

Tay-Sachsova nemoc

Synonyma: Deficit beta-hexosaminidázy A; GM2 gangliosidóza typ I

Základní informace

Tay-Sachsova nemoc je vzácné, ale velmi závažné neurometabolické onemocnění. Příčinou nemoci je snížená aktivita (deficit) enzymu beta-hexosaminidázy A, což je způsobeno přítomností patogenních variant (mutací) v genu *HEXA*. Podle závažnosti deficitu enzymu se onemocnění manifestuje v různém věku, od raného kojeneckého věku do dospělosti. V současnosti není známa efektivní léčba, která by byla schopna zastavit nebo zvrátit průběh nemoci.

Příčiny nemoci

Onemocnění je způsobeno sníženou aktivitou lysosomálního enzymu beta-hexosaminidázy A, který je nezbytný pro degradaci (rozložení) komplexního lipidu (látky tukové povahy), GM2-gangliosidu. GM2-gangliosid a další podobné látky (glykosfingolipidy) jsou nezbytnou součástí buněčné membrány i dalších membránových struktur v buňkách, jsou průběžně obnovovány a rozkládány, k čemuž dochází v části buňky, která se nazývá lysozom. Lysozomy kromě beta-hexosaminidázy A obsahují celou řadu dalších enzymů, které specificky rozkládají další složité molekuly. Pokud příslušný enzym (v tomto případě beta-hexosaminidáza A) nepracuje dostatečně, nerozložené látky se v lysozomech hromadí, jejich produkty mohou také v buňce chybět, což se postupně projeví poruchou funkce a následně i zánikem celé buňky. Nejzávažněji se porušená funkce tohoto enzymu projeví v neuronech, což jsou základní buňky nervového systému.

Nedostatečná funkce beta-hexosaminidázy A je způsobena chybnou genetickou informací v malém úseku vláken kyseliny deoxyribonukleové (DNA), uvedený úsek se nazývá gen *HEXA*. V každé tělesné buňce jsou obsažena dvě vlákna DNA, jedno pochází od otce, druhé od matky, pouze v zárodečných buňkách (spermii a vajíčku) se nachází pouze jedno vlákno DNA. Pokud je chybná informace (patogenní varianta, mutace) přítomna v genu *HEXA* pouze na jednom vlákně (jedné alele), je příslušný jedinec zcela zdravý, a obvykle neví, že patogenní variantu pro příslušnou nemoc přenáší (jde o zdravého přenašeče neboli heterozygota pro uvedenou nemoc). Onemocnění se projeví pouze v případě, že chybná informace je u příslušného jedince přítomna na obou vláknech DNA v genu *HEXA* (na obou alelách), k čemuž může dojít s 25% pravděpodobností v těhotenství dvou zdravých přenašečů pro tuto nemoc. Popsaný typ dědičnosti nazýváme autosomálně recesivní a závažných onemocnění s tímto typem dědičnosti je velké množství. Protože v běžné populaci je přenašečů pro toto onemocnění poměrně málo, a ještě menší je pravděpodobnost setkání a těhotenství těchto partnerů, je výskyt Tay-Sachsovy nemoci v běžné populaci vzácný. V minulosti se onemocnění díky relativní uzavřenosti komunity vyskytovalo výrazně častěji u Ashkenazy židů, v posledních desetiletích však díky možnostem genetického poradenství výskyt v této populaci výrazně poklesl. Přítomnost některých patogenních variant v genu *HEXA* může vést k téměř úplné ztrátě funkce beta-hexosaminidázy A, pak se onemocnění projeví již v časném kojeneckém věku tzv. infantilní formou Tay-Sachsovy nemoci. Kombinace jiných patogenních variant na obou vláknech genu *HEXA* může vést jen k částečnému snížení funkce enzymu, pak se onemocnění začne projevovat později v dětství, případně v dospívání nebo i v dospělosti (jsou známi pacienti s prvními projevy až po 40. roce věku). Téměř všichni pacienti s manifestací (prvními projevy) nemoci v dospělosti nesou alespoň na jednom vlákně genu *HEXA* patogenní variantu c.805G>A, vedoucí v příslušné bílkovině k záměně aminokyseliny glycinu za serin na pozici 269, což způsobí relativně mírné snížení stability enzymu a pozdní rozvoj projevů nemoci.

Klinické projevy Tay-Sachsovy nemoci

Akutní infantilní forma Tay-Sachsovy nemoci způsobená prakticky nulovou aktivitou beta-hexosaminidázy A se u původně zdravého novorozence začne projevovat mezi 3-6 měsíci věku drobnými záškuby a přetrvávajícími úlekovými reakcemi i na drobné podněty. Současně je patrný nezáměr o sledování předmětů i tváří, jsou přítomny atypické pohyby očí, oftalmologické vyšetření většinou odhalí přítomnost tzv. "třešňové skvrny" na očním pozadí. Již v této době se vývoj postižených dětí opoždí za vrstevníky, v druhé polovině prvního roku života kojeneček ztrácí již dříve dosažené schopnosti, narůstá spasticita (zvýšené svalové napětí s poruchou koordinace), objevují se epileptické záchvaty a postupně se zvětšuje obvod hlavy (makrocefalie), jak v důsledku sekundární

gliózy, tak v důsledku vnitřního hydrocefalu (nejvýrazněji kolem 18 měsíců věku). Mezi 2.-3. rokem života je většina postižených dětí v tzv. vegetativním stavu, nereagující na okolní podněty, se zvýšeným svalovým napětím se záklonem hlavy, epileptickými záchvaty. Výživa je pro nemožnost polykání a velké riziko vdechnutí stravy nutná prostřednictvím gastrostomie. Děti většinou umírají v důsledku zánětů dýchacích cest.

Subakutní juvenilní forma Tay-Sachsovy nemoci se začne projevovat mezi 2-5 lety věku, do 2 let se dítě obvykle vyvíjí zcela normálně. Prvními projevy může být stagnace či zpomalení vývoje řeči a běžných dovedností ve srovnání s vrstevníky. Postupně se objeví spasticita (zvýšené svalové napětí s typickou poruchou koordinace), problémy s polykáním, epileptické záchvaty. Zhoršení zraku a atypické oční pohyby se objeví v průběhu nemoci až později. „Třešňová skvrna“ na očním pozadí je vzácná, častější je při očním vyšetření optická atrofie nebo retinální pigmentace. Průběh onemocnění je výrazně pomalejší než u infantilní formy nemoci, ale v dospívání většina nemocných dětí rovněž dospěje do vegetativního stavu.

Pozdní (late-onset) forma Tay-Sachsovy nemoci (LOTS) se manifestuje prvními příznaky od dospívání do střední dospělosti. U většiny pacientů se v dospívání nebo mladé dospělosti postupně rozvíjí slabost dolních končetin, zejména kvadricepsů (svalů na přední straně stehů) a flexorů (ohýbačů) kyčlí. Někdy mohou být přítomny drobné svalové záškuby (fascikulace). Oslabení vede k typickým problémům při postavení z nízké židle či toalety (je nutné si pomoci rukama), problémům při chůzi po schodech, nastupování i vystupování z prostředků hromadné dopravy. Pokud pacient s LOTS upadne, je extrémně těžké se bez pomoci opět postavit. Stav se velmi pomalu, ale trvale zhoršuje. Postupně dochází i k oslabení vzepření na natažených horních končetinách. Současně dochází ke zhoršení artikulace při normálním obsahu řeči, řeč je rychlá a jakoby „tlačená“, což vede hlavně při emoci k výraznému snížení srozumitelnosti. Poruchy polykání nejsou obvyklé. Stav je komplikován třesem a zhoršenou koordinací končetin. Asi u 30 % pacientů se mohou objevit akutní psychiatrické příznaky charakteru atypicky probíhající psychózy (obvykle přechodná porucha vnímání, myšlení a chování výrazně narušující sociální chování pacienta). Stav vyžaduje akutní psychiatrickou péči a v naprosté většině případů se ho při adekvátní léčbě podaří zvládnout. Jiným problémem jsou úzkosti a situační deprese, pochopitelné při charakteru nemoci. Kognitivní funkce jsou u nemocných zachovány, řada nemocných s manifestací nemoci ve střední dospělosti (ve 4. životní dekádě) si zachová schopnost pracovat v zaměstnání vyžadujícím hlavně intelektuální znalosti a dovednosti do důchodového věku. U některých nemocných s prvními projevy nemoci v dospívání může při delším průběhu nemoci dojít k určité deterioraci exekutivních funkcí. Někteří pacienti již ve školním věku udávají určitou neobratnost ve srovnání s vrstevníky.

Stanovení diagnózy

V případě, že ošetřující lékaři mají zkušenosti s pacienty s infantilní nebo naopak pozdní formou Tay-Sachsovy nemoci, většinou brzy pojmu podezření na toto onemocnění. Následně obvykle zajistí enzymatické vyšetření aktivity beta-hexosaminidázy A v séru a leukocytech a molekulárně genetické vyšetření genu *HEXA*. Tato situace je však výjimečná, protože většina lékařů se s pacienty s tímto vzácným onemocněním nesetkala.

Infantilní forma nemoci je od konce II. světové války v české populaci vzácná, ale vývojová stagnace a regres (ztráta dříve dosažených schopností) společně se zrakovou poruchou, nálezem „třešňové skvrny“ na očním pozadí, úlekovými reakcemi a vývojem makrocefalie obvykle dětské neurology navedou ke správné diagnóze. Elektrická aktivita mozku v elektroencefalogramu (EEG) neodpovídá věku, mohou být přítomny epileptické grafoelementy. Při vyšetření mozku prostřednictvím magnetické rezonance (MR mozku) je možné u pokročilé dětské formy nemoci detekovat gliózu se současnou korovou atrofií, nejsou přítomny známky tzv. leukodystrofie, což může poruchu odlišit od jiných neurodegenerativních onemocnění tohoto věku. Pokud nejde o dítě ve velmi pokročilém stadiu nemoci s orgánovými komplikacemi, nejsou přítomny známky postižení srdce, jater, sleziny, ledvin. Protože příznaky nemoci jsou převážně neurologické, děti se většinou brzy dostanou do péče dětského neurologa, který obvykle doporučí vyšetření na některém z lůžkových pracovišť dětské neurologie. Při klinickém podezření na infantilní formu Tay-Sachsovy nemoci se pak ošetřující lékaři spojí

s pracovníky Metabolického centra KPDPM VFN v Praze, kteří zajistí enzymatické vyšetření beta-hexosaminidázy A, nejprve obvykle v séru nebo plazmě, a poté při průkazu snížené aktivity v uvedených materiálech také v leukocytech. Obvykle je aktivita enzymu vyšetřena i u zdravých rodičů (přenašečů pro Tay-Sachsovu nemoc), kde by měla být asi poloviční proti průměru ostatních zdravých osob. Diagnóza je definitivně stanovena DNA analýzou genu *HEXA*, pokud jsou nalezeny patogenní varianty (mutace) na obou alelách. K ověření faktu, že se nalezené varianty nacházejí každá na jiném vlákně DNA (na jiné alele), slouží DNA analýza nalezených variant u rodičů postiženého pacienta.

Stanovení správné diagnózy u pacientů s juvenilní, a často i pozdní formou nemoci může být obtížné, někdy k tomu dojde až po mnoha letech. Důvodem je vzácný výskyt poruchy, se kterým nemá většina lékařů zkušenosti, a skutečnost, že onemocnění svými projevy připomíná celou řadu jiných neurodegenerativních onemocnění. Pozdní forma nemoci se vyskytuje ve všech populacích. V posledních letech je diagnóza stále častěji zjištěna prostřednictvím molekulárně genetického vyšetření nové generace, tzv. masivním paralelním sekvenováním („next generation sequencing“, NGS), kdy jsou současně vyšetřovány kódující oblasti velké skupiny genů (panely genů) nebo kódující oblasti všech klinicky významných genů (klinický exom), případně všech genů (celoexom, WES) nebo dokonce kódující i nekódující oblasti všech genů (genom, WGS). Obrovské množství dat při celoexomovém či celogenomovém sekvenování vyžaduje jejich počítačové zpracování a filtrování, což je časové, pracovní a finančně náročné, a někdy nemusí být relevantní data při nastaveném typu filtrování zachycena. U dospívajících a dospělých pacientů může vést k podezření na poruchu poměrně specifický klinický obraz popsán výše (slabost kvadricepsů, zhoršená artikulace, někdy atypicky probíhající psychiatrické onemocnění) společně s typickou **atrofií mozečku** při vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MR mozku). Nález na očním pozadí je u dospělých pacientů normální. Při slabosti dolních končetin je u většiny pacientů provedeno elektromyografické (EMG vyšetření), které by se však nemělo omezit na vyšetření rychlosti vedení periferními nervy (kondukční studii), protože při tomto vyšetření je nález normální. Nezbytné je provedení jehlové (inserční) EMG, kdy u dospělých pacientů s Tay-Sachsovou nemocí nacházíme typické projevy axonální polyneuropatie, případně známky postižení předních rohů míšních. Hodnocení elektromyogramu vyžaduje zkušenosti, nález někdy bývá nesprávně interpretován jako „myogenní léze“. K mylnému podezření na primární svalové onemocnění může přispět i mírné zvýšení aktivity kreatinkinázy (CK) a mírné zvýšení koncentrace myoglobinu v séru, které je u těchto pacientů obvyklé. Pokud je u pacientů s pozdní formou Tay-Sachsovy nemoci provedena svalová biopsie a vzorek zhodnocen zkušeným neuropatologem, nález odpovídá neurogenní lézi se selektivní atrofií některých svalových vláken. Uvedený nález i při podezření na jiné geneticky podmíněné onemocnění by měl vždy vést k doplnění enzymatického vyšetření aktivity beta-hexosaminidázy A alespoň v séru či plazmě.

Léčba Tay-Sachsovy nemoci

V současnosti je pro dětské i dospělé pacienty s Tay-Sachsovou nemocí dostupná pouze symptomatická a podpůrná léčba zaměřená na zmírnění příznaků nemoci a jejich kompenzaci různými prostředky. U rychle probíhající dětské formy nemoci je fyzioterapie zaměřená na maximální snížení bolestivosti, spasticity i dalších souvisejících problémů, důležité je vybavit pacienty a jejich rodiny vhodnými kompenzačními pomůckami. K zajištění adekvátní výživy a k prevenci aspirace (vdechnutí) stravy je při progresi příznaků nemoci většinou nutné provést tzv. perkutánní endoskopickou gastrostomii (PEG). Velmi důležitá je všestranná psychologická a sociální podpora rodin pečujících o dětské pacienty s touto nemocí. V posledních letech proběhlo několik pokusů o genovou terapii dětské formy nemoci s využitím různých virových vektorů a s různou formou aplikace. Jednoznačný efekt této terapie nebyl dosud u pacientů s infantilní formou nemoci referován.

U pacientů s pomalu progredující formou nemoci s manifestací příznaků v dospívání nebo dospělosti proběhla mezi lety 2020-2024 mezinárodní multicentrická studie s přípravkem venglustat (substrát redukující terapie), která byla pro absenci dostatečného efektu přípravku ukončena. Studie se zúčastnilo i 9 našich pacientů.

V současnosti byla dokončena klinická studie fáze 2 přípravku N-acetyl-L-leucin (IB-1001), výsledky svědčí pro pozitivní efekt na některé klinické projevy Tay-Sachsovy nemoci i některých dalších lysozomálních poruch s progredujícím neurologickým postižením. FDA schválila perorálně podávaný přípravek pod firemním názvem Aqneursa jako modifikující léčbu pozdní formy Tay-Sachsovy nemoci v USA. V současnosti probíhá schvalovací proces uvedeného přípravku v Evropě prostřednictvím Evropské lékové agentury (EMA).

Schválení tohoto léku EMA pro léčbu pozdní formy Tay-Sachsovy nemoci je základním předpokladem jeho následné registrace v České republice.