

گالاکتوزمی

گالاکتوزمی

گالاکتوز اپیمر کربن ۴ گلوکز است که بیشتر در فرآورده های شیر یافت می شود (البته به گونه ی اندک در برخی حبوبات، سبزی ها و در برخی داروها نیز دیده می شود) متابولیسم گالاکتوز در انسان در مسیر Leloir انجام می شود. برای این کار سه آنزیم دست بکارند و گالاکتوز را برای تولید انرژی سلولی سازگار می کنند. آنزیم میانی گالاکتوز-۱ فسفات یوریدیل ترانسفراز است. این آنزیم گالاکتوز-۱-فسفات (gal-1P) را به یوریدین دی فسفوگالاکتوز (UDP-gal) تبدیل می کند. کمبود این آنزیم باعث گالاکتوزمی کلاسیک در انسان می شود. مکانیسم دقیق بیماریزایی گالاکتوزمی همچنان ناشناخته است. ولی گمانه زنی های پژوهشگران بیشتر روی The unfolded protein response (UPR)، اینوزیتول مونوفسفات انسانی (hIMPase) و انباشتی ناهنجار از آنزیم های گلیکان، هرمون ها و فاکتورهای رشد است. امید به پژوهش های آینده در این زمینه است که به درک درستی از پایه ی بیماریزایی گالاکتوزمی و کشف درمان موثرتر برای پیشگیری از عوارض بلند مدت آن دست یازید.

نقش GALT

GALT آنزیم دوم گذرگاه Leloir، دارای دو بخش (subunit) همسان روی کروموزوم ۹ است. هر کدام دارای ۳۷۹ اسید آمینه، و یک جایگاه فعال برای فعالیت کاتالیزی خود است. کارکرد هر دو بخش نیز یکسان و همزمان است. این پدیده برای برای کارآمدی بهتر تولید UDP-gal است. در انسان جهش متداول در اسید آمینه ۱۸۸ است که باعث جایابی گلوتامین به جای آرژنین شود (Tyfied et al. ۱۹۹۹).

گالاکتوزمی به نارسایی های متابولیسم گالاکتوز گفته می شود، که در برگیرنده ی گالاکتوزمی کلاسیک (یا نوع ۱)، گالاکتوزمی نوع ۲ (یا کمبود گالاکتوکیناز) و گالاکتوزمی نوع ۳ (کمبود گالاکتوز اپیماز) است. گالاکتوزمی کلاسیک اگر درمان نشود به عوارضی می انجامد که برای زندگی خطر آفرین است. عوارض این بیماری: چالش های تغذیه و رشد، آسیب های کبدی، خونریزی و عفونت است. اگر برای نوزاد، در ده روز نخست جیره ی غذایی تهی از لاکتوز فراهم شود، نشانه های بیماری بزودی ناپدید می شود، و از عوارض نارسایی کبد، عفونت و مرگ نوزاد پیشگیری می شود. گرچه با درمان مناسب و بهنگام، کودکان دچار به گالاکتوزومی کلاسیک همچنان در خطر تاخیر در رشد، مشکل حرف زدن (dysarthria و apraxia) و ناهنجاری در عملکرد حرکتی هستند. کمابیش همه ی دختران دچار به گالاکتوزمی کلاسیک، دچار نارسایی زودرس تخمدان می شوند. گونه های دیگر گالاکتوزومی، نیز دارای عوارض تهدید آمیزی برای زندگی است. از این میان چالش های تغذیه و رشد، آسیب کبدی مانند سیروز و خونریزی در کودکان درمان نشده دیده می شود. برپایه ی گزارش هایی از آمریکا، در این گونه از گالاکتوزومی، چون اندازه ی هیپرگالاکتوزمی مانند گونه ی کلاسیک در تست غربالگری نوزادان چشمگیر نیست و نیز تست تنفسی نیز نرمال است، چه بسا تشخیص آن به هنگام نوزادی میسر نشود. بهر روی اگر در ده روز نخست زندگی، جیره ی غذایی تهی از گالاکتوز فراهم شود، عوارض و آسیب های بیماری پدیدار نمی شود. اگر درمان مناسب و بهنگام انجام شود، خوشبختانه دیگر عوارض درازمدت همانند نارسایی زودرس تخمدان دیده نمی شود.

تعویض گلوتامین، اسید آمینه ای که کمابیش هیدروفیل است، با آرژنین که اسید آمینه ای بازی با شارژ مثبت، منجر به تغییر شارژ و ترکیب آنزیمی می شود. سرانجام جابجایی جایگاه فعالیت آنزیمی (به اندازه ی دو اسد آمینه دورتر)، باعث غیرفعال شدن آنزیم می شود. در کسانی که این جهش و یا جهش های دیگر همزیگوت است، دچار کمبود کامل یا کمابیش کامل فعالیت آنزیمی می شود. باین پدیده گالاکتوزمی، گویند. گالاکتوزمی پس از تولد و خوردن شیر از سینه ی مادر یا شیر خشک قابل تشخیص است. لاکتوز پس از متابولیسم شدن، دو مولکول گلوکوز و گالاکتوز تولید می کند. چون گالاکتوز متابولیز نمی شود، نشانه های گالاکتوزمی آشکار می شود. نسبت بروز این بیماری در آمریکا، یک در ۳۰۰۰۰ تا یک در ۶۰۰۰۰ است. تشخیص به هنگام همراه با بیماری های مادرزادی دیگر با دستگاه Tandem Mass Spectrometry انجام می شود.

ژنتیک گالاکتوزمی

پیشرفت هایی که در زمینه ی ژنتیک وابسته به بیماری گالاکتوزمی انجام شده است، نخست وام دار آزمون های کلونینگ بیان GALT cDNA است که در سال ۱۹۹۰ (Flach et al) و در سال ۱۹۸۸ (Reichard and Berg) و در پی آنان آزمون کلونینگ تمام قد (full-length) ژن GALT در سال ۱۹۹۲ (Leslie et al) گزارش شد. این ژن روی کروموزوم ۹p۱۳ (Shih et al. ۱۹۸۴) با درازای DNA ۴,۳ kb و دارای ۱۱ آگزون است. طول cDNA. از ۱۲۹۵ بازساخته شده و پلی پپتیدی از ۳۷۹ اسید آمینه کد گذاری می نماید. این پروتئین فعال، دایمر است و توده ی مولکولیش نزدیک به ۸۸ kDa است. Human galactoki- nase (GALK) و epimerase (GALE) نیز کلون شدند و کانون جهش ها هم مشخص شده اند.

نشانه ها و عوارض

نوزاد تازه متولد شده مبتلا به گالاکتوزمی اگر در معرض شیرمادر که دارای لاکتوز است قرار بگیرد، با خطر سندرم سمیت چندگانه روبرو می شود. نشانه های پیشرونده در چند روز اول تا هفته اول از زندگی عبارتند از: ضعف تغذیه و افزایش وزن، استفراغ، یرقان، هپاتومگالی خونریزی، کم خونی، بی حالی، هیپوتونی، آب مروارید است. یک رژیم

غذایی تهی از گالاکتوز باعث بهبود می شود (۳). اما با وجود رژیم غذایی محدود که برای این افراد است، بسیاری از بیماران مبتلا به گالاکتوزومی کلاسیک همچنان مقدار قابل توجهی از گالاکتوز و گالاکتیکول و گالاکتوز ۱-فسفات در سلول خود تجمع کرده است. حتی با تشخیص زودرس و مداخله در رژیم غذایی هنوز هم میزان قابل توجهی از این عوارض به دلیل عوارض مزمن که در دوران کودکی و بزرگسالی به وجود می آید (۶) که شایع ترین این عوارض شامل speech dyspraxia و اتاکسی و نارسایی زودرس تخمدان است (۱). تا به امروز، پاتوفیزیولوژی سندرم مسمومیت حاد و عوارض مزمن تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است، اما منطقی است که فرض کنیم که هر گونه انسداد در مسیر سوخت و ساز منجر خواهد شد به تجمع پیش سازهای متابولیت های متناوب به طور معمول مواجه می شود و یا متابولیت گذشته وجود ندارد) بلوک آنزیمی (به وجود می آید) (۵)، هر کدام و یا ترکیبی از این امکانات، می تواند مسوول فنوتیپ مرتبط با انسداد آنزیمی باشد. گزارش های متعدد نشان داده که گالاکتوز ۱-فسفات رقابتی مهار، اینوزیتول مونوفسفاتازو UDPglucose pyrophosphorylase، فسفوگلوکوموتاز یا حتی گلوکز ۶-فسفاتاز دارد. اگرچه هیچ کدام از این یافته ها در شرایط آزمایشگاهی به طور کامل در بدن بیماران اثبات نشده است، با این وجود، اگر در شرایط *invivo* مهار UDP-glucose pyrophosphorylase رخ بدهد، می تواند به طور بالقوه کاهش تشکیل UDP-glucose/galactose در سلول داشته و می تواند باعث گلیکوزیلاسیون نابجا از پروتئین و چربی شود (۵). برپایه گزارش ها، در گردش غیر طبیعی پروتئین، از جمله ترانسفرین FSH در خون بیماران GALT، کمبود گلبول قرمز با افزایش GAL-1P همراه است.

با توجه به این یافته ها، گالاکتوزمی کلاسیک به طور گسترده به عنوان یک اختلال مادرزادی گلیکوزیلاسیون در نظر گرفته می شود (۵). به تازگی به یک وابستگی جالب میان متابولیسم اینوزیتول و گالاکتوز پی برده اند. مهار اینوزیتول مونوفسفات در شرایط *invivo*، می تواند منجر به کاهش اینوزیتول آزاد شود و باعث انباشت مونوفسفات اینوزیتول در سلول ها شود اینوزیتول آزاد و اینوزیتول متصل به لیپید در بافت در بیماران مبتلا به نقص GALT

و مسمومیت گالاکتوز در موش ها گزارش داده شده است. در افراد دارای نقص GALT گالاکتوز با آلدوز ردوکتاز به گالاکتیکول تبدیل می شود. (۵) مشابه سوربیتول، گالاکتیکول اضافی که تشکیل شد باعث عدم تعادل اسمزی داخل سلول و از طریق ۱-AP/TonEBP/OREBP، منجر به کاهش رونویسی از ژن SLC5A3 که کد کننده SMIT₁ transporter است، می شود. (۵) در بیماران مبتلا به نقص GALT که تجمع گالاکتیکول دارند نه گالاکتوز ۱-فسفات به طوری عمده مبتلا به آب مروارید (کاتاراکت) می شود و این با افزایش گالاکتوز خون و به طور قابل توجهی کاهش فعالیت GALT خون ارتباط دارد و در این بیماری میزان فعالیت آنزیم GALT و افزایش سطح گالاکتوز ۱-فسفات را نداریم. (۵ و ۴) نقص گالاکتوکیناز یکی از سه اختلال مادرزادی متابولیسم که منجر به هایپرگالاکتوزمی می شود. برخلاف گالاکتوزمی کلاسیک است که توسط کمبود گالاکتوز ۱-فسفات یوریدین ترانسفراز ایجاد می شود، نقص گالاکتوکیناز کند با تظاهرات شدید در اوایل شیرخواری نیست. نشانه های بالینی آن از ایجاد آب مروارید در طول هفته اول یا ماه اول از زندگی، نتیجه آن تجمع گالاکتیتول در لنز، که محصول یک مسیر جایگزین استفاده گالاکتوز است. (۵) نشانه های مسمومیت همراه با عوارض کبدی شدید است. افزایش سطح گالاکتوز و گالاکتیتول در پلاسما و ادرار معمولاً یافت می شود و همچنین هیپوگلیسمی اولیه و هایپرآمونمی، نیز ممکن است رخ دهد. پس از این تغییرات بیوشیمیایی، تجمع سمی از گالاکتوز را داریم. گالاکتیتول و گالاکتوز-۱-فسفات در سیستم عصبی مرکزی نیز گزارش شده است. بنابراین، تشنج، آب مروارید زودرس، عقب ماندگی ذهنی، dyspraxia کلامی و آتاکسی تظاهرات ممکن است، ظاهر شود. غلظت گالاکتوز-۱-فسفات در گلوبول قرمز به خوبی با شدت نشانه های ارتباط دارد. گالاکتوزمی کلاسیک، که بیماری متابولیک نادرارثی، باعث ۳-۱٪ از تمام موارد آب مروارید مادرزادی می شود (۵). کدورت لنز حتی در ۶۸٪ از بیماران مبتلا به گالاکتوزمی کلاسیک و تقریباً در تمام نقص گالاکتوکیناز رخ می دهد. کاهش فعالیت آنزیمی و تولید بیش از حد و تجمع گالاکتیتول در عدسی چشم است که منجر به کدورت عدسی با توجه به تورم اسمزی سلول های لنز می شود. چنین اختلال در عملکرد آنزیم مسیر گالاکتوز سوخت و ساز بدن همچنین

می تواند منجر به تشکیل آب مروارید presenile شود (۱). تشخیص زود هنگام و مداخله در رژیم غذایی منجر به تاخیر تشکیل کاتاراکت می شود. متأسفانه، درمان جراحی در بعضی از بیماران مورد نیاز است، به ویژه کسانی که رژیم غذایی نامناسب دارند. (۱).

عوارض دراز مدت در کمبود GALT

✓ هیپوگنادیسم، نقص گفتار، و Hypergonadotropic یا POI در زنان

- ✓ نقص های کاهش تراکم مواد معدنی استخوان
- ✓ آب مروارید آتاکسی مخچه / لرزش / دیستونی (۳)

تشخیص بیماری

روش جا افتاده در آزمایشگاه های ایران، برای تشخیص گالاکتوزمی کلاسیک، استفاده از تست بندیکت بوده که در چند سال اخیر روشی موثر برای شناسایی افراد بوده است (۲). بهر روی در جهان، تست غربالگری روتین شده و در ایران نیز باید هرچه زودتر اجباری شود. به هر روی تشخیص نوع کلاسیک و دیگر گونه ها، با افزایش غلظت galactose-1-phosphate گلوبول های سرخ، کاهش فعالیت آنزیم galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT) و یا آزمایش ژنتیک (Biallelic pathogenic variants in GALT) برای ژن کد کننده ی گالاکتوز-۱-فسفات یوریدیل ترانسفراز است. در گالاکتوزمی کلاسیک، اندازه ی گالاکتوز-۱-فسفات کما بیش بیشتر از ۱۰ میلی گرم در دسی لیتر، و اندازه ی فعالیت آنزیم GALT، صفر و یا به سختی دست یافتنی است. با آزمون غربالگری نوزادان می توان ۱۰۰ درصد مبتلایان به گالاکتوزمی کلاسیک و یا گونه های دیگر آن را تشخیص داد. البته اگر فقط اندازه ی گالاکتوز تام را انجام شود و فعالیت آنزیم GALT آزمایش نشود، شاید تشخیص گونه های غیر کلاسیک را از دست برود.

درمان گالاکتوزمی کلاسیک در نوزاد

- (۱) حذف مواد حاوی لاکتوز و شیر مادر (استفاده از سویا)
- (۲) مانیتور برای نشانه هایی از عفونت.

3-Gerard T. Berry. & Al, Galactosemia: When is it a newborn screening emergency?., MGM journal., 2012. 106. P: 7-11

4-Kalaydjieva., I. & Al . A Founder Mutation in the GK1 Gene Is Responsible for Galactokinase Deficiency in Roma (Gypsies) . Am. J. Hum. Genet ., 1999, 65.p:1299-1307

5-Tang. M.. & Al, Innovative therapy for Classic Galactosemia — Tale of two HTS., MGM journal ., 2014. 105.p: 44-55

6-Van Calcar.sc., A re-evaluation of life-long severe galactose restriction for the nutrition management of classic galactosemia., MGM journal., 2014. 112(3).p:191-7

۳) نظارت برای نشانه هایی از اختلال انعقادی (پلاسما منجمد تازه)

منابع:

1- Cocanougher.B. & Al, Compound heterozygosity with a novel S222N GALT mutation leads to atypical galactosemia with loss of GALT activity in erythrocytes but little

evidence of clinical disease., MGM journal., 2015., 2., p:61-64

2-Garcia.D. & Al, Usefulness of Benedict's test for the screening of galactosemia., BCJ. ., 2014 ., 47(9) p: 857-859



دومین کنگره بین المللی بیماری های خونی: (چالش های جدید در تشخیص و درمان)

برگزار کننده: دانشگاه علوم پزشکی شیراز با همکاری دانشگاه های کلان منطقه کشور

محورهای کنگره:

- اختلالات خوش خیم و بدخیم خونی
- هموگلوبینوپاتی ها
- عفونت در بیماری های خونی
- پیوند سلول های بنیادی خون ساز
- طب انتقال خون

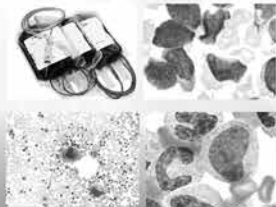
دارای امتیاز بازآموزی

زمان: ۱۳ تا ۱۵ اردیبهشت ماه ۱۳۹۶

مکان: شیراز، خیابان ساحلی، مجتمع فرهنگی دانشگاه شیراز

جهت ثبت نام و ارسال مقاله به سایت کنگره مراجعه فرمایید

www.ichd2017.com



کسب اطلاعات بیشتر با ارسال عدد ۲ به شماره ۳۰۰۰۵۷۴۷ SMS



دبیرخانه علمی: مرکز تحقیقات علوم و فن آوری تشخیص
آزمایشگاهی: دانشکده پزشکی شیراز
شیراز، خیابان مشیرمیرزا، دانشکده پزشکی
مرکز تحقیقات علوم و فن آوری تشخیص آزمایشگاهی
کدپستی: ۷۱۴۳۹-۱۴۶۹۳ تلفن: ۰۷۱-۳۲۶۷۰۳۰

دبیرخانه اجرایی: شرکت بین المللی رکسان

آدرس: تهران، اهر آباد شمالی، بلوار از مرکز قلب
تقاطع جلال کتور گذر اتوبان کوچه ۴، پلاک ۸، ساختمان
پلین، طبقه ۳ واحد ۶ تلفن: ۰۲۱-۸۸۳۳۴۳۶-۸
فکس: ۰۲۱-۸۸۲۴۶۰۶۷ شماره پیام کوتاه: ۳۰۰۰۵۷۴۷
هر راه: ۰۹۱۷۱۱۷۵۷۴۷ تلفن: ۰۷۱۳-۲۲۹۰۰۰۳
هر راه: ۰۹۱۷۱۱۷۵۷۴۷ تلفن: ۰۷۱۳-۲۲۹۰۰۰۳
www.roxanco.com roxanshiraz@gmail.com