DOI: 10.22100/jkh.v18i3.3036

مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی، دوره ۱۸، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۲

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

گزارش موردی

شناسایی جهش جدید IVD در بیمار مبتلا به ایزووالریک اسیدمی

زهرا شاه‌محمدی[۱]، سهراب بوذرپور[۲*]، سیدامیر صدرالدین بنی‌کریمی[۳]

۱- کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گنبد کاووس، گنبد کاووس، گلستان، ایران.

۲- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گنبد کاووس، گنبد کاووس، گلستان، ایران.

۳- فوق تخصص غدد و متابولیسم (اندوکرینولوژی)، مجتمع پزشکی پارسه، گنبد کاووس، گلستان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۱۷، **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۱/۰۸/۲۹

چکیده

مقدمه: *ایزووالریک اسیدمی‌اولین بیماری اسیدمی‌آلی شناخته شده در انسان است که به علت نقص در آنزیم ایزووالریل کوآنزیم A دهیدروژناز ایجاد می‌گردد. جهش‌های متعددی از ژن ایزووالریل کوآنزیم A دهیدروژناز در ارتباط با بیماری شناسایی شده است. با توجه به مشاهده مواردی از این بیماری در استان‌های شمالی ایران و همچنین بالا بودن میزان ازدواج فامیلی در این منطقه، ما در این پژوهش بر آنیم تا با مطالعه موردی بیمار مبتلا به ایزووالریک اسیدمی و توالی‌یابی ژن موردنظر، جهش منجر به بیماری را شناسایی نماییم.*

مواد و روش‌ها: *یک پسر ۵ ساله با وزن ۲۱ کیلوگرم و قد ۱۰۵/۵ سانتی‌متر (گروه خونی +AB) با اختلال در یادگیری و تکلم به پزشک مراجعه نمود. پس از انجام آزمایشات گوناگون از قبیل تست‌های بیوشیمیایی CBC، سرولوژی و ادرار روتین، آزمایش ناهنجاری‌های متابولیکی از قبیل تست‌های ناهنجاری‌های اسیدهای آمینه و اکسیداسیون اسیدهای چرب و ... انجام گرفت. DNA از نمونه خون بیمار و ۹ عضو از اعضای خانواده وی استخراج شد و بعد از انجام واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز، به روش سنگر توالی‌یابی گردید.*

نتایج: *پروفایل اسید کارنتین، افزایش میزان ایزووالریل کارنتین را نشان داد (C5= 4.74 micmol/l, cutoff > 0.47 micmol/l). همچنین، در بررسی اسیدهای آلی ادرار، افزایش ایزووالریل گلایسین مشاهده شد (cutoff ۰/۶۹ < ۹۱/۰۲٪). در مجموع این یافته‌ها بیانگر بیماری ایزووالریک اسیدمی‌می‌باشد. جهش جدید A>T ۳۹۱ در اگزون ۴ ژن IVD شناسایی و هتروزیگوت بودن برخی از اعضای خانواده بیمار مشخص گردید.*

نتیجه‌گیری: *در پژوهش حاضر، کودک مبتلا به بیماری ایزووالریک اسیدمی دارای جهش جدید (c.391A>T) در ژن IVD است که منجر به تغییر اسید آمینه آسپاراژین به تیروزین می‌گردد. مطالعه شیوع و پراکندگی آلل جهش‌یافته ژن IVD با توجه به رواج ازدواج‌های فامیلی در شمال کشور پیشنهاد می‌گردد.*

واژه‌های کلیدی: ایزووالریک اسیدمی، ژن‌ها، ایزووالریل کوآ دهیدروژناز، جهش.

***نویسنده مسئول:** استان گلستان، دانشگاه گنبدکاووس، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی، **تلفن:** ۰۹۱۲۶۸۷۸۷۸۳، **نمابر:** ۳۳۲۶۲۶۶۰-۰۷۱، **Email:** so.boozarpour@gmail.com

ارجاع: شاه‌محمدی زهرا، بوذرپور سهراب، صدرالدین بنی‌کریمی سیدامیر. شناسایی جهش جدید IVD در بیمار مبتلا به ایزووالریک اسیدمی. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۲؛۱۸(۳):۲۵-۲۱.

مقدمه

ایزووالریک اسیدمی (IVA: Isovaleric acidemia; MIM: 243500) با توارث آتوزومی‌مغلوب، یک اختلال متابولیسم اسید آلی ناشی از کمبود ایزووالریل کوآ دهیدروژناز (Isovaleryl-CoA dehydrogenase: IVD) می‌باشد (۱). کمبود IVD منجر به تجمع مشتقات Isovaleryl-CoA می‌شود که در ادرار، پلاسما و خون توسط طیف‌سنجی جرمی‌پشت سر هم به ویژه در برنامه‌های غربالگری نوزادان قابل تشخیص هستند (۲).

تظاهرات بالینی IVA از فقدان کامل علایم تا درگیری شدید متغیر می‌باشد. سه فنوتیپ مشخصه این بیماری شناسایی شده است: تظاهرات بدون علایم، شکل مزمن متناوب با شروع در دوران نوزادی یا کودکی و شکل حاد نوزادی که با شروع زودرس جبران متابولیک می‌تواند منجر به کُما و مرگ گردد. در هنگام تشخیص، بوی عرق پا متمایز، تقریباً یک علامت عمومی در همه بیماران محسوب می‌شود (۳).

ایزووالریک اسیدمی‌در اثر جهش در ژن IVD، واقع در موقعیت کروموزومی q14-1515 به طول تقریبی ۱۵ کیلو باز و شامل ۱۲ اگزون، ایجاد می‌گردد (۳). بیش از ۶۰ جهش عامل بیماری در ژن IVD گزارش شده است که در اکثر موارد جهش‌ها از نوع نقطه‌ای هستند و شامل انواع جهش‌های پیرایشی، جهش‌های بی‌معنی، جهش‌های بدمعنی، حذف‌ها و درج‌ها می‌باشند (۴). هدف از مطالعه حاضر شناسایی جهش جدید ژن IVD در کودک مبتلا به ایزووالریک اسیدمی‌می‌باشد.

مواد و روش‌ها

بیمار پسری ۵ ساله، اولین و تنها فرزند خانواده از والدینی با نسبت خویشاوندی دختر عمه – پسر دایی در استان گلستان می‌باشد. او بدون حادثه در هفته ۳۶ حاملگی با وزن ۲/۴۰۰ کیلوگرم، قد ۴۹ سانتی‌متر، دور سر ۳۱ سانتی‌متر و گروه خونی AB+ (گروه خونی پدر A+ و گروه خونی مادر B+) سزارین شد. وی در ۵ سالگی با وزن ۲۱ کیلوگرم و قد ۱۰۵/۵ سانتی‌متر با مشکل تأخیر در رشد (اختلال حرکتی، یادگیری و تکلم) به پزشک مراجعه نمود. در هنگام تولد فرد بیمار، سن پدر ۳۲ سال و سن مادر ۲۱ سال بود. مادر بیمار قبل از تولد او سابقه سقط جنین نداشته است.

بیمار بلافاصله بعد از تشخیص بیماری ایزووالریک اسیدمی‌تحت درمان با رژیم غذایی کم پروتئین و داروهای ال کارنتین و گلایسین قرار گرفت. علاوه براین، جلسات گفتار درمانی برای بیمار انجام شد. در حال حاضر بیمار از لحاظ تکلم، رو به بهبودی است. در این خانواده هیچ فردی به بیماری و یا دیگر بیماری‌های متابولیکی مبتلا نبوده است.

آزمایشات گوناگون از قبیل تست‌های بیوشیمیایی CBC، سرولوژی و ادرار روتین، آزمایش ناهنجاری‌های متابولیکی از قبیل آزمون‌های ناهنجاری‌های اسیدهای آمینه و اکسیداسیون اسیدهای چرب و ... انجام گرفت (داده‌ها نشان داده نشده است).

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گلستان با کد اخلاق IR.GOUMS.REC.1399.178 مورد تأیید قرار گرفته است. همچنین، رضایت آگاهانه از بیمار و اعضای خانواده وی کسب گردید. ۵ میلی‌لیتر نمونه خون از بیمار و ۹ عضو از خانواده وی در لوله‌های حاوی اتیلن دی آمین تترا استیک اسید (EDTA) جمع‌آوری شد.

DNA ژنومی‌از نمونه خون کامل با استفاده از کیت استخراج DNA (سینا کلون، ایران) طبق دستورالعمل استخراج شد. غلظت و خلوص DNA قبل از استفاده برای واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) و توالی‌یابی سنگر توسط پیکودرآپ (Quico, Pico200, UK) اندازه‌گیری شد. علاوه بر این، کیفیت DNA توسط الکتروفورز ژل آگارز ۱٪ ارزیابی گردید.

به‌منظور بررسی ژن IVD، پرایمرهای اختصاصی برای توالی این ژن با استفاده از نرم‌افزار GeneRunner طراحی گردید. بعد از آن، بررسی و آنالیز پرایمرها از لحاظ اختصاصیت توسط BLAST انجام شد. برای تکثیر اگزون ۴ ژن موردنظر از پرایمر رفت و برگشت مندرج در جدول ۱ استفاده گردید.

جدول ۱- ویژگی‌های پرایمرهای طراحی شده

ژن	شماره پذیرش NCBI	توالی پرایمر	دمای اتصال (درجه سانتی‌گراد)	طول محصول PCR (جفت باز)
IVD (Exon 4)	NG_011986	F 5'- TTTGGCCGGTTGTCTGGTTA-3' R 3'-TGTGGCTGCAGGACTTAGTG-5'	۵۸	۷۵۱

جهت تکثیر ناحیه موردنظر، مخلوط واکنش به حجم کلی ۲۰ میکرولیتر، از مخلوط ۱۰ میکرولیتر Master Mix RED (Ampliqon) با ۱ میکرولیتر از هر پرایمر رفت و برگشت (۱۰ میلی‌مولار) و ۱ میکرولیتر DNAژنومی تهیه گردید. برنامه دستگاه ترمال سایکلر به شرح زیر اجرا گردید: پس از مرحله دناتوراسیون اولیه که به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد انجام شد، جداسازی رشته‌های مولکول DNA الگو در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال پرایمرها به مدت ۳۰ ثانیه در دمای ۵۸ درجه سانتی‌گراد و طویل شدن رشته ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه برای ۳۵ چرخه تکرار گردید و در مرحله آخر، طویل شدن نهایی در ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۵ دقیقه انجام شد. محصولات PCR پس از clean up برای توالی‌یابی ارسال گردید. تجزیه و تحلیل توالی‌های به‌دست آمده، با نرم‌افزار Chromas در مقایسه با توالی ژنوم مرجع انسانی انجام شد.

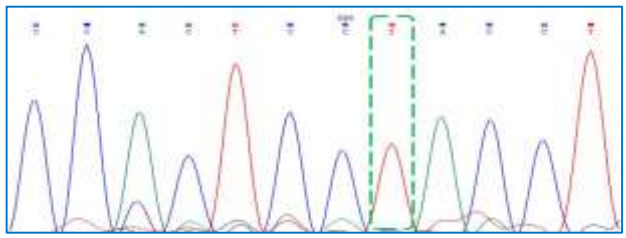
نتایج

آزمایشات گوناگون از قبیل آزمون‌های بیوشیمیایی CBC، سرولوژی و ادرار روتین، آزمایش ناهنجاری‌های متابولیکی از قبیل تست‌های

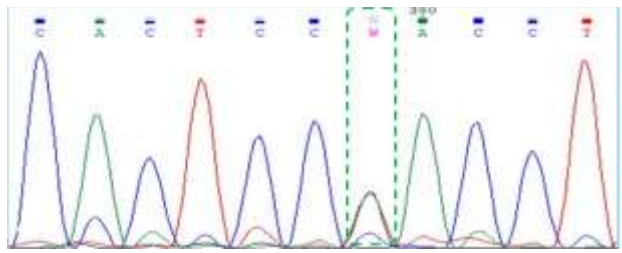
ناهنجاری‌های اسیدهای آمینه و اکسیداسیون اسیدهای چرب و ... انجام گرفت (داده‌ها نشان داده نشده است). در پروفایل اسید کارنتین، میزان ایزووالریل کارنتین افزایش نشان داد (C5= 4.74 micmol/l, cutoff > 0.47 micmol/l). همچنین، در بررسی اسیدهای آلی ادرار افزایش ایزووالریل گلایسین مشاهده گردید (۹۱/۰۲٪، cutoff<۰/۶۹).

توالی‌یابی نمونه بیمار، جهش A>T در موقعیت ۳۹۱ ناحیه کدکننده ژن IVD (c.391A>T) واقع در اگزون ۴ را نشان داد که موجب تغییر کد AAC به TAC می‌گردد و در نتیجه اسید آمینه آسپاراژین در موقعیت ۱۳۱ به تیروزین (p.Asn131Tyr) تبدیل می‌گردد. جهش معرفی شده مجاور پلی‌مورفیسم‌های rs1595768573 و rs1566935182 واقع شده است.

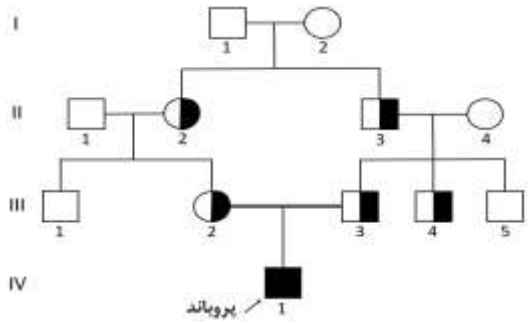
با بررسی داده‌های توالی‌یابی سایر اعضای خانواده، هتروزیگوت بودن جهش جدید (شکل ۲) در پدر، مادر، عمو، مادر بزرگ (از طرف مادری) و پدربزرگ (از طرف پدری) مشخص شد. بر اساس نتایج به‌دست آمده شجره خانوادگی بیمار رسم گردید (شکل ۳).



شکل ۱- نتایج حاصل از توالی‌یابی اگزون ٤ پروباند



شکل ۲- نتایج حاصل از توالی‌یابی اگزون ٤ اعضای خانواده بیمار



شکل ۳- شجره خانوادگی بیمار

بحث

بیماری ایزووالریک اسیدمی‌زمانی اتفاق می‌افتد که نقص ژنتیکی IVD رخ دهد. در این صورت بیشتر ایزووالریل کوآ (Isovaleryl-CoA) به ۳- متیل کروتونیل کوآ (3-methylcrotonyl-CoA) در میتوکندری تبدیل نمی‌شود و منجر به متابولیسم غیرطبیعی لوسین می‌گردد. در نتیجه، انواع مختلفی از مواد متابولیک از جمله اسید ایزووالریک به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد که باعث بروز علایم بالینی مانند استفراغ، بی‌اشتهایی، تشنج، کاهش هوش و هیپوترمی‌می‌شود (۴ و ۵). شیوع IVA به‌طور قابل‌توجهی در بین کشورها متفاوت است. بیشترین شیوع گزارش شده برای بیماری IVA در کشورهای آلمان، ایالات متحده و تایوان به‌ترتیب ۱:۶۷۰۰۰، ۱:۲۵۰۰۰۰ و ۱:۳۶۵۰۰۰ می‌باشد. در حال حاضر آماری برای شیوع این بیماری در ایران منتشر نگردیده است (۶). بر اساس چندین مطالعه در چین، بیماران مبتلا به ایزووالریک اسیدمی‌با انواع تظاهرات بالینی اعم از استفراغ، مشکل در تغذیه، عقب ماندگی روانی حرکتی، اسیدوز، پان سیتوپنی، هیپوکلسمی، اسیدوز و هیپرآمونمی‌و کما گزارش شده‌اند. مشخصه بوی عرق پا در تمام بیماران چینی مشترک بوده است (۷-۹). از آنجا که رایج‌ترین دلیل اصلی اختلال ارثی آتوزومی‌مغلوب مکرر در ایران، ازدواج‌های فامیلی می‌باشد؛ در این مطالعه، پسر ۵ ساله حاصل ازدواج خویشاوندی، با اختلال در یادگیری و تکلم به پزشک مراجعه نمود. همانند سایر مطالعات (۸ و ۱۰)، با مشاهده افزایش سطح ادراری اسید ۳-هیدروکسی سووالریک و ایزووالریل گلایسین، همچنین افزایش سطح ایزووالریل کارنتین خون و فعالیت بیوتینیداز سرم مشخص گردید که بیمار ما مبتلا به بیماری نادر ایزووالیک اسیدمی می‌باشد.

ژن IVD در کروموزوم ۱۵ بین جفت بازهای ۴۰۴۰۵۷۹۵ تا ۴۰۴۳۵۹۴۷ قرار دارد (۱۰). تاکنون جهش‌های متعددی در اگزون و اینترون‌های ژن IVD یافت شده‌اند که در بیشتر موارد در اگزون‌ها واقع شده‌اند (http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/all.php). در مطالعه حاضر جهش جدید c.391A>T مربوط به جهش بدمعنی Asn>Tyr شناسایی گردید. این تغییر ژنتیکی تا به حال گزارش نشده و در پایگاه داده dbSNP ثبت نگردیده است. گله داری و همکاران در ایران جهش جدید c.214 G>A در ژن IVD با استفاده از روش‌های NGS و سنگر گزارش نمودند (۶). مطالعه حاضر دومین گزارش در ارتباط با شناسایی جهش جدید ژن IVD و اولین گزارش جهش جدید در اگزون ۴ این ژن در ایران است. با این وجود، تاکنون جهش‌های دیگری در اگزون ۴ این ژن شناسایی شده‌اند، از جمله جهش‌های 386A>G و 347C>T توسط لاین و همکاران (۱۱)، جهش c.340G>C توسط ازگل و همکاران (۱۲)، جهش c.346G>A در مطالعه ساکاموتو و همکاران (۱۳) و همچنین جهش c.398C>G در مطالعه باروینسکا و همکاران (۱۴).

در کشور چین، طی مطالعه ۸ فرد مبتلا به IVA و اعضای خانواده آنها، ۱۴ جهش در ژن IVD شناسایی شد که ۸ جهش آن برای اولین بار گزارش می‌شد (۸). در مطالعه حاضر نیز جهش جدید به‌صورت هتروزیگوت در والدین و برخی بستگان بیمار مشخص گردید.

IVD آنزیمی‌می‌باشد که از چهار زیر واحد یکسان تشکیل شده است. هر زیر واحد حاوی یک مولکول فلاوین آدنین دی نوکلئوتید (FAD) با اتصال غیرکووالانسی اما محکم می‌باشد (۱۵). جهش نادرست c.597C>G (p.I199M) تعامل بین IVD و FAD را ناپایدار می‌کند (۷). جهش p.M167T بر اتصال FAD تأثیر می‌گذارد، زیرا موقعیت ۱۶۷ در یکی از مکان‌های اتصال FAD وجود دارد (۱۳). همچنین جهش‌های p.R392H، p.R395Q و p.E408K با تأثیر در FAD منجر به از دست رفتن کامل عملکرد IVD می‌شوند (۱۶). در مطالعه حاضر، جهش شناسایی شده موجب تغییر کد AAC به TAC می‌گردد و در نتیجه اسید آمینه آسپاراژین در موقعیت ۱۳۱ به تیروزین (p.Asn131Tyr) تبدیل می‌گردد. این تغییر ممکن است با تأثیر بر عملکرد پروتئین موجب ایجاد بیماری شود. تجزیه و تحلیل‌های بیوانفورماتیکی برای تعیین نحوه عملکرد پروتئین ناشی از این جهش موردنیاز است.

در مطالعه حاضر، جهش جدید c.391A>T در فرزند حاصل از ازدواج فامیلی (دختر عمه–پسر دایی) در استان گلستان مشاهده شد. از آنجا که این بیماری نادر دارای توارث آتوزومی‌مغلوب می‌باشد و با توجه به رایج بودن ازدواج‌های فامیلی در این منطقه، احتمال می‌رود شاهد بروز بیشتر این بیماری باشیم. لذا بررسی و شناسایی این جهش و سایر جهش‌های ژن IVD در استان گلستان و نواحی شمالی ایران حائز اهمیت است.

تشکر و قدردانی

پژوهشگران برخود لازم می‌دانند که از تمامی مشارکت‌کنندگانی که در این پژوهش همکاری کرده اند تشکر و قدردانی نمایند .

حمایت مالی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۶/۷۵۶ مصوب در دانشگاه گنبد کاووس می باشد.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافعی از سوی نویسندگان وجود ندارد .

مشارکت نویسندگان

مقاله توسط تمام نویسندگان خوانده شده و مورد قبول قرار گرفته است. زهرا شاه محمدی: نوشتن مقاله، جمع آوری داده ها و آنالیز و تفسیر. سهراب بوذرپور: نوشتن مقاله، مرور نقادانه، ارایه ایده پژوهش، طراحی مطالعه، جمع آوری داده ها و آنالیز و تفسیر. سید امیر صدرالدین بنی کریمی: مرور نقادانه و آنالیز و تفسیر.

References

1. Szymanska E, Jezela-Stanek A, Bogdanska A, Rokicki D, Ehmke Vel Emczynska-Seliga E, Pajdowska M, et al. Long Term Follow-Up of Polish Patients with Isovaleric Aciduria. Clinical and Molecular Delineation of Isovaleric Aciduria. Diagnostics (Basel) 2020;10. doi: 10.3390/diagnostics10100738
2. Kaya N, Colak D, Al-Bakheet A, Al-Younes B, Tulbah S, Daghestani M, et al. Identification of a novel IVD mutation in a consanguineous family with isovaleric acidemia. Gene 2013;513:297-300. doi: 10.1016/j.gene.2012.09.097
3. Couce ML, Aldamiz-Echevarria L, Bueno MA, Barros P, Belanger-Quintana A, Blasco J, et al. Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia. J Hum Genet 2017;62:355-60. doi: 10.1038/jhg.2016.144
4. Schlune A, Riederer A, Mayatepek E, Ensenauer R. Aspects of newborn screening in isovaleric acidemia. Int J Neonatal Screen 2018;4:7. doi: 10.3390/ijns4010007
5. Chinen Y, Nakamura S, Tamashiro K, Sakamoto O, Tashiro K, Inokuchi T, et al. Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, L-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2017;11:2-5. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.03.002
6. Galehdari H, Falsafi-Zadeh S, Shariati G, Hajihosseini R. Identification of a novel mutation in the IVD gene in patients with isovaleric acidemia. Third National Congress of Biology and Natural Sciences of Iran, Tehran,1395.
7. Bei F, Sun JH, Yu YG, Jia J, Zheng ZJ, Fu QH, et al. Two novel isovaleryl-CoA dehydrogenase gene mutations in a Chinese infant. Gene 2013;524:396-400. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.139
8. Li Y, Shen M, Jin Y, Liu Y, Kang L, He R, et al. Eight novel mutations detected from eight Chinese patients with isovaleric acidemia. Clin Chim Acta 2019;498:116-21. doi: 10.1016/j.cca.2019.08.019
9. Wu F, Fan SJ, Zhou XH. Neonatal isovaleric acidemia in China: A case report and review of literature. World J Clin Cases 2021;9:436-44. doi: 10.12998/wjcc.v9.i2.436
10. Kim YH, Bae EJ, Park H-D, Lee HJ. Neonatal onset isovaleric acidemia with novel mutation. Journal of The Korean Society of Inherited Metabolic Disease 2016;16:42-6.
11. Lin WD, Wang CH, Lee CC, Lai CC, Tsai Y, Tsai FJ. Genetic mutation profile of isovaleric acidemia patients in Taiwan. Mol Genet Metab 2007;90:134-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.08.011
12. Ozgul RK, Karaca M, Kilic M, Kucuk O, Yucel-Yilmaz D, Unal O, et al. Phenotypic and genotypic spectrum of Turkish patients with isovaleric acidemia. Eur J Med Genet 2014;57:596-601. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.08.006
13. Sakamoto O, Arai-Ichinoi N, Mitsubuchi H, Chinen Y, Haruna H, Maruyama H, et al. Phenotypic Variability and Newly Identified Mutations of the IVD Gene in Japanese Patients with Isovaleric Acidemia. Tohoku J Exp Med 2015;236:103-6. doi: 10.1620/tjem.236.103
14. Barvinska O, Olkhovych N, Shkurko T, Gorovenko N. Spectrum of mutations in patients with organic acidurias from Ukraine. Biopolymers and Cell 2018. doi: 10.7124/bc.000975
15. Liu X, Liu X, Fan W, Zhang Z, Zhang P, Liu X, et al. Analysis of the genotype-phenotype correlation in isovaleric acidaemia: A case report of long-term follow-up of a chinese patient and literature review. Front Neurol 2022;13:928334. doi: 10.3389/fneur.2022.928334
16. Hertecant JL, Ben-Rebeh I, Marah MA, Abbas T, Ayadi L, Ben Salem S, et al. Clinical and molecular analysis of isovaleric acidemia patients in the United Arab Emirates reveals remarkable phenotypes and four novel mutations in the IVD gene. Eur J Med Genet 2012;55:671-6. doi: 10.1016/j.ejmg.2012.08.001

Journal of Knowledge & Health
in Basic Medical Sciences 2023; Vol 18, No 3

DOI: 10.22100/jkh.v18i3.3036

Case Report

Identification of a New IVD Gene Mutation in a Patient with Isovaleric Acidemia

Zahra Shahmohammadi (M.Sc.)[1], Sohrab Boozarpour (Ph.D.)[2*], Seyed Amir Sadreddin Banikarimi (M.D.)[3]

1- Dept. of Biology, Faculty of Basic Sciences, Gonbad Kavous University, Gonbad Kavous, Golestan, Iran.
2- Dept. of Biology, Faculty of Basic Sciences, Gonbad Kavous University, Gonbad Kavous, Golestan, Iran.
3- Specialist in Endocrinology and Metabolic Disorders (Endocrinologist), Parseh Medical Complex, Gonbad Kavous, Golestan, Iran.

Received: 8 July 2022**, Accepted:** 20 November 2023

Abstract:

Introduction: *Isovaleric acidemia is the first recognized organic acidemia disorder in humans caused by a defect in the enzyme isovaleryl-coenzyme A dehydrogenase. There are some cases of this disease in the northern provinces of Iran, where there is a high rate of consanguineous marriages. Therefore, this study aims to identify mutations occurring in patients with isovaleric acidemia diagnosed.*

Methods: *The patient is a 5-year-old male child (weight: 21 kg, height: 105.5 cm, blood group AB+) with a learning and speech disorder. Routine blood and urine tests, as well as metabolic abnormalities tests such as amino acid abnormalities and fatty acid oxidation, were performed. The DNA was extracted from the blood samples of the patient and nine family members and sequenced using the Sanger method.*

Results: *The carnitine/acylcarnitine profile showed an increased amount of isovalerylcarnitine (C5=4.74 micromol/l, cutoff>0.47 micromol/l). Furthermore, in the urine organic acids test, an increase in isovalerylglycine (91.02%, cutoff<0.69) was observed. A new mutation, c.391A>T, was identified in exon 4 of the IVD gene. Some members of the patient's family were also heterozygous.*

Conclusion: *The results indicated that the patient has a new mutation (c.391A>T) in the IVD gene, which leads to a change of amino acid asparagine to tyrosine.*

Keywords: Isovaleric acidemia, Genes, Isovaleryl-CoA dehydrogenase, Mutation.

Conflict of Interest: No

***Corresponding author:** S. Boozarpour, **Email**: so.boozarpour@gmail.com*

Citation: Shahmohammadi Z, Boozarpour S, Banikarimi S.A.S. Identification of a new IVD gene mutation in a patient with isovaleric acidemia (A case report). Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2023;18(3):21-25.