

مرض ساندهوف Sandhoff disease

المقدمة:

مرض ساندهوف هو اضطراب وراثي نادر يدمر الخلايا العصبية (الخلايا العصبية) في الدماغ والحبل الشوكي (الجهاز العصبي المركزي) تدريجياً. يتم تصنيف هذه الحالة إلى ثلاثة أنواع رئيسية بناءً على العمر الذي تظهر فيه العلامات والأعراض لأول مرة: الطفولة، والأحداث، والبالغين.

الشكل الطفولي لمرض ساندهوف هو الشكل الأكثر شيوعاً وخطورة ويظهر في مرحلة الطفولة. عادةً ما يبدو الرضع المصابون بهذا الاضطراب طبيعيين حتى سن 3 إلى 6 أشهر، عندما يتباطأ نموهم وتضعف العضلات المستخدمة للحركة. يفقد الأطفال المتأثرون المهارات الحركية مثل التقلب والجلوس والزحف. كما أنهم يطورون رد فعل مفاجئاً مبالغاً فيه تجاه الضوضاء العالية. مع تقدم المرض، يعاني الأطفال المصابون بمرض ساندهوف من نوبات صرع وفقدان البصر والسمع، والإعاقة الذهنية. من سمات هذا الاضطراب وجود شذوذ في العين يسمى البقعة الحمراء الكرزية، والذي يمكن التعرف عليه من خلال فحص العين. يعاني بعض الأطفال المصابين أيضاً من سمات وجه مميزة، أو تضخم الأعضاء (تضخم عضوي)، أو تشوهات في العظام. عادةً ما يعيش الأطفال المصابون بالشكل الطفولي لمرض ساندهوف حتى مرحلة الطفولة المبكرة فقط. تعد أشكال مرض ساندهوف لدى الأحداث والبالغين نادرة جداً. العلامات والأعراض عادة ما تكون أخف من تلك التي تظهر في الشكل الطفولي، على الرغم من أنها تختلف على نطاق واسع. يمكن أن يبدأ الشكل اليافع بين عمر 2 و 10 سنوات. وتشمل السمات المميزة صعوبات الكلام، وفقدان الوظيفة الإدراكية (الخرف)، والنوبات، وفقدان التنسيق العضلي (ترنح). يتميز مرض ساندهوف لدى البالغين بمشاكل في الحركة ومشاكل نفسية.

الانتشار:

مرض ساندهوف هو اضطراب نادر. يختلف تواترها بين السكان. يبدو أن هذه الحالة أكثر شيوعاً بين سكان الكريول في شمال الأرجنتين؛ وهنود الميتس في ساسكاتشوان، كندا؛ وناس من لبنان .

الأسباب:

ينجم مرض ساندهوف عن متغيرات (تُعرف أيضاً باسم الطفرات) في جين HEXB. يوفر جين HEXB تعليمات لصنع البروتين الذي يعد جزءاً من إنزيمين مهمين في الجهاز العصبي، بيتا هيكسوزامينيداز A وبيتا هيكسوسامينيداز B.

توجد هذه الإنزيمات في الليزوزومات، وهي هياكل في الخلايا تعمل على تفكيك المواد السامة وتعمل كمراكز لإعادة التدوير. داخل الليزوزومات، يقوم هذان الإنزيمان بتكسير المواد الدهنية والسكريات المعقدة والجزيئات المرتبطة بالسكريات. على وجه الخصوص، يساعد بيتا هيكسوزامينيداز A على تحطيم مادة دهنية تسمى GM2 غانغليوزيد.

تعمل المتغيرات الموجودة في جين HEXB على تعطيل نشاط بيتا هيكسوزامينيداز A وبيتا هيكسوسامينيداز B، مما يمنع هذه الإنزيمات من تحطيم جزيئات معينة، بما في ذلك GM2 غانغليوزيد. ونتيجة لذلك، يمكن أن تتراكم هذه المركبات إلى مستويات سامة، وخاصة في الخلايا العصبية في الدماغ والحبل الشوكي. على وجه الخصوص، يؤدي تراكم GM2 غانغليوزيد إلى التدمير التدريجي لهذه الخلايا العصبية، مما يسبب العديد من علامات وأعراض مرض ساندهوف. عادةً ما تحدث شدة النقص (النقص) في إنزيمات بيتا هيكسوزامينيداز A و B العمر الذي تحدث فيه المظاهر وشكل مرض ساندهوف الذي يتطور.

نظرًا لأن مرض ساندهوف يضعف وظيفة الإنزيمات الليزوزومية وينطوي على تراكم GM2 غانغليوزيد، يُشار إلى هذه الحالة أحيانًا باسم اضطراب تخزين الليزوزومية أو داء GM2-gangliosidosis. مرض ساندهوف هو واحد من ثلاث حالات ناجمة عن تراكم GM2 غانغليوزيد. وتسمى الحالتان الأخريان بمرض تاي ساكس والداء العقدي GM2، متغير AB، والذي يسببه متغيرات في جينات أخرى.

التوريث:

يتم توريث هذه الحالة بنمط جسدي متنحي، مما يعني أن كلا نسختي الجين في كل خلية لهما متغيرات. يحمل والدا الفرد المصاب بحالة وراثية جسدية متنحية نسخة واحدة من الجين المتغير، لكنهما عادة لا تظهر عليهما علامات وأعراض الحالة.

أسماء أخرى لهذا المرض:

- نقص بيتا هيكسوزامينيداز بيتا الفرعية
- داء العقدي GM2، النوع 2
- داء العقدي GM2، النوع الثاني
- مرض نقص الهيكسوزامينيداز A و B
- مرض ساندهوف-جاتزكويتز-بيلز
- إجمالي نقص الهيكسوزامينيداز

معلومات وموارد إضافية:

معلومات الاختبارات الجينية

- سجل الاختبارات الجينية: مرض ساندهوف (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C0036161/>)

مركز معلومات الأمراض الوراثية والنادرة

- مرض ساندهوف (<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/2521/index>)
موارد دعم المرضى والمناصرة

- المنظمة الوطنية للاضطرابات النادرة (NORD) (<https://rarediseases.org/>)
التجارب السريرية

- ClinicalTrials.gov ([https://clinicaltrials.gov/search?cond=%22Sandhoff Disease%22](https://clinicaltrials.gov/search?cond=%22Sandhoff+Disease%22))
كتالوج الجينات والأمراض من OMIM

- مرض ساندهوف (<https://omim.org/entry/268800>)
المقالات العلمية على PubMed

- Hendriksz CJ, Corry PC, Wraith JE, Besley GT, Cooper A, Ferrie CD. Juvenile Sandhoff disease--nine new cases and a review of the literature. *J Inher Metab Dis*. 2004;27(2):241-9. doi: 10.1023/B:BOLI.0000028777.38551.5a. Citation on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15159655>)
- Liu M, Huang D, Wang H, Zhao L, Wang Q, Chen X. Clinical and Molecular Characteristics of Two Chinese Children with Infantile Sandhoff Disease and Review of the Literature. *J Mol Neurosci*. 2020 Apr;70(4):481-487. doi:10.1007/s12031-019-01409-6. Epub 2020 Jan 9. Citation on PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31919734>)
- Lyn N, Pulikottil-Jacob R, Rochmann C, Krupnick R, Gwaltney C, Stephens N, Kissell J, Cox GF, Fischer T, Hamed A. Patient and caregiver perspectives on burden of disease manifestations in late-onset Tay-Sachs and Sandhoff diseases.
- Orphanet J Rare Dis. 2020 Apr 15;15(1):92. doi: 10.1186/s13023-020-01354-3. Citation on PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32295606>)
- Shibuya M, Uneoka S, Onuma A, Kodama K, End W, Okubo Y, Inui T, Togashi N, Nakashima I, Hino-Fukuyo N, Ida H, Miyatake S, Matsumoto N, Haginoya K. A 23- year follow-up report of juvenile-onset Sandhoff disease presenting with a motor-neuron disease phenotype and a novel variant. *Brain Dev*. 2021 Nov;43(10): 1029-1032. doi: 10.1016/j.braindev.2021.06.007. Epub 2021 Jul 1. Citation on PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34217565>)
- Tavasoli AR, Parvaneh N, Ashrafi MR, Rezaei Z, Zschocke J, Rostami P. Clinical presentation and outcome in infantile Sandhoff disease: a case series of 25 patients from Iranian neurometabolic bioregistry with five novel mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Aug 3;13(1):130. doi: 10.1186/s13023-018-0876-5. Citation on PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30075786>)
- Tim-Aroon T, Wichajarn K, Katanyuwong K, Tanpaiboon P, Vatanavicharn N, Sakpichaisakul K, Kongkrapan A, Eu-Ahsunthornwattana J, Thongpradit S, Moolsuwan K, Satproedprai N, Mahasirimongkol S, Leksuthirath T, Suktitipat B, Jinawath N, Wattanasirichaigoon D. Infantile onset Sandhoff disease: clinical manifestation and a novel common mutation in Thai patients. *BMC Pediatr*. 2021 Jan 7;21(1):22. doi: 10.1186/s12887-020-02481-3. Citation on PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33407268>)
- Xiao C, Tiffet C, Toro C. Sandhoff Disease. 2022 Apr 14. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*(R) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993- 2024. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579484/> Citation on PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35420740>)