

## گزارش یک مورد بیماری سندھوف در شهر گچساران و مروری بر این بیماری

حسن تقی زاده: مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران. hasantaghezadeh892@gmail.com  
 \*اسکندر تقی زاده: گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران (\*نویسنده مسئول). eskandar.taghizadeh@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۶/۶/۲۸

تاریخ دریافت: ۹۶/۳/۲۳

## چکیده

بیماری سندھوف یک بیماری ژنتیکی نادر است که با توارث اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد و علت آن نقص در آنزیم هگزوز آمینیداز بتا می‌باشد. علائم بیماری معمولاً از ۶ ماهگی شروع می‌شود و شامل تاخیر تکاملی، نقص بینایی، تشنج و وجود لکه قرمز گیلاسی در چشم می‌باشد. در این مقاله به بررسی یک مورد مبتلا به بیماری سندھوف پرداخته شده که با روش‌های آنزیمی و مولکولی تایید شده است.

کلیدواژه‌ها: سندھوف، هگزوز آمینیداز بتا، لکه قرمز گیلاسی

## مقدمه

بیماری سندھوف یک بیماری نادر ژنتیکی-متابولیکی است که با وراثت مغلوب اتوزومی منتقل می‌شود (۱، ۲). علت این بیماری نقص در زیر واحد بتای آنزیم‌های هگزوز آمینیدراز B و A در ژن HEXB روی کروموزوم 5q13 می‌باشد در حالی که جهش در زیر واحد آلفا HEXA این آنزیم موجب بیماری تی ساکس می‌شود (۳). این بیماری در بعضی جمعیت‌ها مانند یهودیان اشکنازی و کانادایی‌های فرانسوی تبار شایع‌تر است و یک اختلال نورودژنراتیو پیشرونده هست که با انباشت گانگلیوزید یا GM2 به ویژه در نورون‌ها می‌باشد و از لحاظ بالینی از بیماری تی ساکس غیرقابل تشخیص هست (۴). وراثت مغلوب اتوزومی این بیماری بیانگر آن هست که این بیماری توسط پدر و مادر حامل ژن معیوب ولی سالم منتقل می‌گردد (۲، ۵).

تصویر بالینی و پاتولوژیکی آن بسیار شبیه به بیماری تی ساکس است. ضعف در ۶ ماه اول زندگی شروع می‌شود. از دیگر علائم زوال عقلی و حرکتی، کوری زودرس، چهره عروسکی، لکه‌های قرمز رنگ در ماکولای چشم و ماکروسفالی می‌باشد. این بیماری ممکن است دارای هتروژنیتی باشد و دارای فراوانی ۱/۶۰۰ تا ۱/۱۰۰۰ در

یهودیان اشکنازی است. تشخیص این بیماری با اندازه‌گیری فعالیت آنزیم هگزوز آمینیداز B در گلبول‌های سفید خونی و فیبروبلاست‌های پوستی و بررسی مولکولی ژن هگزوز آمینیداز B در DNA استخراج شده از سلول‌ها صورت می‌گیرد. در این مقاله یک مورد مبتلا به نوع کلاسیک شیرخواری که با اندازه‌گیری فعالیت کاهش یافته‌ی آنزیم هگزوز آمینیداز B و تشخیص نوع جهش مولکولی تایید شده است، گزارش می‌شود.

## گزارش مورد

پسر نه ماهه‌ای محصول حاملگی و زایمان طبیعی است، وزن هنگام تولد ۲۸۰۰ گرم، قد ۵۰ سانتی متر، دور سر ۳۵ سانتی متر است. بیمار اولین فرزند خانواده، با والدین خویشاوند درجه ۳ و سالم می‌باشد. رشد و نمو کودک تا ۵/۵ ماهگی طبیعی بوده و پس از آن دچار تاخیر رشد و تکامل، تحریک پذیری، عقب ماندگی ذهنی، پس رفتگی تکامل، تشنج، نیستاگموس، قیافه خشن و قدرت شنوایی و بینایی کاهش یافته بود. در معاینه ته چشم لکه قرمز گیلاسی وجود داشت و در MRI اختلال در بخش میلینی نشانه‌ی دمیلینیزاسیون بود.

طور که مشاهده شد ازدواج‌های خویشاوندی می‌تواند یکی از دلایل وقوع این بیماری باشد. با مشاهده‌ی نشانه‌های پسرفت عصبی در کودکی بعد از یک دوره رشد طبیعی در کودکی، باید به فکر این بیماری و بیماری‌های مشابه مانند تی‌ساکس باشیم. جهت جلوگیری از تکرار این بیماری می‌توان با مشاوره هنگام ازدواج‌های خویشاوندی و یا افرادی که سابقه‌ی بیماری در زن خانواده را دارند با بررسی مولکولی جهش در ژن HEXB را بررسی کرد. همچنین تشخیص قبل از تولد نیز امکان پذیر است.

### منابع

1. Myerowitz R, Lawson D, Mizukami H, Mi Y, Tiftt CJ, Proia RL. Molecular pathophysiology in Tay-Sachs and Sandhoff diseases as revealed by gene expression profiling. *Human Molecul Gene*; 2002.11(11):1343-51.
2. Cox G, Eichler F, Sathe S, Kissell J, Hamed A, Kahn S. Functional performance in patients with late-onset Tay-Sachs and Sandhoff diseases. *Molecul Gen Metabolism*; 2016.117(2):S37.
3. Bai X, Sun H, Tang L, Duron S, Bhagwat S, Crawford B. Novel orally available brain penetrant small molecule inhibitors of ganglioside biosynthesis for the treatment of Sandhoff and Tay-Sachs diseases. *Molecular Genetics and Metabolism*; 2013.;108(2):S21-S2.
4. Wang P, Galban E, Henthorn PS, Lin G, Takedai T, Casal M. Canine GM2-gangliosidosis (Sandhoff disease) caused by a 3 base pair deletion in the HEXB gene. *Molecular Genetics and Metabolism*; 2017.120(1):S137.
5. Chiricozzi E, Niemir N, Aureli M, Magini A, Loberto N, Prinetti A, et al. Chaperone therapy for GM2 gangliosidosis: effects of pyrimethamine on -hexosaminidase activity in Sandhoff fibroblasts. *Molecular neurobiology*; 2014.50(1):159-67.
6. Huang J-Q, Trasler JM, Igdoura S, Michaud J, Hanai N, Gravel RA. Apoptotic cell death in mouse models of GM2 gangliosidosis and observations on human Tay-Sachs and Sandhoff diseases. *Human molecular genetics*; 1997.6(11):1879-85.
7. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Tay-Sachs and Sandhoff diseases: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clinica chimica acta*; 2002.318(1):133-7.
8. Desnick RJ, Krivit W, Sharp HL. Inutero diagnosis of Sandhoff's disease. *Biochemical and biophysical research communications*; 1973. 51(1):20-6.

### روش کار

با توجه به سیر بیماری، درجه خویشاوندی و فنوتیپ ظاهری و بعد از بررسی‌های پزشکی، بیماری‌های گروه اسفنگولیپیدوزها مورد ظن قرار گرفت. نمونه خون و بیوپسی پوست از بیمار تهیه و به یکی از مراکز متابولیک در آلمان ارسال و در نهایت نقص در آنریم بتا هگزوز آمینیداز B گزارش شد و به وسیله روش مولکولی جهش در ژن HEXB تشخیص داده شد و بیماری سند هوف تایید گردید. این جهش در ناحیه رمزدهنده اتفاق افتاده بود که در حالت هموزیگوتی باعث افت شدید HEXB شده است.

### بحث و نتیجه‌گیری

این گزارش در مورد یک فرد شیر خوار مبتلا به سند هوف می‌باشد که با بررسی بیماری سندهوف و تشخیص جهش در ژن HEXB تایید شده بود. این بیماری یک بیماری دژنره کننده عصبی است که به دلیل تجمع GM2 در سلول‌های احشایی و نورون‌ها بروز می‌کند و با وراثت مغلوب اتوزومی به ارث می‌رسد (۶). این بیماری در ایران نادر است ولی به نظر می‌رسد به دلیل وقوع ازدواج‌های فامیلی شیوع آن بالا برود. سند هوف یک بیماری ذخیره‌ی لیزوزومی است و علت آن نقص در هگزوز آمینیداز B می‌باشد که باعث تجمع GM2 در نورون‌ها و تخریب آن‌ها می‌گردد. نقص در زیر واحد B ژن هگزوز آمینیداز B در بازوی بلند کروموزوم ۵ می‌باشد (۱) و (۷). تشخیص با اندازه‌گیری سطح کاهش یافته HEXB در گلبول‌های سفید خون صورت می‌گیرد و با روش‌های مولکولی تایید می‌گردد (۶، ۷). چندین موتاسیون در ژن HEXB گزارش شده است که بعضی از این جهش‌ها با نژادهای خاص مرتبط هستند (۸). در معاینه ته چشم عصب اپتیک طبیعی است ولی در ماکولای چشم لکه قرمز گیلاسی مشاهده می‌شود که این نشانه در بیماری‌های دیگری مانند تی‌ساکس نیز وجود دارد که علت رنگ قرمز به خاطر وجود اپیتلیوم پیگمانته و شبکه کورویئید است (۷، ۹، ۱۰). اگرچه این بیماری در ایران نادر است ولی همان

9. Wenger DA, Coppola S, Liu S-L. Insights into the diagnosis and treatment of lysosomal storage diseases. *Archives of neurology*; 2003.60(3):322-8.

10. Akeboshi H, Chiba Y, Kasahara Y, Takashiba M, Takaoka Y, Ohsawa M, et al. Production of recombinant  $\alpha$ -hexosaminidase A, a potential enzyme for replacement therapy for Tay-Sachs and Sandhoff diseases, in the methylotrophic yeast *Ogataea minuta*. *Applied and environmental microbiology*; 2007.73(15):4805-12.

## **A case report of Sandhoff disease in Gachsaran, Iran**

**Hassan Taghizadeh**, Cellular and Molecular Research Center, Yasouj University of Medical Sciences, Yasouj, Iran.

**\*Eskandar Taghizadeh**, Department of Medical Genetics, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran (\*Corresponding author). [eskandar.taghizadeh@yahoo.com](mailto:eskandar.taghizadeh@yahoo.com)

### **Abstract**

Sandhoff is a rare genetic disease with autosomal recessive inheritance, caused by deficiency in hexosaminidase B enzyme. Symptoms usually begin 6 months after birthday and include developmental delay, visual impairment, seizures, and cherry red spots in the eyes. In this report we present a patient with Sandhoff disease which is confirmed by enzyme assay and molecular methods.

**Keywords:** Sandhoff, Hexose Aminidase B, Cherry red spot