

ENFERMEDAD DE SANDHOFF

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE SANDHOFF?

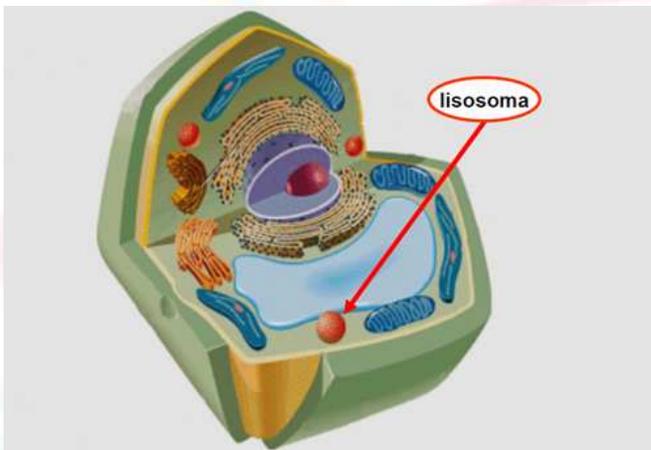
Es una enfermedad lisosomal del grupo de las Gangliosidosis GM2, en la que existe un defecto de actividad de las **Hexosaminidasas A y B**, causada por mutaciones en mutaciones en el gen **HEXB** que codifica la subunidad β , que comparten ambas enzimas.

¿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 por 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.

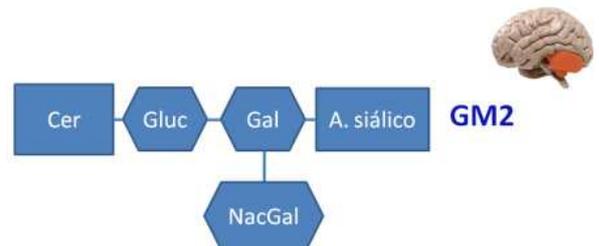


¿Qué son los gangliósidos?

Son 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**.



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

¿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), mientras que la Hexosaminidasa B está formada solo por subunidades β . Si se producen mutaciones en el gen que codifica la subunidad β , se produce un defecto de actividad de ambas Hexosaminidasas A y B, que comparten dicha subunidad.

Degradación de GM2, mediante HexA + activador

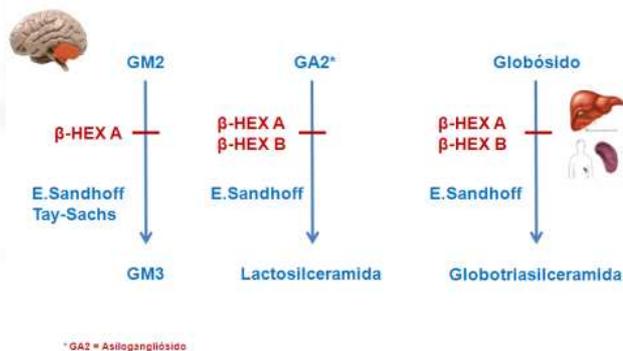


¿Qué ocurre si se produce un defecto de ambas Hexosaminidasas?

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**.

La **Hexosaminidasa B** interviene en la degradación de **mucopolisacáridos, oligosacáridos y del globósido**. El defecto de la **subunidad β de Hexosaminidasa**, impide así, no solo la degradación de GM2, si no que también interfiere en la de otros glicolípidos con el mismo azúcar terminal que los gangliósidos (globósido), que se acumulan en otros tejidos, especialmente **riñones, hígado y bazo**.

Enfermedad de Sandhoff



Se produce además un acúmulo de oligosacáridos que se excretan en orina, siendo una herramienta muy útil para el diagnóstico de esta enfermedad.

¿POR QUÉ SE PRODUCE LA ENFERMEDAD DE SANDHOFF?

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 Sandhoff, mutaciones en el gen **HEXB**, que codifica la subunidad β de las hexosaminidasas A y B, causan la deficiencia de actividad de dichas enzimas.

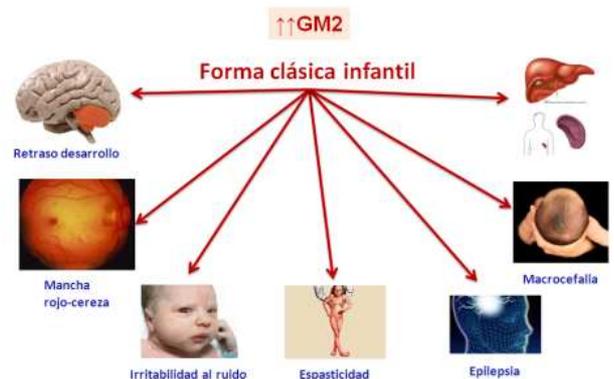
Se trata de una enfermedad metabólica lisosomal de herencia autosómica recesiva. Si ambos padres portan una mutación en el gen **HEXB**, que codifica la subunidad β de ambas Hexosaminidasas y la transmiten a su hijo, éste sufrirá una **enfermedad de Sandhoff**.

¿Qué ocurre en el caso de un niño/a que nace con una Enfermedad de Sandhoff?

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.

La **forma clásica infantil** suele iniciarse entre los 4-8 meses de vida con deterioro neurológico por el que los padres observan una pérdida de los hitos del desarrollo adquiridos previamente (los hitos son las habilidades o movimientos que van "aprendiendo" los lactantes normales como sentarse, gatear, coger objetos, pasarlos de mano, balbucear...).

Manifestaciones clínicas de la E. Sandhoff



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

Los niños pierden el interés por el juego y con el tiempo desarrollan una macrocefalia (aumento del perímetro craneal), así como crisis epilépticas en algunos casos.

En el fondo de ojo de estos pacientes se puede encontrar una **mancha color rojo cereza** en la mácula que ayuda a la sospecha clínica, pero que se puede también encontrar en otras enfermedades lisosomales. Esta mancha puede condicionar una ceguera.

Ocasionalmente pueden presentar facies tosca, ligera hepatoesplenomegalia (agrandamiento del hígado y bazo) y algunas deformaciones óseas.

En la **forma infantil tardía** el inicio de los síntomas suele tener lugar entre los 2 y los 10 años y se debe a un defecto enzimático parcial. En este caso los pacientes desarrollan dificultades para hablar (disartria), para caminar (ataxia), así como atrofia cerebelosa progresiva,

que se desarrolla de una forma mucho más lenta que en los lactantes.

Por último existen **formas juveniles/adultas**, 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, movimientos anormales (disonía, coreoatetosis...).

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE SANDHOFF?

El diagnóstico se sospecha por los datos clínicos (signos y síntomas), el fondo de ojo (mancha rojo cereza), la neuroimagen (afectación de sustancia blanca, alteración en la señal de los ganglios de la base y especialmente en tálamos), y muy especialmente analizando la excreción de oligosacáridos en orina.

Diagnóstico de E. Sandhoff



El diagnóstico se confirma midiendo la actividad de Hexosaminidasa A y B en leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) o cultivo de fibroblastos.

Finalmente se realiza el estudio genético del **gen HEXB**.

¿QUÉ HAY QUE HACER PARA EVITAR LAS CONSECUENCIAS DE UNA ENFERMEDAD DE SANDHOFF?

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

No hay muchas opciones terapéuticas efectivas en la forma clásica infantil, aunque se está trabajando en la terapia enzimática sustitutiva.

En las formas juveniles y del adulto que tienen una evolución más benigna también se están ensayando terapias de inhibición de sustrato y algunos pacientes han sido intervenidos favorablemente de trasplante de médula ósea.

Tratamiento de la Enfermedad de Sandhoff

Terapias de soporte



Fisioterapia



Nutrición



Antiepilépticos

Terapia enzimática sustitutiva: ¿futuro?



En todos los casos 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 Sandhoff por deficiencia de hexosaminidasa A y B es una enfermedad grave del sistema nervioso que conlleva consecuencias graves e irreversibles 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.