

بررسی یک مورد بیماری Niemann Pick Type A!

!!

مریم قاسمی **(M.D.)

فریدون مجتهدزاده *(M.D.)

چکیده

بیماری Niemann Pick A یکی از بیماری‌های متابولیک از دسته Sphingolipidoses می‌باشد که در آن کمبود آنزیم Sphingomyelinase سبب تجمع غیر طبیعی اسفنگو میلین در نسوج مختلف بدن شده و در نتیجه علائم بالینی مختلف را به وجود می‌آورد که مهمترین آنها عبارتند از:

بزرگی کبد و طحال - وجود لکه cherry red در ماکولای چشم - اختلالات عصبی - وجود سلول‌های Foam در مغز استخوان و کبد و طحال. شیوع بیماری ۱ به ۲۰ هزار تا ۱ به ۴۰ هزار می‌باشد.

در این مقاله یک مورد از این بیماری که به علت توده شکمی در بیمارستان بوعی سینا ساری بستری بوده معرفی می‌گردد. سونوگرافی شکم، طحال و کبد بزرگ را نشان داد. در CT-Scan مغزی آتروفی مغزی وجود داشت و در معاینه چشم، در ماکولای چشم، لکه Cherry red دیده شد. آسپراسیون مغز استخوان سلول‌های Foam را نشان داد و الکتروآنسفالوگرافی غیر طبیعی گزارش شد.

بیمار فرزند سوم خانواده بوده و فرزند دوم خانواده در ۵ ماهگی به علت وجود توده شکمی در یکی از بیمارستان‌های تهران بستری و فوت شده است (بدون تشخیص). فرزند اول خانواده ظاهراً سالم می‌باشد. با توجه به مجموعه این علائم کلینیکی و پاراکلینیکی و نیز وجود بیمار مشابه در خانواده تشخیص بیماری Niemann Pick type A برای بیمار داده شد.

واژه‌های کلیدی: بیماری‌های متابولیک، Niemann Pick A ، Shingolipidoses

مقدمه

Niemann Pick نوع A

این نوع از بیماری سیر حاد و شدید داشته و علائم بالینی آن در دوران شیرخوارگی و گاه حتی در دوره نوزادی وجود دارد در این بیماران کمبود آنزیم Sphingomyelinase وجود دارد. این آنزیم باعث می‌شود که اسفنگو میلین به سرامید (Ceramide) و

بیماری Niemann Pick بیماری است که در آن اختلال در روند متابولیکی اسفنگوگلی پید و یا اختلال در استریفیکاسیون کلسترول وجود دارد (۱).

چهار نوع از این بیماری تاکنون گزارش شده‌اند: که به ترتیب انواع A,B,C,D نام گذاری شده‌اند (۲).

بوعی سینا

: + ☒

موزه علوم پزشکی مازندران

موزه علوم پزشکی مازندران

* فوق تخصص رُتیک پزشکی و متخصص بیماری‌های کودکان مرکز تحقیقات تالاسمی و استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

** متخصص آسیب شناسی و استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

/ / :

/ / :

/ / :

شرح حال بیمار

بیمار کودک ۴ ماهه‌ای بود که به علت بیقراری و وجود توده شکمی در تاریخ ۸۳/۳/۶ در بخش اطفال بیمارستان بوعلی سینا ساری بستری شد.

بیمار از یک هفته پیش دچار سرفه + آب ریزی از بینی و بیقراری شده و بعد از چند روز به پزشک عمومی مراجعه داده شد، پزشک در معاینه بیمار و لمس شکم توده‌ای را در شکم لمس کرد و کودک به بیمارستان ارجاع داده شد، بیمار از خانواده افغانی و مسلمان مقیم ایران بوده و فرزند سوم خانواده می‌باشد. فرزند اول خانواده پسری است ۸ ساله سالم و فرزند دوم خانواده در سن ۵ ماهگی به همین علت (وجود توده شکمی) در یکی از بیمارستان‌های تهران بستری بوده اما معالجات مؤثر نبوده و فوت شد.

پدر و مادر بیمار با یکدیگر خویشاوند (پسر عمه و دختر دائمی) و کودک کنیجه زایمان طبیعی بوده و بیمار با آپکار مناسب به دنیا آمده و ظاهرآ مشکلی تا هنگام بستری شدن نداشته است. تغذیه کودک از شیر مادر بوده است. در معاینه بالینی اولیه کودک، دورسر ۴۳ سانتی‌متر، وزن ۵۲۰۰ گرم و قد ۶۲ سانتی‌متر بود.

در لمس شکم توده‌ای در طرف چپ شکم وجود داشته که تا حدود ناف ادامه داشته و کبد نیز حدود ۲cm زیر دندوها حس می‌شد، تصویر شماره ۱.

بیمار رنگ پریده بود و نکته مثبت دیگری در معاینه بالینی نداشت. آزمایش C.B.C، کم خونی از نوع هیپوکروم و میکروسیتر را نشان داد.

P.T.T-PT-U/A-ESR تست‌های مربوط به Torch حدود نرمال گزارش شد. در سونوگرافی شکم، بزرگی طحال و کبد با اکوی نرمال نشان داده شد.

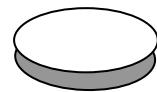
CT-Scan مغزی، کوچکی مغز و آتروفی مغزی را نشان داد. بیمار جهت معاینه ته چشم به چشم پزشک

فسفوریل کولین (Phosphorylcholine) تجزیه گردد و در موارد کمیود یا فقدان این آنزیم، این عمل انجام نمی‌شود^(۳). و در نتیجه اسفنگومیلین به طور غیر طبیعی در نسوج مختلف بدن تجمع یافته و میزان آن حتی بیش از ۵۰ برابر حالت طبیعی می‌رسد. در نسوج مغزی-کبد و طحال این بیماران Iysosphingomyelin به مقدار زیاد تجمع می‌یابند^(۴). از نظر ژنتیکی بیماری به صورت اتوزومال و مغلوب به ارث می‌رسد و ژن مسئول آن روی بازوی کوتاه کرموزوم ۱۱ قرار دارد^(۵) گزارش‌های رسیده نشان می‌دهد که نوع موتاسیون بر روی این ژن در نژادهای مختلف غیر یهودی متفاوت می‌باشد^(۶) و در نژاد یهودی موتاسیون به صورت (Jewish) Levran 1991-Takahashi 1992 و همکاران) این بیماری در نژاد یهودی آسیائی شایع می‌باشد. شیوع بیماری بین ۱ به ۴۰ هزار تا ۱ به ۲۰ هزار گزارش شده است.

علائم بالینی بیماری که به علت تجمع غیر طبیعی اسفنگولی پید (sphingolipids) در نسوج مختلف بدن ایجاد می‌شود عبارتند از :

بزرگی کبد و طحال که ممکن است خیلی زود حتی هنگام تولد دیده شود: تأخیر رشد- عفونت‌های ریوی مکرر- حدود نیمی از این بیماران در آزمایشات چشمی لکه cherry-red (Macula) را در ماکولا (ERG) کاهش خود دارند امواج الکترورنیوگرافی (Psychomotor) به یافته^(۴). اختلالات ارادی و حرکتی (EEG) به صورت سختی عضلات- فقدان یا کاهش رفلکس‌های عضلانی- اختلال دربلغ وجود دارد. الکتروآنسفالوگرافی (EEG) غیرطبیعی است.

علائم بالینی به سرعت شدیدتر شده و مرگ حدود ۴ سالگی اتفاق می‌افتد.



با توجه به علائم باليني موجود در بيمار و آزمایشات پاراکلينيک انجام شده تشخيص بيماري Niemann Pick از نوع A برای بيمار داده شد و در تاريخ ۸۳/۳/۱۷ مرخص گردید.

تشخيص

سلول های كف آلد (Foam cells) در سرتا سر سیستم رتیکولو آندوتیال و به خصوص در مغز استخوان کبد و طحال وجود دارند. چنانچه اين سلول ها با میکروسکپ الکترونی رویت شوند در داخل سیتوپلاسم آنها ذراتی (inclusions) به صورت ورقه ورقه دیده می شوند.

CT-SCN مغزی کوچک شدن مغز را نشان می دهد. در صورت وجود آزمایشگاه های اختصاصی اندازه گیری میزان فعالیت آنزیم Sphingomyelinase (۷) و نیز تعیین موتاسیون ژن بر روی کروموزوم ۱۱ تشخيص قطعی بيماري را ميسر می سازد.

انواع دیگری از بيماري وجود دارد که به ترتیب انواع D,C,B نام گذاري شده است.

در نوع B بيماري علائم شدید نیست و سیر بيماري نیز به صورت مزمن می باشد معمولاً علائم عصبی وجود ندارد و پیش آگهی بيماري بهتر است. بزرگی کبد و طحال در دوران پس از شیرخوارگی دیده می شود و در سنین بالاتر بيماري های ریوی - علائم پر کاری طحال - سیروز کبدی - ازعوارضی است که در کمین اين بيمaran می باشد در اين نوع از بيماري نیز کمبود یا فقدان آنزیم Sphingomyelinase وجود دارد ولی نوع موتاسیون ژن مربوطه در اين بيماري با نوع A متفاوت است به عبارت دیگر از نظر ژنتیک نوع A,B بيماري آليلیک هستند (۶). يعني ژن مربوطه به بيماري در هر دو نوع بيماري مشترک است ولی نوع موتاسیون متفاوت است.

ارجاع داده شد در معاینه ته چشم در ناحیه ماکولا لکه مدوري دیده شد که تشخيص Cherry-red را در آن ناحیه مسجل می نمود.

بيمار آسپراسیون مغز استخوان (Bone marrow) شد و لام به دست آمده توسط پاتولوژیست آزمایشگاه مورد بررسی قرار گرفته که نتیجه آن وجود سلول های Foam در مغز استخوان بود، تصویر شماره ۲.

تصویر شماره ۱: صورت Cousse و کبد و طحال بزرگ در بيمار

تصویر شماره ۲: آسپراسیون مغز استخوان در بيمار

شیرخوارگی دیده می شود. با توجه به شروع زود هنگام بیماری و سیر حاد آن وجود طحال و کبد بزرگ، انسان در این بیماری Niemann Pick نوع D,C,B میباشد. کاملاً رد می شد.

طحال بزرگ به همراه میکروسفالی در بسیاری از بیماری های ارشی ممکن است دیده شود و اگر لکه cherry red در ماکولاچشم نیز به علائم فوق اضافه شود تشخیص افتراقی بیمار محدود می شد.

از مهمترین بیماری هایی که از نظر تشخیص افتراقی مطرح می شوند در درجه اول می توان از بیماری متابولیسم Sphingolipids ایجاد می شود(۱۴). و به صورت ارشی بروز می کند در نوع Infantil بیماری، علائم بالینی در دوران شیرخوارگی آغاز می شود. بیمار دچار اختلالات شدید عصبی است (تشنج- اختلالات Psychomotor) و به عکس بیماری نیمن پیک تیپ A به تدریج وزن مغز بیمار زیاد می شود و بیمار دچار ماکروسفالی می گردد نکته مهم دیگر این است که در این بیماری اولاً طحال بزرگ نمی شود، ثانیاً سلول های Foam در مغز استخوان وجود ندارد. بیماری Farber که در تشخیص افتراقی مطرح است بیماری است. این بیماری جزء دسته بیماری های Lipogranulomatosis می باشد و به علت فقدان آنزیم Ceramidase به وجود می آید(۱۵). علائم بالینی بیماری معمولاً در اوائل شیرخوارگی دیده می شود که مهمترین آنها عبارتند از: تحریک پذیری شدید- صدای شبیه شیوه اسب- تورم مفاصل- ضعف عضلانی (Hypotonia)- علائم عصبی به صورت اختلال cherry red spot، در این بیماری نیز Psychomotor در ماکولاچشم دیده می شود ولی در مغز استخوان این بیماران سلول های Foam وجود ندارد.

در نوع D,C بیماری میزان آنزیم Sphingomyelinase در خون طبیعی است و یا مختصراً کمبود این آنزیم وجود دارد. ولی اختلال اصلی در استریفیکاسیون کلسترول می باشد(۸).

در نوع C علائم بالینی بیماری بعلت تجمع زیاد LDL-cholesterol در داخل سلول های بدن ایجاد می شود(۹) زمان شروع علائم بالینی متغیر است (از هنگام تولد تا حدود ۵۵ سالگی)(۱۰). در صورتیکه علائم زودتر شروع شود پیش آگهی بد است(۱۱). در این نوع از بیماری معمولاً کبد و طحال بیمار بزرگ نمی شود(۱۲). سیر بیماری تدریجی و طولانی است(۱۳). نوع D بیماری در مناطق اسکاندیناوی شایع است علائم بالینی در نوع D شبیه به نوعی از C است که علائم بالینی بیماری دیرتر بروز می کند و مهمترین علائم بالینی آن به صورت لرزش (Tremore)- آتاکسی- سفتی عضلانی می باشد.

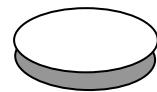
بحث

در بیمار مورد بحث سه فاکتور مهم تشخیصی از نظر بالینی وجود داشته است:

- ۱) شروع زود هنگام علائم بالینی (اوائل شیرخوارگی)
- ۲) سیر شدید و حاد بیماری
- ۳) سابقه خانوادگی بیماری

در مورد پارامتر اول یعنی سن شروع بیماری باید متنظر شد که ظاهراً نوزاد هنگام تولد علائم بالینی آشکاری نداشته است ولی در هر حال علائم بالینی بیمار در ۴ ماه اول زندگی پدیدار شده است مهمترین این علائم عبارتند از: طحال و کبد بزرگ- میکروسفالی- وجود cherry red spot در ماکولاچشم

در تشخیص افتراقی بیماری ابتدا باید انواع B,C,D بیماری را رد کرد در نوع B بیماری اکثرآ سیر طولانی دارد- بزرگی کبد و طحال معمولاً بعد از دوران



-**بیماری Gaucher** که به خصوص در نوع آن علائم بالینی شبیه به بیماری موربد بحث ماست. این بیماری به علت کمبود یا فقدان آنزیم Glucosylceramide- β glucosidase- می‌آید.^(۲۰) و جزء دسته بیماری‌های علائم بالینی در این نوع از بیماری در دوران شیرخوارگی ایجاد می‌شوند که عبارتند از: بزرگی کبد و طحال- اسپاسم حنجره- عفونت‌های تکرار شونده ریوی- علائم شدید عصبی، در این بیماری معمولاً لکه cherry red در ماکولای چشم دیده نمی‌شود.^(۲۱) و به علاوه در سلول‌های مغز استخوان سلول‌های مخصوص وجود دارند که به نام Gaucher cells معروفند.^(۲۲) و این سلول‌ها به خوبی با سلول‌های N.P,D قابل تشخیص هستند.

-**بیماری Wolman**: در این بیماری فقدان یا کمبود آنزیم Acid lipase A وجود دارد و در سلول‌های ارگان‌های مختلف بدن تجمع تری گلیسرید دیده می‌شود، در مغز استخوان سلول‌هایی به صورت lipid-ladeu- histiocytes متفاوت است.^(۲۳) مهمترین علامت رادیولوژیک در این بیماری وجود کالسی فیکاسیون در غده آدرنال است که این علامت مهم در نیمن پیک A دیده نمی‌شود.

با توجه به مطالب ذکر شده در بالا نتیجه گیری می‌شود که بیمار موربد بحث ما دچار N.P,D تیپ A بوده است باید توجه داشت که متاسفانه اندازه گیری آنزیم Sphingomyelinase در آزمایشگاه‌های موجود در کشور عملی نیست.

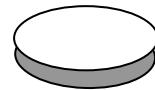
بیماری دیگر که در رابطه با تشخیص افتراقی باید از آن نام برده بیماری leukodystrophy Metachromatic بدانست. در این بیماران فقدان یا کمبود آنزیم: Aryl sulfatase A و یا Sphingolipid Activator Protein (SAP1) وجود دارد.^(۱۶) در این بیماران علائم بالینی به صورت آتاكسی- اختلالات عصبی- اختلال رشد و تکامل وجود دارد و نیز Cherry red spot در ماکولای چشم دیده می‌شود.^(۱۷) این علائم معمولاً در اواخر شیرخوارگی آشکار شده و سیر شدیدی دارد. این بیماری از دسته بیماری‌های Lipidoses می‌باشد و علائم بالینی Galactosyl-3-sulfate ceramide بیماری به علت تجمع در ارگان‌های مختلف بدن ایجاد می‌شود. نکته مهم آن است که در این بیماری نیز Foam cells در مغز استخوان وجود ندارد.^(۱۸).

در تشخیص افتراقی باید از سه بیماری دیگر نیز نام برد:

۱- **بیماری‌های Generalized gangliosidosis** که به variant Hurler معروف هستند، در نوعی از این بیماری‌ها علائم بالینی در دوران شیرخوارگی آغاز می‌شود (type1) مهمترین این علائم عبارتند از: کبد و طحال بزرگ- علائم عصبی شدید (اختلال شدید Psychomotor) و از علائم بالینی مهم دیگر ناهنجاری‌های شدید استخوانی به صورت dysostosis multiplex - ماکروسفالی- زبان بزرگ می‌باشد که هیچ یک از علائم اخیر در بیمار موربد بحث وجود نداشته است. در این بیماری فقدان یا کمبود آنزیم GM1- β -galactosidase وجود دارد. در این بیماری نیز لکه cherry red در ماکولای چشم وجود دارد ولی در مغز استخوان سلول‌های foam دیده نمی‌شود.^(۱۹).

فهرست منابع

1. Vanier MT. Biochemical studies in Niemann- Pick disease. I. Major sphingolipids of liver and spleen. *Biophys Acta.* 1983; 750: 178-184.
2. Butler JD et al. Niemann-Pick Variant disorders: Comparison of errors of cellular cholesterol homeostasis in group D and group C fibroblasts. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1987; 84: 556-560.
3. Brady RO, Kanfer JN, Mock MB, Fredickson DS. The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-pick disease. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1966; 55: 366-369.
4. Rodriguez- Lafrasse C, Vanier MT. Sphingosylphosphorylcholine in Niemann- Pick disease brain: Accumulation in type A but not type B *Neurochem Res* ; 24(2):199-205.
5. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Niemann-Pick disease:A frequent missense mutation in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi jewish type A and B patients. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1991; 88: 3748-3752.
6. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Niemann-Pick type B disease.Identitication of a single codon deletion in the acid sphingomyelinase gene and genotype/ phenotype correlations in, type A and B patients. *J.clin Invest.* 1991; 88: 806-810.
7. Vanier MT, et al. Biochemical studies in Niemann- Pick disease. III. Invitro and in vivo assays of sphingomyelin degradation in cultured skin fibroblasts and amniotic fluid cells for the diagnosis of the various forms of the disease. *Clin Genet* 1985; 27: 20-32.
8. Pentchev PG,et al.A defect in cholesterol esterification in Niemann-Pick disease (type C) patients. *Proc Nat Acad Sci USA* 1985; 82: 8247-8251.
9. Higgins JJ, et al. A clinical staging classification for type C Niemann- Pick disease. *Neurology.* 1992; 42-2286-2290.
10. Kelly DA, Portmann B, Mowat AP, Sherlock S, Lake BD. Niemann-Pick disease type C: Diagnosis and ontcome in children, with particular reference to live disease. *J Pediatr* 1993; 123: 242-247.
11. Liscum L, Klansek JJ. *Niemann-Pick disease type C. Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 131-135.
12. Lossos A et al. Adult-onset Niemann- Pick type C disease.Clinical,biochemical, and genetic study. *Arch Neurol* 1997; 54: 1536-1541.
13. SOKOL J et al. Type C Niemann-pick disease. Lysosomal accumulation and defective intracellular mobiolization of low density lipoprotein cholesterol. *Jbiol Chem* 1988; 263: 3411-3417.



14. Okada S,O Brien JS. Tay-Sachs disease: Generalized absence of a beta -D-N-acetylhexosaminidase component.*Science* 1969; 165: 698-700.
15. Fiumara A, Nigro F, Pavone L, Moser HW. Farber disease with prolonged survival. *J Inherit Metab Dis* 1993; 16: 915-916.
16. Francis GS, et al. Metachromatic leukodystrophy: Multiple nonfunctional and pseudodeficiency alleles in a pedigree: problems with diagnosis and counseling *Ann Neurol* 1993; 34: 212-218.
17. Fressinaud C, Vallat JM M, Masson Jauberteau MO, Baumann N, Hugon J. Adult-onset metachromatic leukodystrophy presenting as isolated peripheral neuropathy. *Neurology*. 1992; 42: 1396-1398.
18. Gieselmann V, Polten A, Kreysing J, VON Figura K. Molecular genetics of metachromatic leukodystrophy . *J Inherit Me tab Dis* 1994; 17: 500-509.
19. Suzuki K. Neuropathology of late onset gangliosidoses. A review. *Dev Neurosci* 1991; 13: 205-210.
20. Bergmann JE, Grabowski GA. Posttranslational processing of human lysosomal acid beta- glucosidase: a continuum of defects in Gaucher disease type 1 and type2 fibroblasts. *Am J, Hum, Genet* 1989; 44: 741-750.
21. Beutler E. Gaucher disease. *Adv Genet* 1995; 32: 17-49.
22. Horowitz M, et al. Pevalence of nine mutations among Jewish and non-Jewish Gaucher disease patients. *Am Jhum Genet* 1993; 53: 921-930.
23. Hobbs J, et al. Wolman,s disease corrected by displacement bone marrow transplantationwith immunoprophylaxis. *Bone Marrow Transp (suppl)* 1986; 347.