

MALALTIA DE TAY-SACHS

QUÈ ÉS LA MALALTIA DE TAY-SACHS?

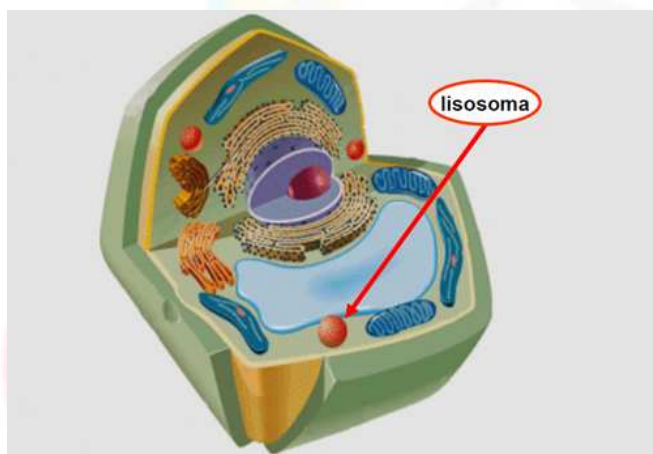
És una gangliosidosi GM2 causada per una deficiència d'**hexosaminidasa A**, degut a mutacions en la **subunitat α** d'aquest enzim.

QUÈ SÓN LES GANGLIOSIDOSIS GM2?

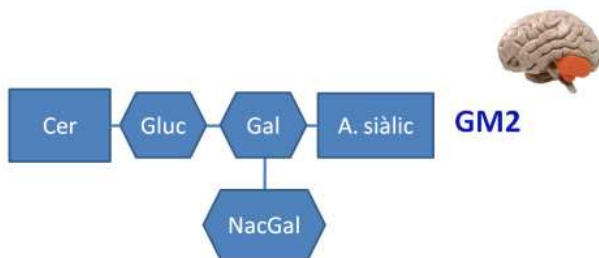
Las gangliosidosis **GM2** són un grup de malalties lisosomals en les que es produeix una acumulació dels gangliòsids GM2, que no es metabolitzen bé degut a la deficiència d'uns enzims anomenats **Hexosaminidasa A** i **Hexosaminidasa B** o bé degut a la deficiència de la proteïna **activadora** de GM2.

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.

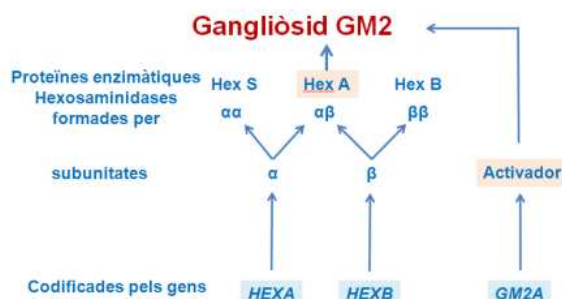
Són glucolípid complexos que contenen àcid siàlic i es localitzen especialment al cervell. Són essencials per a la mielinització, per a la integritat dels axons neuronals i per a la transmissió de l'impuls nerviós.

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 (α i β), codificades pels gens *HEXA* i *HEXB*. A la vegada, la proteïna activadora està codificada pel gen *GM2A*.

Degradació de GM2, mitjançant HexA + activador

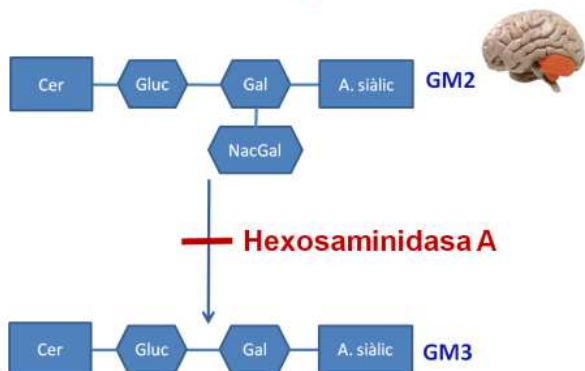


Mutacions en qualsevol d'aquests tres gens poden alterar l'activitat enzimàtica d'Hexosaminidasa A:

- Les que afecten el **gen *HEXA***, alteren la subunitat α i per tant, l'activitat d'Hexosaminidasa A, causant la **malaltia de Tay-Sachs**.
- Les que afecten el **gen *HEXB***, alteren la subunitat β i, per tant, l'activitat d'Hexosaminidasa B, causant la **malaltia de Sandhoff**.
- Les que afecten el **gen *GM2A***, alteren l'activitat de l'activador de GM2, impeding així la seva degradació.

Què passa quan hi ha un defecte de l'enzim Hexosaminidasa A?

Malaltia de Tay-Sachs



Quan hi ha un defecte enzimàtic d'Hexosaminidasa A, els gangliòsids no poden degradar-se i s'acumulen al lisosoma de la cèl·lula formant uns corpúsculs que a més a més contenen colesterol i fosfolípids i que acaben lesionant greument les neurones (cèl·lules del sistema nerviós).

Per tant, aquestes acumulacions produeixen lesió especialment en el sistema nerviós central i no en altres òrgans.

Què significa un error metabòlic?

Quan hi ha una alteració (error) en el metabolisme (conjunt de reaccions enzimàtiques que permeten la vida), algun procés metabòlic no es produeix amb l'eficàcia necessària i això pot causar l'acumulació d'algun compost que no s'ha degradat, com els gangliòsids en la malaltia de Tay-Sachs.

PER QUÈ ES PRODUEIX LA MALALTIA DE TAY-SACHS?

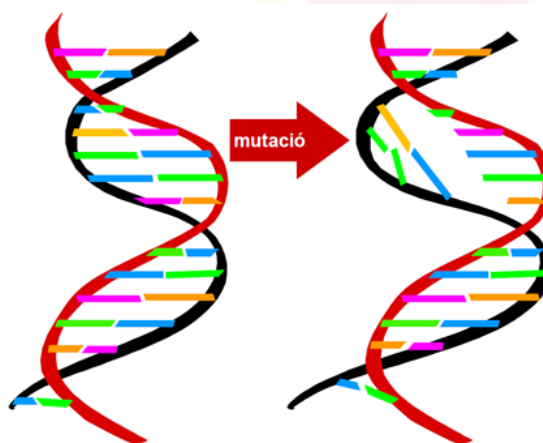
Cadascuna de les reaccions del metabolisme que formen o degraden els compostos del nostre cos està determinada genèticament (codificada).

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 arribar a produir una malaltia metabòlica hereditària.

En la malaltia de Tay-Sachs, mutacions en el gen **HEXA**, que codifica l'enzim hexosaminidasa A, causen la

deficiència d'activitat d'aquest enzim. Es tracta d'una malaltia d'herència autosòmica recessiva.

Si ambdós pares porten una mutació en el gen **HEXA** (que codifica la subunitat α de Hexosaminidasa A) o bé en el gen **GM2A** (que codifica la proteïna activadora) i les transmeten al seu fill, aquest patirà una malaltia de Tay-Sachs.



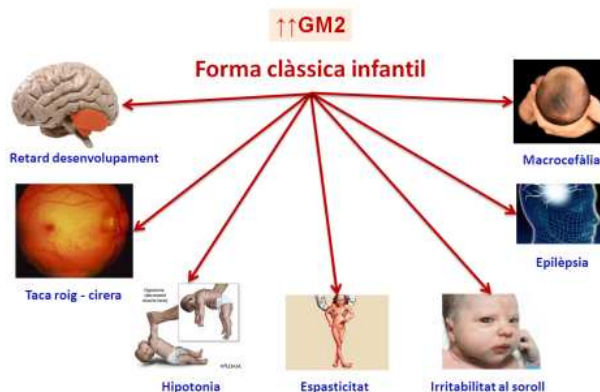
QUÈ PASSA QUAN UN NEN/A NEIX AMB UNA DEFICIÈNCIA D'HEXOSAMINIDASA A?

El nen/a desenvoluparà, més aviat o més tard, 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, cap als 4-8 mesos de vida, s'instaura un deteriorament neurològic amb pèrdua de les fites del desenvolupament adquirides prèviament.

Presenten una **debilitat muscular** a la que s'afegiran signes d'**espasticitat** (rigidesa). Una troballa típica és la resposta motora exagerada a estímuls auditius.

Manifestacions clíniques de Tay-Sachs



Més endavant aquests pacients desenvolupen un empitjorament en la interacció amb el medi i una manca d'atenció. Amb el temps presenten una **macrocefàlia** (augment del perímetre cranial) així com també poden desenvolupar **crisis epilèptiques**.

Quan s'estudia el fons d'ull d'aquests pacients es pot detectar una **taca de color roig-cirera** que ajuda a la sospita clínica, però que també es pot trobar en altres malalties lisosomals. L'afectació de la màcula per aquesta taca roig-cirera, així com l'aparició d'una atròfia òptica progressiva, poden conduir a la ceguesa.

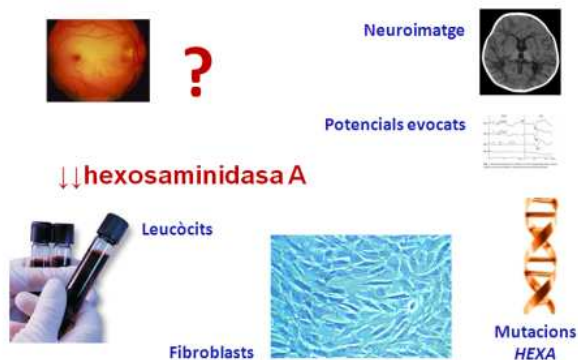
En la **forma juvenil** l'inici dels símptomes acostuma a presentar-se entre els 2 i 10 anys i això és degut a que el defecte enzimàtic és parcial. En aquests casos els pacients comencen perdent les habilitats motores ja adquirides (com la marxa o el control de la postura), i també presenten deteriorament en la parla i altres funcions cognitives. Aquesta forma evoluciona més lentament que l'anterior.

Finalment hi ha on el defecte enzimàtic és menor i es poden presentar a partir dels 10 anys amb **problemes de estabilitat de la marxa** (atàxia), **tremolor**, **moviments anormals** (dystonia, coreoatetosi), entre altres.

COM ES DIAGNOSTICA UN PACIENT AMB MALALTIA DE TAY-SACHS?

El diagnòstic es sospita per les **dades clíniques** (síntomes i signes), el fons d'ull, la neuroimatge (afectació de la substància blanca, augment de la mida dels ventricles, alteració en el senyal dels ganglis de la base), els estudis de potencials evocats...

Diagnòstic de M. Tay-Sachs



Es pot confirmar determinant l'**activitat hexosaminidasa A** en leucòcits (glòbuls blancs de la sang). Finalment es realitza l'**estudi genètic del gen HEXA**.

QUÈ CAL FER PER EVITAR LES CONSEQÜÈNCIES D'UNA DEFICIÈNCIA DE HEXOSAMINIDASA A?

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

Tractament de la Malaltia de Tay-Sachs

Teràpies de suport



Fisioteràpia



Antiepilèptics
Antibiòtics



Nutrició

Gràcies a que les formes juvenils i de l'adult evolucionen d'una forma molt més lenta, aquests pacients tenen millor pronòstic i en ells es poden desenvolupar assaigs clínics per introduir teràpies capaces de modificar el curs clínic de la malaltia.

Pel que fa a les **teràpies de suport**, es poden aplicar les mesures i cures del pacient en funció de la simptomatologia clínica que presenti (fisioteràpia, anticonvulsius, antibiòtics, mesures posturals, etc), per a millorar la qualitat de vida del pacient.

La **malaltia de Tay-Sachs** per deficiència d'hexosaminidasa A és una malaltia greu del sistema nerviós, amb greus conseqüències per a qui la pateix. Són notables les expectatives de 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 / www.guiametabolica.org
©Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.