



# Enfermedad de Tay-Sachs

ACTAYS

## 1. RESUMEN

**Nombre:** Enfermedad de Tay-Sachs, gangliosidosis GM<sub>2</sub>, OMIM: 272800.

**Definición:** Las gangliosidosis GM<sub>2</sub> son enfermedades de acúmulo lisosomal de origen genético autosómico recesivo causadas por una deficiencia de la enzima  $\beta$ -hexosaminidasa A. Esta enzima está compuesta por dos cadenas de polipéptidos (subunidades  $\alpha$ - y  $\beta$ -) que interactúan con el activador de proteínas GM<sub>2</sub>. La enfermedad de Tay-Sachs, está causada por mutaciones en la subunidad  $\alpha$ . 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 la enfermedad de Tay-Sachs se estima en 1 de cada 222.000 nacidos en los estudios más recientes, pero distinta según la etnia. El origen de Tay-Sachs se halla en la población de ascendencia judía Ashkenazi, pero hoy en día puede afectar a cualquier comunidad.

**Causas:** La enfermedad de Tay-Sachs está causada por una deficiencia en la enzima  $\beta$ -hexosaminidasa A, encargada de degradar moléculas como el gangliósido GM<sub>2</sub>, 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 GM<sub>2</sub> se acumulan en las neuronas provocando la muerte celular a causa de la disrupción mecánica producida por los lisosomas hinchados.

**Herencia:** La enfermedad de Tay-Sachs es hereditaria. Se adquiere bajo un patrón de herencia autosómica recesiva, lo que significa que el afectado hereda ambas copias del gen que codifica la hexosaminidasa mutado. 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 GM<sub>2</sub>.

## 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

La variante más común es la forma precoz del lactante. 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 secrecio-

nes en estados avanzados. La muerte se produce entre los 2 y 4 años.

Existen formas atenuadas con un curso más prolongado en las que el comienzo puede ser a cualquier edad y tener un curso clínico prolongado durante décadas. El fenotipo clínico se correlaciona con la actividad enzimática y la diferencia principal estriba en el compromiso psicomotor e intelectual, con trastornos de la marcha o ataxia, disartria, disfagia y en las formas adultas suelen aparecer alteraciones psiquiátricas. Clínicamente son formas muy heterogéneas.

### 3. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

#### Diagnóstico clínico

Características clínicas utilizadas en el diagnóstico: en las formas infantiles 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.

En formas juveniles suelen presentarse casi siempre problemas del habla, de la marcha, y deterioro intelectual. La forma adulta suele presentar muchos síndromes neurológicos, entre ellos el espinocerebeloso, atrofia muscular espinal, psicosis y distonía.

#### Diagnóstico genético

**Gen o genes responsables:** El gen *HEXA*, que afecta a la subunidad  $\alpha$  (enfermedad de Tay-Sachs) de la enzima  $\beta$ -hexosaminidasa A, está localizado en el cromosoma 15 en la región 15q23-q24. Se han identificado más de 130 mutaciones.

Las mutaciones en este gen son las causantes de la forma clásica infantil, así como de otras formas de comienzo tardío juvenil o adulto, y de la variante B1 de la enfermedad de Tay-Sachs, provocadas por la falta o pérdida de la enzima  $\beta$ -hexosaminidasa A. La variante B1 está asociada a formas más tardías de manifestación de la enfermedad.

#### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la forma más precoz es limitado por su presentación clínica estereotipada. La presencia de la mancha rojo-cereza es muy característica pero no exclusiva (se puede dar también en GM1, sialidosis, Nieman-Pick Tipo A). Las formas juveniles deben ser consideradas en la evaluación diagnóstica de procesos neurodegenerativos con ataxia, disartria, demencia, afectación piramidal y convulsiones que incluirían otras enfermedades lisosomales con inicio infantil tardío. La forma adulta ha de considerarse en pacientes con esclerosis lateral, atrofias, ataxias y varios síndromes neurológicos.

### 4. MANEJO DE LA ENFERMEDAD

No existe ningún tratamiento efectivo para la enfermedad de Tay-Sachs 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 su tratamiento, que está basada en promisorios resultados obtenidos en modelos animales de GM2.

### 5. CONSEJO GENÉTICO

#### Modo de herencia

Autosómica recesiva.

#### Riesgo de los familiares

Los padres de los niños afectados por Tay-Sachs son heterocigotos obligados y portadores de una variante patogénica en el gen *HEXA*. 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 detección 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.