

کاهش آنزیم G6PD

دکتر حسن جلائی خو
دکتر سید رضا صفایی
دکتر منوچهر کیهانی

هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ارتش
هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
استاد یار بیماریهای خون - دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه :

شایعترین کمبود آنزیمی انسانی کاهش G6PD است و در حدود 500 میلیون نفر از مردم دنیا کم و بیش مبتلا هستند. جانداران مناطق مالاریا خیز بتدریج برای حفظ خود و یا علل دیگر دچار کمبود این آنزیم که برای گذراندن دوره حیاتی مالاریا ضروری است میشوند. حدود 140 جهش ژنی که اغلب فقط تغییر یک اسید آمینه در پروتئین و یا پایه ژنی در DNA است شناخته شده اند.

شایعترین عارضه زردی نوزاد است که موجب همولیز شدید و سندروم کرناکتروس بدون درمان تغییر خون می شود.

همولیز حاد و فوسیم بعلت عوامل اکسید کننده خارجی ایجاد می شود. سه نوع حاد فوسیم (کیدان) مزمن (جنوب اسپانیا) تحت حاد و خفیف (رنگین پوستان آمریکائی و آفریقائی) شناخته شده است. بهترین درمان کمبود آنزیم جلوگیری از همولیز با خودداری از مصرف داروها و یا عوامل اکسید کننده است. بررسی اشخاص ساکن مناطق مبتلا در بعضی کشورها برای کمبود آنزیم بطور وسیع بررسی می شوند

اصل مقاله در DAKHELI.ORG می باشد.

مقدمه :

اولین مرحله راه متابولیکی فنتوزفسفات Pentose Phosphate بتوسط آنزیم G6PD آغاز می شود که ماده احیاء کننده NADPH همه سلولها است و نیکوتین آمینه آدنین دی نوکلئوتایز فسفات احیاء شده است. NADPH فقط گلوکوتایون احیاء شده را از ضربه های اکسید کننده بسیاری مواد موجود در طبیعت را بعهده دارد.

چون گلبول قرمز فاقد میتوکندری است است راه آنزیمی تنها منشاء تولید NADPH در آنها می باشد پس دفاع در مقابل مواد اکسید کننده وابسته به G6PD می باشد.

NADPH دهنده پروتون به گلوکوتایون می باشد.

انواع آنزیم G6PD فعالیت های متفاوتی دارند و کمبود علت جهش در ژن G6PD که بر روی کروموزوم X قرار دارد پدی می آید.

وجود کمبود آنزیم در مناطقی که مالاریا فالسی پارم وجود دارد موجب تصور مقاومت در مقابل این مالاریا در اشخاص دچار کمبود G6PD شده است. (1)

منطقه اصلی کمبود در اطراف مدیترانه، خاور میانه، آفریقا و آسیا می باشد ولی مهاجرت مداوم به سایر مناطق موجب بروز کمبود در همه جای دنیا شده است. (2)

فاوسیم باقلا قرن هاست شناخته شده است ولی ارتباط آن با آنزیم G6PD جدیدا شناخته شده است. (3) حتی عبور از مزرعه باقلا و استنشاق گرده گل باقلا موجب همولیز شدید می شود. و عینا عین عارضه با پریماکنین پدید می آید.

G6PD

سالهاست که انواع G6PD شناخته شده است و اکنون 400 نوع از آنرا می شناسیم.

کمبود آنزیم هم کمی است یعنی تعداد کمی از مولکولهای آنزیم یا وجود دارد کیفی یعنی اختلال ملکولی آنزیم موجود و یا هر دو.

ناپایداری آنزیم تولید شده نیز بعلت تغییر آمینو اسیدهای ملکولی ایجاد میشود.

انواع اختلالات و G6PD های شناخته شده بقرار زیر است.

کلاس 1: کمبود شدید موجب همولیز مزمن غیر اسفروسیتی

کلاس 2: کمبود 10 - 1 در صد همراه با همولیز حاد

کلاس 3: کمبود 10 تا 60 درصد

کلاس 4: فعالیت طبیعی (60 - 150 درصد)

کلاس 5: افزایش فعالیت (بیشتر از 150 درصد)

پایه های ملکولی G6PD

پیش از آنکه کمبود G6PD شناخته شود وجود کمبود در مردان بیشتر از زنان در بیماری فائوسیم شناخته شده بود.

رده 4 فعالیت طبیعی 60 – 150 درصد

رده 5 فعالیت افزایش یافته بیشتر از 150 درصد زن بر روی کروموزوم X قرار دارد. مردان یا دارند یا G6PD را ندارند پس علائم بروز می کند در بانوان خنثی شدن کروموزوم XY زنان می تواند بیماری را بروز دهد ولی اغلب بیماری در آنان خفیف تر است .
ژن G6PD در انتهای کروموزوم x (باند XY^{28}) قرار دارد. و نزدیک ژن هموفیلی کوری رنگ دیسکراتوز کوئز نیتال نزدیک آن می باشد.
ژن در سال 1986 (29) کلون شده است (تصویر 3)
تصویر ژن G6PD :

هر 140 نوع جهش ژنی که معمولاً یک پایه DNA و یک آمینو اسید جایگزین شده می باشند ایجاد کمبود می کنند.

ساختمان و عمل G6PD

این آنزیم اولین واکسیون راه متابولیکی پنتوز فسفات را بعهده دارد و این آنزیم گلوکز را تبدیل به پنتوز می کند که برای گلیکولیز و سایر اعمال متابولیکی ضروری است .
پنتوز احیاء NADPH را بعهده دارد و در ضمن برای تولید گلوکاتاتیون احیاء شده ضروری برای احیاء آب اکسیژنه و رادیکال های اکسیژن می باشد و هموگلوبین و سایر عناصر گلبولهای قرمز را در حالت احیاء نگاه می دارد.
G6PD 515 آمینو اسید دارد که وان آی 59 کیلو داستون است اولین بار در سال 1996 تصویر آن شکل 2 انتشار یافت (17) در حالت دایم یا تترامتر فعال است و فعالیت آن با PH ارتباط دارد.
این آنزیم در همه سلولهای بدن موجود است ولی مقدار آن در سلولهای متفاوت ، متفاوت است.
1- 2 درصد مقدار آنزیم برای سلامت گلبول قرمز جدید کافی است ولی با پیری گلبول قرمز مقدار آنزیم کم می شود و در آنها که کمبود آنزیم دارند گلبولهای پیر زودتر نابود می شوند.
140 نوع جهش ژنی DNA در G6PD شناخته شده است و بدین دلیل ژنتیک متروژنتی وجود دارد.
بر اساس حرکت الکتروفورتنیک مقدار 400 نوع متفاوت و از این جهش های DNA پدید آمده اند و در 5 راه تقسیم نیمه شده اند. کمبود یا کیفی است و یا کمی.
بنابراین جهش های DNA در کانونهای متفاوت انواع متفاوتی از کمبود را پدید می آورند.

- رده یک : کمبود شدید با همولیز مداوم غیر اسفروستیک
- رده 2 : کمبود 1 تا 10 درصد همراه با همولیز حاد
- رده 3 : کمبود 10 تا 60 درصد همولیز غیر کلینیکی

علائم بالینی

اگر چه اغلب اشخاص دچار کمبود آنزیم بدون علامت هستند ولی همولیز حاد در آنها دچار مصرف داروهای اکسید کننده عفونت ها و یا تناول باقلا می شوند دیده می شود.
طول عمر در اشخاص دچار کمبود آنزیم تفاوتی با دیگران ندارد (5)
اگر چه اغلب سابقه بیماری به کمبود اشاره می کند ولی در آنها که هپاتیت حاد میگردند چون اصل خود بیماری ////// زا است و همولیز ممکن است خفیف باشد تشخیص داده نشود در آنها که دچار هپاتیت می شوند و بیلیروبین شدت افزایش می باید باید یک G6PD بود مخصوصاً که سایر عوامل بتا کننده پیش آگهی بیماری هپاتیت در تشخیص مبتلا موجود نباشد.
بروز کمر درد ادرار پر رنگ بالا رفتن بیلیروبین غیر مستقیم افزایش LDH ورتیکولوسیتوز می تواند مشخصاً بروز همولیز نقصان G6PD باشد. بعضی بیماریها مانند دیابت ، سکتة قلبی و حرکات بدنی شدید ممکن است همولیز اظهار کنند .

همولیز دارویی

بروز همولیز در درمان مالاریا با داروهای پریماکین از اولین موارد شناختن همولیز دارویی بود. ولی نمی توان همواره صورت مشخصی از دارو ها ارائه کرد زیرا یک دارو که برای یکی موجب همولیز می شود در

دیگری نمی تواند عارضه بی ایجاد کند . ثانیا داروها در موارد برزو عفونت نیز مصرف می شوند که عفونت نیز از ایجاد کننده است . در ضمن بیماران گاهی داروهای متعدد مصرف می کنند و بعلت عفونت رتیکیولوسیتوز ظاهر نمی شود .
و گاهی هم همولیز خفیف و کم خونی ظاهر نمی شود

جدول داروها

اغلب داروهاش مشابه مناسب بدون عوارض وجود دارند اگر چه میتوان در آزمایشگاه بوجود عارضه همولیز کننده دارو پی برد ولی گران و در دسترس همگان نیست .
شروع همولیز 24 ساعت بعد با هموگلوبینوری و کم خونی در 7 – 10 روز بروز می کند هموگلوبین ده روز پس از پایان همولیز به طبیعی باز میگردد .
تصویر

بروز هینز بادی Bodies HEINZ در کمبود آنزیم G6PD
همولیز بعلت عفونت شایعترین علت همولیز در اشخاص دچار کمبود آنزیم G6PD عفونت است . هپاتیت A و B سیتومگالو ویروس پنومونی ، حصبه شایعترین علت همولیز عفونی است که در هپاتیت ها بیلروبین بسیار بالاتر می رود .
بروز نارسائی کلیه عارضه شناخته شده و هپاتیت +A کمبود G6PD می باشد و علت آن نکروز توبولار است .

محافظةت در مقابل مالاریا

کمبود آنزیم G6PD در مناطقی که مالاریا زمانی آندمیک بوده است فراوانتر است ولی در حال حاضر در همه نقاط دنیا بعلت مهاجرت وسیع وجود دارد .
احتمال می رود همان مکانیسمی که موجب نابود شدن گلبول قرمز با کمبود آنزیم G6PD میشود موجب نابودی انگل مالاریا در گلبول قرمز هم میشود .

فاوسیم

در اول قرن بیستم شرح داده شد البته سالها قبل از آن فاوسیم شناخته شده بود و در شمال ایران شایعترین تظاهر کاهش آنزیم G6PD می باشند .
چون همه کسانی که کمبود آنزیم را دارند مبتلا نمی شوند و شخص مصرف کننده باقلا هر باره مبتلا نمی شود باید علل دیگری نیز باشد باقلائی خشک کرده گل باقلا شیر مادر باقلا خورده همگی می توانند عارضه را ایجاد کند ولی شدت آن با مسائل دیگر سلامتی نیز ارتباط دارد . گاهی بیماری در سنین بسیار بالا برای اولین بار بروز می کند که موجب سرگردانی پزشک و بیمار می شود . علت اساسی بروز سه عامل Isouranit Divicine convicine است که فعالیت شنت هر روز مونوفسفات shent Herose Mono phosphate را زیاد می کند و موجب بروز همولیز می شود .
24 ساعت پس از مصرف باقلا آغاز می شود .
اگر چه بیلروبین در آغاز بیماری افزایش کمی دارد ولی کم خونی بسیار شدید است و می تواند بعلت رسوب هموگلوبین در توبول نارسائی کلیه به بار آورد زیرا همولیز داخل عروقی است بروز مرگ و میر در فاوسیم موجب شده است که بررسی های همگانی برای تشخیص کمبود آنزیم G6PD در بسیاری از مناطق آلوده اجباری شود .

تأشخیص کمبود G6PD

تأشخیص با اندازه گیری و تخمین مقدار آنزیم G6PD مشخص می شود
اسیکتر و فتمتری میزان تولید NADPH را از NADP به مقدار کمی مشخص می کند .
چراغ فونورسنت قطره خون را روشن می کند که اگر G6PD کم باشد رنگ فونورسنت ایجاد نمی شود .
اگر تعداد رتیکیولوسیت زیاد باشد نمی توان کاهش G6PD را تشخیص داد پس در دروه همولیز حاد نمی توان به کاهش آن پی برد . در نوزاد و نیز گلبولهای قرمز جوان تشخیص مشکل است چون در بانوان مقدار آنزیم کم ولی وجود دارد به کمبود در بانوان نمی توان پی برد . در اینان بررسی ملکولی DNA تنها راه تشخیص است .
PCR می تواند انواع شناخته شده را با نشانه های موجود تشخیص دهد .
اشخاص دچار سنگ کیسه صفرا ، طحال بزرگ ، تیرمان باید برای کمبود آنزیم بررسی شوند .

در زمانیکه همولیز حاد اتفاق می افتد و عفونت ، مصرف دارو یا مصرف باقلا در سابقه هست حدس کمبود G6PD باید در ذهن باشد
نوزادان دچار یرقان شدید نوزادی مخصوصا آنها که از تبار آفریقایی یا مدیترانه بی هستند باید برای کمبود آنزیم بررسی شوند.

تغییر دهندگان G6PD سایر اختلال ژنتیک همراه
اختلال جداری مانند //////////////// ، تالاسمی کمبود G6P-Lso merase یا کمبود پیرووات کیناز دیس ارتیروپونتیک آنمی مادر زادی سندروم ژیلبرت میزان الکل TA (UGT₁A₁) وابسته به مقدار آنزیم G6PD است .
وجود کمبود این ژن در اشخاص تحت شیمی درمانی میتواند دچار عفونت وخیم شوند.

درمان
درمان این عارضه پیشگیری از همولیز است و باید از داروهای مسئول و باقلا اجتناب شود. بنابراین شرط اولین پیشگیری آگاهی بیمار از وجود بیماری است پس بررسی قلبی و تشخیص و یا همولیز قلبی تشخیصی داده شده ضروری است .
درمان همولیز بندرت محتاج تعویض خونی یا تزریق خون درمان در نوزادان ، سایر یرقان نوزادان تفاوتی ندارد.
در زمانی که بیلروبین نوزاد به 150 میکرومون مسرسد باید فتوتراپی شروع شود و تعویض خون در مقدار 300 میکرومون در شیر ضروری است اگر همولیز مزمن باشد تزریق خون ممکن است ضروری یابد و بالاخره افزایش آهن با تزریق دسفر و کسامین باید درمان شود.
طحال برداری در این بیماران کمک نمی کند . سنگ کیسه صفرا درمان خود را دارد.
درمان با Gen مسئل در ژن درمانی معرفی شده است ولی گران و غیر قابل دسترس است.

یرقان نوزادان
دو سوم نوزادان مبتلا به یرقان دچار کمبود G6PD هستند و در نوزادان پسر یرقان کمتر است . 1 تا 4 روز پس از تولد بروز می کند که مقارن با یرقان فیزیولوژیک نوزادی است ولی دیرتر از یرقان آلو ایمنوآسیون Allo Immuniation گروه های خونی بروز می کند. کریکتروس Kernicterus اگر چه ناشایع است ولی می تواند ضایعه دائمی در صورت عدم درمان ایجاد کند.
نوزاد نارس بیشتر در معرض ابتلاست . علت بروز همولیز ناشناخته ولی علت اساسی بروز اختلال در مستقیم شدن بیلروبین و حلالیت آن در آب در نوزادان است .
آنها که دچار اختلال در ژن UGT₁A₁ – dephorphato glucoromozor transferior Undene که عامل بروز بیماری پیلرنت است می باشد بیشتر در معرض یرقان نوزادان هستند.
اگر بیلروبین بیشتر از 150 میکومول در لیتر در 24 ساعت اول حیات شود.

2 – یرقان نوزادان
باید بررسی برای کمبود G6PD و UGT₁A₁ انجام گیرد و اگر سایر افراد خانواده مبتلا به یرقان نوزادی هستند بررسی باید صورت گیرد.
همولیز غیر اسفروشیس مادرزادی
همولیز مداوم در نوعی از کمبود G6PD وجود دارد
در تقسیم بندی سازمان بهداشت جهانی این یک کمبود است اغلب این جهش های ارثی نیستند و در تشخیص بروز می کنند.
همولیز اغلب خارج عروق است و با عوامل عفونت مواد اکسید کننده تب ، بیماریهای قلبی عروقی شدت می یابد.

نتیجه
وجود 4/5 میلیون اشخاص دارای کمبود G6PD در سه ////// و بی علامت بودن اغلب آنان موجب کم توجهی به این عارضه شده است ولی در نوزادی کریکتروس ، سنگ کیسه صفرا فاویسم همولیز حاد نارسائی کلیه ، عفونت بیشتر مرگ اگر درمان بموقع انجام نگیرد همگی نتایج کم توجهی به این کمبود می باشد. خصوصا در اشخاص سرطانی کریستی درمانی های قوی صورت می گیرد.
کمبود این آنزیم و خصوصا ژیلبرت می تواند عفونت های شدید ایجاد کند .

در مناطق مالاریا خیز دنیا کمبود G6PD اندمیک است
ضرورت بررسی همگانی در تشخیص قبل از همولیز اغلب مقورن به صرفه نیست مگر در افوام فرد مبتلا
بانوان نیز در معرض بروز هستند . (هیتوتر Lion) و از کار افتادگی پلی از دو کروموزوم X بانوان که
می تواند مسئول تولید آنزیم G6PD باشد
نوزادان خانواده های مبتلا باید برای آنزیم آزمایش شوند و اگر نوزادی بدون علت زرد بشود باید این کمبود
نیز در صورت بررسی تشخیصی باشد . اندازه گیری دقیق در اشخاص کمک جلوگیری از سپتیمی سمی عفونی
همراه با کلونی می کند مخصوصا اگر ژیلبرت هم موجود باشد یا آنکه یکی از الل های ژیلبرت در شخص
موجود نباشد.
هر همولیز حادی باید بعدا برای وجود کمبود G6PD بررسی شود برای نکات مهم فقط یک رفرانس داده شد .

لغات کلیدی :

متابولیسم گلبول قرمز Red cell Metabolisim
کمبود G6PD همولیز ارثی disorder in hented hemocytic
یرقان نوزادان Neonatop jundec
فاویسم Favism مالاریا + G6PD