

ENFERMEDAD DE TAY SACHS

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE TAY SACHS?

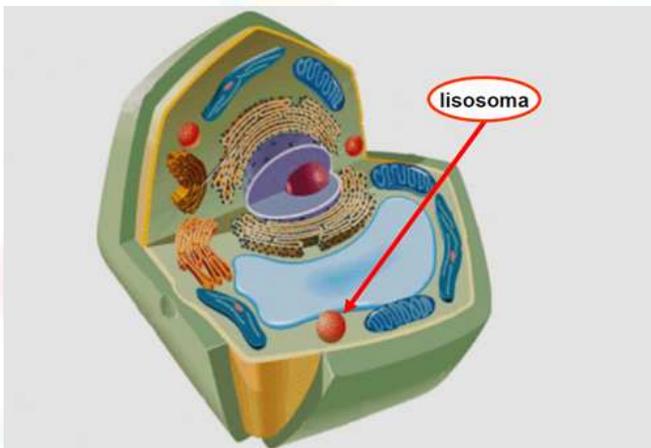
Es una de las gangliosidosis GM2 causada por una deficiencia de **hexosaminidasa A**, debida a mutaciones en la **subunidad α** de dicha enzima.

¿QUÉ SON LAS GANGLIOSIDOSIS GM2?

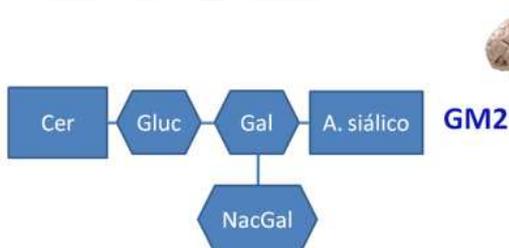
Las gangliosidosis **GM2** son un grupo de enfermedades lisosomales en las que se produce un acúmulo de **gangliósidos GM2** que no se metabolizan bien debido a la deficiencia de unos enzimas llamados **hexosaminidasa A** y **hexosaminidasa B** o debido a la deficiencia de la proteína **activadora** de GM2.

¿Qué es el lisosoma?

El lisosoma es una organela celular que normalmente contiene enzimas capaces de lisar (hidrolizar o romper) grandes moléculas, como los gangliósidos.



¿Qué son los gangliósidos?



Son lípidos complejos formados por la unión de una ceramida, diversos azúcares y ácido siálico.



Son glucolípidos complejos, que contienen ácido siálico y que se localizan especialmente en el cerebro. Son esenciales para la mielinización, para la integridad de los axones neuronales y para la transmisión del impulso nervioso. Existen diversos gangliósidos, entre ellos GM1, GM2 y GM3, que se diferencian por su composición en azúcares.

Su degradación requiere diferentes enzimas, cuya deficiente actividad causa la acumulación de compuestos parcialmente degradados que se acumulan en el sistema nervioso especialmente, causando las **Gangliosidosis**.

¿Cómo se degrada el gangliósido GM2?

El gangliósido GM2 necesita la enzima Hexosaminidasa A y una proteína activadora para degradarse. La Hexosaminidasa A está formada por dos subunidades (α y β), codificadas por los genes *HEXA* y *HEXB*. A su vez, la proteína activadora está codificada por el gen *GM2A*.

Degradación de GM2, mediante HexA + activador

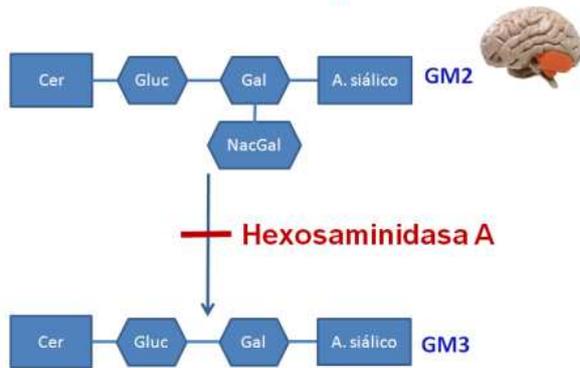


Mutaciones en cualquiera de estos tres genes pueden alterar la actividad enzimática de Hexosaminidasa A:

- Las que afectan al **gen *HEXA***, alteran a la subunidad α y con ello, la actividad de Hexosaminidasa A, causando la **enfermedad de Tay-Sachs**.
- Las que afectan al **gen *HEXB***, alteran a la subunidad β y, con ello, la actividad de Hexosaminidasa B, causando la **enfermedad de Sandhoff**.
- Las que afectan al **gen *GM2A***, alteran la actividad del activador de GM2, impidiendo así su degradación.

¿Qué pasa cuando hay un defecto de la enzima Hexosaminidasa A?

Enfermedad de Tay-Sachs



Cuando existe un defecto enzimático de **hexosaminidasa A**, los gangliósidos no pueden degradarse y se acumulan en el lisosoma de la célula formando unos corpúsculos que además contienen colesterol y fosfolípidos y que acaban lesionando gravemente las neuronas (células del sistema nervioso).

Por tanto, estos acúmulos producen lesión especialmente en el **sistema nervioso central** y no en otros órganos.

¿Qué significa un error metabólico?

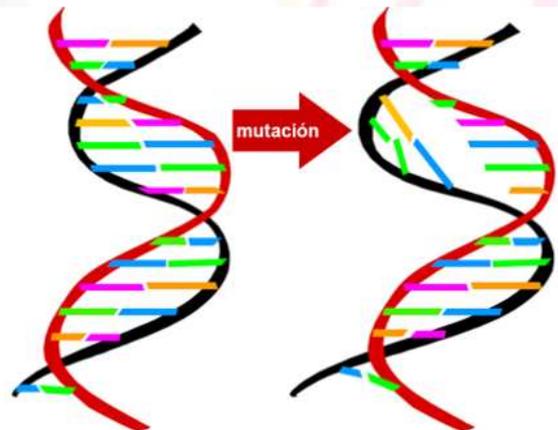
Cuando existe una alteración (error) en el metabolismo (conjunto de reacciones enzimáticas que permiten la vida), algún proceso metabólico no se produce con la debida eficacia y esto puede causar la acumulación de algún compuesto que no se ha degradado, como **los gangliósidos** en el caso de la **enfermedad de Tay Sachs**.

¿POR QUÉ SE PRODUCE LA ENFERMEDAD DE TAY SACHS?

Cada una de las reacciones del metabolismo que van a dar lugar a los compuestos que forman nuestro cuerpo está determinada genéticamente (codificada).

Todos heredamos de nuestros padres la información correcta o alterada que determina que se realice cada uno de estos procesos del metabolismo. Si heredamos una información errónea o parcialmente alterada, aquella reacción metabólica funcionará mal y se puede llegar a producir una enfermedad metabólica hereditaria.

En el caso de la enfermedad de Tay Sachs, mutaciones en el **gen HEXA**, que codifica la enzima hexosaminidasa A, causan la deficiencia de actividad de dicha enzima. Se trata de una enfermedad de herencia autosómica recesiva. Si ambos padres portan una mutación en el gen **HEXA** (que codifica la subunidad α de Hexosaminidasa A) o bien en el gen **GM2A** (que codifica la proteína activadora) y las transmiten a su hijo, éste sufrirá una **enfermedad de Tay-Sachs**.



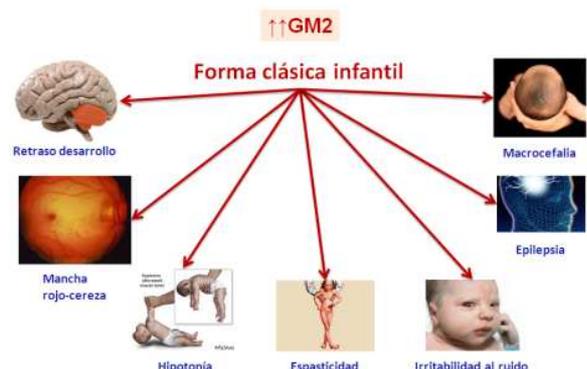
¿QUÉ OCURRE EN EL CASO DE UN NIÑO/A QUE NACE CON UNA DEFICIENCIA DE HEXOSAMINIDASA A?

El niño/a va a desarrollar antes o después síntomas neurológicos. Pueden manifestarse, según el grado de defecto enzimático, en los primeros meses de vida, en la etapa infantil/niñez o en la etapa juvenil/adulta.

En la **forma clásica infantil** los niños suelen presentar un desarrollo neurológico normal hasta que, alrededor de los 4-8 meses, se instaura un deterioro neurológico con pérdida de los items de desarrollo adquiridos previamente.

Presentan una **debilidad muscular** a la que se añadirán signos de **espasticidad** (rigidez). Un hallazgo típico es la respuesta motora exagerada a estímulos auditivos.

Manifestaciones clínicas de Tay-Sachs



En adelante estos pacientes desarrollan un empeoramiento en la interacción con el medio, inatención. Con el tiempo presentan una **macrocefalia** (aumento del perímetro craneal) así como pueden desarrollar **crisis epilépticas**.

Cuando se estudia el fondo de ojo de estos pacientes se puede encontrar una **mancha color rojo cereza** que ayuda a la sospecha clínica pero que se puede encontrar en otras enfermedades lisosomales. La afectación de la mácula por esta mancha rojo cereza, así como la instauración de una atrofia óptica progresiva, pueden conducir a la ceguera.

En la **forma juvenil** el inicio de los síntomas suele tener lugar entre los 2 y los 10 años y se debe a un defecto enzimático parcial. En estos casos los pacientes comienzan perdiendo las habilidades motoras ya adquiridas (como la marcha o el control de la postura), así como presentan deterioro en el habla y otras funciones cognitivas. Esta forma evoluciona más lenta que la anterior.

Por último existen formas donde el defecto enzimático es menor y se pueden presentar a partir de los 10 años con **problemas de estabilidad de la marcha** (ataxia), temblor o movimientos anormales (disonía, coreoatetosis...) entre otros.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE TAY SACHS?

El diagnóstico se sospecha por los **datos clínicos** (síntomas y signos), el fondo de ojo, la neuroimagen (afectación de sustancia blanca, aumento del tamaño ventricular, alteración en la señal de los ganglios de la base), los estudios de potenciales evocados...

Diagnóstico de E. Tay-Sachs



Se puede confirmar midiendo la **actividad hexosaminidasa A** en leucocitos (glóbulos blancos de la sangre). Finalmente se realiza el **estudio genético del gen HEXA**.

¿QUÉ HAY QUE HACER PARA EVITAR LAS CONSECUENCIAS DE UNA DEFICIENCIA DE HEXOSAMINIDASA A?

Hay que diagnosticar lo más precozmente posible la enfermedad, efectuar estudio de familiares portadores, ofrecer consejo genético a la familia y la posibilidad de diagnóstico prenatal en otra gestación.

Tratamiento de la Enfermedad de Tay-Sachs

Terapias de soporte



Fisioterapia



Antiepilépticos
Antibióticos



Nutrición

Gracias a que las formas juveniles y del adulto evolucionan de una forma mucho más lenta estos pacientes tienen mejor pronóstico y en ellos se pueden desarrollar ensayos clínicos para introducir terapias capaces de modificar el curso clínico de la enfermedad.

En cuanto a las terapias de soporte, se pueden aplicar las medidas y cuidados del paciente en función de la sintomatología clínica que manifieste (fisioterapia, anticonvulsivos, antibióticos, medidas posturales, etc), para mejorar la calidad de vida del paciente.

La enfermedad de Tay Sachs por deficiencia de hexosaminidasa A es una enfermedad grave del sistema nervioso que conlleva consecuencias negativas para quien la padece. Son notables las expectativas puestas en la **terapia enzimática sustitutiva**.



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

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.