



تاریخ: ۱۴۰۲/۱۱/۱۱

شماره: ۲۸/۳۶/۱۹۵۸۹۹

پیوست: دارد

۰۷:۳۶

رئیس محترم مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا، ولایت، قدس، کوثر، رجایی، ۲۲ بهمن

رئیس محترم بیمارستان رحیمیان، شهدا

سرپرست محترم بیمارستان شفا، امیرالمومنین (ع)

رئیس محترم بیمارستان تامین اجتماعی رازی، ناکستان

رئیس محترم بیمارستان خصوصی دهخدا، پاستور، مهرگان، ولیعصر آبیگ

رئیس محترم سازمان نظام پزشکی قزوین، البرز، ناکستان، آبیگ، بوئین زهرا

با سلام و احترام

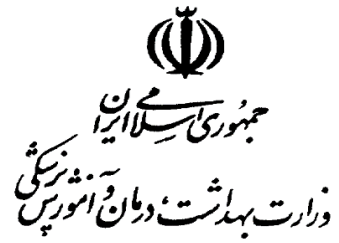
به پیوست نامه شماره ۴۰۰/۲۷۹۵۲ تاریخ ۱۴۰۲/۱۰/۲۷ معاون محترم درمان وزارت متبوع در خصوص ابلاغ پروتکل تشخیص و درمان سه بیماری نیمن پیک، گوشه و ALD، جهت استحضار ارسال می‌گردد. ضمناً دستیابی به راهنمای مذکور از طریق پورتال معاونت درمان به آدرس ذیل امکان پذیر می‌باشد.

استانداردهای گروه ژنتیک / استانداردها و راهنماهای بالینی / دسترسی سریع / vct.qums.ac.ir

دکتر عبدالله کشاورز
معاون درمان دانشگاه

رونوشت:

۱. مدیر کل محترم بیمه سلامت استان، جهت استحضار
۲. سرپرست محترم مدیریت درمان تامین اجتماعی استان، جهت استحضار
۳. مدیر کل محترم تامین اجتماعی نیروهای مسلح استان، جهت استحضار



معاونت درمان

پروتکل تشخیص و درمان

بیماری آدنوکودوسترونی

(ALDX-linked)

زمستان ۱۴۰۲

تدوین و تنظیم:

- ۱- دکتر رضا توکلی زاده، فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۲- دکتر علی طالع فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان، پژوهشگر مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک پژوهشگاه غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۳- دکتر پروانه کریم زاده (استاد مغز و اعصاب کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
- ۴- دکتر محمودرضا اشرفی زاده (استاد مغز و اعصاب کودکان دانشگاه علوم پزشکی تهران)
- ۵- دکتر فرزاد احمدآبادی (دانشیار مغز و اعصاب کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
- ۶- دکتر محمد وفائی شاهی عضو هیئت مدیره انجمن علمی نورومتابولیک کشور
- ۷- دکتر پرستو رستمی فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان عضو هیئات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاییدیه نهایی:

- دکتر ربانی دبیر بورده رشته فوق تخصصی غدد و متابولیسم کودکان
دکتر بدو رییس انجمن علمی نوروننتیک ایران
دکتر اشرفی رییس انجمن علمی نورومتابولیک ایران
دکتر محمدی انجمن علمی اعصاب اطفال ایران
دکتر حریرچیان دبیر بورده رشته تخصصی نورولوژی بزرگسال

تحت نظر:

دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان
مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردها سازی و تعرفه سلامت
گروه تدوین استاندارد و تدوین راهنماهای سلامت

الف) مقدمه:

آدرنولوکودیستروفي (ALD) یک اختلال ژنتیکی و پیش‌رونده جدی است، که غدد فوق کلیوی، نخاع و ماده سفید (میلین) سیستم عصبی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این بیماری اولین بار در سال ۱۹۲۳ شناخته شد و به عنوان بیماری شیلدر و لوکودیستروفي سودانوفیل نیز شناخته شده است. در دهه ۱۹۷۰، نام آدرنولوکودیستروفي برای توصیف بهتر تظاهرات بیماری پیشنهاد شد.

ب) تعریف و علت بیماری:

آدرنولوکودیستروفي یک بیماری پروکسی‌زومال X-link مغلوب می‌باشد و در اثر موتاسیون در ژن ABCD1 بوجود می‌آید. در این بیماری که غالباً در پسرها دیده می‌شود، به علت نقص متابولیسم اسیدهای چرب با زنجیره خیلی بلند (VLCFAs) در داخل پراکسیزوم، باعث تجمع VLCFA در مغز، سیستم عصبی و غدد فوق کلیوی می‌شود که باعث ایجاد مشکل در کارکرد این مناطق می‌گردد. هیچ همبستگی ژنوتیپ-فنوتیپ شناخته شده‌ای برای واریانت‌های بیماری‌زا در ژن ABCD1 وجود ندارد. این بیماری انواع متفاوتی دارد که شایع‌ترین و شدیدترین فرم آن Childhood Cerebral می‌باشد.

ب) شیوع:

از شیوع بیماری در ایران آماری در دست نیست. شیوع جهانی حدود ۱ در ۲۰-۱۵ هزار فرد مذکر عنوان شده است. بیش از نیمی از بیماران مذکر به لوکودیستروفي پیش‌رونده ("ALD مغزی") مبتلا می‌شوند و تقریباً همه بیماران مذکر در بزرگسالی به میلو نوروپاتی آهسته پیش‌رونده (بیماری نخاعی و نوروپاتی محیطی) و نارسایی آدرنال مبتلا می‌شوند. در بیماران زن، برخلاف تصورات قبلی که این بیماری بعلت ماهیت X-linked Recessive بودن، ایجاد مشکل نخواهد کرد، میلو نوروپاتی با افزایش سن شایع است، در حالی که لوکودیستروفي و نارسایی آدرنال بسیار نادر هستند. در زنان ناقل، فراوانی علائم میلو نوروپاتی، از کمتر از 20% در زنان زیر ۴۰ سال، به تقریباً 90% در زنان بالای ۶۰ سال افزایش می‌یابد.

ج) علائم و نشانه‌ها:

علائم و نشانه‌های بیماری حتی در بین اعضای یک خانواده می‌تواند بسیار متفاوت باشد. برخی از افراد در دوران یا کودکی دارای عوارض جدی هستند در حالی که برخی دیگر در بزرگسالی علائم را نشان می‌دهند و برخی از افراد تا بزرگسالی هم علائمی پیدا نمی‌کنند. پیشرفت این اختلال نیز می‌تواند متفاوت باشد. بطور کلی ALD با ۳ سندرم بالینی اصلی مشخص می‌شود: میلو نوروپاتی به آرامی پیش‌رونده (درگیری نخاعی)، لوکودیستروفي التهابی به

سرعت پیشرونده ("ALD مغزی") و نارسایی آدرنال اولیه. علائم بیماری می تواند شامل علائم اختلال غده فوق کلیوی، علائم نورولوژیک و رفتاری باشد.

تشخیص آدرنولوکودیستروپی باید در موارد بالینی ذیل در تشخیص های افتراقی در نظر گرفته شود:

۱. پسران با علائم اختلال توجه، که علاوه بر آن شواهدی از افت مهارت های شناختی، اختلال رفتاری، اختلال بینایی و شنوایی جدید، اختلال گفتاری، ناهماهنگی حرکات یا سایر اختلالات عصبی داشته باشند.
۲. همه پسران و مردان جوان یا میانسال با اختلالات پیشرونده راه رفتن، سفتی یا ضعف پا، ناهنجاری های کنترل اسفنکتر و اختلال عملکرد جنسی، با یا بدون نارسایی آدرنال یا نقص شناختی یا رفتاری
۳. همه پسران و مردان جوان و میانسال مبتلا به نارسایی اولیه آدرنال، با یا بدون شواهدی از ناهنجاری عصبی
۴. زنان میانسال یا مسن تر با پاراپارازی پیشرونده، ناهنجاری های کنترل اسفنکتر و اختلالات حسی که عمدتاً پاها را تحت تأثیر قرار می دهند. ممکن است تشخیص آدرنولوکودیستروپی در یک زن با سابقه خانوادگی منفی دشوار باشد. تشخیص بر اساس وجود علائم بالینی که شایع ترین آنها پاراپارازی اسپاستیک پیشرونده است، و پانلی از تست های آزمایشگاهی انجام می پذیرد.

یافته های بالینی:

ه) غربالگری نوزادی:

در بعضی کشورها و به روش MS/MS انجام می پذیرد. در صورت مثبت شدن غربالگری، تست های تشخیصی بعدی جهت تایید بیماری ضروری هستند. اضافه شدن آن به برنامه غربالگری فعلی کشوری توصیه می شود.

و) یافته های تشخیصی:

در صورت وجود شک بالینی بر اساس علائمی که قبلاً ذکر شد، اقدامات تشخیصی زیر مفید هستند:

۱. پانل VLCFA های سرم:

- در مردان علامت دار، پانل VLCFA برای تشخیص ALD بسیار حساس است و اولین قدم مناسب در تشخیص است. VLCFA ها معمولاً به شکل C26:0 کل پلاسما و نسبت C26:0/C22:0 تعیین می شوند. با این حال، C26:0-LPC احتمالاً دارای مزایای بیشتری است (مثبت کاذب کمتر در نمونه های غیرناشتا خون)

- در زنان، پانل VLCFA پلاسما (مقدار C26:0 کل و نسبت C26:0/C22:0) حساسیت کمتری دارد و ۱۵ درصد ناقلین نتایج طبیعی دارند. آزمایش C26:0-LPC در مقایسه با پانل معمول VLCFA ها، سازگارتر و قابل اعتمادتر است و تقریباً تمام زنان مبتلا را تشخیص می دهد.

۲. ارزیابی ژنتیک (ABCD1 analysis):

اگرچه ترکیبی از ویژگی‌های بالینی و افزایش قابل توجه سطح VLCFA برای تشخیص اولیه ALD در اکثر مردان مبتلا کافی است، از آزمایش ژنتیک برای تأیید تشخیص و همچنین مشاوره ژنتیک برای افراد و نسل‌های دیگر خانواده بیمار میتوان استفاده کرد. در زنان، آزمایش ژنتیک ضروری است، زیرا تنها در ۸۵ درصد از زنان بیمار، VLCFA های پلاسما بالا هستند، البته در زمانی که C26:0-LPC در دسترس نباشد.

۳. ارزیابی عملکرد آدرنال:

عملکرد آدرنال در مردان باید با اندازه‌گیری سطح ناشتای هورمون کورتیزول و آدرنوکورتیکوتروپیک پلاسما (ACTH) و فعالیت رنین و الکترولیت‌های سرم و تست تحریکی آدرنال (سطح کورتیزول پلاسما به دنبال تحریک با ACTH) ارزیابی شود. اگر آزمایش اولیه آدرنال طبیعی باشد، آزمایشات بعدی باید هر ۳ تا ۶ ماه یکبار از سن شش ماهگی تا ۱۰ سالگی انجام شود و پس از آن هر سال یک بار تکرار شوند. معمولاً عملکرد آدرنال در زنان طبیعی است و نیازی به انجام این بررسی‌ها ندارند.

۴. تصویربرداری عصبی:

یافته‌های تصویربرداری مغز (MRI):

بصورت افزایش سیگنال در ماده سفید مغزی و بطور شایع‌تر در نواحی خلفی (اکسیپیتال) که حاشیه آن پس از تزریق ماده حاجب بارزتر می‌گردد. با پیشرفت بیماری سایر قسمت‌های ماده سفید مغز نیز درگیر می‌شود. در موارد نادرتر درگیری سایر قسمت‌های مغز مخصوصاً نواحی فرونتال ممکن است در ابتدا دیده شود.

همه مردان بدون علامت عصبی با ALD تایید شده، باید از دو سالگی تحت تصویربرداری با MRI مغز قرار گیرند. MRI مغز اغلب در بیمارانی که فقط میلونوروپاتی و/یا نارسایی آدرنال دارند طبیعی است. از آنجایی که تغییرات MRI مقدم بر علائم عصبی است، انجام MRI سریال امکان تشخیص زودهنگام شروع درگیری مغزی را فراهم می‌کند و ممکن است تصمیم‌گیری برای درمان با پیوند سلول‌های هماتوپوئیتیک (HCT) را تسهیل کند. بر اساس آخرین راهنمای جهانی ۲۰۲۲، توصیه انجام MRI های سریال به این صورت است:

- ◆ در سن ۲ سالگی: انجام MRI پایه بدون ماده حاجب
- ◆ سن ۲ تا ۱۲ سال: انجام MRI با کنتراست هر شش ماه یکبار
- ◆ سن بالای ۱۲ سال: انجام MRI سالانه (با کنتراست در صورت تشخیص ضایعه)

۵. تست‌های الکترودیآگنوستیک:

در برخی موارد درگیری اعصاب محیطی ممکن است ملاحظه شود. الکترومیوگرافی و مطالعات هدایت عصبی (EMG-NCV) می‌تواند در این موارد مفید باشد.

(ز) مدیریت درمان:

درمان بر حسب علائم بالینی و یافته های پاراکلینیک به شرح ذیل می باشد:

۱. بیماری که در شروع علائم نورولوژیک است- افزایش VLCFA دارد و درگیری در MRI در ماده سفید مغز نشان می دهد که سریعاً باید اقدامات لازم جهت پیوند سلول های بنیادی انجام شود.
 ۲. بیماری که علائم نورولوژیک ندارد- MRI مغز نرمال است و افزایش VLCFA دارد که میتواند تحت درمان Lorenzo oil قرار گیرد تا VLCFA کاهش یابد
 ۳. بیماری که علائم نورولوژیک ندارند- MRI مغز نرمال است و VLCFA هم نرمال است، فقط ژنتیک مثبت است که follow می شوند و سالیانه MRI مغز تکرار می شود و هر شش ماه VLCFA بررسی می شود.
 ۴. بیمارانی که فقط مبتلا به آدیسون هستند و MRI مغز نرمال است که باید سالیانه MRI مغز و هر شش ماه VLCFA و عملکرد آدرنال بررسی شود.
 ۵. بیمارانی که مبتلا به آدرنومیلونوروپاتی هستند و معمولاً MRI مغز نرمال است و MRI نخاع درگیری نشان می دهد و VLCFA بالاست که follow می شوند و تحت اقدامات توانبخشی قرار می گیرد.
 ۶. بیماران Adult x-linked ALD که در سن بالاتر درگیری مغز در MRI و افزایش VLCFA وجود دارد و این بیماران هم معمولاً از Lorenzo oil سود می برند.
 ۷. بیماران Female ALD که هتروزیگوت های علامت دار هستند (۵۰٪) که معمولاً follow می شوند .
- پیوند سلول های هماتوپوئیتیک (HSCT) آلورژنیک: درمان استاندارد ALD مغزی است و می تواند پیشرفت بیماری را متوقف کند. معیارهای واجد شرایط بودن برای HCT مشخص شده است و شامل ملاکهایی از (معاینه عصبی) و ملاکهایی از (MRI با کنتراست) میشود. مهم اینست که قبل از پیشرفت بیماری، بیماران برای این درمان موثر، اقدام کنند. بعید است که HCT برای میلونوروپاتی یا نارسایی آدرنال تأثیر گذار باشد، هرچند اطلاعات در این مورد هنوز محدود است.
 - درمان نارسایی آدرنال: تحت نظر اندوکرینولوژیست آشنا با این بیماری انجام میشود. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها انجام میشود و مینرالوکورتیکوئیدها در درمان اولیه جایی ندارند، هرچند لازم است اختلال مینرالوکورتیکوئیدی هم در نظر باشد و ارزیابی دوره ای انجام پذیرد. درمان جایگزین گلوکوکورتیکوئید برای طولانی مدت، با اختلال در سلامت استخوان همراه است با این وجود، ارزیابی روتین سلامت استخوان با اندازه گیری جذب سنجی اشعه ایکس با انرژی دوگانه (DEXA) در پسران مبتلا به نارسایی آدرنال که درمان جایگزینی گلوکوکورتیکوئید دریافت میکنند.
 - اقدامات حمایتی: برای بیماران با علائم نورولوژیک بکار میروند که شامل کنترل درد، درمانهای اسپاسمولیتیک، اقدامات توانبخشی، درمان تشنج، دیستونی، اختلالات رفتاری و میباشد که نیاز به همکاری نورولوژیست، روانپزشک، تیم توانبخشی و ... است.

- روغن لورنزو: بر اساس شواهد محدود موجود، به نظر نمی رسد مداخلات غذایی (از جمله روغن لورنزو) در پیشگیری یا کند کردن پیشرفت بیماری در ALD موثر باشد. پیشنهاد شده تا زمانی که داده های جدیدی در دسترس نیست به طور معمول از این مداخلات استفاده نشود.
- علیرغم اثربخشی کاملاً ثابت نشده، برخی از خانواده ها و یا پزشکان ممکن است انگیزه بالایی برای استفاده از روغن لورنزو داشته باشند و روغن لورنزو را به پسران دارای علامت ALD پیشنهاد دهند. در صورت استفاده از روغن لورنزو، شمارش پلاکت و آزمایشات عملکرد کبد باید به طور مرتب کنترل شوند. علاوه بر این، همانطور که قبلاً بحث شد، بیماران باید از نظر شروع درگیری مغزی به دقت تحت نظر باشند زیرا پیوند سلول های خونساز (HSCT) درمان ارجح برای ALD اولیه مغزی است.
- روغن لورنزو (اسید اولئیک [C18:1] و اسید اروسیک [C22:1]) در ترکیب با یک رژیم غذایی کم چرب، سطح C26:0 پلازما را در اکثر بیماران به مقادیر (نزدیک به) نرمال کاهش می دهد، اما آزمایشات بالینی کنترل شده نتیجه ای از بهبود شرایط بیماران را نشان نمی دهند.
- دوز Lorenzo oil در صورت استفاده، 2-3cc/Kg/day است که نباید حرارت ببیند و در غذایی بدون هرگونه روغن دیگر مصرف می شود

ز) فارماکوتراپی:

- درمانهای مختلف برای شرایط اختصاصی هر بیمار، شامل گلوکوگورتیکوئیدها، ضددردها، ضدتشنجها، داروهای روانپزشکی و
- درمان تشنج، دیستونی، اختلال رفتاری می تواند جداگانه صورت گیرد.

ح) اندیکاسیون های بستری:

- جهت درمان انتخابی (HSCT)
- در صورت بدحالی یا علائم اختصاصی در هر بیمار، مثلاً در اثر نارسایی آدرنال (کریز آدرنال) یا بروز علائم شدید عصبی مانند تشنج یا عوارض ثانویه بیماری مانند آپسپیریشن و غیره ممکن است بستری لازم شود.
- در صورت بدحالی یا عوارض درمانی در صورت آپسپیریشن و غیره بستری ممکن است لازم شود

ط) تداخل دارویی:

بسته به نوع داروهای تجویزی، که لازم است توسط پزشک تجویز کننده ارزیابی شود.

ی) پیگیری های لازم پس از درمان:

- ارزیابی عوارض HCT
- ارزیابی دوره ای کارکرد آدرنال
- ارزیابی عوارض درمان طولانی مدت با گلوکوگورتیکوئیدها
- عوارض Lorenzo oil شامل شکایات گوارشی، التهاب لثه، ترومبوسیتوپنی و اختلال کارکرد کبد است که لازم است ارزیابی دوره های (مثلاً ماهیانه، با CBC و LFT) انجام شود.

ک) توصیه های ضروری به بیمار:

ترومای شدید سر به عنوان محرک احتمالی ALD مغزی گزارش شده است. بیماران مذکر باید در مورد ارتباط احتمالی بین آسیب سر و شروع بیماری مغزی مشاوره شوند تا بتوانند شیوه زندگی آگاهانه ای را انتخاب کنند.

ل) نکات مهم:

نارسایی غدد جنسی در پسران و مردان مبتلا به ALD توصیف شده است. اگر علائم بالینی این نارسایی ظاهر شود، ارزیابی عملکرد گنادها باید با آزمایش بیوشیمیایی (تستوسترون اول صبح، FSH، LH) ارزیابی شود. در پسران، تاخیر بلوغ (حجم بیضه کمتر از ۴ میلی لیتر و/یا عدم مشاهده نشانه ای از بلوغ تا سن ۱۴ سالگی) می تواند نشان دهنده نارسایی غدد جنسی باشد. بجز موارد تاخیر بلوغ پسران و علائم بالینی نارسایی گنادها در مردان، غربالگری آزمایشگاهی هورمونی در افراد مذکر مبتلا به ALD توصیه نشده است. در صورت تشخیص نارسایی گناد، درمان با هورمون جایگزین تحت نظر اندوکرینولوژیست انجام میشود.

م) منابع:

1. Ronald JA Wanders, Marc Engelen, Clinical features, evaluation, and diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy, UptoDate, Aug 30, 2023. (<https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-x-linked-adrenoleukodystrophy>) & ([Management and prognosis of X-linked adrenoleukodystrophy - UpToDate](#))
2. Hugo W Moser, M.D., Ann B Moser, B.A., Steven J Steinberg, Ph.D. and Stephan Kemp, Ph.D., Diagnosis of ALD ([Clinical & Diagnosis | adrenoleukodystrophy.info](#)) Last modified: 2023-02-23
3. Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, Van Haren KP, Köhler W, Salsano E, van Trotsenburg ASP, Mochel F, Sevin C, Regelman MO, Tritos NA, Halper A, Lachmann RH, Davison J, Raymond GV, Lund TC, Orchard PJ, Kuehl JS, Lindemans CA, Caruso P, Turk BR, Moser AB, Vaz FM, Ferdinandusse S, Kemp S, Fatemi A, Eichler FS, Huffnagel IC. International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy: A Consensus-Based Approach. *Neurology*. 2022 Nov 22;99(21):940-951. doi: 10.1212/WNL.000000000201374. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36175155; PMCID: PMC9687408.
4. National Organization for Rare Disorders. (<https://rarediseases.org/rare-diseases/adrenoleukodystrophy>). Accessed 10/04/2023
5. Karimzadeh P. Atlas of Neurometabolic Disorders. UK. Cambridge scholars publishing. 2020
6. Karimzadeh P, Jafari N, Nejad Biglari Hb, Jabbehdari S, Alizadeh M, Alizadeh Gh, Nejad Biglari Hm, Sanii S. The Clinical Features and Diagnosis of Adrenoleukodystrophy: A Case Series of Iranian Family. *Iran J Child Neurol*. Winter 2016; 10(1):61-64.



معاونت درمان

پروٹکل تشخیص و درمان بیماری

گوشہ (Gaucher)

زمتان ۱۴۰۲

تدوین و تنظیم:

- ۱- دکتر پرستور ستمی فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۲- دکتر علی طالع فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان پژوهشگر مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک پژوهشگاه غدد و متابولیسم تهران
- ۳- دکتر محمد وفائی شاهی عضو هیئت مدیره انجمن علمی نور و متابولیک کشور

تاییدیه نهایی:

دکتر ربانی دبیر بورد رشته فوق تخصصی غدد و متابولیسم کودکان
دکتر بدو رییس انجمن علمی نور و ژنتیک ایران
دکتر اشرفی رییس انجمن علمی نور و متابولیک ایران
دکتر محمدی انجمن علمی اعصاب اطفال ایران
دکتر حریر چیان دبیر بورد رشته تخصصی نورولوژی بزرگسال
تحت نظر:

دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان
مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

دفتر ارزیابی فن آوری، استاندارد سازی و تعرفه سلامت
گروه تدوین استاندارد و تدوین راهنماهای سلامت

الف) مقدمه:

اسفنگولیپیدها لیپیدهایی هستند، که در همه‌جا در غشاهای سلولی پستانداران و در لیپوپروتئین‌های پلاسما یافت می‌شوند. اسفنگولیپیدوزها، زیرگروهی از اختلالات ذخیره لیزوزومی هستند، که در آن اسفنگولیپیدها در یک یا چند ارگان در نتیجه کمبود اولیه در آنزیم‌ها یا پروتئین‌های فعال‌کننده درگیر در مسیر تخریب آنها تجمع می‌یابند. اکثر این اختلالات به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسند. بیماری گوشه در گروه اختلالات اسفنگولیپیدوز طبقه‌بندی می‌شود.

ب) تعریف بیماری:

گلوکوسربروزیداز یک آنزیم گلیکوپروتئینی است که سوبسترای اصلی آن گلوکوسربروزید، جزء غشای سلولی است که به طور گسترده در بسیاری از ارگان‌ها توزیع شده‌است. در لیزوزوم طبیعی، پروتئین ساپوزین C گلوکوسربروزید را به گلوکوسربروزیداز معرفی می‌کند و در نتیجه آنزیم را فعال می‌کند. پروتئین غشای انتگرال لیزوزومی (LIMP2) پروتئین مرتبط دیگری است که مسئول انتقال گلوکوسربروزیداز به لیزوزوم است. در بیماری گوشه نقص در آنزیم بتاگلوکوزیداز (گلوکوزیل سرامیداز یا گلوکوسربروزیداز) ماده بتا-گلوکوزیل سرامید در داخل ماکروفاژ انباشته می‌شود و در نتیجه ماکروفاژ تبدیل به سلول گوشه می‌شود.

ج) علائم و نشانه‌ها:

بیماری گوشه بر اساس وجود یا عدم وجود علائم نورولوژیک به سه گروه: ۱) گوشه نوع ۱: عدم درگیری نورولوژیک؛ ۲) گوشه نوع ۲: حضور علائم حاد نوروپاتیک؛ ۳) گوشه نوع ۳: حضور علائم مزمن نوروپاتیک تقسیم می‌شود.

نوع یک بیماری گوشه

این بیماری با فقدان علائم عصبی تعریف می‌شود و حدود ۹۰ درصد از کل موارد را در جهان غرب تشکیل می‌دهد. سن تشخیص این نوع گوشه متغیر است. برخی از بیماران بین ۱۲ تا ۲۴ ماهگی مراجعه می‌کنند، در کل بیماری می‌تواند در هر سنی ظاهر شود. بیش از نیمی از بیماران در دوران کودکی علامت‌دار می‌شوند. تنوع گسترده‌ای در الگو و شدت علائم وجود دارد، از اشکال بسیار ناتوان‌کننده تا اشکال بدون علامت، به طوری که اکثر بیماران علامت‌دار بیماری احشایی، خونی و (بیشتر در بزرگسالان) اسکلتی دارند.

—درگیری ویرال: شایعترین نشانه بیماری در کودکان اسپلنومگالی وسیع است و طحال ممکن است ۵ تا ۷۵ برابر نرمال بزرگ شود. هپاتومگالی نیز شایع است ولی کبد با درجات کمتری نسبت به طحال بزرگ می‌شود (۲ تا ۳ برابر نرمال). درجه ویسرومگالی در کودکان و بزرگسالان بسیار متغیر است

–درگیری مغز استخوان: کم خونی، ترومبوسیتوپنی یا به ندرت لکوپنی ممکن است به طور همزمان یا به تنهایی وجود داشته باشند. میزان کم خونی و ترومبوسیتوپنی در بیماران مبتلا به گوشه ممکن است به انجام یا عدم انجام طحال درمانی مربوط باشد. ترومبوسیتوپنی در بیمارانی که طحال برداری نشده اند، شایع است.

–درگیری اسکلتی: انفارکتوس مدولای استخوان‌های بلند می تواند دردهای طاقت فرسایی ایجاد می کند که به آن کریزهای استخوانی می گویند. نکرور آسپتیک سر استخوان ران و شکستگی های خود به خودی ناشی از استئوپنی (تولید بیش از حد سیتوکین ها توسط ماکروفاژها، اختلال در فعالیت استئوکلاست ها، عدم دستیابی به حداکثر تراکم استخوان) از دیگر عوارض شایع است.

– رشد و تکامل: کودکان ممکن است تأخیر در رشد و قاعدگی را نشان دهند. تقریباً ۵۰ درصد از کودکانی که مبتلا به بیماری گوشه دارای قد کمتر و مساوی صدک ۵ برای سن و جنس در هنگام تشخیص هستند و ۲۵ درصد در هنگام مراجعه کوتاه تر از حد انتظار بر اساس میانگین قد والدین هستند.

–درگیری ریوی: بیماری بینابینی ریه تظاهرات کمتر شایع بیماری گوشه است. زمانی رخ می دهد که سلول های گوشه به فضاهای آلئولی و بینابینی انفیلتره می شود.

–بدخیمی: افزایش میزان بدخیمی ها به ویژه هماتولوژیک (لنفوم، لوسمی، مولتیپل میلوما) در بیماران مبتلا به بیماری گوشه گزارش شده است.

–مشخصه پاتولوژیک: بیماری گوشه، سلول گوشه در سیستم رتیکولواندوتلیال، به ویژه در مغز استخوان است. این سلول ها که قطر آنها ۲۰ تا ۱۰۰ میکرومتر است، ظاهر کاغذ چروکیده مشخصه ای دارند که ناشی از انکلوژیون های سوبسترا داخل سیتوپلاسمی است.

–سایر تظاهرات: افزایش میزان متابولیک پایه، مقاومت به انسولین و اختلالات چربی است. گوشروما، وضعیت نادری که در آن خوشه‌هایی از سلول‌های گوشه یک «تومور کاذب» را تشکیل می‌دهند و در کبد، طحال، استخوان، غدد لنفاوی یا بافت نرم مشاهده می‌شوند، آنها رشد آهسته دارند.

گوشه نوع ۲ یا نوروپاتیک حاد

به طور کلاسیک، بیماران در سال اول پس از تولد با اختلال عملکرد ساقه مغز و نشانه های پیرامیدال مراجعه می کنند. علائم اولیه اصلی رتروفکلسیون گردن، اپیستونوس، اختلال بلع و دو بینی، استرابیسم، saccades و پارزی و فلج بولبار و تشنج هستند، آینه دیرتر ظاهر می شود و تریسموس و استریدور (لارنگواسپاسم) کمتر دیده می شود. اسپلنومگالی ثابت است اما ممکن است در ابتدا وجود نداشته باشد.

گوشه نوع ۳ یا نوروپاتیک تحت حاد یا مزمن

این نوع از بیماری گوشه در سن بالاتر ایجاد می شود و به آهستگی پیشرفت می کند و علائم هتروژن هستند. نوع ۳ گوشه شکل غالب در کشورهای خاور دور، هند، پاکستان و مصر است. میانگین سن شروع ۵ سال (بین ۵ ماه تا ۶۶ سال) و میانگین سن شروع علائم عصبی حدود ۸ سال است. بیماری نوع ۳ بر اساس میزان درگیری عصبی و اینکه آیا میوتونی پیشرونده و دمانس دارد (نوع 3a) یا فلج نگاه سوپرانوکلئار ایزوله (نوع 3b) وجود دارد یا خیر، طبقه بندی می شود.

–تیپ 3a: با دمانس پیشرونده، آتاکسی و میوکلونوس مشخص می شود. این بیماران هپاتواسپلنومگالی خفیف دارند و علائم نورولوژیک شامل تشنج میوکلونیک، استرابیسم و فلج سوپرانوکلئار بندریج ایجاد می شوند. درگیری استخوان متغیر است.

-تیپ 3b: در این نوع درگیری وسیع ویسرال، هپاتواسپلنومگالی وسیع، درگیری استخوان، اختلالات پیشرونده اسکلتی شامل کیفواسکولیوز و قفسه سینه بشکه ای ایجاد می شود. درگیری CNS اغلب محدود به فلج نگاه سوپرانوکلئار (شکست شروع ساکاد، با چرخش جبرانی سر)، به تنهایی یا با ناتوانی های یادگیری است.

-تیپ 3c: این نوع نادر است و با فلج نگاه سوپرانوکلئار، کلسیفیکاسیون قلبی عروقی و در برخی موارد، کدورت قرنیه و/یا هیدروسفالی غیر ارتباطی با بیماری اندک احشایی و استخوانی مشخص می شود.

(د) علل بروز بیماری:

در همه انواع گوشه به دلیل کمبود آنزیم گلوکوسربروزیداز، گلوکوزیل سرامید به مقدار زیادی در کبد و طحال انباشته می شود. مقدار این ماده در بافت ها ممکن است ۲۰ تا ۱۰۰ برابر افزایش یابد و منجر به هپاتواسپلنومگالی می شود. اگرچه مکانیسم های بیماری زایی شناخته نشده است اما سلول های گوشه و ماکروفاژهای مجاور، پروتئازهای لیزوزومی مانند کاتپسین ها و واسطه های التهابی را بیان ترشح می کنند. سلول های گوشه فنوتیپ ترشحی ماکروفاژ به اصطلاح "فعال شده جایگزین" را نشان می دهند. این فنوتیپ در شرایط دیگر اغلب با التهاب مزمن، بهبودی و فیبروز همراه است.

(د) برخورد با بیماران مبتلا به این بیماری (در صورت نیاز):

تشخیص بیماری گوشه

-- ترومبوسیتوپنی و کم خونی معمولاً در CBC مشاهده می شود.

-آنزیم های کبدی ممکن است بطور خفیف افزایش یابد و آنزیم ACE اغلب افزایش می یابد.

- فعالیت اسید فسفاتاز، به ویژه ایزوآنزیم مقاوم به تارتارات، افزایش می یابد.

- هیپرفریتینمی شایع است و با افزایش حجم کبد مرتبط است و رابطه مستقیم با شدت بیماری دارد. با درمان آنزیم، قابل برگشت است.

- معمولاً سطح چندین بیومارکر پلاسما، به عنوان مثال، chitotriosidase، کمو کاین CCL18/PARK و lysoGb1 بسیار بالا هستند، اما بیشتر برای مانیتورینگ بیماران تحت درمان استفاده می شوند.

- بررسی مغز استخوان (اجباری نیست) ممکن است سلول های گوشه را نشان دهد اما برای تشخیص ضروری نیست و فقط به طور خاص برای بررسی بدخیمی های هماتولوژیک وجود دارد.

-ارزیابی فعالیت گلوکوسربروزیداز: در لنفوسیت ها/لکوسیت های خون محیطی یا DBS (با استفاده از سوبستراهای

گلوکوزیل زنجیره کوتاه یا fuorogenic) تست تشخیصی اولیه را تشکیل می دهد. فعالیت آنزیم در هر نوع گلبول سفید متفاوت است و از مونوسیت به لنفوسیت و گرانولوسیت کاهش می یابد. تشخیص را می توان با اندازه گیری فعالیت گلوکوسربروزیداز در فیبروبلاست های پوست یا سایر سلول های هسته دار نیز انجام داد. بیماران GD1 عموماً فعالیت آنزیمی باقیمانده (۱۰ تا ۱۵ درصد از فعالیت آنزیم کنترل) را نشان می دهند. بیماران GD2 و GD3 عموماً فعالیت آنزیم بسیار پایین تری دارند اما نمی توان آنها را به طور قابل اعتماد از یکدیگر متمایز کرد. فعالیت آنزیم در ناقلان هتروزیگوت و افراد سالم همپوشانی قابل توجهی را نشان می دهد. بنابراین، آنالیز آنزیمی را نمی توان به تنهایی برای تشخیص حامل از غیر حامل استفاده کرد.

-تست DNA: که به دلیل وجود یک هومولوگوس پسودوژن پیچیده است، برای تشخیص ناقل مورد نیاز است و دقت تشخیصی را برای بیماران با فعالیت بالا آنزیم باقیمانده بهبود می بخشد. در کمبود SAP-C، فعالیت گلوکوسربروزیداز طبیعی است. در

حضور سلول‌های گوشه و سطوح بالا lysoGb1 (یا کمتر اختصاصی، chitotriosidase)، باید به تست مولکولی برای تشخیص PSAP انجام شود.

(و) درمان:

اهداف اساسی درمان عبارتند از: از بین بردن یا بهبود علائم، پیشگیری از عوارض غیر قابل برگشت و بهبود سلامت کلی و کیفیت زندگی و رشد بهینه در کودکان.

اهداف مدیریت	مدیریت
تشخیص زودرس بدخیمی های خونی شامل مولتیپل میلوما، لنفوم، آمیلوئیدوز تشخیص زودرس تومورهای جامد شامل کارسینوم هپاتوسلولار و کارسینوم رنال تشخیص زودرس پارکینسون/پارکینسونیسم تشخیص زودرس مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲	عوارض طولانی ما
آموزش بیماران در مورد بیماری و درمان آن شناسایی زودرس نشانه ها و علائم گوشه نوع ۳ مانند اختلالات حرکت چشم	عمومی

اهداف کوتاه مدت درمان

علائم مرتبط با آنمی افزایش هموگلوبین از ۱۲ تا ۲۴ گرم/دسی لیتر برای زنان و کودکان و بیش از ۱۲ برای مردان	از بین بردن وابستگی به ترانسفیوژن خون
تمایل به خونریزی افزایش شمارش پلاکت در سال اول برای جلوگیری از خونریزی خود به خودی یا بعد از جراحی، زایمان در بیماران با اسپلنکتومی: نرمال شدن شمارش پلاکت در سال اول درمان در بیماران با یک طحال نرمال: دستیابی به شمارش پلاکت بیشتر و مساوی صد هزار/mm ³ در سه سال درمان	
موبیلیتی کاهش درد استخوان (مرتبط با بیماری غیرقابل برگشت استخوان نیست) در طی یک تا دو سال کاهش درگیری استخوان در بیماران بدون بیماری شدید غیرقابل برگشت در ابتدا افزایش BMD در طی دو سال در بزرگسالان برای بیماران با یک T-score پایه کمتر از -2.5 دستیابی به پیک توده استخوانی در کودکان نرمال شدن رشد و حرکت منحنی قد در راستای قد هدف در طی ۲ سال درمان	
عوارض ویسرال اجتناب از اسپلنکتومی بهبود علائم اسپلنومگالی برطرف شدن هیپراسپلینسم	

کاهش حجم طحال کمتر از ۲ تا ۸ برابر نرمال در طی ۱ تا ۲ سال بر اساس حجم پایه طحال	
کاهش حجم کبد تا ۱ تا ۱/۵ برابر نرمال در طی ۱ تا ۲ سال بر اساس حجم پایه کبد	
بهبود اسکوره‌های کیفیت زندگی نسبت به اسکور پایه در طی ۲ تا ۳ سال	جنرال
کاهش خستگی	

اندیکاسیون های درمان:

- کودکان علامت دار (از جمله آنهایی که ارگانومگالی، کم خونی، سوء تغذیه، عقب ماندگی رشد، اختلال در رشد و/یا خستگی دارند) زیرا تظاهرات زودرس با بیماری شدیدتر همراه است.
- بیماران بزرگسال مبتلا به بیماری علامت دار (مانند کم خونی، ترومبوسیتوپنی > 60000 در میکرولیتر، کبد بیش از ۲/۵ برابر اندازه طبیعی، طحال بیش از ۱۵ برابر اندازه طبیعی، شواهد رادیولوژیک یا بالینی بیماری اسکلتی). معیارهای شروع دقیق بر اساس دستورالعمل های لوکال و مقادیر عددی متفاوت است (مثلاً محدوده طبیعی برای تعداد پلاکت ها) و همیشه باید در زمینه تأثیر بالینی بر روی بیمار در نظر گرفته شود.

(ز) فارماکو تراپی:

دو رویکرد در حال حاضر برای درمان خاص GSD نوع ۱ (و تظاهرات احشایی نوع ۳) موجود است: درمان جایگزینی آنزیم (ERT) و درمان کاهش سوبسترا (SRT).

۱- درمان جایگزینی آنزیم

imiglucerase بیش از ۲۵ سال است که در سراسر جهان استفاده می شود. velaglucerase alfa نیز از ۱۰ سال پیش برای درمان گوشه نوع ۱ تأیید شده است. taliglucerase alfa از ۸ سال پیش در برخی از کشور و نه در اتحادیه اروپا استفاده می شود. SRT با الیگلوستات (فقط برای بزرگسالان تایید شده) درمان ارجح برای بیماران با تظاهرات بالینی قابل توجه GD غیر نوروپاتیک (GD1) است. ERT با ایمی گلو سراز یا ولاگلو سراز (off-label) همچنین در بیماران مبتلا به GD نوروپاتیک مزمن (نوع ۳) که تظاهرات احشایی دارند و در بیمارانی که بر اساس ژنوتیپ یا سابقه خانوادگی مشکوک به نوع ۳ هستند، یک گزینه است ولی بر روی درگیری سیستم عصبی مرکزی اثری ندارد.

دوز اولیه برای هر بیمار بر اساس سن مراجعه، محل (ها) و میزان درگیری و وجود پاتولوژی برگشت ناپذیر، تعیین می شود. دوز شروع معمول برای بیماران مبتلا به GD1 بین ۱۵ تا ۶۰ واحد/کیلوگرم است که به صورت داخل وریدی طی یک تا دو ساعت هر دو هفته تجویز می شود. حداقل دوز اولیه توصیه شده برای کودکان ۳۰ واحد/کیلوگرم هر دو هفته است. دوز شروع معمول مورد استفاده برای ERT در GD3 حدود ۶۰ واحد/کیلوگرم است. در بسیاری از مناطق جهان، ERT به طور ایمن در محیط خانه توسط پرستاران مراقبت در منزل یا خود تزریقی به بیمار داده می شود. تنظیم دوز به صورت فردی انجام می شود.

افزایش دوز ممکن است برای دستیابی به اهداف درمانی یا عود پس از کاهش دوز لازم باشد، برای مثال، اگر کریز استخوان ادامه یابد، دوز باید ۵۰ درصد افزایش یابد. در صورت ویسرومگالی، کم خونی، ترومبوسیتوپنی و عدم کاهش بیومارکرها پس از شش ماه، ممکن است دوز افزایش یابد. با این حال بعید است که افزایش دوز بتواند انواع خاصی از پاتولوژی ها (مانند استئونکروز و فیبروز کبد، طحال، یا ریه) را بهبود بخشد. برای بیمارانی که پس از ۳ تا ۶ ماه هنوز به اهداف درمان نرسیدان، سایر ارزیابی ها جهت بررسی سایر علل باید در نظر گرفته شود.

کاهش دوز تنها باید پس از دستیابی به تمام اهداف درمانی در نظر گرفته شود و قبل از کاهش دوز ارزیابی مجدد شدت بیماری و اطمینان از دستیابی به اهداف درمان ضروری است.

اثرات درمان

– بهبود آنمی: غلظت هموگلوبین به طور معمول در عرض ۶ تا ۱۲ ماه به سطح نرمال یا نزدیک به نرمال افزایش می یابد، با یک پاسخ پایدار در طول پنج سال.

– بهبود ترومبوسیتوپنی: بیماران با طحال نرمال معمولاً بیشترین پاسخ را در عرض دو سال دارند و پس از آن بهبود آهسته تری دارند. اگر ترومبوسیتوپنی پایه شدید باشد، این بیماران پاسخ کمتری دارند. تقریباً یک چهارم بیماران هنوز ترومبوسیتوپنی دارند (تعداد پلاکت‌ها کمتر از 120×10^9 در لیتر)، با ترومبوسیتوپنی شدید پایدار (تعداد پلاکت‌ها کمتر از 60×10^9 در لیتر) پس از چهار تا پنج سال درمان در ۲ درصد بیماران دیده می شود. پیش‌بینی‌کننده‌های ترومبوسیتوپنی مداوم شامل تعداد بسیار پایین پلاکت‌ها و افزایش حجم پایه طحال می شود. در بیماران اسپلنکتومی شده با ترومبوسیتوپنی ناشی از نارسایی مغز، تعداد پلاکت‌ها معمولاً طی ۶ تا ۱۲ ماه به حالت عادی باز می گردد.

– بهبود بیماری ویرال: کاهش حجم طحال و کبد معمولاً در عرض شش ماه پس از شروع اتفاق می افتد. هپاتومگالی و طحال تا ۶۰ درصد کاهش می یابد، اما حجم طحال ممکن است بیش از پنج برابر طبیعی در برخی بیماران باقی بماند.

درمان در طول زندگی بیمار ادامه می یابد. وقفه های طولانی مدت درمان توصیه نمی شود، زیرا گزارش های متعددی از پیشرفت بیماری در صورت وقوع وجود دارد. بیمارانی که قطع درمان در آنها اجتناب ناپذیر است نیاز به نظارت دقیق در طول زمان قطع دارند.

– بهبود بیماری اسکلتی: بهبود اسکلتی ممکن است تا پس از دو تا سه سال درمان مشهود نباشد. ارزیابی منظم تراکم مینرال استخوان، ارتشاح مغز استخوان و اسکلت محوری توصیه می شود. تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) ارزیابی نیمه کمی از ارتشاح مغز استخوان و درجه انفارکتوس استخوان را نشان می دهد. در بیماران بالغ، اسکن (DXA) ستون فقرات کمری و هیپ چپ و راست، با پروتکل هایی برای رد بیماری کانونی توصیه می شود.

– کاهش بیومارکرها: بیومارکرها فعال شدن ماکروفاژها (کیتوتریویداز یا CCL-18) یا سویسترا و محصولات آن (به عنوان مثال، گلوکوزیل اسفنگوزین lyso-Gb1) ممکن است برای مانیتورینگ بر اثرات درمان استفاده شوند. از آنجایی که سطح اولیه متغیر است و بار کلی بیماری را نشان می دهد، هر بیمار باید با توجه به میزان پایه خود تحت نظر باشد. انتظار می رود که کاهش بیومارکرها در طول زمان با مداخلات اختصاصی گوشه کاهش یابد، و در صورت وجود نوسانات در سطح باید احتمال پاتولوژی غیرمربوط، عدم دریافت مناسب دارو، یا در مورد ERT، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده را در نظر داشت. اندازه گیری نیمه عمر برای نرمال شدن lyso-Gb1 ممکن است یک شاخص مفید برای پاسخ به ERT باشد.

– کاهش خستگی معمولاً ظرف شش ماه پس از شروع درمان مشاهده می شود.

۲– درمان کاهش سویسترا

درمان کاهش سویسترا (SRT)، که با کاهش سنتز گلوکوسربروزید، تجمع گلیکولیپید را کاهش می دهد. این درمان یک جایگزین برای ERT برای برخی از بیماران بزرگسال است. Eliglustat برای طیف وسیع تری از استفاده از Miglustat تایید شده است.

– الیگوستات: دوز الیگوستات بر اساس سیتوکروم P450 بیمار، subfamily IID، وضعیت متابولیسم پلی پتید ۶ (CYP2D6) است. دوز دارو برای متابولیزه کننده های وسیع و متوسط ۸۴ میلی گرم خوراکی دو بار در روز و برای متابولیزه کننده های ضعیف ۸۴ میلی گرم یک بار در روز است.

میگلوستات (N-butyldeoxynojirimycin): ، در کشورهای توسعه یافته برای استفاده محدود در بزرگسالان مبتلا به GD که از نظر پزشکی قادر به دریافت ERT نیستند و در اروپا برای بیماران بزرگسال علامت دار با بیماری خفیف تا متوسط تایید شده است که ERT مناسب نیست (مثلاً دسترسی وریدی مشکل ساز است یا بیمار سابقه واکنش شدید انفوزیون دارد). دوز توصیه شده میگلوستات ۱۰۰ میلی گرم خوراکی سه بار در روز است.

مطالعات روی میگلوستات فقط بهبود متوسطی را در میانگین حجم کبد و طحال و تغییرات جزئی در سطح هموگلوبین و تعداد پلاکت ها نشان داده است (در بیمارانی که قبلاً درمان نکرده اند افزایش یافته و در افرادی که قبلاً ERT دریافت کرده اند کاهش یافته است). علاوه بر این، به نظر نمی رسد که میگلوستات مزایای قابل توجهی در برخی از تظاهرات عصبی (GD3) با وجود توانایی آن در عبور از سد خونی مغزی داشته باشد. بنابراین استفاده از میگلوستات فقط برای بیماران بزرگسال GD1 با بیماری خفیف تا متوسط که نمی توانند ERT دریافت کنند، استفاده می شود.

پیوند مغز استخوان

تعداد کمی از بیماران تحت پیوند مغز استخوان (BMT) قرار گرفته اند که درمان شده اند اما با عوارض و مرگ و میر قابل توجهی با این روش همراه است و انتخاب کاندیدای مناسب را محدود می کند.

ح) عوارض دارویی (در صورت وجود):

ERT برای بیماری گوشه به طور کلی به خوبی تحمل می شود. عوارض جانبی معمولاً مربوط به انفوزیون داخل وریدی است و شامل تب، لرز و علائم شبه آنفولانزا است. تصور می شود که این مکانیسم مربوط به سیستم ایمنی است اما با واسطه ایمونوگلوبولین E (IgE) نیست. واکنش های حاد با واسطه IgE نادر است. هنگامی که آنها رخ می دهند، علائم ممکن است شامل خارش، برافروختگی، کهیر/آژیوادم، ناراحتی قفسه سینه، علائم تنفسی، سیانوز و افت فشار خون باشد. ERT را می توان در اکثر بیماران ادامه داد. در موارد دشوار، سرعت انفوزیون باید کاهش یابد و آنتی هیستامین ها و/یا گلوکوکورتیکوئیدها قبل از انفوزیون داده شوند.

تقریباً ۱۳ تا ۱۵ درصد از بیماران تحت درمان، آنتی بادی ضد داروی ایمونوگلوبولین G (IgG) به آنزیم تولید می کنند. در بسیاری از این بیماران پس از دو تا سه سال درمان، تولید آنتی بادی متوقف می شود. ایجاد آنتی بادی گاهی اوقات با کاهش اثربخشی ERT و/یا زوال بالینی همراه است. مانیتورینگ روتین برای ایجاد آنتی بادی های IgG برای آنزیم توصیه نمی شود، زیرا این یک اتفاق غیر معمول است. یک نمونه پیش از تزریق باید گرفته و ذخیره شود و سپس نمونه های بعدی پس از تزریق آنزیم باید آزمایش شوند.

موارد منع مصرف الیگوستات: الیگوستات در بیمارانی که متابولیزه کننده های فوق سریع CYP2D6 هستند، توصیه نمی شود، زیرا ممکن است سطح کافی از الیگوستات را برای دستیابی به اثر درمانی به دست نیاورند. استفاده همزمان از مهارکننده های CYP2D6 و CYP3A منع مصرف دارد. الیگوستات در بیماران مبتلا به عدم تحمل گالاکتوز، کمبود لاکتاز یا سوء جذب گلوکز-گالاکتوز، بیماری قلبی از جمله سندرم QT طولانی یا استفاده از داروهای ضد آریتمی کلاس IA یا III توصیه نمی شود و باید در نارسایی کلیوی یا کبدی احتیاط ویژه شود.

موارد منع مصرف میگلوستات: مصرف این دارو در بارداری به دلیل احتمال ایجاد نقایص مادرزادی منع مصرف دارد و احتمال ناباروری با مصرف آن وجود دارد.

ط) اندیکاسیون های بستری (در صورت نیاز):

بیماران مبتلا به گوشه که کاندید دریافت آنزیم هستند باید هر دو هفته برای دریافت دارو در بیمارستان بستری شوند.

ی) پیگیری های لازم پس از درمان:

پیگیری و منیتورینگ درمان در جدول زیر ارائه شده است.

پارامترها	فرکونسی در بیمارانی که جایگزینی آنزیم نشده اند	فرکونسی در بیمارانی که درمان جایگزینی آنزیم اند
معاینه بالینی	هر ۶ ماه	هر ۶ تا ۱۲ ماه
هموگلوبین	هر ۱۲ ماه	هر ۳ ماه
پلاکت	هر ۱۲ ماه	هر ۳ ماه
Chitotrisidase/ PARC/CCL18, HDL	هر ۱۲ ماه	هر ۳ ماه
نمونه آنتی بادی	ضروری نیست	۶ ماه پس از درمان
ایمونوالکتروفورزیس	هر ۱۲ تا ۱۴ ماه در بیماران بیشتر	هر ۱۲ تا ۱۴ ماه در بیماران بیش از ۵۰ سال
MRI یا سونوگرافی طحال	هر ۱۲ تا ۲۴ ماه	هر ۱۲ ماه
MRI یا سونوگرافی کبد	هر ۱۲ تا ۲۴ ماه	هر ۱۲ ماه
MRI (T1-sagittal) مهره ها	هر ۲۴ ماه	هر ۱۲ ماه
MRI (T1,T2) فمور	هر ۲۴ ماه	هر ۱۲ ماه
رادیوگرافی لگن، استخوان های مهره ها در کودکان	هر ۱۲ تا ۲۴ ماه	هر ۱۲ ماه
گرافی لترال مهره ها و AP فمور	هر ۱۲ تا ۲۴ ماه	هر ۱۲ ماه
DXA مهره ها و هیپ	هر ۱۲ تا ۲۴ ماه	هر ۱۲ ماه
کاردیوپولمونری کودکان Forced vital capacity Peak expiratory flow rate High-resolution-CT اکوکاردیوگرافی الکتروکاردیوگرام در سن بیش از ۱۸ سال الکتروکاردیوگرام	اگر در وضعیت پایه غیرنرمال علائم شدید شود تکرار شود	اگر در وضعیت پایه غیرنرمال باشد یا علائم شدید شود

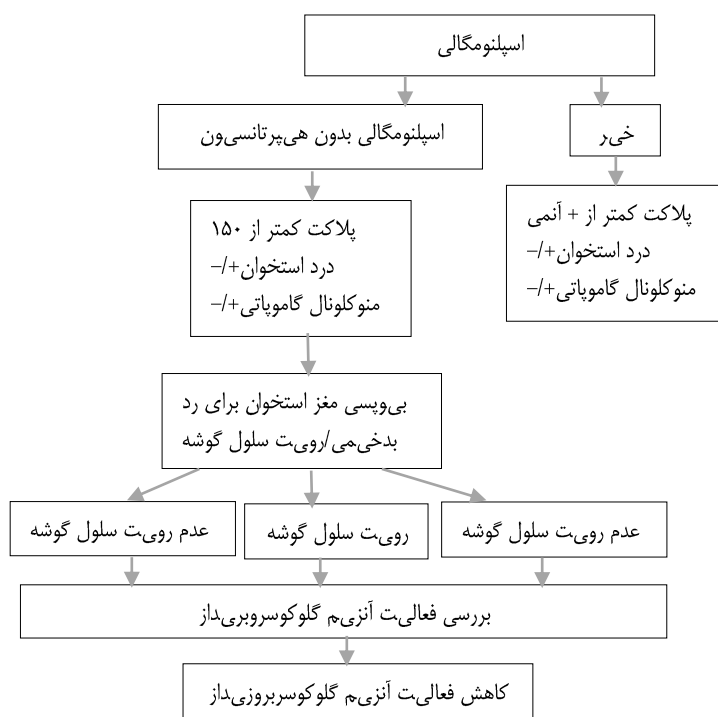
اگر نشانه‌ها و علائم بیماری قلبی ریوی وجود داشته باشد ارزیابی سالیانه انجام شود	هر ۱۲ تا ۲۴ ماه برای borderline یا فشار ریه پایه بالاتر از نرمال اگر در پایه نرمال باشد، هر ۲ تا تکرار شود	گرافی قفسه سینه اکوکاردیوگرام داپلر
هر ۶ تا ۱۲ ماه	هر ۱۲ ماه	درد
هر ۱۲ ماه	هر ۱۲ ماه	کیفیت زندگی

ک) توصیه‌های ضروری به والدین بیمار:

کودکان مبتلا به بیماری گوشه که باید درمان تزریق آنزیم را داشته باشند باید مرتب هر دو هفته در بیمارستان بستری شوند و دارو را دریافت کنند، چون مصرف نامنظم دارو اثرات درمانی دارو را کم می‌کند و بهبودی چشمگیر در وضعیت بالینی و آزمایشگاهی ایجاد نخواهد شد.

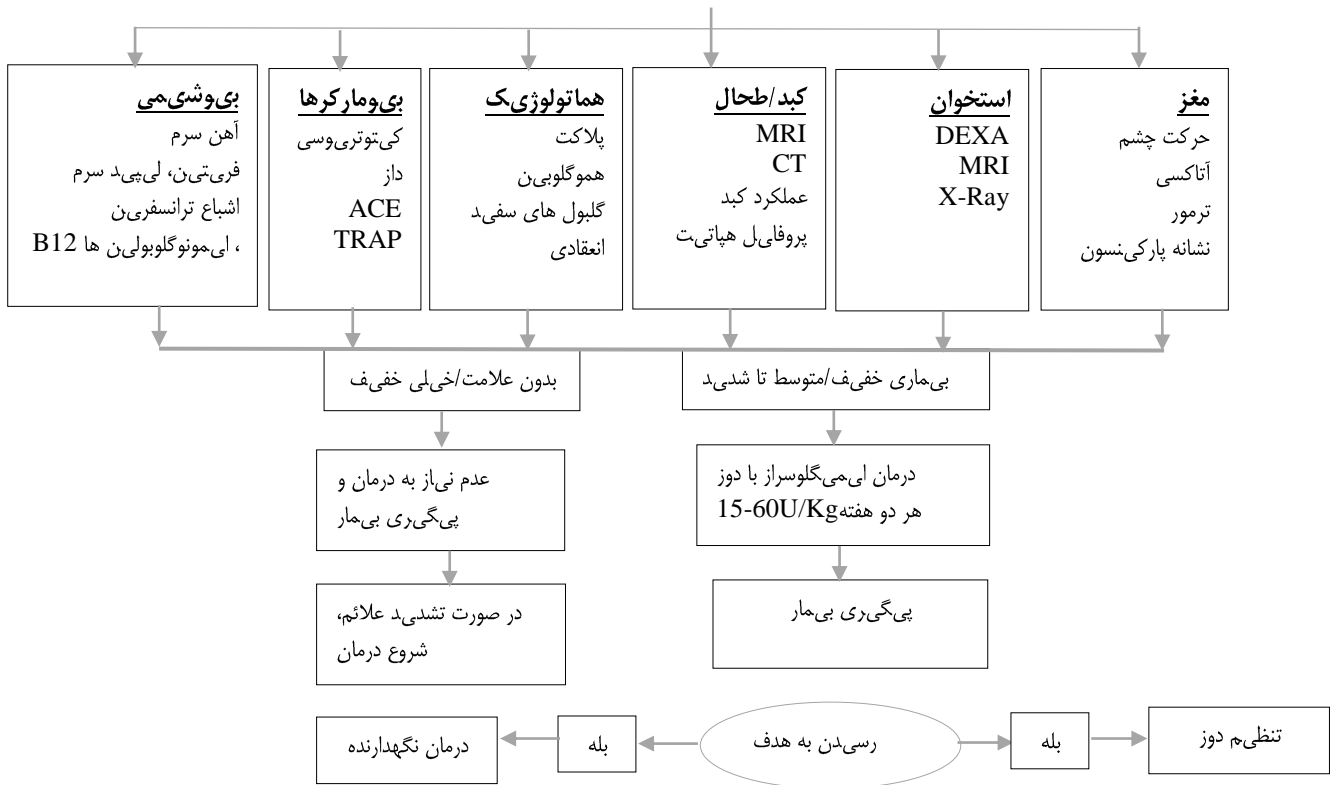
ل) فلوجارت فرایند بررسی بیمار و درمان (در صورت نیاز):

فلوجارت تشخیص بیماری گوشه



فلوجارت درمان بیماری گوشه

ارزیابی های پایه در بیماری مار با بیماری گوشه تأیید شده



(ن) منابع:

1. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology* 2017; 22:65.
2. Koprivica V, Stone DL, Park JK, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 2000; 66:1777.
3. Locatelli Hoops S, Kolter T, Sandhoff K. Saposin C and other sphingolipid activator proteins. In: Gaucher disease, Futerman AH, Zimran A (Eds), CRC Press, Boca Raton 2006. p.67.
4. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr* 2002; 140:321.

5. Tyłki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, et al. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inher Metab Dis* 2010; 33:339.
6. Goker-Alpan O, Schiffmann R, Park JK, et al. Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3. *J Pediatr* 2003; 143:273.
7. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab* 2004; 83:6.
8. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: *Metabolic and molecular bases of inherited disease*, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York 2001. p.3635.
9. Messner MC, Cabot MC. Glucosylceramide in humans. *Adv Exp Med Biol* 2010; 688:156.
10. Grabowski GA, Antommaria AHM, Kolodny EH, Mistry PK. Gaucher disease: Basic and translational science needs for more complete therapy and management. *Mol Genet Metab* 2021; 132:59.
11. Tayebi N, Lopez G, Do J, Sidransky E. Pro-cathepsin D, Prosaposin, and Progranulin: Lysosomal Networks in Parkinsonism. *Trends Mol Med* 2020; 26:913.
12. Jian J, Zhao S, Tian QY, et al. Association Between Progranulin and Gaucher Disease. *EBioMedicine* 2016; 11:127.
13. Jian J, Tian QY, Hettinghouse A, et al. Progranulin Recruits HSP70 to β -Glucocerebrosidase and Is Therapeutic Against Gaucher Disease. *EBioMedicine* 2016; 13:212.
14. Hattersley KJ, Hein LK, Fuller M. Lipid composition of membrane rafts, isolated with and without detergent, from the spleen of a mouse model of Gaucher disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 442:62.
15. Orvisky E, Park JK, LaMarca ME, et al. Glucosylsphingosine accumulation in tissues from patients with Gaucher disease: correlation with phenotype and genotype. *Mol Genet Metab* 2002; 76:262.
16. Rolfs A, Giese AK, Grittner U, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One* 2013; 8:e79732.
17. Nair S, Branagan AR, Liu J, et al. Clonal Immunoglobulin against Lysolipids in the Origin of Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 374:555.
18. Schueler UH, Kolter T, Kaneski CR, et al. Toxicity of glucosylsphingosine (glucopsychosine) to cultured neuronal cells: a model system for assessing neuronal damage in Gaucher disease type 2 and 3. *Neurobiol Dis* 2003; 14:595.
19. Dekker N, van Dussen L, Hollak CE, et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood* 2011; 118:e118.
20. Elstein D, Mellgard B, Dinh Q, et al. Reductions in glucosylsphingosine (lyso-Gb1) in treatment-naïve and previously treated patients receiving velaglucerase alfa for type 1 Gaucher disease: Data from phase 3 clinical trials. *Mol Genet Metab* 2017; 122:113.
21. Revel-Vilk S, Fuller M, Zimran A. Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review. *Int J Mol Sci* 2020; 21.
22. Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inher Metab Dis* 2001; 24 Suppl 2:106.
23. Moran MT, Schofield JP, Hayman AR, et al. Pathologic gene expression in Gaucher disease: up-regulation of cysteine proteinases including osteoclastic cathepsin K. *Blood* 2000; 96:1969.
24. Hollak CE, Evers L, Aerts JM, van Oers MH. Elevated levels of M-CSF, sCD14 and IL8 in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 1997; 23:201. Pavlova EV, Deegan PB, Tindall J, et al. Potential biomarkers of osteonecrosis in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 46:27.
25. Pandey MK, Jabre NA, Xu YH, et al. Gaucher disease: chemotactic factors and immunological cell invasion in a mouse model. *Mol Genet Metab* 2014; 111:163.
26. Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids. *J Clin Invest* 2007; 117:89.
27. Mistry PK, Liu J, Yang M, et al. Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:19473.
28. Pandey MK, Burrow TA, Rani R, et al. Complement drives glucosylceramide accumulation and tissue inflammation in Gaucher disease. *Nature* 2017; 543:108.
29. Reed M, Baker RJ, Mehta AB, Hughes DA. Enhanced differentiation of osteoclasts from mononuclear precursors in patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2013; 51:185.
30. Spectre G, Roth B, Ronen G, et al. Platelet adhesion defect in type I Gaucher Disease is associated with a risk of mucosal bleeding. *Br J Haematol* 2011; 153:372.
31. Mitrovic M, Elezovic I, Miljic P, Suvajdzic N. Acquired von Willebrand syndrome in patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2014; 52:205.

پروتکل تشخیص و درمان بیماری

نیمن پیک تیپ C

(**Nieman n-Pick- type C**)

زمستان ۱۴۰۲

تدوین و تنظیم اولیه:

۱- دکتر پرستو رستمی فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- دکتر علی طالع فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان پژوهشگر مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک پژوهشگاه غدد و متابولیسم تهران

۳- دکتر پروانه کریم زاده فوق تخصص نورولوژی اطفال

۴- دکتر محمد وفائی شاهی عضو هیئت مدیره انجمن علمی نورومتابولیک کشور

تاییدیه نهایی:

دکتر ربانی دبیر بورد رشته فوق تخصصی غدد و متابولیسم کودکان

دکتر بدو رییس انجمن علمی نورورژنتیک ایران

دکتر اشرفی رییس انجمن علمی نورومتابولیک ایران

دکتر محمدی انجمن علمی اعصاب اطفال ایران

دکتر حریرچیان دبیر بورد رشته تخصصی نورولوژی بزرگسال

تحت نظر:

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

مشاور: دکتر سافاز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

دفتر ارزیابی فن آوری ، استانداردسازی و تعرفه سلامت

گروه تدوین استاندارد و تدوین راهنماهای سلامت

الف) مقدمه:

بیماریهای ذخیره‌ای لیپیدهای لیزوزومی اختلالات متنوعی هستند، که هر یک به دلیل کمبود ارثی هیدرولازهای لیزوزومال خاص که منجر به تجمع سوبسترای خاص آنزیم در بدن می‌شود، ایجاد می‌شود. به جز بیماری ولمن و بیماری ذخیره استر کلسترول، سوبسترای لیپید یک ساختار مشترک دارند که شامل یک ستون فقرات سرامید (2-N-acylsphingosin) است که از آن اسفنگولیپیدهای مختلف با جایگزینی هگزوزها، فسفوریل کولین یا بیشتر و مساوی یک باقیمانده اسید سیالیک در گروه هیدروکسیل ترمینال مولکول سرامید حاصل می‌شوند. هر مرحله کاتابولیک، به استثنای کاتابولیس لاکتوزیل سرامید، دارای نقص متابولیکی ژنتیکی و یک بیماری ناشی از آن است. از آنجا که اسفنگولیپیدها اجزای اساسی همه غشاهای سلولی هستند، عدم توانایی در تخریب این مواد و تجمع متعاقب آنها منجر به تغییرات فیزیولوژیکی و مورفولوژیکی و تظاهرات بالینی مشخصه اختلالات لیپیدها می‌شود. تجمع لیزوزومی پیشرونده گلیکواسفنگولیپیدها، در CNS منجر به تخریب عصبی می‌شود، در حالیکه ذخیره آنها در سلولهای احشایی می‌تواند، منجر به ارگانومگالی، اختلالات اسکلتی، انفیلتراسیون ریوی و سایر تظاهرات شود. ذخیره یک سوبسترا در یک بافت خاص به توزیع طبیعی آن در بدن بستگی دارد.

ب) تعریف بیماری:

بیماری نیمن پیک (NPD) به دو گروه A و B تقسیم می‌شود. اختلال به دلیل کمبود اسید اسفنگومیلیناز (ASM)، یک آنزیم لیزوزومی، ایجاد می‌شود. نقص آنزیم منجر به تجمع پاتولوژیک اسفنگومیلین، فسفولیپید سرامید و سایر لیپیدها در سیستم مونسیت-ماکروفاژ، محل پاتولوژیک اولیه می‌شود. رسوب پیشرونده اسفنگومیلین در CNS منجر به دوره نوروژنراتیو در نوع A و در بافت‌های غیر عصبی با تظاهرات بیماری سیستمیک نوع B، از جمله بیماری پیشرونده ریه در برخی بیماران می‌شود. انواع جهش در ژن اسید اسفنگومیلیناز که باعث ایجاد انواع B و A NPD می‌شود، شناسایی شده است. اما بیماری نیمن پیک تایپ سی دسته جدایی از بیماری لیزوزومال می‌باشد که از لحاظ ژنتیکی و علائم بیماری کاملاً متفاوت است

ج) علائم و نشانه های بالینی نیمن پیک سی:

تظاهرات بالینی بیماری نیمن پیک نوع سی به پنج گروه تقسیم می‌شود: (۱) زیر ۳ ماه تحت عنوان perinatal با هیپاتومگالی و ایتر طول کشیده (۲) بیماران با سنین ۳ ماه تا ۲ سال (Early infantile) ممکن است با آسیت، تست‌های غیر طبیعی عملکرد کبد، زردی طولانی کشیده و ارتشاح ریوی مراجعه کنند. نوزادان ممکن است هیپوتونی مداوم داشته باشند؛ (۳) در اوایل دوران کودکی (۲ تا ۶ سالگی)، هیپاتواسپلنومگالی شایع است. در اواخر دوران کودکی، فلج نگاه سوپرانوکلئار ورتیکال (VSGP)، آتاکسی، دیستونی یا تشنج ممکن است غالب باشد؛ (۴) در سنین ۶ سالگی تا کمتر از ۱۵ سالگی، کاتاپلکسی ژلاستیک (یعنی کاتاپلکسی ناشی از خنده) با تشنج، آتاکسی و VSGP شایع است. پلی سومنوگرام‌های غیرطبیعی یک ویژگی برجسته در ۵۰ درصد از کودکان است (۵) در بزرگسالان، زوال عقل، افسردگی، بیماری دوقطبی، یا اسکیزوفرنی ممکن است تنها علامت باشد.

بیماران نیمن پیک نوع C اغلب با زردی طولانی مدت نوزادی مراجعه می‌کنند. برای ۱-۲ سال طبیعی به نظر می‌رسند و سپس یک دوره نوروژنراتیو به آرامی پیشرونده و متغیر را تجربه می‌کنند. هیپاتواسپلنومگالی آنها نسبت به بیماران مبتلا به نوع B و A NPD شدت کمتری دارد و با افزایش سن ممکن است برطرف شود.

جدول زیر برای غربالگری نیمن پیک سی استفاده می‌شود. نمره بیشتر و مساوی ۷۰ شک قوی برای ابتلا به نیمن پیک سی است.

Signs and symptoms

Indicators	Visceral	Score	Neurological	Score	Psychiatric	Score		
Very strong 40 points per item			<ul style="list-style-type: none"> Vertical supranuclear gaze palsy Gelastic cataplexy 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
Strong 20 points per item	<ul style="list-style-type: none"> Prolonged unexplained neonatal jaundice or cholestasis Isolated unexplained splenomegaly (historical and/or current) with/without hepatomegaly 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			<ul style="list-style-type: none"> Pre-senile cognitive decline and/or dementia 	<input type="checkbox"/>		
Moderate 10 points per item			<ul style="list-style-type: none"> Ataxia, clumsiness or frequent falls Dysarthria and/or dysphagia Dystonia 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Psychotic symptoms (hallucinations, delusions and/or thought disorder) 	<input type="checkbox"/>		
Weak 5 points per item			<ul style="list-style-type: none"> Acquired and progressive spasticity 	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Treatment-resistant psychiatric symptoms Other psychiatric disorders 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Ancillary 1 point per item	<ul style="list-style-type: none"> Hydrops fetalis Siblings with fetal ascites 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Hypotonia Delayed developmental milestones Seizure (partial or generalized) Myoclonus 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Disruptive or aggressive behavior in adolescence and childhood 	<input type="checkbox"/>		
Category scores		<input type="text"/>	+		<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	
Category combination 40 points: Visceral & psychiatric 40 points: Visceral & neurological 20 points: Neurological & psychiatric	Visceral & psychiatric	<input type="text"/>	+	Visceral & neurological	<input type="text"/>	+	Neurological & psychiatric	<input type="text"/>
NP-C family relationship 40 points: Parent/sibling 10 points: Cousin	Parent or sibling with NP-C	<input type="text"/>	+	Cousin with NP-C	<input type="text"/>			
Risk prediction score <input type="text"/> = Sum of all scores								

(د) علل بروز بیماری:

بیماری نوع C یک نوع بیماری نورومتابولیک ارثی است، که در نتیجه اختلال متابولیسم کلسترول (چرخش معیوب) ایجاد می‌شود و منجر به تجمع اسفنگومیلین و کلسترول در لیزوزوم‌های آنها و کاهش پارشیال ثانویه در فعالیت اسفنگومیلیناز می‌شود. بیماری به عنوان صفت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد و ویژگی‌های بالینی متغیری را نشان می‌دهند. دو مکان ژنی بیماری جداگانه برای NPC وجود دارد: ژن NPC1 در کروموزوم 18q11-q12 (تقریباً در ۹۵ درصد) و ژن NPC2 (که ژن HE1 نیز نامیده می‌شود) در کروموزوم 14q24.3 (در حدود ۵ درصد)، واریانت‌های بیماری‌زا در موارد NPD-C قابل شناسایی هستند.

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

برای بیمارانی که مشکوک بالینی قوی NPD-C هستند، اندازه‌گیری اکسی استرول‌ها اولین تست غربالگری است. بیومارکر ترجیحی اکسی استرول ما کلستان تریول است. سنجش کلستان تریول دارای حساسیت بالا و ویژگی قابل قبولی است. غربالگری بیومارکرها برای اکسی استرول‌ها تا حد زیادی جایگزین بیوپسی پوست و کشت فیروبلاست برای غربالگری و تشخیص NPD-C شده است. در مواردی که تشخیص پس از غربالگری بیومارکرها اکسی استرول‌ها و آزمایشات ژنتیکی اولیه نامشخص باقی می‌ماند، بیوپسی پوست با کشت سلول فیروبلاست و رنگ آمیزی فیلیپین می‌تواند تشخیص را تایید کند. رنگ آمیزی فیلیپین بر روی فیروبلاست‌های به دست آمده در بیوپسی پوست انجام می‌شود. هنگامی که رنگ آمیزی فیلیپین مثبت باشد، یک الگوی پونکتات شدید از فلورسانس متمرکز در اطراف هسته، مطابق با کلسترول استریفیه نشده را نشان می‌دهد.

جهت screening test هم اکنون بررسی بیومارکر- (509) انجام می شود که در صورت مثبت بودن سپس بررسی ژنتیک انجام می شود. اختصاصی بودن تست ۹۸٪ می باشد.

تشخیص NPC بر اساس ویژگی های بالینی و غربالگری بیومارکرها برای اکسیستروول ها مشکوک است و تشخیص زمانی تایید می شود که آزمایش ژنتیکی هر دو آلل ایجاد کننده بیماری را در NPC1 یا NPC2 شناسایی کند.

(و) درمان:

در بیماران مبتلا به NPC، فیزیوتراپی ممکن است برای حفظ تحرک مفید باشد. عملکرد بلع باید به صورت دوره‌ای کنترل شود و قرار دادن لوله گاستروستومی ممکن است برای جلوگیری از آسپیراسیون و/یا تغذیه ناکافی در بیماران مبتلا به دیسفاژی پیشرونده مفید باشد. درمان رایج تشنج، دیستونی و کاتاپلکسی پیشنهاد شده است و میتواند موثر باشد. رژیم های انترال ممکن است برای جلوگیری از یبوست شدید در بیماران با تحرک کم مفید باشد.

(ز) فارماکو تراپی:

میگلوستات سنتز گلیکولیپیدها را مهار می کند و ممکن است پیشرفت تظاهرات عصبی را در کودکان بدون علائم عصبی شدید در شروع درمان به تأخیر بیندازد. با این حال، دستورالعمل های خاطرنشان می کنند که میگلوستات نباید به بیمارانی داده شود که فاقد تظاهرات عصبی هستند، زیرا برخی از آنها برای مدت طولانی بدون علامت هستند که می بایست تحت مراقبت های دوره ای پزشکی قرار گیرند. مطابق با این دستورالعمل ها، میگلوستات برای بیمارانی که تظاهرات عصبی، سایکولوژیک یا شناختی خفیف تا متوسط دارند، پیشنهاد می شود. زمان بهینه برای شروع درمان به محض ظهور هرگونه تظاهرات عصبی است.

داروی جدید Cycloheximide برای بیماران نیمین پیک تایپ سی با مشکلات عصبی که به درمان میگلوستات پاسخ مناسب نداده اند و می توان به صورت combination therapy با داروی میگلوستات بکار رود که در مراحل تحقیقات می باشد.

(ح) عوارض دارویی (در صورت وجود):

شایع ترین عوارض جانبی میگلوستات شامل علائم گوارشی (مانند اسهال، نفخ شکم)، کاهش وزن و لرزش است.

(ی) پیگیری های لازم پس از درمان:

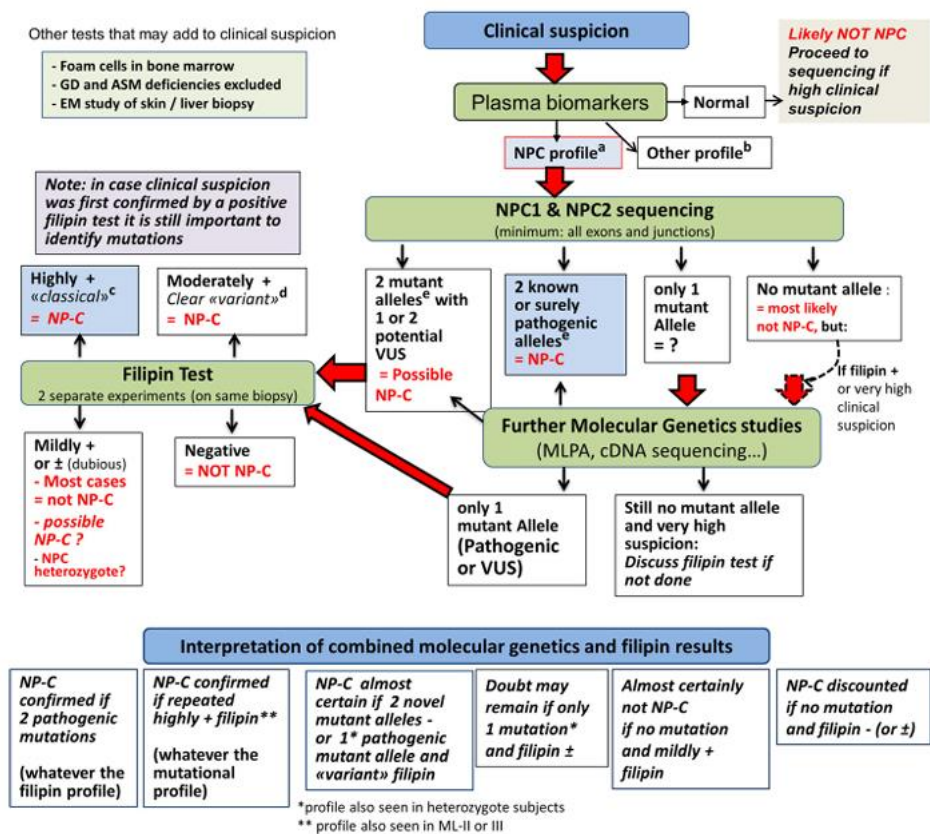
سیستم	ارزیابی	تعداد
بررسی روند بیماری و تحرک/فعالیت روزانه	سرعت پیشرفت بیماری ارزیابی میزان تحرک و کنترل تنه، اسپاستیسیته، وضعیت انگشتان پا، تعادل	هر ۳ تا ۶ ماه
پایش درمان میگلوستات	بررسی کمپلینانس درمان بررسی عوارض دارویی	هر ۶ ماه
معاینه بالینی	بررسی پارامترهای رشد، ارزیابی نورولوژیک و ارگانومگالی	هر ۶ تا ۱۲ ماه یکبار
بررسی نمره بالینی NPC	برای بررسی پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان	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 پیشرفت حرکات ساکادیک چشم، شدت و وجود فلج نگاه، پاسخ به درمان میگلوستات (بررسی با دستگاه EyeSeeCam در صورت موجود بودن	هر ۶ تا 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 و علائم سایکیاتریک	بررسی سلامتی منتال	در کودکان، هر ۶ ماه تا ۱۸ سالگی و سپس در صورت پایداری یا فقدان علامت هر سال
بررسی خواب	هیستوری اختلالات خواب و پلی سومنوگرافی در صورت نیاز	هر ۱۲ ماه
مدیریت تشنج	نوار مغز یا ویدیو EEG و تنظیم داروهای ضد تشنج	بر حسب علائم بالینی

ک) توصیه های ضروری به بیمار:

به بیماران و خانواده باید اطلاع داده شود که بهبودی کامل و درمان قطعی با میگلوستات ثابت نشده است و بهترین نتیجه قابل دستیابی، تثبیت یا کندتر شدن سرعت پیشرفت بیماری عصبی است.

ل) فلوجارت فرایند بررسی بیمار و درمان (در صورت نیاز):

فلوجارت تشخیص آزمایشگاهی نیمن پیک - سی



ن) منابع:

1. Brady RO, Filling-Katz MR, Barton NW, Pentchev PG. Niemann-Pick disease types C and D. *Neurol Clin* 1989; 7:75.
2. Vanier MT. Phenotypic and genetic heterogeneity in Niemann-Pick disease type C: current knowledge and practical implications. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109:68.
3. Patterson M. Niemann-Pick disease type C. In: GeneReviews. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/ (Accessed on April 11, 2022).
4. Spiegel R, Raas-Rothschild A, Reish O, et al. The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C. *Am J Med Genet A* 2009; 149A:446.
5. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:16.

6. Thurm A, Farmer C, Farhat NY, et al. Cohort study of neurocognitive functioning and adaptive behaviour in children and adolescents with Niemann-Pick Disease type C1. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58:262.
7. Kelly DA, Portmann B, Mowat AP, et al. Niemann-Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease. *J Pediatr* 1993; 123:242.
8. Bjurulf B, Spetalen S, Erichsen A, et al. Niemann-Pick disease type C2 presenting as fatal pulmonary alveolar lipoproteinosis: morphological findings in lung and nervous tissue. *Med Sci Monit* 2008; 14:CS71.
9. Griese M, Brasch F, Aldana VR, et al. Respiratory disease in Niemann-Pick type C2 is caused by pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Genet* 2010; 77:119.
10. Imrie J, Vijayaraghaven S, Whitehouse C, et al. Niemann-Pick disease type C in adults. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25:491.
11. Klünemann HH, Elleder M, Kaminski WE, et al. Frontal lobe atrophy due to a mutation in the cholesterol binding protein HE1/NPC2. *Ann Neurol* 2002; 52:743.
12. Josephs KA, Van Gerpen MW, Van Gerpen JA. Adult onset Niemann-Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:528.
13. Sullivan D, Walterfang M, Velakoulis D. Bipolar disorder and Niemann-Pick disease type C. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1021.
14. Sévin M, Lesca G, Baumann N, et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain* 2007; 130:120.
15. Walterfang M, Patenaude B, Abel LA, et al. Subcortical volumetric reductions in adult Niemann-Pick disease type C: a cross-sectional study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34:1334.
16. Walterfang M, Fahey M, Abel L, et al. Size and shape of the corpus callosum in adult Niemann-Pick type C reflects state and trait illness variables. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32:1340.
17. Cak HT, Haliloğlu G, Düzgün G, et al. Successful treatment of cataplexy in patients with early-infantile Niemann-Pick disease type C: use of tricyclic antidepressants. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18:811.
18. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 2012; 78:1560.
19. Patterson MC, Clayton P, Gissen P, et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: An update. *Neurol Clin Pract* 2017; 7:499.
20. Jiang X, Sidhu R, Porter FD, et al. A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann-Pick C1 disease from human plasma. *J Lipid Res* 2011; 52:1435.
21. Giese AK, Mascher H, Grittner U, et al. A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:78.
22. Pajares S, Arias A, García-Villoria J, et al. Cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol: high levels in Niemann-Pick type C, cerebrotendinous xanthomatosis, and lysosomal acid lipase deficiency. *J Lipid Res* 2015; 56:1926.
23. Imrie J, Wraith JE. Isolated splenomegaly as the presenting feature of Niemann-Pick disease type C. *Arch Dis Child* 2001; 84:427.
24. Karimzadeh P, Tonekaboni SH, Ashrafi MR, Shafeghati Y, Rezayi A, Salehpour S, Ghofrani M, Taghdiri MM, Rahmanifar A, Zaman T, Aryani O. Effects of miglustat on

stabilization of neurological disorder in Niemann–Pick disease type C: Iranian pediatric case series. *Journal of Child Neurology*. 2013 Dec;28(12):1599-606.