

Choroba Taya-Sachsa – w oparciu o opis przypadku klinicznego

Tay-Sachs disease: a case study

Agnieszka Kowalik-Galuszka , Elżbieta Czyżyk 

Klinika Neurologii Dziecięcej i Pediatrii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

DOI:10.20966/chn.2018.55.430

STRESZCZENIE

Choroba Taya-Sachsa (TSD, gangliozydoza GM2), to choroba uwarunkowana genetycznie dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, zaliczana do tzw. chorób lizosomalnych. Spowodowana jest zmniejszeniem aktywności lub brakiem syntezy enzymu heksozaminidazy A, który uczestniczy w przemianie substancji tłuszczowych zwanych gangliozydami. W rezultacie prowadzi do ich patologicznego gromadzenia w mózgu. Występuje najczęściej u Żydów aszkenazyjskich. W poniższej pracy zaprezentowano przypadek 11 letniej dziewczynki, u której postawiono rozpoznanie choroby Taya-Sachsa, mimo braku pochodzenia żydowskiego oraz braku pokrewieństwa pomiędzy rodzicami.

Słowa kluczowe: Choroba Taya-Sachsa, GM2, gangliozydoza, Żydzi aszkenazyjscy, dziedziczenie autosomalne recesywne, objaw wiśniowej plamki

ABSTRACT

Tay-Sachs disease (TSD, GM2 gangliosidosis) is a genetic disorder inherited in an autosomal recessive manner and categorized as a lysosomal storage disease. It is caused by a complete lack or deficiency of the enzyme hexosaminidase A activity. This enzyme is necessary to breakdown fatty substance known as GM2 ganglioside. Its deficiency results in abnormal GM2 ganglioside accumulation in the brain. TSD is found with relatively high frequency in the Ashkenazi Jewish population. In this article we present the case of an 11-year-old girl diagnosed with TSD, although she is of no Ashkenazi Jewish descent and her parents are not related.

Keywords: Tay-Sachs Disease, GM2, gangliosidosis, autosomal recessive disorder, Ashkenazi Jewish, cherry-red spot

WSTĘP

Choroba Taya-Sachsa (gangliozydoza GM2, TSD), to uwarunkowana genetycznie choroba spichrzeniowa polegająca na gromadzeniu się w mózgu substancji tłuszczowych zwanych gangliozydami. Zaliczana jest do tzw. chorób lizosomalnych. W przypadku TSD niewydolny jest katabolizm gangliozydów i w efekcie dochodzi do ich patologicznego nagromadzenia w tkankach. Degradacja gangliozydów jest zależna od 3 polipeptydów tworzących podjednostki kompleksu enzymatycznego tzw. heksozaminidazy A (Hex-A) [1]. Składa się ona z dwóch izoenzymów A i B. Niedobór izoenzymu A powoduje chorobę Taya-Sachsa, podczas gdy brak obydwu prowadzi do rozwoju choroby Sandhoffa. W najczęstszej postaci TSD występuje mutacja dotycząca genu HEXA kodującego podjednostkę alfa zlokalizowanego na chromosomie 15 pary w rejonie ramienia długiego 15q 23–q24. W efekcie tej mutacji powstaje kodon terminacyjny, zaś pacjenci nie mają w ogóle heksozaminidazy. W populacji Żydów aszkenazyjskich stwierdzono obecność trzech mutacji występujących najczęściej, podczas gdy w populacji ogólnej stwierdzono ich ponad 130 [2]. Mutacja dotyczy wybranego fragmentu genu i ma charakter zmiany dziedziczonej autosomalnie recesywnie [3]. Odziedziczenie jednej kopii zmutowanego i jednej prawidłowego genu prowadzi do nosicielstwa. Zwykle takie osoby nie rozwijają objawów klinicznych choroby. Ryzyko przekazania dwóch zmutowanych genów od rodziców

wynosi 25% w każdej ciąży. Szansa na urodzenie dziecka bez nieprawidłowego genu wynosi 25%. Ryzyko jest jednakowe dla obu płci. Okazało się, że choroba dotyka 100 razy częściej Żydów aszkenazyjskich pochodzących z wschodniej Europy niż innych grup etnicznych. Wysoka częstotliwość jej występowania spowodowana jest przez długotrwałe praktykowanie endogamii wśród tychże społeczności żydowskich. Prawdopodobnie 1 osoba na 30 jest nosicielem genu odpowiadającego za TSD. Szacuje się, że w tej populacji 1/3600 nowonarodzonych dzieci jest dotkniętych chorobą [4]. Niektóre badania dowodzą, że ludzie o pochodzeniu irlandzkim mają ryzyko nosicielstwa szacowane na 1/50 osób. Inne populacje w których odnotowano zwiększoną częstość występowania mutacji to Amisze z Pensylwanii, francuskojęzyczni Kanadyjczycy niebędący Żydami mieszkający w Quebecu oraz społeczność Cajun z Luisiany. W populacji ogólnej nosicielstwo szacuje się na 1/250–300 osób, zaś w populacji europejskiej 1/300 osób jest nosicielem zmutowanego genu. Choroba dotyka jednakowo często kobiety jak i mężczyzn [1].

Heksozaminidaza A jest prawidłowo obecna we wszystkich tkankach łącznie z krwią. Jej niedobór jest przyczyną akumulacji gangliozydów GM2. Do najsilniejszego spichrzenia dochodzi w ośrodkowym i autonomicznym układzie nerwowym oraz w siatkówce. Histologicznie stwierdzono w obrębie cytoplazmy neuronów znacznych rozmiarów wakuole, które odpowiadają lizosomom roz-

dętym przez spichrzany sfingolipid. Ich akumulacja prowadzi do stopniowej destrukcji neuronów oraz proliferacji mikrogleju. W siatkówce najbardziej obciążone ganglionami są komórki leżące na obwodzie plamki żółtej. Bardzo charakterystyczny jest kontrast pomiędzy obwodową częścią bladej, obrzękłej od sfingolipidów siatkówki, a nie naturalnie przez to podkreśloną czerwieńią prześwitującej przez środek plamki żółtej błony naczyniówkowej. Obraz ten nosi nazwę objawu wiśniowej plamki.

Rozpoznanie TSD stawia się na podstawie objawów klinicznych oraz badań określających aktywność heksozaminidazy A. Jest ona nieobecna w postaci niemowlęcej oraz zmniejszona w postaci młodzieńczej. Badania krwi mogą ocenić czy dana osoba jest nosicielem genu odpowiedzialnego za TSD. Dzięki odkryciu w 1985 roku mutacji odpowiedzialnej za Chorobę Taya-Sachsa udoskonalono sposoby diagnostyki, wprowadzono analizę genetyczną [3]. Badania genetyczne mogą potwierdzić diagnozę, wykrywając mutację w genie HEXA odpowiedzialną za chorobę. Takim badaniem powinny być poddane osoby spokrewnione z chorym na TSD. Badania prenatalne w kierunku TSD mogą być wykonane ok. 11 tygodnia ciąży – biopsja kosmówki (CVS), lub ok. 16 tygodnia ciąży – amniopunkcja [4].

OMÓWIENIE PRZYPADKU

Dziewczynka 11-letnia hospitalizowana dwukrotnie w Klinice Neurologii Dziecięcej w 2017 r. Od kwietnia 2017 rodzice oraz nauczyciele zauważyli istotną zmianę zachowania dziecka. Dziewczynka izolowała się od otoczenia (zaczęła zamykać się w pokoju), mówiła do siebie. Prezentowała nadwrażliwość na dźwięki. Była labilna emocjonalnie – od napadów nieuzasadnionego śmiechu po wybuchy złości, agresji słownej. W trakcie lekcji sprawiała wrażenie nieobecnej. Coraz gorzej radziła sobie z nauką, pojawiły się znaczne trudności w opanowywaniu nowego materiału, coraz częściej zapominała o pracach domowych. Skutkowało to pogarszającymi się ocenami. Pojawiły się objawy wytwórcze. Opowiadała np., że odwiedzają ją postacie z „Opowieści z Narni”, czemu towarzyszył nasilony lęk. Dodatkowo zaobserwowano zmianę wzorca chodu – teatralny, na ugiętych kolanach z odchyleniem tułowia ku tyłowi oraz rozłożonymi do boku kończynami górnymi. Dziewczynka jest dzieckiem urodzonym z C II, P II, siłami natury w 40 tyg. ciąży, z masą urodzeniową 4300 g, Apgar 9pkt. Rozwój wczesnodziecięcy był następujący: siedziała 8/12, chodziła 13/12, mowa ok. 2r.ż. Od 7 r.ż. była pod opieką logopedy z powodu zaburzeń płynności mowy. W pierwszej klasie szkoły podstawowej pojawiło się moczenie dzienne. Z uwagi na narastające problemy edukacyjne zalecono rodzicom kontakt z Poradnią Pedagogiczno-Psychologiczną. Postawiona w listopadzie 2016 roku diagnoza brzmiała: „Trudności w nauce wynikają z niższego niż przeciętny rozwoju funkcji poznawczych”.

W badaniu neurologicznym dziewczynka była spowolniona psychoruchowo, na krótko nawiązywała kontakt wzrokowy, infantylna, spełniała tylko część poleceń. W badaniu neurologicznym: nie obserwowano deficytów w zakresie nerwów czaszkowych, kończyny bez niedowładów, nieco wzmożone napięcie mięśniowe, zborność

zachowana, odruchy głębokie żywe, symetryczne, objaw Babińskiego ujemny, obecna była niezgrabność ruchowa, chód był na ugiętych kolanach z odchyleniem tułowia ku tyłowi, kończyny górne rozłożone do boków. W trakcie pobytu obserwowano okresowo klonie powiek.

Wykonano podstawowe badania laboratoryjne stwierdzając jedynie niedobór witaminy D3. Oznaczeniem poziomu przeciwciał wykluczono boreliozę oraz zakażenie *Mycoplasma pneumoniae*. Zapis EEG był prawidłowy, bez ewidentnych cech napadowych. W badaniu okulistycznym dna oka tarczy n. II bładoróżowe, refleks z plamki wyraźny, przedni odcinek oka bez zmian. Zapis VEP podczas stymulacji oka prawego i lewego mieścił się w granicach normy. Badaniem psychologicznym stwierdzono niepełnosprawność intelektualną w stopniu umiarkowanym – w Skali Inteligencji Wechslera (WISC-R).

W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę wrodzone bloki metaboliczne (oznaczono profil kwasów organicznych w moczu metodą GCMS, aminokwasów i acylokarnityn w skk metodą TANDEM MS – wyniki były prawidłowe). Wykluczono mukopolisacharydozę, chorobę Wilsona oraz celiakię (przeciwciała p/transglutaminazie tkankowej w klasie IgA ujemne). Oznaczono aminogram w osoczu (bez odchyłań) oraz w PMR (stwierdzając obniżone wartości kwasu asparaginowego, glutaminowego, wzrost poziomu glicyny i argininy, stosunek poziomu glicyny w PMR/surowicy prawidłowy (0,051)). Poziom neurotransmiterów w PMR prawidłowy. Wykluczono choroby autoimmunologiczne: zapalenie mózgu (przeciwciała p/neuronalne i onkoneuronalne w surowicy i PMR ujemne), zapalenie tarczycy (przeciwciała anty-TPO oraz anty-TG ujemne), Chorobę Huntingtona – nie wykryto mutacji dynamicznej w genie HTT, natomiast na jednym allelu wykryto liczbę powtórzeń 34 +/-1, która należy do tzw. szarej strefy, na drugim allelu wykryto prawidłową liczbę powtórzeń 17 +/- 1 (badanie wykonano w Centrum Medycznym MEDGEN w Warszawie). Zalecono poradnictwo genetyczne u członków rodziny.

W znieczuleniu ogólnym wykonano badanie MR głowy oraz spektroskopię MR, stwierdzając poszerzenie przestrzeni płynowych przymózgowych głównie w okolicach czołowych (do 5 mm), rowki zakrętów nieco szersze niż typowo w tym wieku, niewielki zanik korowy mózdzku, możliwy także niewielki zanik rdzenia przedłużonego. W widmie uzyskanym z istoty białej okolicy czołowej prawej nieco obniżony poziom N-acetyloasparagianu (NAA) i wyższy mioinozytolu (mI) – zapis niecharakterystyczny (ryc. 1–3).

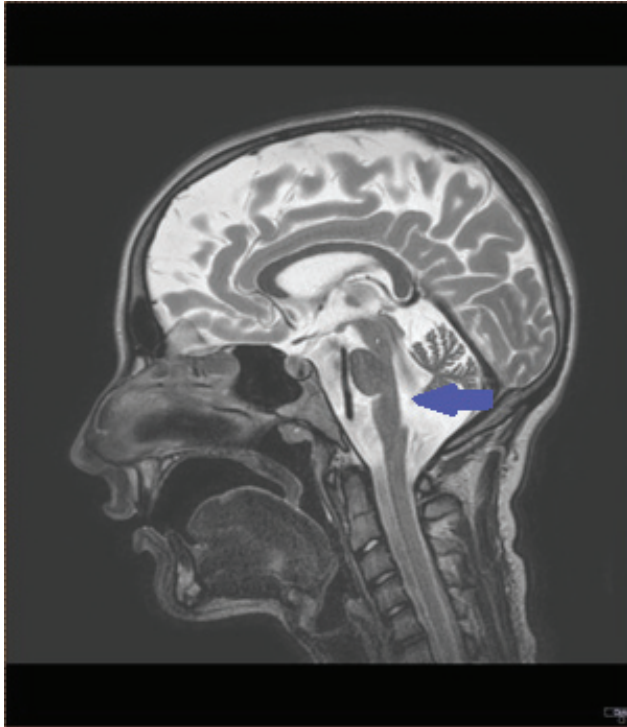
Diagnozę postawiono po uzyskaniu wyniku aktywności enzymów lizosomalnych w leukocytach krwi. Stwierdzono deficyt aktywności beta-glukozaminidazy A-3,6 nmoli/mg białka/godz. (przy normie 149 +/- 53 (badanie wykonano w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie)). Wynik pozwala na rozpoznanie gangliozidozy GM2-B (Choroba Taya-Sachsa). Zalecono objęcie dziecka oraz rodziny opieką Poradni Genetycznej.

DYSKUSJA

Choroba Taya-Sachsa może ujawnić się w każdym wieku. W zależności od tego, kiedy pojawiają się pierwsze objawy wyróżnia się klasyczną postać niemowlęcą, młodzieńczą

oraz dorosłych. Ciężkość zachorowania bezpośrednio wiąże się z poziomem aktywnej heksozaminidazy A. W postaci klasycznej wynosi mniej niż 0,5%, w postaci młodzieńczej 2–5%, w późnej dorosłych ponad 10%.

Przy najczęściej spotykanym zupełnym braku aktywności heksozaminidazy A niemowlęta nie wykazują objawów do pierwszego półrocza życia (postać wczesnodziecięca).



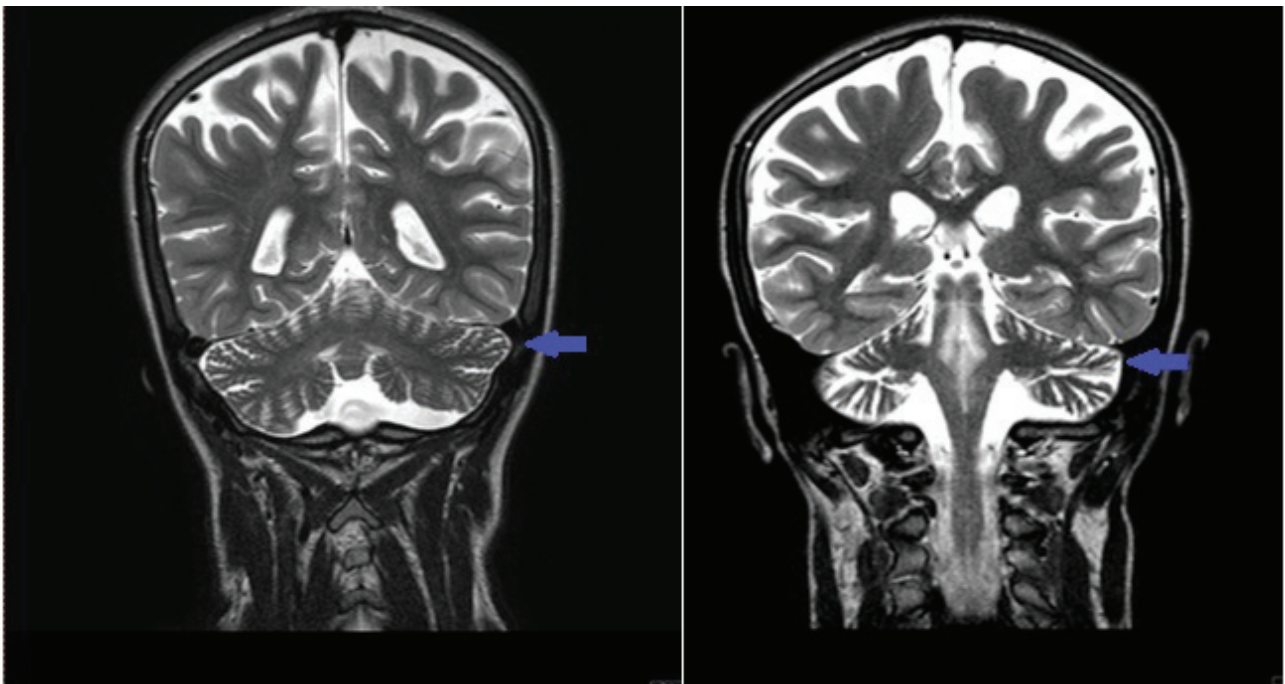
Ryc. 1. Zanik rdzenia przedłużonego (MR mózgu przekrój strzałkowy w obrazie T2-zależnym).

Fig. 1. *Medulla oblongata atrophy in sagittal T2-weighted.*

Następnie dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia OUN. Zwraca uwagę brak koordynacji ruchowej, spadek napięcia mięśni, nadmierna reakcja przestrawu. Pomiędzy 6 a 10 m. ż. dziecko nie osiąga kamieni milowych, a także traci nabyte wcześniej zdolności (takie jak siedzenie). Pojawiają się zaburzenia widzenia ze ślepotą włącznie. Na dnie oka prawie u wszystkich pacjentów zaobserwować można wiśniową plamkę. Jest ona charakterystycznym, lecz niepatognomonicznym objawem dla TSD. Może występować we wszystkich chorobach spichrzeniowych, w których dochodzi do akumulacji substancji wewnątrz neuronów. Pojawiają się napady padaczkowe. Na skutek odkładania gangliozydów w mózgu przyrasta obwód głowy [5]. Ok. 2 r.ż. zwykle pojawiają się narastające zaburzenia połykania. Rokowanie tej postaci jest bardzo złe. Choroba prowadzi do stanu wegetatywnego. Do zgonu dochodzi zwykle pomiędzy 2 a 4 r.ż., najczęściej jako powikłanie zapalenia płuc.

W postaci młodzieńczej pierwsze symptomy choroby pojawiają się pomiędzy 2–10 r.ż. Jednym z pierwszych widocznych objawów jest narastająca niezgrabność ruchowa, zaburzenia koordynacji, ataksja. Następnie pojawiają się zaburzenia zachowania, zaburzenia płynności mowy, regres funkcji intelektualnych. W przypadku zaprezentowanej pacjentki dominowały zaburzenia zachowania oraz narastające trudności szkolne, z towarzyszącym dziwacznym chodem które pojawiły się ok 10 r.ż. Objaw wiśniowej plamki nie jest obligatoryjny do rozpoznania. W badaniu okulistycznym stwierdza się zanik nerwów wzrokowych [6]. W przypadku naszej pacjentki badanie dna, przedniego odcinka oka oraz VEP nie wykazały nieprawidłowości. Zagrożające życiu powikłania pojawiają się zwykle ok. 15 r.ż.

W przypadku postaci późnej pierwsze objawy mogą wystąpić w różnym wieku [7]. Choroba postępuje znacznie wolniej. Różnorodność tej postaci jest widoczna na-



Ryc. 2, 3. Zaniki korowe mózdzku (MR mózgu przekrój poprzeczny w obrazach T2-zależnym).

Fig. 2, 3. *Cerebellar atrophy in coronal T2-weighted.*

wet u członków jednej rodziny. Objawy początkowe to niezgrabność ruchowa, osłabienie siły mięśniowej, drżenie, fasykulacje, dyzartria, dystonia. Niektóre postaci choroby przebiegają z dominacją ataksji mózdkowej lub rdzeniowo-mózdkowej. Wagner sugeruje, aby oznaczyć poziom heksozaminidazy A w przypadku współwystępowania objawów choroby neuronu ruchowego oraz zaburzeń psychiatrycznych [8, 9]. Obserwowane są zaburzenia nastroju, pamięci, u ok. 40 % pojawiają się zaburzenia psychiatryczne [6, 8, 10]. Wg Mc'Qeena ok. 30–50% pacjentów z późną postacią choroby prezentuje zaburzenia psychiatryczne, zaś u wielu jest błędnie diagnozowana schizofrenia. Zaburzenia nastroju stwierdza się blisko u 25%, zaś zaburzenia poznawcze u ponad 20% chorych [7].

Wśród badań dodatkowych przydatnych w diagnozowaniu GM2 wymienia się między innymi obrazowanie MR. W postaci niemowlęcej stwierdza się głównie zajęcie jąder podkorowych, w postaci młodzieńczej zanik korowy i istoty białej struktur nadnamiotowych a następnie podnamiotowych. W postaci dorosłych jedynie zanik mózdku [9, 11]. Bayram w swojej pracy podkreśla, że wyniki badań neuroobrazowych w początkowych stadiach TSD mogą być niespecyficzne, lecz w trakcie jej postępu stają się typowe dla tej jednostki chorobowej [12]. W przypadku naszej pacjentki w badaniu MR głowy zwraca uwagę zanik mózdku oraz rdzenia przedłużonego (ryc. 1–3).

Millichap w swojej pracy zaznaczył, iż młodzieńcza postać Choroby Taya-Sachsa jest bardzo zróżnicowana zarówno w aspekcie wieku pojawienia się pierwszych objawów, jak i przebiegu klinicznego. Jak podaje, średni wiek wystąpienia pierwszych objawów to ok. 5,3 +/- 4,1 lat, zaś diagnoza stawiana jest zwykle ok 8 r.ż. Dominujące objawy to zaburzenia chodu (67% przypadków), zaburzenia koordynacji (52% przypadków), zaburzenia mowy (27% przypadków). W badaniach neuroobrazowych dominują objawy zaniku mózdku stwierdzone badaniem rezonansu magnetycznego [13].

W opisanym przez nas przypadku podejrzenie choroby lizosomalnej wysunięto na podstawie potwierdzonego badaniami psychologicznymi regresu funkcji intelektualnych pacjentki, zaburzeń chodu oraz zmian w obrazie rezonansu magnetycznego w postaci zaniku mózdku i rdzenia przedłużonego.

W chwili obecnej leczenie TSD opiera się głównie na łagodzeniu objawów, które pojawiają się u chorych. Prowadzone są liczne próby kliniczne leczenia przyczynowego choroby Taya-Sachsa. Trwają badania nad enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ), która pozwoliłaby na zastąpienie brakującego enzymu. ETZ rozwija się i jest stosowana u chorych z takimi schorzeniami lizosomalnymi jak zespół Hurlera, choroba Fabrego, choroba Gauchera. Jakkolwiek nie ma jeszcze zastosowania w TSD. Celem badań jest określenie drogi jaką enzym zastępczy mógłby pokonać barierę krew-mózg [14, 15]. Terapia metodą ograniczenia substratu (SRT, substrate reduction therapy) ma na celu ograniczenie produkcji cząstek, których rozkład jest upośledzony. Pierwszym lekiem zastosowanym w tej metodzie był Miglustat organiczny związek chemiczny z grupy iminocukrów, który po przejściu przez barierę krew-mózg

działa w OUN jako inhibitor syntazy glukozyloceramidu. Platt w swojej pracy udowodnił, iż w mózgu myszy które otrzymywały ten preparat, gangliozyd GM2 gromadził się w ilości mniejszej o połowę [16]. Mimo, iż Miglustat nie zatrzymuje postępu zaburzeń neurologicznych jest rekomendowany w prewencji wielkogłowia rozwijającego się w TSD [17]. Jacobs opisał przypadek pacjenta u którego zastosowano przeszczep szpiku kostnego z następczą SRT (Miglustat). Mimo zadowalającego wzrostu aktywności HexA w leukocytach i surowicy nadal obserwowano progresję choroby [18]. Także terapia genowa jest przedmiotem badań jako przyszłość leczenia chorób lizosomalnych. Polega ona na zastąpieniu wadliwego genu pacjenta genem prawidłowym, zdolnym do produkcji w pełni aktywnego enzymu. Stanowiłoby to zabezpieczenie przed rozwojem i postępem objawów choroby [19]. Kolejną metodą leczenia będącą w trakcie badań jest terapia z zastosowaniem farmakologicznych chaperonów. Mutacje punktowe lub małe delecje często prowadzą do nieprawidłowego fałdowania powstających polipeptydów bez wpływu na ich domeny katalityczne. Związki zwane chaperonami ułatwiłyby stabilizację takich źle pofałdowanych białek i asystowałyby w procesie ich powtórnego fałdowania umożliwiając tym samym zwiększenie ilości aktywnych cząstek enzymu w lizosomach [20, 21].

WNIOSKI

Diagnostyka w kierunku niedoboru heksozaminidazy A powinna być brana pod uwagę, w każdym przypadku niewyjaśnionych zaburzeń neurologicznych u dziecka, zwłaszcza gdy w obrazie klinicznym dominuje otępienie oraz stwierdza się zmiany zanikowe OUN w badaniu MR. Oznaczenie poziomu heksozaminidazy A wskazane jest także w przypadku koincydencji objawów sugerujących uszkodzenie neuronu ruchowego oraz zaburzeń psychiatrycznych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Myerowitz R.: Tay-Sachs disease-causing mutations and neutral polymorphisms in the Hex A gene. *Hum Mutat* 1997; 9: 195–208.
- [2] Mistri M., Tamhankar P., Sheth F., et al.: Identification of novel mutations in HEXA gene in children affected with Tay Sachs disease from India. *PLoS One*. 2012; 7(6): e39122.
- [3] Gravel R.A., Triggs-Raine B.L., Mahuran D.J.: Biochemistry and genetics of Tay-Sachs disease. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 419–423.
- [4] Bach G., Tomczak J., Risch N., et al.: Tay-Sachs screening in the Jewish Ashkenazi population: DNA testing is the preferred procedure. *Am J Med Genet* 2001; 99: 70–75.
- [5] Pavone P., Praticò A.D., Rizzo R., et al.: A clinical review on megalencephaly: A large brain as a possible sign of cerebral impairment. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun; 96(26): e6814.
- [6] Maegawa G., 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. *Pediatr Res* 2006; 118(5): 1550–1562.
- [7] MacQueen G.M., Rosebush P.L., Mazurek M.F.: Neuropsychiatric aspects of the adult variant of Tay-Sachs disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10(1): 9–10.
- [8] Wenger D.A., Coppola S., Liu S.L.: Insights into the diagnosis and treatment of lysosomal storage diseases. *Arch Neurol* 2003; 60(3): 322–328.
- [9] Specola N., Vanier, M. T., Goutières F., et al.: The juvenile and chronic forms of GM2 gangliosidosis Clinical and enzymatic heterogeneity. *Neurology* 1990; 40 (1): 145–150.
- [10] Barritt A.W., Anderson S.J., Leigh P.N., et al.: Late – onset Tay-Sachs disease. *Pract Neurol* 2017; 17(5): 396–399.

- [11] Steczkowska M., Gergont A., Krocza S., et al.: Obraz kliniczny gangliozydozy GM1 i GM2 w materiale własnym. *Przegl Lek* 2008; 65(11): 819–823.
- [12] Bayram, Topcu Y., Akinci G., et al.: Magnetic Resonance Imaging Findings In A Boy With Tay-Sachs Disease. <http://acikerisim.deu.edu.tr/xmlui/handle/12345/2854>.
- [13] Millichap J.G.: Juvenile GM2 Gangliosidosis. *Pediatr Neurol Briefs* 2006; 20(11): 86–86.
- [14] Jakóbkiewicz-Banecka J., Wegrzyn A., Wegrzyn G.: Substrate deprivation therapy: a new hope for patients suffering from neuronopathic forms of inherited lysosomal storage diseases. *J Appl Genet.* 2007; 48(4): 383–388.
- [15] Tropak M. B., Yonekawa S., Karumuthil-Meethil S., et al.: Construction of a hybrid beta-hexosaminidase subunit capable of forming stable homodimers that hydrolyze GM2 ganglioside in vivo. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2016; 3: 15057.
- [16] Platt F. M., Jeyakumar M., Andersson U., et al.: Substrate reduction therapy in mouse models of the glycosphingolipidoses. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2003; 358 947–954.
- [17] Bembi B., Marchetti F., Guerci V. I., et al.: Substrate reduction therapy in the infantile form of Tay-Sachs disease. *Neurology* 2006; 66: 278–280.
- [18] Jacobs J. F., Willemsen M. A., Groot-Loonen J. J., et al.: Allogeneic BMT followed by substrate reduction therapy in a child with subacute Tay-Sachs disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36 925–926.
- [19] Kitakaze K., Tasaki C., Tajima Y., et al.: Combined replacement effects of human modified – hexosaminidase B and GM2 activator protein on GM2 gangliosidosis fibroblasts. *Biochem Biophys Rep* 2016; 8(7): 157–163.
- [20] Cachon-Gonzalez M.B., Zaccariotto E., Cox T.M.: Genetics and Therapies for GM2 Gangliosidosis. *Curr Gene Ther* 2018; 18(2): 68–89.
- [21] Vellodi A., Desnik R.J.: Lysosomal storage disorders. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *Br J Haematol* 2005; 128: 413–431.

Adres do korespondencji:

Agnieszka Kowalik-Galuszka, Klinika Neurologii Dziecięcej i Pediatrii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, ul. Lwowska 60 ,35-301 Rzeszów, kowalik.aga@wp.pl