

# MALALTIA DE SANDHOFF

## QUÈ ÉS LA MALALTIA DE SANDHOFF?

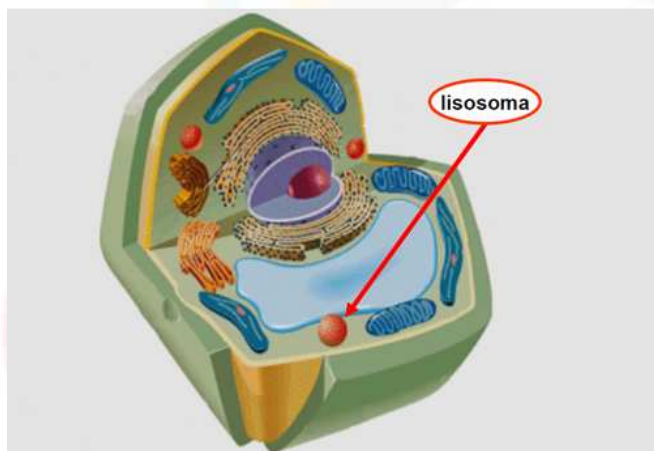
És una malaltia lisosomal del grup de les Gangliosidosis GM2, en la que hi ha un defecte d'activitat de les **Hexosaminidases A i B**, causada per mutacions en el gen *HEXB* que codifica la **subunitat β**, que comparteixen els dos enzims.

## QUÈ SÓN LES GANGLIOSIDOSIS GM2?

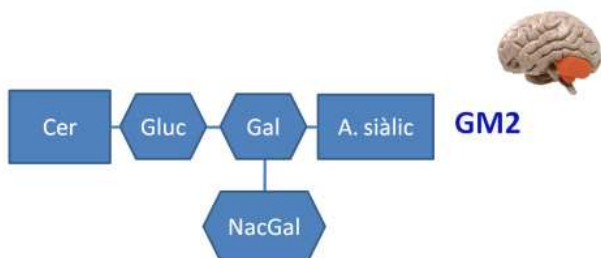
Les gangliosidosis **GM2** són un grup de malalties lisomals en les que es produeix una acumulació dels gangliòsids GM2, que no es metabolitzen bé degut a la deficiència d'uns enzims anomenats **Hexosaminidasa A** i **Hexosaminidasa B** o bé degut a la deficiència de la proteïna **activadora** de GM2.

### Què és el lisosoma?

És una organel·la cel·lular que normalment conté enzims capaços de lisar (hidrolitzar o trencar) grans molècules.



### Què són els gangliòsids?



Són lípids complexos formats per la unió d'una ceramida, diversos sucres i àcid siàlic.

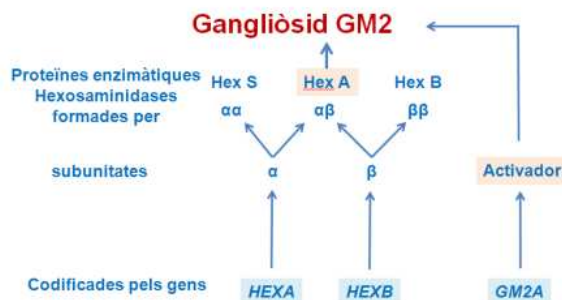
Són glucolípid complexos que contenen àcid siàlic i es localitzen especialment al cervell. Són essencials per a la mielinització, per a la integritat dels axons neuronals i per a la transmissió de l'impuls nerviós.

Hi ha diversos gangliòsids, entre ells GM1, GM2 i GM3, que es diferencien per la seva composició en sucres. Per a la seva degradació els calen diferents enzims i la seva deficiència causa l'acumulació de compostos parcialment degradats que s'acumulen en el sistema nerviós especialment, causant les **Gangliosidosis**.

### Com es degrada el gangliòsid GM2?

El gangliòsid GM2 necessita l'enzim Hexosaminidasa A i una proteïna activadora per degradar-se. L'Hexosaminidasa A està formada per dues subunitats ( $\alpha$  i  $\beta$ ), mentre que l'Hexosaminidasa B està formada només per subunitats  $\beta$ . Si hi ha mutacions en el gen que codifica la subunitat  $\beta$ , es produeix un defecte d'activitat d'ambdues Hexosaminidases A i B, que comparteixen aquesta subunitat.

### Degradació de GM2, mitjançant HexA + activador



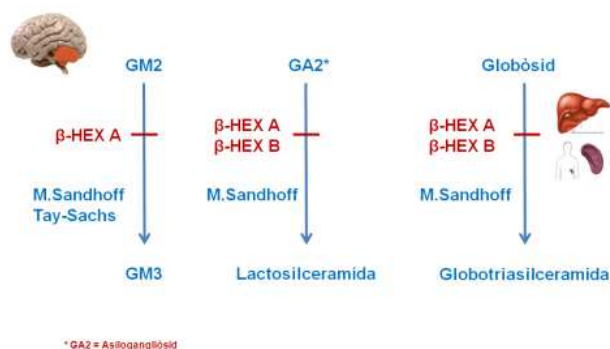
### Què passa quan hi ha un defecte d'ambdues Hexosaminidases?

Quan hi ha un defecte enzimàtic d'**Hexosaminidasa A**, els gangliòsids no poden degradar-se i s'acumulen en el lisosoma de la cèl·lula formant uns corpuscles que a més a més contenen colesterol i fosfolípids i que acaben lesionant greument les neurones.

Per tant, aquestes acumulacions lesionen especialment el **sistema nerviós central**. L'**Hexosaminidasa B** intervé en la degradació de **mucopolisacàrids, oligosacàrids i del globòsids**.

Per tant, el defecte de la subunitat  $\beta$  d'Hexosaminidasa impedeix no només la degradació de GM2 sinó que també interfereix en la d'altres glicolípidis amb el mateix sucre terminal que els gangliòsids (globòsid), que s'acumulen en altres teixits, especialment **ronyó, fetge i melsa**.

## Malaltia de Sandhoff



Es produeix també una acumulació d'oligosacàrids que s'excreten en orina, la qual cosa és una eina molt útil per al diagnòstic d'aquesta malaltia.

## PER QUÈ ES PRODUÏX LA MALALTIA DE SANDHOFF?

Cadascuna de les reaccions del metabolisme que donen lloc als compostos que formen el nostre cos està determinada genèticament (codificada).

Tots heretem dels nostres pares la informació correcta o alterada que determina que es realitzi cadascun d'aquests processos del metabolisme.

Si heretem una informació errònia o parcialment alterada, aquella reacció metabòlica funcionarà malament i es pot produir una malaltia metabòlica hereditària.

En la malaltia de Sandhoff, mutacions en el gen **HEXB**, que codifica la subunitat  $\beta$  de les Hexosaminidases A i B, causen la deficiència d'activitat d'aquests enzims.

Es tracta d'una malaltia metabòlica lisosomal d'herència autosòmica recessiva. Si ambdós pares porten una mutació en el gen **HEXB**, que codifica la subunitat  $\beta$  d'ambdues Hexosaminidases i la transmeten al seu fill, aquest tindrà una **malaltia de Sandhoff**.

## Què passa en el cas d'un/a nen/a que neix amb una malaltia de Sandhoff?

El nen/a desenvoluparà tard o d'hora símptomes neurològics. Poden manifestar-se, segons el grau de defecte enzimàtic, en els primers mesos de vida, en l'etapa infantil o en l'etapa juvenil/adulta.

En la **forma clàssica infantil** els nens solen presentar un desenvolupament neurològic normal fins que, al voltant dels 4-8 mesos, s'instaura un deteriorament neurològic amb pèrdua dels ítems de desenvolupament adquirits. Presenten una debilitat muscular a la que s'afegiran signes d'espasticitat (hipertonía muscular). Una troballa típica és la resposta motora exagerada a estímuls auditius.

Els nens perden l'interès pel joc i a llarg termini desenvolupen una macrocefàlia (augment del perímetre cranial) així com crisis epilèptiques en alguns casos.

En el fons d'ull d'aquests pacients es pot observar una taca de color roig cirera en la màcula que ajuda a la sospita clínica, però que es pot també trobar en altres malalties lisosomals. L'afectació de la màcula per aquesta taca roig cirera, així com la instauració d'una atròfia òptica progressiva, poden conduir a la ceguesa.

## Manifestacions clíniques de M. Sandhoff



Ocasionalment poden presentar fàcies tosca, lleugera hepatosplenomegàlia (engrandiment del fetge i la melsa) i algunes deformacions òssies.

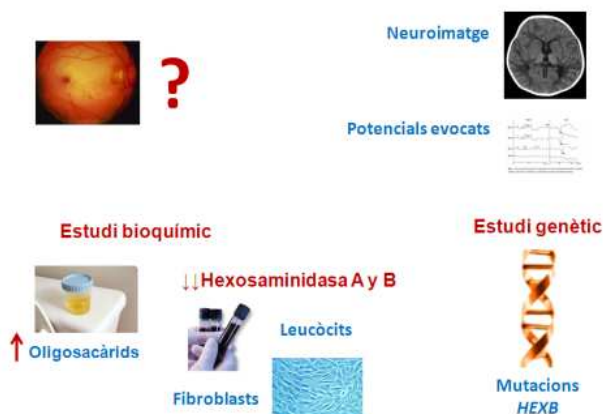
En la **forma infantil tardana** l'inici dels símptomes sol presentar-se entre els 2 i els 10 anys i es deu a un defecte enzimàtic parcial. En aquest cas els pacients desenvolupen dificultats per parlar (disàrtria), per caminar (atàxia), així com atrofia cerebelosa progressiva, que es desenvolupa d'una forma molt més lenta que en els lactants.

Per últim, hi ha **formes juvenils/adultes**, on el defecte enzimàtic és menor i es poden presentar a partir dels 10 anys amb problemes d'estabilitat de la marxa (atàxia), tremolor, moviments anormals (dystonia, coreoatetosi...)

## COM ES DIAGNOSTICA UN PACIENT AMB UNA MALALTIA DE SANDHOFF?

El diagnòstic es sospita per les dades clíniques (signes i símptomes), el fons d'ull (taca roig cirera), la neuroimatge (afectació de substància blanca, alteració en el senyal dels ganglis de la base i especialment en tàlems), i molt especialment analitzant l'excreció d'oligosacàrids en orina.

### Diagnòstic de M. Sandhoff



El diagnòstic es confirma valorant l'activitat d'Hexosaminidasa A i B en leucòcits (glòbuls blancs de la sang) o cultiu de fibroblasts.

Finalment es confirma per l'estudi genètic del **gen HEXB**.

## QUÈ CAL FER PER EVITAR LES CONSEQÜÈNCIES D'UNA MALALTIA DE SANDHOFF?

Cal diagnosticar el més precoçment possible la malaltia, efectuar l'estudi de familiars portadors, oferir consell genètic a la família i la possibilitat de diagnòstic prenatal en una futura gestació.

No hi ha moltes opcions terapèutiques efectives en la forma clàssica infantil, tot i que s'hi està treballant en la teràpia enzimàtica substitutiva. En les formes juvenils i de l'adult que tenen una evolució més benigna també s'estan assajant teràpies d'inhibició de substrat i alguns pacients han estat intervinguts favorablement de transplantament de medul·la òssia.

En tots els casos es poden aplicar les mesures de suport del pacient en funció de la simptomatologia clínica que manifesti (fisioteràpia, anticonvulsius, antibiòtics, mesures posturals, etc), per millorar la qualitat de vida del pacient.

## Tractament de la Malaltia de Sandhoff

### Teràpies de suport



Fisioteràpia



Nutrició



Antiepilèptics

### Teràpia enzimàtica substitutiva: futur?



La malaltia de Sandhoff per deficiència d'Hexosaminidasa A i B és una malaltia greu del sistema nerviós que comporta conseqüències greus i irreversibles per a qui la pateix. Són notables les expectatives que ofereix la teràpia enzimàtica substitutiva.



Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona, Espanya  
Tel: 34 93 203 39 59

[www.hsjdbcn.org](http://www.hsjdbcn.org) / [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)  
© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.