

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

170
24



FACULTAD DE MEDICINA
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ENFERMEDAD DE TAY SACHS:
REVISION DE LA LITERATURA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A E L
DR. ALBERTO SEVILLA DALY

DIRECTOR DE TESIS:
DR. JOSE DOMINGO GAMBOA MARRUFO

MEXICO, 1991





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción	1
Capítulo I Antecedentes históricos	4
Capítulo II Epidemiología y frecuencia	8
Capítulo III Clasificación general de las lipidosis cerebrales	10
Capítulo IV Consideraciones bioquímicas en torno a la enfermedad de Tay Sachs	13
Capítulo V Etiología de las gangliosidosis GM2	23
Capítulo VI Progresión clínica y correlación anatomopatológica en la enfermedad de Tay Sachs clásica	30
Capítulo VII Diagnóstico	37
Capítulo VIII Diagnóstico prenatal	45
Capítulo IX Tratamiento	46
Capítulo X Prevención	47
Conclusiones	48
Bibliografía	50

INTRODUCCION

En 1881, hace escasos 100 años, Warren Tay describió el caso de un lactante de un año de edad que a los tres meses inició con debilidad progresiva del cuello y las extremidades. Acerca del fondo de ojo escribió: "en la región de la mácula en cada ojo existe una zona blanca circunscrita más o menos circular en cuyo centro destaca una mancha café rojiza."

Las primeras descripciones de la enfermedad de Tay Sachs se realizaron en pacientes de extracción judía askenazi de la zona oriental de Europa. Actualmente existen casos reportados en todas las razas y grupos étnicos y en los cinco continentes. Como en otros padecimientos de origen genético, esta enfermedad es más frecuente en aquellas comunidades donde por factores geográficos o culturales, se incrementa la posibilidad de matrimonios entre consanguíneos.

Con la finalidad de ubicar a la enfermedad de Tay Sachs dentro de la amplia gama de padecimientos que se caracterizan por acúmulo de lípidos en el sistema nervioso, se incluye en este trabajo la clasificación general de las lipidosis la cual se revisará en el capítulo tres.

El capítulo cuatro tratará sobre algunas consideraciones bioquímicas en torno a la enfermedad de Tay Sachs. Aquí se revisarán diversos aspectos importantes acerca de la síntesis y la estructura química de los gangliosidos. Estos compuestos son

constituyentes esenciales de las terminaciones nerviosas y juegan un papel importante en la transmisión neuronal a través de la sinápsis. Su acúmulo por un bloqueo en la vía catabólica, con una vía sintética intacta constituye la base bioquímica fundamental de la enfermedad de Tay Sachs.

La etiología del padecimiento se abordará de manera conjunta con las gangliosidosis GM2 en las que el efecto primordial depende de la deficiente actividad de una enzima, la hexosaminidasa A. Se revisan también las distintas mutaciones conocidas que pueden causar enfermedad de Tay Sachs, poniéndose de manifiesto que desde el punto de vista molecular se trata en realidad de un grupo heterogéneo de padecimientos con una clínica común. Por tratarse de un padecimiento neurodegenerativo de naturaleza evolutiva, las manifestaciones observadas serán propias del momento en que se estudia al paciente.

En el capítulo seis se expondrán los principales signos y síntomas con que cursa la enfermedad de Tay Sachs, desde las sutiles manifestaciones iniciales determinadas por un secuestro en el desarrollo, hasta la vida vegetativa, megalencefalia progresiva, emaciación generalizada y complicaciones infecciosas en estadios terminales. Para fines didácticos se ha dividido al padecimiento en tres fases clínicas. De cada fase, se hace una correlación anatomopatológica tanto macroscópica como microscópica.

En el capítulo siete se revisarán algunas determinaciones de laboratorio que en un momento dado pueden orientar hacia el diagnóstico y que deberán buscarse intencionadamente ante algún caso sospechoso. Al igual que las manifestaciones clínicas, las fluctuaciones en algunas enzimas de escape variarán dependiendo de la fase en que se encuentre la enfermedad. Los linfocitos vacuolados, aunque no patognomónicos son un hallazgo frecuente. Aquí se incluirá también una descripción de el método utilizado para la determinación de los niveles de hexosaminidasa A en suero y tejidos.

El diagnóstico prenatal de la enfermedad es posible, sin embargo es más deseable la detección de portadores antes del embarazo.

En los últimos capítulos de esta tesis se harán algunas consideraciones acerca de los programas para la prevención de la enfermedad de Tay Sachs que se llevan a cabo actualmente y se mostrará el panorama sombrío en cuanto al pronóstico y al tratamiento.

CAPITULO I ANTECEDENTES HISTORICOS

Las primeras descripciones de la enfermedad de Tay Sachs se realizaron hace poco más de un siglo. Inicialmente se pensó en esta condición como exclusiva de la población judía askenazi. Este concepto cambió con el tiempo a medida que se fueron reportando más casos en todo el mundo y en todas las razas y grupos étnicos. En un principio, los conocimientos acerca del padecimiento se limitaron a meras descripciones clínicas. Posteriormente, con las primeras autopsias se hicieron estudios detallados de los principales hallazgos macroscópicos y de microscopía de luz. A partir de la década de los cuarentas, estos conocimientos fueron evolucionando llegándose a conocer los fundamentos bioquímicos de la enfermedad. En la última década las investigaciones han girado en torno a las alteraciones genómicas y los mecanismos de mutación causantes de la enfermedad de Tay Sachs. A continuación se hará una descripción cronológica de los principales eventos que han marcado la historia de este padecimiento:

1881: Waren Tay describió el caso de un lactante de un año de edad que inició desde los tres meses con debilidad progresiva del cuello y las extremidades. Acerca del fondo de ojo escribió: "En la región de la mácula en cada ojo existía una zona blanca circunscrita más o menos circular en cuyo centro destaca una mancha café rojiza." Posteriormente reportó dos casos

adicionales en la misma familia y un tercero en otra familia (1).

1887: Bernard Sachs publicó en gran detalle el cuadro clínico y los hallazgos patológicos de un paciente con una condición "nueva" la que junto con el de Warren Tay llevaría su nombre. Algunos años después realizó la descripción de varios casos más, todos ellos en niños judíos. Llamó a este complejo sindromático "Idiocia Amaurótica Familiar" y concluyó que se trataba de un padecimiento heredodegenerativo de la infancia (2,1).

1898: Peterson hace una descripción detallada de los cambios histopatológicos en el sistema nervioso en la enfermedad de Tay Sachs (1).

1901: Falkenheim reportó los primeros cuatro casos clínicos compatibles con Tay Sachs en pacientes no judíos.

1930: Se realiza la primera autopsia que confirma el diagnóstico de enfermedad de Tay Sachs en un paciente no judío (3).

1942: Klenk aisla del tejido cerebral de un paciente con enfermedad de Tay Sachs una sustancia a la que denominó gangliósido (4,5).

1958: Aronson estudia los cambios en las concentraciones de diversas enzimas de escape tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo durante la enfermedad de Tay Sachs (3).

1969: Utilizando substratos sintéticos, Okada y

O'Brien demostraron la presencia de dos hexosaminidasas, A y B, en tejidos normales y la ausencia de hexosaminidasa A en tejidos y líquidos corporales de pacientes con la enfermedad de Tay Sachs (7,8).

1985: Korneluk et. al. 1987: Proia: Realizan estudios de clonación con DNA decifrando el código genético de las cadenas alfa y beta de la hexosaminidasa(9,10).

1988: Myerowitz y colaboradores determinaron que la enfermedad de Tay Sachs es en realidad un grupo de desórdenes que difieren tanto en su severidad clínica como en el tipo de alteración bioquímica subyacente y dan a conocer los principales mecanismos de mutación genética responsables de este padecimiento (11-14).

THE
Journal
OF
Nervous and Mental Disease.

Original Articles.

ON ARRESTED CEREBRAL DEVELOPMENT,
WITH SPECIAL REFERENCE TO ITS COR-
TICAL PATHOLOGY.

By B. SACHS, M.D.

NEW YORK.

OUR knowledge of the pathological substratum of the various forms of mental derangement is still very imperfect. In the majority of cases, there may be no marked changes in the structure of the brain; or, if

Portada de el artículo original publicado por Bernard Sachs en el año de 1887.

CAPITULO II EPIDEMIOLOGIA Y FRECUENCIA

Se sabe que la enfermedad de Tay Sachs es más frecuente en personas de extracción judía askenazi de la zona oriental de Europa (15). Aunque se han reportado casos en todas las razas, grupos étnicos y en los cinco continentes (4).

Kanof et. al. en su publicación clásica hicieron una relación de los países de origen de donde provenían los abuelos de sus pacientes con la enfermedad de Tay Sachs observando que el 72.7% había nacido en Rusia o Polonia. Le siguieron en frecuencia el imperio Austro-Húngaro con 22.3%, Alemania con 2.3%, Francia e Inglaterra con 2.3% y otros países del Medio Este con .4% (16).

Como en otros padecimientos de origen genético, esta enfermedad se ve más frecuentemente en comunidades cerradas en donde se incrementa la probabilidad de matrimonios entre consanguíneos. Se ha estimado que en el 50% de los casos puede encontrarse el antecedente de consanguinidad (3). En la comunidad ultra-ortodoxa judía de la ciudad de Nueva York, la incidencia del alelo para este padecimiento llega a ser tan alta como de 1:16. Sin embargo, gracias a los programas para detección de portadores se ha eliminado casi por completo la enfermedad de esta población. La incidencia para el

alelo de la enfermedad en la población askenazi de Nueva York se ha estimado que es de 1:25 comparado con 1:300 en la población general (17). Otros autores han estimado que la frecuencia del gen para los judíos askenazi es de 1:40 mientras que la población abierta es de 1:340.

Se ha observado mayor frecuencia del padecimiento en otras sociedades cerradas no judías como en inmigrantes holandeses establecidos en Pennsylvania, E.U.A. (18), en inmigrantes libaneses del sur de Canadá (19), en la población franco-canadiense de el este de Quebec (13), o en la población no judía del sureste de Suecia (20).

Se transmite de manera autosómica recesiva por lo cual afecta por igual tanto a hombres como a mujeres(3).

CAPITULO III CLASIFICACION GENERAL DE LAS LIPIDOSIS CEREBRALES

Con la finalidad de ubicar a la enfermedad de Tay Sachs, revisaremos de manera somera la clasificación de las lipidosis cerebrales. Estas se incluyen dentro de las enfermedades llamadas por atesoramiento y constituyen un grupo extenso de padecimientos que presentan, desde el punto de vista bioquímico, alguna alteración en la catabolia de los esfingolípidos. Salvo raras excepciones se transmiten de manera autosómica recesiva. A pesar de su rareza deben tomarse en cuenta en el diagnóstico diferencial de todo niño que sufra déficit neurológico progresivo.

Para fines didácticos las lipidosis se han dividido en enfermedades que atacan a la substancia blanca, a la substancia blanca y gris y sólo a la substancia gris de el sistema nervioso central (15,21).

Alteraciones de la substancia blanca

También se les denomina Leucodistrofias o Esclerosis Cerebrales Difusas Degenerativas; todas representan en común alteraciones de los componentes de la vaina de mielina. Se han demostrado deficiencias enzimáticas en la catabolia de los cerebrósidos. Su acumulación tiene como consecuencia deterioro mental progresivo. Las alteraciones de la substancia blanca

comprenden a los siguientes padecimientos:

- 1.- Leucodistrofia Metacromática.
- 2.- Leucodistrofia de Células Globosas o de Krabbe.
- 3.- Leucodistrofia Sudarófila.
- 4.- Leucodistrofia de Pelizaeus-Merzbacher.
- 5.- Degeneración esponjosa de la sustancia blanca (enfermedad de Canavan).
- 6.- Enfermedad de Alexander.

Alteraciones de la sustancia blanca y gris

Al igual que las Leucodistrofias, las alteraciones de la sustancia blanca y gris cursan con deterioro neurológico progresivo. Algunos de estos padecimientos presentan durante su evolución acúmulo importante de material lipídico en otros órganos diferentes al sistema nervioso. Pueden cursar con hepato y esplenomegalia. Dentro de este rubro mencionaremos a los siguientes padecimientos:

- 1.- Lipidosis por Esfingomielina (Enfermedad de Nieman-Pick).
- 2.- Lipidosis por Glucocerebrósidos (Enfermedad de Gaucher).

Alteraciones de la sustancia gris

En este grupo de padecimientos, la alteración principal, desde el punto de vista bioquímico, se localiza en el metabolismo de los gangliósidos. En el siguiente capítulo de este trabajo profundizaremos un

poco más acerca de las cualidades estructurales y funcionales de los gangliósidos en el organismo. La enfermedad de Tay Sachs pertenece a este grupo de enfermedades.

1.- Gangliosidosis GM1 o generalizada (lipidosis neuroviceral familiar, pseudoenfermedad de Hurler o de Landing).

2.- Gangliosidosis GM2. Esta se presenta en cuatro formas a saber:

2.1.- Enfermedad de Tay Sachs (Variante B).

2.2.- Enfermedad de Sandhoff (Variante O).

2.3.- Gangliosidosis GM2 Tipo III o juvenil (aquí probablemente se incluyan las gangliosidosis Variante B1 y Variante AB que se estudiarán en el capítulo cinco).

2.4.- Lipidosis de etiología desconocida.

3.- Gangliosidosis GM3.

**CAPITULO IV
CONSIDERACIONES BIOQUIMICAS EN TORNO A LA ENFERMEDAD DE
TAY SACHS**

Los esfingolípidos son lípidos complejos cuyo esqueleto está formado por la esfingosina. Todos los esfingolípidos contienen tres componentes básicos característicos: una molécula de ácido graso, una molécula de esfingosina y un grupo de cabeza polar. El compuesto resultante se llama ceramida [figura 1]. A partir de la ceramida se sintetizan las esfingomielinas, los cerebrósidos y los gangliósidos.

Las esfingomielinas son los esfingolípidos más abundantes en los tejidos animales superiores. Contienen fosforiletanolamina o fosforocolina como grupos de cabeza polares esterificados al grupo hidroxilo de la ceramida.

Los cerebrósidos contienen como grupo de cabeza polar un monosacárido unido al grupo hidroxilo de la ceramida (22).

Los gangliósidos son los esfingolípidos más complejos. Una cadena de oligosacárido que contiene al menos un azúcar ácido, está unido a la ceramida [figura 2]. El azúcar ácido es el N-acetilneuraminato o N-glicolilneuraminato. Estos azúcares ácidos son denominados ácidos siálicos. Su esqueleto de átomos de

carbono es sintetizado a partir del fosfoenolpiruvato (una unidad de C3) y de la N-acetilmanosamina 6-fosfato (una unidad de C6).

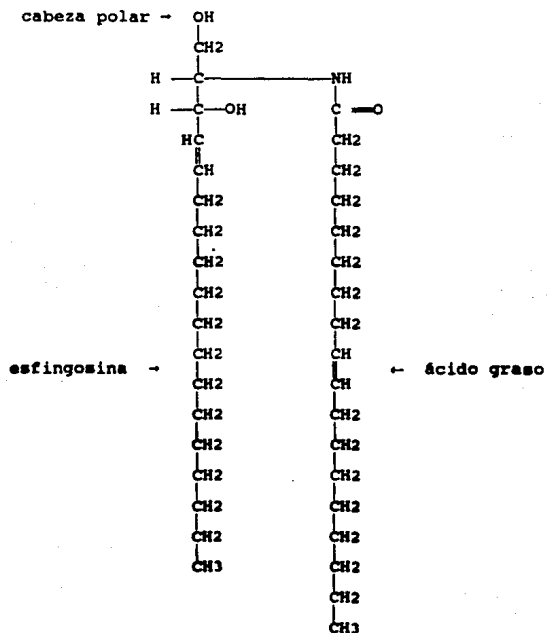


Figura 1. Estructura de la ceramida.

Los gangliósidos o glucosfingolípidos son sintetizados mediante la adición paso a paso, de forma ordenada, de residuos de azúcares a la ceramida. La UDP-glucosa, UDP-galactosa y UDP-N-acetilgalactosamina son los donadores activados de estos residuos de azúcares. El derivado del N-acetilneuraminato de el CMP es el donador activado de este azúcar ácido (23). [figura 3]

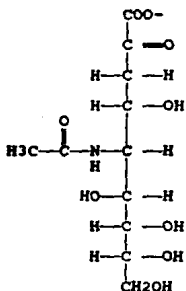


Figura 2. N-Acetilneuraminato

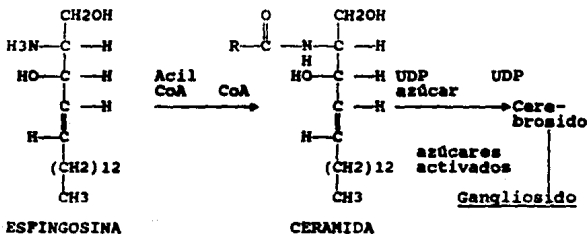


Figura 3. Síntesis de gangliósidos.

Donde más abundan los gangliósidos es en la materia gris del cerebro donde constituyen el 6% de los lípidos totales pero también se encuentran en tejidos distintos de los nerviosos. Se han identificado cerca de 20 tipos diferentes de gangliósidos, que difieren en el número y en las posiciones relativas de los restos de hexosa y ácido siálico (22,23). Debido a que los gangliósidos son especialmente abundantes en las extremidades nerviosas, se ha apuntado la posibilidad de que actúen en la transmisión de impulsos nerviosos a través de la sinápsis. Se cree también que se hayan presentes en los centros receptores para la acetilcolina y otras sustancias neurotransmisoras. Algunos de los gangliósidos de la superficie celular se encuentran relacionados no solamente con la especificidad de grupo sanguíneo sino también con la de los órganos y tejidos. Estos lípidos complejos están también implicados en la inmunidad de los tejidos y en los centros de reconocimiento célula - célula que son fundamentales para el desarrollo y la estructura de los tejidos. Las células cancerosas por ejemplo, poseen glucoesfingolípidos característicos que son diferentes de los de las células normales.

En la enfermedad de Tay Sachs el defecto enzimático se encuentra a nivel de una N-Acetilhexosaminidasa específica: la hexosaminidasa A [figura 4]. Al igual que en otras enfermedades por almacenamiento de lípidos,

la alteración se encuentra en la ruta degradante, mientras que las rutas biosintéticas y sus velocidades se mantienen esencialmente normales (24). En los individuos normales, los sistemas enzimáticos responsables de estas reacciones se encuentran en los lisosomas. Los lisosomas de las células afectadas pertenecientes a pacientes con enfermedades por almacenamiento lipídico, no sólo carecen de una o varias de esas enzimas degradantes, sino que también muestran pronunciadas anormalidades de estructura. Por esta razón las enfermedades por almacenamiento de lípidos se llaman también enfermedades lisosómicas (24,23).

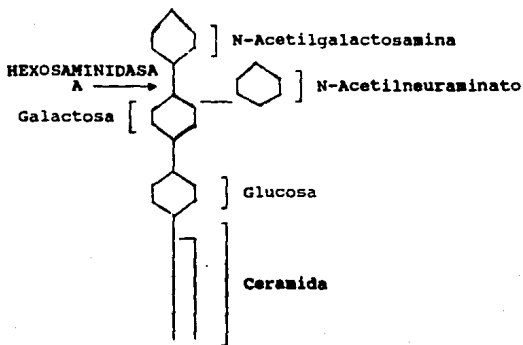


Figura 4. Representación esquemática del sitio de acción de la hexosaminidasa A sobre la molécula de gangliosidos

Las hexosaminidasas son enzimas lisosómicas que

catalizan la hidrólisis de los gangliósidos GM2 y de algunos oligosacáridos, glucosaminoglicanos y glucolípidos (9). En las células de los individuos normales existen dos isoenzimas: una termoestable, la hexosaminidasa A que es un heterodímero compuesto por una subunidad alfa y una subunidad beta y la hexosaminidasa B la cual es un homodímero termoestable que está compuesta por dos subunidades beta (9,10,25-27). A su vez, la subunidad alfa está compuesta por un solo polipéptido mientras que la subunidad beta se compone de dos cadenas no idénticas las cuales derivan de un precursor común. Por lo tanto, la hexosaminidasa A tiene la estructura α, β_a, β_b y la hexosaminidasa B está compuesta por $2(\beta_a, \beta_b)$. Es importante destacar que mientras ambas enzimas comparten algunos sustratos, la hexosaminidasa B no tiene actividad enzimática contra los gangliósidos GM2.

La expresión de la actividad de la hexosaminidasa A requiere de la actividad e integridad de tres estructuras distintas: de la subunidad alfa, de la subunidad beta y de una proteína activadora; todas ellas codificadas por diferentes genes (17).

La proteína activadora aparentemente actúa como un catalizador cuya presencia es necesaria para que se lleve a cabo la hidrólisis de los gangliósidos GM2 (28). Las mutaciones en el gen que codifica para la proteína

activadora se asocian a una forma de gangliosidosis GM2 denominada Variante AB. Este gen ha sido recientemente localizado en el cromosoma cinco (25).

El gen que codifica para la cadena pre-alfa se encuentra en el cromosoma quince, mientras que el gen que codifica para el polipéptido pre-beta se encuentra en el cromosoma cinco, cerca de el sitio donde se localiza el gen para la proteína activadora. Ya sea durante o después de su tránsito hacia los lisosomas, las cadenas son proteolíticamente procesadas hacia sus formas maduras (9,10).

Se sabe que los defectos que comprometen la subunidad alfa producen la enfermedad de Tay Sachs. Mientras que la enfermedad de Sandhoff resulta de defectos en la subunidad beta. Se han descrito varias formas de enfermedad de Tay Sachs que se pueden traducir en mutaciones en uno u otro de estos tres genes. El efecto inmediato de lo anterior es usualmente una deficiencia en la actividad de hexosaminidasa A (ocasionalmente acompañada de deficiente actividad de hexosaminidasa B) permitiendo una acumulación anormal de gangliósido GM2 en el sistema nervioso. La extensión de la deficiencia enzimática aparentemente determina el grado de acumulación de gangliósido y por lo tanto la edad en la que se instala la enfermedad así como la severidad de la misma. El tipo más severo es la forma

clásica infantil caracterizado por una completa ausencia de actividad de hexosaminidasa A. Se han descrito formas menos severas que se caracterizan por actividad residual pero insuficiente de hexosaminidasa A. Estas formas más leves se presentan como formas juveniles, crónicas o de el adulto. EL defecto en algunos de estos pacientes parece ser el resultado de la falta de asociación de las subunidades alfa y beta (29).

Ambas cadenas, alfa y beta, se encuentran muy relacionadas, tanto desde el punto de vista estructural como de el funcional. La comparación de su secuencia de aminoácidos derivada de estudios de clonación con DNA, revela una similitud mayor de el 50%. La figura 5 muestra la secuencia de bases nitrogenadas que codifican para las cadenas pre-alfa y pre-beta. La figura 6 muestra la alineación de su secuencia de aminoácidos. El entendimiento del código genético de las hexosaminidasas A y B fue posible gracias a las investigaciones realizadas por Proia (10) y por Korneluk et.al. (9).

VPRRLCRPGCKGKPSCHCAVRAGAAPAAHAGAAVGDMLAAMLALLTQVALVVOVAEA 58
 # ARAPSVSAKPCPALVPLPLSVKMTPNLLHLAENYISHPNITAPESITLLEADPRGN 118
 # DLLFQCSPPRPLYTKRRLLEKNLVVSVVTPQNDLITLESVENTLTINDDQCLLS 62
 # GYIEFYKIHPEAEFGAKIDVGLLVISITLOSEDAFENISSESYTLVKEPVAUKA 178
 # EYVCGALRCLETFSQVWKSACTFINKTETEDPRFRHRCILTSRHYLASSLDT 15C
 # NRVYCALRCLETFSQVWQOSYETIPINESTLIGPRDSHRCILTSRHYLVKILIK 238
 # 84-L1 8-4-L2
 # LQYHAYNGLVNVNWHVDDSEFPYETTFPELNRKGSYNPVTHIYTAGDKSVIEVARLA 21C
 # LQYHAYNGLVNVNWHVDDSEFPYETTFPELNRKGSYLSLVYTPNDRVIEVARLA 297
 # CNS-4 CNS-
 # CIRVLAEFOTPCHTLSVQDIPGLLTPCYSCSEPSQTFGRNPLNNTYEFMSTFFLEVA 270
 # CIRVLAEFOTPCHTLSVQDOKLITPCYSRGNKLOSEGRINDLNTLYEELTFFKELI 357
 # -3 -8-5-H
 # SVFPDFYLLGGDEVDTICVSNPFIQDFMRKGFQDFKLESFYIQTLLDVISSYCKG 330
 # SVFPDFYLLGGDEVDTICVSNPFIQDFMRKGFQDFKLESFYIKVLDIATINKG 417
 # 8-3-H1
 # YVWVGEVFNKVIIDPTIIVVREDIPVNYMKELELVTKACFRALLSAPWYLNKISYQ 390
 # SIWVGEVFNKVIIDPTIIVVREDIPVNYMKELELVTKACFRALLSAPWYLNKISYQ 474
 # 8-2-H1
 # GRKDFVVEPLNRYETPEKRALVIGGEADNGEYVDNTNLPRLVPRALVAERLWSK 450
 # GRKDFVVEPLNRYETPEKRALVIGGEADNGEYVDNTNLPRLVPRALVAERLWSK 534
 # 8-1 8-3-H2
 # YSLTFATYRLLSFRDPELLRQVDAQPLNVDTEGEFET 578
 # VPDQDDVYELTRKGRNVEEDIAADPLVATQVQNN 572
 # CNS-1

Figura 6. Secuencia de aminoácidos de las cadenas prealfa y prebeta de la hexosaminidasa A.

CAPITULO V ETIOLOGIA DE LAS GANGLIOSIDOSIS GM2

Sólo hasta los últimos años se ha comprendido mejor la etiología de las gangliosidosis GM2 y por ende la enfermedad de Tay Sachs. Esto es consecuencia de los nuevos conocimientos adquiridos sobre las alteraciones genéticas y bioquímicas en torno al padecimiento. Se ha observado que la enfermedad de Tay Sachs no es una sola enfermedad, sino un grupo de padecimientos que difieren tanto en su severidad clínica y edad de presentación como en la alteración bioquímica subyacente. Su espectro abarca desde la enfermedad de Tay Sachs clásica que es letal en la primera infancia hasta formas más benignas que se presentan en la adolescencia y en la edad adulta. Tal vez la característica más importante que comparten este grupo de enfermedades, es que en todas ellas existe en mayor o menor grado acúmulo de el gangliósido GM2 por una deficiente actividad de la hexosaminidasa A la cual puede ser causada por diferentes alteraciones genotípicas. Se conocen cuatro variantes de las gangliosidosis GM2, todas ellas con defectos moleculares distintos (28,30):

Variante B

También llamada enfermedad de Tay Sachs Clásica. SE caracteriza por una ausencia total de actividad de hexosaminidasa A por un error en la síntesis de la subunidad alfa.

Variante O

También llamada enfermedad de Sandhoffs. Se caracteriza por un defecto en la subunidad beta de la hexosaminidasa resultando en una deficiente actividad de las hexosaminidasas A y B (31).

Variante AB

Forma rara de presentación de las gangliosidosis en la que las hexosaminidasas A y B se encuentran intactas. El defecto primordial se localiza en el gen que codifica para la síntesis de la proteína activadora la cual es indispensable para la degradación del gangliósido GM2.

Variante B1

En la que existe una hexosaminidasa A mutante pero no ausente. Esta tiene actividad normal para substratos sintéticos en el sitio activo de la cadena beta pero actividad anormal en el sitio activo de la cadena alfa. Clínicamente se comporta como la variante B, aunque existe un caso reportado en la literatura de una paciente con gangliosidosis GM2 Variante B1 que inició con secuestro en el desarrollo a los cuatro años y falleció a los trece (28).

En la práctica esta clasificación resulta de utilidad debido a que algunos métodos diagnósticos para las gangliosidosis se basan en la detección de hexosaminidasa en líquidos y tejidos corporales. Por este motivo, las variantes AB y B1 no son detectables por métodos diagnósticos convencionales.

Diversos estudios in-vitro con cultivos de fibroblastos han permitido dividir las mutaciones que ocurren en las gangliosidosis GM2 en dos grupos. En primer lugar se encuentran aquellas que permiten la producción de cadena alfa. El resultado de este tipo de mutaciones incluye defectos en la actividad catalítica, en la estabilidad de la hexosaminidasa A o en la especificidad por el sustrato como ocurre en la Variante B1. Otras posibles alteraciones resultantes de este tipo de mutación pueden ser un defecto en la salida de la cadena alfa de el retículo endoplásmico o defectos en la capacidad de asociación con la cadena beta, como se piensa que ocurre en las formas juveniles, crónicas y de el adulto (19,29,32,33). El segundo tipo de mutaciones incluye a aquellas que no permiten la producción de cadena alfa y que carecen de RNA mensajero para la misma. En este grupo se encuentra la enfermedad de Tay Sachs clásica o Variante B como la que ocurre en los judíos de ascendencia askenazi o en la población franco-canadiense del este de Quebec (34).

Durante la década de los ochentas se realizaron importantes estudios en relación a los mecanismos de mutación causantes de gangliosidosis GM2. Al finalizar la década y gracias a las investigaciones de Myerowitz y colaboradores (11-14), Arpaia y Ross (35), Paw y Newfeld (34); salieron a la luz las principales mutaciones causantes de Tay Sachs clásico en la población askenazi

y en la población franco-canadiense. Las alteraciones bioquímicas en torno a las gangliosidosis aun son motivo de intensas investigaciones, pero hasta el momento se sabe que desde el punto de vista molecular la enfermedad de Tay Sachs puede ser causada por diversas mutaciones que clínicamente se comportan de manera indistinguible.

En la población judío askenazi, grupo en que prevalece la enfermedad, se han observado dos mutaciones distintas. Ambas resultan en niveles casi indetectables de RNA mensajero, completa ausencia de cadena alfa y de actividad de la hexosaminidasa A. EN el 30% de estos pacientes se ha encontrado una substitución de citidina por guanina en el primer nucleótido de la unión 5' de el intrón 12 [figura 7], dando como resultado un cambio en el dinucleótido G-T por C-T.

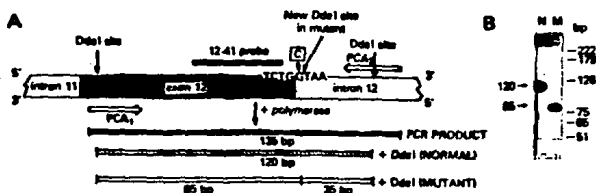


Figura 7. Substitución de citidina por guanina en el primer nucleótido de la unión 5' de el intrón 12. Esta alteración trae consigo una transcripción

hacia un RNA mensajero que codifica para la producción de una cadena alfa inestable la cual no es detectable por los métodos convencionales (11,35). En el 70% restante existe una inserción de cuatro pares de bases nitrogenadas en el exón 11 en dirección 5'- 3' (5'-TATC-3') (36). Estas cuatro bases aparecen en una secuencia idéntica a las cuatro bases precedentes. La mutación causa un desplazamiento en el marco de lectura resultando en la codificación de un codón de terminación nueve bases por delante de la inserción [figuras 8 y 9]. Las talasemias proveen ejemplos similares de este tipo de mutación asociadas a deficiencia de RNA (12).

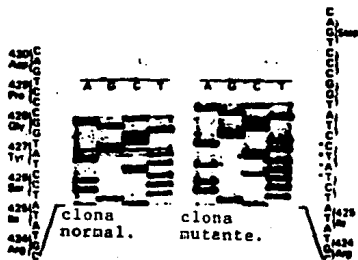


Figura 8. Secuencia de nucleótidos en una clona de DNA normal y en una clona de DNA mutante en la que se observa la inserción de cuatro pares de bases nitrogenadas en el exón 11 en dirección 5' 3'.

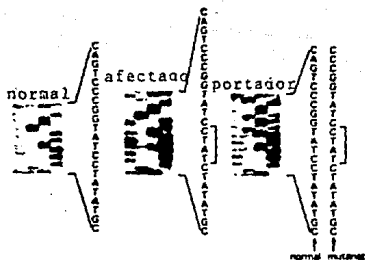


Figura 9. Amplificación de tres segmentos de DNA. A la izquierda un segmento normal. Al centro un segmento en donde se observa inserción de cuatro pares de bases nitrogenadas. A la derecha amplificación de un segmento de DNA de un portador de enfermedad de Tay Sachs.

La mutación responsable de la enfermedad de Tay Sachs en la población franco-canadiense de el este de Quebec es una deleción en la terminación 5' de la porción de DNA que codifica para la subunidad alfa. Esta deleción se extiende 7.6 kilobases e incluye parte del intrón 1 y todo el exón 1 [figura 10].

Rotter y Diamond (37), apoyan la hipótesis de que el estado heterocigoto para la enfermedad de Tay Sachs confiere protección contra la tuberculósís; de manera semejante, como el estado heterocigoto para la Drepanocitosis confiere protección contra el paludismo. Aun existe controversia a este respecto.

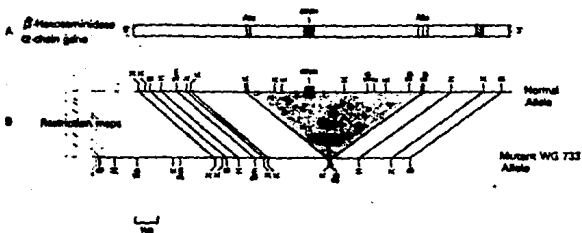


Figura 10. Esquema que muestra una mutación que incluye parte del intrón 1 y todo el exón 1. El área sombreada significa la porción de DNA que se pierde en la delección.

**CAPITULO VI
PROGRESION CLINICA Y CORRELACION ANATOMAPATOLOGICA EN LA
ENFERMEDAD DE TAY SACHS CLASICA**

La enfermedad de Tay Sachs se considera clásicamente como un padecimiento degenerativo restringido a los tejidos neuroectodérmicos del organismo. El daño que ocasiona se limita casi exclusivamente a las células ganglionares lo cual contrasta con el resto de los tejidos corporales cuya integridad se encuentra conservada. La afección ganglionar se lleva a cabo de manera dispar en el sistema nervioso, encontrándose más afectadas las regiones supratentoriales que las infratentoriales. De igual manera el cerebro se ve más afectado que el cerebelo, lo que clínicamente se manifiesta como megalencefalia progresiva en las fases tardías de la evolución de la enfermedad. La distribución selectiva de el daño ganglionar al parecer no es de el todo arbitraria y es posible que guarde relación con el desarrollo filogenético de el cerebro. En términos generales, las áreas de el cerebro filogenéticamente más recientes se encuentran más afectadas que aquellas de aparición más arcaica. [Figura 11]

La información obstétrica obtenida de las madres de los pacientes con enfermedad de Tay Sachs no revela ninguna variación significativa durante la gestación. El peso al nacer de estos pacientes se encuentra dentro de

límites normales. Por lo regular cursan libres de síntomas y signos durante sus primeros meses de vida. El cuadro se instala de manera sutil y progresiva entre los tres y los diez meses, en promedio a los cinco y medio meses. Los signos con los que debuta la enfermedad son muy variados, estos pueden ser neuroirritativos y abarcan desde hiperacusia o hipersensibilidad a la luz hasta crisis convulsivas; o neurodepresores los cuales son consecuencia de el secuestro en el desarrollo. Los primeros predominan en las etapas iniciales de la enfermedad y los segundos en etapas tardías (16). La figura 12 muestra los principales síntomas que se presentan de manera inicial en la enfermedad de Tay Sachs.

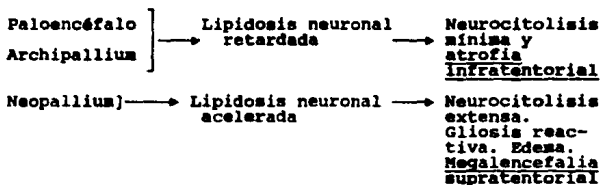


Figura 11. Involucro dispar de las diferentes zonas de el cerebro en la enfermedad de Tay Sachs. Las áreas filogenéticamente más recientes se encuentran más afectadas que aquellas de aparición más arcaica.

Hiperacusia	37
Hipersensibilidad a la luz	1
Movimientos anormales de las extremidades ..	7
Movimientos oculares anormales	4
Movimientos cefálicos anormales	2
Crisis convulsivas	3
Incapacidad para sedestación	17
Incapacidad para sostén cefálico	9
Incapacidad para girar sobre si mismo	5
Debilidad generalizada	6
Hiporeactividad	10
Hipomovilidad	1
Estrabismo	1
Irritabilidad	1
Ceguera	3
Pies "volteados hacia adentro"	5
Dificultad para la alimentación	1
Insomnio	2

Figura 12. Síntomas iniciales en 73 casos de enfermedad de Tay Sachs. Fuente: Kanof Abram, et.al. "Clinical Progression of Amaurotic Family Idiocy", A.M.A. Journal of Disease of Children, Vol. 97, Mayo, 1959.

Para fines didácticos, el curso clínico de la enfermedad de Tay Sachs se ha dividido en tres fases, cada una de las cuales se correlaciona adecuadamente con un substrato neuropatológico. La fase uno abarca desde el inicio de los síntomas hasta los catorce meses de reconocida la enfermedad. La fase dos incluye el intervalo entre los quince y veinticuatro meses. La fase tres inicia a partir de los veinticuatro meses hasta que sobreviene la muerte algunos meses después.

Fase uno (cero a catorce meses de enfermedad)

Características clínicas: Hiperacusia; pérdida de la

habilidad para desarrollar ciertas actividades motoras; fracaso para reconocer objetos familiares; ceguera (degeneración macular con aparición de mancha rojo cereza); debilidad progresiva; disminución de los movimientos espontáneos; retardo en el crecimiento con poca repercusión en el estado nutricional.

Hallazgos patológicos: la observación macroscópica de el cerebro revela una atrofia moderada supra e infratentorial con una disminución discreta de el peso cerebral, las circunvoluciones se adelgazan y los surcos se amplian, los ventrículos se encuentran dilatados. Microscópicamente se observa distención neuronal con pocos gránulos citoplasmáticos, gliosis leve (hiperplasia reactiva de las células de la glía, estimulada por la liberación de material lipóide a partir de las neuronas lesionadas), pérdida mínima de células ganglionares y desmielinización difusa discreta.

Fase dos (quince a veinticuatro meses de enfermedad)

Características clínicas: El niño se vuelve cada vez más hipotónico hasta llegar a un estado vegetativo; presenta ocasionalmente crisis convulsivas seguidas de rigidez de decerebración y episodios de opistótonos; persiste la hiperacusia, las pupilas responden lentamente a la luz; se presenta atrofia muscular leve; dieciocho a veinte meses después de iniciarse la enfermedad el perímetro cefálico empieza a incrementarse; disminuyen el

perímetro torácico, la talla y el peso.

Hallazgos patológicos: La examinación gruesa del cerebro muestra un peso y volumen normal o discretamente aumentado; persiste la atrofia desproporcionada del cerebelo mientras que la región supratentorial aumenta de tamaño; los ventrículos recobran su volumen normal. Microscópicamente se observa pérdida neuronal importante; considerable gliosis y desmielinización difusa.

Fase tres (más de veinticuatro meses de enfermedad)

Características clínicas: El niño se encuentra completamente inmóvil, excepto por raros periodos de crisis convulsivas; el manejo de secreciones conduce a infecciones pulmonares repetidas; existe atrofia muscular marcada y emaciación generalizada; hay arreflexia tendinosa y falta de respuesta a estímulos táctiles y visuales; tendencia a la aparición de úlceras de decúbito; detención de el crecimiento y megalencefalia progresiva.

Hallazgos patológicos: Macroscópicamente se aprecia un considerable aumento en la masa cerebral llegando a pesar hasta mil ochocientos cincuenta gramos (más de 50% de lo normal); las circunvoluciones aparecen anchas y aplanadas; de manera contrastante el cerebelo se encuentra marcadamente atrófico; existe edema,

desmielinización y degeneración quística de la sustancia blanca; el volumen de los ventrículos laterales se encuentra disminuido. Histológicamente se observa acúmulo importante de lípidos intracitoplasmáticos y gran pérdida neuronal.

En el estudio de microscopía electrónica, el material almacenado aparece en forma de estructuras laminares denominadas "cuerpos membranosos citoplasmáticos". Estos tienen un diámetro de .5 a 2 micras y consisten en agregados de lípidos y proteínas compuestos en un 30 a 50% por gangliósidos (15,21).

La mancha rojo cereza en el fondo de ojo es sin duda el dato con el que se relaciona más frecuentemente a la enfermedad de Tay Sachs. Este es un hallazgo característico aunque no patognomónico de la enfermedad y se le encuentra hasta en el 95% de los casos. En la enfermedad de Niemann Pick (lipidosis de la sustancia blanca y gris con afección visceral) puede presentarse hasta en el 50% de los casos (15,21). La mancha rojo cereza es consecuencia de el acúmulo de lípidos a nivel de las células ganglionares de la retina la cual se ve afectada importantemente por el proceso degenerativo. La mácula se adelgaza y permite una mayor visualización de la cubierta coroidal de la retina. El color de la mancha varía de acuerdo a la intensidad de el proceso.

Finalmente, cabe mencionar que los pacientes

heterocigotos para la enfermedad cursan completamente asintomáticos. Kohn y colaboradores encontraron que no existe ningun déficit consistente en las pruebas neuropsicológicas practicadas a estos pacientes (38).

CAPITULO VII DIAGNOSTICO

La enfermedad de Tay Sachs es una enfermedad evolutiva. Los cambios anatomopatológicos que suceden durante la misma no son estáticos y se modifican durante el curso de la enfermedad. Los valores de las diversas sustancias capaces de cuantificarse en los líquidos corporales con fines diagnósticos, se modifican a la par con los cambios anatomopatológicos. La progresión de los cambios que ocurren en sangre, suero y líquido cefalorraquídeo en pacientes con enfermedad de Tay Sachs han sido extensamente revisados por diversos autores (6,39,40).

Aldolasa sérica

La aldolasa es una enzima de escape que se eleva en diversos padecimientos como miopatías primarias, enfermedades parenquimatosas hepáticas y enfermedades de el miocárdio. Durante la primera fase de la enfermedad los niveles séricos de esta enzima se encuentran dentro de niveles normales o sólo discretamente elevados. A partir de el noveno mes de que se determinó la enfermedad, los niveles de aldolasa sérica se elevan de manera significativa alcanzando su pico máximo aproximadamente en el décimo quinto mes de la enfermedad. En aquellos pacientes que sobreviven más allá de los dieciséis meses de determinada la enfermedad, los niveles séricos de la enzima casi

invariablemente regresan a su rango normal, usualmente alrededor de los veintiún meses de enfermedad [figura 13]. La hiperaldolacemia coincide con el inicio de la atrofia muscular, como sucede en otros síndromes de neurona motora inferior, por atrofia de las astas espinales anteriores. En la atrofia muscular por inanición o por desuso no hay elevación sérica de la aldolasa.

Aldolasa en líquido cefalorraquídeo (LCR)

Esta enzima se incrementa en el líquido cefalorraquídeo en la fase uno de la enfermedad de manera no paralela a la aldolasa sérica. Este hecho hace pensar que la elevación de la enzima en ambos fluidos se lleva a cabo por mecanismos distintos. La aldolasa en líquido cefalorraquídeo tiende a recobrar su valor normal a medida que el padecimiento progresa.

Transaminasa glutámico oxalacética en suero (TGO)

Las transaminasas se elevan de manera casi uniformes durante el curso de toda la enfermedad alcanzando valores de hasta 115 unidades por mililitro en la fase uno para luego descender hasta alrededor de las 80 unidades por mililitro en la fase tres [figuras 13,14]. La TGO se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos de el organismo, particularmente en corazón, hígado y cerebro. La hipertransaminasemia se interpreta como fuga enzimática por necrosis neuronal activa ya que

en este padecimiento no existe degeneración hepática o miocárdica evidente. Las lipidosis de la infancia se consideran como la única causa de hipertransaminasemia prolongada.

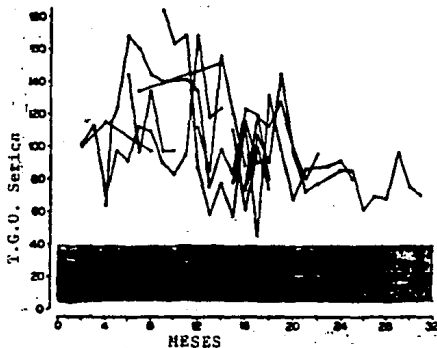


Figura 12. Niveles de TGO en trece pacientes con enfermedad de Tay Sachs. Fuente: Aronson, Stanley M; et. al. "Progression of Amaurotic Family Idiocy". American Journal of Medicine, Mar., 1958.

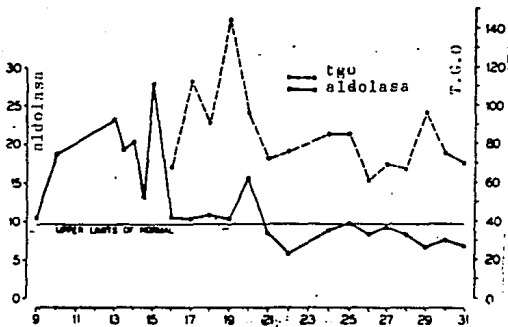


Figura 13. Comparación de los niveles séricos de aldolasa y TGO en pacientes con enfermedad de Tay Sachs. Fuente: Aronson, Stanley M.; et.al. "Progression of Amaurotic Family Idiocy". American Journal of Medicine, Mar., 1958.

Transaminasa glutámico oxalacética en líquido cefalorraquídeo

Esta enzima también puede encontrarse elevada en LCR en infartos cerebrales, ya sean clínicos o experimentales. Por lo tanto, en el caso de la enfermedad de Tay Sachs la TGO se eleva por daño cerebral directo y no por permeabilidad incrementada de la barrera hematoencefálica como sucede en algunas enfermedades hepáticas. Aunque no es la regla, los niveles de TGO en LCR corren paralelos a los niveles séricos.

Deshidrogenasa láctica sérica (DHL)

Se incrementa en algunos otros padecimientos como la leucemia. En la enfermedad de Tay Sachs aumenta paralelamente a la TGO. Es importante conocer que tal vez ningún otro padecimiento primario de el sistema nervioso curse con elevación de la DHL.

Proteínas séricas

Los niveles séricos de proteínas totales descienden levemente durante todo el curso de la enfermedad sin existir diferencias significativas entre las distintas fases de la misma. Las globulinas alfa uno se encuentran usualmente dentro de límites normales pero las globulinas alfa dos se elevan casi invariablemente. Las globulinas beta se deprimen en la fase tres de la enfermedad. Las gamaglobulinas disminuyen uniformemente durante todo el curso del padecimiento. Hasta el momento no existe una explicación satisfactoria que justifique estos hallazgos, en particular la hipogamaglobulinemia. Una posibilidad a considerar es que la enfermedad de Tay Sachs provoque daños estructurales más allá de el sistema nervioso.

Lipoproteínas séricas

No existe diferencia en la concentración de lipoproteínas séricas entre los pacientes con enfermedad de Tay Sachs y controles normales.

N-Acetilneuraminato o Acido Neuramínico sérico

El ácido neuramínico sérico total se eleva de manera uniforme durante toda la enfermedad. El hecho de que esta sustancia se eleve en otros padecimientos somáticos y neurológicos le resta importancia a este hallazgo.

Linfocitos vacuolados

Aunque constituyen un hallazgo inespecífico, se han encontrado linfocitos vacuolados tanto en los pacientes con enfermedad de Tay Sachs como en sus progenitores heterocigóticos. Los linfocitos vacuolados pueden también presentarse en otras enfermedades como Nieman Pick, leucemias, mononucleosis infecciosa, bacteremias, necrosis pancreática, etc.

Como es de esperarse ninguno de estos hallazgos de manera individual puede considerarse patognomónico de la enfermedad de Tay Sachs. Es la búsqueda colectiva de todas estas determinaciones lo que orienta en determinado momento hacia el diagnóstico.

Hexosaminidasa A en suero y tejidos

Aprovechando las propiedades termocinéticas de las hexosaminidasas A y B, Okada y O'Brien (7), desarrollaron un método diagnóstico para detectar los niveles de hexosaminidasa A en suero y tejidos. La hexosaminidasa A es termolábil al calentamiento a 50° C, mientras que la hexosaminidasa B es termoestable a esta

temperatura. El sustrato sintético utilizado para cuantificar los niveles de hexosaminidasa A es el 4 methylumbelliferyl-N-acetil- β -glucosamida disuelto en citrato de fosfato como amortiguador para obtener un pH óptimo de 4.4. La actividad enzimática es determinada mediante fluorometría y se expresa en nanómetros de sustrato desdoblados por mililitro de suero. En los pacientes con Tay Sachs clásico o tipo B, la actividad de la hexosaminidasa A se acerca a cero. Los heterocigotos obligados para el gen de la enfermedad de Tay Sachs tienen en promedio un 65.4% de actividad respecto a sujetos normales.

Segun Okada y O'Brien, este procedimiento es lo suficientemente simple para llevarse a cabo de manera automatizada en cualquier laboratorio de química clínica. Es útil en la detección de heterocigotos y confirma el diagnóstico en los pacientes en los que se sospecha una deficiencia de hexosaminidasa A. Este método diagnóstico, tiene algunas limitantes: en primer lugar, no es útil en la detección de heterocigotos si la paciente a estudiar se encuentra embarazada, tiene diabetes mellitus o alguna enfermedad debilitante que conduzca a necrosis celular. En estos casos, la biopsia de piel o la actividad enzimática leucocitaria puede ser más confiable que la actividad enzimática en suero. Cabe hacer incapié que este método no es de utilidad para detectar las GM2 gangliosidosis variantes B1 y AB (28).

Actualmente se encuentran en desarrollo otros métodos para la detección de homocigotos y heterocigotos de la enfermedad de Tay Sachs los cuales se basan en la detección de mutaciones puntiformes específicas mediante técnicas de clonación con DNA. Es indiscutible que esto último resulta ser más preciso, pero las dificultades técnicas impiden su estandarización.

CAPITULO VIII DIAGNOSTICO PRENATAL

Un incremento gradual de la actividad de la hexosaminidasa sérica ha sido observado durante el embarazo tanto en portadoras como en no portadoras para el gen de la enfermedad de Tay Sachs. La discriminación entre los dos genotipos no puede realizarse aun cuando los valores se comparen dentro de la misma edad gestacional. El incremento en la actividad enzimática durante el embarazo se debe a una elevación genuina en la cantidad de hexosaminidasa A (41).

La detección de portadores previamente al embarazo es más deseable que el diagnóstico de los casos durante el mismo debido a que es técnicamente más fácil, menos costoso y se asocia a menor ansiedad y urgencia.

La enfermedad de Tay Sachs puede diagnosticarse prenatalmente en el primer trimestre del embarazo mediante amniocentesis, mediante biopsia de vellosidades coriónicas o bien mediante detección de hexosaminidasa A por electroforesis con fluorometría directa en leucocitos (42,43).

CAPITULO IX TRATAMIENTO

Desafortunadamente hasta el momento no existe ningún tratamiento curativo para la enfermedad de Tay Sachs. La terapéutica actual estará encaminada a mejorar las condiciones generales de el paciente, brindar apoyo nutricional y prevenir y tratar las infecciones respiratorias y de otros sitios oportunamente. Tarde o temprano la muerte sobrevendrá a pesar de los esfuerzos de el personal médico y ante la impotencia de los padres.

Como en otras enfermedades crónicas de pronóstico letal, los grupos de apoyo y ayuda mutua proporcionan grandes beneficios a los familiares motivandolos a superar la culpa por ser portadores de el padecimiento y aceptar el deterioro de su pequeño y eventualmente la muerte como condición natural. (44)

CAPITULO X PREVENCIÓN

En la comunidad judía ortodoxa de la ciudad de Nueva York, E.U.A. donde la endogamia se ve favorecida debido a que el matrimonio resulta de un pacto entre familias la prevalencia para el gen de la enfermedad de Tay Sachs puede llegar a ser hasta de uno por cada dieciséis individuos. Este problema condujo al establecimiento de un programa de prevención para detección de portadores el cual se ha venido llevando a cabo desde el año de 1983. Con la finalidad de evitar matrimonios entre heterocigotos, todos los jóvenes en edad de contraer nupcias deben de ser sometidos a una prueba de escrutinio. Hasta agosto de 1987 fueron 40,000 los examinados, se evitaron 6 matrimonios potenciales y todos los portadores del padecimiento contrajeron o contraerán nupcias con no portadores. El éxito de este modelo de prevención ha llevado a el establecimiento de programas semejantes en las ciudades de Montreal Canadá, Tel Aviv Israel, Chicago y Los Angeles E.U.A. (17).

CONCLUSIONES

- La enfermedad de Tay Sachs es poco conocida en nuestro medio por lo cual constituye un reto diagnóstico para el pediatra que se encuentre con un caso en el trayecto de su vida profesional.

- Los datos clínicos cardinales para sospechar el diagnóstico de la enfermedad de Tay Sachs están determinados por:

a) el origen ancestral de el paciente tanto desde el punto de vista geográfico como cultural.

b) la historia familiar de un caso semejante con fallecimiento en la lactancia o primera infancia que obligue a sospechar un fondo genético.

c) aparición de sequestro en el desarrollo en un paciente previamente sano entre los tres y los diez meses de edad seguido de sintomatología neuroirritativa o neurodepresora y megalencefalia progresiva.

d) mancha rojo cereza en el fondo de ojo.

- La determinación de los niveles en suero y líquido cefalorraquídeo de algunas enzimas de escape, así como la búsqueda de linfocitos vacuolados orientarán hacia el diagnóstico de manera inicial.

- El diagnóstico definitivo de la enfermedad se realiza mediante la determinación de la actividad de la

hexosaminidasa A por fluorometría. Esta se expresa en nanómetros de sustrato sintético desdoblados por mililitro de suero y será de cero o cercano a cero en los pacientes con Tay Sachs clásico.

- Los heterocigotos obligados tienen un 65.4% en promedio de actividad de hexosaminidasa A respecto de sujetos normales.

- Las técnicas de detección de mutaciones puntiformes específicas mediante estudios de clonación con DNA para el diagnóstico de homocigotos y heterocigotos presentan varias dificultades técnicas lo que dificulta su estandarización.

- La enfermedad de Tay Sachs puede diagnosticarse prenatalmente en el primer trimestre de el embarazo mediante amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas. Sin embargo, la detección de portadores previamente al embarazo es más deseable que el diagnóstico prenatal.

- Son necesarios nuevos estudios para demostrar la dimensión de el problema en nuestro país con la finalidad de delimitar a la población de alto riesgo y establecer programas de prevención como los que se realizan en otros países.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Schneck L, Volk B W y Saifer A: The Gangliosidoses. Am Jour Med 1969;46:245-263.
- 2) Evans P R: TaySachs disease: a centenary. Arch Dis Child 1987; 62:1056-1059.
- 3) Aronson S M, Valsamis M P y Volk B: Infantile Amaurotic Family Idiocy. Pediatrics 1960;Ago:229-241.
- 4) Folch J, Lees M: Studies on the Brain Ganglioside Strandin in Normal Brain and in TaySachs Disease. Jour Dis Child 1959;97:730-743.
- 5) Okada S, O'Brien J S: TaySachs Disease: Generalized Absence of a BetaDNACetylhexosaminidase Component. Science 1969;165:698-700.
- 6) Aronson S M, Kanof A, Saifer A y col: Progression of Amaurotic Family Idiocy As Reflected by Serum and Cerebrospinal Fluid Changes. Am Jour Med 1958;Mar:390-400.
- 7) O'Brien J S, Okada S, Chen A y col: Tay-Sachs Disease. New Eng Jour Med 1970;282:15-20.
- 8) YiYung Hsia D: En Diseases of Metabolism. Ed. Yi Yung Hsia D. Ed. Garfield G. Duncan. E.U.A. 1964:441-444.
- 9) Korneluk R G, Mahuran D J, Neote K y col: Isolation of cDNA Clones Coding for the AlfaSubunit of Human Beta-Hexosaminidase. Jour Biol Chem 1986;261:8407-8413.
- 10) Proia R L: Gene encoding the human Betahexosaminidase Beta chain: Extensive homology of intron placement in the Alfa- and Betachain genes. Proc Natl Acad Sci 1988;85:1883-1887.
- 11) Myerowitz R: Splice junction mutation in some Ashkenazi Jews with TaySachs disease: Evidence against a single defect within this ethnic group. Proc Natl Acad Sci 1988;85:3955-3959.
- 12) Myerowitz R, Costigan C F: The Major Defect in Ashkenazi Jews with TaySachs Disease Is an Insertion in the Gene for the AlfaChain of BetaHexosaminidase. Jour Biol Chem 1988;263: 18587-18589.
- 13) Myerowitz R, Hogikyan N D: A Deletion Involving Alu Sequences in the BetaHexosaminidase AlfaChain Gene of French Canadians with TaySachs Disease. Jour Biol Chem 1987;262: 15396-15399.

- 14) Myerowitz R, Hogikyan N D: Different Mutations in Ashkenazi Jewish and NonJewish French Canadians with TaySachs Disease. *Science* 1986;232:1646-1648.
- 15) Carbajal R L: En Medicina interna. Ed. Loredó A A. Ed. Interamericana. México D.F. 1988:243-257.
- 16) Kanof A, Aronson S M y Volk B W: Clinical Progression of Amaurotic Family Idiocy. *Jour Dis Child* 1959;97:656-661.
- 17) Merz B: Matchmaking Scheme Solves TaySachs Problem. *JAMA* 1987; 258:2636-2639.
- 18) Kelly T E, Chase G A y Kaback M M: Tay Sachs Disease: High Gene Frequency in a NonJewish Population. *Am Jour Hum Gen* 1975; 27:287-291.
- 19) Hechtman P, Boulay B, Bayleran J y col: The mutation mechanism causing juvenile-onset TaySachs disease among Lebanese. *Clin Gen* 1989;35:364-375.
- 20) Olofsson O, Kristensson K y Sourander P: TaySachs Disease A Generalized Metabolic Disorder. *Acta Paed Scand* 1966;55: 546-562.
- 21) Malone M J: The Cerebral Lipidoses. *Ped Clin North Am* 1976; 23:303-323.
- 22) Lenhinger A L: En Bioquímica: las bases moleculares de la estructura y función celular. Ed. Lenhinger A L. Ed. Worth Publishers Inc. Barcelona España 1981:297-301.
- 23) Stryer L: En Bioquímica. Ed. Stryer L. Ed. Reverté. España. 1979: 485-487.
- 24) Lenhinger A L: En Bioquímica: las bases moleculares de la estructura y función celular. Ed. Lenhinger A L. Ed. Worth Publishers Inc. Barcelona España 1981:687-691.
- 25) Bayleran J, Hechtman P, Kolodny E y col: Tay Sachs Disease with Hexosaminidase A: Characterization of the Defective Enzyme in Two Patients. *Am Jour Hum Gen* 1987;41:532-548.
- 26) BuddeSteffen C: Presence of BetaHexosaminidase A AlfaChain mRNA in Two Different Variants of GM2Gangliosidosis. *Neuropediatrics* 1988;19:59-61.
- 27) Ohno K y Suzuki K: Multiple Abnormal Beta-Hexosaminidase Alfa-Chain mRNAs in a CompoundHeterozygous Ashkenazi Jewish patient with TaySachs Disease. *Jour Biol Chem* 1988;263: 18563-18567.
- 28) Goebel H H, Stolte G, Kustermann-Kuhn B y col: B1 Variant of GM2 Gangliosidosis in a 12YearOld Patient. *Ped Res* 1989; 25:89-93.

- 29) Grebner E E, Mansfield D A, Raghavan S S y col: Two Abnormalities of Hexosaminidase A in Clinically Normal Individuals. Am Jour Hum Gen 1986;38:505-515.
- 30) Gordon B A, Gordon K E y Hinton G G: Tay Sachs Disease: B1 Variant. Ped Neurol 1987;4:54-57.
- 31) Cantor R M, Chitra R, Lim J S T y col: Sandhoff Disease Heterozygote Detection: A Component of Population Screening for TaySachs Disease Carriers. Am Jour Hum Gen 1987;41:16-26.
- 32) Adams C y Green S: Late-onset Hexosaminidase A and Hexosaminidase A and B Deficiency Family Study and Review. Develop Med & Child Neurol 1986;28:236-243.
- 33) Navon R, Sandbank U, Frisch A y col: Adultonset GM2 Gangliosidosis Diagnosed in a Fetus. Pren Diag 1986;6:169-176.
- 34) Paw B H, Neufeld E F: Normal Transcription of the Beta-Hexosaminidase AlfaChain Gene in the Ashkenazi Tay Sachs Mutation. Jour Biol Chem 1988;263:312-315.
- 35) Arpaia E, DumbrilleRoss A, Maler T y col: Identification of an altered splice site in Ashkenazi TaySachs disease. Nature 1988;333:85-86.
- 36) Navon R, Proia R L: The Mutations in Ashkenazi Jews with Adult GM2 Gangliosidosis, the Adult Form of TaySachs Disease. Science 1989;243:1471-1474.
- 37) Spyropoulos B: TaySachs carriers and tuberculosis resistance. Nature 1988;331:666.
- 38) Kohn H, Manowitz P, Miller M y col: Neuropsychological deficits in obligatory heterozygotes for metachromatic leukodystrophy. Hum Gen 1988;79:8-12.
- 39) Spiegel-Adolf M, Baird H W, Kollias D y col: Cerebrospinal Fluid, Serum, and Blood Investigations in Amaurotic Family Idiocy. Jour Dis Child 1959;97:676-689.
- 40) Stanley M, Saifer A y Volk B W: Serial Enzyme Studies of Serum and Cerebrospinal Fluid in Amaurotic Family Idiocy 1959; 97:684-689.
- 41) BenYoseph Y, Pack B A, Thomas P M y col: Maternal Serun Hexosaminidase A in Pregnancy: Effects of Gestational Age and Fetal Genotype. Am Jour Med Gen 1988;29:891-899.
- 42) Saruwatari B J y Schmidt D A J: Electrophoresis with Direct Fluorometry for the Diagnosis of TaySachs Disease and Carriers. Clin Chem 1986;32:1232-1243.

- 43) Shapiro D A y Shapiro L R: Pitfalls in TaySachs carrier detection: Physician referral patterns and patient ignorance. NY St Jour Med 1989;Jun:317-319.
- 44) Mack S A, Berman L: A Group for Parents of Children with Fatal Genetic Illnesses. Am Jour Orthopsych 1988;58:397-404.