نوزاد باشند.

علائم بالینی

اختلالات ذاتی متابولیسم می توانند روی تمامی ارگان های بدن تأثیر گذاشته و علائم ایجاد شده به صورت حملات حاد تهدید کننده حیات، sub acute و پیشرونده و یا Degenerative و پسرونده بروز می کنند.

گروه ۱:

- علائم معمولاً در دوران کودکی و بزرگسالی بروز می کند (حتی تا بعد از سن ۷۰ سالگی)
- شایع ترین ارگان درگیر سیستم عصبی می باشد.
- o بروزاختلالات روانپزشکی مثل سایکوز غیر تیبیک، افسردگی
- o بروزاختلالات نورولوژیکال مثل کما، آتاکسی سربرال، پاراپلژی اسپاستیک، دمانس، اختلالات حرکتی، تشنج و ...
- o هیپاتومگالی
- o کاردیومیوپاتی و نارسایی قلبی
- o اختلالات اسکلتی

گروه ۲:

- بیماران در دوران جنینی هیچ مشکلی ندارند و بدون علامت بالینی بدنیا می‌آیند.
- علائم بالینی ناشی از intoxication بعد از یک دوره کمون کوتاه مدت بروز می‌کند و به صورت حاد (استفراغ، کما، اختلال کبد،) و یا مزمن (اختلال رشد، FTT، تأخیر تکاملی، کاردیومیوپاتی،) می‌باشد.

گروه ۳:

- در برخی انواع مثل اختلالات میتوکندریال، علائم ممکن است از دوران جنینی شروع شوند.
- شایع‌ترین علائم در این گروه شامل موارد زیر است.
 - o هیپوگلیسمی
 - o افزایش لاکتات
 - o هپاتومگالی
 - o میوپاتی
 - o کاردیومیوپاتی و نارسایی قلبی
 - o علائم درگیری سیستم عصبی

در چه مواردی باید به اختلالات ذاتی متابولیسم مشکوک شد؟

۱. موارد مشکوک به sepsis بخصوص با کشت های منفی
۲. موارد sepsis با سوش های غیر معمول
۳. بیماری شدید در نوزاد بدون علت مشخص
۴. انسفالوپاتی در کودک کم خطر (Low risk)
۵. حملات انسفالوپاتی بدنال دهیدراتاسیون، ناشتا بودن به مدت طولانی،
۶. وجود تأخیر تکاملی بدون علت مشخص
۷. پسرقت تکامل عصبی در کودکی که تا کنون سالم بوده است.
۸. ایجاد دیس مورفولوژی در کودکی که تاکنون سالم بوده است.
۹. اختلالات رشدی بدون علت مشخص
۱۰. حالت هوشیاری و گیجی متناوب
۱۱. حالات هیپوتونی و تون عضلانی نرمال یا افزایش یافته به صورت متناوب
۱۲. هیپوتونی اگزیاال و هیپرتونی در اندام‌ها

تون عضلانی نرمال در کودکی که در کما می‌باشد.	۱۳.
حرکات غیر طبیعی	۱۴.
حرکات میوکلونوس یا boxing	a.
حرکات غیر طبیعی زبان (tongue thrusting)	b.
حرکات غیر طبیعی لب (lip smacking)	c.
استفراغ‌های مکرر	۱۵.
خوب غذا نخوردن	۱۶.
بی قراری شدید	۱۷.
هیپوتونی	۱۸.
سکسکه‌های پی در پی	۱۹.
زردی بدون علت مشخص و یا طول کشنده	۲۰.
هیپوگلیسمی بدون علت مشخص و یا طول کشنده	۲۱.
اسیدوز متابولیک بدون علت مشخص	۲۲.
تشنج که اغلب در سیر بیماری شروع می‌شود.	۲۳.
مرگ ناگهانی در نوزادان یا کودکان	۲۴.
وجود موارد مشابه در خانواده	۲۵.
سابقه ازدواج خویشاوندی	۲۶.

Table 1 – Clinical pointers for suspicion of IEM

- Deterioration after a period of apparent normaly
- Parental consanguinity
- Family history of neonatal deaths
- Rapidly progressive encephalopathy and seizures of unexplained cause
- Severe metabolic acidosis
- Persistent vomiting
- Peculiar odor
- Acute fatty liver or HELLP (hemolysis , elevated liver enzymes & low platelet counts) during pregnancy : seen in women carrying fetuses with long- chain ۳- -hydroxyacyl – coenzyme dehydrogenase deficiency (LCHAD)

Table 2 – Clinical pointers towards specific IEM

Clinical finding	Disorder
Coarse facies	Lysosomal disorders
Cataract	Galactosemia , Zellwegers syndrome
Retinitis pigmentosa	Mitochondrial disorders
Cherry red spot	Sphingolipidosis , Tay-Sachs disease
Hepatomegaly	Storage disorders , Urea cycle defects
Renal enlargement	Zellwegers syndrome , Glycogen storage disorder type I
Eczema , Alopecia	Biotinidase deficiency
Abnormal kinky hair	Menkes disease
Decreased pigmentation	Phenylketonuria

معاینه بالینی

باتوجه به میزان بالای ازکارافتادگی و مرگ و میر در این گروه بیماری ها، تشخیص زودرس اهمیت بسزایی دارد از طرف دیگر شروع به موقع درمان های آنزیمی (enzyme replacement therapy or substrate reduce therapy) و کنترل هیپرآموگیا و اسیدوز به میزان زیادی می تواند از عوارض بیماری بکاهد .

از آنجایی که اختلالات ذاتی متابولیسم منجر به کاهش عملکرد سلولی در سطوح مختلف می شود ، لذا علائم بالینی ممکن است در تمام ارگان های بدن دیده شود ، بطوریکه امروزه از این گروه بیماری ها بعنوان Modern Tuberculosis نام برده می شود .

Table 3 – Patterns of presentation

Presentation	Comment	Common condition
Encephalopathy with metabolic acidosis	<ul style="list-style-type: none"> * Organic acidemias (propionic, methylmalonic, isovaleric) * Glutaric acidemia type II 	<ul style="list-style-type: none"> * Result of toxic effects of accumulating metabolites on CNS * Usually appear normal at birth * Incubation period (hours to months) * Sepsis like syndrome
Neurologic deterioration (coma, lethargy)	<ul style="list-style-type: none"> * Organic acidemias * Urea cycle disorders * Respiratory chain disorders 	<ul style="list-style-type: none"> * Result of toxic effects of accumulating metabolites on CNS * Usually appear normal at birth * Incubation period (hours to months) * Sepsis like syndrome
Hypotonia	<ul style="list-style-type: none"> * Hyperlacticacidemia * Respiratory chain disorders * urea cycle defects * NKH * Peroxisomal disorders * Trifunctional enzyme deficiency 	<ul style="list-style-type: none"> * Only a few inborn errors of metabolism present with isolated hypotonia in the neonatal period
Hyperammonemia	<ul style="list-style-type: none"> * Urea cycle disorders * Organic acidemias (propionic, methylmalonic, isovaleric) * Pyruvate carboxylase deficiency (PCD) 	<ul style="list-style-type: none"> * Sepsis like syndrome * Transient hyperammonemia due to prematurity * Ammonia level $\geq 1000 \mu\text{mol/L}$

Metabolic acidosis	<ul style="list-style-type: none"> * With raised plasma lactate <ul style="list-style-type: none"> • Pyruvate dehydrogenase deficiency • Pyruvate carboxylase deficiency • Respiratory chain disorders • Organic acidemias * With normal plasma lactate <ul style="list-style-type: none"> • Organic acidemias 	<ul style="list-style-type: none"> * Sepsis like syndrome <ul style="list-style-type: none"> • High anion gap ≥ 17 • Neutropenia • Thrombocytopenia • Primary lactic acidosis • Unrelated to protein intake * Lactate / pyruvate ratio <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2.5 Pyruvate dehydrogenase deficiency (PDH) gluconeogenesis • ≥ 2.5 Pyruvate carboxylase deficiency Respiratory chain defect Mitochondrial myopathy
hydrops	<ul style="list-style-type: none"> * GM1 gangliosidosis * MPS type VII, IV * Gaucher's disease * Niemann-pick A & C * I-cell disease * Congenital disorders of glycosylation (CDG) * Lysosomal storage disorders 	

Cataract	<ul style="list-style-type: none"> * Galactosemia * Zellwegers` syndrome * Lowes` syndrome 	
Congenital anomalies	<ul style="list-style-type: none"> * Zellwegers` syndrome * Glutaric acidaemia type II * PDH deficiency 	<ul style="list-style-type: none"> * Hypotonia , epicantal folds, brush field spots, simian creases, large fontanelle, renal cysts * Hypertelorism, low set ears, high forehead, abdominal wall defects, large kidneys * Like fetal alcohol syndrome, facial dysmorphism, cleft palate
Dysmorphic features	<ul style="list-style-type: none"> * Peroxisomal disorders * PDH deficiency * Congenital disorders of glycosylation (CDG) * Lysosomal storage disorders 	
Neonatal cholestasis	<ul style="list-style-type: none"> * $\alpha 1$-Antitrypsin deficiency * Niemann-Pick type C 	
Dislocated lens	<ul style="list-style-type: none"> * Homocystinuria * Maple syrup urine disease 	

Cardiac disease	<ul style="list-style-type: none"> * Fatty acid oxidation defects * Glycogen storage disorder type II * Mitochondrial defects 	* Cardiomyopathy
Odor	<ul style="list-style-type: none"> • Maple syrup urine disease • Isovaleric academia 	<ul style="list-style-type: none"> * Burnt sugar * Sweaty feet odor
Hypoglycemia	<ul style="list-style-type: none"> * Fatty acid oxidation disorders * Glycogen storage disorders * Fructose-1,1-biphosphatase deficiency * Disorders of gluconeogenesis 	
Hepatic presentation	<ul style="list-style-type: none"> * Galactosemia * Tyrosinaemia * Zellweger`s syndrome * Fatty acid oxidation disorders (MCAD) * Congenital disorders of glycosylation – CDG 1 b 	Unconjugated hyperbilirubinemia Hepatic failure

Table 4 – Major Inborn Errors of Metabolism presenting in the neonate as an acute encephalopathy

Disorders	Characteristic laboratory findings
Organic academia (MMA, PA, IVA,)	Metabolic acidosis with in increased anion gap Elevated plasma & urine ketones Elevated plasma ammonia & lactate Abnormal urine organic acid
Urea cycle defect	Variable respiratory alkalosis Markedly Elevated plasma ammonia Abnormal plasma amino acid Elevated orotic acid in OTCD
Maple syrup urine disease	Metabolic acidosis with in increased anion gap Elevated plasma & urine ketones Abnormal plasma amino acid Positive ferric chloride test
Nonketotic hyperglycinemia (NKH)	No acid – base or electrolyte abnormalities Normal ammonia Abnormal plasma amino acid
Molybdenum co-factor deficiency	No acid – base or electrolyte abnormalities Normal ammonia & organic acid Low serum uric acid Elevated sulfites in urine

اقدامات پاراکلینیک

موارد حاد با شروع علائم در دوران نوزادی یا ابتدای کودکی

General investigation *

1. Full blood count (نوتروپنی و ترمبوسیتوپنی در اغلب موارد پروپیونیک اسیدمی و متیل مالونیک اسیدمی دیده می شوند)
- Infection screen (cultures)
 - Blood glucose
 - Electrolytes and Arterial blood gas
 - Plasma ammonia (مقدار طبیعی در دوران نوزادی 105-90 µg/d L)
 - Arterial blood lactate
 - Pyruvate
 - Liver function tests
 - Total & conjugated bilirubin
 - Clotting studies
 - Amino acids (HPLC)
 - Acylcarnitines (including free & total carnitine)
 - Uric acid
 - Ketone body

Table 5 - Inborn Errors of Metabolism associated with neonatal liver disease

Disorders	Laboratory studies
Galactosemia	Urine reducing substance ; RBC galactose- 1 -phosphate uridyl transferase
Tyrosinemia	Plasma quantitative amino acid ; urine succinylacetone
α 1- Antitrypsin deficiency	Quantitative serum α 1- Antitrypsin ; protease inhibitor typing
Neonatal hemochromatosis	Serum ferritin ; liver biopsy
Zellwege syndrome	Plasma very long chain fatty acids ; phytanic acid
Niemann - Pick disease type C	Skin biopsy for fibroblast culture ; studies of cholesterol esterification & accumulation
Glycogen storage disease type IV (brancher deficiency)	Liver biopsy for histology & biochemical analysis or skin biopsy with assay or branching enzyme in cultured fibroblast

۲. Urine

- Smell
- Urine ketones
- Reducing substance
- Galactose (if indication)
- Amino acids (HPLC)
- Orotic acid (if indication)
- Freeze 1.5 - 2.0 ml urine for organic acid analysis

۳. Imaging

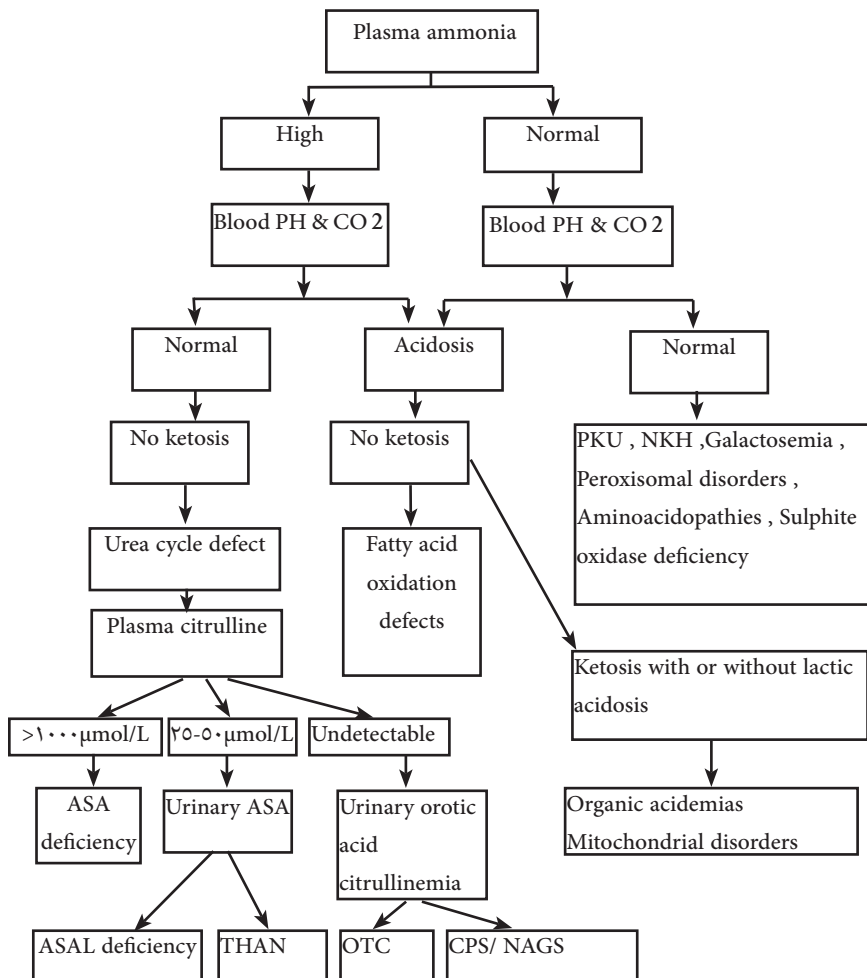
- Cranial ultrasound
- Abdominal ultrasound
- Brain MRI
- Whole body scan
- X ray
 - Skull
 - Long bones
 - Vertebra
 - Hands

۴. Others

- Ophthalmic examination
- Evokes
- EEG
- EMG / NCV

در اغلب موارد با استفاده از میزان آمونیاک خون، آنالیز گازهای خون شریانی و کتون ادرار می توان گروه های بیماری های را مشخص نمود .

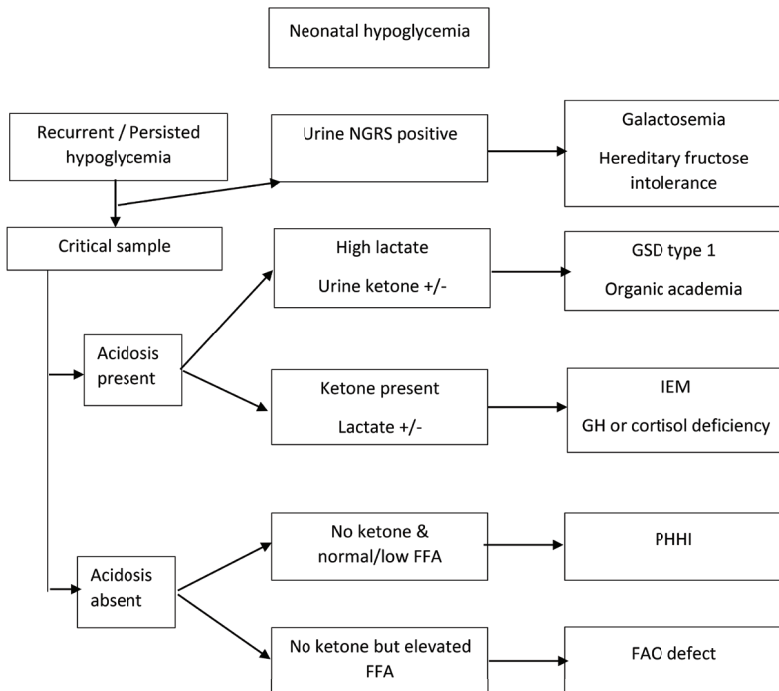
Suspected metabolic disorders

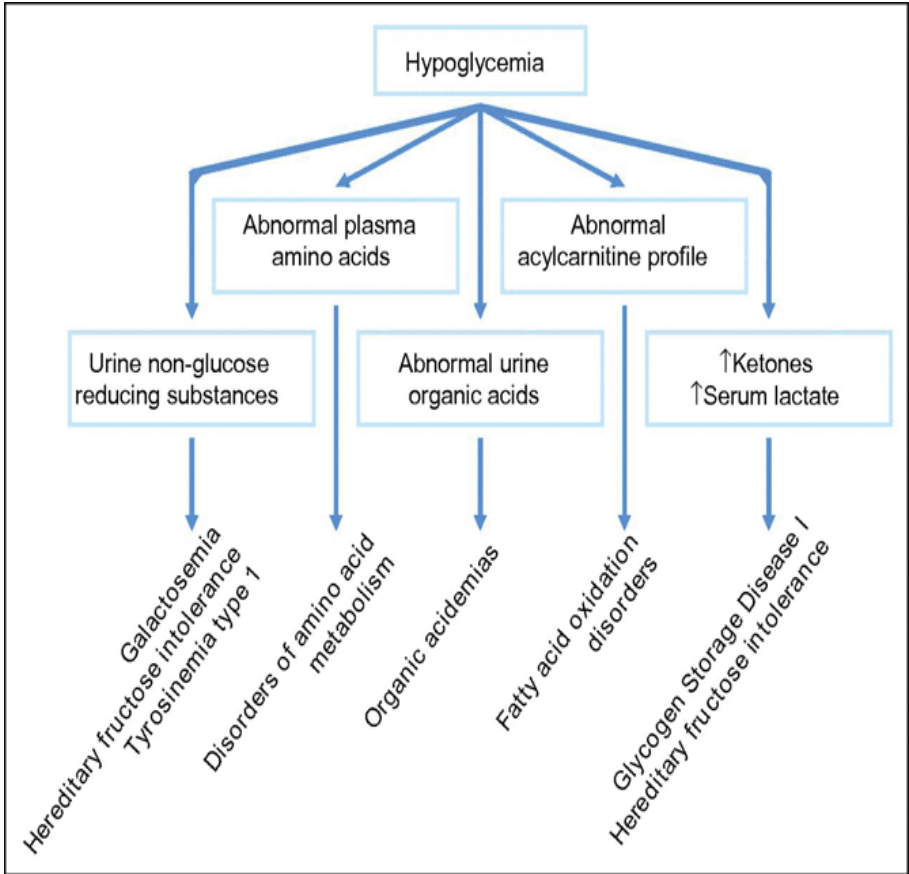


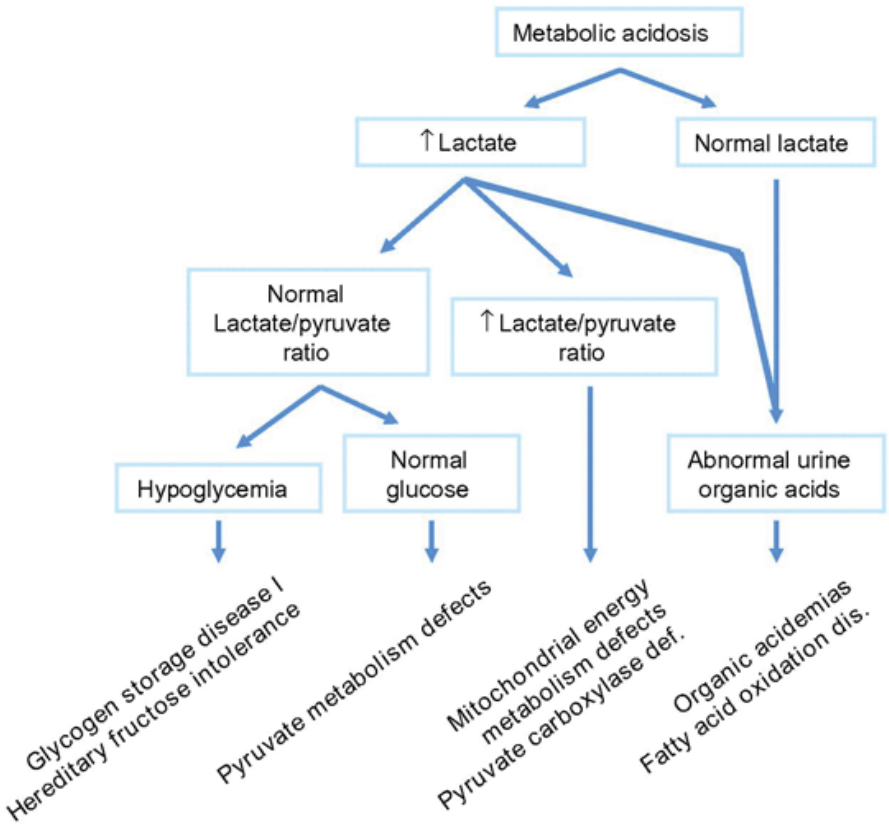
ASA: Argininosuccinic acid, OTC: Ornithine transcarbamoylase, CPS: Carbamoylphosphate synthetase I, NAGS:N-acetylglutamate synthetase, THAN: Transient hyper ammonemia of newborn, ASAL: argininosuccinic acid lyase, NKH: Nonketotic hyperglycinemia

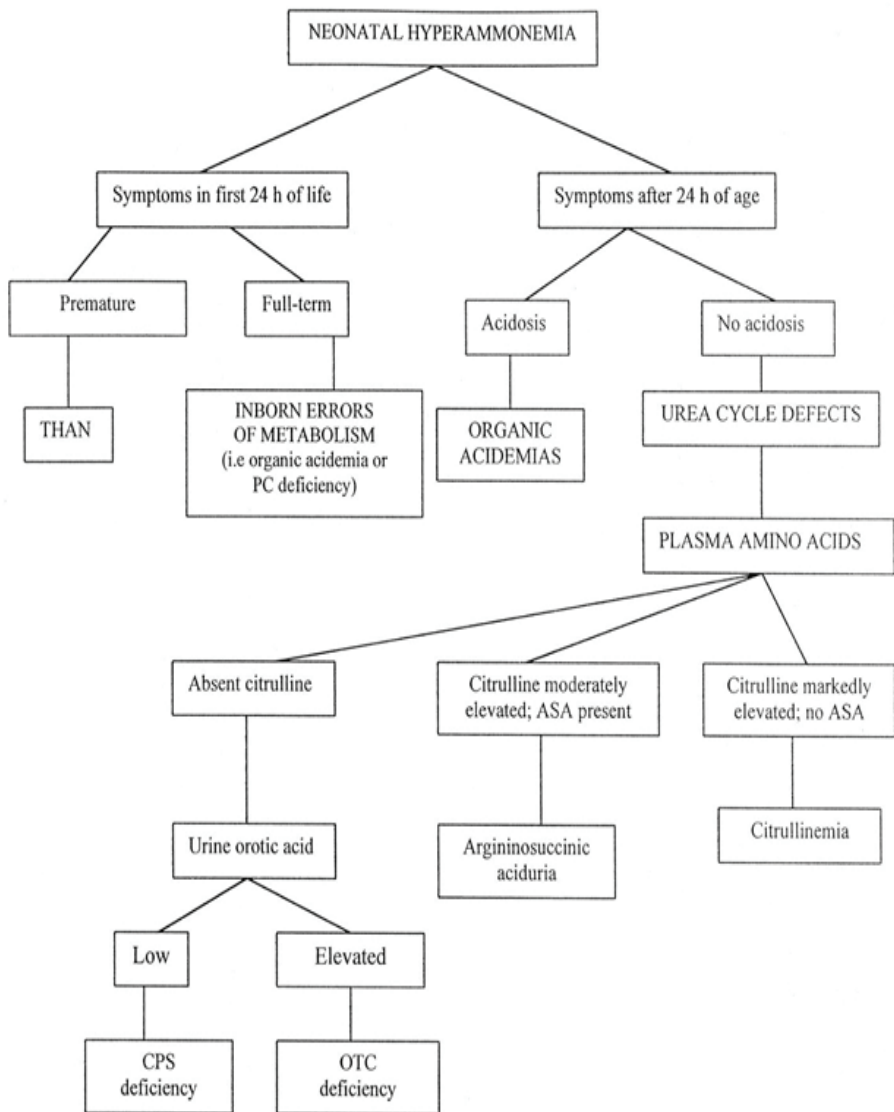
بطور مثال :

- در صورت وجود هیپوگلیسمی مداوم در حالی که مواد احیا کننده ادرار منفی باشد اولین تشخیص گالاکتوزمی خواهد بود.
- در صورت منفی بودن مواد احیا کننده ادرار ، وجود یا عدم وجود کتونوری می تواند جهت تشخیص های افتراقی بین اختلالات ذخیره ای گلیکوژن ، اختلالات لوکونئوزنیک ، اختلالات اسید های ارگانیک و استفاده شود .









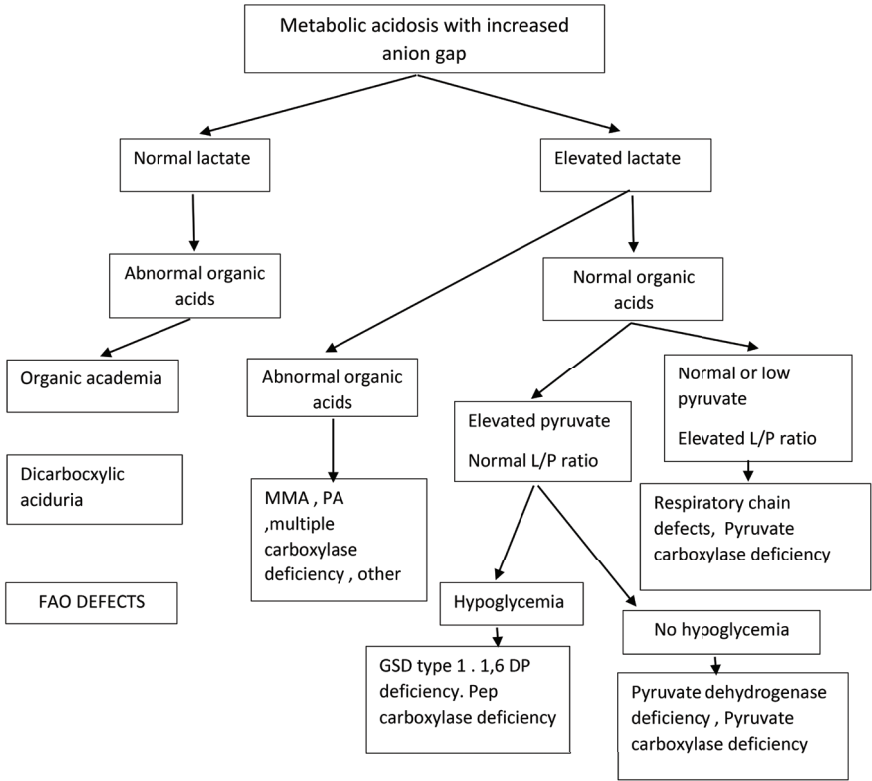


Table 6 – Categorization of neonatal IEM using metabolic screening tests

Diagnosis	Increased ammonia	Increased Lactate	ketosis	Acidosis
Maple syrup urine disease	-	-	+	-
Organic aciduria	+ / -	-	+ / -	+
Lactic acidosis	-	+	+ / -	+
Urea cycle defects	+	-	-	-
Non-ketotic hyperglycinemia				
Phenylketonuria				
Galactosemia	-	-	-	-
Peroxisomal disorders				

Specific (second line) investigation

درخواست این گروه از تست ها می بایست هدفمند و بر اساس یافته های آزمایشات و بررسی های اولیه، صورت گیرد. آزمایش ها می توانند بر اساس یافته های بالینی و یا در نظر گرفتن تشخیص های افتراقی درخواست شوند .

گروه ۱ :

* Jaundice

Galactosemia screen (از آزمایش مواد احیا کننده در ادار ممکن است مدت کمی پس از) شروع بیماری منفی شود

- Serum ferritin
- Very long chain fatty acids in blood
- $\alpha 1$ —antitrypsin in blood
- 7 - dehydrocholesterol in blood
- Transferrine isoelectric focusing in blood
- Succinylacetone in urine
- Skin & liver biopsy

- * Encephalopathy
 - Paired blood & CSF glycin
 - CSF lactate
 - Very long chain acids profile
 - Urine for orotic acid
- * Hypoglycemia
 - Plasma non- esterified fatty acids
 - β hydroxybutyrate
 - RBC Galactosemia screen
 - Acylcarnitines (including free & total carnitine)
 - Cortisol
 - Growth hormone
 - Urine for organic acids

گروه ۲ : ۲

- * GCMS (Gas chromatography mass spectrometry)
 - Organic acidemias
- * Acylcarnitine (by tandem mass spectrometry)
 - Organic academia
 - Urea cycle defect
 - Aminoacidopathies
 - Fatty acid oxidation defects
- * High performance liquid chromatography (HPLC) in plasma and urine
 - Organic academia
 - Aminoacidopathies
- * Lactate / Pyruvate Ratio
 - Pyruvate metabolic defects
 - Congenital lactic academia

- * Urinary Orotic acid
 - Urea cycle defect
 - Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency
- * Enzyme assay
 - در موارد نقص بیوتینداز ، گالاکتوزمی
 - ممکن است برای تمامی موارد IEMs وجود نداشته باشد
- * MRS (magnetic resonance spectroscopy)
 - افزایش peak در ناحیه لاکتات : اختلالات میتوکندریال
 - افزایش peak در ناحیه گلیسین : Non - ketotic hyperglycemia
 - افزایش peak در ناحیه لوسین : MSUD
- * Plasma very long chain fatty acids
 - Peroxisomal disorders
- * CSF amino acids analysis
 - NKH
 - Serine biosynthesis disorders
- * Mutation analysis
 - Targeted mutation analysis
 - Multi gene panels
- *NGS
 - Whole exome sequencing
 - Whole genome sequencing
 - Functional 'multi-omics' data such as transcriptomics
(اغلب در مواقعی که دو تست قبلی منفی باشد ، استفاده می شود)
 - Testing for mitochondrial disease (whole genome sequencing that
analyzes just the genes that code for proteins)
 - parallel sequencing analysis
- * Post- mortem Plasma (2 - 5 ml), urine (1 0 - 2 0 ml) and CSF (1 ml) frozen
 - Red cells: blood (5 ml) in lithium heparin o
 - Blood (5 ml) in EDTA: for DNA analysis o
 - Tissue biopsies (skin, liver, muscle)
 - Post mortem examination
 - Clinical photograph

۲. موارد حاد یا حملات مکرر با شروع علائم بالینی در اواخر شیرخوارگی

در ۵۰ درصد اختلالات ذاتی متابولیسم علائم بیماری پس از سن یکسالگی بروز می‌کند (حتی در دوران بزرگسالی ممکن است علائم بالینی خود را نشان دهد) و ممکن است بصورت حملات دوره ای خود را نشان دهد. حملات ممکن است بسیار شدید بوده و حتی بصورت مرگ با علت نامشخص دیده شوند. مصرف بیش از اندازه پروتئین ، نخوردن غذا به مدت طولانی ، فعالیت زیاد و ... می‌توانند عامل شروع حمله باشند. بررسی آزمایشگاهی در این گروه مشابه موارد حاد با شروع علائم در دوران نوزادی یا ابتدای کودکی است.

۳. موارد مزمن و پیشرونده

براساس علائم بالینی و ارگانی که بیشترین درگیری را نشان می‌دهد بررسی های آزمایشگاهی قدم اول متفاوت خواهد بود . مثل انجام سونوگرافی از شکم ، اسکن و یا MRI از مغز ، نوار عصب و عضله واما در بررسی قدم دوم مانند دو گروه قبلی می‌توان از تست های آنزیمی و مولکولی کمک گرفت.

- nzyme assay
- (MRS (magnetic resonance spectroscopy
- Plasma very long chain acids
 - Peroxisomal disorders
- CSF amino acids analysis
- Targeted mutation analysis
- Multi gene panels
- NGS
 - Whole exome sequencing
 - Whole genome sequencing
 - Functional 'multi-omics' data such as transcriptomics
- (اغلب در مواقعی که دو تست قبلی منفی باشد ، استفاده می‌شود)
- Testing for mitochondrial disease (whole genome sequencing that analyzes just the genes that code for protein)
- parallel sequencing analysis

پیشگیری:

۱. مشاوره ژنتیک

- a. از آنجایی که اغلب اختلالات ذاتی متابولیسم بصورت اتوزومی مغلوب به ارث می رسند ، خطر تکرار بیماری ۲۵٪ برای هر بار بارداری محاسبه می گردد که ضمن اعلام خطر ذکر شده به خانواده ، می بایست در خصوص لزوم تایید ژنتیکی تشخیص بیماری توضیحات ارائه شود .
- b. بررسی و شناسایی جهش عامل بیماری
- c. تایید ژن عامل بیماری در فرد پروباند از طریق sanger sequencing
- d. تایید ژن عامل بیماری در والدین فرد پروباند از طریق sanger sequencing
- e. محاسبه احتمال ناقل بودن برای مراجعین و انجام آزمایشات بررسی ناقلین

۲. تشخیص قبل از تولد

- a. تشخیص قبل از تولد در صورتی امکان پذیر است که بررسی و شناسایی جهش عامل بیماری را قبلاً انجام شده باشد.
- b. انجام آزمایش پرز های جفتی و یا آمنیوسنتز به منظور شناسایی ژنوتیپ جنین (سالم ، ناقل ، بیمار)

۳. غربالگری دوران نوزادی

- a. امروزه با استفاده از روش tandem mass spectrometry می توان اختلالات ذاتی متابولیسم در زمینه ارگانیک اسیدمی ، آمینو اسیدوپاتی ، بیماری های مربوط به ناهنجاری در چرخه کربس و اختلالات اکسیداسیون اسید های چرب را در ابتدای دوران نوزادی شناسایی نمود .(جهت اطلاعات بیشتر به کتاب غربالگری دوران بارداری و نوزادی رجوع شود)