

گزارش مورد

بیماری تی ساکس

گزارش دو مورد بیمار مبتلای ایرانی و مرور منابع پزشکی

یوسف شفققی*^۱، زهرا هادی پور^۱، فاطمه هادی پور^۱، پیمان سرخیل^۱، مهرداد نوروزی نیا^۱،
الهام بید آبادی^۲، نسرين بزازبنابی^۳

- ۱- مرکز تحقیقات سلولی و دیارتمان ژنتیک صارم، بیمارستان زنان صارم، تهران، ایران
- ۲- دیارتمان ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
- ۳- فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران
- ۴- متخصص زنان و زایمان و نازائی، تالش، ایران
- ۵- مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی، تهران، ایران

چکیده

بیماری تی ساکس یک بیماری نادر ژنتیکی - متابولیکی است که با توارث مغلوب اتوزومی به ارث می رسد. علت آن نقص در آنزیم هگزوز آمینیداز A، و تجمع گلیکواسفنگولیپید (گانگلیوزید GM2) در لیزوزومهای سلولی است. مشخصه بیماری عبارتست از ضعف پیشرونده، از دست رفتن مهارت های حرکتی، افزایش واکنش حرکتی، کاهش هوشیاری از حدود سه تا شش ماهگی از جمله تشنج و کوری و شواهدی از تحلیل عصبی پیشرونده تقریباً در تمام بیماران در معاینه ته چشم نشانه cherry red spot دو طرفه مشاهده می شود. در این گزارش دو مورد کودک مبتلای به بیماری تی ساکس که دارای علائم فوق بوده اند گزارش می شود. بررسی آنزیمی در مورد آنها انجام شد، که در هر دو بیمار کاهش قابل توجه در میزان فعالیت آنزیم هگزوز آمینیداز A مشاهده گردید. واژه های کلیدی: بیماری تی ساکس؛ کمبود آنزیم هگزوز آمینیداز cherry red spot، A، گانگلیوزیدوز GM2، ایران.

مقدمه

هگزوز آمینیداز A و تجمع گلیکواسفنگولیپید (گانگلیوزید GM2) در لیزوزومهای سلولی است (۱). بتاهگزوز آمینیداز دارای دو نوع ایزوآنزیم است با نام بتاهگزوز آمینیداز A، و بتا هگزوز آمینیداز B. بتا هگزوز آمینیداز A بوسیله ژن HEXA(23-24) (15q) و بتاهگزوز آمینیداز B بوسیله

بیماری تی- ساکس^۱ یک بیماری نادر ژنتیکی - متابولیکی است که با وراثت مغلوب اتوزومی منتقل می شود. علت آن نقص فعالیت آنزیم

* یوسف شفققی، MD

مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی، تهران، ایران

بخش ژنتیک بیمارستان زنان صارم، شهپرک اکباتان، تهران، ایران E.mail: y_shafeghati@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۹/۲/۱۵ تاریخ پذیرش: ۸۹/۷/۲۰

بیماری تی ساکس گزارش دو مورد بیمار مبتلای ایرانی و مرور منابع پزشکی

ژن HEXA (15q131) کد می‌شوند (۲). جهش در ژن HEXA سبب کمبود فعالیت و نقص آنزیم بتاهگوز آمینیداز A و بیماری تی ساکس می‌شود (۲۰۱). در حالیکه جهش در ژن HEXB سبب کمبود و نقص بتاهگوز آمینیداز A و B و منجر به بیماری مشابه دیگری بنام سند هوف^۲ می‌گردد (۲).

بیماری تی ساکس از گروه بیماری‌های نادر است و در کشورهای غربی شیوع آنرا حدود ۱ در ۲۰۰ هزار ذکر کرده‌اند. در بعضی جمعیت‌ها مانند یهودی‌های اشکنازی شرق اروپا، و کانادایی‌های فرانسوی تبار در ناحیه کبک، بیماری ده برابر شایعتر است (۵-۲).

در فرم کلاسیک شیرخواری^۳، نشانه‌ها معمولاً از حدود سن ۶ ماهگی شروع و بسرعت پیشرفت کرده و در سنین ۳ تا ۵ سالگی سبب مرگ بیمار می‌شود (۶). معمولاً شیرخوران تا سن ۳ تا ۶ ماهگی بطور طبیعی رشد کرده و پس از آن دچار پس رفت عصبی می‌شوند. مهارت‌های کسب شده را بتدریج از دست داده، دچار کاهش سطح هوشیاری، تحریک پذیری، ضعف عمومی و تشنج، کاهش شنوایی و بینایی شده، و نهایتاً به وضع نباتی و اسپاستیسیته در آمده و فوت می‌کنند (۱ و ۳). تقریباً در تمام بیماران در معاینه ته چشم لکه قرمز گیلاسی^۴ مشاهده می‌شود. بدلیل انباشته شدن گانگلیوزید GM2 در مغز و نورون‌ها، در مراحل پیشرفته بیماری در ماده سفید مغز دمی‌لینزاسیون و در سلول‌های نورونی تورم و بالونی شدن^۵ بروز می‌کند. این نشانه‌ها را می‌توان در نمونه‌های بیوپسی مغز یا اتوپسی کشف کرد. در تصویربرداری از مغز به روش CT یا MRI در مراحل ابتدایی بیماری، سیگنال تشدید یافته در گانگلیون‌های بازال، پوتامن، تالاموس، هسته دم دار، و ماده سفید مغز در تصاویر T2W مشاهده می‌شود. در مراحل پیشرفته‌تر بیماری بخش خاکستری قشر مغز دچار دژنراسانس و آنروفی می‌گردد (۹-۷).

تشخیص بیماری تی - ساکس با اندازه‌گیری میزان فعالیت آنزیم هگوز آمینیداز A در گلبول‌های سفید خون و فیبروبلاست‌های پوستی یا با بررسی مولکولی ژن هگوز آمینیداز A در DNA استخراج شده از سلول‌ها صورت می‌گیرد. در گذشته از تست‌هایی مانند بیوپسی رکتوم و مشاهده گانگلیوزید GM2 در سلول‌های گانگلیونی دیواره روده استفاده می‌شد که امروزه منسوخ شده است (۱۰).

در این مقاله دو مورد بیمار مبتلا به نوع کلاسیک شیرخواری که با اندازه گیری فعالیت آنزیم بتاهگوز آمینیداز A تأیید شده گزارش می‌شود.

گزارش موارد

مورد اول: پسر ۱ ساله‌ای بود، محصول حاملگی طبیعی و زایمان سزارین. وزن موقع تولد ۲۸۳۰ گرم، قد ۴۹ سانتیمتر، و دور سر ۳۴ سانتیمتر. بیمار تنها فرزند خانواده و والدین خویشتون درجه ۳ و سالم بود. بیماری مشابه را در

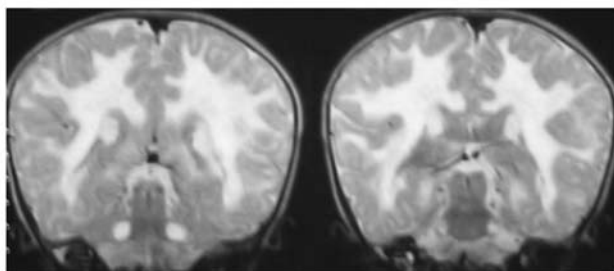
سایر خویشتونندان ذکر نمی‌کردند. رشد و نمو کودک تا ۴/۵ ماهگی تقریباً طبیعی بوده، و پس از آن دچار تاخیر رشد و تکامل شده است. علائم ظاهری بیمار شامل تاخیر رشد و تکامل، عدم توجه به اطرافیان، تحریک‌پذیری، عقب ماندگی ذهنی، کیفوز، و پس رفت تکاملی بود. در معاینه ته چشم بیمار لکه قرمز گیلاسی دو طرفه وجود داشت. میزان اسید فسفاتاز در خون بیمار بالا گزارش شده بود. در MRI اختلال در بخش میلینی نشانه دیس میلینزاسیون بود. آزمایش مغز استخوان برای بیمار انجام نشد. با توجه به سیر، سابقه، فنوتیپ ظاهری بیمار و سایر نشانه‌ها، بیماریهای گروه اسفنگولیپیدوزها از جمله بیماری گوشه، بیماری نیمان پیک، بیماری تی ساکس و گانگلیوزیدوز GM1 در تشخیص افتراقی مطرح گردید. نمونه خون و بیوپسی پوست از بیمار تهیه و به یکی از مراکز متابولیک در هلند ارسال، و در نهایت نقص در آنزیم بتاهگوز آمینیداز A گزارش و تشخیص بیماری تی ساکس تأیید گردید.

پروبانند دوم: دختر ۲ ساله‌ای بود، محصول حاملگی و زایمان طبیعی. وزن موقع تولد ۳۰۰۰ گرم، و دور سر ۳۴ سانتیمتر. بیمار تنها فرزند خانواده بود با والدین خویشتون درجه ۳ و سالم. بیماری مشابه را در سایر خویشتونندان ذکر نمی‌کردند. رشد و نمو کودک تا ۶ ماهگی تقریباً طبیعی بوده، و در ۶ ماه اول زندگی می‌خندید، والدین را می‌شناخته، و به اطرافیان توجه داشته است. پس از آن دچار تاخیر رشد و تکامل شده است. علائم ظاهری بیمار شامل تاخیر رشد و تکامل، عدم توجه به اطرافیان، تحریک‌پذیری، عقب ماندگی ذهنی، تشنج، کیفوز، پس رفت تکاملی، و نیستاکموس بوده است (شکل ۱). در معاینه، قیافه خشن همراه با هیروسوتیسم جلب توجه می‌کرد. قدرت بینایی و شنوایی کاهش یافته بود. کبد مختصری بزرگ بود. بیوپسی کبد استئاتوز ژنرالیزه را نشان می‌داد. غربالگری بیماری‌های متابولیک با متد MS/MS نرمال بود. میزان اسید فسفاتاز در خون بیمار بالا گزارش شده بود. آزمایش مغز استخوان بیمار نرمال گزارش گردید. در معاینه ته چشم لکه قرمز گیلاسی دو طرفه وجود داشت (شکل ۲). در MRI اختلال در بخش میلینی نشانه دیس میلینزاسیون و سیگنال تشدید یافته در نسج میلینی مغز بصورت منتشر مشاهده گردید (شکل ۳).

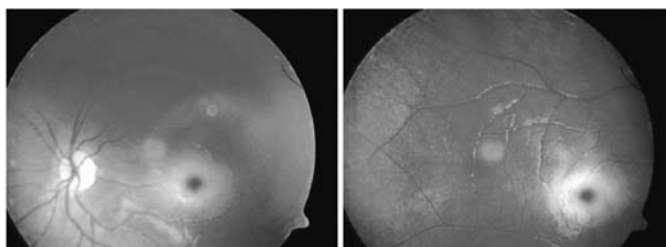
با توجه به نشانه‌های بالینی در بیمار تشخیص بیماری‌های گوشه، تی ساکس، نیمان پیک، گانگلیوزیدوز GM1، و متاکروماتیک لکودیستروپی مطرح گردید. نمونه خون و بیوپسی پوست، جهت بررسی آنزیمی به هلند ارسال شد، که نقص در آنزیم هگوز آمینیداز A گزارش، و تشخیص بیماری تی ساکس تأیید شد.

2. Sandhoff dis
4. Cherry red spot
3. Classic infantile
5. Ballooning

یوسف شفقتی، زهرا هادی‌پور، فاطمه هادی‌پور و همکاران



شکل ۱: علائم ظاهری بیمار شامل تاخیر رشد و تکامل، عدم توجه به اطرافیان، تحریک‌پذیری، عقب ماندگی ذهنی، تشنج، کیفوز، پس رفت تکاملی، و نیستاگموس



شکل ۲: در معاینه ته چشم لکه قرمز گیلاسی دو طرفه وجود داشت



شکل ۳: در MRI اختلال در بخش میلینی نشانه دیس میلینزاسیون و سیگنال تشدید یافته در نسج میلین مغز بصورت منتشر مشاهده گردید.

بحث

در این گزارش دو شیرخوار مبتلا به بیماری تی ساکس نوع کلاسیک که با بررسی آنزیم بتاهگروز آمینیداز A بیماری آنها تأیید شده بود گزارش گردید. بیماری تی ساکس یک بیماری نورونراتیو ذخیره لیزوزومی است، که بدلیل تجمع گالیگیوزید GM2 در سلولهای احتشائی و نورونها بروز می‌کند. بیماری با وراثت مغلوب اتوزومی به ارث می‌رسد (۱ و ۲). از نظر بالینی به سه شکل تظاهر می‌کند.

۱- نوع شیرخواری کلاسیک و حاد.

۲- نوع جوانی تحت حاد، که نشانه‌ها دیررس است و سیر کندتری دارد.

۳- نوع بزرگسالی و مزمن، که نشانه‌ها از سنین نوجوانی و بلوغ شروع شده و پیشرفت کندی دارد.

در نوع اول نشانه‌ها از حدود ۶ ماهگی شروع، بسرعت پیشرفت کرده، و در سنین ۳ تا ۵ سالگی سبب مرگ می‌شود. شیوع بیماری در جوامع غربی

در ۲۰۰ هزار ذکر شده است، در بعضی جمعیت‌ها شیوع بالاتری دارد، بنظر می‌رسد که در ایران هم بدلیل وفور ازدواج‌های فامیلی بیماریهای متابولیک از جمله بیماری تی- ساکس نسبتاً شایع باشند. والدین هر دو بیمار، خویشاوند درجه ۳ بودند.

این بیماری برای اولین بار توسط وارن-تای^۶ در سال ۱۸۸۱ میلادی با تظاهرات چشمی توصیف شده است (۳).

بیماری تی ساکس یک اختلال ذخیره لیزوزومی است. علت آن نقص در آنزیم هگروز آمینیداز A و تجمع گلیکواسفنگولپید (گانگیوزید GM2) در لیزوزومهای سلولی است (۱). نقص در ساب یونیت ژن هگروز آمینیداز A، در بازوی بلند کروموزوم ۱۵ واقع است (۱). تشخیص بیماری تی ساکس با اندازه‌گیری میزان فعالیت آنزیم هگروز آمینیداز A در سرم یا گویچه‌های سفید خونی صورت می‌گیرد. بیش از ۱۰۰ موتاسیون در ژن هگروز آمینیداز

6. Juvenile

7. Warren-Tay

شبکیه در این ناحیه است. به مقدار غیر طبیعی چربی‌ها، اسفنگولیپید، یا اولیگوساکارید در لایه‌های سلولی این ناحیه انباشته می‌شود. در وسط این ناحیه رنگ پرده، فرورفتگی Fovea قرار دارد که فاقد سلولهای گانگلیونی است، که رنگ قرمز خود را حفظ می‌کند. رنگ قرمز Fovea بدلیل وجود اپیتیلیوم پیگمانته و شبکه کوروئید در آنست. در هر دو بیمار ما در معاینه ته چشم لکه قرمز گیلاسی مشاهده شد. همچنین در هر دو بیمار MRI انجام شد، که ایماژ تشدید یافته را در بخش ماده سفید مغز نشان می‌داد (شکل ۳) (۱۰۹ و ۱۱۰).

نتیجه‌گیری

یافته‌های بالینی، تصویر برداری و آنزیمی، در دو مورد مبتلا به بیماری تی‌ساکس گزارش شد. اگر چه این بیماری نسبتاً نادر است. ولی بدلیل وفور ازدواج خویشاوندی در ایران، با مشاهده نشانه‌های پس رفت عصبی در کودکی که در چند ماه اول رشد و نمو طبیعی داشته، باید به فکر اسفنگولیپیدوزها از جمله بیماری تی‌ساکس باشیم. بدلیل وراثت مغلوب اتوزومی خطر تکرار در بارداری‌های بعدی ۲۵٪ است. بنابراین برای پیشگیری از تکرار بیماری تشخیص قطعی با اندازه‌گیری فعالیت آنزیم بتا هگزوز آمینیداز A یا بروش مولکولی بررسی جهش در ژن HEXA ضروری است. در این صورت می‌توان با تشخیص قبل از تولد جنین‌های مبتلا را کشف نمود.

References

1. Ensenauer RE, Michels VV, Reinke SS. Genetic testing: practical, ethical, and counseling considerations. *Mayo Clin Proc* 2005;80(1):63-73.
2. Maegawa GHB, Stockley T, Tropak M, et al. The natural history of juvenile or subacute GM2 gangliosidosis: 21 new cases and literature review of 134 previously reported. *pediatrics* 2006;118: e1550-62.
3. Triggs-Raine BL, Feigenbaum AS, Natowicz M, et al. Screening for carriers of Tay-Sachs disease among Ashkenazi Jews: a comparison of DNA-based and enzyme-based tests. *N Engl J Med* 1990;323:6-12.
4. Kaback MM, Zeiger RS, Reynolds LW, et al. Approaches to the control and prevention of Tay-Sachs disease. *Prog Med Genet.* 1974;10:103-4.
5. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-54.
6. Gravel R, Kaback M, Proia R, et al. The GM2 gangliosidosis. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS,

A (HEX A) A تائید شده که بعضی از آنها با گروه‌های نژادی خاص مرتبط هستند. آنزیم β هگزوز آمینیداز دارای ۲ ایزو آنزیم، β هگزوز آمینیداز A و β هگزوز آمینیداز B می‌باشد. β هگزوز آمینیداز A، دارای دو ساب یونیت α و β می‌باشد. ژن هگزوز آمینیداز A (HEX A) بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۵ (q24-q23)، و ژن هگزوز آمینیداز B (HEX B) بر روی بازوی بلند کروموزوم ۵ (q13) قرار دارد (۴). موتاسیون در ساب یونیت α ، ژن هگزوز آمینیداز A (HEX A)، علت کاهش در β هگزوز آمینیداز A و در نتیجه باعث فرمی از GM2 گانگیوزیدوز می‌شود که بیماری تی‌ساکس نامیده می‌شود (OMIM NO.272800). موتاسیون در ساب یونیت β ژن هگزوز آمینیداز B (HEX B)، علت کاهش در هر دو آنزیم β هگزوز آمینیداز A و هگزوز آمینیداز B می‌شود که سبب بیماری سندھوف است (OMIM NO.268800).

در معاینه ته چشم بیماران عصب اپتیک طبیعی است، ولی در ناحیه زرد عقب چشم یک ناحیه گرد رنگ پریده و سفید رنگ با لبه مشخص مشاهده می‌شود و در وسط این ناحیه یک لکه گرد به رنگ قرمز مایل به قهوه‌ای قرار دارد (شکل ۲). این نشانه در بیماریهای ذخیره‌ای دیگری مانند بیماری گوشه، بیماری سندھوف، گانگیوزیدوز GM1، بیماری نیمان پیک، سیالیدوز، بیماری فاربر، موکولیپیدوز تیپ III، لکودیستروفی متاکروماتیک، کمبود سولفاتاز مولتینیل، و بیماری وولمن هم گزارش شده است (۱۱). علت بروز ناحیه رنگ پریده در عقب چشم وجود سلولهای گانگلیونی چند لایه

Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.P.3827-76.

7. Yoshikawa H, Yamada K, Sakuragawa N. MRI in the early stage of Tay-Sachs disease. *Neuroradiology* 1992;34:394-5.
8. Fukumizu M, Yoshikawa H, Takashima S, et al. Tay-Sachs disease: progression of changes on neuroimaging in 4 cases. *Neuroradiology* 1992;34:483-6.
9. Mugikura S, Takahashi S, et al. MRI finding in Tay-Sachs disease *J Comput Assist Tomogr* 1996;20(4):551-5.
10. Rao G, Rama V, Srinivas K. Tay-Sachs disease: case reports with emphasis on chromatographic study of rectal biopsy. *Develop Medi Child Neurol.* 1975;17:288-31.
11. Leavitt JA, Kotagal S. The "cherry red spot". *Pediatric Neurology* 2007; 37(1):74-5.