

فصل ۹: متابوليسم ليزوزومي

Lysosomal Metabolism:

بیوشیمی: لیزوزومها جهت شکسته شدن داخل سلولی مولکولهای گوناگون و ترکیباتی با اندازه های متفاوت مورد نیاز هستند. به این منظور آنها واجد طیفی از هیدرولازها در محیط اسیدی (PH = ۵) می باشند. برخی از آنزیمهای لیزوزومی توسط سایر سلولها ترشح و جذب می شوند که این عمل از طریق آندوسیتوز انجام می گردد. بدین ترتیب آنها در مایعات بدن قابل اندازه گیری خواهند بود. نقائص ژنتیکی آنزیمهای لیزوزومی موجب تجمع سوبستراهای ناقص تجزیه شده در داخل اندامکهای داخل سلولی و صدمه پیشرونده عملکرد سیستمهای سلولی مبتلا می شود (نظیر بافت هم بند، اعضاء توپر، غضروف، استخوان و بیش از همه سیستم عصبی). بنابر این سلول و در نتیجه تمامی عضو متورم شده و موجب بروز بزرگی مشخص عضو مبتلا و سایر یافته های تغییر شکل ظاهری می گردد. موکوپلی ساکاریدوزها نقائصی در شکسته شدن گلوکزآمینوگلیکانها هستند که خود از زنجیره های طویلی از قندهای آمین دار استیله یا سولفات شده اند که به یک اسکلت پروتئینی چسبیده است. اینها ماده زمینه ای چسبنده خارج سلولی را تشکیل می دهند. الیگوساکاریدوزها نقائصی در مسیر شکسته شدن زنجیره های جانبی پیچیده کربوهیدراتی پروتئینهای قنددار (گلیکوپروتئینها) هستند. بعلاوه این گروه شامل سیالیدوز (که بطور بالینی موکولپیدوز نوع یک نامیده میشود) نیز هست. اسفنگولپیدوزها نقائصی در شکسته شدن لیپیدهای غشاء هستند که حاوی سرامید (متشکل از اسفنگوزین و یک اسید چرب با زنجیره بلند) متصل به یک قسمت قطبی می باشد. اسفنگولپیدها بویژه در سیستم عصبی وجود دارند و شامل سربروزیدها، سولفاتیدها، اسفنگومیلین، تری هگزوزید، گانگلیوزید و سایر مواد هستند. موکولپیدوزها یافته های بالینی موکوپلی ساکاریدوزها و اسفنگولپیدوزها را دارند و ناشی از نقص در چندین آنزیم لیزوزومی در ارتباط با اشکال در ورود مواد (نظیر نقص فسفوریلاسیون در دستگاه گلژی) می باشند. نقائص زنجیره لیزوزومی شامل بیماریهای ذخیره لیپید (از جمله لیپوفوشینوزهای سروئید)، بیماری ذخیره گلیکوژن نوع دو و نقائص انتقال لیزوزومی هستند.

تشخیص:

بین نقائص مختلف هم پوشانی بالینی زیادی وجود دارد و سن تظاهر آنها نیز ممکن است متغیر باشد.

علائم بالینی:

- پیشرفت مزمن علائم بدون حملات متابولیک حاد.
- اغلب (اما نه همیشه) در دوره نوزادی مشخص نیستند، گاهی هیدروپس جنینی، صورتهای دچار تغییر شکل ظاهری یا بزرگی قلب در نوزادی دیده می شود.
- در اغلب موارد بطور اولیه کاهش تونوس عضلانی، تاخیر حرکتی و بعداً عقب ماندگی ذهنی دارند.
- بزرگی کبد، طحال و قلب بطور پیشرونده.
- یافته های صورت خشن، تغییرات اسکلتی و تغییرات پوستی.
- عدم تعادل، افزایش تحریک پذیری و اسپاستیسیتی در نقائص ذخیره عصبی مشاهده می شود.
- لکه قرمز آلبالویی^۱ در ناحیه ماکولا در برخی نقائص دیده می شود.

بررسیها:

- معاینه اسکلت (رادیوگرافی لگن، وجود دیزوستوزیس مالتی پلکس).
- ارزیابی اعضاء پارانشیمی توسط اولتراسونوگرافی و قلب بوسیله الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی.
- بررسی چشمها (شبکیه، ماکولا، عدسی و قرنیه)، شنوایی و تصویر برداری مغز با رزونانس مغناطیسی.
- بررسی از نظر وجود واکوئلها در گلبولهای سفید (وجود آنها فقط در بررسی اسمیر فوری خون قابل اعتماد است و نباید از خون موجود در لوله حاوی اسید اتیلن دی

^۱ Cherry-red spot

آمین تتراستیک برای این منظور استفاده کنید) و ارزیابی سلولهای حاصل از آسپیراسیون یا بیوپسی مغز استخوان.

- بررسی گلیکوزآمینوگلیکانها و الیگوساکاریدها در ادرار.
- در صورت نیاز، فعالیت آنزیمی را در گلبولهای سفید یا فیبروبلاستها اندازه گیری نمائید.

• فعالیت چیتوتریوزیداز (در سرم، نمونه خون خشک شده) را بررسی نمائید. این آنزیم که نشانگر فعالیت منوسیت/ماکروفاژ بوده و آنزیمی چیتیلولایتیک می باشد، در چندین نقص ذخیره ای لیزوزومی از جمله بیماری گوشه و نیمن پیک بسیار بالا است و ممکن است جهت غربالگری و پایش درمان از آن استفاده شود. نتایج منفی کاذب در بررسی این آنزیم در ۶٪ سفیدپوستان مشاهده می گردد. همچنین فعالیت این آنزیم در تعداد زیادی از شرایط غیر متابولیک از جمله آترواسکلروز، سارکوئیدوز، بتا تالاسمی یا مالاریا هم بالا می رود.

درمان قطعی:

- پیوند مغز استخوان در بیماران مبتلا به برخی از نقائص در مرحله پیش از بروز علائم بالینی (مانند موکوپلی ساکاریدوز نوع یک، بیماری کرابه با بروز دیررس و لکودیستروفي متاکروماتیک) سودمند می باشد، اما در سایر بیماریها مثل انواع سه و چهار موکوپلی ساکاریدوزها مفید نیست.
- هم اکنون درمان جایگزینی با آنزیم صناعی در بیماریهای گوشه، فابری و موکوپلی ساکاریدوز نوع یک امکانپذیر می باشد و در اروپا و کانادا قابل دسترس است. در حال حاضر کارآزمایی های بالینی جهت درمان موکوپلی ساکاریدوزهای نوع دو، شش و بیماری پومیپه در حال انجام می باشد.

بخش ۱- موکوپلی**ساکاریدوزها: (MPS) Mucopolysaccharidoses**

این بیماریها دسته ای از نقائص ژنتیکی هستند که در آنها موکوپلی ساکاریدهای اسیدی (که بطور شیمیایی به عنوان گلیکوزآمینوگلیکانها نامیده می شوند) در بافتها ذخیره شده و در مقادیر زیاد در ادرار ترشح می شوند. ذخیره این مواد منجر به بروز اختلالاتی در انواع متنوعی از بافتها و سیستمها شده و تغییرات قابل توجهی در شکل ظاهری بیمار ایجاد می نماید. کودکان مبتلا به موکوپلی ساکاریدوزها معمولاً در زمان تولد طبیعی بنظر می رسند، اما در اغلب موارد بعداً دچار تغییر شکلهای اسکلتی پیشرونده از جمله صورتهای خشن، دیسپلازی استخوانی، انقباضات عضلانی غیرقابل برگشت و بزرگی کبد می شوند. بر حسب نوع موکوپلی ساکاریدوز، ممکن است عقب ماندگی روانی حرکتی پیشرونده با از دست دادن مهارتهای اکتسابی، کدورت قرنیه و کری هم وجود داشته باشند. علاوه بر این، انواع فتهها و عفونتهای راجعه تنفسی فوقانی و تحتانی در این بیماران شایع هستند. همه انواع موکوپلی ساکاریدوزها بجز نوع دو که وابسته به X می باشد، اتوزوم مغلوب می باشند. تشخیص این نقائص بطور اولیه توسط بررسی گلیکوزآمینوگلیکانها (که قبلاً موکوپلی ساکارید نامیده میشدند) در ادرار است (البته باید توجه داشت که آزمونهای غربالگری ممکن است نتایج منفی کاذب نیز بویژه در انواع موکوپلی ساکاریدوز سه و چهار بدهد) که سپس با ارزیابی آنزیمی لیزوزومی در گلبولهای سفید تازه جدا شده یا فیبروبلاستهای کشت شده تأیید می گردد. پیوند مغز استخوان در بیماران مبتلا به موکوپلی ساکاریدوز نوع یک قبل از بروز علائم بالینی مفید و در تعداد کمی از مبتلایان به موکوپلی ساکاریدوزهای انواع دو و شش موثر بوده است. در مورد سایر انواع موکوپلی ساکاریدوزها درمان بمقدار زیاد علامتی می باشد. یافته شایع در میان موکوپلی ساکاریدوزها ظاهر رادیوگرافیک خاصی بنام دیسوستوزیس مالتی پلکس^۱ است و چنان یافته ثابتی در این دسته از بیماریهاست که بعنوان راهی برای غربالگری موکوپلی ساکاریدوزها از آن استفاده می گردد. این یافته بجز در بیماران

^۱ *Dysostosis multiplex*

مبتلا به سان فلیپو در سایر موکوپلی ساکاریدوزها، در بیماری گانگلیوزید منتشر GM1 و در موکولیپیدوزها هم دیده می شود. در جدول زیر به انواع گلیکوزآمینو گلیکانهای آسیب زا در انواع موکوپلی ساکاریدوزها و یافته بالینی یا سیستم عضوی مبتلا اشاره شده است.

جدول شماره ۲۷ . گلیکوزآمینو گلیکانهای آسیب زا در انواع موکوپلی ساکاریدوزها و یافته بالینی یا سیستم عضوی مبتلا

یافته های بالینی مشخصه	انواع موکوپلی ساکاریدوزها	طبیعی	نام گلیکوزآمینوگلیکان
یا سیستم های عضوی مبتلا	یک دو سه چهار شش هفت نه		
اسکت و اعضاء داخلی	- + ۲+	- ۲+ ۲+	درماتان سولفات
عقب ماندگی ذهنی	- طبیعی/+	- + + +	هپاران سولفات
اسکت	- - - + - - -	-	کراتان سولفات
-	++ + - + - - -	+	کندرویتین سولفات

۱-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع یک، بیماری هورلر:

Mucopolysaccharidosis Type I, Hurler Disease:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: در این دوره رینیت مزمن، عفونتهای مکرر تنفسی و التهاب گوش میانی، تنفس صدادار و خرخر، یافته های صورت خشن، برجستگی پیشانی، چشمهای برآمده و دور از هم با پلکهای پف آلود و پل بینی فرورفته، صورت مسطح، بینی پهن و سوراخهای بینی پهن و برگشته بطرف بیرون، لبهای پهن و بزرگ، زبان بزرگ و اغلب بیرون زده از دهان باز، هیپرتروفی لثه و ستیغهای آلونولر استخوانی، دندانهای کوچک و دور از هم، پرموئی در تمامی بدن، موهای ضخیم و خشن، ابروهای پرپشت و خط موی پائین در روی پیشانی به همراه موی زیاد، زیادی موی

جنینی، پوست ضخیم، سر بزرگ، برجسته و دراز، استخوانی شدن شیارطولی جمجمه، کدورت قرنیه که مشخصه بیماری است و ممکن است منجر به کوری شود، کری حسی عصبی یا عصبی هدایتی و گاهی نیستاگموس، استرایسیم یا گلوکوم دیده می شوند. در طول سال اول زندگی تاخیر تکاملی ممکن است رخ دهد. اوج عملکرد هوشی ممکن است در ۲-۴ سالگی یا زودتر باشد، اما پس از آن پسرقت هوشی تا سطح صدمه شدید روی می رود. علیرغم ظاهر غیرمعمول، اغلب این بچه ها دوست داشتنی هستند. در این بیماران کوتاهی قد شایع است. توقف رشد قدی در ۲-۳ سالگی رخ می دهد و قد بندرت به بیش از یک متر می رسد. گردن کوتاه است و بنظر می رسد سر بزرگ مستقیماً بر روی قفسه سینه قرار دارد. قسمت تحتانی قفسه دنده ای پهن است، پشت قوزدارد و قوز در قسمت تحتانی ناحیه پشتی یا قسمت فوقانی قسمت کمری وجود دارد. مفاصل سخت شده و حرکت بخصوص در آرنجها بشدت محدود می باشد. دستها پهن و انگشتان کلفت و کوتاه است. این وضعیت با تاشدگی و محدودیت باز شدن انگشتان ظاهر مشخص دست چنگالی^۱ را ایجاد می کند. شکم برجسته و کبد و طحال خیلی بزرگ و خیلی سفت می شوند. هیدروسل، فتق های مغبنی و نافی شایع است و بدنبال ترمیم جراحی، עוד فتق بسیار شایع است. در برخی بیماران، آسیب حاد عضله قلب و فیبروالاستوز آندوکارد در سال اول زندگی تظاهر می کنند. از یافته های مهم دیررس عوارض قلبی است و بیماری قلبی دیررس معمولاً دریچه ای است. سوفلها، نارسایی دریچه آئورت و آترزی دریچه میترال یا تری کوسپید از ذخیره موکوپلی ساکارید در دریچه ها ناشی شده و منجر به نارسایی احتقانی قلب می گردد. ضخامت دریچه های شرائین کرونری منجر به آنژین صدری و سکته قلبی میشود. عوارض دیررس قلبی اغلب علت مرگ این بیماران می باشد. ظاهر رادیوگرافیک دیسوستوزیس مالتی پلکس شامل پهن شدن تنه استخوانها، ضخیم شدن دیواره خارجی کورتکس استخوان در سال اول زندگی و سپس باریک شدن آن در اثر اتساع حفره مرکزی استخوان می باشد. مراکز اپیفیزی کم توسعه یافته، استخوانهای اندام فوقانی کوتاه و کلفت شده و به سمت انتهاها باریک می گردد و قسمت های میانی آن اغلب بزرگ

^۱ Claw hand

است. مجموعه بزرگ، کاسه چشم کم عمق و زین ترکی به شکل کفش یا حرف J است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم آلفا_۱ ایدورونیداز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: در ایالت بریتیش کلمبیای کانادا یک مورد در هر ۱۴۴ هزار تولد زنده.

روش تشخیص:

- گرانولهای مشخص (اجسام ریلی^۱) در نوتروفیلها و سایر گلبولهای سفید.
- ادرار: مقادیر زیاد درماتان سولفات و هپاران سولفات به نسبت دو به یک.
- الکتروفورز گلیکوزآمینوگلیکانها.
- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.

درمان: درمان جایگزینی با آنزیم جهت تظاهرات غیر مغزی، قرنیه و دریچه های قلبی بطور هفتگی و بطریق داخل وریدی تا ۶۲ هفته موثر است. پیوند مغز استخوان عوارض محیطی و هیدروسفالی را رفع می کند و اگر زود انجام شود، عملکرد مغزی را حفظ می کند، اما عوارض چشمی یا اسکلتی را بهبود نمی بخشد. در صورت نیافتن فرد دهنده سازگار مغز استخوان، پیوند خون بند ناف غیر خویشاوند ممکن است گزینه دیگر درمانی باشد. در واقع پیوند مغز استخوان و درمان جایگزینی با آنزیم مکمل هم می باشند. درمانهای حمایتی و علامتی نیز جهت ترمیم فتق، برداشتن لوزه و آدنوئید در صورت انسداد راه هوایی، گذاشتن شنت برای هیدروسفالی و استفاده از کمکهای شنوایی و بینایی و درمان بیماری دریچه ای قلب لازم می باشند.

عوارض: شامل فشار بر نخاع، هیدروسفالی و دژنراسانس رنگدانه ای شبکیه^۲ می باشد. مرگ معمولاً تا ۱۰ سالگی رخ می دهد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی فعالیت آنزیم در آمینوسیتها و نمونه پرزهای کوریونی.

^۱ Reilly bodies

^۲ Pigmentar Retinal degeneration

۲-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع یک، بیماری شای و بیماری هورلر - شای: Mucopolysaccharidosis Type I, Scheie Disease & Hurler- Scheie Disease:

علائم بالینی بیماری شای:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: اشکالات مفصلی از اوایل کودکی تا سن ۵ سالگی، ایجاد مفاصل سفت و زاویه دار می کند. دست چنگالی مشابه بیماری هورلر، ژنووالگوم، تقعر زیاد کف پا و پای دردناک سفت، سندرم کانال کارپ، ظاهر انگشت ماشه ای^۱ و آرتريت دژنراتیو مفصل ران شایع هستند، اما قد طبیعی است. سایر علائم شامل صورت خشن، پرمویی، فتق مغبنی، کری پیشرونده در برخی از بیماران، تنگی یا نارسایی دریچه آئورت، آپنه خواب و علائم نخاعی در نتیجه فشار بر نخاع گردنی می باشند. هوش طبیعی است و طول عمر طبیعی بجز در کسانی که بیماری قلبی را توسعه می دهند دیده می شود. در دهه دوم زندگی کدورت شدید قرنیه، دژنره شدن رنگدانه ای شبکیه، بروز گلوکوم، صدمه بینایی و کوری احتمالی رخ می دهد. یک بیمار در ۲۵ سالگی با علامت سایکوز پارانویید مراجعه کرده است.

علائم بالینی بیماری هورلر - شای:

تظاهرات بالینی آن حد واسط انواع هورلر و شای می باشد. دوره بیماری می تواند طولانی تر از بیماری هورلر باشد. ممکن است یافته های صورت خشن وجود داشته باشد و فک تحتانی کوچک در برخی از بیماران دیده میشود. هوش معمولاً طبیعی است، اما در بعضی از بیماران عقب ماندگی ذهنی وجود دارد. زندگی بیمار تا بزرگسالی شایع است، اما قد کوتاه است. سایر علائم شامل کدورت قرنیه و گلوکوم، فتق، سفتی مفاصل و دست چنگالی، بزرگی کبد و طحال، ضایعه در دریچه های

^۱ Trigger finger

قلب، آسیب نخاعی، هیدروسفالی، افزایش فشار داخل جمجمه که منجر به ضعف عضلانی و اسپاستیسیته ناشی از انسداد سیستم قاعده ای می شود، سایکوز، تفکر پارانوئید و بزرگی زبان میباشند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم آلفا ۱ ایدورونیداز. مقداری از فعالیت آنزیم در فیبروبلاستها باقی مانده است.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: در ایالت بریتیش کلمبیای کانادا یک مورد در هر ۵۰۰ هزار تولد زنده .

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- بررسی جهشها.

درمان: مانند بیماری هورلر شامل درمان جایگزینی با آنزیم و درمان حمایتی است. سایر درمانها شامل پیوند قرنیه، جراحی گلوکوم، تعویض دریچه قلبی و گذاشتن شنت جهت هیدروسفالی می باشد. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** ندارد.

۳-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع دو، بیماری هانتز:

Mucopolysaccharidosis Type II, Hunter Disease:

دو نوع بالینی شدید و خفیف دارد.

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوره کودکی: اغلب در حدود ۲-۴ سالگی تظاهر واضح دارد و از نظر علائم ظاهری کاملا مشابه بیماری هورلر است بجز اینکه کدورت قرنیه قابل مشاهده در بیماری

هانتز دیده نمی شود. بعلاوه پیشرفت بیماری ممکن است آهسته تر از بیماری هورلر باشد. بیماری هانتز توسط ضایعات پوستی ندولر از سایر موکوپلی ساکاریدوزها متفاوت است و این ضایعات مشخصا بر روی ناحیه کتف، قسمت فوقانی بازو یا قسمتهای خارجی رانها ظاهر می شود و گاهی ممکن است بزرگ عاچی باشد. بیماران مبتلا به شکل شدید بیماری، یافته های صورت خشن موکوپلی ساکاریدوزها به همراه کوتاهی قد، بزرگی سر، سفتی و محدودیت حرکت مفاصل را دارند. از دست دادن شنوایی ممکن است شدید نباشد، اما معمولا پیشرونده می باشد. تیره رنگ شدن تدریجی رنگ پوست هم مشاهده می شود. علائم تنفسی مزمن، آب ریزش از بینی یا تنفس مشکل، عفونتهای مکرر سیستم تنفسی فوقانی و التهاب گوش میانی ممکن است زودرس ترین علائم بیماری باشند. فتق های مغبنی و نافی شایع بوده و تکامل مغزی معمولا حداقل تا ۲ سالگی ادامه می یابد. بعلاوه، بزرگی کبد و طحال، اسهال، خشونت صدا، دژنره شدن شبکیه منجر به کوری، گلوکوم، پاپیلادما، کوچک شدن مغز، فلج همه اندامها بعلت فشار بر نخاع (ناشی از ضخامت لایه منژ) و هیدروسفالی دیده می شود. کودک مبتلا از ۶-۲ سالگی ممکن است فعالیتهای اولیه کنترل نشده مثل پرت کردن، لذت از ایجاد سر و صدا و پرحرکتی را نشان دهد. معمولا کله شق، بی نظم و بدون ترس بوده و به برقراری نظم و ترتیب پاسخ نمی دهند. پرداختن به بازیهای تهاجمی و خشن در این کودکان شایع می باشد. عادات غذایی غیر معمول و مصرف مواد غیر خوراکی، انسداد راه هوایی و عوارض قلبی نظیر نارسایی احتقانی قلب ممکن است مشاهده شود. پس از ۶-۵ سالگی وضعیت بیمار رو به وخامت می رود، راه رفتن بی ثبات، کاهش فعالیت فیزیکی، پسرقت تکلم، اشکال در خوردن غذاهای جامد و از دست دادن وزن، تشنج، عفونتهای تنفسی مکرر و بالاخره مرگ از عوارض قلبی یا تنفسی تا ۱۵ سالگی رخ می دهد. در نوع بالینی خفیف، بیمار در کودکی یافته های ظاهری طبیعی یا کمی خشن دارد که با بالا رفتن سن مشخص تر می گردند. هوش بیمار طبیعی بوده و ممکن است تا دهه هشتم زندگی زنده بمانند، اما مرگ در دهه دوم زندگی بعلت بیماریهای قلبی، تنفسی یا انسداد راه هوایی ممکن است روی دهد.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم ایدورونات سولفاتاز.

توارث ژنتیکی: وابسته به X مغلوب.

میزان بروز: در انگلستان و ایالت بریتیش کلمبیای کانادا یک مورد در هر ۱۰۰ هزار پسر زنده متولد شده.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید، فیبروبلاستها، سرم یا بافتها.
- ادرار: دفع هیپاران سولفات و درماتان سولفات بمقادیر زیاد و تقریباً به نسبت مساوی.

درمان: درمان جایگزینی با آنزیم تا کنون موثر نبوده و پیوند مغز استخوان در موارد کمی انجام شده است. درمان اغلب حمایتی می باشد.
آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمینوسیتها یا مایع آمنیوتیک یا نمونه غلیظ شده پرزهای کوریونی.

۴-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع سه، بیماری سان فلیپو:

Mucopolysaccharidosis Type III, Sanfilippo Disease:

چهار نوع از این بیماری بر حسب نقص آنزیمی در متابولیسم هیپاران سولفات وجود دارد که از نظر بالینی غیر قابل افتراق می باشند.

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: این بیماران معمولاً پس از ۲-۱ سالگی بعلت تاخیر در تکامل یا پس از ۴-۳ سالگی بعلت تاخیر تکلم مراجعه می کنند. لبهای کلفت، پرمویی، بزرگی سر، نبودن قوز و کدورت قرنیه، محدودیت خفیف در حرکت مفاصل، خط موی پائین بر روی پیشانی، ابروهای پرپشت، غیاب عوارض قلبی، اشکال در تغذیه بخصوص مواد جامد، عفونتهای تنفسی مکرر، اسهال آبکی،

وجود فتقها، بزرگی خفیف کبد و طحال، عقب ماندگی ذهنی، عدم اختلال در رشد قدی و قدرت عضله، از دست دادن مهارتهای یاد گرفته شده نظیر تکلم و کنترل ادرار و مدفوع، صدمه شنوایی، مشکلات عصبی پیشرونده، اشکال در راه رفتن و هماهنگی آن، تشدید رفلکسهای تاندونی، حرکات مشابه آتتوز، آب ریزش دائمی از دهان، خوردن مواد غیر خوراکی، تشنج و وابسته شدن به تخت و تغذیه با لوله بینی-معدی و یا از طریق گاستروستومی، رفتار تهاجمی و بدتر شدن رفتار با بالا رفتن سن، رفتارهای خطرناک و مخرب بصورت ترکیبی از رفتار تهاجمی، دمانس شدید و قدرت فیزیکی طبیعی، بیش فعالی، احتمال رفتار اوتیستی و عدم تکلم، کله شقی و کناره گیری و بیخوابی یا اختلال خواب دیده می شود. بلوغ زودرس، عدم تکلم پس از دهه اول زندگی و بیماری روانی در بزرگسالی می تواند روی دهد. بطور کلی در این بیماری، دژنره شدن شدید مغزی با اثرات نسبتاً خفیف آن بر روی اسکلت، احشاء و یافته های صورت مشاهده می شود.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم هیپاران *ان* سولفاتاز در نوع *A*، *ان* استیل گلوکزآمینیداز در نوع *B*، استیل ترانسفراز در نوع *C* و *ان* استیل گلوکزآمین *۶* سولفاتاز در نوع *D*.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۲۴ هزار تولد زنده در هلند.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- ادرار: افزایش دفع هیپاران سولفات.

درمان: درمان حمایتی می باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمیوسیتها یا نمونه پرزهای کوریونی.

۵-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع چهار، سندرم مورکیو:

Mucopolysaccharidosis Type IV, Morquio Disease:

دو نوع نقص آنزیمی در متابولیسم کراتان سولفات وجود دارد که از نظر بالینی غیر قابل افتراقند.

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوران کودکی و نوجوانی: مشخص ترین یافته ها در این بیماری تغییر شکل اسکلتی و کوتاهی قد بویژه کوتاهی تنه و گردن، قفسه سینه کبوتری، افقی بودن قسمت فوقانی جناغ سینه، ژنووالگوم قابل توجه، مفاصل بزرگ و برجسته با حرکت زیاد و هیپراکستانسیون بخصوص در مچ دستها بعلت شلی غضروفها، شل بودن مچ دست و قدرت کم در گرفتن اشیاء، کف پای صاف، برجسته شدن دنده های تحتانی در ۱۲-۱۸ ماهگی و برجستگی استخوان جناغ سینه، وضعیت ایستادن خمیده به سمت جلو بعلت خم بودن زانوها و رانها، راه رفتن غیر طبیعی و عقب ماندگی رشد بویژه پس از ۵ سالگی، اسکولیوز شدید که ممکن است منجر به بروز عوارض قلبی تنفسی شود، کوتاهی قد نهایی (۸۵-۱۰۰ سانتیمتر)، بدتر شدن تغییر شکل‌های اسکلتی و سفت شدن مفاصل با افزایش سن، تاری قرنیه، بروز گلوکوم در دهه سوم زندگی، کری پیشرونده حسی عصبی و یا هدایتی پس از ۲۰ سالگی، دهان پهن، دندانهای کوچک با هیپوپلازی مینا یا شکستگی آن با رنگ زرد یا خاکستری، پوسیدگی دندانها، فتق مغربی و یافته های صورت خشن خفیف می باشد. در این بیماران هوش طبیعی است. نارسایی آئورت از تظاهرات دیررس است و تغییرات دیسوستوزیس مالتی پلکس در این سندرم وجود ندارد. تظاهرات عصبی شامل ضعف و اشکال در راه رفتن، فلج اسپاستیک اندامهای تحتانی یا بلا استفاده بودن پاها به هنگام بیدار شدن، افزایش رفلکسهای تاندونی، از دست دادن حس ارتعاش در

اندام‌های تحتانی، بیماری لگ-پرتس^۱ دو طرفه در اوایل نوجوانی یا بیماری شدید مفصل ران می‌باشند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم *ان استیل گالاکتوزآمین ۶ سولفاتاز* در نوع A و بتا گالاکتوزیداز در نوع B.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- ادرار: افزایش دفع کراتان سولفات.

درمان: شامل اتصال جراحی ستون فقرات گردنی جهت پیشگیری از فشار بر نخاع، استئوتومی در ژنواالگوم و انجام جراحی جهت برداشتن فشار از نخاع است.

عوارض: فشار بر نخاع در اثر نیمه دررفتگی یا دررفتگی مفصل اطلس- آسه از عوارض خطرناک بوده و ممکن است باعث مرگ شود (دستکاری سر در زمان لوله گذاری نای بایستی با احتیاط انجام شود).

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

۶-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع شش، بیماری ماروتولامی:

Mucopolysaccharidosis Type VI, Maroteaux-Lamy Disease:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی. ممکن است بزرگی سر، برجستگی استخوان جناغ سینه، فتق مغبنی یا نافی در زمان تولد و تنفس پر سر و صدا از اوایل شیرخوارگی در بیمار وجود داشته باشد.

^۱ *Legg-Perthes disease*

دوره کودکی: تغییر شکل اسکلتی و یافته‌های صورت خشن خفیف تر از بیماری هورلر است. عقب ماندگی رشد از ۲-۳ سالگی در بیمار شروع می‌شود. بزرگی سر، سفتی پوست، پرمویی، بزرگی و بیرون بودن زبان از دهان، تنه کوچک، شکم برجسته و گودی زیاد کمر، جناغ برجسته، تغییرات پیشرونده مفاصل و محدودیت افزایشنده حرکات، ژنواالگوم، خم بودن نسبی زانوها، دست چنگالی، قوز ناحیه کمری، بزرگی کبد، بزرگی طحال در نیمی از بیماران، اسهال مکرر در برخی از مبتلایان، کدورت قرنیه، گلوکوم، کری و هوش طبیعی شایع می‌باشد. یافته قلبی جزء مهمی از این بیماری است و نارسایی دریچه‌های میترا و آئورت، تنگی دریچه آئورت و آسیب حاد عضله قلبی معمولاً در شیرخوارگی روی می‌دهد. قد نهایی کوتاه (۱۳۸-۱۰۷ سانتیمتر) است و عفونت‌های تنفسی ممکن است منجر به مرگ بیمار شود.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم ان استیل گالاکتوزآمین ۴ سولفاتاز (آریل سولفاتاز B).
توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- ادرار: افزایش دفع درماتان سولفات.

درمان: پیوند مغز استخوان بر روی کدورت قرنیه و تغییرات دیسوستوزیس مالتی پلکس بی اثر است. درمان علامتی جهت آسیب نخاعی، مشکلات دریچه ای و سندرم کانال میچ دست لازم است.

عوارض: شامل فشار بر نخاع و فلج اندامهای تحتانی، هیدروسفالی، پاپیلادم و از دست دادن پیشرونده بینایی و عدم توسعه ویژگیهای ثانویه جنسی است. نارسایی قلبی ممکن است باعث مرگ بیمار قبل از ۳۰ سالگی شود.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

۷-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع هفت، بیماری اسلای: Mucopolysaccharidosis Type VII, Sly Disease:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: معمولا طبیعی. در نوع شدید بیماری، صورت خشن، تورم گوده گذار نوزادی، آسیت، بزرگی کبد و طحال و هیدروپس جنینی، پاچنبری و دررفتگی مفاصل ران و آسیب پیشرونده عضله قلبی در زمان تولد دیده می شود و احتمالا مرگ در ۶ ماهه اول زندگی بیمار رخ می دهد.

دوره شیرخوارگی یا کودکی: یافته های صورت خشن، شکم برجسته، بزرگی کبد و طحال، کوتاهی قد، اختلالات نسبتا شدید اسکلتی، فتق نافی، پوست پف کرده پشت دستها و پاها، قوز در نواحی پشتی و کمری، بزرگی سر، قفسه سینه کبوتری، عقب ماندگی تکامل و پس از ۲ سالگی عقب ماندگی تکلم، راه رفتن دردناک، عقب ماندگی ذهنی خفیف، کدورت قرنیه، عفونتهای مکرر تنفسی فوقانی، هیپرپلازی لثه، هیدروسفالی و در برخی از بیماران دررفتگی مفاصل ران از علائم شایع می باشد. سابقه سقط خودبخودی در مادر مثبت است. برخی از انواع خفیف پس از ۴ سالگی یا حتی دیرتر با علائم اسکلتی بارز در بیمار تظاهر می کنند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم بتا گلوکورونیداز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در ۳۰۰ هزار تولد زنده در ایالت بریتیش کلمبیای کانادا.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- ادرار: افزایش دفع درماتان سولفات و هپاران سولفات.

درمان: درمان ها حمایتی است. درمان جایگزینی با آنزیم در مدل حیوانی در دست بررسی می باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمینوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

۸-۱- موکوپلی ساکاریدوز نوع نه، بیماری ناتویکز: Mucopolysaccharidosis Type IX, Natowicz Disease:

علائم بالینی:

فقط در یک دختر ۱۴ ساله گزارش شده است. بیمار دچار کوتاهی قد، یافته‌های خفیف تغییر شکل ظاهری با پل بینی مسطح، شکاف کام نرم، توده‌های متعدد بافت نرم همراه با تورم و درد در اطراف مفاصل قوزک پا، انگشتان دست و کشکک و شکاف در ولوو بوده است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم هیالورونیداز.

توارث ژنتیکی: نامعلوم.

میزان بروز: ناشناخته.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبول‌های سفید و فیبروبلاست‌ها.
- ادرار: افزایش دفع کندرویتین سولفات.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ناشناخته.

بخش ۲- الیگوساکاریدوزها: Oligosaccharidosis:

از نظر بالینی شبیه موکوپلی ساکاریدوزها هستند، اما شیوع آنها کمتر است. در بیماران میزان تغییر شکل اسکلتی و صورتهای خشن از شدید تا خفیف متغیر است. معمولاً عقب ماندگی روانی حرکتی، تشنج و علائم عصبی پیشرونده وجود دارد، اما بزرگی کبد، کری و کدورت قرنیه ممکن است دیده نشوند. در برخی از نقائص بخصوص سیالیدوز لکه قرمز آلبالویی در ماکولا مشاهده می گردد. تظاهر زودرس علائم نسبت به موکوپلی ساکاریدوزها شایعتر می باشد. برخی از بیماریهای این گروه در زمان تولد یا در سال اول زندگی تظاهر می کنند (برای مثال با هیدروپس جنینی یا بزرگی قلب) و اغلب در عرض چند سال (و یا زودتر) کشنده هستند. شدت بیماری در ارتباط با جهش رخ داده در فرد بسیار متغیر است. نقص متابولیسم الیگوساکاریدی در گانگلیوزیدهای GM₁ و GM₂ و گالاکتوسالیدوز نیز مشاهده می شود.

Fucosidosis:

۱-۲- فوکوسیدوز:

فوکوز قندی شش کربنه است که در آن هیدروکسی متیل انتهایی توسط یک گروه متیل جایگزین شده و در گلیکو پروتئینها و گلیکولیپیدها به عنوان الیگوساکارید انتهایی می باشد که به گالاکتوز یا ان استیل گلوکز آمین متصل شده است.

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: با یافته های صورت خشن، عقب ماندگی رشد قدی و تکامل شناختی، دژنره شدن مغز که به سمت بروز اسپاستیسیتی و دمانس می رود، از دست دادن تدریجی قدرت عضله و ترمور، برجستگی شکم در اثر بزرگی کبد و طحال، تار بودن قرنیه، افزایش غلظت کلراید عرق و کوچک شدن مغز تظاهر می کند و رژیدیتی دسربره و مرگ در دهه اول زندگی روی می دهد. در رادیوگرافی یافته دیسوستوزیس مالتی پلکس وجود دارد. در نوع تدریجی تر بیماری، علائم اولیه

توسعه آنژیوکراتوما هست که از ۶ ماهگی تا ۴ سالگی شروع شده و در باسنها و نواحی تناسلی شدیدتر می باشد (نظیر ضایعات بیماری فابری). سایر علائم شامل دژنره شدن رنگدانه ای شبکیه، پوست کلفت، خطوط قرمز بر روی لثه بصورت عمود بر ریشه دندان، عروق پیچاپیچ در ملتحمه، یافته های صورت خشن و پف آلودگی پلکها، کاهش احتمالی تعریق، عدم بزرگی کبد و طحال، دژنره شدن تدریجی تر مغز و یافته های عصبی نظیر راه رفتن مشکل و با پاهاى باز، اسپاستیسیته، افزایش رفلکسهای تاندونی و بابنسکی مثبت، تشنج، کری، دیستونی پیشرونده، کوتاهی قد و دور سر طبیعی، قوز و اسکولیوز و والگوس رانها می باشد. نوع دیگر بالینی بیماری، دیسپلازی اپی فیزها و متافیزهای ستون فقرات است که در آن قد بیمار نسبتا کوتاه بوده، اما تکامل مغزی طبیعی است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم آلفا فوکوسیداز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلوبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: با رنگ آمیزی ارسینول یا رنگ آمیزی نین هیدرین و سپس حرارت دادن تا ۱۲۰ درجه، نقطه آبی رنگ ایجاد می کند.
- آزمون عرق: کلراید کاملا بالا.
- در مغز استخوان: لنفوسیتهای واکوئل دار و سلولهای کف آلود.

درمان: در بیمار انجام پیوند مغز استخوان منجر به درجات خفیف تر تاخیر تکاملی می شود. سایر درمانها حمایتی است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتهای کشت شده.

α Mannosidosis:

۲-۲- آلفا مانوزیدوز:

علائم بالینی:

الف - نوع شدید شیرخوارگی:

زمان تولد و دوره نوزادی: احتمالاً طبیعی.

دوره شیرخوارگی: علائم آن مشابه موکوپلی ساکاریدوز شدید است. فتق ممکن است زودرس ترین علامت آن باشد. در بیمار یافته های صورت خشن، پوست کلفت، بزرگی کبد و طحال، تنفس پر سر و صدا، ترشح از بینی یا عفونتهای مکرر تنفسی، بزرگی دور سر با برجستگی پیشانی، عقب ماندگی شدید ذهنی، اختلال شنوایی، تاخیر در تکامل تکلم، راه رفتن با پاهای باز، قوز، کدورت قرنیه و آب مروارید پشت عدسی مشاهده می شوند. وخامت سریع بیماری و مرگ بیمار بعلت ذات الریه بین ۱۰-۳ سالگی رخ میدهد.

ب - نوع تدریجی کودکی:

دوره کودکی: در کمتر از ۱۰ سالگی با عقب ماندگی ذهنی و کری، قوز و اسکولیوز، التهاب تخریبی سینوویوم زانوها، هیدروسفالی و فلج اسپاستیک اندامهای تحتانی، پرخوری، اشکالات قلبی عروقی نظیر انقباضات زودرس بطنی و کوتاه شدن فاصله PR در نوار قلب، عدم گرفتاری چشمها و بزرگی کبد و طحال تظاهر می کند. ادامه زندگی بیمار تا بزرگسالی شایع است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم آلفا مانوزیداز لیزوزومی.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.
- در مغز استخوان: وجود لنفوسیتها و نوتروفیلهای واکوئل دار.

درمان: احتمالاً پیوند مغز استخوان یا پیوند سلولهای بنیادی خونی است که درمان

آخری آسیبهای مغزی را هم بهتر می کند.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتهای کشت شده یا نمونه

پرزهای کوریونی.

۲-۲-β بتا مانوزیدوز: Mannosidosis:

علائم بالینی:

الف- نوع شدید شیرخوارگی:

زمان تولد و دوره نوزادی: احتمالا طبیعی.

دوره شیرخوارگی: در بیمار در ۱-۲ سالگی یافته‌های صورت خشن، کوتاهی قد، عقب ماندگی ذهنی، تشنج، اسپاستیسیته بارز می‌شود و مرگ بیمار در بزرگسالی رخ می‌دهد.

ب- نوع تدریجی اواخر کودکی:

در بین ۱۰-۲۰ سالگی با عقب ماندگی ذهنی، کری، آنژیوکراتوما و احتمالا آسیب اعصاب محیطی تظاهر می‌کند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم بتا مانوزیداز لیزوزومی.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمینوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

۴-۲- آسپارتیل گلوکز آمینوری: Aspartyl Glucosaminuria:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: در ۵-۱ سالگی یافته های صورت خشن، دور سر کوچک، کوتاهی قد، کدورت عدسی و اسپاستیسیته، عقب ماندگی ذهنی، تاخیر در تکلم، دوره عصبی پیشرونده، دیسوستوزیس مالتی پلکس احتمالی، تغییرات مهره ها، فتق، بزرگی خفیف کبد و طحال و اختلالات رفتاری شایع است. مبتلایان تا بزرگسالی زندگی می کنند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم آسپارتیل گلوکز آمیناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۱۷ هزار تولد زنده در فنلاند.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمینوسیتها کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

۵-۲- بیماری شیندلر: Schindler Disease:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: نوع یک یا شیرخوارگی زودرس در کمتر از یک سالگی با کری، آتروفی عصب بینایی، اسپاستیسیتی، عقب ماندگی ذهنی شدید، علائم عصبی پیشرونده، تشنج، واکنش شدید به صدا، میوکلونوس، عدم تعادل، کاهش تونوس عضلانی، استرایسیم و فلج عضلات چشمی تظاهر می‌کند.

دوره نوجوانی یا بزرگسالی: نوع دو یا نوع نوجوانی یا بزرگسالی (بیماری کانزاک^۱) (پس از ۲۰ سالگی با یافته‌های صورت خشن و آنژیوکراتوما تظاهر می‌کند. **نقص آنزیم:** آلفا ان استیل گالاکتوز آمینیداز (آلفا گالاکتوزیداز B). **توارث ژنتیکی:** اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: بسیار نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در گلبولهای سفید و فیبروبلاستها.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمینوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

۶-۲- سیالیدوز / موکولپیدوز نوع یک: Sialidosis / Mucopolidosis type I

نام دیگر این بیماری موکولپیدوز نوع یک است.

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

¹ *Kanzaki disease*

دوره شیرخوارگی: نوع شدید شیرخوارگی در کمتر از ۶ ماهگی با یافته های صورت خشن، کری، بزرگی سر، کوتاهی قد، کدورت قرنیه و عدسی، لکه قرمز آلبالویی در ماکولا، فتق، عقب ماندگی ذهنی، علائم عصبی پیشرونده، تشنج، کاهش تونوس عضلانی، گرفتاری کلیه، ورم و بزرگی کبد و طحال تظاهر می کند. در این نوع، مرگ در ۷-۱ سالگی رخ می دهد. نوع شیرخوارگی خفیف یا ماکولوپیدوز نوع یک، در ۳-۱ سالگی با علائم نوع شدید بعلاوه میوکلونوس، عدم تعادل و اسپاستیسیته، بدون گرفتاری کلیه و با کاهش سرعت هدایت عصبی مشخص می شود. در این نوع مرگ در ۲۰-۱۰ سالگی رخ می دهد. در هر دو نوع شیرخوارگی دیسوستوزیس مالتی پلکس دیده می شود.

دوره نوجوانی یا بزرگسالی: نوع بزرگسالی در سنین ۲۰-۱۰ سالگی با کدورت عدسی، لکه قرمز آلبالویی در ماکولا، عقب ماندگی ذهنی، علائم عصبی پیشرونده، میوکلونوس، عدم تعادل، اسپاستیسیته، تشنج و کاهش تونوس عضلانی تظاهر می کند. **نقص آنزیم:** نقص در آنزیم سیالیداز (آلفا نورامینیداز).

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیت های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

بخش ۳- اسفنگولیپیدوزها: Sphingolipidoses:

اسفنگولیپیدها در تمامی بدن وجود دارند، اما در سیستم عصبی از اهمیت خاصی برخوردار هستند. از ایندسته ترکیبات، گالاکتوسربروزید، سولفاتیدها و اسفنگومیلین اجزاء اصلی غلافهای میلین هستند و گانگلیوزیدها بویژه در ماده خاکستری مغز یافت می‌شوند. بنابر این اسفنگولیپیدوزها معمولاً با مشکلات اولیه در سیستم عصبی مرکزی یا محیطی تظاهر می‌کنند. علاوه بر این اسفنگولیپیدها اغلب در سیستم رتیلولاندوتلیال یا سایر سلولها تجمع می‌یابند. یافته‌های بالینی مشخص این بیماریها شامل عقب ماندگی روانی حرکتی پیشرونده، مشکلات عصبی بویژه اپی لپسی، عدم تعادل و یا اسپاستیسیتی است. بزرگی کبد و طحال ناشایع نیست، اما تغییر شکل ظاهری یا اسکلتی نادر است (بجز در گانگلیوزیدوز GM1). در برخی از نقائص لکه قرمز آلبالویی در ماکولا و سلولهای کف آلود در مغز استخوان یا لنفوسیت‌های واکوئل دار مشاهده می‌گردد. یافته‌های بالینی رفتاری سیستم عصبی و رادیوگرافیهای این سیستم همیشه اختصاصی نیست. برخی از اسفنگولیپیدوزها ممکن است در بررسی الیگوساکاریدهای ادرار کشف شوند. لکودیستروپی متاکروماتیک و بیماری کرابه از دسته لکودیستروپی‌های لیزوزومی هستند که بطور بالینی از سایر اسفنگولیپیدوزها قابل افتراق می‌باشند.

۳-۱- گانگلیوزیدوز GM1: GM1 Gangliosidosis:

اختلافش با سایر بیماریهای ذخیره ای وجود علائم بالینی از زمان تولد می‌باشد.

علائم بالینی:

سه نوع بالینی دارد: شیرخوارگی، بزرگسالی مزمن و مورکیوB.

الف- نوع شیرخوارگی زودرس:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: در زمان تولد، تورم صورت، تورم گوده‌گذار اندامها یا آسیت، رفلکس مکیدن ضعیف، کمی اشتها و اختلال رشد

جسمانی داخل رحمی در مبتلایان دیده می شود. در دوره نوزادی در برخی از نوزادان هیدروپس جنینی، کمی فعالیت، کاهش تونوس عضلانی، یافته های صورت خشن، برجستگی پیشانی و پرمویی بر روی آن، پل بینی فرورفته، گوشه های بزرگ و پائین قرار گرفته، فیلتروم بلند، هیپرتروفی لثه و زبان بزرگ، لکه قرمز آلبالویی در ماکولا در نیمی از بیماران، نیستاگموس احتمالی، بزرگی کبد و احتمالاً طحال، عقب ماندگی روانی حرکتی، عدم هماهنگی حرکات، گریه ضعیف، خواب زیاد و بی حرکتی در اغلب طول روز، لبخند زدن بندرت و بی علاقه ای به اطراف مشاهده می شود. پس از ۶ ماهگی، افزایش رفلکسها، بزرگی احتمالی سر، افزایش حساسیت به صدا، ضعف عضلانی، اسپاستیسیته، علائم پیرامیدال، تشنج، بلع ضعیف، آتروفی عصب بینایی، کری، رژیدیتی دسربره، عدم پاسخ به تحریکات و آسیب عضله قلبی تظاهر می کنند. آنژیوکراتوما در ۱۰ ماهگی و بروز ذات الریه مکرر تا ۱۶ ماهگی روی می دهد. در اواخر دوره شیرخوارگی، تظاهرات اسکلتی نظیر سفتی و محدودیت حرکت مفاصل، انگشتان کوتاه و کلفت، برجستگی فک بالا، بزرگی مچ دست و مچ پا، کنتراکتور زانو، آرنج و انگشتان در وضعیت خم شده، قوز در فقرات پشتی و کمری و دیسوستوزیس مالتی پلکس شدید در رادیوگرافی دیده می شوند.

نوع شیرخوارگی دیررس یا نوجوانی: اغلب در حدود ۱ سالگی با دژنره شدن پیشرونده مغزی شروع می شود. تظاهر اولیه آن ممکن است با عدم تعادل باشد. سایر علائم شامل وجود ناهماهنگی در حرکات یا افتادن مکرر و ضعف عضلانی کلی، از دست دادن قدرت تکلم و سپس بروز اسپاستیسیته و رژیدیتی، تشنج، میوکلونوس و بروز میوکلونوس ناشی از صدا هستند. در بیمار ظاهر خشن صورت در اواخر شیرخوارگی احتمال دارد دیده شود، اما معمولاً بزرگی کبد و طحال وجود ندارد. استرابیسم یا نیستاگموس ممکن است روی دهد، اما با وجودیکه لکه قرمز آلبالویی در ماکولا دیده نمی شود، بیمار ممکن است بعداً دچار کوری شود. لکه مونگولین^۱ وسیع نیز ممکن است بر روی پوست بیمار مشاهده شود. معمولاً مرگ بیمار در ۷-۳ سالگی در وضعیت رژیدیتی دسربره روی می دهد.

^۱ Mongolian spot

نوع مزمن یا بزرگسالی: با دیزآرتری پیشرونده مخچه ای، عدم تعادل پیشرونده، میوکلونوس، اسپاستیسیتی، قوز، دیستونی، صدمه خفیف هوشی، اشکال در تکلم یا راه رفتن، بندرت لکه قرمز آلبالویی در ماکولا و بیماری پیشرونده تظاهر می کند. در بیمار یافته های تغییر شکل ظاهری وجود نداشته، تشنج ناشایع است و بینایی حفظ می شود.

نوع مورکیو B: با دیسپلازی شدید اسکلتی بدون گرفتاری عصبی، وجود یافته های بالینی و رادیوگرافیک مشخصه بیماری مورکیو و دژنره شدن مغزی غیر معمول تظاهر می کند. در این بیماران نقص شدید بتا گالاکتوزیداز در فیبروبلاستهای کشت شده و گلبولهای سفید وجود دارد.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم بتا گالاکتوزیداز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.

درمان: درمان با میگلوستات^۱ ممکن است بعنوان مهارکننده تولید سوبسترا عمل کند. روش دیگر درمان با چاپرون^۲ است که در غلظت کم، فعالیت آنزیم در فیبروبلاستهای کشت شده انسان را به حالت اول بر می گرداند و تجویز خوراکی آن بمدت یک هفته، فعالیت آنزیم را در مغز مدل حیوانی مبتلا به نوع نوجوانی افزایش داده و مقدار GM1 کشف شده بطور بافتی شیمیایی در مغز را کاهش می دهد. بهر حال درمان موثری وجود ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی الیگوساکارید گالاکتوزیل در مایع آمنیوتیک و بررسی آنزیم در آمنیوسیتهای کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

^۱ Miglustat

^۲ Chaperone

نکته: در شیرخواران دچار آسیب عضلات قلبی و نارسایی احتقانی قلب این بیماری بایستی مد نظر باشد.

۲-۳- گانگلیوزیدوز GM۲، بیماری تی-ساکس:

GM۲ Gangliosidosis, Tay-Sachs Disease:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: تظاهر بیماری بالینی می تواند بین زمان تولد و ۱۰ ماهگی باشد، اما معمولا شیرخواران تا حدود ۶ ماهگی سالم و هشیار بنظر می رسند. زودرس ترین تظاهر بیماری تشدید پاسخ بیمار نسبت به صدا^۱ می باشد که در آن بدنبال شنیدن صدا، دستها و پاهای بیمار از هم باز می شوند. این علامت تا یک ماهگی آشکار می شود، اما معمولا مورد توجه قرار نمی گیرد. این علامت در برخی از شیرخواران طبیعی نیز دیده میشود و تا ۴ ماهگی ناپدید می گردد، اما در کودک مبتلا با گذشت زمان تشدید شده و حتی با محرک صوتی بسیار آرام هم تولید می شود و ممکن است با کلونوس همراه شود. ضعف حرکتی، خواب آلودگی یا هشیاری کم تا ۸ ماهگی در بیمار بروز می کنند و سپس از دست دادن توانایی نشستن یا کنترل سر، کاهش پیشرونده تونوس عضلانی، نیستاگموس یا نگاه خیره و ثابت و لکه قرمز آلبالویی در ماکولا رخ می دهند. بعلت دژنره شدن پیشرونده مغز و ماکولا، شیرخوار تا ۱۸-۱۲ ماهگی کور، سفت و دسربره شده و در اثر اشکال در بلع بایستی با لوله بینی-معدی تغذیه شود. اندامها ممکن است شل و در وضعیت پای قورباقه ای قرار گیرند، اما معمولا افزایش تونوس عضله و رفلکسهای تاندونی، بابنسکی مثبت و اپی ستوتونوس دیده می شود. بعد از یکسالگی تشنج در بیمار شایع است. علاوه بر این، ظاهر عروسکی صورت با پوست شفاف، مژه های بلند، موی بور و رنگ صورتی

^۱ Startle

مشخص پوست، عدم بزرگی کبد و طحال و پس از ۱۵ ماهگی بزرگی سر مشاهده می‌شود. مرگ بیمار بین ۲-۴ سالگی و معمولا بعلت ذات الریه و آسپیراسیون رخ می‌دهد.

نوع تدریجی تر نوجوانی: معمولا در حدود ۲ سالگی با عدم تعادل و هماهنگی، از دست دادن قدرت تکلم و دژنره شدن پیشرونده مغزی تظاهر می‌کند که به سمت بروز اسپاستیسیتی و رژیدیتی دسربره می‌رود.

نوع مزمن یا بزرگسالی: با پیشرفت بسیار آهسته علائم بیماری که تقریبا اثری بر روی هوش ندارد، بیماری روانی و در برخی موارد مشکلات حرکت چشم تظاهر می‌کند و در تشخیص افتراقی بیماری نیمین پیک نوع C قرار می‌گیرد.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم هگزوزآمینیداز A.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر چهار هزار تولد زنده در یهودیان اشکنازی، در غیر یهودیان یک مورد در هر ۴۰ هزار تولد زنده.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.

درمان: درمان خاصی وجود ندارد. درمان با میگلوستات ممکن است بعنوان مهارکننده تولید سوپسترا مفید باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

۳-۳- بیماری گانگلیوزیدوز GM۲، بیماری سندھوف:

GM۲ Gangliosidosis, Sandhoff Disease:

این بیماری از نظر علائم بالینی از بیماری تی-ساکس غیر قابل افتراق می‌باشد.

علائم بالینی:**زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.**

دوره شیرخوارگی: تظاهر بیماری بین ۹-۴ ماهگی با بروز علائم ضعف حرکتی و کاهش تونوس عضلانی، ظاهر عروسی صورت مانند بیماری تی-ساکس، از دست دادن مهارت‌های یادگیری شده، لکه قرمز آلبالویی در ماکولا، کوری پیشرونده و آتروفی عصب بینایی، افزایش حساسیت شنوایی، بزرگی سر، تشنج، اسپاستیسیتی، بدتر شدن وضعیت مغزی و رژیدیتی دسربره، کوری کامل، تغذیه به کمک لوله بینی-معدی و بزرگی کبد و طحال در برخی از بیماران است و مرگ بین سنین ۴-۱ سالگی از برونکوپنومونی یا آسپیراسیون رخ می دهد.

نوع نوجوانی تحت حاد یا نوع مزمن یا بزرگسالی: معمولا بین ۱۰-۲ سالگی با عدم تعادل و هماهنگی، کره، آتنوز یا دیستونی، دژنره شدن پیشرونده عصبی، تشنج، اسپاستیسیتی، لکه قرمز آلبالویی احتمالی در ماکولا یا رتینیت پیگمنتوزا و آتروفی عصب بینایی تظاهر می کند. بیمار تا ۱۵ سالگی کور و دسربره شده و کمی بعد از آن مرگ رخ می دهد. در نوع بزرگسالی علائم روانی، عدم تعادل و دیزارتری با پیشرفت بسیار آهسته بیماری دیده می شود.

نقص آنزیم: نقص در آنزیمهای هگزوزآمینیداز A و B.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۳۰۰ هزار تولد زنده.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.
- در سی تی اسکن مغز: علامت سبیل ترکی^۱ دیده می شود.

¹ Turkish moustache sign

درمان: درمان حمایتی است. درمان با میگلوستات ممکن است بعنوان مهارکننده تولید سوپسترا مفید باشد.
آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده.

۴-۳- بیماری گالاکتوسالییدوز: Galactosialidosis:

ترکیبی از یافته‌های لیپیدوز مغزی و موکوپلی ساکاریدوز بدون وجود موکوپلی ساکاریدوزی پیشنهاد تشخیص موکولپیدوز را می‌کند.

علائم بالینی:

نوع شیرخوارگی زودرس: شدیدترین نوع بیماری است. هیدروپس جنینی ناشی از آن منجر به مرده زایی یا مرگ در اوایل نوزادی می‌شود. در دوره نوزادی ورم وسیع، بزرگی کبد و طحال، فتق مغبنی، ورم شدید ولوو یا کیسه بیضه و یافته‌های صورت خشن مشاهده می‌شود. تاخیر کلی روانی حرکتی، تلانژکتازی، دیسوستوزیس مالتی پلکس، کدورت قرنیه و لکه قرمز آلبالویی در ماکولا، پروتئینوری، نارسایی کلیه و بزرگی قلب و نارسایی احتقانی آن حتی در هفته اول زندگی ممکن است دیده شوند. معمولاً سابقه هیدروپس جنینی مکرر در خانواده مثبت می‌باشد.

نوع شیرخوارگی دیررس: در ماه اول زندگی با یافته‌های صورت خشن، بزرگی کبد و طحال، دیسوستوزیس مالتی پلکس، کدورت قرنیه و لکه قرمز آلبالویی در ماکولا، تشنج، عقب ماندگی خفیف ذهنی، گرفتاری دریچه‌های قلبی، کری هدایتی یا هدایتی عصبی، کوتاهی قد، لاغری عضلات و نبودن چربی زیر جلدی تظاهر می‌کند.

نوع نوجوانی یا بزرگسالی: بین سنین یک تا ۴۰ سالگی با یافته‌های خفیف صورت خشن، تشنج، عقب ماندگی ذهنی، عدم تعادل، کاهش رفلکسهای تاندونی،

کدورت قرنیه و لکه قرمز آلبالویی در هر دو ماکولا، از دست دادن قدرت بینایی و آنژیوکرآتوم بروز می کند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیمهای بتا گالاکتوزیداز و سیالیداز بعلت نقص پروتئین تثبیت کننده لیزوزومی^۱

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگوساکاریدها مثبت است.

درمان: درمان موثری وجود ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتهای کشت شده.

۵-۳- لکودیستروپی متاکروماتیک:

Metachromatic Leucodystrophy(MLD):

علائم بالینی:

نوع شیرخوارگی دیررس: قبل از ۳۰ ماهگی شروع شده و در عرض ۷-۱ سال منجر به مرگ می شود. اولین تظاهر آن از دست دادن مهارتهای حرکتی اکتسابی بخصوص راه رفتن است. کاهش تونوس عضلانی، ژنو رکروآتوم شدید، کاهش یا غیاب رفلکسهای تاندونی، تاخیر در راه رفتن در برخی از بیماران، بروز عدم تعادل و ضعف بدنبال عفونت که ممکن است ناپدید شده و دوباره بعدا ظاهر شود و درد شدید پاها در بیمار رخ می دهد. در مرحله بعدی، عدم تعادل، دیزآرتری یا عدم تکلم، پسرفت عملکردهای مغزی، افزایش تونوس عضلانی و رفلکسهای تاندونی، نیستاگموس و آتروفی عصب بینایی و گاهی لکه قرمز آلبالویی در ماکولا ظاهر می شوند. سپس

^۱ PPCA (protective protein-cathepsin A)

بیمار دچار فلج اسپاستیک همه اندامها، رژیدیتی دسربره یا دکورتیکه، حرکات دیستونیک، تشنج در ۱/۳ موارد، اشکال در تغذیه و از دست دادن قدرت تکلم می شود. در مرحله آخر عدم پاسخ به والدین و لبخند زدن، از دست دادن ارتباط با محیط اطراف، کوری، عدم توانایی بلع و نیاز به تغذیه با لوله بینی-معدی بروز می کند و مرگ بیمار بدنبال ابتلا به ذات الریه رخ می دهد.

نوع نوجوانی: بین ۱۶-۴ سالگی با کاهش عملکرد در مدرسه، گاهی رفتار غیر معمول، حالت گیجی، دمانس، سایکوز و یا بیماری عاطفی، اختلال در راه رفتن، عدم تعادل، رژیدیتی عضلانی و اشکال در وضعیت بدن، عدم راه رفتن، بی اختیاری ادرار، تظاهرات احشایی غیر معمول نظیر کوله سیستیت حاد، پانکراتیت خونریزی دهنده مزمن، توده شکمی یا خونریزی گوارشی بروز می کند.

نوع بزرگسالی: پس از بلوغ حدود ۱۵ سالگی و گاهی در ۶۲ سالگی تظاهر می کند. در این نوع علائم روانی، دمانس بصورت از دست دادن حافظه یا کاهش توانایی ذهنی، اسکیزوفرنی، بی ثباتی هیجانی، اضطراب یا بی تفاوتی، توهمات شنوایی، هذیان، سایکوز، افسردگی و الکلیسم مزمن مشاهده شده است. اشکالات حرکتی بصورت اختلال در راه رفتن و دیزآرتری، کاهش تونوس عضلانی و افزایش رفلکسهای تاندونی، عدم تعادل و یافته های مشابه پارکینسون، آسیب اعصاب محیطی در برخی از بیماران، دیستونی، ضعف اسپاستیک همه اندامها، آتروفی عصب بینایی و نیستاگموس، تشنج و وضعیت دکورتیکه در بیمار روی می دهند و سرانجام کوری، عدم تکلم و عدم پاسخ بروز می کند.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم آریل سولفاتاز A (سولفاتیداز).

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- مایع مغزی نخاعی: افزایش پروتئین.
- ادرار: افزایش سولفاتیدها.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.

درمان: درمان حمایتی است. پیوند مغز استخوان در دوره قبل از بروز علائم یا اوایل آن ممکن است مفید باشد. پیوند در انواع نوجوانی و بزرگسالی بترتیب نتایج خوب و تاحدی مفید داشته است، اما برای نوع شیرخوارگی دیررس توصیه نمی شود.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمینوسیت‌های کشت شده و نمونه پرزهای کوریونی.

نکته: در نوع کاذب نقص آنزیم، میزان آنزیم طبیعی است، اما فعال کننده ساپوسین B^۱ که کوفاکتوری است که فعالیت آنزیم را چند برابر افزایش می دهد، فعالیت کمی دارد.

۶-۳- بیماری گوشه: Gaucher Disease:

شایعترین بیماری ذخیره لیزوزومی است و از نظر بالینی سه نوع آن شناخته شده است.

علائم بالینی:

نوع یک: در ۲۵٪ موارد بدون علامت بوده یا با بزرگیطحال که بطور اتفاقی یافت می شود، بروز میکند. در بیماران شدیداً مبتلا ممکن است اولین علامت آن بزرگی بدون دردطحال باشد که مانع غذاخوردن یا باعث نزدیکی دردناک می شود. بروز سکنه درطحال تصویر شکم حاد ایجاد می کند. بزرگی کبد معمولاً بدون علائم بیماری آن و سکنه کبد که منجر به بروز شکم حاد یا سندرم باد-کیاری می شود، کمتر از بزرگیطحال شایع هستند. کاهش پلاکتها، احتمالاً همراه با کاهش گلبولهای سفید و کم خونی ناشی از پرکاریطحال، خونریزی، په ته شی و کبود شدن آسان پوست، تظاهرات اسکلتی همراه با حملات حاد درد، حساسیت، قرمزی و تورم مشابه استئومیلیت حاد، درد مفصل ران، شکستگی پاتولوژیک استخوانها،

^۱ Saposin B activator

درجاتی از پوکی استخوان، شکستگی فشاری اجسام مهره ای، فشار بر نخاع و بر ریشه اعصاب، خونریزی در داخل نخاع، قوز و اسکولیوز، تاخیر در بلوغ، ارتشاح ریه با نارسایی احتمالی آن، انگشتان چماقی و شنت راست به چپ در داخل ریه، زرد یا قهوه ای شدن رنگ پوست، عدم گرفتاری سیستم عصبی، آمبولی چربی مغز در اثر بیماری اسکلتی، آسیب اعصاب محیطی و حساسیت به سرطان بویژه انواع لنفوپرولیفراتیو سایر تظاهرات این نوع می باشند. در تعداد کمی از بیماران در دهه چهارم زندگی پارکینسون توسعه می یابد.

نوع دو: بیماران در این نوع، در زمان تولد و دوره نوزادی طبیعی هستند. بیماران در سه ماه اول زندگی با بزرگی طحال، تحریک پذیری، فقدان هشیاری، ضعف در نگهداشتن سر، آپراکسی حرکات چشمی یا استرابیسم ثابت تظاهر می کنند. در عرض ۶ ماه، بیماری دژنراتیو عصبی ظاهر شده و بسرعت به سمت تصویر کلاسیک اسپاستیسیستی و اپی ستوتونوس همراه با تریسموس، استرابیسم و اکستانسیون شدید گردن پیش می رود. سایر علائم شامل تشنج، حرکات کره آتتوئید و عدم توانایی ثابت نگه داشتن چشمها است. سرانجام مرگ بیمار از آپنه، پنومونی آسپیراسیون یا نارسایی تنفسی رخ می دهد. زیر گروهی از این نوع دوره سریرا پیشرونده همراه با تظاهر در دوره نوزادی داشته اند که مرگ آنها در ۲ ماهگی رخ داده است. ایکتیوز لامبر، نوزاد کلودیونی و هیدروپس جنینی با بی حرکتی جنین هم ممکن است دیده شود.

نوع سه: تظاهرات آن شامل میوکلونوس، تشنج، عدم تعادل، اسپاستیسیستی، دمانس احتمالی، فلج حرکات خارجی چشم و صدمه خفیف شناختی می باشد. مرگ در کودکی یا نوجوانی در اثر بیماری ریوی یا کبدی رخ می دهد. در کسانی که دژنراسانس عصبی ویا اپی لپسی میوکلونیک پیشرونده دارند، مرگ در بزرگسالی بعلت این شرایط عارض می شود.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم بتا گلوکوزیداز اسیدی (گلوکوسربروزیداز).

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: در یهودیان اشکنازی یک مورد در هر ۸۵۵-۶۴۰ تولد زنده.

روش تشخیص:

- در مغز استخوان: وجود سلولهای گوشه که ماکروفاژهای پر از چربی با سیتوپلاسم کف آلود هستند.
- پلاسما: افزایش اسید فسفاتاز، فریتین و آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- رادیوگرافی استخوان ران: ظاهر فلاسک ارلن مایر.

درمان: درمان جایگزینی با آنزیم سرزیم^۱ می باشد، زیرا ماکروفاژهای پر از چربی دارای گیرنده مانوز هستند که گلوکوسربروزید متصل به مانوز را فرو می برد. میزان سرزیم انسانی مورد نیاز که در سلولهای تخمدان خوکچه هندی کشت شده تولید می شود، ۳۰-۶۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار هر دو هفته یکبار یا ۲.۳ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار سه بار در هفته می باشد. در بیماران بزرگسال که درمان جایگزینی با آنزیم عملی نیست، راه دیگر درمان جهت کاهش سوبسترا مصرف میگلوستات است. پیوند مغز استخوان و یا درمان با آنزیم در نوع یک بیماری موثر می باشد. ممکن است ژن درمانی گزینه دیگر درمانی باشد که در آن ژن طبیعی به سلولهای خونساز بیمار معرفی می شود. جهت پایش درمان از چیتوتریوسیداز^۲ که در ماکروفاژهای فعال شده تولید می شود استفاده می گردد که در اکثر موارد در بیماری گوشه میزان آن بسیار بالاست.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده و نمونه پرزهای کوریونی.

^۱ Cerezyme

^۲ Chitotriosidase

۳-۷- بیماری نیمن پیک، انواع A و B: Niemann-Pick, Type A & B:**علائم بالینی:**

نوع A یا **نوع شیرخوارگی حاد:** با بزرگی کبد و طحال در زمان تولد، ورم نوزادی و هیدروپس جنینی در برخی از بیماران، بزرگی جفت، شکم برجسته، کبد بزرگتر از طحال (بر عکس گوشه) و آزمونهای کبدی غیرطبیعی، زردی طولانی نوزادی و حملات زردی بدون علت مشخصی، گاهی بصورت زردی حاد و احتمالاً بزرگی لنف نودها تظاهر می‌کند. تا ۶ ماهگی حملات تنگی نفس محتاج به اکسیژن که در برخی از آنها عفونتی واضح نیست بروز می‌کنند. در بعضی از بیماران از زمان تولد تنفس پر سر و صدا و آب ریزش از بینی مشاهده می‌شود. تبهای بدون توضیح و نارسایی رشد جسمانی در ۸-۹ ماهگی و توقف رشد قدی تا ۱۸-۱۵ ماهگی روی می‌دهد. سایر علائم شامل بی‌اشتهایی، استفراغ، اسهال یا یبوست، گرفتاری عصبی بصورت عدم کسب خصوصیات اصلی تکاملی نظیر نشستن و سپس از دست دادن خصوصیات کسب شده، ضعف یا کاهش تونوس عضلانی، افزایش رفلکسهای تاندونی، دژنراسانس عصبی به سمت ظهور وضعیت اسپاستیسیته و رژیڈیتی، عدم آگاهی نسبت به محیط اطراف، تشنج، در ۵۰٪ بیماران لکه قرمز آلبالویی در ماکولا، تغییر رنگ زرد مایل به قهوه‌ای در پوست، وجود گزانتوم در صورت و دستها، پوکی استخوان، کم‌خونی هیپوکروم میکروسیتی و سپس کاهش پلاکت‌ها یا گلبولهای سفید و بالاخره مرگ از آسفاکسی یا ذات‌الریه است.

نوع B یا **نوع نوجوانی- بزرگسالی:** مسئول ۱/۴ موارد بالینی است. در نوجوان یا بزرگسال بصورت بزرگی طحال بروز می‌کند. کاهش همه رده‌های سلولهای خونی ناشی از پرکاری طحال است و پارگی طحال ممکن است رخ دهد. در برخی از بیماران با انواع نسبتاً خفیف، بعضی از علائم عصبی مانند عقب ماندگی ذهنی، علائم اکستراپیرامیدال، عدم تعادل مخچه‌ای و لکه قرمز آلبالویی در ماکولا دیده میشود. گروه دیگری از بیماران تظاهر نسبتاً شدید بیماری و بروز زودرس آن، اختلال رشد، اتساع شکم، طحال بسیار بزرگ و کبد بسیار بزرگ حتی بزرگتر از طحال، کاهش

تونوس عضلانی، تاخیر تکامل، لاغری شدید زودرس، ظاهر صورت بیماران شبیه هم بعلت از دست دادن بافت چربی بر روی پیشانی و اطراف کاسه چشم، بدون علائم عصبی و لکه قرمز آلبالویی در ماکولا و بالاخره خونریزی، کم خونی و کاهش پلاکتها و نارسایی کبد را دارند. سایر بیماران بیماری کبدی یا ریوی، سیروز صفراوی یا کبدی خطرناک را نشان می دهند. در یکسری از بیماران وزن و قد معمولا کم گزارش شده است.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم اسفنگومیلیناز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نوع A بجز در یهودیان اشکنازی در سایر جمعیتها نسبتا نادر است. نوع B در عربها، ترکها و پرتغالیها نسبتا شایع می باشد.

روش تشخیص:

- در مغز استخوان: سلولهای نیمین پیک با ظاهر کف آلود که توت مانند یا شبیه کندوی عسل هستند.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها.

درمان: پیوند مغز استخوان در نوع B موثر است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمینوسیتها کشت شده و نمونه پرزهای کوریونی.

۳-۸- بیماری فابری: Fabry Disease:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی: اولین علامت بیماری درد آزاردهنده، باکیفیت سوزشی و متناوب در انگشتان دست و پا، یا دستها و پاها است که معمولا در ۱۰ سال اول زندگی رخ می دهد و ممکن است با گزگز و مورمور انتهاهای اندامها

همراه باشد. حمله درد ممکن است مختصر بوده یا هفته‌ها طول بکشد، در اثر مواجهه با گرما یا سرمای شدید، خستگی یا استرس هیجانی القاء شود و با افزایش درجه حرارت بدن و میزان سدیمانتاسیون همراه باشد. ممکن است تشخیص آرتریت روماتوئید یا تب روماتیسمی جهت بیمار داده شود و دژنره شدن مفاصل بین انگشتی دست منجر به تغییر شکل دست شود. درد شکم یا پشت پیشنهاد التهاب آپاندیس یا کولیک کلیوی را میکند که با داروهای مخدر هم بهبود نمی‌یابد. حملات درد خودبخود ناپدید شده و مجدداً بروز می‌کند. با افزایش سن، تعداد و شدت درد کم می‌شود. ممکن است حملات راجعه تب هم رخ دهد. ضایعات پوستی در نوجوانی یا پس از آن بصورت نقاط قرمز تیره است که با فشار کمرنگ نمی‌شود، بصورت گروهی رخ می‌دهد و با په‌ته‌شی اشتباه می‌گردد. این ضایعات که آنژیوکراتوم نامیده می‌شوند، با گذشت زمان ممکن است برجسته شده و در لمس زبر باشند. اغلب در کیسه بیضه و باسنها دیده می‌شوند، اما در رانها، پشت و مخاط دهان هم بروز می‌کنند. گاهی ضایعات بزرگ در کیسه بیضه خونریزی می‌کنند، در غیر اینصورت معمولاً بدون علامت هستند. در نوک انگشتان دست و پا، یا دستها و پاها ممکن است برنگ قرمز روشن بوده یا در لمس حساس باشند. سایر علائم شامل لنفادم پاها، کاهش تعریق یا غیاب آن، عدم تحمل بیماران به گرما و برافروختگی با ورزش، وریدهای کوچک پیچ در پیچ و متسع در ملتحمه، کدورت قرنیه در مردان و برخی از زنان حتی در ۶ ماهگی، آب مروارید کپسول خلفی عدسی، از دست دادن بینایی بدنبال انسداد شریان مرکزی شبکیه، ورم پلک در برخی از بیماران و کری حسی عصبی است. تظاهرات گوارشی بصورت درد پس از غذا یا اسهال بروز می‌کند که ممکن است سالها تنها علائم بیماری باشند و بروز دیورتیکول و پارگی آن هم رخ می‌دهد. عوارض طولانی مدت مانند بیماری مزمن کلیه است که ابتدا بصورت پروتئینوری شروع می‌شود و بصورت پرادراری، پرفشاری خون و نارسایی کلیه ظاهر می‌شوند. علائم قلبی بصورت ایسکمی یا سکته قلبی، آنژین یا سنکوپ، کوتاهی تنفس، بزرگی و نارسایی قلب، اشکالات ریتم قلب، فاصله PR کوتاه و تظاهرات مغزی عروقی بصورت سکته مغزی گذرا یا دائمی، تشنج، عدم توانایی تکلم یا فلج یکطرفه اندامها روی می‌دهند. سایر علائم شامل تنگی نفس با فعالیت، کم‌خونی،

پریاپیسم، سایکوز و غیرطبیعی بودن حس حرارت پوست هستند. مرگ در اثر افزایش اوره خون یا بیماری قلبی عروقی یا مغزی عروقی رخ میدهد. **نقص آنزیم:** نقص در آنزیم آلفا گالاکتوزیداز A یا سرامید تری هگزوزیداز. **توارث ژنتیکی:** وابسته به X مغلوب.

میزان بروز: پس از گوشه شایعترین بیماری ذخیره لیزوزومی میباشد. **روش تشخیص:**

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.

درمان: جهت حملات درد از دی فنیل هیدانتوئین ۳۰۰-۲۰۰ میلی گرم چهار بار روزانه یا از کاربامازپین استفاده می شود. درمان جایگزینی با آنزیم با فابرازیم^۱ -۰.۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار است که بطریق داخل وریدی هر ۲ هفته و بمدت ۲۲-۲۰ هفته بکار می رود. استفاده از چاپرونهای شیمیایی با مقدار کم بعنوان فعال کننده جهت افزایش فعالیت آنزیم جهش یافته مفید می باشد. روشهای محرومیت از سوبسترا هم در مدل‌های حیوانی تحت بررسی است. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمینوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

۳-۹- بیماری کرابه / لکودیستروفي سلول گلوبوئید / لیپیدوز گالاکتوزیل سرامید:
Krabbe disease / Globoid cell leucodystrophy/ Galactosyl ceramide lipidoses:

علائم بالینی:

نوع کلاسیک یا با بروز زودرس:
زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

¹ Fabrazyme

دوره شیرخوارگی: بیمار بین ۳-۶ ماهگی اغلب تحریک پذیری، حملات گریه کردن یا جیغ کشیدن بدون دلیل واضح دارد. سپس دژنراسانس عصبی سریعا پیشرونده با رژیدیتی عضلات رخ می دهد. دستهای بیمار مشت شده و پاها در وضعیت اکستانسیون هستند. گاهی بیمار از زمان تولد سفتی اندامها با تحریک پذیری و اسپاسمهای عضلانی را نشان می دهد. ممکن است اسفراغ یک علامت زودرس باشد. این بیماران به صدا، نور یا لمس بسیار حساس بوده و با این محرکات دچار رژیدیتی شده و شروع به جیغ زدن می کنند. تب بدون توضیح یا تشنج، عقب ماندگی یا پس رفت تکامل روانی حرکتی بطور زودرس ممکن است مشاهده شود. بیمار رژیدیتی و اپیستوتونوس دارد و اندامهای فوقانی او در وضعیت خم شده و اندامهای تحتانی در همه مفاصل در وضعیت اکستانسیون و نزدیک به محور بدن قرار دارند. کاهش رفلکسهای تاندونی، بدتر شدن سریع وضعیت ذهنی و حرکتی، پاسخ آهسته مردمکها به نور و رنگ پریدگی خفیف دیسک بینایی هم دیده می شوند. اغلب کوچکی سر و گاهی بزرگی آن یا هیدروسفالی روی می دهد. اشکالات استخوانی و بزرگی کبد و طحال وجود ندارد. در ۹-۱۲ ماهگی بیمار دچار کوری، کری، شلی و یا وضعیت دکورتیکه است، تماسش را با محیط اطراف از دست می دهد و نیاز به تغذیه با لوله بینی-معدی دارد. آسیب اعصاب محیطی بصورت کاهش سرعت هدایت عصبی و ناپدید شدن احتمالی رفلکس زانو بروز می کند. مرگ بیمار حول و حوش ۲ سالگی روی میدهد.

نوع غیر کلاسیک یا با بروز دیررس: این نوع اغلب موارد حدود ۱۰ سالگی تظاهر می کند و در موارد کمی بین سنین ۲۰-۱۰ سالگی رخ می دهد. در نوع اواخر شیرخوارگی، تظاهر بیماری بین ۶ ماهگی و ۳ سالگی است. تظاهرات و پیشرفت بیماری در این نوع کمی از بیماری کلاسیک متفاوت است و مرگ حدود ۲ سال پس از تظاهر اولیه رخ می دهد. در گروه دیگری که بین ۳-۸ سالگی تظاهر می کنند، پیشرفت بیماری آهسته است و در دوره پیگیری ۷ ساله هیچکدام از بیماران نمرده اند. تاخیر تکاملی، تشنج، ضعف یکطرفه اندامها یا عدم تعادل در برخی از این بیماران دیده شده است. در نوع بزرگسالی، تظاهر بیماری بین ۱۰-۳۵ سالگی است و با ضعف اسپاستیک و پیشرونده اندامهای تحتانی یا آسیب اعصاب محیطی و در

سایرین با دمانس مشخص می شود. در این نوع، پروتئین مایع مغزی نخاعی طبیعی یا فقط کمی بالاست.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم بتا گالاکتوسربروزیداز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: در سوئد ۱.۹ مورد در هر صد هزار تولد زنده و در ژاپن یک مورد در ۱۰۰-۲۰۰ هزار تولد زنده.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- مایع مغزی نخاعی: افزایش پروتئین.

درمان: در برخی از بیماران با تظاهر دیررس، تثبیت علائم بیماری با پیوند سلولهای بنیادی خونساز^۱ انجام شده است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتهای کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

۱۰-۳- بیماری فاربر، لیپوگرانولوماتوز یا سرامیدوز:

Farber Disease, Lipogranulomatosis, Ceramidosis:

علائم بالینی:

نوع شدید بیماری:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: در چند هفته یا چند ماه اول زندگی با تورم دردناک و سفتی مفاصل، ندولهای قابل لمس زیر جلدی در پوست اطراف مفاصل مبتلا، گریه خشن، ارتشاح بینابینی ریوی، تاخیر تکامل، اشکال در تغذیه و اختلال رشد، تب متناوب و تحریک پذیری قابل توجه تظاهر می کنند. در برخی از بیماران

^۱ hematopoietic stem cell

بزرگی کبد، کدورت قرنیه و لکه قرمز آلبالویی در ماکولا دیده شود. افزایش در تعداد و اندازه ندولها و توسعه گرانولوما در حلق و حنجره، ایجاد بلع مشکل و انسداد راه هوایی می‌کند. مرگ بیمار تا ۲ سالگی در اثر عوارض ریوی رخ می‌دهد.

نوع خفیف تر و نادر بیماری:

در این نوع کنتراکتور^۱ زانوها، مچ دست و انگشتان در وضعیت خم شده، ندولهای زیر جلدی با هوش طبیعی و بدون گرفتاری کبد و ریه دیده می‌شود. زندگی بیمار تا اوایل کودکی یا اواخر نوجوانی ادامه می‌یابد و مرگ در اثر سوءتغذیه شدید و ذات الریه رخ می‌دهد. در تعداد کمی از بیماران بزرگی کبد و طحال و ارتشاح شدید ریوی از دوره نوزادی بدون وجود ندولهای زیرجلدی دیده می‌شود و مرگ در عرض چند ماه رخ می‌دهد. نوع نادر دیگر با تاخیر تکامل، پسرفت عملکردها از ۲۴-۱۲ ماهگی، عدم تعادل، ترمور، رژیدیتی، تشنج و کاهش رفلکسهای تاندونی، سفتی مفاصل و ندولهای زیر جلدی تظاهر می‌کند که در آن مرگ بیمار در حدود سه سالگی رخ می‌دهد.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم سرامیداز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها.
- بیوپسی از ندولهای پوستی.

درمان: حمایتی است. در انواع خفیف بیماری، پیوند مغز استخوان یا سلولهای بنیادی خونساز باعث بهبودی نسبی در علائم غیر عصبی می‌گردد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

^۱ Contracture

۱۱-۳- نقص مالتی پل سولفاتاز یا موکوسولفاتیدوز:

Multiple sulfatase deficiency, Mucosulphatidosis:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: معمولاً طبیعی. در نوع نادر نوزادی، بیمار با تصویر موکوپلی ساکاریدوز شدید در زمان تولد تظاهر می کند که با آسیب شدید مغزی، بزرگی کبد و طحال، گردن کوتاه و مرگ زودرس مشخص می شود و در صورت زنده ماندن تا ۳-۲ سالگی دچار ایکتیوز می شود.

دوره شیرخوارگی: نوع شایع بیماری در اواخر شیرخوارگی با دژنره شدن پیشرونده میلین مشابه لکودیستروفي متاکروماتیک، یافته های موکوپلی ساکاریدوز خفیف و در برخی بیماران با تاخیر تکامل مشخص می شود. معمولاً در ۳-۲ سالگی، دژنرسانس عصبی با افزایش رفلکسهای تاندونی و کلونوس مچ پا، بیرون زدگی شدید چشمها، ضعف اسپاستیک همه اندامها، تشنج، کوری، کری، کوچکی سر، اشکال در بلع و نیاز به تغذیه با لوله بینی-معدی تظاهر می کند و مرگ در ۱۸-۱۰ سالگی عارض می شود. علائم مشابه موکوپلی ساکاریدوز ممکن است خیلی زود بروز کند و شامل پرمویی، یافته های صورت خشن، چشمهای بیرون زده، دست چنگالی، بزرگی سر، هیپرپلازی لثه با پوسیدگی دندانها، تنفس مشکل، فتق، ترشح از بینی، بزرگی کبد و طحال، سفتی و کنتراکتور مفاصل، عوارض قلبی، آتروفی عصب بینایی، نیستاگموس و دژنره شدن شبکیه، ایکتیوز، قرنیه شفاف و احتمالاً بروز لکه قرمز آلبالویی در ماکولا می باشند.

نوع نوجوانی: در حدود ۵ سالگی با کوری و التهاب شبکیه، فلج آهسته پیشرونده همه اندامها، عدم تعادل، دیزارتری، بزرگی کبد، گردن کوتاه و قد کوتاه و پوست ایکتیوزی مشخص می شود. دیسوستوزیس مالتی پلکس مشابه بیماری مورکیو یا ماروتولامی در این بیماران دیده می شود. مرگ بیمار در ۲۶ سالگی رخ می دهد.

نقص آنزیم: نقص تعدادی از سولفاتازها در اثر کمبود فاکتور یک تعدیل کننده سولفاتاز یا آنزیم تولید کننده C آلفا فورمیل گلیسین.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید، نقص چندین سولفاتاز از قبیل ایدورونات سولفاتاز، هیپاران سولفاتاز، آریل سولفاتاز A و B و استروئید سولفاتاز وجود دارد.
- ادرار: افزایش درماتان سولفات و هیپاران سولفات و سولفاتید.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای موکو پلی ساکاریدها مثبت است.
- مایع مغزی نخاعی: افزایش احتمالی پروتئین.

درمان: حمایتی است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

بخش ۴ - موکولیپیدوزها: Mucopolidoses:

این دسته از بیماریها یافته های بالینی توأم موکوپلی ساکاریدوزها و اسفنگولیپیدوزها را دارند. انواع کلاسیک دو و سه با نقص چندین آنزیم لیزوزومی همراه می باشند. موکولیپیدوز نوع یک همان بیماری سیالیدوز است.

۴-۱ - موکولیپیدوز نوع دو / بیماری سلول I:

Mucopolidosis type II/I Cell Disease:

در این بیماری وجه تسمیه I cell بعلت وجود انکلوزیونهای سیتوپلاسمی شدیدی است که با میکروسکوپ فاز کنتراست قابل مشاهده می باشند و I نشانه Inclusion است.

علائم بالینی:

زمان تولد: در رفتگی مفصل ران، وجود فتق، یافته های صورت خشن، پاچنبیری و زردی کلستاتیک احتمالی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: در بیمار عقب ماندگی شدید تکامل روانی حرکتی، عدم یادگیری غلتیدن، نشستن، راه رفتن و تکلم، سر کوچک، بسته شدن زودرس شیارهای مجسمه در یکماهگی، ضریب هوشی خیلی پائین، عقب ماندگی رشد قدی، پیشانی بلند با ستیغ ابرویی برجسته، چینهای اپی کانتوس و پلکهای پف آلود، پل بینی مسطح، نوک بینی پهن و سوراخهای بینی برگشته به طرف خارج، فیلتروم بلند، قرنیه شفاف، هیپرتروفی شدید لثه، کلفت و سفت بودن گوشها، پوست ضخیم و سفت و صاف، زبان بزرگ، خشونت صدا، شکم برجسته، محدودیت حرکت مفصلها و توسعه کانتراکتورها، دست چنگالی، قوز پشتی کمری یا کمری، فتق نافی، بزرگی خفیف کبد، بزرگی خفیف طحال یا عدم بزرگی آن، فتق مغبنی در پسران، ترشح از بینی، شیوع عفونتهای تنفسی و التهاب گوش میانی و بزرگی زودرس قلب مشاهده می گردد. مرگ بیمار در سنین ۸-۲ سالگی بعلت ذات الریه یا نارسایی احتقانی قلب رخ می دهد. یافته های دیسوستوزیس مالتی پلکس در این بیماری دیده می شود. سابقه بیماری در سایر فرزندان وجود دارد.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم *ان استیل گلوکز آمیل فسفوترانسفراز* (نقص در تعدیل آنزیمهای لیزوزومی در سیستم گلژی پس از ترجمه آنها که جهت انتقال آنها به لیزوزومها بایستی صورت گیرد).
توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگو ساکاریدها مثبت است.

درمان: درمان علامتی است. پیوند مغز استخوان باعث بهبودی محدودی شده است.
آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیتهای کشت شده و نشان دادن مقادیر زیاد اسید هیدرولازهای متعدد در مایع آمنیوتیک.

۲-۴- موکولیپیدوز نوع سه یا پلی دیستروفی هورلر کاذب:

Mucopolipidosis Type III / Pseudohurler polydystrophy:

علائم بالینی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: طبیعی.

دوره کودکی: معمولا در سنین ۲-۴ سالگی با علائم مفصلی تظاهر می کند. درد شدید که ممکن است باعث بیداری از خواب شود و حساسیت، سفتی و محدودیت پیشرونده حرکت مفاصل که پیشنهاد بیماری روماتوئید آرتريت جوانی را می کند در بیمار روی می دهد، اما در آن سدیمانتاسیون طبیعی می باشد. ممکن است شیارهای جمجمه بطور زودرس بسته شود یا جمجمه طبیعی باشد. دست چنگالی، کانتراکتور زانو، ران و آرنج در وضعیت خمیده، کوتاهی قد بخصوص در پسرها، تغییرات تخریبی پیشرونده در مفصل ران که منجر به راه رفتن اردکی و اشکال در حرکت می شود نیز در بیمار مشاهده می شود. بندرت ابتلای مفصل ران و ستون فقرات تنها تظاهر بالینی می باشد. سایر علائم شامل یافته های صورت خشن در برخی از بیماران، پرمویی، هیپرتروفی لثه و دندانهای بر روی هم سوار شده، ضخامت پوست و شفاف بودن قرنیه، هوش احتمالا طبیعی و محدودیت کم در عملکرد شناختی، نارسایی دریچه آئورت، بزرگی متوسط کبد و فتق مغبنی در برخی از بیماران می باشد. زندگی بیمار تا بزرگسالی ناشایع نیست.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم ان استیل گلوکز آمینیل ال فسفو ترانسفراز.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای الیگو ساکاریدها مثبت است.

درمان: درمان حمایتی است و شامل درمان اورتوپدی و فیزیوتراپی جهت اشکالات مفصل ران، تجویز پامیدرونات^۱ داخل وریدی برای بهبود حرکت و درد استخوانی می باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده و نمونه پرزهای کوریونی.

۳-۴- موکولیپیدوز نوع چهار: Muclipidosis type IV:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: کدورت قرنیه، دژنره شدن شبکیه، عقب ماندگی ذهنی، دژنرسانس عصبی پیشرونده، کاهش تونوس عضلانی، فلج حرکات چشمی و استرایسیم.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم موکولیپیدین یک (پروتئین کانال کلسیم است که احتمالاً در اندوسیتوز مهم است).

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی جهش.
- گاسترین سرم: بالا که ممکن است در غربالگری مفید باشد.
- ذخیره گانگلیوزیدها و اجسام مشابه لیپوفوشین در داخل و خارج واکوئلها.

درمان: ناشناخته.

آزمون تشخیص قبل از تولد: ندارد.

^۱ Pamidronate

بخش ۵- نقائص ذخیره چربی: Disorders of Lipid storage:

نقائص ذخیره چربی از نظر علائم بالینی مشابه اسفنگولیپیدوزها هستند، اما با ذخیره سایر ترکیبات چربی مشخص می‌شوند. لیپوفوشینوز سروئید نورونی (از جمله بیماری باتن^۱) هم متعلق به همین گروه می‌باشد.

۵-۱- بیماری نیمن پیک، انواع C و D یا نقص در متابولیسم کلسترول: Niemann-Pick, Type C & D/Disorder of cholesterol metabolism:

علائم بالینی:

نوع کلاسیک:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیرخوارگی: معمولاً طبیعی. در نوع ناشی از بیماری تظاهرات نوزادی از قبیل بزرگی کبد و طحال، زردی یا اختلال عملکرد کبد دیده می‌شود. زردی نوزادی با بیماری عصبی زودرس و سریعاً پیشرونده نیز گزارش شده است. در نیمی از بیماران اندازه دور سر در زمان تولد کمتر از صدک سه می‌باشد.

دوره کودکی: بزرگی طحال بمدت ۷ سال ممکن است تنها تظاهر این بیماری قبل از بروز علائم عصبی باشد. علائم معمول بیماری تظاهرات عصبی در سنین ۱۳-۳ سالگی است که شامل ترمور، اشکال در راه رفتن یا عدم تعادل پیشرونده، از دست دادن تمرکز، اشکال در انجام تکالیف مدرسه و فلج حرکات عمودی چشمها، دیزارتری، دیستونی، تشنج، بزرگی کبد و طحال، از دست دادن ناگهانی حس وضعیت که ممکن است منجر به افتادن و صدمه دیدن شود، رفتار غیر طبیعی ناشی از سایکوز یا دمانس که ممکن است بیمار را وابسته به صندلی چرخدار یا بستر کند، کوری، اسپاستیسیته یا رژیذیتی بجای کاهش تونوس عضلانی زودرس، بلع مشکل، آب ریزش از دهان، پنومونی ناشی از آسپیراسیون و مرگ می‌باشند. در نوع شدید

^۱ Batten disease

زودرس، برخی از بیماران با اختلال عملکرد پیشرونده کبد یا آسیت قبل از بروز علائم عصبی تظاهر می کنند که منجر به مرگ می شود. برخی دیگر با تاخیر تکامل از دوره شیرخوارگی و شروع دژنراسانس عصبی در ۳ سالگی و سایرین با کاهش تونوس عضلانی تظاهر می کنند.

نوع با بروز دیررس:

دوره نوجوانی یا بزرگسالی:

ممکن است بصورت علائم روانی، سایکوز، دمانس یا از دست دادن پیشرونده شناخت در بزرگسالان تظاهر کند. در اغلب مبتلایان فلج حرکات عمودی چشم و در برخی عدم تعادل و علائم پیرامیدال و اکستراپیرامیدال و تصویر بالینی نوع کلاسیک مشاهده می شود. بعضی از بیماران فقط هیپاتیت نوزادی دارند و سپس تا توسعه علائم سایکوتیک در دوره نوجوانی یا بزرگسالی بدون علامت می مانند. در برخی از بزرگسالان تظاهرات عصبی رخ نمی دهد. بهر حال سابقه بزرگی طحال کلید مهمی در تشخیص بیماری است.

نقص آنزیم: نقص در خروج کلسترول لیزوزومی و در نتیجه ذخیره ثانویه اسفنگومیلین.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی تجمع کلسترول و صدمه استریفیه شدن آنها در فیبروبلاستها.
- آزمون فیلیپین^۱ جهت تجمع کلسترول آزاد: مثبت.
- آسپیراسیون مغز استخوان: سلولهای کف آلود.

درمان: حمایتی است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمینوسیتهای کشت شده یا نمونه پرزهای کوریونی.

^۱ Filipin test

۲-۵- بیماری ولمن / بیماری ذخیره کلستریل استر:

Wolman Disease/Cholesterylester storage disease:

علائم بالینی:

زمان تولد: طبیعی.

دوران نوزادی و شیرخوارگی: علائم بیماری در چند هفته اول زندگی شروع می شود و اغلب بیماران تا ۶ ماهگی می میرند. شیرخوار بمدت ۷-۲ هفته اول زندگی طبیعی بنظر می رسد، سپس دچار اسهال و استفراغ، اختلال رشد، اتساع شکم، لاغری شدید، زردی در برخی از بیماران، تب پائین، بزرگی شدید کبد و طحال حتی در هفته اول زندگی، بزرگی و کلسیفیه شدن غدد فوق کلیه، کم خونی که تا ۶ هفتهگی بارز می شود، تاخیر تکامل روانی حرکتی، ضعف، کاهش یا افزایش رفلکسهای تاندونی و کاهش گلوکز خون می شود. معاینه عصبی بیمار و هشیاری طبیعی می باشد.

دوره کودکی یا بزرگسالی: بیماری ذخیره کلستریل استر در دوره کودکی یا بزرگسالی دوره تدریجی تری دارد و با بزرگی کبد و یا کبد و طحال تظاهر می کند. در این بیماران دل درد راجعه، خونریزی مکرر از بینی یا روده، نارسایی حاد یا مزمن کبد در تعداد کمی از بیماران، زردی، افزایش چربیهای خون و کلسترول پلاسما و کمبود فاکتورهای انعقادی ۲ و ۵ مشاهده می شود. بطور کلی دوره بیماری در این بیماران بسیار خوش خیم تر می باشد.

نقص آنزیم: نقص در آنزیم اسید لیپاز لیزوزومی.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید.
- پلاسما: کلسترول و چربیها پائین یا طبیعی.
- سرم در وضعیت ناشتا: هیپرلیپیدمی.

- خون: سدیمانتاسیون احتمالا بالا، آزمونهای عملکرد کبدی احتمالا غیرطبیعی.
- اسپیراسیون مغز استخوان: سلولهای هیستئوسیت بزرگ کف آلود.
- خون محیطی: واکوئل دار بودن نوتروفیلها.

درمان: در این بیماران پیوند مغز استخوان ممکن است موفقیت آمیز باشد. جهت کاهش تولید کلسترول و آپولیپوپروتئین B از مهار کننده های هیدروکسی متیل گلوکاریل کوآ ردوکتاز استفاده می شود. **آزمون تشخیص قبل از تولد:** بررسی آنزیم در آمنیوسیتهای کشت شده.

بخش ۶- نقائص انتقال لیزوزومی: Disorders of Lysosomal transport:

این گروه از نقائص با نارسایی انتقال ترکیبات معین از غشاء لیزوزومی مشخص می شوند و نقص کوبالامین F در دسته متابولیسم کوبالامین را هم شامل می شود (آزاد شدن ناقص کوبالامین لیزوزومی).

۱-۶- سیستینوز: Cystinosis:

علائم بالینی:

نوع نفروپاتیک کلاسیک:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: معمولا در سنین ۲-۴ سالگی با علائم اختلال در عملکرد توبولهای کلیوی بصورت سندرم فانکونی کلیوی کلاسیک بروز می کند که با آمینواسیدوری کلی (که در آن گلیسین بمقدار خیلی زیاد، لوسین در مقادیر متوسط و پرولین در ادراریافت می شود)، فسفاتوری و گلوکزوری مشخص می شود. سایر

علائم شامل کاهش فسفات خون و نرمی استخوان مقاوم بادرمان با ویتامین د ، اسیدوز مزمن و کاهش پتاسیم خون، شکاف آنیونی مثبت ادرار در اسیدوز توبولی کلیه (مجموع غلظت سدیم و پتاسیم بیشتر از غلظت کلراید است)، عقب ماندگی شدید رشد، پرادراری و پرنوشی و حساسیت به از دست دادن آب و الکترولیتها، کاهش پتاسیم خون با بروز حملات راجعه ضعف، کلاپس و مرگ ناگهانی می باشد. ممکن است بیمار با تصویر بالینی سندرم بارتر، پروتئینوری توبولی، دفع مقادیر زیاد کارنیتین آزاد و آسیب بالینی عضلات، سنگهای اورات و اغزالات کلسیم در سیستم ادراری، دفع زیاد کلسیم منجر به نفروکلسینوز، صدمه گلومرولی و کاهش کلیرانس کراتینین، کوتاهی قد، تاخیر سن استخوانی، تاخیر در وزن گیری، عدم اختلال رشد مغزی و در نتیجه بزرگی نسبی سر، معمولا موی خیلی بور و پوست روشن، اشکال در تعریق و عدم تحمل گرما، صدمه احتمالی تولید اشک و بزاق تظاهر کند. همچنین رسوب اجسام کریستالی در قرنیه که با slit lamp مشاهده می شوند و مشخصه سیستینوز هستند در بیمار وجود دارد که در زمان تولد وجود نداشته و قبل از بروزعلائم بالینی آسیب کلیه بروز می کنند. ضخیم شدن قرنیه با تاری واضح آن، زخمهای قرنیه، ترس از نور، آسیب شبکیه و تغییرات آن که در معاینه ته چشم در ناحیه تمپورال آن دیده می شوند ممکن است زودرس ترین تظاهرات بالینی بیماری باشند، اما صدمه قدرت بینایی تا دهه سوم زندگی و پس از آن رخ نمی دهد. علاوه بر این آسیب عضلانی ناشی از رسوب کریستالها در عضله و لاغری آن (تشدید علائم ناشی از کمبود کارنیتین)، صدمه احتمالی شناخت بینایی و فضایی، با هوش و عملکردهای بینایی طبیعی هم دیده می شود. پس از پیوند کلیه در یک زن مبتلا حاملگی رخ داده است.

نوع خوش خیم یا بزرگسالی: عدم آسیب کلیه یا علائم شبکیه، وجود رسوبات کریستالی در قرنیه، گلبولهای سفید و مغز استخوان و ترس از نور احتمالی در میانسالی که معمولا شدید نیست رخ می دهد.

نوع بینابینی: در این نوع، اشکالات کلیوی که در سنین بالاتر ظاهر می شوند، سندرم فانکونی نسبی و پیشرفت آهسته بیماری گلومرولی مشاهده شده است. ترس

از نور و آسیب شبکیه متغیر بوده و تاخیر نسبی رشد در برخی از بیماران دیده شده است.

نقص بیوشیمی: نقص در سیستم‌های لیزوزومی که ناقل لیزوزومی از عرض غشاء می باشد (اشکال در انتقال سیستمین به خارج از لیزوزوم).

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: یک مورد در هر ۲۰۰-۱۰۰ هزار تولد زنده در امریکای شمالی، یک مورد در هر ۲۶ هزار تولد زنده در ایالت بریتانی فرانسه.

روش تشخیص:

- وجود سیستمین در فیبروبلاستهای کشت شده و گلبولهای سفید تازه جدا شده.
- رسوب کریستالهای سیستمین در بافتهای بدن: از جمله آسپیراسیون مغز استخوان، کلیه، لنف نودها و بیوپسی ملتحمه.
- خون: کلسترول، سدیماناسیون و پلاکت بالا.
- وجود کم خونی در صورت بروز اورمی.

درمان: درمان حمایتی است و شامل تهیه مقادیر کافی آب، سدیم و پتاسیم و تجویز محلول پلی سیترا جهت جایگزینی الکترولیت‌های فوق است. در بیماران با پتاسیم طبیعی تجویز محلول بیسیترا یا بی کربنات سدیم بمیزان ۶۰-۴۵ میلی لیتر روزانه، درمان نرمی استخوان با تجویز ۱۵-۱۰ هزار واحد ویتامین د روزانه یا معادل آن ۲۵-۱ دی هیدروکسی کله کلسیفرول (درمان جایگزینی با فسفات نیاز به ویتامین د را کاهش میدهد)، تجویز کارنیتین ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه که ادامه آن برای سالها لازم است تا سطح کارنیتین عضله طبیعی شود، پیوند کلیه در نوع نفروپاتیک که علیرغم آن بیماری چشمی و تیروئید تمایل به بدتر شدن دارد و تجویز سیستمین بیتارتارات (با گروه آمینو خنثی که پس از ورود به لیزوزوم با سیستمین، دی سولفید مخلوطی تشکیل می دهد که شبیه لیزین است و توسط ناقل لیزین بخارج از لیزوزوم میرود) که به میزان ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار روزانه شروع شده و کم کم به میزان ۹۰-۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار افزایش می یابد می باشد. بررسی گلبولهای سفید،

کاهش سیستین ذخیره شده را تا ۸۰٪ نشان داده است و رشد کودکان درمان شده به ۶۰-۵۰٪ میزان طبیعی رسیده است. علاوه بر این سیستمین عملکرد تیروئید را حفظ می‌کند و تشخیص و درمان زودرس با آن از صدمه گلوامرولی که غیر قابل برگشت می‌باشد نیز جلوگیری می‌نماید، اما اختلال توبولی ممکن است توسعه یابد. علائم گوارشی ناشی از مصرف سیستمین با امپرازول ۲۰-۱۰ میلی گرم دو بار روزانه بهتر می‌شود. مزه و بوی سیستمین نامطبوع است، پس مصرف کپسول آن ترجیح دارد. فسفوسیستامین که بی بو و بی مزه است نیز قابل استفاده می‌باشد، اما هیچیک از اینها در درمان بیماری قرنیه موثر نیست. قطره چشمی سیستمین در صورتی که ۱۴-۱۰ بار روزانه مصرف شود بطور قابل توجهی موثر می‌باشد.

عوارض: شامل کم کاری تیروئید بعلت کوچک شدن غده ناشی از تجمع سیستمین (بیش از ۷۰٪ بیماران بزرگتر از ۱۰ سال نیاز به درمان جایگزینی با هورمون تیروئید دارند)، دیابت وابسته به انسولین در برخی از بیماران، کم کاری غدد تناسلی در مردان بزرگسال، تاخیر احتمالی بلوغ در دختران، ابتلای دیررس سیستم عصبی مرکزی، کوچک شدن مغز در گرافی‌های سیستم عصبی، تشنج، ترمور، علائم پیرامیدال یا عقب ماندگی ذهنی و در موارد نادر اشکال در راه رفتن و وابستگی به صندلی چرخدار می‌باشد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی محتوای سیستمین در آمینوسیت‌های کشت شده و نمونه پرزهای کوریونی.

۲-۶- بیماری ذخیره اسید سیالیک یا بیماری سالا:

Sialic acid storage disease (Salla disease):

پس از تجزیه گلیکوپروتئینها، گلیکوزآمینوگلیکانها و گلیکوپروتئینها، قندهای اسیدی بایستی به خارج از لیزوزوم انتقال یابند. برداشت این مولکولهای کوچک توسط سیستمهای انتقالی تسهیل می‌شود که ویژگی وسیعی جهت سوپسترا دارند. در پستانداران، ناقلی که مسئول انتقال اسید ان استیل نورآمینیک (اسید سیالیک) است انواعی از آنیونهای آلی با ساختمان متفاوت نظیر لاکتات، اسید گلوکورونیک و

اسید هگزا اورونیک را می شناسد. نقص ژنتیکی در این ناقل آنیونی مسئول نقائص ذخیره اسید سیالیک می باشد.

علائم بالینی:

نوع شیر خوارگی:

زمان تولد، دوران نوزادی و شیر خوارگی: در این نوع پوست روشن، یافته های صورت خشن، بزرگی شدید کبد و طحال، هیدروپس جنینی یا آسیت جنینی احتمالی، تشنج، عقب ماندگی شدید عصبی روانی، قرنیه شفاف، رنگ پریدگی دیسک بینایی، دیسوستوزیس مالتی پلکس، فلج اسپاستیک همه اندامها، بزرگی قلب و سندرم نفروتیک در بیمار مشاهده می شود و مرگ از عفونت تنفسی قبل از ۴ سالگی رخ می دهد.

نوع بزرگسالی یا بیماری سال:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیر خوارگی: معمولا پس از ۶ ماهگی با عدم تعادل، دیز آرتری، عقب ماندگی ذهنی، یافته های خفیف صورت خشن، کاهش تونوس عضلات محوری، مجمه ضخیم شده، نیستاگموس، فلج اسپاستیک همه اندامها و تشنج تظاهر می کند، اما طول عمر بیمار طبیعی می باشد.

نقص بیوشیمی: نقص در ناقل سیالین.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر. نوع بزرگسالی در فنلاند نسبتا شایع است.

روش تشخیص:

- کروماتوگرافی لایه نازک ادرار: برای اسید سیالیک آزاد مثبت است.
- بررسی ناقل آزاد: در فیبروبلاستها.

درمان: درمان حمایتی در مورد ناتوانیهای هوشی و عصبی لازم است.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی ناقل آزاد در آمنیوسیتهای کشت شده.

۳-۶- سیالوری: Sialuria:

علائم بالینی:

زمان تولد و دوره نوزادی: طبیعی.

دوره شیرخوارگی: معمولا در زیر ۲ سالگی با علائم عقب ماندگی ذهنی، بزرگی قلب، بزرگی شدید کبد و طحال، یافته‌های خفیف صورت خشن، دیسوستوزیس مالتی پلکس، فلج اسپاستیک همه اندامها، تشنج و تاخیر تکامل بروز می‌کند. نقص آنزیم: نقص در آنزیم اوریدین دی فسفات ان استیل گلوکزآمین ۲ اپی مراز. توارث ژنتیکی: اتوزوم غالب.

میزان بروز: نادر.

روش تشخیص:

- ادرار: افزایش شدید اسید سیالیک آزاد.
- بررسی اسید سیالیک آزاد: در فیبروبلاستها.
- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها.

درمان: درمان موثری وجود ندارد.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی آنزیم در آمنیوسیت‌های کشت شده.

بخش ۷- لیپوفوشینوز سروئید نوروئی: Neuronal Ceroid

lipofuscinoses:

لیپوفوشینوز سروئید از شایعترین نقائص متابولیک عصبی است اما تشخیص آن ممکن است مشکل باشد. در این بیماری از نظر بالینی، تغییرات رفتاری، هماهنگی کم حرکات، تکلم ضعیف، از دست دادن تدریجی مهارت‌های اکتسابی، اپی لپسی میوکلونیک، علائم اکستراپیرامیدال، کوری پیشرونده (در اثر آسیب شبکیه و یا آتروفی عصب بینایی)، نیستاگموس و وضعیت دسربره دیده می‌شود. از نظر

بیوشیمیایی ذخیره رنگدانه های چربی خود فلوروسانس^۱ یا سروئید و تجمع پروتئینهای فعال کننده اسفنگولیپید A و B (در نوع شیرخوارگی) یا تجمع زیرواحد C در آدنوزین تری فسفات سنتاز میتوکندریایی (در سایر اشکال بیماری) دیده می شود. در بررسی لنفوسیتها با میکروسکوپ الکترونی در بیوپسی پوست، الگوی ذخیره ای مشخص دیده می شود. در نوع نوجوانی یا بیماری باتن، با میکروسکوپ نوری لنفوسیتهای واکوئله مشاهده می گردند. در برخی از انواع بیماری بررسی آنزیمی امکانپذیر می باشد.

علائم بالینی:

نوع شیرخوارگی زودرس: در زمان تولد و دوره نوزادی طبیعی هستند. معمولاً در زیر ۱ سالگی با علائم عقب ماندگی ذهنی، سر کوچک، آتروفی عصب بینایی، دژنراسانس شبکیه، رنگ قهوه ای ماکولا، تشنج، کاهش تونوس عضلانی، عدم تعادل و میوکلونوس تظاهر می کند که در کمتر از ۱۰ سالگی منجر به مرگ بیمار می شود.

نوع شیرخوارگی دیررس: این نوع در کمتر از ۴ سالگی تظاهر می کند. تظاهرات آن مانند نوع زود رس است، اما تغییر رنگ قهوه ای ماکولا در آن دیده نمی شود. کاهش تونوس عضلانی ممکن است رخ دهد. در این نوع هم مرگ در کمتر از ۱۰ سالگی بروز می کند.

نوع نوجوانی یا بیماری باتن: این بیماری در کمتر از ۷ سالگی تظاهر می کند و علائم آن شامل علائم سایکوتیک، پارکینسونیسم، اشکال بینایی، عدم کوچکی سر، وجود آب مروارید و بقیه علائم نوع شیرخوارگی، پرمویی، پوست تیره، اشکالات نوار مغز، میوکلونوس احتمالی، اختلال خواب، توهم و اختلالات رفتاری، عدم تعادل و کاهش تونوس عضلانی است. مرگ بیمار در کمتر از ۳۰ سالگی رخ می دهد.

¹ Auto fluorescence

نوع بزرگسالی یا بیماری کوفس^۱: این نوع در بزرگسالی با اپی لپسی، عدم تعادل، علائم پیرامیدال یا اکستراپیرامیدال تظاهر میکند، اما سن بروز بیماری و یافته‌های بالینی آن بسیار متنوع می‌باشد.

نقص آنزیم: در نوع شیرخوارگی زودرس نقص در آنزیم پالمیتوئیل پروتئین تیواستراز، در نوع شیرخوارگی دیررس نقص در آنزیم تری پپتیدیل پپتیداز یک، و در نوع نوجوانی نقص در پروتئین متصل به غشاء بنام پروتئین CLN^۳ می‌باشد. در نوع بزرگسالی نقص بیوشیمیایی مشخص نشده است.

توارث ژنتیکی: اتوزوم مغلوب.

میزان بروز: نادر. نوع شیرخوارگی زودرس در فنلاند نسبتاً شایع می‌باشد.

روش تشخیص:

- بررسی آنزیم: در فیبروبلاستها و گلبولهای سفید در نوع شیرخوارگی زودرس.
- بررسی آنزیم: در لنفوسیتها و گلبولهای سفید در انواع شیرخوارگی دیررس و نوجوانی.

درمان: در نوع شیرخوارگی زودرس احتمالاً سیستامین^۲ موثر است. در نوع شیرخوارگی دیررس درمان جایگزینی با آنزیم احتمالاً موثر می‌باشد. عوامل نوروتروفیک^۳ (پلی پپتیدهایی که از رشد، افتراق و بقای سلولهای عصبی حمایت می‌کنند نظیر فاکتور رشد نرونی) نیز ممکن است موثر باشند.

آزمون تشخیص قبل از تولد: بررسی جهش در آمینوسیتها کشت شده در انواع شیرخوارگی دیررس و نوجوانی، بررسی آنزیم در آمینوسیتها و نمونه پرزهای کوریونی در نوع شیرخوارگی زودرس.

^۱ Kufs disease

^۲ Cystamine

^۳ Neurotrophic factors