

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Gangliozydoza typu 1

Synonimy: niedobór beta-galaktozydazy-1, niedobór GLB1 (ang. GM1-gangliosidosis, generalized GM1, type 1 gangliosidosis, type 1 beta-galactosidase-1 deficiency, GLB1 deficiency)

OMIM: 230500

ORPHA kod: 79255

ICD-10: E75.1

Definicja choroby

Gangliozydoza typu 1 (GM1) jest uwarunkowaną genetycznie lizosomalną chorobą spichrzeniową, charakteryzującą się patologicznym gromadzeniem gangliozydów w lizosomach, wtórnym do nieprawidłowej funkcji enzymu β -galaktozydazy. Choroba spowodowana jest mutacją w genie GLB1. Istnieją 3 główne warianty kliniczne sklasyfikowane według ciężkości objawów klinicznych i zmiennej resztkowej aktywności β -galaktozydazy. Wszystkie typy w swoim obrazie klinicznym zawierają uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz postępujący proces neurodegeneracyjny. Najgorsze rokowanie obserwuje się w typie I (niemowlęcym), gdzie przeżywalność dzieci nie przekracza 3 lat.

Etiologia. Podłoże  genetyczne. Sposób dziedziczenia

Gangliozydoza typu 1 jest chorobą uwarunkowaną jednogenowo, uwarunkowaną w sposób autosomalny recesywny. Opisano ponad 200 patogennych lub prawdopodobnie patogennych wariantów genu GLB1, który znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 3 (3p22.3) i koduje hydrolazę lizosomalną - β -galaktozydazę. Polimorfizmy pojedynczych

nukleotydów stanowią ok. 75% przypadków mutacji genu, a insercje i delecje stanowią kolejne 25%. Patogenne warianty GLB1 są rozproszone w 16 eksonach i w miejscach krytycznych dla splicingu, jednak większość z nich znajduje się w eksonach 2, 6 i 15. Kombinacje różnych alleli przyczyniają się do heterogenności klinicznej i przekładają się na trudności diagnostyczne w przypadkach sekwencjonowania pojedynczego genu GLB1.

Epidemiologia

Częstość występowania szacuje się na około 1:100 000 do 1: 200 000 żywych urodzeń. Jest ona szczególnie wysoka na Malcie, w Brazylii i na Cyprze.

Opis kliniczny

W gangliozydozie typu 1, z uwagi na brak lub osłabienie aktywności β -galaktozydazy, obserwuje się akumulację gangliozydów, czyli glikolipidów zawierających galaktozę (typu GM1 i GA1) oraz innych glikokoniugatów. Substraty te gromadzą się w nadmiarze w lizosomach wszystkich tkanek, jednak wykazują największe powinowactwo do tkanki nerwowej, przez co powodują głęboką dysfunkcję i postępujący proces neurodegeneracyjny.

Wyróżnia się 3 typy GM1, w których istnieje odwrotna korelacja między nasileniem objawów choroby a resztkową aktywnością enzymu.

Typ I, czyli postać niemowlęca, charakteryzuje się szybkim pogorszeniem sprawności psychomotorycznej, rozpoczynającym się w ciągu 6 miesięcy od urodzenia, uogólnionym zajęciem OUN, powiększeniem wątroby i śledziony, dysmorfia twarzy, objawem wiśniowej plamki na dnie oka, czyli pogrubieniem i utratą przejrzystości siatkówki w okolicy tylnego bieguna z równoczesnym uwidocznieniem dalszych części siatkówki w obrębie dołka, dyzostozą (choroba rozwojowa tkanki kostnej dotycząca głównie jej nieprawidłowego kostnienia) oraz wczesnym zgonem.

Typ II, czyli postać późno niemowlęca/młodzieńcza, ma początek między 7 miesiącem a 3 rokiem życia. Ta postać wykazuje uogólnione zajęcie OUN z pogorszeniem sprawności psychomotorycznej, drgawkami, zajęciem układu kostnego o typie dyzostozy lub skrzywienia kręgosłupa i przeżywalnością co najwyżej do wieku dziecięcego. Hepatosplenomegalia i objaw wiśniowej plamki zwykle nie występują.

Typ III, czyli postać dorosła/przewlekła, występuje w wieku od 3 do 30 lat i charakteryzuje się zlokalizowanym zajęciem układu kostnego (dyzostozą, jałową martwicą kości) oraz

zajęciem OUN z objawami takimi jak: dystonia, zaburzenia chodu lub mowy.

Diagnostyka

Ustalenie rozpoznania jest trudne ze względu na szerokie spektrum objawów obserwowanych w GM1. Kliniczne podejrzenie choroby można wysunąć na podstawie objawów typowych dla chorób spichrzeniowych takich jak: pogrubiałe rysy twarzy, przerost dziąseł, objaw wiśniowej plamki na dnie oka, hepatosplenomegalia, dyzostoza czy opóźnienie rozwoju psychoruchowego. Dobrym badaniem orientacyjnym jest rozmaz krwi obwodowej (badanie wakuolizacji limfocytów) oraz badanie na obecność oligosacharydów w moczu. W badaniu szpiku kostnego można zaobserwować komórki piankowe (ang. Gaucher-like foam cells). Rozpoznanie GM1 potwierdza się przez oznaczenie aktywności β -galaktozydazy w osoczu i/lub na podstawie wyniku molekularnego badania genetycznego w postaci sekwencjonowania pojedynczego genu GLB1 lub badania metodą sekwencjonowania następnej generacji (ang. next generation sequencing, NGS). Należy wykluczyć wtórny deficyt β -galaktozydazy i neuraminidazy (spowodowany mutacją genu CTSA w galaktosialidozie).

Leczenie

Leczenie pacjentów z gangliozydozą GM1 jest objawowe, wspomagające i paliatywne. Istotne jest wspomaganie rozwoju ruchowego oraz fizykoterapia. Wskazana jest okresowa kontrola kardiologiczna (z uwagi na możliwą kardiomiopatię), neurologiczna (wraz z oceną EEG) oraz ogólnopediatryczna.

W przypadku problemów medycznych, takich jak infekcje, zapalenie ucha środkowego, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie czy padaczka, postępowanie jest rutynowe.

Trwają badania naukowe dedykowane pacjentom z GM1, obejmujące próby wprowadzenia terapii redukującej substraty, terapii wzmacniającej działanie endogennego enzymu, przeszczepu komórek macierzystych, enzymatycznej terapii zastępczej lub terapii genowej. Celem tych metod jest spowolnienie progresji klinicznej choroby, w tym poprawa jakości i wydłużenie oczekiwanej długości życia pacjentów. Dokonuje się tego poprzez zmniejszenie zawartości gangliozydów GM1, zwiększenie endogennej aktywności β -galaktozydazy lub wprowadzenie egzogennej aktywnej cDNA β -galaktozydazy lub samego enzymu. Wszystkie powyższe terapie pozostają w fazie badań klinicznych.

Szczepienia ochronne

Brak przeciwwskazań do szczepień ochronnych.

Zalecenia szczególne

W przypadku zajęcia kości szkieletu dyzostoza istnieje ryzyko powikłań w trakcie przeprowadzania zabiegów anestetycznych z uwagi na możliwą niestabilność kręgosłupa szyjnego. Należy unikać stosowania środków psychotropowych u osób z rozpoznaniem GM1. Istnieje konieczność odpowiedniego poradnictwa rodzinnego.

Rokowanie

Rokowanie zależy od typu gangliozydozy GM1. Jest ono złe w ciężkiej postaci niemowlęcej (typ I) oraz zmienne w przewlekłej postaci dorosłej (typ II i III). Średnia długość życia dzieci z typem I niemowlęcym GM1 nie przekracza 2 lat.

Organizacje pacjenckie

Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie Ars Vivendi

[Ars Vivendi](#)

Najbardziej popularna organizacja pacjencka dedykowana GM1 (w USA) - Cure GM1 Foundation –

www.curegm1.org

Ważne strony internetowe

www.orpha.net/Orphanet - [Gangliosidosis GM1](#)

www.omim.org/ OMIM- Gangliosidosis GM1

www.sciencedirect.com/Gangliosidosis GM1

www.clinicaltrials.gov/Badania kliniczne dla GM1

Poradnie Genetyczne

Ośrodki eksperckie chorób rzadkich

Poradnie Chorób Metabolicznych

Autor/autorzy opisu:

Marta Glińska, Maria Giżewska - Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieków Rozwojowych, SPSK nr 1 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Data opisu

22.05.2023

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy

medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.