

Deficiencia del activador GM2

ACTAYS

1. RESUMEN

Nombre: Deficiencia del activador GM2, OMIM: 272750.

Definición: Las gangliosidosis GM2 son enfermedades de acúmulo lisosomal de origen genético autosómico recesivo causadas por una deficiencia de la enzima β -hexosaminidasa A. Esta enzima está compuesta por dos cadenas de polipéptidos (subunidades α - y β -) que interactúan con el activador de proteínas GM2. La deficiencia del activador GM2, está causada por defectos genéticos que afectan a la proteína activadora de GM2, aun cuando la actividad de HEXA y HEXB es normal. Se manifiesta como un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central caracterizado por la detención del desarrollo, la regresión de hitos alcanzados, alteraciones neurológicas progresivas con supervivencia reducida y muerte prematura en las formas infantiles.

Frecuencia: La prevalencia de deficiencia del activador de GM2 no está descrita, pero se estima que es muy baja (<1 / 1.000.000). A diferencia de las otras gangliosidosis GM2, los pacientes estudiados hasta el momento no son de ascendencia judía Ashkenazi.

Causas: La deficiencia del activador GM2 está causada por una deficiencia de proteína activadora de GM2 que afecta a la función de la enzima β -hexosaminidasa A, encargada de degradar moléculas como el gangliósido GM2, que sintetizan el retículo endoplásmico y son procesadas a través del aparato de Golgi y transportadas al lisosoma. Ante la ausencia o bajo nivel enzimático, los gangliósidos GM2 se acumulan en las neuronas provocando la muerte celular a causa de la disrupción mecánica producida por los lisosomas hinchados.

Herencia: La enfermedad de deficiencia del activador GM2 es hereditaria. Se adquiere bajo un patrón de herencia autosómica recesiva, lo que significa que el afectado hereda ambas copias con mutaciones del gen responsable. Los progenitores de una persona con la enfermedad son ambos portadores de una copia de la mutación del gen, pero aunque pueden mostrar niveles más bajos de producción enzimática, no desarrollan la enfermedad.

Otros nombres: Gangliosidosis GM2 variante AB.

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

El fenotipo de la deficiencia del activador GM2 es similar a la enfermedad de Tay-Sachs infantil. Se inicia en los primeros meses de vida mostrando retraso en el neurodesarrollo, con detención y regresión que lleva a una muerte prematura. Los niños afectados son normales al nacer, y el primer hallazgo suele ser una respuesta al sobresalto aumentada (clonías), seguida de hipotonía y debilidad progresiva, alteración visual, pérdida de interés por el entorno, retraso

psicomotor, crisis mioclónicas y desarrollo de epilepsia, con tetraplejía espástica y dificultades para la deglución y manejo de secreciones en estados avanzados. La muerte se produce entre los 2 y 4 años.

3. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Diagnóstico clínico

Características clínicas utilizadas en el diagnóstico: el diagnóstico más habitual es el hallazgo de una mancha rojo-cereza en la mácula del ojo que se puede

detectar mediante un fondo de ojo. Otros hallazgos son clonías audiógenas y deterioro psicomotor con hipotonía y signos piramidales.

Diagnóstico genético

Gen o genes responsables: El gen *GM2A* que codifica la proteína activadora de GM2 está localizado en el cromosoma 5 en la región 5q31.3-33.1. Se han identificado al menos 5 mutaciones.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la forma más precoz es limitado por su presentación clínica estereotipada. La presencia de la macha rojo-cereza es muy característica pero no exclusiva (se puede dar también en GM1, sialidosis, Nieman-Pick Tipo A).

4. MANEJO DE LA ENFERMEDAD

No existe ningún tratamiento efectivo para la enfermedad de deficiencia del activador GM2 más allá de cuidados sintomáticos y de tipo paliativo. Se han intentado abordar diversas alternativas terapéuticas en pacientes, incluyendo terapias de reemplazo enzimático, de reducción de sustrato y trasplantes de médula, pero hasta ahora ninguna de estas terapias ha alterado el curso natural de la enfermedad. Actualmente se está estudiando una terapia génica para abordar el tratamiento de las enfermedades de Tay-Sachs y Sandhoff.

5. CONSEJO GENÉTICO

Modo de herencia

Autosómica recesiva.

Riesgo de los familiares

Los padres de los niños afectados por deficiencia del activador GM2 son heterocigotos obligados y portadores de una variante patogénica en el gen *GM2A*. Es necesario realizar un análisis genético para detectar otros portadores en la familia.

Otras consideraciones dentro del consejo genético

En familias de riesgo es posible realizar tanto detec-

ción de portadores como diagnóstico prenatal mediante pruebas bioquímicas y moleculares en células obtenidas por amniocentesis. También es aconsejable el diagnóstico genético preimplantacional tras tratamiento de fecundación *in vitro* (DGP-FIV).

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Cachon-Gonzalez MB, Zaccariotto E, Cox TM. Genetics and Therapies for GM2 Gangliosidosis. Current gene therapy. 2018 Apr 4; PMID 29618308

Gutiérrez-Solana L, López Marín L. Gangliosidosis GM1 y GM2. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 4ª ed. Madrid: Ergón; 2014.

Gort L, de Olano N, Macías-Vidal J, Coll MA; Spanish GM2 Working Group. GM2 gangliosidosis in Spain: analysis of the HEXA and HEXB genes in 34 Tay-Sachs and 14 Sandhoff patients. Gene 2012;506:25-30.