

دکتر علیرضا لاشینی - بیمار مبتلا به علایم بالینی گانگلیوزیدوز

## معرفی بیمار مبتلا به علایم بالینی گانگلیوزیدوز GM<sub>2</sub> بزرگسالان همراه با لکه قرمز گیلاسی

دکتر علیرضا لاشینی<sup>۱</sup>، دکتر مسعودرضا معنویت<sup>۲</sup> و دکتر مهدی نیلی احمدآبادی<sup>۳</sup>

### چکیده

**هدف:** معرفی یک مورد نادر بیماری گانگلیوزیدوز GM<sub>2</sub> بزرگسالان همراه با لکه قرمز گیلاسی (cherry red spot).  
**معرفی بیمار:** بیمار مرد ۴۱ ساله‌ای است که از حدود یک سال پیش با کاهش بینایی هر دو چشم همراه با علایم عصبی آتاکسی پیش‌رونده، دیس‌تونی، دیس‌آرتری و ضعف ماهیچه‌ها روبه‌رو بوده است. در هر دو چشم بیمار، لکه قرمز گیلاسی مشاهده گردید. در معاینات سیستمیک، نکته غیرطبیعی دیگری مشاهده نشد. بیمار با توجه به علایم و سیر بالینی، مبتلا به گانگلیوزیدوز GM<sub>2</sub> نوع بزرگسالان تشخیص داده شد ولی برای تایید تشخیص، بررسی سطح آنزیم هگزوزآمینیداز گویچه‌های سفیدخون ضروری است که امکان انجام آن در مراکز ما وجود نداشت.  
**نتیجه‌گیری:** گانگلیوزیدوز GM<sub>2</sub> از نادر بیماری‌های ذخیره‌ای ارثی در بزرگسالان می‌باشد که در نمای بالینی با علایم بیماری استحال‌های نورولوژیک و لکه قرمز گیلاسی همراه است ولی برای تایید نهایی آن بررسی سطح آنزیم هگزوزآمینیداز A در لوکوسیت‌ها الزامی است.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۳؛ سال ۹، شماره ۴: ۳۹۰-۳۸۷.

### • پاسخ‌گو: دکتر علیرضا لاشینی

۱- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۳- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی تهران

📍 تهران- میدان قزوین- بیمارستان فارابی- مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت مقاله: ۷ مهر ۱۳۸۲

تاریخ تایید مقاله: ۱ دی ۱۳۸۲

### مقدمه

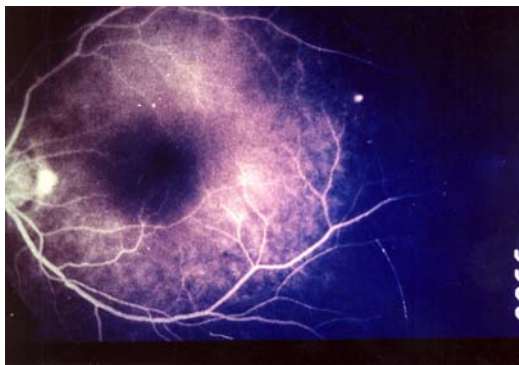
لکه قرمز گیلاسی (cherry red spot) از علایم بالینی بیماری‌های شبکیه است که علل مختلفی دارد. انسداد سرخرگ مرکزی شبکیه، بیماری‌های ذخیره‌ای و Berlin's edema، از علل مهم ایجاد آن هستند. این ضایعه به صورت یک لکه قرمز روشن که با منطقه‌ای به رنگ خاکستری مات احاطه شده است مشخص می‌شود. این هاله اطراف، به علت از دست رفتن شفافیت لایه‌های متعدد رشته‌های عصبی و یاخته‌های گانگلیونی است و لکه قرمز مرکزی، رنگ طبیعی منطقه ماکولا می‌باشد که به علت کدورت ناحیه اطراف، نمایان‌تر شده است؛ زیرا ناحیه فووا، فاقد رشته‌های عصبی و یاخته‌های گانگلیونی است. مهم‌ترین بیماری‌های ذخیره‌ای همراه با لکه قرمز گیلاسی

عبارتند از تی‌ساکس، سندروف، نیمن پیک، گانگلیوزیدوز GM<sub>1</sub> و سیالیدوزیس<sup>۱</sup>. در این مقاله به معرفی یک مورد نادر از بیماری گانگلیوزیدوز GM<sub>2</sub> نوع بزرگسالان همراه با لکه قرمز گیلاسی پرداخته می‌شود.

### معرفی بیمار

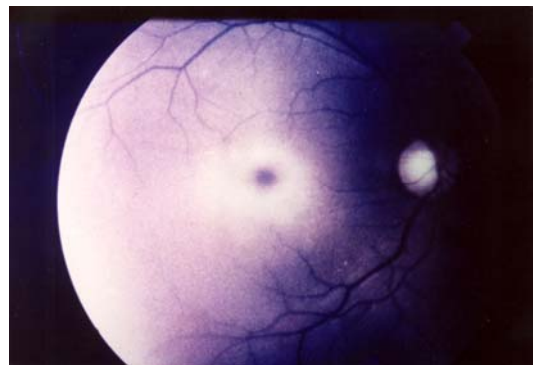
بیمار مرد ۴۱ ساله‌ای است که از حدود یک سال پیش دچار کاهش پیش‌رونده بینایی در هر دو چشم شده بود. دید بیمار به هنگام مراجعه، ۲/۱۰ در چشم راست و ۱/۱۰ در چشم چپ بود که طی دوره بررسی در این مرکز (حدود ۳ ماه)، به تدریج دید هر دو چشم بیمار کاهش یافت و به حد شمارش انگشت رسید. در معاینه دو چشم با اسلیت‌لمپ، قرنیه و عدسی

وجود نداشت. در منطقه ماکولای هر دو چشم، لکه قرمز گیلای دیده شد (شکل ۱). از بیمار آنژیوگرافی با فلورسین به عمل آمد که تنها کاهش مختصر فلورسانس ناحیه ماکولا مشاهده گردید (شکل ۲).



شکل ۲- نمای آنژیوگرافی با فلورسین در بیمار مبتلا به گانگلیوزیدوز GM<sub>2</sub>

شفاف، واکنش مردمک طبیعی و مارکوس‌گان منفی بود. فشار داخل چشمی در چشم راست ۱۴ میلی‌متر جیوه و در چشم چپ ۱۶ میلی‌متر جیوه بود. در بررسی فوندوس هر دو چشم، دیسک به رنگ صورتی و با محیط مشخص دیده شد. عروق نمای طبیعی داشتند. در محیط شبکیه، ضایعه پاتولوژیکی



شکل ۱- نمای فوندوس بیمار مبتلا به گانگلیوزیدوز GM<sub>2</sub>

بیماری‌های ذخیره‌ای ارثی برای وی مطرح شد. از مجموعه بیماری‌هایی که می‌توانند لکه قرمز گیلای ایجاد کنند و دارای علائم عصبی باشند؛ بیماری نیمین پیک، گانگلیوزیدوز GM<sub>1</sub>، تی‌ساکس، سندروف و سیالیدوز را می‌توان برشمرد<sup>۱</sup>.

بیماری نیمین پیک به صورت مجموعه‌ای از علائم عصبی، لکه قرمز گیلای و هیپاتواسپلنومگالی مشخص می‌شود<sup>۲</sup> ولی در بیمار ما، درگیری دستگاه رتیکواندوتلیال و هیپاتواسپلنومگالی وجود نداشت. نقض آنزیمی در این بیماری، کمبود آنزیم اسفنگومیلیناز است. هم‌چنین در نیمین پیک، کدورت عدسی و قرنیه نیز گزارش شده است که در بیمار ما مشاهده نگردید.

گانگلیوزیدوز GM<sub>1</sub> به علت کمبود فعالیت آنزیم بتاگالاکتوزیداز است<sup>۳</sup>. ویژگی‌های این بیماری عبارتند از شروع در دوره شیرخوارگی، استحال عصبی و اختلالات استخوانی. هم‌چنین علائم مورفولوژیک به صورت برآمدگی پیشانی، فرورفتگی پل بینی، گوش‌های بزرگ و پایین قرار گرفته، هیپرتروفی لثه‌ها و بزرگی زبان وجود دارند<sup>۱</sup>. اغلب این بیماران هیپاتواسپلنومگالی دارند و یاخته‌های هیستوسیت کف‌آلود در نمونه مغز استخوان، کبد و طحال و گره‌های لنفاوی دیده می‌شوند. علائم بافت‌شناسی و مورفولوژیک فوق، هم‌چنین

در بررسی سیستمیک بیمار، علائم عصبی شامل آتاکسی، دیس‌تونی، دیس‌آرتری، ضعف و تحلیل ماهیچه‌های پروگزیمال مشاهده شد. در بررسی قلب و عروق، ضایعه خاصی مشاهده نشد. معاینه شکم و دستگاه گوارش بیمار طبیعی بود و هیپاتواسپلنومگالی نداشت. لنفادنوپاتی در معاینات بیمار، مشاهده نشد. جهت بررسی بیمار، پرتونگاری قفسه سینه و CT- اسکن مغز درخواست شد که طبیعی گزارش شدند. آزمایش‌های معمول خون‌شناسی و کبدی طبیعی بودند. از کبد بیمار نمونه‌برداری شد که استئاتوز ماکرووسکولار خفیف گزارش گردید. با متخصص مغز و اعصاب مشاوره شد که باتوجه به علائم عصبی و ضایعه چشمی بیمار، تشخیص گانگلیوزیدوز GM<sub>2</sub> دیررس داده شد. علائم عصبی در سیر بررسی وی، تشدید یافتند. با توجه به تشخیص فوق لازم بود که سطح آنزیم هگزوزآمینیداز گویچه‌های سفید خون بررسی شود ولی امکان انجام آزمایش فوق در مراکز آزمایشگاهی ما وجود نداشت.

### بحث

بیمار معرفی‌شده دارای مجموعه‌ای از علائم استحال عصبی همراه با لکه قرمز گیلای در چشم بود که تشخیص

دکتر علیرضا لاشیئی - بیمار مبتلا به علائم بالینی گانگلیوزیدوز

گانگلیوزیدوز GM<sub>۲</sub> دارای انواع شیرخواران، جوانان و بزرگسالان می‌باشد<sup>۱</sup>. در نوع شیرخواران، شروع علائم از حدود ۳ تا ۶ ماهگی با فلج، اسپاستیسیته و تشنج است که به تدریج به مرحله دکورتیکه می‌رسد و اغلب حدود ۳ سالگی، کودک با علائم برونکوپنومونی می‌میرد<sup>۲</sup>. در نوع جوانان، علائم به صورت آتاکسی و سفتی (spasticity) پیش‌رونده ماهیچه از حدود ۶ ماهگی ظاهر می‌شود و با تشنج و حرکات آتویید ادامه می‌یابد و کودک در سنین ۵ تا ۱۵ سالگی می‌میرد. تغییرات شبکیه و کاهش دید در این نوع، خفیف‌تر است. در نوع بزرگسالان کمبود شدید آنزیم هگزوزآمینیداز A وجود دارد و با آتاکسی خفیف شروع می‌شود که به تدریج، دیس‌تونی، دیس‌آرتری، اختلال در صحبت کردن، تحلیل ماهیچه‌های پروگزیمال و ضعف و اسپاستیسیته ایجاد می‌گردد. در آسیب‌شناسی، اجسام سیتوپلاسمی غشایی، اجسام Zebra و ساختار لایه‌ای همراه با افزایش گانگلیوزید در مغز گزارش شده است<sup>۱</sup>. علامت چشمی در این گروه ممکن است به صورت لکه قرمز گیلادی و یا اختلالات اکولوموتور باشد. البته مواردی از ناپدید شدن لکه قرمز گیلادی در اواخر سیر بیماری نیز گزارش شده است<sup>۴</sup> که دلیل احتمالی آن، استحاله یاخته‌های گانگلیونی انباشته از مواد گانگلیوزیدی است.

در بیمار ما، CT-اسکن مغز طبیعی گزارش شد ولی در مراحل پیش‌رفته تی ساکس، تغییرات زیر گزارش شده‌اند: کوچک شدن مخچه و ساقه مغز، اتساع بطن‌ها و کاهش حجم ماده سفید مغز<sup>۵</sup>.

تاکنون درمانی برای بیماری فوق شناخته نشده است و تنها بررسی مایع آمنیوتیک و تشخیص پیش از تولد، برای موارد مبتلا انجام می‌گردد. هم‌چنین به نظر می‌رسد که با تشخیص پیش از تولد در آینده، بیش‌تر با موارد دیررس بیماری روبه‌رو خواهیم بود.

با توجه به علائم عصبی پیش‌رونده به صورت تحلیل ماهیچه‌ای پروگزیمال، آتاکسی، دیس‌آرتری، دیس‌تونی، کاهش دید فزاینده و لکه قرمز گیلادی؛ برای بیمار ما گانگلیوزیدوز GM<sub>۲</sub> مطرح است. در دسترس بودن امکانات آزمایشگاهی برای اندازه‌گیری آنزیم‌های گویچه‌های سفید می‌تواند در تایید آزمایشگاهی این بیماری به ما کمک کند.

گرفتاری کبد و طحال در بیمار ما وجود نداشتند، هم‌چنین گفته می‌شود که نوع جوانان و بزرگسالان این بیماری، فاقد علائم چشمی است<sup>۱</sup>.

سیالیدوز با لکه قرمز گیلادی و میوکلونوس مشخص می‌گردد<sup>۳</sup> که در بیمار ما علائم عصبی به صورت میوکلونوس وجود نداشت.

گانگلیوزیدوز GM<sub>۲</sub> ناشی از کمبود آنزیم هگزوزآمینیداز است که سبب تجمع گانگلیوزید و بعضی از اسفنگولیپیدها می‌شود. این آنزیم برای فعالیت کامل، به ۲ قسمت نیاز دارد: زیرواحد آلفا که محل ژن آن کروموزوم ۱۵ است و زیرواحد بتا که محل ژن آن روی کروموزوم ۵ است. بنابراین، ۳ ایزوآنزیم وجود دارند؛ هگزوزآمینیداز A (aB)، هگزوزآمینیداز B (BB) و هگزوزآمینیداز S (aa)<sup>۱</sup>.

برای شکستن مولکول‌های گانگلیوزیدوز GM<sub>۲</sub>، علاوه بر هگزوزآمینیداز، به یک پروتیین فعال‌ساز نیز احتیاج است که کمبود آن سبب گانگلیوزیدوز می‌شود (گونه AB). این گروه از بیماری‌ها بیش‌تر در یهودیان Ashkenazi شایعند و توارث آن‌ها به صورت اتوزومی مغلوب است. جهش جایگاه  $\alpha$  در این گروه، ۱/۳۰ تخمین زده می‌شود. البته در حال حاضر با بررسی آنزیمی مایع آمنیوتیک و تشخیص پیش از تولد، از شیوع آن کاسته شده است. تشخیص این گروه از بیماری‌ها براساس علائم بالینی و اندازه‌گیری مقدار آنزیم هگزوزآمینیداز در سرم خون و گویچه‌های سفید می‌باشد. هم‌چنین از نمونه‌برداری راست‌روده برای بررسی نوروآنزیم‌های آسیب‌دیده و از بررسی DNA برای شناخت جهش استفاده شده است<sup>۱</sup>.

براساس نقص آنزیمی، گانگلیوزیدوز GM<sub>۲</sub> به ۳ نوع تقسیم می‌شود: (۱) بیماری تی ساکس که نقص در جایگاه آلفاست. لذا هگزوزآمینیداز A و S کاهش یافته‌اند یا وجود ندارند ولی نوع B افزایش یافته است. (۲) بیماری سندروف که اشکال در جایگاه بتاست. لذا هگزوزآمینیداز A و B کاهش یافته‌اند ولی مقدار نوع S، طبیعی است. (۳) در گونه AB، پروتیین فعال‌ساز هگزوزآمینیداز A کاهش یافته ولی مقدار آنزیم طبیعی است<sup>۱</sup>.

---

منابع

---

- 1- Tasman W, Jaeger E. Duane's foundations of clinical ophthalmology. Philadelphia: Lippincot, Raven; 1998, Vol. 3, Chapter 54.
- 2- Rowland LP. Merritt's neurology. 10th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2000. Chap. 83: 514-517.
- 3- Sogg RL, Steinman L, Rathjen B, Thurp BR, O'Brien SS, Kenyon KP. Cherry red sopt myoclonus syndrome. *Ophthalmology* 1979;86:1861-1874.
- 4- Kivlin JD, Sanborn GE, Myers GG. The cherry red spot in Tay Sachs and other storage diseases. *Ann Neurol* 1985;17:356-360.
- 5- Watanabe K, Mukawa A, Muto K, Nishikawa S, Takahashi S. Tay Sachs disease with conspicuous cranial computerized tomographic appearances. *Acta Pathol* 1985;35:1521-1532.