

Choroba Sandhoffa oraz Tay Sachsa – w oparciu o przypadki własne

Sandhoff's and Tay-Sachs disease on the base of our own cases

Witold Kokot¹, Krystyna Raczyńska¹, Jarosława Krajka-Lauer¹, Barbara Iwaszkiewicz-Bilikiewicz¹, Jolanta Wierzbą²

¹Z Katedry i Kliniki Chorób Oczu Akademii Medycznej w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Barbara Iwaszkiewicz-Bilikiewicz

²Z Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Balcerska

Summary: The authors described two infant with Sandhoff's and Tay-Sachs disease. Tay-Sachs disease is well-known inherited disease leading to an accumulation of gangliosides in the brain and retina. Sandhoff's disease (GM2 gangliosidosis type 0) was diagnosed in an infant, in whom a progressive neurological disorder and cherry-red foveal spots were developed. In addition, to the general clinical examination, indirect ophthalmoscopy, blood white cells enzymatic examination are used to make definitive diagnosis. In this cases, the early eye fundus examination allowed us to make the proper diagnosis.

The fundus change is characterized by the "cherry-red spot" in the central area.

Słowa kluczowe: choroba Sandhoffa i Tay Sachsa.

Key words: Sandhoff's and Tay-Sachs disease.

Wstęp

Choroba Sandhoffa i choroba Tay Sachsa należą do rzadko występujących i genetycznie uwarunkowanych zespołów niedoborów specyficznych hydrolaz lizosomalnych.

W efekcie schorzenia dochodzi do spichrzania sfingolipidów. Udowodniono, że do spichrzania dochodzi już we wczesnym okresie życia płodowego (4). Choroba Sandhoffa jest następstwem defektu genu HEXB upośledzającego aktywność enzymu heksozaminidazy A i B, co prowadzi do spichrzania gangliozydu GM2, w chorobie Tay Sachsa zaś wskutek mutacji genu HEXA dochodzi do niedoboru heksozaminidazy A, co też prowadzi do spichrzania gangliozydu GM2.

O ile w chorobie Tay Sachsa dochodzi jedynie do zajęcia neuronów centralnego i obwodowego układu nerwowego, o tyle w chorobie Sandhoffa dodatkowo dochodzi do spichrzania sfingolipidu w wątrobie i w szpiku kostnym. Istnieją doniesienia potwierdzające zmiany histopatologiczne zachodzące w obrębie siatkówki i śródbłonna rogówki (3).

W niektórych lipidozach, m. in. w chorobach Tay Sachsa, Sandhoffa, Niemann Picka, w niedoborze niektórych sulfataz, komórki zwojowe siatkówki zawierają także lizosomy wypełnione gangliozydami. W szczególności dotyczy to plamki żółtej, która staje się biała, a na jej tle widoczna jest wiśniowa plamka. Gromadzące się wokół dołka w warstwie zwojowej siatkówki gangliozydy powodują jej białokremowy wygląd. Brak warstwy zwojowej siatkówki w obrębie dołka powoduje, że wyróżnia się on na tle zmienionej przez spichrzanie sfingolipidów siatkówki (7).

Obraz kliniczny jest następstwem zajęcia centralnego i obwodowego układu nerwowego. Badanie cytopatologiczne wskazuje na powiększenie lizosomów, wypełnionych gangliozydami.

Opis przypadków

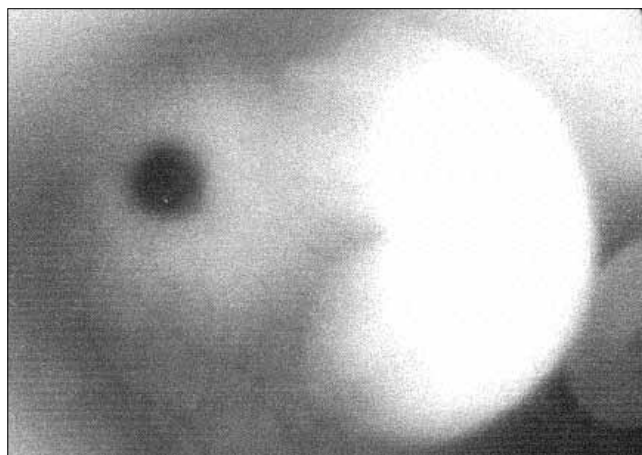
I. Dziecko MS (nr historii 8403/99) młodych, zdrowych, niespokrewnionych rodziców. W rodzinie brat matki – upośledzenie umysłowe nieznanego pochodzenia, niediagnozowany w kierunku chorób metabolicznych.

Ciąża I, prawidłowo przebiegająca, poród o czasie, 40 hbd, naturalny. Apgar 8. Waga urodzeniowa 3000 g, obwód głowy 36 cm, klatki piersiowej. Przedłużająca się żółtaczka, która ustąpiła samoistnie po 2 tygodniach.

Do 4. miesiąca życia rozwój niemowlęcia oceniano jako prawidłowy, rodzice obserwowali jednak nadwrażliwość na dźwięki. Od 4. miesiąca opóźnienie rozwoju psychomotorycznego i postępujące osłabienie siły mięśniowej. Z tego powodu w wieku 10 miesięcy był hospitalizowany w klinice. Poza stwierdzonymi wyżej objawami zwracało uwagę zaznaczone pogrubienie rysów twarzy, antymongoloidalne ustawienie gałek ocznych, obecność zmarszczki nakątnej oraz hepatosplenomegalii (wątroba +4 cm, śledziona +2 cm poniżej łuku żebrowego). W badaniach laboratoryjnych zwracał uwagę podwyższony poziom aminotransferaz (ASPAT – 187, ALAT – 125 j.m.) oraz GGPT (495 j.). W badaniu okulistycznym na dnie oka w obrębie bieguna tylnego na tle szarej siatkówki stwierdzono objaw wiśniowej plamki. Zmiany te wystąpiły symetrycznie w obu oczach.

Objaw kliniczny oraz zmiany na dnie oczu sugerowały rozpoznanie lipidozy.

Na podstawie przeprowadzonych badań enzymatycznych w leukocytach krwi obwodowej w Zakładzie Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie u dziecka rozpoznano gangliozydozę GM2 typ O – chorobę Sandhoffa (beta-glukozaminidaza całkowita 26 nmoli/mg białka/godz., w tym % termolabilnej formy A – 93% białka) (ryc. 1).



Ryc. 1. Objaw „wisienki”, choroba Sandhoffa.

Fig. 1. Cherry-red spot – Sandhoff disease.

II. Dziecko AZ (Poradnia Genetyczna SPSK nr 1 w Gdańsku), płci żeńskiej, młodych (matka 31 lat, ojciec 27 lat), zdrowych, niespokrewnionych rodziców, z nieobciążonym wywiadem rodzinnym. Ciąża I o przebiegu prawidłowym. W pierwszym miesiącu ciąży matka przeżyła infekcję dróg moczowych, leczoną ampicyliną. Poród o czasie, w 41. tygodniu ciąży, naturalny. Waga urodzeniowa 4000 g. Obwód głowy 34 cm, klatki piersiowej 32 cm. Test Apgar po urodzeniu 10. W 4. dobie życia dziewczynka została wypisana do domu w stanie dobrym. W 4. tygodniu życia została przyjęta do szpitala dziecięcego z powodu obserwowanych przez matkę w trakcie karmienia piersią krótkotrwałych bezdechów i sinicy wokół ust. Na podstawie badań mikrobiologicznych rozpoznano infekcję gronkowcową (*Staphylococcus aureus*, włączono leczenie zgodne z antybiogramem). W okresie pobytu zwrócono uwagę na podwyższone wartości ASPAT i ALAT (odpowiednio 108 i 149 j.). Po 2 tygodniach hospitalizacji dziecko w dobrym stanie wypisano do domu.

Od pierwszych miesięcy rodzice obserwowali u dziecka wyraźną nadwrażliwość na bodźce dźwiękowe i opóźnienie rozwoju psychomotorycznego. W wieku 9 miesięcy stwierdzało się wyraźne opóźnienie rozwoju psychomotorycznego (ułożone na brzuchu dziecko nie utrzymywało głowy) i obniżenie napięcia mięśniowego. Na podstawie przeprowadzonych badań immunologicznych wykluczono toksoplazmozę, cytomegaliię i różyczkę. W badaniu USG stwierdzono jedynie niewielkie zwiększenie ilości płynu podtwardówkowego.

Konsultacja okulistyka wykazała obecność w tylnym biegunie dna „wisienki” na tle przymglonej żółtej siatkówki.

Na podstawie obrazu klinicznego oraz stwierdzanych na dnie oka zmian wysunięto podejrzenie lipidozy, którą potwierdzono w Zakładzie Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Badanie aktywności enzymów lizosomalnych w leukocytach

krwi dziecka wykazało: – poziom beta-glukozaminidazy całkowitej – 439 mmoli/mg białka/godz., w tym termolabilnej formy A – 5%. Betagluzozaminidazy A 1,3 mmoli/mg białka/godz.

Na podstawie badań enzymatycznych rozpoznano chorobę Tay Sachsa – gangliozydozę GM2 typ B. Po ukończeniu przez dziecko 10. miesiąca życia wystąpił pierwszy incydent drgawek uogólnionych toniczno-klonicznych, po włączeniu jedynie luminalu napady się powtórzyły.

Obecnie dziewczynka ma 20 miesięcy. Dziecko nie wodzi wzrokiem za przedmiotem, natomiast reakcja źrenic na światło jest prawidłowa. Stwierdza się znacznego stopnia obniżenie napięcia mięśniowego i arefleksję.

Dyskusja

W diagnostyce oraz rozpoznawaniu genetycznie uwarunkowanych zespołów niedoborowych niezbędna jest współpraca interdyscyplinarna lekarzy różnych specjalności. Niejednokrotnie pierwszym lekarzem, którego badanie może zasugerować zespołowe schorzenie genetyczne, jest okulista. Dno oka nadal pozostaje jedynym organem, który umożliwia ocenę naczyń przyżyciowo bez negatywnych konsekwencji dla badanego. Ma to szczególne znaczenie podczas badania dzieci. Błona naczyniowa może być w takich wypadkach traktowana jako „barometr” zmian o charakterze immunologicznym czy spichrzeniowym całego organizmu. Opisywane przez nas przypadki występują bardzo rzadko. Badanie dna ocznego jako standardowa procedura stosowana u wszystkich hospitalizowanych w Klinikach Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Gdańsku dzieci przyczyniło się do skierowania diagnostyki w kierunku schorzeń uwarunkowanych genetycznie. W schorzeniach spichrzeniowych objaw „wisienki” należy różnicować z zatorami t. środkowej siatkówki. Przeciwno zatorowi przemawiają najczęściej występująca w chorobie Sandhoffa oraz Tay Sachsa obustronność objawów oraz brak cech typowych dla zatorowości na dnie oczu. Należy pamiętać, że objaw „wisienki” nie jest stały w tych schorzeniach. Wraz z upływem czasu i postępującą martwicą komórek zwojowych siatkówki objaw ten będzie zanikał.

W różnicowaniu należy uwzględnić takie schorzenia, jak: chorobę Niemann-Picka, sialidozę typ 1. i 2. oraz uogólnioną gangliozydozę (6). Badania enzymatyczne w przypadku choroby Sandhoffa wykazują brak hexozaminazy A i B (1). Możliwe jest wykrycie choroby Tay Sachsa w trakcie badań perinatalnych (2). W piśmiennictwie opiswane są również zmiany w ERG (5). Okres przeżycia dzieci z opisywanymi przez nas schorzeniami jest bardzo krótki. Najczęściej giną przed 24. miesiącem życia. Diagnostyka perinatalna okazuje się bardzo pomocna w przypadku ciężko zagrożonych schorzeniami spichrzeniowymi. Ma to szczególne znaczenie w poradnictwie rodzinnym wśród małżeństw z defektami genetycznymi. Wczesne badanie dna ocznego pozwala na ukierunkowanie diagnostyki w kierunku rzadko występujących i genetycznie uwarunkowanych zespołów niedoborów specyficznych hydrolaz lizosomalnych.

PIŚMIENICTWO: 1. Brownstein S., Carpenter S., Polomeno R. C. Little J. M.: *Sandhoff's disease (GM2 gangliosidosis type 2). Histochemistry and ultrastructure of the eye.* Archives of Ophthalmology, 1980, 98 (6), 1089-1097. 2. Cogan D. G., Kuwabara T., Kolodny E., Driscoll S.: *Gangliosidoses and the fetal retina.* Ophthalmology, 1984, 91 (5), 508-512. 3. Ghosh M., Hunter W. S., Wedge C.: *Cor-*

neal changes in Tay-Sachs disease. Canadian Journal of Ophthalmology, 1990, Jun., 25 (4), 190-192. 4. Higami S., Nishizawa K., Omura K., Sugimoto K., Isshiki G.: *Prenatal diagnosis and fetal pathology of Tay-Sachs disease*. Tohoku Journal of Experimental Medicine, 1976, 118 (4), 323-330. 5. Honda Y., Sudo M.: *Electroretinogram and visually evoked cortical potential in Tay-Sachs disease: a report of two cases*. Journal of Pediatric Ophthalmology,

1976, 13 (4), 226-229. 6. Kivlin J. D., Sanborn G. E., Myers G. G.: *The cherry-red spot in Tay-Sachs and other storage diseases*. Annals of Neurology, 1985, 17 (4), 356-360. 7. Korniszewski L., Gieruszcak-Białek D.: *Choroby spichrzeniowe*. Klinika Pediatria, 1996, 4, 2, 42-48.

Praca wpłynęła do Redakcji 16.04.2004 r. (527).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Witold Kokot
ul. Skarżyńskiego 5f/12
80-463 Gdańsk

1/2 czb

opis

VITALUX

z KO 3/2004