

# DOENÇA DE TAY SACHS

## O QUE É A DOENÇA DE TAY SACHS?

É uma gangliosidose GM2 causada por uma deficiência de hexosaminidase A, devido a mutações na subunidade  $\alpha$  desta enzima.

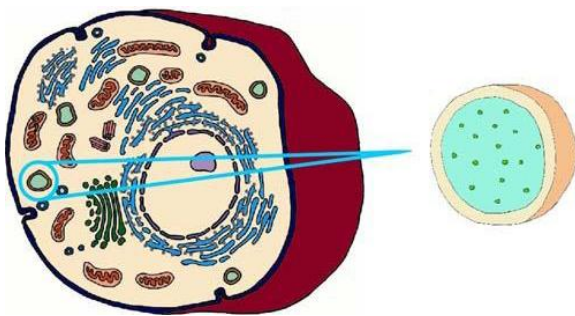
## O QUE SÃO OS GANGLIOSÍDIOS GM2?

Há um grupo de doenças chamado de gangliosidose GM2 em que há uma acumulação do chamado gangliosídeo GM2 que não é metabolizado correctamente devido a uma deficiência de umas enzimas chamadas de hexosaminidase A e hexosaminidase B ou a uma deficiência na actividade destas hexosaminidases.

Esta é uma doença metabólica autossómica recessiva que afecta principalmente ao nível do lisossoma.

## O QUE É O LISOSSOMA?

### Lisossoma



O lisossoma é um organelo celular que contém geralmente enzimas capazes de lisar (hidrolisar ou quebrar) moléculas grandes, como os gangliosídeos.

## O QUE SÃO OS GANGLIOSÍDIOS?

São lipídios complexos principalmente localizados no cérebro. São essenciais para a mielinização, a integridade dos axónios neuronais e para a transmissão dos impulsos nervosos.

Existem diferentes gangliosídeos, entre eles GM1, GM2 e GM3, que se diferenciam pela sua composição em açúcares.

A sua degradação requer enzimas diferentes, cuja actividade incorrecta provoca a acumulação de compostos parcialmente degradados que se acumulam no sistema nervoso, causando a **Gangliosidose**.

## COMO SE DEGRADA O GANGLIOSÍDIO GM2?

O gangliosídeo GM2 necessita da enzima hexosaminidase A e uma proteína ativadora para ser degradada. A hexosaminidase A está composta de duas subunidades ( $\alpha$  e  $\beta$ ), codificadas por genes *HEXA* e *HEXB*. Ao mesmo tempo, a proteína ativadora é codificada pelo gene *GM2A*.

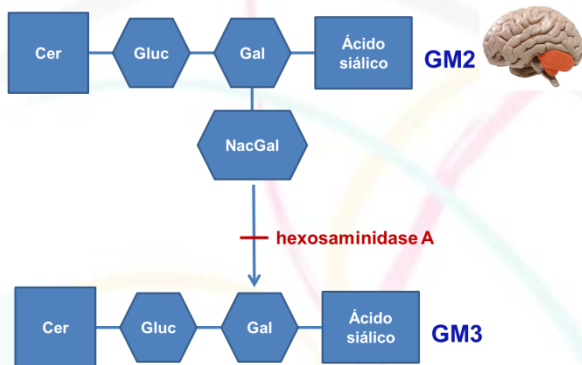
Mutações em qualquer destes três genes pode alterar a actividade enzimática da hexosaminidase A:

- Aquelas que afetam o **gene *HEXA***, alteram a subunidade  $\alpha$  e, portanto, a actividade da hexosaminidase A, causando a **doença Tay - Sachs**.
- Aquelas que afetam o **gene *HEXB*** alteram a subunidade  $\beta$  e, portanto, a actividade da hexosaminidase B, causando a **doença de Sandhoff**.
- Aquelas que afetam o **gene *GM2A*** alteram a actividade do ativador de GM2, impedindo a sua degradação.

## O QUE ACONTECE QUANDO HÁ UM DEFEITO ENZIMÁTICO NA HEXOSAMINIDASE A?

Quando há um defeito enzimático na **hexosaminidase A**, os gangliosídeos não podem ser degradados e acumulam-se no lisossoma da célula formando uns corpúsculos que também contém colesterol e fosfolípidos, acabando por lesionar gravemente os neurónios (células do sistema nervoso). Portanto, esses aglomerados causam lesões especialmente no **sistema nervoso central** e não noutros órgãos.

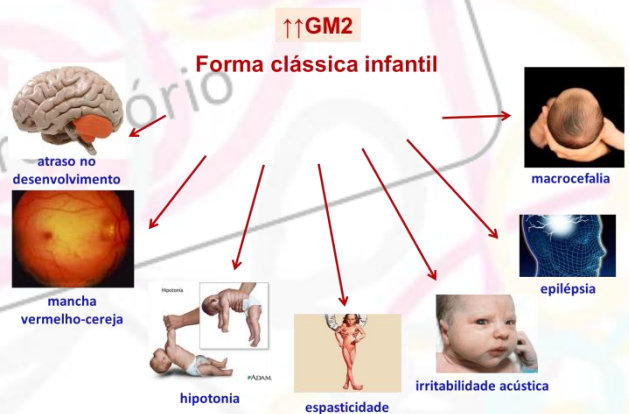
## Doença de Tay Sachs



## O QUE ACONTECE A UMA CRIANÇA QUE NASÇA COM UMA DEFICIÊNCIA NA HEXOSAMINDASE A?

A criança desenvolverá mais cedo ou mais tarde sintomas neurológicos. A manifestação pode ocorrer, dependendo do grau do defeito enzimático, nos primeiros meses de vida, na fase infantil ou na fase juvenil/adulta.

## Manifestações clínicas da Doença Tay Sachs



## O QUE SIGNIFICA DISFUNÇÃO METABÓLICA?

Quando existe uma alteração (erro) no metabolismo (conjunto de reacções enzimáticas que permitem a existência de vida), e se um dos processos metabólicos não ocorre com a devida eficácia, pode resultar na acumulação de algum composto que não seja posteriormente degradado. Exemplo disso é a acumulação dos gangliosídeos no caso da doença de Tay Sachs. Estas alterações resultam em doenças em crianças afectadas.

## PORQUE É QUE EXISTE A DOENÇA DE TAY SACHS?

Cada uma das reacções do metabolismo que resultam na produção dos compostos que formam o nosso corpo está determinada geneticamente (codificada).

Todos nós herdamos dos nossos pais a informação correcta ou alterada que determina que ocorra cada um dos processos do metabolismo. Se herdamos uma informação errada ou parcialmente alterada, a respectiva reacção metabólica funcionará mal e poderá resultar numa doença metabólica hereditária. No caso da doença de Tay Sachs, **mutações** (erros) no **gene HEXA**, que codificam para a enzima hexosaminidase A, causam uma deficiência na actividade desta enzima.

Esta doença é uma alteração genética de hereditariedade **autosómica recessiva**, ou seja, se ambos os pais transmitirem uma mutação no gene **HEXA** (que codifica a subunidade  $\alpha$  de **hexosaminidase A**) ou no gene **GM2A** (que codifica a proteína ativadora), este sofrerá de **doença Tay - Sachs**.

A **forma clássica infantil** inicia-se normalmente entre os 4-8 meses de vida com um atraso na aquisição de capacidades no desenvolvimento (como os movimentos que vão aprendendo os bebés com esta faixa etária) ou com a perda dos mesmos.

Apresentam uma **debilidade muscular** a acrescentar aos sintomas de espasticidade (rigidez). Uma característica típica é a resposta motora exagerada aos estímulos acústicos.

Posteriormente, estes doentes pioram na interacção com o meio e falta de atenção. Com o tempo desenvolvem **macrocefalia** (aumento do perímetro do crânio) podendo também desenvolver **crises epilépticas**.

Quando se estuda o fundo do olho destes doentes é possível encontrar uma **mancha cor vermelho cereja** que ajuda na suspeita clínica, podendo-se encontrar no entanto também noutras doenças lisossomais. Estas manchas podem evoluir até a atrofia óptica e levar à cegueira.

Na **forma infantil** o início dos sintomas ocorre geralmente entre os 2 e os 10 anos e deve-se a um defeito enzimático parcial. Nestes casos, os doentes começam a perder as habilidades motoras adquiridos (caminhar e o controlo de postura) apresentando

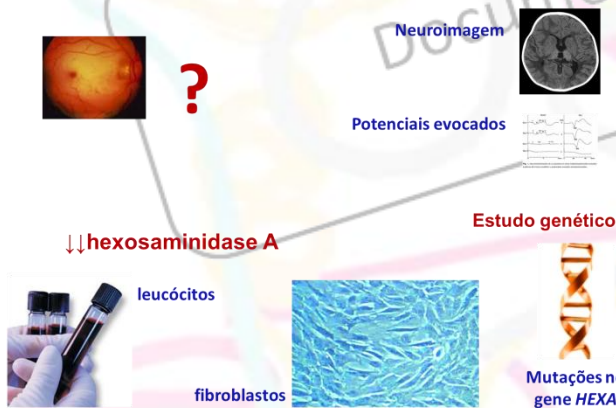
também degradação da fala e outras funções cognitivas. Esta forma progride mais lentamente que a anterior.

Por último, existem formas em que o defeito enzimático é menor e pode ocorrer a partir dos 10 anos de idade com **problemas de estabilidade na marcha** (ataxia), tremor, movimentos involuntários (dystonia, coreoatetose, ...).

## COMO SE DIAGNOSTICA UM DOENTE COM A DOENÇA DE TAY SACHS?

O diagnóstico é feito com base em **dados clínicos** (sintomas e sinais), o fundo do olho, neuro-imagiologia (envolvimento de substância branca, dilatação ventricular, alteração na sinalização dos gânglios da base), testes de potencial evocado...

### Diagnóstico da Doença de Tay Sachs



Pode ser também confirmada através da medição da **actividade da hexosaminidase A** nos leucócitos (glóbulos brancos). Por fim, é feito o **estudo genético do gene HEXA**.

## O QUE SE PODE FAZER PARA PREVENIR AS CONSEQUÊNCIAS DE UMA DEFICIÊNCIA NA HEXOSAMINIDASE A?

A doença deve ser diagnosticada o quanto antes possível, fazer o estudo de familiares portadores, oferecer aconselhamento genético à família e a possibilidade de diagnóstico pré-natal em caso de gravidez.

Não há muitas opções eficazes de tratamento, no entanto estuda-se a possibilidade de terapia por reposição enzimática. Contudo, é possível aplicar medidas e cuidados ao doente em função dos sintomas clínicos manifestados (fisioterapia, anticonvulsivos,

antibióticos, correctivos posturais, ...) para melhorar a qualidade de vida dos doentes.

### Tratamento da Doença de Tay-Sachs

#### Terapias de suporte



Fisioterapia



Nutrição



Antiepilépticos  
Antibióticos

#### Terapia de reposição enzimática: futuro?



A doença de Tay Sachs por deficiência da hexosaminidase A é uma doença grave do sistema nervoso que leva a consequências negativas para o doente. São muitas as expectativas colocadas **na terapia de reposição enzimática**.

#### Tradução

Paulo Severino e Paula Videira-Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Portugal  
Chronic Diseases Research Center –CEDOC

#### Coordenação do projeto “A Guia Metabólica em Português”

Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras (APCDG-DMR)



Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona, Espanha

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. Os direitos reservados.