Review

Report of a Novel Mutation of HPD Gene Related to Tyrosinemia type III Phenotype

Daniel Zamanfar [1*], Mobin Ghazaiean[2]

1. Associate Professor, Pediatric Endocrinologist, Diabetes Reaserch Center of Mazandaran, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
2. Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
*.Corresponding Author: E-mail: danielzamanfar@yahoo.com

(Received 11 June 2023; Accepted 18 February 2023)

Abstract

Hereditary tyrosinemia type III is an uncommon inherited disorder of tyrosine metabolism caused by a deficiency of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPD). This metabolic condition is passed down in an autosomal recessive pattern. Due to the rarity of the disease, the clinical presentation can be quite varied and unclear, but the primary symptoms are usually associated with elevated levels of tyrosine and phenolic metabolites, such as seizures, ataxia, and mental retardation. We presented the clinical, biochemical, and molecular features of a patient with tyrosinemia type III and his subsequent progress. Whole-exome sequencing revealed a novel HPD (276710) mutation (c.G1079C) in a homozygous pattern. Despite adhering to the prescribed diet, subsequent increased tyrosine level, the patient maintained normal neuropsychiatric development during the follow-up, raising questions about the effectiveness of a low-tyrosine diet. As a result, high tyrosine concentration may not act directly in neuronal damage of tyrosinemia type III patients.

Keywords: Tyrosinemia type III, HPD gene, Hypertyrosinemia, Mutation.

ClinExc 2023;13(93-100) (Persian).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

گزارش جهش جدید ژن HPD مرتبط با فنوتیپ تیروزینمی نوع III

دانیل زمانفر[1*]، مبین غزائیان[2]

چکیده

تیروزینمی ارثی نوع III یک اختلال ارثی غیرشایع در متابولیسم تیروزین است که در اثر کمبود ۴-هیدروکسی‌فنیل پیروات‌دی‌اکسیژناز (HPD) ایجاد می‌شود. این وضعیت متابولیک در یک الگوی اتوزومال مغلوب منتقل می‌شود. به دلیل نادر بودن بیماری، تظاهرات بالینی می‌تواند کاملاً متنوع و نامشخص باشد، اما علائم اولیه معمولاً با افزایش سطح تیروزین و متابولیت‌های فنولیک مانند؛ تشنج، آتاکسی و عقب‌ماندگی ذهنی همراه است. ما ویژگی‌های بالینی، بیوشیمیایی و مولکولی یک بیمار مبتلا به تیروزینمی نوع III و پیشرفت بعدی او را ارائه کردیم. توالی‌یابی کل اگزوم یک جهش جدید ژن HPD، c.G1079C را در یک الگوی هموزیگوت نشان داد. علی‌رغم پایبندی به رژیم غذایی تجویزشده، سطح تیروزین در طول مدت پیگیری بیمار بالا بود و رشد طبیعی روانپزشکی خود را حفظ کرد که تردید در زمینه اثربخشی رژیم کم تیروزین ایجاد کرد. در نتیجه، غلظت بالای تیروزین ممکن است مستقیماً در آسیب عصبی بیماران تیروزینمی نوع III تأثیر نداشته باشد.

واژه‌های کلیدی: تیروزینمی نوع III، ژن HPD، هیپرتیروزینمی، جهش.

۱. دانشیار، فوق تخصص غدد کودکان، مرکز تحقیقات دیابت مازندران، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
* نویسنده مسئول: مازندران، ساری، مرکز تحقیقات دیابت مازندران، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
Email: danielzamanfar@yahoo.com
تاریخ دریافت:۱۴۰۲/۳/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۱۰/۲۱ تاریخ پذیرش:۱۴۰۲/۱۱/۲۹

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

مقدمه

ال-تیروزین یک اسیدآمینه آروماتیک است که از هیدروکسیلاسیون فنیل‌آلانین به دست می‌آید. تیروزین فقط در گیاهان و میکروارگانیسم‌ها سنتز می‌شود. تیروزین در گیاهان به عنوان متابولیت‌های تخصصی پیش‌ساز نقش‌های فیزیولوژیکی مختلفی به‌عنوان حامل الکترون، آنتی‌اکسیدان، ترکیبات دفاعی و جاذب دارد. مسیرهای بیوسنتزی و کاتابولیک ال-تیروزین در حیوانات به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است (۱). تیروزین یک اسیدآمینه ضروری در تولید هورمون‌های تیروئید، ملانین و کاتکول‌آمین‌ها است. اختلالات کاتابولیسم تیروزین باعث ایجاد چندین اختلال اکتسابی و ژنتیکی با افزایش غلظت تیروزین پلاسما می‌شود (۱). مسیر کاتابولیک تیروزین شامل پنج مرحله است و سه بیماری اتوزومال مغلوب یعنی تیروزینمی نوع I، II و III ناشی از اختلال در آنزیم‌های مختلف در این مسیر است، که منجر به افزایش غلظت تیروزین سرم می‌شود (۳-۲). تخریب تیروزین در سلول‌های کبدی و پروگزیمال کلیه رخ می‌دهد که حاوی مقادیر کافی از تمام آنزیم‌های مورد نیاز برای کاتابولیسم تیروزین است و در مجموعه‌ای از پنج واکنش آنزیمی تولید استواستات می‌کند (۱).

شیوع تیروزینمی در سراسر جهان با نرخی در حدود ۱ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است. افزایش سطح تیروزین خون در موارد مختلفی از جمله تیروزینمی گذرا نوزادی، تیروزینمی ارثی نوزادی (تیروزینمی I)، سندرم ریچنر-هونهارت (تیروزینمی نوع II) و تیروزینمی III رخ می‌دهد. تیروزینمی نوع I شدیدترین نوع اختلال است و علائم و نشانه‌های خود را در چند ماه اول زندگی نشان می‌دهد. تیروزینمی نوع یک می‌تواند منجر به نارسایی کبد و کلیه و نرم‌شدن و ضعیف‌شدن استخوان‌ها شود. کودکان مبتلا به تیروزینمی نوع I بیش از ۱۰ سال زنده نمی‌مانند (۴). در نوع دوم، علائم اغلب در اوایل دوران کودکی شروع می‌شود. علائم شامل؛ درد و قرمزی چشم‌ها، حساسیت غیرطبیعی به نور و ضخیم‌شدن پوست کف پا است. تیروزینمی نوع II نیز می‌تواند بر رشد ذهنی تأثیر بگذارد (۵). نادرترین نوع تیروزینمی نوع III است. علائم این نوع شامل؛ عقب‌ماندگی ذهنی، تشنج و از دست دادن دوره‌ای تعادل و هماهنگی (آتاکسی متناوب) است. با این حال، حدود ۱۰ درصد از نوزادان افزایش موقتی در سطح تیروزین دارند (تیروزینمی گذرا). در این موارد علت ژنتیکی نیست و ممکن است به دلیل کمبود ویتامین C یا نارس بودن آنزیم‌های کبدی به دلیل زایمان زودرس باشد (۶-۱).

تیروزینمی نوع III یک اختلال اتوزومال مغلوب ناشی از کمبود در فعالیت HPD است و با افزایش سطح تیروزین خون و دفع گسترده مشتقات آن در ادرار، از جمله؛ ۴-هیدروکسی فنیل‌پیرووییک‌اسید، ۴ هیدروکسی فنیل لاکتیک اسید و ۴-هیدروکسی فنیل استیک اسید مشخص می‌شود (۷). این نوع تیروزینمی ارثی نادر است و تنها تعداد کمی از موارد در سطح جهان گزارش شده است (۸). علائم تیروزینمی نوع III به خوبی شناسایی نشده است و هیچ ارتباطی بین سطح تیروزین سرم، فنوتیپ بالینی و نوع جهش موجود نمی‌باشد. طی گزارشات، بیماران مبتلا به این اختلال طیف گسترده‌ای از علائم عصبی، از عقب‌ماندگی ذهنی خفیف و یا تشنج گرفته تا اوتیسم و ناتوانی‌های ذهنی، بدون آسیب کبدی را نشان می‌دهند. همانطور که در مقالات مختلف گزارش شده است، بسیاری از بیماران دارای تظاهرات رشد عصبی از جمله؛ عقب‌ماندگی‌ذهنی، ناتوانی‌های

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

یادگیری، اختلال نقص‌توجه و بیش‌فعالی، اختلال رفتاری، آتاکسی، میکروسفالی، افت فشارخون و تشنج هستند اما فنوتیپ کلاسیک توصیف نشده است (۹). از سوی دیگر، برخی از مطالعات مواردی از تیروزینمی نوع III را با رشد و هوش طبیعی گزارش کرده اند که حاکی از تنوع زیاد علائم شامل؛ بیماران بدون علامت که از طریق غربالگری تشخیص داده شده‌اند تا بیماران دارای علائم عصبی می‌باشد (۱۱-۱۰). در اینجا، یک مورد از تیروزینمی نوع III در ایران به دلیل یک جهش جدید هموزیگوت احتمالی بیماری‌زا در اگزون ۱۴، c.G1079C در ژن HPD در یک شیرخوار پسر بدون علامت با سطح بالای تیروزین پلاسما گزارش شده است.

معرفی مورد

یک شیرخوار پسر ۳ ماهه ایرانی با رشد و تکامل طبیعی ذهنی، روانی و حرکتی و بدون علائم نورولوژیک مراجعه کرده است. شیرخوار به شکل ترم متولد شده و وزن بدو تولد او ۲۸۰۰ گرم بود. شیرخوار حاصل ازدواج فامیلی پدر و مادر (نسبت فامیلی پسر خاله و دختر خاله) و فرزند دوم خانواده است. برادر بزرگتر او سالم است. سابقه دو نوبت سقط در خانواده گزارش شد. شیرخوار در سن ۳ ماهگی جهت تشکیل پرونده، به کلینیک متابولیک و غدد اطفال بیمارستان بوعلی‌سینا استان مازندران مراجعه کرد. زیرا قبل از آن به شکل سرپایی فقط با کنترل آزمایشات دوره‌ای پس از غربالگری مثبت تحت پیگیری بوده است. در غربالگری اولیه بیمار، سطح تیروزین (۱۳۲۶ میکرومول در لیتر) و سوکسینیل استون بالا داشت. وزن و قد او در ۳ ماهگی به‌ترتیب ۶ کیلوگرم (صدک ۷۵-۵۰ درصد) و ۵۸.۵ سانتی‌متر(صدک ۵۰-۲۵ درصد) بود. سطح تیروزین سرم ۷۵۰.۷ میکرومول در لیتر (محدوده نرمال ۱۴۵-۱۰) و سطح فنیل‌الانین سرم ۱۴.۱ میکرومول در لیتر (محدوده نرمال ۸۵-۳۲) گزارش شد. نتایج آزمایشات بیوشیمیایی و متابولیک سطح نیتروژن اوره خون ۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، کراتینین ۰.۵ میلی‌گرم بر دسی لیتر، سطح آسپارتات امینوترانسفراز ۸۴ واحد در لیتر، سطح آلانین امینوترانسفراز ۱۸ واحد در لیتر، سطح هورمون محرک تیروئید ۱.۸میلی واحد در لیتر، سطح هورمون T4، ۱.۳۷ میلی واحد در لیتر (mIU/L)، سطح کلسیم ۱۰.۴ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، سطح فسفر ۴.۹ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، سطح ویتامین دی ۹۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر و سطح منیزیم ۱.۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. با توجه به سطح تیروزین و سوکسینیل استون بالا، با تشخیص تیروزینمی تایپ I، نیتیزینون و شیر با فرمولاسیون اختصاصی شروع شد. شواهدی از بروز علائم عصبی و اختلال حرکتی مشاهده نشد. با این حال آنزیم‌های کبدی یک نوبت افزایش خفیف داشت. برای شیرخوار طی مراجعه بعدی تعداد پیمانه شیرخشک افزایش داده شد. مراجعه شیرخوار در سن ۸ ماهگی بود که تحت درمان با روزانه یک عدد نیتیزینون و ۱۰ پیمانه شیر خشک بود. در ارزیابی‌ها، تاخیر تکاملی مشاهده نشد و شیرخوار می‌نشست، چهار دست و پا راه می‌رفت و در معاینه ارگانومگالی نداشت. وزن و قد شیرخوار به ترتیب ۸.۷ کیلوگرم (صدک ۵۰-۲۵ درصد) و ۶۸ سانتی‌متر (صدک ۵۰-۲۵ درصد) بود. در مراجعات بعدی شیرخوار، با توجه به کاهش سطح فنیل‌الانین و بهتر شدن تیروزین هم چنین نداشتن تاخیر تکاملی، ادامه روند درمانی در نظر گرفته شد.

با توجه به کاهش سطح فنیل‌الانین رژیم بیمار آزادتر شد ولی بیمار دچار علائم چشمی مشابه حالت تحریک چشم گردید. بیمار از خارش و سوزش چشم شکایت

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

داشت. لذا برای بیمار مشاوره چشم درخواست شد و نیتیزینون موقتا قطع شد، بررسی سوکسینیل استون ادرار و مشاوره چشم برای مراجعه بعدی بیمار درخواست شد. در آزمایش کنترل، سطح سوکسینیل استون ادرار طبیعی و سطح تیروزین ادرار بالا گزارش شد لذا برای بیمار احتمال تشخیص تیروزینمی تایپ II مطرح گردید. در ضمن، به دلیل یافته‌های بالینی مشکوک به دیسپلازی اسکلتی از جمله پهن بودن مچ دست برای بیمار بررسی از نظر ریکتز و رادیوگرافی تشخیصی[1] انجام شد. در گرافی ها شواهد خفیف دیس‌استوزیس مولتی‌پلکس رویت شد لذا از نظر احتمال موکوپلی ساکاریدوزیس، بررسی فعالیت آنزیم درخواست شد. در آزمایشات احتمال موکوپلی ساکاریدوز تایپ ۴ از نوع خفیف مطرح شد. هم چنین، در کروماتوگرافی درخواست شده سطح لوسین، ایزولوسین، والین و تیروزین بالا گزارش شد. در آزمایش کنترل مجدد، افزایش سطح قابل توجه سوکسینیل استون ادرار ۸۲.۹ (میزان طبیعی: ۳۲) گزارش شد. با توجه به نتایج آزمایشگاهی مختلف که با بالین بیمار مطابقت نداشت جهت بیمار تجزیه و تحلیل ژنتیکی با استفاده از تست توالی‌یابی کل اگزوم انجام شد که نشان‌دهنده یک جهش هموزیگوت در اگزون ۱۴، c.G1079C در ژن HPD بود که جهش احتمالی بیماری‌زا برای نوع تیروزینمی III است.

مصرف پروتئین با استفاده از یک رژیم غذایی خاص با سطوح پایین تیروزین و فنیل‌آلانین کنترل شد و از غذاهای غنی از پروتئین اجتناب شد. آخرین وزن و قد بیمار به ترتیب ۲۹.۵ کیلوگرم (بیش از صدک ۹۵ درصد) و ۱۱۱ سانتی‌متر (صدک ۹۰ درصد) بود. تظاهرات بالینی، سطح تیروزین سرم و آنزیم‌های کبدی بیمار از اولین ویزیت تاکنون به شکل مداوم مورد ارزیابی قرار گرفته است. آنزیم‌های کبدی به جز یک نوبت، در بقیه مراحل پیگیری طبیعی بود. شواهدی به نفع ارگانومگالی و گواتر در حال حاضر ندارد. معاینه ژنیتالیا طبیعی است. مشاوره مغز و اعصاب و مشاوره چشم طبیعی است. رژیم غذایی بیمار رعایت شد و رشد و تکامل مطلوب است. هیچ تظاهرات بالینی و کبدی وجود ندارد. خوشبختانه بیمار ما هرگز علائم عصبی قابل‌توجهی نشان نداد و عملکرد او در مهدکودک قابل قبول است.

بحث

تیروزینمی نوع III ناشی از عملکرد نادرست ژن HPD (کدکننده HPPD-۴) است که یک آنزیم ضروری در مسیر کاتابولیسم تیروزین است. این آنزیم عمدتاً در نورون‌ها، نوتروفیل‌ها، کلیه‌ها و سلول‌های کبدی بیان می‌شود، بنابراین تظاهرات احتمالی این بیماری می تواند شامل درگیری دستگاه سیستم عصبی و عملکرد کلیه‌ها و کبد شود. در حالی که اطلاعات اپیدمیولوژیک کافی در مورد شیوع دقیق تیروزینمی نوع III در دسترس نیست، تخمین زده می‌شود که نادرترین شکل از سه اختلال متابولیسم تیروزین است (۱۲-۱۳). با این حال، احتمال می رود که به دلیل وجود افراد مبتلا بدون علامت، شیوع واقعی ممکن است در میان جمعیت عمومی بیشتر باشد. ژن HPD در 12q24 قرار دارد، تقریباً یک توالی ژنومی ۲۱ کیلوبایتی را پوشش می‌دهد و شامل ۱۴ اگزون و ۱۳ اینترون است (۱۴). نجفی و همکارانش (۲۰۱۸) کودکی را که در ۴ ماهگی به دلیل تشنج های مکرر در بیمارستان بستری شده بود، ارزیابی کردند. دو ماه بعد دوباره به دلیل صرع و افزایش سطح تیروزین خون در بیمارستان بستری شد. او با رژیم غذایی با محدودیت مصرف تیروزین درمان

[1]. Skeletal Survey

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

شد.

فنیل‌آلانین و فرمول آنامیکس منجر به رشد سریع و بهبود علائم شد. سطح تیروزین پلاسما به مقادیر طبیعی کاهش یافت و در این مورد، تشخیص تیروزینمی نوع III در نظر گرفته شد (۱۰). در مطالعه‌ای توسط Rüetschi و همکاران، ۴ـچهار جهش بیماری‌زا در ژن HPD در سه خانواده غیرمرتبط گزارش شد و یک مورد هتروزیگوت مرکب و بقیه مانند بیمار ما هموزیگوت بودند (۶).

به‌طور کلی تا به امروز حدود ۱۸ مورد از بیماران گزارش شده است و شایع‌ترین عارضه طولانی مدت در این گزارش‌ها به میزان ۷۵ درصد اختلالات روانی بوده است. اندو و همکاران موردی مبتلا به پرکاری تیروئید خفیف در کودک و مادرش گزارش کردند که با عقب‌ماندگی خفیف همراه بود (۱۵). الاوی و همکاران در سال ۲۰۰۱، ۹ بیمار مبتلا به تیروزینمی III، مورد مطالعه قرار دادند که برخلاف مورد مطالعه حاضر، عقب‌ماندگی روانی حرکتی و ناهنجاری های عصبی در برخی از بیماران تشخیص داده شد. از طرفی دیگر مانند مطالعه ما، در تمام بیماران عملکرد کبد و کلیه طبیعی بود و هیچ‌گونه ناهنجاری در پوست یا چشم مشاهده نشد(۱۶). در مطالعات بسیاری از بیماران با تظاهرات رشد عصبی از جمله؛ اختلالات فکری، مشکلات یادگیری، نارساخوانی، اختلال کم‌توجهی بیش‌فعالی[2]، اختلال رفتاری، آتاکسی، میکروسفالی، هیپوتونی و تشنج گزارش شده‌اند، اما هیچ فنوتیپ کلاسیکی برای تیروزینمی نوع III توصیف نشده است (۹). طبق تحقیقات Patrizia D'Eufemia و همکاران (۲۰۰۹)، ۴-HPD آنزیمی است که توسط نوتروفیل ها و نورون ها به شدت بیان می‌شود و در ترشح داخل سلولی اکسید نیتریک[3] در سودوموناس آئروژینوزا شرکت می‌کند. NO توسط نوتروفیل‌ها در یک زن ۳۰ ساله مبتلا به تیروزینمی نوع III آنالیز شد. نشان داده شد که نوتروفیل‌های جدا شده از بیمار بسیار بیشتر از گروه شاهد NO آزاد می‌کنند و با توجه به بیان بالای آنزیم HPD در نورون‌ها، می‌توان گفت که آنها بیش از حد NO آزاد می‌کنند و می‌تواند دلیلی برای درگیری عصبی توصیف شده در بیماران مبتلا به تیروزینمی نوع III باشد (۱۲).

مشابه بیمار ما، بیماران بدون علامت مبتلا به تیروزینمی نوع III وجود داشته است که تنها با مطالعات ژنتیکی شناسایی شده‌اند. این نشان‌دهنده طیف وسیع تظاهرات و دشواری در تشخیص این بیماری ژنتیکی است. علائم تیروزینمی نوع III هنوز به خوبی مشخص نشده است و هیچ ارتباطی بین سطح سرمی تیروزین، تظاهرات بالینی و نوع جهش در مطالعات قبلی وجود ندارد. درمان خاصی برای بیماران مبتلا به تیروزینمی نوع III در دسترس نیست و پاتوفیزیولوژی آسیب‌عصبی در این بیماری به‌طور کامل شناخته نشده است (۱۷). علی‌رغم توصیه‌های غذایی که به بیمار داده شد، بیمار ما سازگاری خوبی نداشت، که منجر به غلظت بالای سطح سرمی تیروزین شد. با این حال، در درازمدت، او علائم رشد عصبی یا روانپزشکی مربوط به تیروزینمی نوع III را نداشت. یافته‌های مطالعه ما مطابق با یافته‌های Edyta Szymanska و همکاران (۱۴) و Vakili و همکاران (۱۷) است که نشان دادند یک رژیم غذایی با محدودیت تیروزین ممکن است برای این بیماران ضروری نباشد. با این حال، مطالعات قبلی درمان بیماران

[2]. ADHD

[3]. NO

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

با رژیم غذایی تیروزین و فنیل‌آلانین محدود، به‌ویژه در دوران کودکی را توصیه کرده‌اند، که ممکن است پیش‌آگهی طولانی مدت بیماری را بهبود بخشد، اگرچه اثربخشی آن هنوز ثابت نشده است (۱۰-۹).

در سال ۲۰۱۲، هیلن و همکارانش موردی از پسری مبتلا به تیروزینمی نوع III را گزارش کردند که با استفاده از غربالگری نوزادان تشخیص داده شد، که جهش اسپلینت IVS11 + 1G> A هموزیگوت در اینترون ۱۱ ژن HPD گزارش شد. در ۳۰ ماهگی، با محدودیت خفیف پروتئین، رشد طبیعی و رشد روانی-حرکتی داشت (۲).

مطالعه Szymanska و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که غلظت بالای تیروزین به‌طور مستقیم با آسیب عصبی توصیف‌شده در بیماران مبتلا به تیروزینمی نوع III مرتبط نیست. آنها یک دختر ۱۱ ساله بدون علامت با رشد ذهنی طبیعی را گزارش کردند که افزایش دفع ادراری مشتقات p-هیدروکسی‌فنیل را از طریق غربالگری متابولیک برای HT3 با افزایش سطح تیروزین سرم از ۴۲۵ به ۵۳۵ میکرومول در لیتر در آزمایشات او گزارش شد. نکته مهم این که این بیمار تنها به‌دلیل پروتئینوری مکرر با علت ناشناخته، ارجاع شده بود و رژیم‌های غذایی با محدودیت فنیل‌آلانین و تیروزین هرگز دریافت نکرده بود(۱۴).

در در مطالعه وکیلی و همکاران (۲۰۱۱)، ویژگی‌های بالینی، بیوشیمیایی و مولکولی یک بیمار ایرانی مبتلا به تیروزینمی نوع III بررسی و به مدت ۷ سال پیگیری شد. نوع جدیدی از جهش (c.759+1G>A) در HPD در الگوی هموزیگوت شناسایی شد. بیمار همچنان رشد عصبی روانی طبیعی داشت و رژیم غذایی توصیه‌شده (رژیم غذایی کم تیروزین) در این بیمار ادامه پیدا نکرد (۱۷). باروسو و همکاران (۲۰۲۰)، یک مورد با غربالگری نوزادان از نظر اختلالات متابولیک را شناسایی کردند و بلافاصله رژیم غذایی کم پروتئین را با کاهش مداوم سطح تیروزین آغاز کردند. تا هفت سالگی، او کمی از نظر رفتار و دامنه توجه بهبود یافت. با وجود حفظ سطح تیروزین قابل‌قبول، عملکرد شناختی کمی کمتر از همسالانش داشت. خواهر این کودک نیز مانند او سابقه اختلال کم‌توجهی-بیش فعالی داشت و پس از غربالگری خانوادگی در سن هشت سالگی تیروزینمی نوع III تشخیص داده شد (۹).

نتیجه گیری

ما یک مورد تیروزینمی بدون علامت نوع III را گزارش کردیم که با غربالگری پانل‌متابولیک (بدون سابقه خانوادگی مثبت اختلالات متابولیک) شناسایی شد و با تجزیه و تحلیل ژنتیکی (هموزیگوت احتمالی بیماری‌زا در اگزون ۱۴، c.G1079C در ژن HPD در یک شیرخوار پسر بدون علامت با سطح بالای تیروزین پلاسما) تایید شد. علی‌رغم عدم انطباق با رژیم غذایی توصیه‌شده، او در طی مدت پیگیری به رشد طبیعی عصبی-روانی ادامه داد. این موضوع اهمیت مطالعات آینده برای درک بهتر اثربخشی رژیم غذایی کم تیروزین و اثر آن بر تغییر سیر طبیعی بیماری را تاکید می‌کند. علاوه بر این، نکته مهم در این بیمار بالا بون اولیه سطح ادراری سوکسینیل‌استون بود که به‌عنوان معیار تشخیصی برای تیروزینمی نوع I کار می‌رود و همین موضوع منجر به درمان این بیمار به وسیله نیکیزینون با احتمال تیروزینمی نوع I گردید ولی سیر بالینی و آزمایشگاهی بیمار مطرح کننده عدم تطابق با این نوع تیروزیمی و در نهایت تشخیص ژنتیکی تیروزینمی نوع III شد.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-07]

References

1. Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. Pediatric and Developmental Pathology. 2001;4:212-221.
2. Heylen E, Scherer G, Vincent M-F, Marie S, Fischer J, Nassogne M-C. Tyrosinemia Type III detected via neonatal screening: management and outcome. Molecular genetics and metabolism. 2012;107(3):605-607.
3. Tomoeda K, Awata H, Matsuura T, Matsuda I, Ploechl E, Milovac T, et al. Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvic acid dioxygenase gene are responsible for tyrosinemia type III and hawkinsinuria. Molecular Genetics and Metabolism. 2000;71(3):506-510.
4. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, Van Karnebeek CD, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. Genetics in Medicine. 2017;19(12):1380-1395.
5. Locatelli F, Puzenat E, Arnoux JB, Blanc D, Aubin F. Richner-Hanhart syndrome (tyrosinemia type II). Cutis. 2017;100(6): 20-22.
6. Rüetschi U, Cerone R, Pérez-Cerda C, Schiaffino MC, Standing S, Ugarte M, et al. Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase gene (HPD) in patients with tyrosinemia type III. Human genetics. 2000;106:654-662.
7. Xie Y, Lv X, Ni D, Liu J, Hu Y, Liu Y, et al. HPD degradation regulated by the TTC36-STK33-PELI1 signaling axis induces tyrosinemia and neurological damage. Nature communications. 2019;10(1):4266.
8. Blundell J, Frisson S, Chakrapani A, Kearney S, Vijay S, MacDonald A, et al. Markers of cognitive function in individuals with metabolic disease: Morquio syndrome and tyrosinemia type III. Cognitive neuropsychology. 2018;35(3-4):120-147.
9. Barroso F, Correia J, Bandeira A, Carmona C, Vilarinho L, Almeida M, et al. Tyrosinemia type III: a case report of siblings and literature review. Revista Paulista de Pediatria. 2020;38.
10. Najafi R, Mostofizadeh N, Hashemipour M. A case of tyrosinemia type III with status epilepticus and mental retardation. Advanced biomedical research. 2018;7.
11. Van Ginkel WG, Rodenburg IL, Harding CO, Hollak CE, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. Long-term outcomes and practical considerations in the pharmacological management of tyrosinemia type 1. Pediatric Drugs. 2019;21:413-426.
12. D'Eufemia P, Finocchiaro R, Celli M, Raccio I, Properzi E, Zicari A. Increased nitric oxide release by neutrophils of a patient with tyrosinemia type III. Biomedicine & pharmacotherapy. 2009;63(5):359-361.
13. Scott CR, editor The genetic tyrosinemias. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics; 2006: Wiley Online Library.
14. Szymanska E, Sredzinska M, Ciara E, Piekutowska-Abramczuk D, Ploski R, Rokicki D, et al. Tyrosinemia type III in an asymptomatic girl. Molecular genetics and metabolism reports. 2015;5:48-50.
15. Endo F, Kitano A, Uehara I, Nagata N, Matsuda I, Shinka T, et al. Four-hydroxyphenylpyruvic acid oxidase deficiency with normal fumarylacetoacetase: a new variant form of hereditary hypertyrosinemia. Pediatric Research. 1983;17(2):92-96.
16. Ellaway C, Holme E, Standing S, Preece M, Green A, Ploechl E, et al. Outcome of tyrosinaemia type III. Journal of inherited metabolic disease. 2001;24(8):824-832.
17. Vakili S, Emami M, Mobini M, Vakili R. Tyrosinemia Type III: A case report with a seven years follow-up. International Journal of Pediatrics. 2021;9(6):13853-13857.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-07]