

میوتونی و کمبود آسیل-کوآنزیم آ اختصاصی اسیدهای چرب با زنجره متوسط: یک سفر تشخیصی از علائم چشمی تا بحران‌های متابولیک

دکتر پویا پورمهر^۱، دکتر آریا بهزادی^۱، دکتر هدیه صناعی فرد^۱، دکتر فرزاد احمدآبادی^۲

۱) بخش غدد، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) بخش نورولوژی کودکان، بیمارستان کودکان مفید، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، نشانی مکاتبه با نویسنده مسئول: تهران، خیابان شریعتی، بخش غدد، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، کد پستی: ۱۵۴۶۸-۱۵۵۵۱۴، دکتر هدیه صناعی فرد؛ e-mail:H.Saneifard@sbmu.ac.ir

چکیده

کمبود آنزیم آسیل-کوآنزیم آ دهیدروژناز اختصاصی اسیدهای چرب با زنجره متوسط (MCAD)، یک اختلال متابولیک اتوزومال مغلوب است که اکسیداسیون میتوکندریایی اسیدهای چرب را مختل می‌سازد. این گزارش مربوط به یک دختر ۷ ساله است که در ابتدا با میوتونی (به‌ویژه، با ناتوانی در باز کردن پلک‌ها پس از بستن) مراجعه کرده بود. نتایج الکترومیوگرافی، بررسی سرعت هدایت عصبی و آزمایش ژنتیک، میوتونی پاسخ‌دهنده به استازولامید و جهش در ژن *ACADM* که نشان‌دهنده MCAD است را تأیید کردند. با این حال، به دلیل عدم وجود علائم مرتبط با MCAD، درمان برای این اختلال آغاز نشد و نشانه‌های بیماری با تجویز کاربامازپین و استازولامید مدیریت شده بود. پس از آن بیمار با تشنج‌های مکرر، بی‌اشتهایی، استفراغ و درد شکمی پس از ابتلا به پنومونی، به بیمارستان کودکان مفید مراجعه کرد و بستری شد. در بررسی‌های انجام شده مشخص شد که تشنج بیمار به دلیل هیپوگلیسمی برخ داده است. غربالگری متابولیک و آزمایش ژنتیک با توالی‌یابی اگزوم کامل و توالی‌یابی سنگر، MCAD را تأیید کردند. درمان با ال-کارنیتین و نشاسته ذرت، علاوه بر استازولامید و کاربامازپین، شروع شد. این مورد اهمیت شناسایی اختلالات متابولیک مانند MCAD در کودکان دچار هیپوگلیسمی، اسیدوز، علائم عصبی و درد شکمی را برجسته می‌کند. اختلالات متابولیک ناشی از کمبود آنزیم‌ها نیاز به مداخله زودهنگام در اورژانس دارد تا از آسیب‌های جبران‌ناپذیر جلوگیری شود. پایش دقیق و مدیریت به‌موقع برای جلوگیری از بحران‌های شدید متابولیک در چنین مواردی ضروری است.

واژگان کلیدی: کمبود آنزیم آسیل-کوآنزیم آ دهیدروژناز اختصاصی اسیدهای چرب با زنجره متوسط، میوتونی، هیپوگلیسمی، ژن *ACADM*، بیماری‌های متابولیک

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۶/۲۸ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۳/۷/۸ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۷/۸

مقدمه

اتوزومال مغلوب دارد و معمولاً از طریق غربالگری نوزادان شناسایی می‌شود.^{۱،۲} کمبود این آنزیم که کاتالیزور نخستین مرحله از اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجره متوسط در میتوکندی است، باعث تجمع اسیدهای چرب و مشتقات کارنیتین آن‌ها می‌شود.^۳ شیوع این اختلال در جمعیت‌های مختلف متغیر و بطور متوسط ۱ در هر ۵۰۰۰۰ تولد زنده

کمبود آنزیم آسیل-کوآنزیم آ دهیدروژناز اختصاصی اسیدهای چرب با زنجره متوسط^۱ (MCADD) شایع‌ترین بیماری ارثی مربوط به اکسیداسیون میتوکندریایی اسیدهای چرب است (OMIM 201450). وراثت این بیماری الگوی

است، لیکن بیماری است، در میان آسیایی‌ها شیوع کمتری دارد.^۴

MCADD با مسدود کردن مرحله دهیدروژناسیون در بتا-اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری، مسیرهای متابولیک حیاتی را مختل می‌کند. در نتیجه، سنتز استیل-کوآنزیم آ، که برای فرآیند کتوزنز حیاتی است، کاهش می‌یابد و منجر به تجمع آسیل‌کارنیتین‌ها می‌شود. کاهش استیل-کوآنزیم آ باعث مهار تولید کتون‌ها و در نهایت منجر به هیپوگلیسمی و فروپاشی متابولیک ناشی از کاهش گلوکونئوزنز و تخلیه گلیکوژن می‌شود. علاوه بر این، MCADD با کاهش فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی همراه است که به ضعف عضلانی و اختلالات عصبی؛ مانند آنسفالوپاتی، منجر می‌شود. تجمع بیش از حد

اسیدهای چرب با زنجیره متوسط (۶ تا ۱۲ کربن) و مشتقات آن‌ها این ناهنجاری‌های متابولیکی را تشدید می‌کند.^۵

ژن ACADM که در جایگاه 31.1p از کروموزم یک قرار دارد، دارای ۱۲ اگزون و ۱۱ اینترون است و بیش از ۲۰۰ تغییر بیماری‌زا یا احتمالاً بیماری‌زا برای آن گزارش شده است. تغییر ال (p.Y42H) c.199T>C در جمعیت سفیدپوست شایع است، اما تغییر (p.K304E) c.985A>G شایع‌ترین تغییر ژنتیک بیماری‌زا یا احتمالاً بیماری‌زا می‌باشد. در جمعیت‌های ژاپنی و کره‌ای، حذف ۱۴ نوکلئوتیدی ۴۵۲-۴۴۹ c. شایع‌ترین جهش است. جدول ۱ شایع‌ترین جهش‌ها و تظاهرات آن‌ها را در جمعیت‌های مختلف نشان می‌دهد.

جدول ۱- جهش‌های ژنتیکی رایج مرتبط با کمبود دهیدروژناز آسیل-کوآنزیم آ زنجیره متوسط: (MCADD) این جدول رایج‌ترین جهش‌های مشاهده‌شده در ژن ACADM که با MCADD در جمعیت‌های مختلف مرتبط هستند را خلاصه می‌کند. جدول تغییرات نوکلئوتیدی، انواع جهش‌ها، تغییرات پروتئینی مرتبط و جمعیت‌هایی که این جهش‌ها در آن‌ها بیشترین شیوع را دارند، را شرح می‌دهد. ویژگی‌های بالینی مرتبط با هر جهش نیز ذکر شده است.

جزئیات بالینی	جمعیت	تغییر پروتئین	نوع جهش	تغییر نوکلئوتیدی
شایع‌ترین جهش در MCADD، در حدود ۸۰٪ از بیماران هموزیگوت و ۲۰٪ از بیماران هتروزیگوت دیده می‌شود. موارد هموزیگوت سطوح بالای نوزادی اوکتانویل‌کارنیتین (C8) را نشان می‌دهند.	عمدتاً اروپای شمالی	p.Lys329Glu	میسنس	c.985A > G
واریانت کمتر شایع، معمولاً با علائم خفیف‌تر و سطوح پایین‌تر اوکتانویل‌کارنیتین (C8) همراه است. برخی افراد ممکن است علائم بالینی نداشته باشند.	اروپای شمالی	p.Tyr67His	میسنس	c.199 T > C
حدود ۴۵٪ از موارد MCADD در افراد ژاپنی را شامل می‌شود، با فنوتیپ‌هایی که از بدون علائم تا عدم تعادل متابولیکی شدید متغیر است.	ژاپنی	p.Thr150ArgfsTer4	حذف	c.449_452delCTGA
یکی از چهار جهش مسئول ۶۰٪ از واریانت‌های پاتوژنیک MCADD در جمعیت ژاپنی.	ژاپنی	p.Gly362Glu	میسنس	c.1085G > A
بخشی از گروه جهش‌هایی که به‌طور شایع در ژاپن دیده می‌شوند و در مجموع به اکثر واریانت‌های پاتوژنیک کمک می‌کنند.	ژاپنی	p.Arg17His	میسنس	c.50G > A
یکی دیگر از جهش‌های شایع در جمعیت‌های ژاپنی که به‌طور قابل توجهی به موارد MCADD کمک می‌کند.	ژاپنی	p.Arg53Cys	میسنس	c.157C > T
اغلب در میان بیماران ژاپنی تشخیص داده می‌شود و بخشی از شایع‌ترین جهش‌های مرتبط با MCADD در این جمعیت است.	ژاپنی	p.Arg281Ser	میسنس	c.843A > T
در بیماران چینی شناسایی شده است، هرچند مطالعات اپیدمیولوژیک گسترده‌تری برای تعیین شیوع آن در جمعیت گسترده‌تر مورد نیاز است.	چینی	p.Arg243X	میسنس	c.727C > T

داشته باشد.^۶ MCADD توانایی بدن را در استفاده از لیپیدها به عنوان سوخت، به ویژه در هنگام استرس یا دوره‌های روزه‌داری و ناشتایی طولانی کاهش می‌دهد. این امر باعث بروز هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک می‌شود که می‌تواند منجر به طیفی از علائم؛ شامل افزایش سطح ترکیبات نیتروژن‌دار در خونⁱⁱ، کاهش سطح هوشیاریⁱⁱⁱ، تهوع، خستگی، بزرگی کبد، آسیب کبدی، تشنج، و در موارد

تشخیص MCADD معمولاً با شناسایی مقادیر بالای اسیدهای چرب ۸ کربنه (C8) و افزایش نسبت C8/C10 از طریق آزمایش‌های بیوشیمیایی یا شناسایی جهش‌های بیماری‌زا در هر دو نسخه ژن ACADM در فرد مبتلا، در آزمایش ژنتیک مولکولی، انجام می‌شود. با این حال، شناسایی برخی تغییرات ژنتیکی، به ویژه آن‌هایی که در نواحی برش اینترون یا نواحی تنظیمی قرار دارند، ممکن است نیاز به استفاده از روش‌های مکمل؛ مانند توالی‌یابی اگزوم کاملⁱ،

ii-Hyperammonemia
iii-Lethargy

i-Whole Exome Sequencing

بالا همراه با طیف‌سنجی جرمی دوگانه به طور قابل توجهی دقت این ارزیابی‌ها را بهبود می‌بخشد.

نکته مهم این است که شناسایی کتون‌ها در ادرار نباید منجر به رد تشخیص MCADD شود، زیرا در طی بحران‌های شدید متابولیک، ممکن است همچنان کتون‌ها تولید شوند. آزمایش ژنتیکی به‌ویژه در تشخیص بیماران مسن‌تر که در غربالگری نوزادی شناسایی نشده‌اند یا در مواردی که MCADD بلافاصله تشخیص داده نمی‌شود، مفید است.^{۴۵}

مدیریت مؤثر MCADD نیازمند اجرای روش‌های فوری و طولانی‌مدت است. در موارد بحران‌های متابولیک حاد که ممکن است تهدیدکننده زندگی باشند، تمرکز اصلی بر توقف سریع کاتابولیسم و جلوگیری از هیپوگلیسمی است. این هدف معمولاً از طریق تامین کربوهیدرات‌های خوراکی یا در صورت لزوم تزریق وریدی دکستروز برای تامین نیازهای انرژی بیمار و حفظ پایداری متابولیکی انجام می‌شود. هدف اصلی مراقبت بلندمدت جلوگیری از بروز بحران‌های متابولیک با پرهیز از ناشتا ماندن، به‌ویژه در دوران بیماری، و پیروی از یک برنامه غذایی دقیق است؛ که به‌طور مؤثری از هیپوگلیسمی و سایر علائم مرتبط با MCADD جلوگیری کند.

مصرف مکمل غذایی ال-کارنیتین^{xiii} نیز توصیه می‌شود، اما به دلیل عوارض جانبی مانند بوی بد بدن، مورد استقبال واقع نشده است. نظارت دقیق پزشکی برای افراد مبتلا به MCADD ضروری است، زیرا این افراد ممکن است در معرض ابتلا به مشکلات مزمن کلیوی، چاقی و دیابت باشند، به‌ویژه در صورت پیروی از رژیم‌هایی که به‌طور خاص برای MCADD طراحی شده است. مشکلات عضلانی و عصبی مانند ضعف عضلانی، خستگی، تأخیر رشد و اختلال نقص توجه ممکن است در دوره‌های بحران متابولیک ظاهر شوند. بروز این علائم اغلب به دلیل آسیب مغزی در طول بحران‌های متابولیک است و ممکن است نیاز به یک رویکرد درمانی جامع شامل فیزیوتراپی و کمک‌های مربوط به سلامت روان داشته باشد.

تحقیقات درباره استفاده از گلیسرول فنیل‌بوتیرات^{xiv} به عنوان دارویی بالقوه برای تثبیت MCADD و مدیریت عواقب شدید مانند افزایش سطح ترکیبات نیتروژن‌دار در خون، در جریان است. اگرچه آزمایش‌های بالینی هنوز در مراحل

شدیدتر، انسفالوپاتیⁱ، کما و مرگ ناگهانی. اختلال گفتاریⁱⁱ و نقص توجه نیز از جمله ناهنجاری‌های شناختی هستند که ممکن است در برخی بیماران ظاهر شوند.^{۶۷}

روش‌های مختلفی برای تشخیص MCADD وجود دارد که شامل مجموعه‌ای از آزمایش‌های بیوشیمیایی، آزمایش ژنتیک و تکنیک‌های تجزیه و تحلیل مولکولی است. نشانگرهای اولیه تشخیصی شامل افزایش غلظت آسیل‌کارنیتین‌های زنجیره متوسط، به‌ویژه اکتانویل‌کارنیتینⁱⁱⁱ (C8)، هگزانویل‌کارنیتین^{iv} (C6) و دکانویل‌کارنیتین^v (C10) و نسبت‌های خاصی مانند C8/C2 و C8/C10 است. طیف‌سنجی جرمی دوگانه^{vi} ابزاری اساسی در غربالگری نوزادان است که برای شناسایی بیماران علامت‌دار و بدون علامت به کار می‌رود.

اگرچه سطوح C6، C8 و C10 در تشخیص مؤثر هستند، نسبت‌های C8/C2 و C8/C10 قدرت پیش‌بینی بیشتری برای MCADD دارند. به‌ویژه در مراحل ابتدایی بیماری، سایر نتایج بیوشیمیایی ممکن است شامل افزایش سطح آنزیم‌های کبدی (ALT^{vii} و AST^{viii}) و کراتینین^{ix} (CK) باشد. افزایش اسیدهای دی‌کربوکسیلیک نیز اغلب در تجزیه ادرار مشاهده می‌شود و اسید سوبریک یک نشانگر بسیار خاص برای MCADD است. تشخیص قطعی از طریق آزمایش ژنتیکی، معمولاً با توالی‌یابی ژن *ACADM* برای شناسایی جهش‌های مضر انجام می‌شود. معمولاً فعالیت آنزیم MCAD در فیبروبلاست‌های بیماران بین ۱۰٪ تا ۳۵٪ از حد طبیعی است که تشخیص بیماری را تأیید می‌کند. سطوح آسیل‌کارنیتین در افراد بدون علامت ممکن است در محدوده طبیعی باشد، بنابراین انجام آزمایش‌های ادراری برای شناسایی افزایش سطوح هگزانویل‌گلیسین^x (HG)، اکتانویل‌گلیسین^{xi} (OG)، و سوبریل‌گلیسین^{xii} (SG) بسیار مهم است. تکنیک‌های پیشرفته مانند کروماتوگرافی مایع با کارایی

- i-Encephalopathy
- ii-Aphasia
- iii-Octanoylcarnitine
- iv-Hexanoylcarnitine
- v-Decanoylcarnitine
- vi-Tandem Mass Spectrometry
- vii-Alanine Aminotransferase
- viii-Aspartate Aminotransferase
- ix-Creatine Kinase
- x-Hexanoylglycine
- xi-Octanoylglycine
- xii-Suberylglycine

xiii-L-Carnitine
xiv-Glycerol Phenylbutyrate

آزمایشی هستند، گزینه‌های ژن‌درمانی نیز مورد بررسی قرار گرفته‌اند.^۵

این مقاله به گزارش موردی از یک کودک ۷ ساله می‌پردازد که بنا بر سابقه پزشکی، از میوتونی در دوران نوزادی رنج می‌برد. بیمار در ابتدا، در یک مرکز پزشکی با تشخیص تشنج تحت درمان قرار گرفته و به دلیل عدم بهبودی، آزمایش ژنتیکی به همراه الکترومایوگرافی (EMGⁱ) و سنجش سرعت هدایت عصبی (NCVⁱⁱ) برای تأیید تشخیص به عنوان میوتونی پاسخ‌دهنده به استازولامید انجام گرفته بود. میوتونی بیمار بهبود یافت، اما دچار دوره‌های مکرر هیپوگلیسمی مقاوم شد. پس از انجام مجموعه‌ای از آزمایش‌های بیوشیمیایی و ژنتیکی، نتایج روشن کرد که علت اصلی این دوره‌های هیپوگلیسمی، MCADD است.

شرح مورد:

تیم پزشکی مورد یک دختر ۷ ساله را ارائه می‌دهد که فرزند دوم والدینی خویشاوند بود. بیمار از زمان نوزادی دچار دوره‌های پراکنده مشکلات تنفسی، دشواری در بلع، اختلال در مکیدن و چالش‌هایی در حرکات پلک‌ها شده بود. بنا بر گزارش مادر بیمار، او نمی‌توانست پس از بستن چشم‌ها آن‌ها را باز کند، گویی که چشم‌هایش "سفت شده" بودند. مادر بیمار موردی از تعریق، تپش قلب یا لرزش دست در فرزندش به یاد نداشت. ابتدا با تشخیص تشنج، برای بیمار لووتیراستام تجویز شده بود. با این حال، علی‌رغم درمان مداوم پزشکی، علائم بیمار ادامه داشته و منجر به ارجاع او به بیمارستان کودکان مفید شده است.

با تأکید بر مشکلات چشمی، ارزیابی‌های بیشتری انجام شد. تحلیل EMG و NCV نشانه‌های واضحی از میوتونی پاسخ‌دهنده به استازولامید نشان داد. هم‌زمان، آزمایش‌های ژنتیکی نیز وجود یک تغییر تصادفی در ژن اکسیداسیون اسیدهای چرب زنجیره متوسط (MCAD) را نشان داد. با توجه به نبود علائم مرتبط با MCAD در آن زمان، راهبردهای مدیریتی بیشتر بر میوتونیای بیمار تمرکز داشت و شامل استفاده از استازولامید و کاربامازپین بود و بیمار با این داروها تحت درمان و پیگیری قرار گرفت.

بیمار در سن چهار سالگی به دلیل دوره‌های مکرر تب، بی‌اشتهایی، استفراغ و درد شکم پس از ابتلا به پنومونی به بیمارستان بستری شد. در معاینه فیزیکی، وجود استرابیسم

در چشم راست مشاهده شد. مردمک‌ها اندازه متوسط داشتند و به نور واکنش می‌دادند. بیمار نقص نورولوژیک کانونی نداشت، راه رفتن بیمار طبیعی بود، معاینه اعصاب مغزی طبیعی بود. شکم نرم بود و تندرین (حساسیت شکم در هنگام مرحله لمس در معاینه که می‌تواند نشان‌دهنده وجود یک بیماری خطرناک در شکم باشد) نداشت علائم حیاتی به صورت ۱۱۰/۷۰=فشارخون، ۹۶٪=درصد اشباع اکسیژن خون، ۱۸=سرعت تنفس، ۹۶=ضربان قلب بودند. آزمایش‌ها شامل اندازه‌گیری قند خون، آنزیم‌های کبدی (ALTⁱⁱⁱ و AST^{iv})، کراتینین و نیتروژن اوره خون (BUN)، همچنین شمارش کامل سلول‌های خونی، و کراتینین، بررسی گازهای خون وریدی، ادرار، مدفوع و پنل الکترولیت جامع (بررسی میزان سدیم و پتاسیم) بود. نتایج نشان داد افزایش موقتی در AST و ALT (۶۵ و ۸۲ واحد در لیتر)، هیپوگلیسمی (قند خون=۶۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و اسیدوز متابولیک (pH=۷/۲۶، بی‌کربنات=۱۹ میلی‌مول در لیتر، در VBG^v) وجود داشت. نتایج سایر آزمایش‌ها طبیعی بودند و همچنین هیچ کتونی در نمونه ادرار یافت نشد. بر اساس علائم بیمار و یافته‌های آزمایشگاهی، تشخیص افتراقی اولیه تیم پزشکی نارسایی آدرنال بود. برای بررسی اینکه آیا شک تیم پزشکی درست بود یا نه و همچنین یافتن علت دقیق هیپوگلیسمی در بیمار، آزمایش سی-پپتید^{vi}، پروانسولین، نمونه‌گیری بحرانی و آزمون ناشتایی انجام شد که نتایج اندازه‌گیری‌ها همگی در محدوده طبیعی بودند و تشخیص نارسایی آدرنال با درخواست آزمایش کورتیزول پلازما در صبح رد شد. با توجه به نتایج بررسی‌ها، کمبود آنزیم دی‌هیدروژناز آسیل-کوآنزیم A زنجیره متوسط به عنوان علت هیپوگلیسمی بیمار مورد شک قرار گرفت و ال-کارنیتین و نشاسته زرت برای درمان احتمالی کمبود MCAD آغاز شدند. علاوه بر این، بی‌کربنات برای رفع اسیدوز دیده شده در VBG، که بیشتر با استازولامید مرتبط است، شروع شد.

برای تأیید تشخیص، ارزیابی متابولیک جامع‌تر؛ شامل غربالگری متابولیک و آزمایش ژنتیک با استفاده از توالی‌یابی اگزوم کامل (با توالی‌یابی سنگر)، انجام شد. پس از مشاهده بهبود علائم بالینی و تثبیت مقادیر آزمایشگاهی، بیمار با

iii-Alanine Aminotransferase

iv-Aspartate Aminotransferase

v-Venous Blood Gas

vi-C-peptide

i-Electromyography

ii-Nerve Conduction Velocity

نداشت. در معاینه؛ شکم نرم بود و حساسیت نداشت. در معاینه نورولوژیک نقص کانونی نورولوژیک مشاهده نشد و نیرومندی اندام‌ها ۵ از ۵ بودند. خلاصه یافته‌های غربالگری متابولیک در جدول ۲ نشان داده شده است. بیمار همچنان تحت درمان با ال-کارنیتین است و تحت پیگیری مداوم قرار دارد. جدول ۳ خلاصه‌ای از یافته‌ها و اقدامات انجام شده برای بیمار قبل حین و بعد از مراجعه را نشان می‌دهد.

رژیم استازولامید، کاربامازپین، پلی‌سیترا K (برای جلوگیری از اسیدوز ناشی از استازولامید)، ال-کارنیتین و نشاسته زرت از بیمارستان مرخص شد. در مراجعه دوم، دو هفته بعد، آزمایش‌های ژنتیکی تأیید کردند که هر دو والد برای جهش $c.985A>G$ در ژن *ACADM* هتروزیگوت بودند و به این ترتیب شواهد مثبت برای تشخیص کمبود *MCAD* فراهم شد.

علائم بالینی بیمار در هنگام ترخیص و مراجعه دو هفته بعد برطرف شده و ضعف و بیحالی، استفراغ و درد شکم

جدول ۲- نتایج غربالگری متابولیک برای یک دختر ۷ ساله تشخیص داده شده با *MCADD* این جدول اختلالات متابولیک کلیدی شناسایی شده در بیمار را خلاصه می‌کند که شامل سطوح بالای آسپیل‌کارنیتین‌ها، هگزانوئیل‌گلايسين، اوکتانوئیل‌گلايسين و سوبریل‌گلايسين است که تشخیص کمبود دهیدروژناز آسپیل-کوآنزیم ۲ (توسط *MCADD*) را تأیید می‌کند. محدوده‌های نرمال برای مقایسه جهت نمایش انحرافات قابل توجه از مقادیر معمول ارائه شده است.

واحد اندازه‌گیری	محدوده نرمال	نتایج	زیرگروه	مسیر متابولیک
میکرومول بر لیتر ($\mu\text{mol/L}$)	کمتر از ۰/۱	۰/۳۲۵	C6	آسپیل‌کارنیتین‌ها
میکرومول بر لیتر ($\mu\text{mol/L}$)	کمتر از ۰/۱۸	۰/۹۳	C8	آسپیل‌کارنیتین‌ها
میکرومول بر لیتر ($\mu\text{mol/L}$)	کمتر از ۳/۵	۵۲/۹	هگزانوئیل‌گلايسين	اسید آلی و آسپیل‌گلايسين
میکرومول بر لیتر ($\mu\text{mol/L}$)	کمتر از ۱	۷/۲	اوکتانوئیل‌گلايسين	اسید آلی و آسپیل‌گلايسين
میکرومول بر لیتر ($\mu\text{mol/L}$)	کمتر از ۱/۲	۱۲/۷	سوبریل‌گلايسين	اسید آلی و آسپیل‌گلايسين
میکرومول بر لیتر ($\mu\text{mol/L}$)	کمتر از ۰/۵	۲/۶	فنیل‌پروپینیل‌گلايسين	اسید آلی و آسپیل‌گلايسين

جدول ۳- جدول زمانی بالینی علائم، مشکوک شدن به تشخیص و مداخلات در کودکی با *MCADD* این جدول وقایع اصلی در تاریخچه پزشکی بیمار را از نوزادی تا پیگیری نشان می‌دهد، از جمله شروع علائم، ارزیابی‌های تشخیصی و مداخلات درمانی. جزئیات یافته‌های بالینی کلیدی مانند هیپوگلیسمی، اسیدوز متابولیک و آزمایش‌های ژنتیکی، روند پیشرفت از ارائه علائم اولیه تا تشخیص نهایی *MCADD* را برجسته می‌کند.

مداخله/ارزیابی تشخیصی	توضیحات و مشکوک شدن به تشخیص	علامت/نشانه/نتیجه	مرحله زمانی
لوترستام برای تشنج‌های فرضی تجویز شد	بیمار مشکلاتی در تنفس، بلع و مکیدن داشت؛ پلک‌ها پس از بستن نمی‌توانستند باز شوند و در ۴۰ روزگی به‌عنوان «سفت شدن» توصیف شد. ابتدا به تشنج مشکوک شدند	مشکلات تنفسی/بلع، اختلال در مکیدن، مشکلات حرکتی پلک	نوزادی (۰-۱ ماهگی)
تشخیص میوتونی پاسخ‌دهنده به استازولامید تأیید شد؛ کاربامازپین و استازولامید برای میوتونی شروع شد	ارزیابی‌های بیشتر: آزمایش ژنتیک و $EMG^* - NCV^{\dagger}$ میوتونی پاسخ‌دهنده به استازولامید را نشان داد. آزمایش ژنتیک همچنین جهش در ژن $MCAD^{\ddagger}$ را به‌طور تصادفی نشان داد	مشکلات مداوم حرکتی پلک	۴۰ روزگی
بستری در بیمارستان، CBC [§] ، آزمون‌های عملکردی کبدی و کلیوی، VBG [¶] ، آزمایش ادرار C-پپتید، پروانسولین، آزمایش ناشتا و نمونه‌گیری بحرانی برای رد انسولینوما، استفاده از انسولین خارجی، اختلالات اکسیداسیون اسید چرب	علائم پس از ذات‌الریه رخ داد. معاینه فیزیکی به‌جز استرابیسم چشم راست نرمال بود	تب، بی‌اشتهایی، استفراغ، درد شکمی و تشنج پس از ذات‌الریه	۴ سالگی
شروع ال-کارنیتین، نشاسته زرت (برای کمبود احتضالی <i>MCAD</i>) و بی‌کربنات (برای اسیدوز متابولیک)	تشنج‌ها به‌علت هیپوگلیسمی تشخیص داده شدند. ارزیابی‌های بیشتر برای علت هیپوگلیسمی انجام شد	هیپوگلیسمی (قند ۶۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، اسیدوز متابولیک (pH ۷/۲۶، HCO_3^- ۱۹ میلی‌مول در لیتر)، افزایش $AST^{\ }/ALT^{**}$ (۱:۱)	۴ سالگی (در حین بستری)
ترخیص با استازولامید، کاربامازپین، پلی‌سیترا K، ال-کارنیتین، نشاسته زرت	کمبود <i>MCAD</i> بر اساس یافته‌های ژنتیکی قلبی مشکوک شد. غربالگری متابولیک و آزمایش ژنتیک تکراری با استفاده از توالی‌یابی کامل اکزوم و سنکر برای تأیید تشخیص انجام شد	نتایج نرمال- C-پپتید (۱/۵)، پروانسولین (۸/۵)، آزمایش ناشتا و نمونه‌گیری بحرانی	بعد از نتایج C-پپتید، پروانسولین، آزمایش ناشتا و نمونه‌گیری بحرانی
ادامه درمان با ال-کارنیتین، قرار ملاقات‌های پیگیری منظم	کمبود <i>MCAD</i> به‌عنوان علت احتمالی هیپوگلیسمی تشخیص داده شد، بیمار پایدار است	تثبیت مقادیر آزمایشگاهی پس از درمان برای میوتونی و <i>MCAD</i> تأیید جهش ژن <i>ACADM</i>	ترخیص از بیمارستان پیگیری
	تشخیص کمبود <i>MCAD</i> تأیید شد	در والسدین و افزایش مقصدار $c.985A>G$ در والسدین و افزایش مقصدار آسپیل‌کارنیتین‌ها در آزمایش غربالگری متابولیک	(۲ هفته پس از ترخیص)

*Electromyography, †Nerve Conduction Velocity, ‡Medium-chain Acyl-coenzyme A Dehydrogenase Deficiency, §Complete Blood Count, ¶Venous Blood Gas, || Aspartate Aminotransferase, **Alanine Aminotransferase

بحث

سندرم‌های ژنتیکی مانند سندرم بکویت-ویدمنⁱⁱⁱ، سندرم کابوکی^{iv}، سندرم کاستلو^v و سندرم ترنر^{vi} هستند. همچنین، اختلالات مادرزادی گلیکوزیلاسیون (CDG نوع b1)، گالاکتوزمی، عدم تحمل فروکتوز و نقایص اکسیداسیون اسید چرب؛ مانند کمبود دهیدروژناز آسیل-کوآ با زنجیره متوسط (MCAD) و کمبود کارنیتین، بیماری‌های ذخیره گلیکوژن انواع ۰، a1، b1، ۲، ۶ و ۹ نیز به هیپوگلیسمی کمک می‌کنند.

کمبودهای هورمونی مانند کمبود هورمون رشد و نارسایی آدرنال، هیپوگلیسمی کتوتیک، کمبود فروکتوز-۱،۶-بیس فسفاتاز، کمبود پیرووات کربوکسیلاز، کمبود فسفوئوپرووات کربوکسی‌کیناز (PEPCK) و همچنین افزایش سطح خونی اسیدهای آلی و اسیدهای آمینه مختلف؛ شامل اسید پروپیونیک، اسید متیل‌مالونیک، اسید گلووتاریک نوع ۱ و تیروزین نیز دخیل هستند.^۱

یکی از علل نادر هیپوگلیسمی پایدار، MCADD است، که یک اختلال ژنتیکی نادر و اتوزومال مغلوب است. این بیماری ناشی از تغییرات غیرطبیعی در ژن *ACADM* است که منجر به کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب و تجمع متابولیت‌های مضر می‌شود. این بیماری به ویژه در مواقع ابتلا به عفونت، دوره‌های طولانی گرسنگی یا پس از واکسیناسیون، افراد را به بحران‌های متابولیک مستعد می‌کند. تشخیص با ارزیابی سطوح افزایش‌یافته C8 و نسبت‌های C8/C10 یا آزمایش‌های ژنتیکی تشخیصی صورت می‌گیرد. تظاهرات این بیماری شامل بی‌حالی، استفراغ، مشکلات تغذیه‌ای، هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک، تشنج، کما و در موارد شدید، مرگ ناگهانی است.^۲

بیمار مورد نظر قبل از آغاز درمان پنومونی به وسیله آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و پس از بستری شدن در بیمارستان، دچار چندین مورد هیپوگلیسمی و تشنج‌های بعدی شد که احتمالاً ناشی از تشدید نقایص متابولیکی به دلیل عفونت بود.

پس از انجام آزمایش‌های متابولیک، بیوشیمیایی و ژنتیکی گسترده برای تعیین علت، مشخص شد که او مبتلا به MCADD است. تشخیص MCADD با ارزیابی جامع شامل یافته‌های بیوشیمیایی، ژنتیکی و بالینی انجام می‌شود. شاخص‌های بیوشیمیایی برجسته شامل افزایش سطوح

کودکی ۷ ساله که قبل از بستری شدن در بیمارستان چندین بار به پنومونی مبتلا شده بود و از بدو تولد سابقه میوتونی چشمی مادرزادی داشت، در اولین سال پس از تولد به تیم پزشکی ارجاع داده شد. با توجه به عدم بهبود پس از استفاده از داروهای ضد صرع، نتایج آزمایش ژنتیکی همراه با EMG-NCV نشان داد که بیمار مبتلا به میوتونی پاسخ‌گو به استازولامید است. این وضعیت با تجویز استازولامید و کاربامازپین پاسخ قابل توجهی نشان داد. به مرور زمان، او چندین مورد هیپوگلیسمی را تجربه کرد که تیم پزشکی را به این نتیجه رساند که داروهای مصرفی ممکن است باعث نارسایی آدرنال شده باشند. در طول بستری، او همچنین چندین مورد هیپوگلیسمی مقاوم و تشنج داشت. پس از انجام تعدادی مداخلات پاراکلینیکی و یافتن ناهنجاری‌هایی در آزمایش‌های متابولیک، همراه با سابقه میوتونی و سایر علائم عصبی، به یک بیماری ژنتیکی جدی مشکوک شدیم. بنابراین آزمایش‌های ژنتیکی و متابولیکی بیشتری برای بیمار تجویز شد. وقوع هیپوگلیسمی و تشنج‌های مقاوم به عنوان پیامدهای MCADD تشخیص داده شد.

بیمار مورد بحث به طور مادرزادی مبتلا به میوتونی پاسخ‌گو به استازولامید است، که یک کانالوپاتی سدیمی ناشی از جهش‌های ژن SCN4Aⁱⁱ است. علائم اصلی شامل هیپرتروفی عضلانی گسترده و سفتی همراه با پدیده گرم‌شدگی و هیپرتونی در اثر ضربه است. تشخیص از طریق الکترومیوگرافی و آزمایش ژنتیکی انجام می‌شود. یک درمان بسیار موفق که منجر به پاسخ بالینی چشمگیر شده است، استازولامید است.^۳

در بیماران اطفال، هیپوگلیسمی ممکن است ناشی از عوامل مختلفی باشد، از جمله افزایش گذرای انسولین و پایدار ناشی از ناهنجاری‌های کانال K-ATP (مانند جهش‌های ABCB8 و KCNJ11)، جهش در ژن *GLUD1*، جهش‌های فعال‌کننده گلوکوکیناز، جهش‌های *HNF4A*، جهش‌های غالب غیرفعال‌کننده *UPC2* و جهش‌های *SCHAD*. عوامل دیگر شامل هایپرانسولینسم ناشی از ورزش (به‌خصوص جهش *SLC16A1*)، انسولینوما، علل پس از جراحی (مانند فوندپلیکاسیون نیسن)، افزایش انسولین ناشی از دارو و

iii-Beckwith Wiedemann Syndrome

iv-Kabuki Syndrome

v-Costello Syndrome

vi-Turner Syndrome

i-Sodium Canalopathy

ii-Sodium Voltage-gated Channel Alpha Subunit 4

دهیدروژناز با زنجیره بلند شامل کاردیومیوپاتی و هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک است. همچنین لازم است به کمبود HMG-CoA و نارسایی ترانسکربامیلاز اورنیتین (OTC) توجه کرد، زیرا این‌ها منجر به تجمع آمونیاک می‌شوند. تشخیص افتراقی سندرم شبیه ریه، که با انسفالوپاتی متابولیک مشخص می‌شود، می‌تواند با توجه به شروع تأخیری و تاریخ مستند استفاده از آسپرین تمییز داده شود.^۵

مدیریت MCADD شامل تجویز فوری گلوکز خوراکی یا داخل وریدی برای مقابله با کاتابولیسم و پیشگیری از هیپوگلیسمی در بیماری‌های حاد، اجتناب از روزه‌داری به ویژه در زمان بیماری، کنترل رژیم غذایی برای اجتناب از اسیدهای چرب با زنجیره متوسط، مکمل‌سازی با ال-کارنیتین (اگرچه استفاده از آن مورد بحث است)، غربالگری پزشکی منظم برای بیماری‌های مزمن، کنترل چاقی و دیابت، فیزیوتراپی برای مشکلات عضلانی، حمایت روانی برای اختلالات عصبی، درمان تجربی با گلیسرول فنیل بوتیرات (Ravicti®) برای موارد شدید، و تحقیق در مورد درمان ژنی با استفاده از ناقل‌های ویروسی بازسازی شده (۵) است.

علاوه بر این، تشخیص و درمان به موقع برای کاهش اثرات بعدی بسیار مهم است. مطالعه‌ای که توسط جوی^{iv} و همکاران انجام شده است به بررسی عملکرد و نتایج نوروسایکولوژیک ۳۸ کودک مبتلا به MCADD پرداخت و گروه‌های شناسایی شده از طریق غربالگری پیش‌از تولد را با گروه‌های شناسایی شده در زمان ارائه بالینی مقایسه کرد. نتایج اصلی نشان داد که نقص‌های ذهنی قابل توجهی وجود ندارد، هرچند که شواهدی از مهارت‌های گفتاری و اجرایی پایین‌تر در گروهی که غربالگری نشده بودند، وجود دارد.^{۱۰} مطالعه‌ای که توسط عباسی و همکاران انجام شده است، توصیف دقیقی از یک پسر ۷ ساله که دچار تشنج‌های بدون تب حاد شده و منجر به کما و مرگ در طی دو روز شد، ارائه می‌دهد. آزمایش‌های تشخیصی هیپوگلیسمی غیرکتوتیک و ناهنجاری‌های آنزیم‌های کبدی را شناسایی کرد. پس از مرگ مشابه در خواهر و برادرش، آزمایش‌های متابولیک به‌طور قطعی MCADD را به عنوان علت زیرین شناسایی کردند.

پلاسمایی آسیل‌کارنیتین‌ها، به‌ویژه اکتانوییل‌کارنیتین (C8)، و نسبت‌های بالاتر C8/C2 و C8/C10 است که به شدت نشان‌دهنده MCADD هستند. علاوه بر این، آزمایش‌های خونی نشان‌دهنده تغییرات در غلظت‌های گلوکز، آنزیم‌های کبدی (ALT، AST)، کراتینین کیناز (CK) و لیپیدهای خونی هستند.

اسپکتروفتومتری جرمی برای غربالگری نوزادان به کار می‌رود و زمانی که غلظت‌های پلاسمایی C8 بیش از ۰/۴۰ میکرومول در لیتر باشد، اقدامات تشخیصی اضافی انجام می‌شود. برای شناسایی سطوح افزایش‌یافته هگزانوئیل‌گلیسینⁱ (HG)، اکتانوییل‌گلیسینⁱⁱ (OGⁱⁱ) و سبزیل‌گلیسینⁱⁱⁱ (SGⁱⁱⁱ)، ممکن است آزمایش‌های ادراری اضافی نیاز باشد، هرچند که MS/MS می‌تواند هر دو حالت علامت‌دار و بدون علامت را شناسایی کند. HG مهم‌ترین شاخص در این زمینه است. کروماتوگرافی گاز-جرم‌سنجی (GC-MS) برای شناسایی دوره‌های حاد MCADD با تشخیص سطوح افزایش‌یافته اسیدهای دی‌کربوکسیلیک ادراری، به ویژه اسید سبزیک، که مختص این وضعیت است، مفید است. تشخیص دقیق نیازمند توالی‌یابی ژن ACADM برای شناسایی جهش‌ها و همچنین شناسایی کاهش فعالیت آنزیم MCAD در فیبروبلاست‌ها است که معمولاً توسط روش LC-MS/MS تأیید می‌شود. آزمایش‌های ژنومی، از جمله توالی‌یابی پیش‌از تولد، نیز می‌تواند به کار رود، به‌ویژه در مواردی که غربالگری نوزادان قبلی انجام نشده باشد.^{۴،۵} گاهی اوقات این وضعیت بدون علائم ظاهر می‌شود که تشخیص آن را دشوار می‌کند. بنابراین، تیم پزشکی پیشنهاد می‌کند که غربالگری نوزادان در مجموعه‌های ارائه خدمات بهداشتی (شامل مراکز بهداشت و بیمارستان‌ها) برای این وضعیت بررسی شود. علاوه بر این، ضروری است که آزمایش‌های پاراکلینیکی مناسب برای شناسایی این وضعیت در موارد مشکوک برنامه‌ریزی شده و سایر تشخیص‌های احتمالی نیز کنار گذاشته شوند. بیماری‌های اکسیداسیون-β اسیدهای چرب که در تشخیص افتراقی MCADD گنجانده می‌شوند شامل نقص‌های دهیدروژناز آسیل-کوآنزیم آ با زنجیره کوتاه، بلند و بسیار بلند، و همچنین کمبود چندگانه دهیدروژناز آسیل-کوآنزیم هستند. تظاهرات بالینی نقص

i-Hexanoylglycine
ii-Octanoylglycine
iii-Suberyleglycine

این مقاله بر ضرورت انجام غربالگری نوزادان به‌منظور جلوگیری از چنین عواقب مرگباری تأکید می‌کند.^۱

مطالعات بیشتری برای شناسایی ژنوتیپ‌ها و علائم نادر این وضعیت لازم است. گزارشی از وو^۱ و همکاران تشخیص MCADD در دو نوزاد کره‌ای را شرح می‌دهد. تشخیص از طریق غربالگری نوزادان که سطوح افزایش‌یافته آسیل‌کارتینین‌های با زنجیره متوسط را شناسایی کرد، انجام شد. تحلیل ژنتیکی نشان داد که هر دو فرد حامل جهش c.449_452delCTGA هستند که در میان آسیای شرقی‌ها شایع است. علاوه بر این، بیمار ۱ جهش منحصربه‌فرد c.461T>G را نشان داد، در حالی‌که بیمار ۲ دارای جهش c.1189T>A بود. این مطالعه بر تنوع ژنتیکی MCADD در این جامعه تأکید می‌کند و ضرورت تحقیقات بیشتر برای بهبود درک بیماری را برجسته می‌سازد.^۶

نتیجه‌گیری

نتیجه نهایی این است که این مورد بر نیاز ضروری به در نظر گرفتن اختلالات متابولیک، مانند MCADD، در بیماران اطفال که علائم هیپوگلیسمی پایدار و علائم عصبی مانند تشنج را نشان می‌دهند، تأکید می‌کند. شناسایی و تشخیص به موقع بسیار مهم است، به ویژه با توجه به امکان عواقب عصبی شدید، مانند تأخیر در رشد و بروز تشنج‌ها. علائم عصبی که بیمار مورد بحث تجربه کرده است، مانند تشنج‌های مکرر، بر تأثیر عمیق بحران‌های متابولیک بر مغز

در حال رشد تأکید می‌کند. این مورد تأکید می‌کند که نیاز به اجرای غربالگری نوزادان به‌طور گسترده و نظارت دقیق بر بیماران در معرض خطر به‌منظور پیشگیری از عواقب فاجعه‌بار است. در حال حاضر امکان غربالگری در ایران وجود دارد اما به علت هزینه‌های بالا انجام نمی‌شود. تحقیقات بعدی باید بر درک کامل دامنه عواقب عصبی مرتبط با MCADD و توسعه رویکردهای درمانی سفارشی برای کاهش این عوارض تمرکز کنند.

سپاس‌گزاری: تیم پزشکی از صمیم قلب از بیمار و خانواده او به دلیل همکاری و رضایت‌شان که این گزارش موردی را ممکن ساخت، تشکر می‌کند.

تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ تعارض منافع ندارند.

تأمین مالی: نویسندگان استقلال خود را از حامیان مالی تأیید می‌کنند؛ محتوای مقاله تحت تأثیر حامیان قرار نگرفته است.

تاییدیه اخلاقی: کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی این گزارش موردی را تایید کرده است.

رضایت بیمار: رضایت آگاهانه از ولی قانونی بیمار برای انتشار این گزارش موردی و تصاویر همراه آن اخذ شده است.

دسترسی به داده‌ها و مواد: داده‌های پشتیبان نتایج گزارش شده در این مقاله در صورت درخواست معقول از نویسندگان مسؤل در دسترس هستند.

i-Woo

References

- Abbasi E, Ghazavi A, Amouzadeh MH, Valizadeh M, Sepahi MA. Status epilepticus and coma leading to death in a boy caused by Medium Chain Acyl CoA dehydrogenase deficiency. *Iran J Child Neurol* 2021; 15: 89–94.
- Mu K, Li YY, Xu J, Sun XC, Li HY. Newborn screening and genetic variation of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the Chinese population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2022; 35: 1264–71.
- Anderson DR, Viau K, Botto LD, Pasquali M, Longo N. Clinical and biochemical outcomes of patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2020; 129: 13–9.
- Gong Z, Liang L, Qiu W, Zhang H, Ye J, Wang Y, et al. Clinical, Biochemical, and Molecular Analyses of Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Chinese Patients. *Front Genet.* 2021;12(March):1–8.
- Mason E, Hindmarch CCT, Dunham-Snary KJ. Medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Endocrinol Diabetes Metab* 2023; 6: 1–11.
- Woo HI, Park HD, Lee YW, Lee DH, Ki CS, Lee SY, et al. Clinical, biochemical and genetic analyses in two Korean patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Korean J Lab Med* 2011; 31: 54–60.
- Zeka N, Zeka E, Zhubi E, Hoxha I. Case report: Diagnosis of a patient with Sifrim–Hitz–Weiss syndrome, development and epileptic encephalopathy-14, and medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Front Pediatr* [Internet]. 2023; 11(September):1–9. Available from: URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1230056>
- Yadav J, Barnwal R, Mandal SK, Prajapati B. Acetazolamide-responsive myotonia with a novel Ile239Thr mutation in SCN4A gene: a case report. *Ann Med Surg* 2024; 86: 1191–5.
- Gandhi K. Approach to hypoglycemia in infants and children. *Transl Pediatr* 2017; 6: 408–20.
- Joy P, Black C, Rocca A, Haas M, Wilcken B. Neuropsychological Functioning in Children with Medium Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency (MCADD): The Impact of Early Diagnosis and Screening on Outcome. *Child Neuropsychol* 2008; 15: 20–8.

Case Report

Myotonia and MCADD: A Diagnostic Journey from Ocular Symptoms to Metabolic Crises

Poormehr P¹ , Behzadi A¹ , Saneifard H¹ , Ahmadabadi F² 

¹Endocrinology Department, Mofid Children's Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ²Pediatric Neurology Department, Mofid Children's Hospital, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: H.Saneifard@sbmu.ac.ir

Received: 18/09/2024 Accepted: 29/09/2024

Abstract

Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCAD) is an autosomal recessive metabolic disorder that affects mitochondrial fatty acid oxidation. This report concerns a 7-year-old girl who initially presented with Myotonia (precisely, an inability to open her eyes after closing them). Electromyography, nerve conduction velocity, and genetic testing confirmed acetazolamide-responsive Myotonia and a mutation in the *ACADM* gene indicative of MCAD. However, due to the absence of MCAD-related symptoms, treatment for this disorder was not initiated, and the patient was managed with carbamazepine and acetazolamide. She was later admitted to Mofid Children's Hospital with recurrent seizures, anorexia, vomiting, abdominal pain, and hypoglycemia following pneumonia. Metabolic screening and genetic testing via whole-exome sequencing and Sanger sequencing confirmed MCAD. Treatment with L-carnitine and corn starch, in addition to acetazolamide and carbamazepine, was started. This case highlights the importance of identifying metabolic disorders like MCAD in children with hypoglycemia, acidosis, neurological symptoms, and abdominal pain. Metabolic disorders caused by enzyme deficiencies require early emergency intervention to prevent irreversible damage. Careful monitoring and timely management are essential to prevent severe metabolic crises in such cases.

Keywords: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, Myotonia, hypoglycemia, *ACADM* gene, Metabolic diseases