

# Adultná forma Tayovej-Sachsovej choroby – videokazuistika

MUDr. Zuzana André<sup>1</sup>, MUDr. Martina Chovancová<sup>1</sup>, MUDr. Michaela Pietrzyková<sup>3</sup>,  
MUDr. Alice Martinkovičová, PhD.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Peter Valkovič, PhD.<sup>1,2</sup>, doc. MUDr. Zuzana Košutzká, PhD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. neurologická klinika LF UK a UN Bratislava

<sup>2</sup>Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Centrum experimentálnej medicíny Slovenskej akadémie vied, Bratislava

<sup>3</sup>Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UN Bratislava

**Tayova-Sachsova choroba je raritné autozomálne recesívne podmienené ochorenie zapríčinené deficitom enzýmu  $\beta$ -hexozaminidázy A (HexA). Dochádza k akumulácii GM2 gangliozidov v lyzozómoch neurónov, čo potencieuje ich toxický účinok a navodzuje tak postupnú neurodegeneráciu. Presný mechanizmus spustenia zániku neurónov je stále neznámy. Pre zachovanú reziduálnu aktivitu enzýmu HexA má adultná forma ochorenia zvyčajne miernejší priebeh ako infantilná forma. Klinický obraz je nešpecifický, preto je ochorenie výrazne poddiagnostikované. V našej videokazuistike prezentujeme prípad 49-ročného pacienta s geneticky potvrdenou adultnou formou Tayovej-Sachsovej choroby.**

**Kľúčové slová:** Tayova-Sachsova choroba,  $\beta$ -hexozaminidáza A, cerebelárna ataxia

## Adult form of Tay-Sachs disease: a video case report

**Tay-Sachs disease is a rare autosomal recessive disorder caused by  $\beta$ -hexosaminidase A (HexA) enzyme deficiency. There is accumulation of GM2 gangliosides in neuronal lysosomes, which potentiates their toxic effect, thus inducing gradual neurodegeneration. The exact mechanism triggering neuronal death is still unknown. Due to the preserved residual HexA enzyme activity, the adult form of the disease tends to have a milder course than the infantile form. The clinical presentation is non-specific; hence, the disease is significantly underdiagnosed. Our video case report presents a 49-year-old patient with a genetically confirmed diagnosis of adult Tay-Sachs disease.**

**Key words:** Tay-Sachs disease,  $\beta$ -hexosaminidase A, cerebellar ataxia



videozáznam ku kazuistike na

<https://www.solen.sk/sk/casopisy/neurologia-pre-prax>

## Úvod

Tayova-Sachsova choroba je raritné autozomálne recesívne podmienené ochorenie zapríčinené deficitom enzýmu  $\beta$ -hexozaminidázy A (HexA). Dochádza k akumulácii GM2 gangliozidov v lyzozómoch neurónov, čo potencieuje ich toxický účinok a navodzuje tak postupnú neurodegeneráciu. Presný mechanizmus spustenia zániku neurónov je stále neznámy. Najčastejšou formou ochorenia je infantilná forma, ktorá sa manifestuje už krátko po narodení a má zlú prognózu. Adultná forma ochorenia zvyčajne prebieha menej fulminantne, lebo je prítomná aspoň jedna alela, ktorá zabezpečuje reziduálnu aktivitu enzýmu. Charakteristickými príznakmi ochorenia sú cerebelárna ataxia, extrapyramídové príznaky (hlavne dystónia, tremor a myoklonus), postihnutie periférneho motoneurónu a heterogénna psychiatrická symptomatológia. Prvotné

prejavy ochorenia sa líšia, pri progresii svalovej slabosti a atrofie na dolných končatinách sa podobá a často zamieňa s adultnými formami spinálnej muskulárnej atrofie (Deik et al., 2014; Příhodová et al., 2013). V rámci nemotorického spektra počiatočných symptómov sa môže ochorenie manifestovať psychiatrickými prejavmi s heterogénnou symptomatológiou (akútna psychóza, rekurentné psychotické depresie, halucinácie, agitovanosť, mánia a i.) (Rosebush et al., 1995). Ďalším možným, často prehliadaným príznakom ochorenia je bodkovité začervenanie makuly (angl. *cherry red spot*), ktoré je detegovateľné pri vyšetrení očného pozadia a je spôsobené akumuláciou glykolipidov v gangliových bunkách sietnice na okrajoch makuly. Je však typické pre viaceré neurometabolické ochorenia a pri adultnej forme je zväčša neprítomné. Pre rôznorodosť

klinických prejavov býva toto ochorenie poddiagnostikované a diagnóza je zvyčajne stanovená až v priemere s osemročnou latenciou od prvých príznakov (Neudorfer et al., 2005). Výskyt ochorenia v dospelom veku nie je známy, odhaduje sa incidencia 1 : 300 000, ktorá je vyššia u aškenázskych Židov. V Českej republike bolo medzi rokmi 2010 až 2018 novodiagnostikovaných 13 pacientov (Jahnová et al., 2019).

## Kazuistika

Prezentujeme prípad 49-ročného pacienta s anamnézou úzkostnej poruchy, ktorý bol prijatý na neurologickú kliniku pre postupne progredujúcu poruchu rovnováhy s opakovanými pádmi, ťažkosťami pri chôdzi hore schodmi a subjektívnym zhoršením krátkodobej pamäte a pozornosti. Uvedené ťažkosti sa prvýkrát manifestovali štyri roky pred hospitalizáciou, s veľmi pomalou

progresiou. Objektívne po neurologickom vyšetrení bol u pacienta prítomný pancerebelárny syndróm, pričom výraznejšie dominovali príznaky postihnutia paleocerebella.

V úvode videozáznamu je ukážka reči, ktorej porucha svedčí o ľahkej cerebelárnej dyzartrii. Zároveň počas rozhovoru pozorujeme dystonické posturovanie ľavej ruky. Taxia pero-nos s otvorenými očami reflektuje testovanie cerebelárnej taxie, neskôr testujeme taxiú horných končatín aj so zatvorenými očami, čo už môže odrážať aj iné zložky ataxie (napr. spinálnu). Prítomný je posturálny, kinetický a intenzný tremor na horných končatinách. Pri skúške finger tapping nepozorujeme bradykinézu, ale opäť je prítomné dystonické posturovanie ľavej ruky. Ľahká dysdiadochokinéza jazyka a rúk svedčí o cerebelárnej dysfunkcii. Pri horizontálnych sledovacích očných pohyboch dochádza k zaostávaniu pravého očného bulbu a vertikálne sakády sú fragmentované, čo potvrdzuje dysfunkciu hlavne vestibulocerebella alebo jeho spojení s vestibulárnymi jadrami. V ďalšej časti videozáznamu pozitívnym Rombergovým príznakom preukazujeme narušenie koordinácie vizuálneho, propioceptívneho a vestibulárneho systému. V závere videa pacient nebol schopný predviesť tandemovú chôdzu, čo poukazuje na posturálnu instabilitu. Archimedovou špirálou vyšetrujeme charakter tremoru (napr. parkinsonský, dystonický, myoklonický, esenciálny), Tayova-Sachsova choroba nemá v tomto teste jednoznačný vzorec. V rodinnej anamnéze sa nezistilo ochorenie s možným vzťahom k pacientovým ťažkostiam. V rámci zobrazovacích vyšetrení realizované MR vyšetrenie mozgu preukázalo symetrickú atrofiu mozgu bez iného patologického nálezu (Obr. 1). Pri diferenciálnej diagnostike príčin cerebelárnej ataxie v dospelom veku sme doplnili posturografické vyšetrenie, ktoré odhalilo zníženú stabilitu postoja cerebelárneho charakteru s prevahou vľavo. Logopedickým vyšetrením sa zistila ľahká cerebelárna dyzartria, dysfagiologické vyšetrenie bolo v norme. Posúdenie kognitívnych funkcií neuropsychologickým vyšetrením potvrdilo mierne zhoršenie exekutívnych funkcií a pozornosti. Vyšetrenie likvoru bolo

Obr. 1. Symetrická atrofia mozgu na MRI vyšetrení



z hľadiska základného biochemicko-cytologického obrazu a sérológie v norme. Elektroneurografickým vyšetrením sme dokumentovali normálne vodivostné parametre hrubých vlákien senzitívnych a motorických nervov na dolných končatinách. Vyšetrenie protilátok proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej (anti-GAD) bolo negatívne a vylúčená bola aj celiakia. Rozšíreným laboratórnym vyšetrením sa vylúčili ostatné možné príčiny cerebelárneho syndrómu – vitamíny B1 a E, meď, ceruloplazmín, hormóny štítnej žľazy boli v norme a antineuronálne autoprotilátky boli negatívne. V spolupráci s klinickým genetikom sme indikovali genetickú analýzu so zameraním na panel génov pre hereditárne ataxie, ktorým sa zistili 2 heterozygotné patogénne varianty v géne HEXA – c.805G>A, p. (Arg137Ter) a c.409C>T, p. (Gly269Ser). Na základe tohto nálezu bolo doplnené enzymatické vyšetrenie, ktorým sa potvrdilo výrazné zníženie aktivity enzýmu HexA. Zistené varianty v géne HEXA boli považované za kauzálne, u pacienta sa potvrdila Tayova-Sachsova choroba. Po potvrdení výsledku sme pacienta odoslali ku klinickému genetikovi, ktorý inicioval liečbu miglustatom, a zároveň pacient zostal v dispenzarizácii extrapyramídového centra.

### Diskusia

Diferenciálna diagnostika pacienta so suspekciou na Tayovu-Sachsovu chorobu sa posudzuje individuálne z dô-

vodu viacerých existujúcich fenotypov ochorenia, ktoré sa môžu navzájom kombinovať. Pretože cerebelárna ataxia je najčastejšia, je nutné vylúčiť jej možné príčiny – ložiskové postihnutie mozgu, zápalové ochorenie CNS, paraneoplastický syndróm, prionózu, gluténovú ataxiu pri celiakii, anti-GAD syndróm, hypotyreózu a hypovitaminózy B1 a E. Pri dominantnom postihnutí periférneho motoneurónu je nutné myslieť na spinálne muskulárne atrofie a amyotrofickú laterálnu sklerózu. Pokiaľ prevládajú skôr neuropsychiatrické ťažkosti, zvažuje sa Wilsonova choroba, Niemann-Pick typu C a X-viazaná adrenoleukodystrofia. Kombinovaný fenotyp sa neraz podobá na iné lyzozomálne ochorenia s neskorým nástupom (Ramani et al., 2023), predovšetkým na Sandhoffovu chorobu, ktorá sa tiež radí k GM2 gangliosidózam a často sa považuje za ochorenie klinicky veľmi ťažko odlišiteľné od Tayovej-Sachsovej choroby (Toro et al., 2021). V prípade nejasej diagnózy alebo zvažovania viacerých geneticky podmienených ochorení (napr. aj FXTAS, spinocerebelárna ataxia, Friedreichova ataxia) je rozhodujúce genetické vyšetrenie, ktoré je v súčasnosti metódou voľby, ak sa príčina nezistila uvedenou diagnostikou.

V súčasnosti sa liečba Tayovej-Sachsovej choroby zameriava na spomalenie progresie ochorenia a zmiernenie asociovaných neurologických a psychiatrických príznakov. Nateraz je voľbou liečby miglustat, ktorý sa označuje ako „substrate reduction therapy“, čiže

substrát redukujúca liečba. Princípom tejto liečby je spomalenie biosyntézy glykolipidov, ktoré sú substrátom spomínaného enzýmu HexA. Skúšalo sa aj antihelmetikum pyrimetamín a transplantácia kostnej drene (Jacobs et al., 2005), ktoré viedli k vzostupu HexA aktivity, ale v oboch prípadoch sa nepotvrdila efektívnosť v spomalení progresie neurologických príznakov ochorenia (Osher et al., 2011; Shapiro et al., 2009). Sľubnou liečebnou alternatívou sa prechodne zdala byť terapia založená na náhrade enzýmu, ktorá sa využíva pri viacerých lyzozomálnych ochoreniach (Gaucherova, Fabryho, Pompeho choroba a mukopolysacharidózy I, II a VI). Napriek tomu nevedľa u pacientov s Tayovou-Sachsovou chorobou k významnému zastaveniu neurodegenerácie a klinickému benefitu (Jakóbkiewicz-Banecka et al., 2007; von Specht et al., 1979). V súčasnosti sa skúma využitie génovej terapie, pri ktorom sa preukázal možný význam vektorov založených na adenovírusoch. Hlavným obmedzením adenovírusového vektora je nedostatočná kapacita, pretože k efektu liečby je potrebné prenesenie izoenzýmu s obojma podjednotkami HexA (alfa a beta). Dostupné vírusové vektory sú u človeka schopné riadiť expresiu iba jednej z podjednotiek, na dosiahnutie efektivity je preto nutný simultánny účinok dvoch vektorov. Takýto jav sa v praxi ťažko dosahuje. Pozornosť sa teda upiera na vývoj vírusových vektorov, ktoré by boli schopné súčasne prenášať tieto izoenzýmy (Cachon-Gonzalez et al., 2018).

Najčastejšou psychiatrickou komplikáciou je rozvoj psychózy, prevalencia sa udáva na tretinu až polovicu pacientov s adultnou formou (Navon et al., 1986). V spektre porúch nálady sú najviac prítomné manické prejavy. Pri liečbe psychiatrických známkov ochorenia použitím klasických neuroleptík pri nepoznanej diagnóze dochádza k zhoršeniu neurologických príznakov, pravdepodobne v dôsledku možného potlačenia funkcie HexA. Typické je zhoršovanie extrapy-

ramidovej symptomatiky (Streifler et al., 1989). Atypické neuroleptiká (kvetiapín, klozapín) tiež zhoršujú príznaky ochorenia pre prechodnú akumuláciu v lyzozómoch (Anderson et al., 2006). Ako bezpečná terapia týchto stavov sa potvrdila elektrokonvulzívna liečba a liečba benzodiazepínmi (MacQueen et al., 1998).

Z hľadiska prognózy ochorenia je typická pomalá progresia neurologických príznakov, hlavne v zmysle poruchy rovnováhy a chôdze. Neskôr pacienti v dôsledku progresie vyžadujú pomôcky pri chôdzi a majú zvýšené riziko imobilizačného syndrómu. V niektorých prípadoch postupne zhoršujúce sa prehĺtanie vedie k potrebe zavedenia perkutánnej gastrostómie. U nášho pacienta po dvoch rokoch od stanovenia diagnózy došlo k deteriorácii rovnováhy do takej miery, že vyžadoval pri chôdzi oporu paličky.

### Záver

Tayova-Sachsova choroba je progresívne neurodegeneratívne ochorenie s doteraz neexistujúcou kauzálnou liečbou. Diagnostiku predovšetkým adultnej formy ochorenia komplikuje rozmanitý klinický obraz, čo častokrát spôsobuje oddialenie správnej diagnózy. Testovanie efektívnej liečby je zaťažené faktom, že ochorenie je v dospelom veku veľmi raritné, pre nešpecifickosť príznakov poddiagnostikované, testuje sa na veľmi malých počtoch pacientov. Pri prítomnosti cerebelárnej ataxie, extrapyramidových príznakov (hlavne dystónia, tremor a myoklonus), svalovej slabosti na dolných končatinách, súbežnom psychiatrickom ochorení a MR náleze atrofie mozočka by sa mala zvažovať aj táto diagnóza.

### Literatúra

- Anderson N, Borlak J. Drug-induced phospholipidosis. *FEBS Lett.* 2006;580:5533-5540. doi: 10.1016/j.febslet.2006.08.061.
- Cachon-Gonzalez MB, Zaccariotto E, Cox TM. Genetics and Therapies for GM2 Gangliosidosis. *Curr Gene Ther.* 2018;18(2):68-89. doi:10.2174/1566523218666180404162622.
- Deik A, Saunders-Pullman R. Atypical presentation of late-onset Tay-Sachs disease. *Muscle Nerve.* 2014;49(5):768-771. doi: 10.1002/mus.24146.

- Jacobs JFM, Willemsen MAA, Groot-Loonen JJ, et al. Allogeneic BMT followed by substrate reduction therapy in a child with subacute Tay-Sachs disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(10):925-926. doi:10.1038/sj.bmt.1705155.
- Jahnová H, Poupětová H, Jirečková J, et al. Amyotrophy, cerebellar impairment and psychiatric disease are the main symptoms in a cohort of 14 Czech patients with the late-onset form of Tay-Sachs disease. *J Neurol.* 2019;266(8):1953-1959. doi:10.1007/s00415-019-09364.
- Jakóbkiewicz-Banecka J, Wegrzyn A, Wegrzyn G. Substrate deprivation therapy: a new hope for patients suffering from neuronopathic forms of inherited lysosomal storage diseases. *J Appl Genet.* 2007;48(4):383-388. doi: 10.1007/BF03195237.
- MacQueen GM, Rosebush PI, Mazurek MF. Neuropsychiatric aspects of the adult variant of Tay-Sachs disease. *J Neuro-psychiatry Clin Neurosci.* 1998;10(1):10-19. doi:10.1176/jnp.10.1.10.
- Navon R, Argov Z, Frisch A. Hexosaminidase A deficiency in adults. *Am J Med Genet.* 1986;24(1):179-196. doi:10.1002/ajmg.1320240123.
- Neudorfer O, Pastores GM, Zeng BJ, et al. Late-onset Tay-Sachs disease: phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. *Genet Med.* 2005;7(2):119-123. doi: 10.1097/01.gim.0000154300.84107.75.
- Osher E, Fattal-Valevski A, Sagie L, et al. Pyrimethamine increases  $\beta$ -hexosaminidase A activity in patients with Late Onset Tay Sachs. *Mol Genet Metab.* 2011;102(3):356-363. doi:10.1016/j.ymgme.2010.11.163.
- Příhodová I, Kalinčík T, Poupětová H, et al. GM2 gangliosidosis adult form can mimic spinal muscular atrophy. Two case reports. *Cesk Slov Neurol N.* 2013;76/108(2):221-224.
- Ramani PK, Parayil Sankaran B. Tay-Sachs Disease. [online]. StatPearls. [cit. 22.6.2023]. Dostupné z: <https://www.statpearls.com/point-of-care/29887>.
- Rosebush PI, MacQueen GM, Clarke JT, et al. Late-onset Tay-Sachs disease presenting as catatonic schizophrenia: diagnostic and treatment issues. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(8):347-353.
- Shapiro BE, Pastores GM, Gianutsos J, et al. Miglustat in late-onset Tay-Sachs disease: a 12-month, randomized, controlled clinical study with 24 months of extended treatment. *Genet Med.* 2009;11(6):425-433. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181a1b5c5.
- Streifler J, Golomb M, Gadoth N. Psychiatric features of adult GM2 gangliosidosis. *Br J Psychiatry.* 1989;155:410-413. doi:10.1192/bjp.155.3.410.
- Toro C, Zainab M, Tiffit CJ. The GM2 gangliosidosis: Unlocking the mysteries of pathogenesis and treatment. *Neurosci Lett.* 2021;764:136195. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136195.
- von Specht BU, Geiger B, Arnon R, et al. Enzyme replacement in Tay-Sachs disease. *Neurology.* 1979;29(6):848-854. doi:10.1212/wnl.29.6.848.

Článok je prevzatý z:  
*Neurol. praxi.* 2023;24(6):481-483

**MUDr. Zuzana André**  
II. neurologická klinika LF UK  
a UN Bratislava  
[andre.zuzana@gmail.com](mailto:andre.zuzana@gmail.com)

