

Małgorzata STECZKOWSKA
Aleksandra GERGONT
Sławomir KROCZKA
Agnieszka NOWAK

Obraz kliniczny gangliozydoz GM1 i GM2 w materiale własnym

Clinical features of GM1 and GM2 gangliosidosis in own observation

Katedra Neurologii Dzieci i Młodzieży i Klinika Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med. Marek Kaciński

Dodatkowe słowa kluczowe:

gangliozydoza GM1
gangliozydoza GM2
enzymy lizosomalne

Additional key words:

gangliosidosis GM1
gangliosidosis GM2
lysosomal enzymes

Podziękowania

Autorzy składają podziękowanie za wykonanie badań niezbędnych dla rozpoznania gangliozydoz Zakładowi Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

Wprowadzenie: Lizosomalne defekty enzymatyczne prowadzą do spichrzenia wewnątrzkomórkowego, co w konsekwencji doprowadza do uszkodzenia wielu narządów, w tym niemal zawsze układu nerwowego. **Cel pracy:** Było nim ukazanie miejsca i obrazu gangliozydoz w klinice neurologii dziecięcej. **Materiał i metody:** Gangliozydozy GM1 i GM2 (postać Sandhoffa) rozpoznano u czworga dzieci w wieku 1-13 lat (średnia 4,5 lat), w tym 2 dziewczynek i 2 chłopców, co stanowiło 0,024% wśród dzieci hospitalizowanych w latach 2006-2007. U trojga z nich rozpoznano gangliozydozę GM2 (u dwojga wczesnodziecięcą, u 1 młodzieńczą) a u jednego wczesną postacią GM1. **Rozpoznanie** ustalono na podstawie badania aktywności enzymów lizosomalnych w leukocytach krwi obwodowej. **Wyniki:** Przebieg kliniczny postaci niemowlęcych obu typów gangliozydoz był bardzo podobny. Dominowało znacznego stopnia opóźnienie rozwoju psychoruchowego i padaczka objawowa, zawsze występowały też typowe zmiany na dnie oczu pod postacią wiśniowej plamki. Natomiast postać młodzieńcza była skąpoobjawowa, z drżeniem kończyn górnych, dyzartrią i ataksją. Zmiany neuroobrazowe były zróżnicowane, od wyniku prawidłowego, poprzez zmiany w ciele modzełowatym, do rozległych zmian w istocie białej i jądrach podkorowych. **Wnioski:** Drżenie kończyn, ataksja i dyzartria w wieku młodzieńczym powinny nasuwać podejrzenie gangliozydozy.

Background: Lysosomal enzyme defects leads to intracellular storage and cause damage in many organs, almost always affects central nervous system. **Aim.** The aim of the study was to reveal the location and clinical characteristics of gangliosidosis in pediatric neurology. **Material and methods:** Gangliosidoses GM1 and GM2 (Sandhoff type) was diagnosed in 4 children, aged 1-13 years (mean 4,5 years), 2 girls and 2 boys. GM2 was diagnosed in 3 patients (early childhood in 2, juvenile in 1) and GM1 infantile form in 1, which was 0,024% of hospitalized children in 2007-2008. The diagnosis was made on the basis of blood leukocyte enzyme analyse. **Results:** Clinical course of both type infantile gangliosidosis revealed to be similar. Psychomotor deterioration and symptomatic epilepsy were predominant symptoms as well as typical changes of eye fundus like cherry red spot. Juvenile type was less symptomatic, with tremor, dysarthria and ataxia. Neuroimage changes varied and were normal in some, with changes in corpus callosum and with distant changes in white matter and subcortical nuclei in others. **Conclusions:** Gangliosidosis should be suspected in adolescent with tremor, ataxia and dysarthria.

Wstęp

Choroby lizosomalne to grupa ponad 40 różnych genetycznie uwarunkowanych schorzeń, u podłoża których leży defekt funkcji lizosomu. Ich patomechanizm polega na postępującym odkładaniu nadmiaru wielkocząsteczkowych substancji w lizosomach. Spichrzenie to jest spowodowane zaburzeniem kwaśnej hydrolizy endogennej substancji wielkocząsteczkowych w lizosomach, a w wyniku tego gromadzeniem substratu. Cechą tych chorób są zmiany w wielu narządach i zawsze postępujący przebieg o zróżnicowanym tempie [13]. Lizoso-

my wchodzą w skład układu endosomalno-lizosomalnego, nazywanego aparatem wodniczkowym. Lizosom zawiera dużo enzymów hydrolitycznych i jest otoczony błoną posiadającą system transportujący cząsteczki między światłem lizosomu a cytozolem oraz pompę protonową, nazywaną też pompą wodniczkową [13].

Znane choroby lizosomalne przypominano w tabeli I. W zależności od rodzaju spichrzonej substancji wyróżnia się: mukopolisacharydozy, sfingolipidozy, gangliozydozy, sulfatydozy i sialidozy [13]. Większość z tych schorzeń dziedziczy się w sposób

Adres do korespondencji:

Lek. med. Małgorzata Steczkowska
Katedra Neurologii Dzieci i Młodzieży UJ CM
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265
Tel./Fax: (+48 12) 6581870
e-mail: neupedkr@cm-uj.krakow.pl

autosomalny recesywny, z wyjątkiem chorób *Fabry'ego*, *Danona* i typu II mukopolisacharydozy (MPS II), dziedziczonymi w sprzężeniu z chromosomem X. Wszystkie one są chorobami monogenowymi [22]. Powiększające się lizosomy uszkadzają funkcje komórki, najczęściej układu nerwowego, kostnego, narządów mięszzowych, rogówki i tkanki podskórnej.

Gangliozydoza GM2 klasyfikowana jest według fenotypu, *locus* chromosomowego i zajętego allelu. Niedobór heksozaminidazy cechuje dużą różnorodność fenotypów występujących w różnym wieku, od wczesnodziecięcego do dorosłego. Występowanie tego deficytu metabolicznego należy brać pod uwagę we wszystkich chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego [20]. Do tej grupy schorzeń należą: *choroba *Tay-Sachsa*, z deficytem heksozaminidazy A i mutacją w *locus a*, *choroba *Sandhoffa*, z deficytem heksozaminidazy A i B i mutacją w *locus b* oraz *tzw. wariant AB z mutacją w *locus* aktywatora.

Podstawę rozpoznania choroby z tego kręgu jest obraz kliniczny (tabela II), ocena lizosomów w badaniu histopatologicznym oraz oznaczenie aktywności poszczególnych enzymów w leukocytach i fibroblastach (tabela III). Oznaczenie aktywności enzymów lizosomalnych w komórkach płynu owodniowego i kosmówki umożliwia diagnostykę prenatalną.

Celem tej pracy było ukazanie miejsca chorób spichrzeniowych w praktyce kliniki neurologii dziecięcej, co jest istotne zwłaszcza wobec pojawiających się możliwości leczenia farmakologicznego.

Materiał i metody

W latach 2006-2007 w Klinice Neurologii Dziecięcej w Krakowie wśród 1700 dzieci, hospitalizowano czworo (0,024%), u których rozpoznano zaburzenie metabolizmu lipidów. U dwojga z nich postawiono rozpoznanie gangliozydozy GM2 typ 0 (choroba *Sandhoffa*), a u kolejnych dwojga dzieci rozpoznano gangliozydozę GM1 i młodzieńczą postać GM2. Rozpoznanie było możliwe dzięki wynikom z Zakładu Genetyki Instytutu Neurologii i Psychiatrii w Warszawie.

Wyniki

Dane kliniczne i neuroobrazowe 4 dzieci przedstawiono w tabeli IV. U trojga dzieci w wieku 1-2,5 roku, z wczesnymi gangliozydozami GM1 i GM2, od urodzenia stwierdzano opóźnienie w rozwoju psychoruchowym. Przy braku istotnego obciążenia w wywiadzie ciążyowo-okołoporodowym i rodzinnym, pierwsze objawy kliniczne zauważono już w wieku 5-7 miesięcy a następnie obserwowano ich progresję. Żadne z dzieci nigdy nie siedziało samodzielnie. U dziewczynki z GM2 pierwszym objawem, który skłonił rodziców do zgłoszenia się do lekarza było nie skupianie wzroku. Dzieci zapadały często na infekcje dróg oddechowych, a z powodu nawracających napadów padaczkowych (uogólnionych, mioklonicznych lub polimorficznych) włączono u nich leczenie przeciwpadaczkowe. Chłopiec z rozpoznaniem GM2 (postać *Sandhoffa*) od wczesnego okresu niemowlęcego był kilkakrotnie hospitalizowany z powodu wymiotów, infekcji górnych dróg oddechowych i dopiero w 7 miesiącu życia zwrócono uwagę na opóźnienie rozwoju psychoruchowego.

Tabela I
Znane choroby lizosomalne.

Lysosomal diseases.

Mukopolisacharydozy	MPS I, MPS II, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS IIIC, MPS IIID, MPS IVA, MPS IVB, MPS VI, MPS VII
Glikoproteinozy	Asparryloglikozaminuria, fukozydoza, alfa-mannozydoza, beta-mannozydoza, mukolipidoza I (sialidoza), choroba Schindlera
Sfingolipidozy	Choroby: <i>Fabry</i> , <i>Farbera</i> , <i>Gauchera</i> , <i>Tay-Sachsa</i> , <i>Sandhoffa</i> , <i>Krabbe</i> , <i>Niemanna i Picka</i> typ A i B, leukodystrofia metachromatyczna
Inne lipidozy	Choroba <i>Niemanna i Picka</i> typ C, choroba <i>Wolmana</i> , neuronalna ceroidolipofuscyzoza
Glikogenozy spichrzeniowe	Choroba <i>Pompego</i>
Mnogie niedobory enzymatyczne	Mnogi niedobór sulfataz, galaktosialidoza, mukolipidoza II/III, mukolipidoza IV
Zaburzenia transportu lizosomalnego	Cystynoza, choroba spichrzeniowa kwasu sialowego

Tabela II

Objawy kliniczne gangliozydoz GM1 i GM2.

Clinical symptoms of GM1 and GM2 gangliosidosis.

Postać niemowlęca GM1	Postać późna dziecięca GM1	Gangliozydoza GM2
ciężkie opóźnienie rozwoju psychoruchowego, postępująca degradacja umysłowa, drgawki, ślepotę, głuchota, hepatosplenomegalia dysostosis multiplex, "wiśniowa plamka" na dnie oka, zgon około 2 roku życia	drgawki, pogorszenie ostrości widzenia ataksja, spastyczność, zgon około 10 roku życia	nadwrażliwość na bodźce akustyczne, zmienny obraz neurologiczny, hipotonia przechodząca w zespół pozapiramidowy i piramidowy, wielkogłowie, "plamka wiśniowa", hepatosplenomegalia

Tabela III

Diagnostyka gangliozydozy GM2.

GM2 gangliosidosis diagnostic.

MR mózgu: współistnienie zmian istoty białej i szarej, zajęcie jąder podkorowych
Wzrost wydalania oligosacharydów i/lub glikolipidów w moczu
Deficyt heksozaminidazy A (typ B) lub A i B (typ O) w surowicy, leukocytach i fibroblastach
Wzrost poziomu GM2 w płynie mózgowo-rdzeniowym
Niedobór aktywatora SAP-3 (w typie AB)

Zupełnie inny obraz kliniczny prezentowała dziewczynka hospitalizowana w wieku 13 lat, celem diagnostyki występującego od około sześciu lat i narastającego drobnofalistego drżenia kończyn górnych oraz zaburzeń mowy pod postacią dyzartrii i pogorszenia wyników w nauce szkolnej. W diagnostyce różnicowej wzięto u niej pod uwagę możliwość wystąpienia późnej postaci jednej z chorób lizosomalnych, stwierdzając obniżenie aktywności β-glukozaminidazy całkowitej i jej termolabilnej formy A oraz β-glukozaminidazy A. Na tej podstawie rozpoznano u dziewczynki gangliozydozę GM2 typu B. Wykazano u niej obecność demielinizacji w obrębie drogi wzrokowej (VEP), chociaż nie stwierdzano typowych dla gangliozydoz zmian na dnie oczu. Również zapis EEG z dobrze wyrażoną czynnością podstawową, nie wykazywał zmian napadopodobnych i ogniskowych W teście Wechslera WISC-R dziewczynka uzyskała wynik ogólny na poziomie inteligencji wyższej niż przeciętna (II=113), ale wynik testu *Bender-Kopitz* sugerował osłabienie integracji sensoryczno-motorycznej.

Badanie neuroobrazowe MR u dziewczynki z GM2 typu 0 było prawidłowe w wieku 1,5 roku, natomiast u chłopca badanie MR wykonano dwukrotnie. W pierwszym z nich wykonanym w 12 miesiącu życia stwierdzono jedynie niewielkie zmiany hiperinten-

sywne w sekwencji T2 w istocie białej (rycina 1), natomiast w badaniu kontrolnym (wykonanym w 18 miesiącu życia) uwidoczniło znaczący progresję zmian w istocie białej, we wszystkich płatach mózgu, ale najbardziej nasilone w płatach ciemieniowym i skroniowym prawej półkuli mózgu, ze zwiększeniem jej objętości (ryciny 2 i 3). U dziewczynki z typem B GM2 badanie MR ujawniło tylko niewielkie zmiany w zakresie ciała modelowego.

Dyskusja

Po raz pierwszy niedobór enzymu lizosomalnego zidentyfikowano w 1963 roku w chorobie *Pompego*. Wprowadzono pojęcie aktywności progowej, powyżej której ilość enzymu wystarcza do przemiany substratu, zaś poniżej tej wartości następuje gromadzenie substratu. Im mniejsza jest aktywność enzymu, tym wcześniej w rozwoju osobniczym występują objawy choroby i tym cięższy jest jej przebieg. Zarówno komórki jak i zbudowane z nich narządy ulegają powiększeniu, bo niemal wszystkie komórki jądrzaste zawierają lizosomy. W większości lizosomalnych chorób spichrzeniowych stwierdza się objawy ze strony układu nerwowego [22].

Gangliozydozy należą do lipidoz, chorób związanych ze spichrzeniem wysoko spolaryzowanych lipidów [20]. Gangliozydo-

Tabela IV

Charakterystyka 4 pacjentów z gangliozydozami GM1 i GM2.

Characteristic of 4 patients with GM1 and GM2 gangliosidosis.

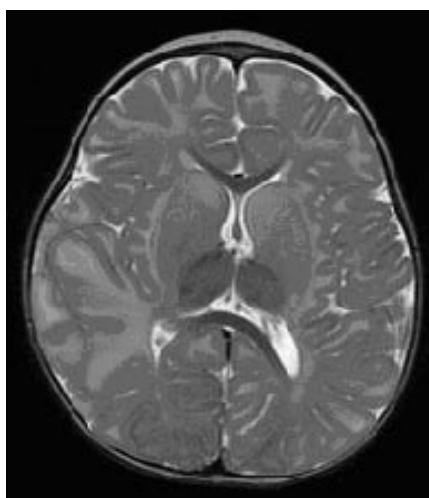
Pacjent pleć/wiek	Pierwsze objawy/wiek	Aktywność enzymów nmol/mg białka/godz Diagnoza	MR mózgu	Inne objawy i badania
1 M/1 rok	Opóźnienie rozwoju, napady padaczkowe uogólnione 6 miesięcy	βgalaktozydaza 0,4 Dgn. GM1 postać dziecięca	Nie wykonano	"Plamka wiśniowa" Hepatosplenomegalia Wzrost transaminaz (Aspat 162 U/l, Alat 96 U/l)
2 Ż/1,5 roku	Opóźnienie rozwoju, napady padaczkowe miokloniczne 7 miesięcy	βglukozaaminidaza całkowita 6,0 jej termolabilna forma A 14% Dgn. GM2 typ O Choroba Sandhoffa	W normie (w wieku 1,5 roku)	"Plamka wiśniowa" VEP brak odpowiedzi Hepatosplenomegalia Wzrost transaminaz (Aspat 134 U/l, Alat 56 U/l)
3 M/2,5 roku	Opóźnienie rozwoju, napady padaczkowe polimorficzneoczoopląs 5 miesięcy	βglukozaaminidaza całkowita 10,6 jej termolabilna forma A 22% βglukozaaminidaza A 15% Dgn. GM2 typ O Choroba Sandhoffa	Rozległe zmiany w zakresie istoty białej i jąder podkorowych	"Plamka 70 IU, Alat 130 IU) wiśniowa" VEP brak odpowiedzi USG brzucha w normie Wzrost transaminaz (Aspat 170 IU, Alat 59 U/l)
4 Ż/13 lat	Drżenie rąk, dyzartria 7 lat	βglukozaaminidaza całkowita 377 jej termolabilna forma A 2% βglukozaaminidaza A 8,2 Dgn. GM2 typ B	Ciało modzelowate cieńsze w tylnej części trzonu	Dno oczu bez zmian VEP wydłużenie latencji P100 Aspat 32 u/l, Alat 22 U/l



Rycina 1

Chłopiec z chorobą Sandhoffa w wieku 12 miesięcy. Zmiany hiperintensywne przykomorowe-podejrznie demielinizacji. MR mózgu przekrój strzałkowy sekwencja T2.

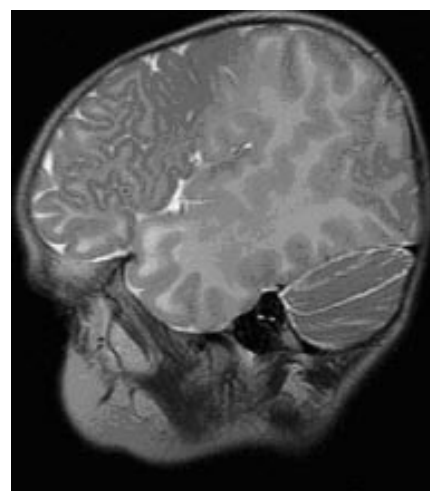
12-months-old boy with Sandhoff disease. Brain demyelination in T2-weighted MR imaging.



Rycina 2

MR mózgu (przekrój poprzeczny, T2 FSSE S) u chłopca z ryciny 1 w wieku 18 miesięcy. Rozległe strefy hiperintensywne w istocie białej. Zatarcie struktury i podwyższenie sygnału w zakresie jąder podkorowych.

The same boy aged 18 months. Large hyperintensive areas of the white matter and subcortical nuclei. T2 FSSE S-weighted MR.



Rycina 3

MR mózgu (przekrój strzałkowy sekwencja T2 frFSE S) chłopca z ryciny 1 w wieku 18 miesięcy. Zmiany hiperintensywne w istocie białej.

The same boy aged 18 months. T2 frFSE S weighted MR shows hyperintensive white matter changes.

za GM1 jest uwarunkowana niedoborem β-galaktozydazy gangliozydu GM1 i spichrzeniem związków zawierających końcówkę galaktozy połączoną wiązaniem β. Wyróżnia się trzy postaci niedoboru β-galaktozydazy: *niedobór pierwotny, *złożony niedobór neuraminidazy i β-galaktozydazy (galaktosialidoza) i *złożony niedobór β-galaktozydazy i kilku innych enzymów lizosomalnych w chorobie komórek I (mukopolisacharydoza II). Dziecięca postać gangliozydy GM1 charakteryzuje się wcześniejszym, cięższym i bardziej gwałtownym przebiegiem niż dziecięca postać gangliozydy GM2 *Tay-Sachsa*. W okresie noworodkowym zwraca w tych przypadkach uwagę hipotonia, słaby odruch ssania i słaby przyrost masy ciała. Ponadto stwierdza się cechy dysmorfii twarzy w formie pogrubiałych rysów, przerostu dziąseł, powiększenia języka, oraz obrzęki obwodowe, zmętnienie rogówki, oczopląs i zez. U połowy pacjentów stwierdza się „wiśniową” plamkę na dnie

oczu, będącą wynikiem gromadzenia gangliozydów w obrębie komórek siatkówki [3]. Rozwój psychoruchowy jest znacznie opóźniony, dzieci te nie siadają a nawet nie raczkują. Już w pierwszym półroczu życia powiększeniu ulegają wątroba i śledziona, podobnie jak u 1-roczonego dziecka w materiale własnym. Może wystąpić sztywność stawów i szponiaste zniekształcenie palców, a skóra jest szorstka i pogrubiała. Stwierdza się również zmiany kostne, zazwyczaj po 6-12 miesiącu życia, pod postacią zniekształcenia przednich powierzchni trzonów kręgów i siódła tureckiego (kształt litery „J”). U dziecka z materiału własnego stwierdzono wyraźne opóźnienie rozwoju psychoruchowego już we wczesnym niemowlęctwie oraz napady padaczkowe a także zajęcie wątroby i siatkówki.

W postaci późnodziecięcej GM1 pierwsze objawy pojawiają się zwykle między 1 a 2 rokiem życia. Są to zaburzenia chodu, obniżone napięcie mięśniowe, wygórowane

odruchy ścięgniaste, dyzartria i opóźniony rozwój mowy. Drgawki, ośpienie i spastyczny niedowład czterokończynowy doprowadzają ostatecznie do zgonu. Może dojść również do zaniku nerwu wzrokowego i objawów uszkodzenia komórek rogów przednich rdzenia kręgowego. Nie stwierdza się natomiast zazwyczaj zmętnienia rogówki ani też powiększenia narządów mięsziowych [20]. W osłonce mielinowej wzrasta wielokrotnie zawartość gangliozydu GM1, a spada ilość fosfolipidów, cerebrozydów i PLP. W konsekwencji te zmiany biochemiczne prowadzą do stopniowej demielinizacji OUN. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zwiększone wydalanie oligosacharydów, zmniejszenie aktywności enzymów w leukocytach i w hodowli fibroblastów a także zmniejszenie hydrolizy GM1 w hodowli fibroblastów. W 1 i 2 typie choroby stwierdza się również podwyższone stężenie oligosacharydów, zarówno w surowicy krwi jak i płynie mózgowo rdzeniowym. Diagnostyka

prenatalna polega na oznaczeniu aktywności enzymów w amniocytach [16]. Postać dorosłych GM1 ujawnia się po 10 roku życia a w jej obrazie klinicznym dominuje spazmicyzacja i dyzartria.

Z kolei gangliozydoza GM2 jest spowodowana niedoborem enzymu heksozaminidazy. Enzym ten do pełnej aktywności wymaga obecności dwóch różnych podjednostek (podjednostki alfa, kodowanej przez locus HEXA na chromosomie 15, oraz podjednostki beta kodowanej przez locus HEXB na chromosomie 5) [23,24]. Trzy izoenzymy heksozaminidazy mają swoistą strukturę tworzących je podjednostek: *heksozaminidaza A (alfabeta), *heksozaminidaza B (betabeta) i *heksozaminidaza S (alfaalfa). Heksozaminidaza A jest konieczna do rozszczepiania gangliozydu GM2, ale prawdziwym substratem jest gangliozyd połączony z aktywatorem białkowym, którego niedobór również powoduje gangliozydozę GM2 (tzw. wariant AB). Mutacje w *locus* a są częste wśród Żydów aszkenazyjskich (1:30 osób), w populacji ogólnej częstość ta wynosi natomiast 1:300. We wszystkich przypadkach około 4-6 miesięcy życia dzieci wydawały się być zdrowe. Do wczesnych i charakterystycznych objawów należą nadwrażliwość słuchowa, z miokloniami oraz „wiśniowa” plamka na dnie oka. U dzieci stwierdza się wiotkość i osłabienie mięśni, wygórowane odruchy, klonusy, objaw *Babińskiego*, pogorszenie ostrości wzroku, brak postępu w rozwoju psychoruchowym a około 2 roku życia stan wegetatywny. W ciągu pierwszych dwóch lat życia występują również drgawki i mioklonie. Obwód głowy powiększa się do około 90 percentyla, zazwyczaj do 3 roku życia i dalej nie postępuje. Zgon następuje zazwyczaj około 3 roku życia, w wyniku ciężkich infekcji dróg oddechowych. Zawartość gangliozydu GM2 jest bowiem znacznie zwiększona w mózgu i umiarkowanie zwiększona w narządach mięsnych [20]. Choroba ta dotyczy również obwodowego układu nerwowego, mieliny nerwów obwodowych [17,25].

Postacie GM2 późno dziecięce, młodzieńcze i dorosłych, przebiegają z otępieniem, ataksją a niekiedy obecnością plamki wiśniowej na dnie oka. Niektóre postaci choroby przebiegają z dominacją ataksji mózdkowej lub rdzeniowo-mózdkowej. W przebiegu gangliozydozy GM2 o późnym początku może wystąpić także choroba neuronu ruchowego. Uszkodzenie obwodowego neuronu ruchowego przypomina czasem obraz typowy dla dystrofii mięśniowej *Duchenne'a* lub *Kugelberger-Welander*, ale jednocześnie mogą występować objawy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego, dając fenotyp podobny do stwardnienia zanikowego bocznego. Większość przypadków o późnym początku okazuje się genetycznymi mozaikami. W tych przypadkach ważnym badaniem diagnostycznym jest biopsja odbytnicy, w materiale z której ocenia się neurony autonomiczne w mikroskopie elektronowym, oznacza naturalny substrat heksozaminidazy oraz wykonuje diagnostykę genetyczną DNA [20]. Obraz kliniczny gangliozydozy GM2 jest bardzo różnicowany i nie może stanowić podstawy do klasyfikacji genetycznej. *Argov* i *Navon* opi-

sali 6 pacjentów z 3 rodzin z postacią dorosłych GM2. W obrazie klinicznym dominowały objawy mózdkowe, ataksja rdzeniowo-mózdkowa, objawy uszkodzenia neuronu ruchowego. U wszystkich stwierdzono objawy otępienia [1]. Z kolei dyzartrię, psychozę i uszkodzenie dolnego neuronu ruchowego opisano u 2 braci z GM2, natomiast u trzeciego z rodzeństwa dominował zespół mózdkowy [14]. W pracy *Federico* i wsp. wśród objawów klinicznych gangliozydozy GM2 stwierdzali w różnym stopniu nasilenia ataksję, objawy uszkodzenia neuronu ruchowego, dystonię, objawy psychotyczne oraz neurowegetatywne [6]. *Goebel* i wsp. opisali z kolei przypadek 12-letniej pacjentki z gangliozydozą GM2, u której w stwierdzano ataksję, zespół pozapiramidowy oraz drgawki [9]. U opisanego w tej pracy 13-letniej dziewczynki objawami wiodącymi były ataksja, dyzartria i drżenie rąk, narastające od 6 lat. U dziecka tego nie było zmian w dnie oczu, ale stwierdzono istotne zmiany w badaniu VEP.

W młodzieńczej postaci gangliozydozy GM2 stwierdzono, że im wcześniejszy był początek objawów tym szybszy postęp choroby [15], a u większości stwierdzano delecję jednego allelu (zazwyczaj G269S). Wg *Neudorfer* i wsp. objawami choroby są zaburzenia mózdkowe i zajęcie górnego neuronu ruchowego, niespecyficzny zanik mózdku, z zaburzeniami mowy, chodu i równowagi oraz objawami psychicznymi [18]. W przypadku własnym stwierdzono częściowy niedorozwój ciała modzelowatego. Najstarszym pacjentem z gangliozydozą GM2 jest opisany przez *Takado* i wsp. Japończyk, który w wieku 46 lat zgłosił się do lekarza z powodu występującego od 4 lat osłabienia kończyn dolnych. W badaniu fizykalnym stwierdzono u niego osłabienie siły mięśniowej, zaniki mięśni zarówno w kończynach górnych jak i dolnych oraz wygórowane odruchy ścięgniaste w kończynach górnych, a w badaniu MR zanik mózdku. Początkowo postawiono rozpoznanie SLA, ale ze względu na nietypowy przebieg choroby oznaczono również aktywność enzymów lizosomalnych i stwierdzono obniżenie aktywności heksozaminidazy A i B [26]. *Willner* i wsp. opisali 9 pacjentów z gangliozydozą GM2 w wieku od 11 do 37 lat w 4 niespokrewnionych rodzinach Żydów Aszkenazyjskich. Wczesnymi objawami choroby były w tej grupie objawy mózdkowe, drżenie, zaburzenia koordynacji i dyzartria, a następnie zajęcie górnego i dolnego neuronu ruchowego. Trzech najstarszych pacjentów prezentowało objawy demencji oraz nawracające epizody psychotyczne [28]. U 13-letniego pacjenta własnego występowało również drżenie kończyn górnych, dyzartria i ataksja.

Wśród badań dodatkowych przydatnych w diagnostyce GM2 wymienia się m.in. badanie rezonansem magnetycznym. W postaci niemowlęcej stwierdzano przede wszystkim wczesne zajęcie jąder podkorowych, wzgórze oraz w późniejszym etapie zanik korowy mózgu. W postaci młodzieńczej najpierw dominował zanik korowy i istoty białej struktur nadnamiotowych, a później dochodziło do zajęcia struktur podnamiotowych, nie obserwowano natomiast zajęcia

jąder podkorowych. W postaci dorosłych, zarówno choroby *Tay-Sachsa* jak i *Sandhoffa*, stwierdzano jedynie postępujący zanik mózdku [10]. W naszych przypadkach wczesnej GM2 u jednego z dzieci nie stwierdzono zmian w badaniu MR, natomiast u drugiego rozległe zmiany w jądrach podkorowych i w istocie białej.

W ocenie stopnia zaawansowania gangliozydoz wykorzystuje się metody pozwalające na pomiar zawartości gangliozydów GM1 i GM2, w tym w płynie mózgowo-rdzeniowym, metodą spektroskopii masowej [11]. Wykorzystując swoiste przeciwciała monoklonalne i metodę ELISA można bowiem oznaczyć dokładnie zawartość gangliozydów w fibroblastach, a także wykazać ich obniżenie po zastosowaniu substytucyjnej terapii enzymatycznej [27]. Trwają także badania nad prenatalną diagnostyką chorób lizosomalnych [12].

Wszystkie te osiągnięcia mają na celu umożliwienie skutecznego leczenia gangliozydoz. Pierwsze próby zastąpienia nieaktywnego enzymu w chorobach lizosomalnych (Enzymatyczna Terapia Zastępcza, *Enzyme Replacement Therapy*; ERT), miały miejsce już w latach 60-tych ubiegłego stulecia. Podjęto próby zastosowania wyizolowanych enzymów lizosomalnych w chorobach *Sandhoffa*, *Fabry'ego* i *Pompego*. Sukces z wykorzystaniem beta-glukozydazy uzyskano jednak tylko w chorobie *Gauchera* typ 1. Aktualnie obiecującym sposobem leczenia jest również terapia wzmacniająca (*Enzyme Enhancement Therapy*, EET), która polega na wprowadzaniu do organizmu farmakologicznych białek opiekuńczych, które zwiększają aktywność resztkową nieprawidłowych białek enzymatycznych, bez konieczności zastępowania ich prawidłowymi kopiami. Częsteczkę wykorzystywane aktualnie jedynie eksperymentalnie w EET mają zdolność przenikania przez barierę krew-mózg, a w związku z tym mogą okazać się bardzo przydatne w terapii chorób lizosomalnych przebiegających z neurodegeneracją [4,7,8,19,21]. U chłopca z GM2 typu 0 *Sandhoffa* w materiale własnym zastosowano preparat *Zavesca* (*Miglustat*), stosowany w leczeniu choroby *Gauchera*. W czasie półrocznej terapii nie uzyskano istotnego spowolnienia przebiegu choroby, która jednak była już w chwili rozpoczęcia terapii znacznie zaawansowana.

Podjęmowane próby enzymatycznej terapii substytucyjnej na modelach zwierzęcych są obiecujące, a ich powodzenie stanowi realną szansę na wprowadzenie tej metody u ludzi. Jednym z opisanych doświadczeń była próba wprowadzenia genu prawidłowego enzymu za pomocą stereotaksji wewnątrzczaszkowo myszom z chorobą *Sandhoffa*, z wykorzystaniem adenowirusów jako wektora. U osobników, które przeżyły ponad rok i które zachowały dłuższą pełną sprawność motoryczną, stwierdzono mniejsze stężenie gangliozydu GM2 i większe stężenie beta-hexoaminidazy [2].

Prowadzone są również badania nad wykorzystaniem komórek macierzystych, podawanych bezpośrednio do układu komorowego mózgu chorych myszy. Komórki te migrowały do mózgu gospodarza i produkowały zwiększoną ilość prawidłowego en-

zymu [5]. W przypadku gangliozydoz aktualnie możliwe jest jedynie leczenie objawowe. Brak jest możliwości skutecznego substytucyjnego leczenia enzymatycznego. Jednak postęp jaki dokonuje się zarówno w diagnostyce jak i możliwościach terapeutycznych chorób lizosomalnych pozwala mieć nadzieję, że wkrótce będzie to możliwe.

Wnioski

1. Stałymi objawami gangliozydoz zarówno GM1 jak i GM2 o wczesnym początku były „plamka wiśniowa” na dnie oczu, znacznego stopnia opóźnienie rozwoju psychoruchowego, zajęcie wątroby oraz padaczka objawowa.

2. Postać młodzieńcza przebiegała bez tych objawów, pod postacią drżenia rąk i dyzartrii oraz zmian wywołanych potencjałów wzrokowych.

3. W wieku 1-2 lat obraz MR mózgu może w tych przypadkach nie wykazywać żadnych istotnych zmian, ale również rozległe zmiany demielinizacyjne w istocie białej i jądrach podkorowych.

Piśmiennictwo

1. **Argov Z., Navon R.**: Clinical and genetic variations in the syndrome of adult GM2 gangliosidosis resulting from hexosaminidase A deficiency. *Ann. Neurol.* 1984, 16, 14.
2. **Cochón-Gonzalez M.B., Wang S.Z., Lynch A. et al.**: Effective gene therapy in an authentic model Tay-Sachs-related diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006, 103, 10373.
3. **Denny C.A., Alroy J., Pawlyk B.S. et al.**: Neurochemical, morphological, and neurophysiological abnormalities in retina of Sandhoff and GM1 gangliosidosis mice. *J. Neurochem.* 2007, 101, 1294.
4. **Desnick R.J.**: Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004, 27, 385.
5. **Eto Y., Shen J.S., Meng X.L. et al.**: Treatment of lysosomal storage disorders: cell therapy and gene therapy. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004, 27, 411.
6. **Federico A., Palmeri S., Malandrini A. et al.**: The clinical aspects of adult hexosaminidase deficiencies. *Dev. Neurosci.* 1991, 13, 280.
7. **Germain D.P.**: Enzyme replacement therapies for lysosomal storage disorders. *Med. Sci.* 2005, 21, (Suppl. 1), 77.
8. **Germain D.P.**: Lysosomes and lysosomal storage diseases. *J. Soc. Biol.* 2002, 196, 127.
9. **Goebel H.H., Stolte G., Kustermann-Kuhn B. et al.**: B1 variant of GM2 gangliosidosis in a 12-year-old patient. *Pediatr. Res.* 1989, 25, 89.
10. **Grosso S., Farnetani M.A., Berardi R. et al.**: GM2 gangliosidosis variant B1 neuroradiological findings. *J. Neurol.* 2003, 250, 17.
11. **Gu J., Tiff C.J., Soldin S.J.**: Simultaneous quantification of GM1 and GM2 gangliosides by isotope dilution tandem mass spectrometry. *Clin. Biochem.* 2008, 41, 413.
12. **Guetta E., Peleg L.**: Rapid detection of fetal mendelian disorders: Tay-Sachs disease. *Methods Mol. Biol.* 2008, 444, 147.
13. **Kubicka K., Kawalec W.**: *Pediatrics*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2003.
14. **Le Coz P., Assouline E., Vanier M.T. et al.**: GM2-Gangliosidosis variant B1 disclosed during adolescence by an isolated multi-systemic involvement of the central and peripheral nervous systems. *Rev. Neurol.* 1994, 150, 61.
15. **Maegawa G.H., Stockley T., Tropak M. et al.**: The natural history of juvenile or subacute GM2 gangliosidosis: 21 new cases and literature review of 134 previously reported. *Pediatrics* 2006, 118, 1550.
16. **Marszał E.**: *Leukodystrofie*. Wyd. Śląska Akademia Medyczna, Katowice 1998.
17. **McNally M.A., Baek R.C., Avila R.L. et al.**: Peripheral nervous system manifestations in a Sandhoff disease mouse model: nerve conduction, myelin structure, lipid analysis. *J. Negat. Results. Biomed.* 2007, 10, 6.
18. **Neudorfer O., Pastores G.M., Zeng B.J. et al.**: Late-onset Tay-Sachs disease: phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. *Genet. Med.* 2005, 7, 119.
19. **Rohrbach M., Clarke J.T.**: Treatment of lysosomal storage disorders: progress with enzyme replacement therapy. *Drugs* 2007, 67, 2697.
20. **Rowland L.P.** (red.): *Neurologia Merritta*. Wyd. I polskie. Urban&Partner, Wrocław 2004.
21. **Sakuraba H., Sawada M., Matsuzawa F. et al.**: Molecular pathologies of and enzyme replacement therapies for lysosomal diseases. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2006, 5, 401.
22. **Sanak M.**: *Lizosomalne choroby spichrzeniowe*. *Medycyna Praktyczna* 2006, 01, 98.
23. **Santoro M., Modoni A., Sabatelli M. et al.**: Chronic GM2 gangliosidosis type Sandhoff associated with a novel missense HEXB gene mutation causing a double pathogenic effect. *Mol. Genet. Metab.* 2007, 91, 111.
24. **Sinici I., Tropak M.B., Mahuran D.J. et al.**: Assessing the severity of the small inframe deletion mutation in the alpha-subunit of beta-hexosaminidase A found in the Turkish population by reproducing it in the more stable beta-subunit. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004, 27, 747.
25. **Specola N., Vanier M.T., Goutieres F. et al.**: The juvenile and chronic forms of GM2 gangliosidosis: clinical and enzymatic heterogeneity. *Neurology* 1990, 40, 145.
26. **Takado Y., Koide T., Yoshikawa K. et al.**: A patient with GM2 gangliosidosis presenting with motor neuron disease symptom in his forties. *Rinsho Shinkeigaku* 2007, 47, 37.
27. **Tsuji D., Higashine Y., Matsuoka K. et al.**: Therapeutic evaluation of GM2 gangliosidosis by ELISA using anti-GM2 ganglioside antibodies. *Clin. Chim. Acta* 2007, 378, 38.
28. **Willner J.P., Grabowski G.A., Gordon R.E. et al.**: Chronic GM2 gangliosidosis masquerading as atypical Friedreich ataxia: clinical, morphologic, and biochemical studies of nine cases. *Neurology* 1981, 31, 787.