



Enfermedad de Tay-Sachs

López-de la Mora David Alejandro^{2,3},
Sánchez-Roque Cibeles M. Ciboney¹

¹Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

²Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, México.

³Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

1. Introducción

La evolución son todos esos cambios que ocurren y han ocurrido a través del tiempo en los seres vivos. Y esto implica un cambio genético, que es el principal factor de la evolución. La rama de la biología que estudia estos procesos se hace llamar “genética de poblaciones” y sustenta principios teóricos que explican los cambios evolutivos. La mayoría de las especies se componen de una o más poblaciones donde se cruzan entre sí, lo que forma una combinación genética a la que llamamos población mendeliana. Este intercambio de genes es el punto clave donde se desarrolla la evolución [1,2].

El material genético es el único componente que se transmite de generación en generación, por lo tanto, si un individuo deja más descendientes estará más presente su diversidad genética. Así las frecuencias

de los distintos alelos cambian de generación en generación, permaneciendo siempre la que más se haya expandido.

Existen factores que influyen en las frecuencias de alelos de una población, dichos factores pueden modificar esta frecuencia génica de las poblaciones [1].

2. Factores de la evolución

Mutación. Es el cambio en la secuencia de las pares de bases del DNA capaz de modificar la secuencia de aminoácidos de la proteína en cuestión. La incidencia de las mutaciones se ve incrementada por la presencia de agentes mutágenos, mismos que pueden ser biológicos, químicos o físicos y a su vez endógenos y exógenos [3].

Deriva genética. Se refiere al tamaño efectivo de la población. Son los cambios en las frecuencias alélicas ya que en cada generación se genera un sorteo genético donde se produce una variabilidad debido a la transmisión de gametos de los padres a los hijos.

Migración. Este factor es muy importante en el cambio genético de una población ya que si dos poblaciones difieren en las frecuencias de los alelos, la migración de individuos de una población a otra generará un cambio en las frecuencias poblacionales [1].

Selección Natural. Este proceso nos permite explicar la adaptación de los organismos. Darwin la definió como la conservación de las variaciones y diferencias individualmente favorables, y a la destrucción de las que son perjudiciales, es decir, es la supervivencia de los más aptos. Si se analiza a detalle, la selección natural cumple con tres condiciones: la primera es una variación fenotípica entre individuos de una determinada población, segunda; supervivencia que se asocia a esta variación, tercera; esta variación es heredada.

No solo los procesos evolutivos son estudiados por la genética de poblaciones, las enfermedades también son objeto de estudio ya que algunas enfermedades de carácter genético siguen el mismo patrón de herencia de una población. Un ejemplo de esto es la enfermedad de Tay-Sachs que es causada por una mutación genética que puede alcanzar frecuencias significativas en poblaciones específicas.

3. Enfermedad de Tay-Sachs

La enfermedad de Tay-Sachs fue descrita en 1881 por Waren Tay, un oftalmólogo británico quien observó en la retina de un paciente masculino de 3 semanas una mancha roja rodeada por un halo gris blanquecino. Tay mencionó en su reporte que la mancha roja no lucía como una hemorragia sino más bien como una abertura en el parche blanquecino. Además en su publicación menciona que el paciente presenta una debilidad muscular generalizada sin ser una parálisis y consideró que posiblemente presentaba deficiencia mental [4,5]. En 1887 Bernard Sachs, un neurólogo judío-americano, complementó el trabajo de Tay aportando una descripción más comprensiva de la enfermedad, ya que publicó el caso de una pa-

ciente femenina de 2 años de edad que presentaba una debilidad muscular generalizada que le impedía realizar movimientos voluntarios, además de una notable deficiencia mental ya que no respondía de manera normal ante diversos estímulos. En su reporte incluyó las exámenes que hizo el oftalmólogo Dr. Knapp de dicha paciente donde mencionaba una opacidad en el campo de la retina de color gris-blanquecino con un centro rojo cereza. Sachs observó que en los Judíos Asquenazí (división étnica de los judíos de origen de Europa central y oriental) ocurría de manera frecuente este tipo de afección [6,5].

La enfermedad de Tay-Sachs es un trastorno genético autosómico recesivo raro. Es causada por una mutación en el gen HEXA en el cromosoma 15, mismo que codifica para la subunidad α de la N-acetilhexosaminidasa, la cual produce un proceso degenerativo del sistema nervioso central caracterizado por un retraso mental marcado, parestesia y finalmente plejía acompañado de una ceguera que progresa rápidamente y se visualiza como una mancha roja cereza rodeada de un halo blanquecino [7].

En los últimos años se han estudiado más de 100 mutaciones en el gen HEXA que generan la pérdida de la función de la proteína. Estudios poblacionales han dado seguimiento a la distribución de estas mutaciones y se observó que se extienden en poblaciones pequeñas como lo son los Judíos Ashkenazi que presentan la forma infantil de la enfermedad de Tay-Sachs con una incidencia de 12 por cada 100,000 nacimientos, ya que en esta población frecuentemente tanto el padre como la madre presentan mutaciones en el gen HEXA lo que genera la forma temprana o infantil de la enfermedad [8]. Otras comunidades como los Cajun del sur de Louisiana, que se desconoce si son judíos pero se sabe que la pareja fundadora provenía de Francia del siglo XVIII que se cree tienen una ascendencia en común con los Canadienses franceses en el este de Quebec ya que estos también presentan mutaciones que conllevan al desarrollo de la enfermedad de Tay-Sachs con una incidencia aproximada de 0.2 por cada 100,000 nacimientos, con la característica de que las mutaciones que se presentaban en esta comunidad no se relacionan con los Ashkenazi ni con los Cajun [9-11].

Tanto los Cajun como los Canadienses franceses presentan la forma tardía de la enfermedad debido a

que se han mezclado más con otras poblaciones y es más probable que solo uno de los padres presente la mutación. De esta forma se permite que el paciente tenga por lo menos un gen HEXA que aun ejerce su función y la enzima hexosaminidasa A tenga cierto nivel de actividad lo que lleva al desarrollo de la enfermedad de manera tardía [9].

Bioquímicamente se acumula un gangliosido (GM2) intraneuronalmente, consecuencia de la deficiencia de una enzima lisosomal (Hexosamina A). Los gangliosidos son importantes en el cerebro pues desempeñan diversas funciones neuronales tales como transmisión de señales, desarrollo neuronal hasta comportamiento y memoria [12]. Los gangliosidos se encuentran de manera normal en el sistema nervioso, el GM2 esta presente en porcentajes del 1 al 3% del total de gangliosidos. Cuando el gen HEXA se encuentra afectado los gangliosidos GM2 se encuentran elevados hasta en un 90%.

4. Cuadro Clínico

Forma Infantil. Los pacientes presentan un desarrollo normal dentro de los 6 primeros meses de vida aproximadamente. Después de ese periodo el paciente manifiesta un retraso grave en su desarrollo. Estos pacientes generalmente mueren a los 3 años de vida, después del primer año de vida se presenta un marcado estado nutricional deteriorado y un estado general afectado. Inicialmente denotan incapacidad para seguir objetos con la mirada y debilidad muscular pues les es imposible mantener la cabeza en una postura erguida. Además de una ceguera temprana y la ausencia de respuesta ante estímulos sonoros. Al observar el fondo de ojo de estos pacientes se aprecia una mácula de color rojo cereza rodeada por un halo blanquecino. Si el paciente llega a una etapa avanzada de la enfermedad puede presentar un crecimiento anormal de la circunferencia del cráneo que incluye un aumento de peso en la cabeza y a esto se agregan convulsiones en repetidas ocasiones [7].

Forma Juvenil. Estos pacientes pueden llegar hasta los 15 años de edad y los síntomas se aprecian entre los 2 y los 10 años de edad. Estos pacientes desarrollan una disminución de las funciones cognitivas, disfagia, ataxia y pérdida de las funciones motoras.

Forma Tardía. Los pacientes presentan síntomas en la adolescencia donde denotan síntomas como esquizofrenia, dificultad al hablar, problemas al tragar, pérdida del equilibrio al caminar y un deterioro en las funciones cognitivas. Estos pacientes son mal diagnosticados frecuentemente y este comienzo tardío no es fatal. Sin embargo, los pacientes suelen acabar en una silla de ruedas por el resto de su vida en la edad adulta por la progresión de estos síntomas [13].

5. Diagnóstico

El diagnóstico puede efectuarse observando fondo de ojo con un oftalmoscopio e identificar la mácula color rojo cereza con su respectivo halo blanquecino. Lo que nos indica la presencia de niveles elevados de gangliosidos en las células ganglionares que se encuentran en la retina. Todas las células ganglionares en retina que presenten una acumulación de GM2 son empujadas generando un punto de la retina para aumentar la agudeza visual. También se mide la actividad enzimática de la hexosaminidasa A en suero y verificar que este en niveles normales ya que en la enfermedad de Tay-Sachs esperaríamos encontrarla disminuida.

Existen estudios que demuestran que se puede realizar un análisis extra mediante PRC y Dot Blot, para detectar las diferentes mutaciones que pueden estar presentes en esta enfermedad, específicamente en el exon 11 que es el afectado [14].

6. Tratamiento

Actualmente no se cuenta con algún fármaco que de solución por completo a la enfermedad en sí, es decir, no hay un tratamiento para reponer la actividad de la enzima hexosaminidasa A. El tratamiento que se emplea en estos pacientes es solo para dar alivio a los síntomas, haciendo inevitable el final fatal de la enfermedad. En los pacientes pediátricos se administran alimentos vía intragástrica debido a la dificultad que tienen al deglutir. Esto solo puede favorecer al paciente en prolongar su vida unos años más. En la forma tardía se puede administrar medicamentos que ayuden a mejorar los episodios epilépticos.

Se han efectuado estudios con pirimetamina donde se ha observado que esta molécula incrementa la actividad de la he-xosaminidasa A significativamente, lo cual sería útil en los pacientes que presentan la enfermedad de forma tardía [15].

7. Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad es malo cuando se trata de la forma infantil, ya que ésta es irreversible y el niño a los 4 años de edad presenta con afectaciones tan graves que el desenlace fatal es inevitable. No así con la forma tardía, pues estos pacientes al presentar una ligera actividad enzimática logran sobrevivir muchos años, incluso llegan a la edad adulta, únicamente logrando llevar un control de síntomas, aunque la enfermedad seguirá progresando lentamente.

8. Prevención

Diagnóstico prenatal:

Aunque muchos de los análisis prenatales tienen algún riesgo de aborto es posible llevarlos a cabo. Se debe tomar en cuenta el origen de la pareja pues esto puede aumentar o disminuir las posibilidades de ser portadores de la mutación que desarrolla la enfermedad. En caso de salir positivo para ambos padres se puede determinar si el feto ha heredado la mutación mediante pruebas genéticas. El procedimiento para este tipo de pruebas se realiza entre la semana 10 y 14 de gestación, y se toma una muestra de vellosidades coriónicas. También se puede realizar una amniocentesis cuando la gestación oscila por las 15 semanas.

Diagnóstico genético preimplantacional:

Este procedimiento se realiza una vez que se tenga noticia de que alguno o ambos padres son portadores de la mutación. En este caso se podrá seleccionar los embriones sanos y descartar los que presenten la mutación. Se recuperan los huevos de la madre para realizar una fertilización in vitro, de esta manera se podrá analizar el embrión antes de implantarlo.

Selección de pareja:

Existe una organización judía ortodoxa llamada Dor Yeshorim que lleva a cabo un programa encargado

de detectar anomalías genéticas para evitar la propagación de esta enfermedad [16,17].

9. Conclusión

La enfermedad de Tay-Sachs es un ejemplo de que es lo que pasa cuando en una población “habitan” algún tipo de anomalías genéticas. Los judíos ashkenazi al ser una comunidad que se comienzan a casar entre ellos mismos y no se mezclan con otras poblaciones mantienen este tipo de enfermedades y se corre el peligro de que se propaguen más rápido al mantener ese círculo cerrado. La genética de poblaciones nos ayuda a analizar este tipo de casos. En este ejemplo podríamos dar un seguimiento en el caso de encontrar un paciente con esta patología en México. Tendríamos que imaginar que probablemente venga de ascendencia judía o francesa y de ahí partir para llegar a dar una prevención (en caso de encontrar portadores) o un mejor manejo de la enfermedad.

El problema se vuelve grande para la genética de poblaciones cuando nos encontramos en un entorno donde abundan las culturas y las razas, que es lo que pasa en ciudades grandes donde los habitantes provienen de distintas partes del mundo. Y se agranda el problema cuando entre individuos de culturas diferentes deciden procrear, que en el mejor de los casos se reproducirían entre sus afines y se seguiría conservando esas pequeñas poblaciones aisladas. Pero cuando no es así entonces se vuelve difícil la tarea de dar un seguimiento genético pues ya no nos sería tan fácil predecir que tipo de mutaciones o anomalías genéticas se podrían producir.

En el estudio de este tipo de enfermedades nos sería muy favorable el empleo de la terapia génica que por desgracia aun no somos capaces de controlar al 100% esta tan prometedora terapia. Sin embargo, existen diversos métodos que utilizan los fundamentos de la terapia génica en los cuales nos podemos apoyar para realizar mejores diagnósticos y más certeros que nos ayudan a la prevención y al control de este tipo de enfermedades.

Referencias

[1] Rangel Villalobos, Rangel. Tema selecto de genética V: Genética de poblaciones. Ed. Manual moderno, 2012; 1- 15.

- [2] Rolando González, José. Uso combinado de morfometría geométrica, cladística y modularidad en la evolución de los homínidos: implicaciones y dificultades metodológicas. *Memorias R. Soc. Esp. Hist. Nat.*, 2ª ep., 2010; 13 – 33.
- [3] Benjamin Lewin. *Genes IX*. 9ª edición, McGraw Hill 2008; 16 – 21.
- [4] Waren tay. Symmetrical changes in the region of the yellow spot in each eye op an infant. *Arch neurol*. 1969;20(1):104-106.
- [5] Allan H. Ropper, Martin A. Samuels. *Principios de Neu-rología*. Ed. McGraw Hill. Novena Edición 2009; 915-917.
- [6] B. Sachs, md. On arrested cerebral development, with special reference to its cortical pathology. *Arch neurol*. 1969;20(1):107-111.
- [7] Fernando Novoa, S. Enfermedad de Tay Sachs. *Rev. Chile-na de Pediatría*, 1974; 45(6); 445 – 499.
- [8] Risch N, Tang H, Katzenstein H, Ekstein J. Geographic distribution of disease mutations in the Ashkenazi Jewish population supports genetic drift over selection. *Am J Hum Genet* 2003;72:812-22.
- [9] Rachel Myerowitz, Douglas Lawson¹, Hiroki Mizukami, Yide Mi, Cynthia J. Tifft and Richard L. Proia. Molecular pathophysiology in Tay–Sachs and Sandhoff diseases as revealed by gene expression profiling. *Human Molecular Genetics*, 2002, Vol. 11, No. 11 1343–1350.
- [10] Cfr. Corinne Krause, *The Jews of Mexico, a Social History 1830-1930*, P.H.D. University of Pittsburgh, 1970; 180-183.
- [11] Wilson John. Investigation of degenerative diseases of the central nervous system. *Arch. Dis. Child*. 1972, 47; 163.
- [12] Paul McJarrow, Nicholas Schnell, Jacqueline Jumpsen, and Tom Clandinin. Influence of dietary gangliosides on neonatal brain development. *Nutrition Reviews* Vol. 67(8):451–463.
- [13] Sakuraba H, Sawada M, Matsuzawa F, Aikawa S, Chiba Y, Jigami Y, Itoh K. Molecular pathologies of and enzyme replacement therapies for lysosomal diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006;5:401-13.
- [14] Han-Wook Yoo et al. Comparison of enzyme and DNA analysis in a Tay-Sachs disease carrier screening program. *J. Of Korean Med. Science* 1993; 8; 84-91.
- [15] Osher E. et al. Pyrimethamine increases β -hexosaminidase A activity in patients with Late Onset Tay Sachs. *Mol Genet Metab*. 2011 Mar;102(3):356-63.
- [16] Raz AE, Vizner Y. Carrier matching and collective socialization in community genetics: Dor Yeshorim and the reinforcement of stigma. *Soc Sci Med*. 2008 Nov;67(9):1361-9.
- [17] Bach G, Zeigier M, Zlotogora J. Prevention of lysosomal storage disorders in Israel. *Mol Genet Metab*. 2007 Apr;90(4):353-7