

možné príčiny – ložiskové postihnutie mozoka, zápalové ochorenie CNS, paraneoplastický syndróm, prionózu, gluténovú ataxiu pri celiakii, anti-GAD syndróm, hypotyreózu a hypovitaminózy B1 a E. Pri dominantnom postihnutí periférneho motoneurónu je nutné myslieť na spinálne muskulárne atrofie a amyotrofickú laterálnu sklerózu. Pokiaľ prevládajú skôr neuropsychiatrické ťažkosti, zvažuje sa Wilsonova choroba, Niemann-Pick typu C a X-viazaná adrenoleukodystrofia. Kombinovaný fenotyp sa neraz podobá na iné lyzozomálne ochorenia s neskorým nástupom (Ramani et al., 2023), predovšetkým na Sandhoffovu chorobu, ktorá sa tiež radí k GM2 gangliosidózam a často sa považuje za ochorenie klinicky veľmi ťažko odlišiteľné od Tayovej-Sachsovej choroby (Toro et al., 2021). V prípade nejasej diagnózy alebo zvažovania viacerých geneticky podmienených ochorení (napr. aj FXTAS, spinocerebelárne ataxie, Friedreichova ataxia) je rozhodujúce genetické vyšetrenie, ktoré je v súčasnosti metódou voľby, ak sa príčina nezistila uvedenou diagnostikou.

V súčasnosti sa liečba Tayovej-Sachsovej choroby zameriava na spomalenie progresie ochorenia a zmiernenie asociovaných neurologických a psychiatrických príznakov. Nateraz je voľbou liečby miglustat, ktorý sa označuje ako „substrate reduction therapy“, čiže *substrát redukujúca liečba*. Princípom tejto liečby je spomalenie biosyntézy glykolipidov, ktoré sú substrátom spomínaného enzýmu HexA. Skúšalo sa aj antihelmetikum pyrimetamín a transplantácia kostnej drene (Jacobs et al., 2005), ktoré viedli k vzostupu HexA aktivity, ale v oboch prípadoch sa nepotvrdila efektívnosť v spomalení

progresie neurologických príznakov ochorenia (Osher et al., 2011; Shapiro et al., 2009). Sľubnou liečebnou alternatívou sa prechodne zdala byť terapia založená na náhrade enzýmu, ktorá sa využíva pri viacerých lyzozomálnych ochoreniach (Gaucherova, Fabryho, Pompeho choroba a mukopolysacharidózy I, II a VI). Napriek tomu nevedla u pacientov s Tayovou-Sachsovou chorobou k významnému zastaveniu neurodegenerácie a klinickému benefitu (Jakóbkiewicz-Banecka et al., 2007; von Specht et al., 1979). V súčasnosti sa skúma využitie génovej terapie, pri ktorom sa preukázal možný význam vektorov založených na adenovírusoch. Hlavným obmedzením adenovírusového vektora je nedostatočná kapacita, pretože k efektu liečby je potrebné prenesenie izoenzýmu s oboma podjednotkami HexA (alfa a beta). Dostupné vírusové vektory sú u človeka schopné riadiť expresiu iba jednej z podjednotiek, na dosiahnutie efektivity je preto nutný simultánny účinok dvoch vektorov. Takýto jav sa v praxi ťažko dosahuje. Pozornosť sa teda upiera na vývoj vírusových vektorov, ktoré by boli schopné súčasne prenášať tieto izoenzýmy (Cachon-Gonzalez et al., 2018).

Najčastejšou psychiatrickou komplikáciou je rozvoj psychózy, prevalencia sa udáva na tretinu až polovicu pacientov s adultnou formou (Navon et al., 1986). V spektre porúch nálady sú najviac prítomné manické prejavy. Pri liečbe psychiatrických známkov ochorenia použitím klasických neuroleptík pri nepoznanej diagnóze dochádza k zhoršeniu neurologických príznakov, pravdepodobne v dôsledku možného potlačenia funkcie HexA. Typické je zhoršovanie extrapyramídovej symptomatiky (Streifler et al.,

1989). Atypické neuroleptiká (kvetiapín, klozapín) tiež zhoršujú príznaky ochorenia pre prechodnú akumuláciu v lyzozómoch (Anderson et al., 2006). Ako bezpečná terapia týchto stavov sa potvrdila elektrokonvulzívna liečba a liečba benzodiazepínmi (MacQueen et al., 1998).

Z hľadiska prognózy ochorenia je typická pomalá progresia neurologických príznakov, hlavne v zmysle poruchy rovnováhy a chôdze. Neskôr pacienti v dôsledku progresie vyžadujú pomôcky pri chôdzi a majú zvýšené riziko imobilizačného syndrómu. V niektorých prípadoch postupne zhoršujúce sa prehľadanie vedie k potrebe zavedenia perkutánnej gastrostómie. U nášho pacienta po dvoch rokoch od stanovenia diagnózy došlo k deteriorácii rovnováhy do takej miery, že vyžadoval pri chôdzi oporu paličky.

## Záver

Tayova-Sachsova choroba je progresívne neurodegeneratívne ochorenie s doteraz neexistujúcou kauzálnou liečbou. Diagnostiku predovšetkým adultnej formy ochorenia komplikuje rozmanitý klinický obraz, čo častokrát spôsobuje oddialenie správnej diagnózy. Testovanie efektívnej liečby je zaťažované faktom, že ochorenie je v dospelom veku veľmi raritné, pre nešpecifickosť príznakov poddiagnostikované, testuje sa na veľmi malých počtoch pacientov. Pri prítomnosti cerebelárnej ataxie, extrapyramídových príznakov (hlavne dystónia, tremor a myoklonus), svalovej slabosti na dolných končatinách, súbežnom psychiatrickom ochorení a MR náleze atrofie mozoka by sa mala zvažovať aj táto diagnóza.

## LITERATÚRA

- Anderson N, Borlak J. Drug-induced phospholipidosis. *FEBS Lett.* 2006;580:5533-5540. doi: 10.1016/j.febslet.2006.08.061.
- Cachon-Gonzalez MB, Zaccariotto E, Cox TM. Genetics and Therapies for GM2 Gangliosidosis. *Curr Gene Ther.* 2018;18(2):68-89. doi:10.2174/1566523218666180404162622.
- Deik A, Saunders-Pullman R. Atypical presentation of late-onset Tay-Sachs disease. *Muscle Nerve.* 2014;49(5):768-771. doi: 10.1002/mus.24146.
- Jacobs JFM, Willemsen MAAP, Groot-Loonen JJ, et al. Allogeneic BMT followed by substrate reduction therapy in a child with subacute Tay-Sachs disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(10):925-926. doi:10.1038/sj.bmt.1705155.
- Jahnová H, Poupětová H, Jirečková J, et al. Amyotrophy, cerebellar impairment and psychiatric disease are the main symptoms in a cohort of 14 Czech patients with the late-onset form of Tay-Sachs disease. *J Neural.* 2019;266(8):1953-1959. doi:10.1007/s00415-019-09364.
- Jakóbkiewicz-Banecka J, Wegrzyn A, Wegrzyn G. Substrate deprivation therapy: a new hope for patients suffering from neurodegenerative forms of inherited lysosomal storage diseases. *J Appl Genet.* 2007;48(4):383-388. doi: 10.1007/BF03195237.
- MacQueen GM, Rosebush PI, Mazurek MF. Neuropsychiatric aspects of the adult variant of Tay-Sachs disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998;10(1):10-19. doi:10.1176/jnp.10.1.10.
- Navon R, Argov Z, Frisch A. Hexosaminidase A deficiency in adults. *Am J Med Genet.* 1986;24(1):179-196. doi:10.1002/ajmg.1320240123.
- Neudorfer O, Pastores GM, Zeng BJ, et al. Late-onset Tay-Sachs disease: phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. *Genet Med.* 2005;7(2):119-123. doi: 10.1097/01.gim.0000154300.84107.75.
- Osher E, Fattal-Valevski A, Sagie L, et al. Pyrimethamine increases  $\beta$ -hexosaminidase A activity in patients with Late Onset Tay Sachs. *Mol Genet Metab.* 2011;102(3):356-363. doi:10.1016/j.ymgme.2010.11.163.
- Příhodová I, Kalinčík T, Poupětová H, et al. GM2 gangliosidosis adult form can mimic spinal muscular atrophy. Two case reports. *Cesk Slov Neurol N.* 2013;76/108(2):221-224.
- Ramani PK, Parayil Sankaran B. Tay-Sachs Disease. [online]. StatPearls. [cit. 22.6.2023]. Dostupné z: <https://www.statpearls.com/point-of-care/29887>.
- Rosebush PI, MacQueen GM, Clarke JT, et al. Late-onset Tay-Sachs disease presenting as catatonic schizophrenia: diagnostic and treatment issues. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(8):347-353.
- Shapiro BE, Pastores GM, Gianutsos J, et al. Miglustat in late-onset Tay-Sachs disease: a 12-month, randomized, controlled clinical study with 24 months of extended treatment. *Genet Med.* 2009;11(6):425-433. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181a1b5c5.
- Streifler J, Golomb M, Gadoth N. Psychiatric features of adult GM2 gangliosidosis. *Br J Psychiatry.* 1989;155:410-413. doi:10.1192/bjp.155.3.410.
- Toro C, Zainab M, Tiffet CJ. The GM2 gangliosidosis: Unlocking the mysteries of pathogenesis and treatment. *Neurosci Lett.* 2021;764:136195. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136195.
- von Specht BU, Geiger B, Arnon R, et al. Enzyme replacement in Tay-Sachs disease. *Neurology.* 1979;29(6):848-854. doi:10.1212/wnl.29.6.848.