

پروتکل تشخیص و درمان

بیماری تی ساکس

**Tay-Sachs disease**

تابستان ۱۴۰۳

**کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:**

- ۱- دکتر پروانه کریم زاده (استاد مغز و اعصاب کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی – دبیر انجمن علمی نورومتابولیک)
- ۲- دکتر پرستو رستمی فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۳- دکتر علی طالع فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۴- دکتر ربانی دبیر بورد رشته فوق تخصصی غدد درون ریز و متابولیسم کودکان

**با همکاری:**

انجمن علمی نورومتابولیک ایران

انجمن علمی اعصاب اطفال ایران

**تحت نظر:**

دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان

مشاور: دکتر ساناز بخشنده ریسی گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

**تحت نظارت فنی:**

دفتر ارزیابی فن آوری ، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

گروه تدوین استاندارد و تدوین راهنماهای بالینی

## الف) مقدمه:

گانگلیوزیدوزهای **GM2** گروهی از اختلالات لیزوزومال هستند، که به دلیل کمبود آنزیم لیزوزومال بتا-هگزوزامینیداز ایجاد می‌شوند. این آنزیم تخریب مشتقات اسیدهای چرب معروف به گانگلیوزیدها را کاتالیز می‌کند. گانگلیوزیدوز **GM2** به سه گروه بیماری تی ساکس، سندھوف، کمبود فعال کننده **GM2** تقسیم می‌شود. آنزیم بتا-هگزوزامینیداز از دو ایزوآنزیم **A** (شامل زیرواحدهای  $\alpha$  و  $\beta$ ) و **B** (شامل دو زیرواحد  $\beta$ ) تشکیل شده است. کمبود بتا-هگزوزامینیداز **A** به دلیل موتاسیون در ژن کدکننده زیرواحد  $\alpha$  ایجاد می‌شود و منجر به بیماری تی ساکس و موتاسیون در ژن کدکننده زیر واحد  $\beta$  با کمبود هر دو بتا-هگزوزامینیداز **A** و **B** بوده که منجر به بیماری سندھوف می‌شود. موتاسیون در ژن های **HEXA** و **HEXB** به صورت اتوزوم مغلوب منتقل می‌شوند. افراد در جمعیت عمومی همچنین می‌توانند ناقل واریانت‌های پاتوزنیک ژن **HEXA** باشند. نژاد و قومیت و سابقه خانوادگی منفی نیز نمی‌تواند برای حذف این خطر استفاده شود.

## ب) تعریف بیماری:

نقص در آنزیم بتا-هگزوزامینیداز منجر به تجمع گانگلیوزیدوز **GM2** در لیزوزوم به خصوص در سیستم عصبی مرکزی می‌شود.

## ج) علائم و نشانه های بالینی:

هر دو بیماری سندھوف و تی ساکس به سه فرم شیرخوارگی یا حاد، نوجوانی یا تحت حاد و بزرگسالی یا دیررس تقسیم می‌شوند.

### ۱- نوع شیرخوارگی تی ساکس

- شیرخواران تا سنین ۵-۴ ماهگی طبیعی هستند.
- از ۳ تا ۶ ماهگی پسرفت تکاملی، کاهش تماس چشمی و مهارت‌های حرکتی آشکار می‌شوند.
- بیماران یک واکنش افزایش یافته به صدا دارند (هیپراکوزیس) و بدنبال صدای کوچک می‌پرند.
- هیپوتونی ژنرالیزه در عضلات و سپس هایپرتونیسیته همراه با کلونوس پایدار مچ پا هاو هیپرفلکسی خود را نشان میدهد.
- شروع تشنج حول و حوش ۱۲ ماهگی اتفاق می‌افتد که معمولا به فرم اپی لپتیک اسپاسم (**Epileptic Spasm**) می‌باشد.
- در معاینه چشم، رنگ پریدگی ماکولا به نام لکه قرمز آلبالویی (**cherry red spot**) مشهود است.
- اندازه کبد و طحال نرمال هستند.

در تصویربرداری مغزی: ماکروسفالی پیشرونده بدون هیدروسفالی (بزرگ شدن مناسب و نتریکولار) از ۱۸-۱۲ ماهگی شروع می شود، مشهود است. نکته مهم در **Brain MRI** در **T1** ضایعه **hyperintense** در تالاموس دو طرفه مشهود است و در **T2** ضایعه **hyperintense** در تالاموس ها دیده می شود که بسیار جهت تشخیص **Gangliosidosis GM2** تشخیصی می باشد. همین وضعیت در **Brain CT** در ناحیه تالاموس ها بصورت ضایعه **Hyperdense** دیده می شود، که خود کلید تشخیصی بسیار مهمی برای تشخیص تی ساکس و سندروف می باشد.

پیش آگهی بیماران: بیماری تی ساکس یک بیماری نوردژنراتیو پیشرونده است و معمولا مرگ در سنین ۵-۴ سالگی رخ می دهد.

## ۲- نوع نوجوانی یا تحت حاد تی ساکس

- پس از یک دوره تکامل نرمال تا سن دو تا پنج سالگی، مهارت ها به یک سطح ثابت و بدون پیشرفت می رسند و سپس مهارت های قبلی از بین می رود و با پس رفت تکامل عصبی در حیطه های حرکتی و شناختی و گفتاری روبرو هستیم.
- آتاکسی و دیز آرتری پیشرونده، آب ریزش دهان و در نهایت عدم توانایی در صحبت کردن اتفاق می افتد.
- در نهایت اسپاستیسیته پیشرونده و از دست دادن همه توانایی ها را داریم.
- همزمان با پس رفت تکاملی تشنج ها آغاز می شود که معمولا به داروهای ضد تشنج مقاوم هستند.
- ممکن است **cherry red spot** وجود نداشته باشد، آتروفی اپتیک و پیگمانتاسیون شبکیه ممکن است در اواخر دوره بیماری دیده شود،
- اندازه کبد و طحال نرمال است.

در **MRI** مغز: در **Brain MRI** مانند نوع شیرخوارگی ممکن است در **T1** ضایعه **hyperintense** در تالاموس دو طرفه و در **T2**

ضایعه **hyperintense** در تالاموس ها دیده شود که همانطور که قبلا گفته شد بسیار جهت تشخیص **Gangliosidosis GM2**

تشخیصی می باشد اما ممکن است آتروفی پیشرونده منتشربدلیل پیشرفت بیماری دیده شود.

پیش آگهی بیماران : وضعیت نباتی دسبره تا سن ۱۰ تا ۱۵ سالگی و سپس مرگ به دلیل آسپیراسیون ریوی رخ می دهد.

## ۳- نوع دیررس یا بزرگسالی بیماری تی ساکس

- شروع علائم در نوجوانی یا جوانی می باشد،

- ضعف نوروزنیک پیشرونده در عضلات اندام تحتانی که منجر به زمین خوردن های مکرر می شود لذا بصورت آتاکسی پیشرونده تظاهر می نماید.

- دیز آرتری، ترمور، عدم هماهنگی حرکات و حرکات اضافه دیده می شود،

- تا ۴۰٪ بیماران با این نوع بیماری در نوع با تظاهر دیررس و بزرگسالی تظاهرات حاد روانی شامل، اختلالات رفتاری - بیقراری - پرخاشگری و حتی سایکوز بروز نماید. نکته مهم آن است که در نوع با تظاهرات دیررس می تواند اولین علامت و تظاهر بیماری بصورت اختلال رفتاری باشد و سپس آتاکسی و سایر علائم نورولوژی ظاهر شود.

- نقص در عملکرد اجرایی و حافظه در برخی افراد گزارش شده است و می تواند با کاهش تدریجی حجم مغز و در اصل دمانس زودرس

**Early Dementia** همراه باشد. با این حال، برخلاف فنوتیپ های حاد شیرخواری و تحت حاد نوجوانان، کاهش در عملکرد کورتیکال

مغزی به کندی و اغلب طی دهه ها پس از شروع علائم بیماری ایجاد می شود.

در **MRI مغز**: معمولاً درجاتی از آتروفی سریرال مغزی مشهود است.

**پیش آگهی بیماران:** در اغلب بیماران ضعف نوروزنیک عضلانی پیشرونده و دمانس و اختلال عملکرد شناختی و آتاکسی پیشرونده رخ می دهد.

## **(د) علت بروز بیماری:**

کودکان مبتلا به شکل حاد شیرخواری بیماری تی ساکس دارای ذخیره بیش از حد و منتشر گلیکولپید نورونال هستند ( $\geq 12\%$  وزن خشک مغز)، که غالب آن **GM2** است. افراد با اشکال شروع دیررس تجمع کمتری از گلیکولپید دارند و ممکن است به مناطق خاصی از مغز محدود شود. به عنوان مثال، در این شکل بیماری ممکن است نئوکورتکس در امان بماند، در حالی که هیپوکامپ، هسته های ساقه مغز و طناب نخاعی به طور قابل توجهی تحت تاثیر قرار می گیرند.

## **(ه) برخورد با بیماران مبتلا به این بیماری (در صورت نیاز):**

در صورت شک به بیماری تی ساکس پس از ارزیابی بالینی، جهت تایید تشخیص بررسی فعالیت آنزیم و/یا تست ژنتیک برای واریانت های **HEXA** انجام می شود:

• اگر فعالیت آنزیم کاهش یافته یا وجود نداشته باشد، ممکن است جهت تایید تشخیص و برای تشخیص قبل از تولد **PND**

**(Perenatal Diagnosis)** نیازمند تست ژنتیک باشد.

- برای یک واریانت با اهمیت نامشخص (VUS)، تست فعالیت آنزیم به تعیین بیماری‌زا بودن موتاسیون کمک می‌کند.
- افراد با یافته‌های بالینی غیرطبیعی و تست **HEXA** منفی برای سایر شرایط به ارزیابی‌های دیگر نیاز دارند.

### ارزیابی‌های توصیه شده پس از تشخیص اولیه در افراد مبتلا به فرم حاد شیرخوارگی تی ساکس

سیستم	ارزیابی	توصیه‌ها
نورولوژیک فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان	ارزیابی نورولوژیک و معاینه کامل عصبی و تکاملی	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MRI</b> مغز</li> <li>• در صورت تشنج <b>EEG</b></li> <li>• بررسی آنزیمی</li> <li>• بررسی ژنتیک</li> <li>• داروها</li> <li>• معاینه و بررسی سایر اعضا خانواده</li> </ul>
سیستم توانبخشی	برای مشکلات بلع	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ارزیابی مهارت‌های حرکتی</li> <li>• نیاز برای دستگاه‌های حمایتی</li> <li>• نیاز برای فیزیوتراپی</li> </ul>
گوارشی/تغذیه	بررسی گوارشی، تغذیه، تیم ارزیابی تغذیه	<ul style="list-style-type: none"> <li>• مطالعات بررسی بلع برای ارزیابی وضعیت تغذیه و آسپیراسیون</li> <li>• در صورت نیاز تعبیه گاستروستومی در موارد دیسفاژی/خطر آسپیراسیون</li> <li>• ارزیابی برای یبوست</li> </ul>
چشم	معاینه افتالمولوژیک	ارزیابی دژنراسیون ماکولار، <b>Cherry-red spot</b> ، وضعیت بینایی
تنفسی	ارزیابی خطر آسپیراسیون	ارزیابی راه هوایی
مشاوره ژنتیک	توسط فرد صاحب صلاحیت	جهت بررسی سایر افراد خانواده، نحوه توارث

### ارزیابی‌های توصیه شده پس از تشخیص اولیه در افراد مبتلا به فرم تحت حاد نوجوانی تی ساکس

سیستم	ارزیابی	توصیه‌ها
نورولوژیک فوق تخصص	ارزیابی نورولوژیک و معاینه کامل عصبی و تکاملی	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MRI</b> مغز</li> <li>• در صورت تشنج <b>EEG</b></li> <li>• ارزیابی و تکامل عصبی و حرکتی و اسپاستیسیته</li> <li>• بررسی آنزیمی</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• بررسی ژنتیک</li> <li>• داروها</li> <li>• معاینه و بررسی سایر اعضا خانواده</li> </ul>		مغز و اعصاب کودکان و نوجوانان
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ارزیابی مهارت های حرکتی</li> <li>• نیاز برای دستگاههای حمایتی و میزان تحرک</li> <li>• نیاز برای فیزیوتراپی</li> </ul>	بلع	سیستم توانبخشی
<ul style="list-style-type: none"> <li>• مطالعات بررسی بلع برای ارزیابی وضعیت تغذیه و آسپیراسیون</li> <li>• در صورت نیاز تعبیه گاستروستومی در موارد دیسفاژی/خطر آسپیراسیون</li> <li>• ارزیابی برای یبوست</li> </ul>	بررسی گوارشی، تغذیه، تیم ارزیابی تغذیه	گوارشی/تغذیه
ارزیابی وضعیت بینایی	معاینه افتالمولوژیک	چشم
ارزیابی راه هوایی	ارزیابی خطر آسپیراسیون	تنفسی
جهت بررسی سایر افراد خانواده، نحوه توارث	توسط یک متخصص ژنتیک حرفه ای	مشاوره ژنتیک

### ارزیابی های توصیه شده پس از تشخیص اولیه در افراد مبتلا به فرم دیررس بزرگسالی تی ساکس

سیستم	ارزیابی	توصیه ها
نورولوژیک متخصص مغز و اعصاب فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان و	ارزیابی نورولوژیک و معاینه کامل عصبی و حرکتی	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ارزیابی ضعف و آتاکسی و ترمور و دیزارتري</li> <li>• تصویر برداری مغزی</li> <li>• در صورت تشنج EEG</li> <li>• ارزیابی و تکامل عصبی و حرکتی و اسپاستیسیتی</li> <li>• بررسی آنزیمی</li> <li>• بررسی ژنتیک</li> <li>• داروها</li> <li>• معاینه و بررسی سایر اعضا خانواده</li> </ul>

نوجوانان		
سیستم توانبخشی	فرد صاحب صلاحیت	<ul style="list-style-type: none"> <li>ارزیابی مهارت های حرکتی</li> <li>نیاز برای دستگاههای حمایتی و میزان تحرک</li> <li>نیاز برای فیزیوتراپی</li> </ul>
سایکولوژیک	بررسی عصبی-روانی	ارزیابی سایکوز، اضطراب، افسردگی
مشاوره ژنتیک	توسط فرد صاحب صلاحیت	جهت بررسی سایر افراد خانواده

## (و) درمان

درمان بیماری تی ساکس عمدتاً حمایتی است و باید تغذیه کافی و هیدراتاسیون، مدیریت بیماری های عفونی، محافظت از راه هوایی و کنترل تشنج فراهم شود. برای فنوتیپ های تی ساکس تحت حاد نوجوانی و دیررس خدمات فیزیوتراپی و تیمی از درمانگران فیزیکی، شغلی و گفتار درمانی برای به حداکثر رساندن عملکرد بیمار، نیاز است. مدیریت تشنج اغلب مورد نیاز است. افراد مبتلا به تی ساکس دیررس بزرگسالی ممکن است به داروهای ضد سایکوز یا ضد افسردگی نیاز داشته باشند.

## (ز) فارماکوتراپی:

میگلوستات سنتز گلیکولیپیدها را مهار می کند و به صورت خوراکی استفاده می شود. این دارو می تواند از سد خونی-مغزی عبور کند و ممکن است پیشرفت تظاهرات عصبی را در کودکان بدون علائم مبتلا به گوشه نوع ۳، نیم پیک نوع C، GM1 و GM2 کندتر کند. تجویز میگلوستات در مراحل اولیه بیماری توصیه شده است تا اثربخشی درمان در طول مداخله مشخص شود. در صورت وجود علائم عصبی پیشرونده، میگلوستات نمی تواند موثر باشد. مطالعات نشان می دهد میگلوستات در موارد دیررس **Gangliosidosis GM2** منظور در موارد نوجوانی و بزرگسالی بیشتر موثر است و لذا در این بیماران بیشتر توصیه می شود.

دوز پیشنهادی برای بزرگسالان و نوجوانان (سن بالای ۱۲ سال) ۶۰۰ میلی گرم در روز در سه دوز منقسم است. دوز میگلوستات در کودکان ۴ تا ۱۱ ساله بر اساس سطح بدن (BSA) است:

- ۶۰۰ میلی گرم روزانه در سه دوز منقسم برای سطح بدن بیش از 1.25 متر مربع
- ۴۰۰ میلی گرم روزانه در دو دوز منقسم برای سطح بدن ۰.۸۹ تا ۱.۲۵ مترمربع
- ۳۰۰ میلی گرم در روز در سه دوز منقسم برای سطح بدن ۰.۷۴ تا ۰.۸۸ مترمربع



- ۱۰۰ میلی گرم روزانه در دو دوز منقسم برای سطح بدن ۰/۴۸ تا ۰/۷۳ مترمربع

- ۱۰۰ میلی گرم یک بار در روز برای سطح بدن کمتر و مساوی ۰/۴۷ مترمربع

### ح) عوارض دارویی (در صورت وجود):

شایع ترین عوارض جانبی میگلوستات شامل علائم گوارشی (مانند اسهال، نفخ شکم)، کاهش وزن و لرزش است. البته بر اساس تحقیقاتی که در ایران صورت گرفته خوشبختانه عوارض گوارشی این دارو در بیماران ایرانی خیلی خفیف و قابل گذشت می باشد.

### ی) پیگیری های لازم پس از درمان:

سیستم	ارزیابی	تعدد
بررسی روند بیماری	سرعت پیشرفت بیماری	هر ۶-۴ ماه
برای درمان میگلوستات	بررسی کمپلانس درمان بررسی عوارض دارویی	هر ۶-۴ ماه
معاینه بالینی	بررسی پارامترهای رشد، ارزیابی نورولوژیک و ارگانومگالی	هر ۶ ماه یکبار
تحرک/فعالیت روزانه	ارزیابی میزان تحرک و کنترل تنه، سپاستیسیته، وضعیت انگشتان پا، تعادل	هر ۶ ماه یکبار
ارزیابی تکامل یا شناخت	مانیتورینگ یادگیری و تکلم در کودکان و توانایی شناختی در بالغین	هر ۶ ماه در کودکان و هر ۱۲ ماه در بالغین
ارزیابی چشم	ارزیابی پاسخ به درمان میگلوستات	هر ۱۲ ماه یکبار بعد از شروع درمان
بررسی شنوایی	ادیومتری برای تشخیص کاهش شنوایی یا پیشرفت آن	هر ۱۲ ماه
بررسی تغذیه	بررسی وجود دیس فازی یا خطر آسپیراسیون	هر ۶ ماه در کودکان و هر ۱۲ ماه در بالغین
بررسی اختلالات سایکولوژیک، افسردگی	بررسی سلامتی منتال	در کودکان، هر ۶ ماه تا ۱۸ سالگی و سپس در صورت پایداری یا فقدان علامت هر سال

هر ۱۲ ماه	هیستوری اختلالات خواب	بررسی خواب
-----------	-----------------------	------------

### **ک) توصیه های ضروری به بیمار:**

به بیماران و خانواده باید اطلاع داده شود که اثربخشی میگلوستات برای تی ساکس اثبات نشده است و بهترین نتیجه قابل دستیابی درمان، تثبیت عصبی یا سرعت کندتر پیشرفت بیماری عصبی است.

### **منابع:**

- 1. Karimzadeh P, Tonekaboni SH, Ashrafi MR, et al. Effects of Miglustat on Stabilization of Neurological Disorder in Niemann–Pick Disease Type C: Iranian Pediatric Case Series. Journal of Child Neurology. 2013;28(12):1599-1606. doi:10.1177/0883073812464526**
- 2. Karimzadeh P, Jafari N, Nejad Biglari H, Jabbeh Dari S, Ahmad Abadi F, Alaei MR, Nemati H, Saket S, Tonekaboni SH, Taghdiri MM, Ghofrani M. GM2-Gangliosidosis (Sandhoff and Tay Sachs disease): Diagnosis and Neuroimaging Findings (An Iranian Pediatric Case Series). Iran J Child Neurol. 2014 Summer;8(3):55-60. PMID: 25143775; PMCID: PMC4135282.**
- 3. Platt F.M., Jeyakumar M. Substrate Reduction Therapy. Acta Paediatr. 2008;97:88–93.**
- 4. Camilo Toro, Leila Shirvan BA, and Cynthia Tifft. Beta-Hexosaminidase A Deficiency; GM2 Gangliosidosis, Type I; Tay-Sachs Disease. In: GeneReviews. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ (Accessed on october 1, 2020)**
- 5. Hoffman JD, Greger V, Strovel ET, et al. Next-generation DNA sequencing of HEXA: a step in the right direction for carrier screening. Mol Genet Genomic Med 2013; 1:260.**
- 6. Sutton VR. Tay-Sachs disease screening and counseling families at risk for metabolic disease. Obstet Gynecol Clin North Am 2002; 29:287.**
- 7. Monaghan KG, Feldman GL, Palomaki GE, et al. Technical standards and guidelines for reproductive screening in the Ashkenazi Jewish population. Genet Med 2008; 10:57.**
- 8. Bley AE, Giannikopoulos OA, Hayden D, et al. Natural history of infantile G(M2) gangliosidosis. Pediatrics 2011; 128:e1233.**
- 9. Masingue M, Dufour L, Lenglet T, et al. Natural History of Adult Patients with GM2 Gangliosidosis. Ann Neurol 2020; 87:609.**

- 10. Committee on Genetics. Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions. Obstet Gynecol 2017; 129:e41. Reaffirmed 2023.**
- 11. Platt F.M., Jeyakumar M., Andersson U., Heare T., Dwek R.A., Butters T.D. Substrate Reduction Therapy in Mouse Models of the Glycosphingolipidoses. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2003;358:947–954.**
- 12. Platt F.M., Jeyakumar M. Substrate Reduction Therapy. Acta Paediatr. 2008;97:88–93.**