

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Gangliosidoses à GM2 *ARGUMENTAIRE*

Centres de Référence des Maladies lysosomales

CHU Armand Trousseau-La Roche Guyon et CHU Pitié- Salpêtrière

Groupe Hospitalo-Universitaire de l'Est Parisien, APHP



Centres de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme

Filière de Santé Maladies Rares



27 octobre 2021

Cet argumentaire a été élaboré
par le Centre de Référence des Maladies Lysosomales.
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS des Gangliosidoses à GM2.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du CETL
www.cetl.net

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Argumentaire.....	6
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	15
Annexe 2. Liste des participants	16
Références bibliographiques	17

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
GM2G	Gangliosidose à GM2
TSD	Maladie de Tay-Sachs
SD	Maladie de Sandhoff
GM2A	Maladie liée au déficit d'activateur de l'Hex
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MRS	Spectroscopie-IRM
Hex	Beta-Hexosaminidase
EMG	Electromyogramme
AMS	Amyotrophie Spinale
SLP	Sclérose Latérale Primaire
NAA	N-acétylaspartate
Myo	Myo-inositol
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien

Préambule

Le PNDS sur la Gangliosidose à GM2 a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Ce PNDS sur les gangliosidoses à GM2 a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en date d'octobre 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Le contenu du PNDS a été élaboré et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire coordonné par la filière de santé maladies rares G2M en lien avec le Comité d'Evaluation du Traitement des NeuroLipidoses (CETNL), en tenant compte non seulement des données de la littérature mais aussi des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France.

Les coordonnateurs ont fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de rédacteurs et relecteurs lors de réunions du CETNL. Le PNDS a été élaboré en deux temps : travail initial de rédaction par un groupe de travail constitué selon le domaine d'expertise de chacun, puis validation par les relecteurs selon le domaine concerné, dont les associations de patients.

Argumentaire

· Date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Kaback 2011 (1) Etats-Unis		Non	Oui Neurologues Pédiatres Ophtalmologues Génétiiciens	Non	GM2G	Critères diagnostiques Prise en charge

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Auteur Année {Ref}						

· date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Tavasoli 2018 (2) Iran	Décrire Présentation clinique et paraclinique, évolution des formes infantiles tardives	Case series	25 patients (SD)	Examen clinique et tests paracliniques	Description du tableau clinique, des anomalies à l'imagerie et des résultats biochimiques et génétiques	Régression neurologique et tâche rouge-cerise surtout dans la première année de vie doivent faire suspecter une GM2G
Gupta 2017 (3) Inde	Description Anomalies à l'IRM cérébrale	Case report	1 patient	Examen clinique et tests paracliniques	Analyse des anomalies à l'IRM	La présence d'hyposignal thalamique en T2 peut être évocatrice de GM2G
Jauhari 2017 (4) Inde	Description Anomalies à l'IRM cérébrale	Case report	1 patient (TS)	Examen clinique et tests paracliniques	Analyse des anomalies à l'IRM	GM2G peut donner un tableau en IRM d'atteinte de capsule externe, claustrum et tronc cérébral
Barritt 2017 (5) Angleterre	Description d'un patient à début tardif	Case report	1 patient (TS)	Examen clinique et tests paracliniques	Évaluation et description du tableau clinique en le rapportant aux cas décrits dans la littérature	TS à début tardif peut se présenter avec un tableau type SLA associé à un syndrome cérébelleux avec atrophie cérébelleuse

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Maulik 2017 (6) Inde	Description d'un cas à présentation inhabituelle	Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et tests paracliniques	Évaluation et description du tableau clinique en le rapportant aux cas décrits dans la littérature	SD à début infantile peut se présenter rarement avec microcéphalie
Utz 2017 (7) Etats-Unis	Description de la modalité d'évolution de la maladie	Étude longitudinale	15 patients (9 TSD, 6 SD)	Examen clinique	Évolution du tableau clinique au cours du temps	Description détaillée du cours de la maladie
Chermaine 2017 (8) Malaysia	Description des anomalies d'imagerie fonctionnelle	Case series	2 patients (SD)	Examen d'imagerie	Analyse des anomalies à l'IRM	SD peut montrer, à la MRS, un pic de N-acétylhexosamine
Brackmann 2017 (9) Allemagne	Description de cas ayant le variant AB de la maladie	Case series	2 patients (GM2A)	Examen clinique et tests paracliniques	Évaluation et description du tableau clinique en le rapportant aux cas décrits dans la littérature	Chez un patient ayant un tableau typique de GM2G mais une Hex normale, il faut séquencer le gène GM2A
Mittal 2016 (10) Inde	Description d'anomalies à l'IRM cérébrale	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et tests paracliniques	Description du tableau clinique et d'imagerie	La TSD typiquement présente, à l'IRM, un hyposignal T2 des thalami
Lee 2017 (11) Taiwan	Description d'un cas à présentation inhabituelle	Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et tests paracliniques	Évaluation et description du tableau clinique en le rapportant aux cas décrits dans la littérature	La SD infantile peut comporter une cardiomyopathie
Sheth 2016 (12) Inde	Description de cas avec la variante AB de la maladie	Case report	1 patient (GM2A)	Examen clinique et tests paracliniques	Description du tableau clinique et d'imagerie	Devant un tableau typique de GM2G mais une Hex normale, il faut séquencer le gène GM2A
Liguori 2016 (13) Italie	Description d'un cas à début tardif	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et tests paracliniques	Description du tableau clinique, d'imagerie et EMG	À l'âge adulte, la GM2G peut se présenter par des symptômes psychiatriques
Steiner 2016 (14) Allemagne	Description d'un cas à début tardif	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et tests paracliniques	Description clinique, d'imagerie et EMG	Chez l'adulte ayant un syndrome cérébelleux + une neuronopathie motrice, suspecter GM2G
Zhang 2016 (15) Chine	Corrélation génotype-phénotype	Case series	5 patients (SD)	Examen clinique, imagerie, analyse génétique	Description clinique et des anomalies génétiques	Corrélation génotype-phénotype

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Chardon 2015 (16) Canada	Description d'un cas à début tardif	Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et tests paracliniques	Description clinique, d'imagerie et EMG	Chez les adultes, la GM2G peut se présenter avec un tableau de syndrome de Kennedy (double neuropathie avec atteinte surtout proximale) mais sans gynécomastie
Güngör 2016 (17) Turquie	Description anomalies IRM cérébrale	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et tests paracliniques	Description du tableau clinique et d'imagerie cérébrale	La GM2G infantile présente, à l'IRM, hyposignal en T2 des thalami
Osher 2015 (18) Israël	Évaluation de la pyriméthamine chez les formes adultes de TSD	Éssai thérapeutique	4 patients (TSD)	Examen clinique et biologique	Changement du tableau clinique et de l'activité de Hex	La pyriméthamine chez les adultes avec TSD augmente la concentration de Hex mais n'a pas d'effet clinique
Stendel 2015 (19) Allemagne	Description de deux cas à début tardif	Case series	2 patients (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Description clinique et des résultats des examens paracliniques	Chez les adultes, la TSD peut se présenter avec symptômes psychotiques au premier plan
Villamizar-Schiller 2015 (20) Colombia	Évaluation de l'efficacité du traitement par Miglustat + régime cétoène	Essai thérapeutique/ Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique sous traitement	Amélioration de l'épilepsie et des troubles du comportement
Kumar 2014 (21) Qatar	Description d'anomalies à l'IRM cérébrale	Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et d'imagerie	Évaluation clinique et IRM	La forme infantile de SD peut présenter, à l'IRM, un hyposignal T2 des thalami
Kenney 2014 (22) Etats-Unis	Description d'un cas	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique	Toujours penser à la GM2G devant un tableau de régression neurologique à début dans la première année de vie
Krishnamoorty 2014 (23) Etats-Unis	Description d'un cas	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique	Toujours penser à la GM2G devant un tableau de régression neurologique et réponse exagérée au bruit dès la première année de vie
Masri 2014 (24) Jordanie	Description d'un cas	Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique	La GM2G peut se présenter avec des symptômes dès la naissance
Nakamura 2015 (25) Japon	Étude clinique et neurophysiologique	Étude retrospectif	3 patients (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Les réponses électrophysiologiques du tronc cérébral ont un lien avec la réponse exagérée au bruit

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Yokoyama 2014 (26) Japon	Description d'un cas à début tardif	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Chez l'adulte, la GM2G peut se présenter avec un tableau de type SLA
Deik 2013 (27) Etats-Unis	Description d'un cas à début tardif	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Chez l'adulte, la GM2G peut se présenter avec un tableau de type AMS
Kang 2013 (28) Korea	Description d'un cas à début tardif	Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Chez l'adulte, la GM2G peut se présenter avec un tableau type diplopie brachiale amyotrophique
Rattay 2013 (29) Allemagne	Description d'un cas à début tardif	Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Chez l'adulte, la GM2G peut se présenter avec un tableau type AMS
Jamrozik 2013 (30) Pologne	Description d'un cas à début tardif	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Chez l'adulte, la GM2G peut se présenter avec un tableau type AMS
Kodama 2011 (31) Japon	Évaluation du Lyso-GM2 comme biomarqueur diagnostic de GM2G	Étude de sensibilité d'un biomarqueur	8 patients : 2 SD, 5 TSD, 1 GM2A	Dosage biomarqueur	Corrélation entre élévation du biomarqueur et maladie	Lyso-GM2 élevé dans TSD et SD, mais pas dans GM2A
Smith 2012 (32) Angleterre	Étude démographique	Case series	73 patients : 40 TSD, 31 SD, 2 GM2A	Examen clinique et paraclinique	Évaluation clinique	Parmi les patients pédiatriques adressés auprès d'un centre soignant les troubles intellectuels, 6% étaient des GM2G
Bley 2011 (33) Etats-Unis	Évolution de la maladie	Étude retrospective	97 patients : 22 SD, 75 TSD	Examen clinique et paraclinique	Évolution du tableau clinique	Les premiers symptômes sont : régression neurologique, réaction exagérée au bruit, hypotonie. Pas de différence entre TSD et SD.
Seshadri 2011 (34) Inde	Description d'un cas	Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et paraclinique	Description des anomalies à l'IRM cérébrale	A l'IRM cérébrale, le SD peut présenter hyposignal T2 et hypersignal T1
Praline 2011 (35) France	Description d'un cas	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	La forme adulte de TSD peut se présenter par une forme type AMS
Osher 2011 (36) Israël	Étude d'efficacité clinique de la pyriméthamine dans les formes adultes	Essai thérapeutique	9 patients (TSD)	Examen clinique et biochimique	Évolution clinique et des tests paracliniques	La pyriméthamine augmente l'activité de la Hex sérique, mais ne semble pas avoir d'efficacité clinique

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Clarke 2011 (37) Canada	Étude (phase I/II) d'efficacité de la pyriméthamine sur l'activité de l'Hex in vivo	Essai thérapeutique	11 patients	Examen biochimique	Évolution de la concentration de l'Hex	La pyriméthamine semble augmenter l'activité de Hex in vivo
Masciullo 2011 (38) Italie	Étude d'efficacité du miglustat chez les formes adultes	Essai thérapeutique	1 patient (SD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution de l'examen clinique et des tests paracliniques	Absence d'efficacité
Delnooz 2010 (39) Pays-Bas	Description de trois cas à début tardif	Case series	3 patients (SD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	La forme adulte de GM2G doit être évoquée devant un tableau d'ataxie spinocérébelleuse et neuropathie motrice
Jain 2010 (40) Inde	Description d'un cas à présentation inhabituelle	Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Rarement une neuropathie périphérique peut être détectée dans la forme infantile de GM2G
Tallaksen 2009 (41) Norvège	Étude d'efficacité du miglustat chez les formes infantiles tardives	Essai thérapeutique/ Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Probable efficacité (stabilisation temporaire de la maladie)
Wortmann 2009 (42) Pays-Bas	Étude d'efficacité du miglustat chez les formes infantiles tardives	Essai thérapeutique/ Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Probable efficacité (stabilisation de la maladie ; 2 ans de suivi)
Maegawa 2009 (43) Canada	Étude d'efficacité du miglustat chez les formes infantiles tardives	Essai thérapeutique	5 patients (3 SD, 2 TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Absence de franche efficacité clinique
Shapiro 2009 (44) États-Unis	Étude d'efficacité du miglustat chez les formes adultes	Essai thérapeutique	30 patients (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Absence d'efficacité clinique
Godeiro-Junior 2009 (45) Brésil	Description d'un cas à début tardif	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Chez l'adulte, la GM2G peut se présenter avec un tableau type SLP
Imamura 2008 (46) Japon	Description d'imagerie	Case series	2 patients (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Analyse des anomalies à l'imagerie	La GM2G peut montrer, à la MRS, une réduction du NAA et une augmentation du myo-inositol
Hayase 2010 (47) Japon	Description d'un cas	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	TSD peut se présenter avec des lésions étendues de la substance blanche (parfois unilatérales), avec augmentation des cytokines

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						inflammatoires dans le LCR
Shapiro 2008 (48) États-Unis	Description de trois cas à début tardif	Case series	3 patients (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Rarement la TS de l'adulte peut présenter dans l'enfance un bégaiement
Sharma 2008 (49) Inde	Description d'imagerie cérébrale	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Analyse des anomalies à l'imagerie	La TS peut présenter, à l'IRM cérébrale, une hypomyélinisation diffuse associée à un hyposignal T2 et hypersignal T1 thalamique bilatéral
Lee 2008 (50) Corée	Description d'imagerie cérébrale dans une forme infantile tardive	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Analyse des anomalies à l'imagerie	Dans la forme infantile tardive, à l'IRM, on peut retrouver des anomalies thalamiques, notamment une atrophie, associée à une atrophie corticale diffuse
Shapiro 2008 (51) États-Unis	Description de la neuropathie périphérique dans les formes tardives de TSD	Étude retrospective cross-sectional	30 patients (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Analyse des données EMG et de l'évolution clinique de la neuropathie	Atteinte polyneuropathique axonale dans le 27% des cas (hors l'atteinte de la corne antérieure)
Elstein 2008 (52) Israël	Étude des performances neurocognitives des patients TSD adultes	Étude transversale	10 patients (TSD)	Tests neurocognitifs	Résultats des tests neurocognitifs	Les fonctions verbales et exécutives sont les plus affectées dans la TSD de l'adulte
Peters 2008 (53) Allemagne	Description d'un cas à début tardif	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Toujours suspecter GM2G dans un contexte de SLA juvenile
Wilken 2008 (54) Allemagne	Description d'imagerie	Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et paraclinique	Analyse des anomalies à l'imagerie	La GM2G peut montrer, à la MRS, une réduction du NAA et une augmentation du myo-inositol, ainsi qu'un pic de N-acétylhexosamine
Assadi 2008 (55) États-Unis	Description d'imagerie	Case series	2 patients	Examen clinique et paraclinique	Analyse des anomalies à l'imagerie	La GM2G peut montrer, à la MRS, une réduction du NAA et une augmentation du myo-inositol
Girisha 2006 (56)	Description d'imagerie	Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et paraclinique	Analyse des anomalies à l'imagerie	La GM2G, à l'IRM cérébrale, peut présenter, en T2, un hypersignal des

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Inde						putamen et hyposignal des thalami, ainsi qu'une hypomyélinisation diffuse
Maegawa 2006 (57) Canada	Décrire le cours de la maladie dans les formes infantiles tardives	Étude longitudinale	21 patients (15 TSD, 6 SD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Forme très hétérogène, l'âge de début lié au pronostic, pas de différence concernant la progression de la maladie entre TSD et SD
Bembi 2006 (58) Italie	Étude d'efficacité du miglustat dans la TSD	Essai thérapeutique	2 patients (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques sous traitement	Absence de franche efficacité (quoique les patients n'aient pas développé une macrocéphalie)
Nathanson 2006 (59) Etats-Unis	Description d'un cas à début tardif	Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	La TSD peut rarement présenter une achalasia oesophagienne
Pellegrini 2006 (60) Italie	Description de deux cas à début tardif	Case series	2 patients (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	La TS peut rarement présenter une achalasia oesophagienne
Inglese 2005 (61) Etats-Unis	Description d'imagerie chez les formes adultes	Case series	9 patients	Examen d'imagerie	Analyse des anomalies à l'imagerie	La GM2G peut présenter une réduction du NAA dans la substance blanche et les noyaux gris
Jacobs 2005 (62) Pays-Bas	Étude d'efficacité de greffe allogénique + miglustat	Essai thérapeutique/Case report	1 patient (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques sous traitement	Pas d'efficacité clinique (bien que le traitement ait augmenté l'activité de l'Hex)
Aydin 2005 (63) Turquie	Description d'imagerie	Case series	3 patients (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Analyse des anomalies à l'imagerie	La GM2G peut présenter, à la MRS, une réduction du NAA et une augmentation du myo-inositol et de la choline
Frey 2005 (64) Etats-Unis	Description de l'histoire naturelle des troubles cognitifs dans les formes adultes de GM2G	Étude longitudinale rétrospective	3 patients	Examen clinique	Évolution clinique et des tests cognitifs	Les fonctions exécutives et la mémoire les plus atteintes
Neudorfer 2005 (65) Etats-Unis	Description du phénotype des formes adultes de TSD	Case series	21 patients (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Délai diagnostic : 8 ans ; premiers symptômes : neuropathie motrice ou syndrome cérébelleux, ainsi que psychose

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Rucker 2004 (66) Etats-Unis	Description des anomalies neuro-ophthalmologiques chez les patients à début tardif	Étude transversale	14 patients (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Analyse des mouvements oculaires	Anomalies des saccades (hypométrie, décélération transitoire) sont typiques de GM2G
Zaroff 2004 (67) Etats-Unis	Évaluation neuropsychologique des patients ayant une forme à début tardif	Étude transversale	17 patients	Examen clinique et tests neuropsychologiques	Résultats des tests neuropsychologiques	Les fonctions exécutives et la mémoire les plus atteintes
Hendriksz 2004 (68) Angleterre	Description phénotypique des formes infantiles tardives	Case series + revue de la littérature	9 patients (SD)	Examen clinique et paraclinique	Évolution clinique et des tests paracliniques	Ataxie et dysarthrie sont les symptômes de présentation les plus communs
Alkan 2003 (69) Turquie	Description d'imagerie	Case series	2 patients (SD)	Examen clinique et paraclinique	Analyse des anomalies à l'imagerie	La GM2G peut montrer, à la MRS, une réduction de l'NAA et une augmentation de la choline
Nassogne 2003 (70) France	Description d'imagerie	Case series	3 patients (TSD)	Examen clinique et paraclinique	Analyse des anomalies à l'imagerie	La GM2G peut se présenter par des images type tumeur du tronc cérébral à l'IRM
Grosso 2003 (71) Italie	Description d'anomalies à l'IRM cérébrale	Case series	3 patients (TSD)	Examen clinique et tests paracliniques	Analyse des anomalies à l'imagerie	Dans la forme à début précoce : atteinte des noyaux gris et hypomyélinisation ; dans la forme plus tardive : atrophie vermienne surtout
Venugopalan 2002 (72) Oman	Description d'un cas non typique	Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et tests paracliniques	Évaluation et description du tableau clinique en le rapportant aux cas décrits dans la littérature	La SD peut se présenter également par une atteinte cardiaque (valvulaire ou cardiomyopathique)
Felderhoff-Mueser 2001 (73) Allemagne	Description des anomalies d'imagerie fonctionnelle dans la forme adulte	Case report	1 patient (TS)	Examen clinique et tests paracliniques	Analyse des anomalies à l'imagerie fonctionnelle	À la MRS au ³¹ phosphore, une réduction des phosphodiesteres a été mise en évidence
Salman 2001 (74) Canada	Description de cas non typiques	Case report	4 patients (3 SD, 1 TSD)	Examen clinique et tests paracliniques	Évaluation et description du tableau clinique en le rapportant aux cas décrits en littérature	Dans la forme adulte, une atteinte du système nerveux autonome est possible
Yüksel 1999 (75) Turquie	Description des anomalies d'imagerie cérébrale	Case report	4 patients (SD)	Examen clinique et tests paracliniques	Analyse des anomalies à l'IRM	Dans la forme à début précoce, l'IRM cérébrale peut montrer des signes de dysmyélinisation et, en T2, hyposignal thalamique et

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						hypersignal des globes pâles, noyaux caudés et putamens
Gomez-Brouchet 1999 (76) France	Description d'un cas non typique	Case report	1 patient (SD)	Examen clinique et tests paracliniques	Évaluation et description du tableau clinique en le comparant aux cas décrits dans la littérature	Dans la forme adulte, la diarrhée peut être un signe de dysautonomie liée à la maladie

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed Sites internet : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
Période de recherche	1999-2019
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	"Gangliosidoses, GM2"[Majr] AND (full text[sb] AND ("1999/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]))
Nombre d'études recensées	286
Nombre d'études retenues	76

Critères de sélection des articles

Actuellement, il n'existent pas de recommandations françaises ou européennes concernant la GM2G.

Pour la rédaction de ce PNDP, nous avons privilégié les articles cliniques et nous n'avons pas retenu les articles qui traitent des mécanismes physiopathologiques ou de mécanismes génétiques dès lors qu'ils n'éclairent pas la présentation clinique ou la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.

Du fait de la rareté de la maladie, nous avons retenu les articles rétrospectifs présentant un nombre réduit de cas, ainsi que les case reports.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Docteur Bénédicte HERON, Centre de référence des Maladies Lysosomales, Hôpital Armand Trousseau-La Roche Guyon et par le Docteur Yann NADJAR, Centre de référence des Maladies Lysosomales, Hôpital de La pltié Salpétrière, APHP

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Docteur Daniele Mandia , neurologue, Hôpital Saint Antoine, APHP
- Pr Brigitte Chabrol, Centre de Référence Coordonnateur Maladies Héréditaires du Métabolisme, Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfants, CHU Timone, 13385 Marseille Cedex 5
- Delphine Genevaz, Responsable Scientifique Association VML
- Dr Roseline Froissart, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Unité Médicale des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron
- Dr Magali Pettazzoni, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Unité Médicale des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron
- Dr Catherine Caillaud, Laboratoire de Biochimie Métabolomique et Protéomique, Hôpital Necker Enfants Malades, Tour Lavoisier, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris
- Pr Thierry Levade, Laboratoire de Biochimie, Institut Fédératif de Biologie, CHU Purpan, 330, Avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9
- Dr Marie T Vanier, médecin biologiste, ancien Directeur de Recherche à INSERM, ancien Praticien Attaché aux Hospices Civils de Lyon

Groupe de travail multidisciplinaire :

- Mme Sandrine Carabeux, pilote Equipe Relais Handicaps Rares Ile De France
- D^r Mathilde Heulin, neuropédiatre, Hôpital Jean Verdier, 93140 Bondy
- Dr Claire Mehler Jacob, neuropédiatre, Hospitalisation à Domicile, Paris
- Dr Samia Pichard, pédiatre, Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Hôpital Necker Enfants Malades
- Marie-Paule Lecoq, assistante de service social, Département de Neurologie, Hopital Pitié-Salpétrière
- Dr Mani Bolourian, médecin généraliste, Thiais
- Dr Gorka Fernandez, neurologue, Département de Neurologie, Hopital Pitié-Salpétrière

Liens d'intérêt

La plupart des membres du CETNL ont, en tant qu'experts, des relations avec l'industrie pharmaceutique. Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés.

Ce projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail décrit ci-dessus, il a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

Toutes les personnes impliquées dans la réflexion, rédaction et relecture de ce PNDS ont renseigné et signé une « Déclaration Publique d'Intérêts ».

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Références bibliographiques

1. Kaback MM, Desnick RJ. Hexosaminidase A Deficiency [Internet]. GeneReviews®. 2011. 1–18 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301397>
2. Tavasoli AR, Parvaneh N, Ashrafi MR, Rezaei Z, Zschocke J, Rostami P. Clinical presentation and outcome in infantile Sandhoff disease: A case series of 25 patients from Iranian neurometabolic bioregistry with five novel mutations Dr. Segolene Ayme. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):1–8.
3. Gupta L, Mirza A, Gulati A, Gulati P. Magnetic resonance imaging findings in Tay-Sachs disease. *Neurology India.* 2018.
4. Jauhari P, Goswami JN, Sankhyan N, Singh P, Singhi P. Unusual Neuroimaging Finding in Infantile Tay-Sach's Disease. *Indian J Pediatr.* 2018;85(2):158–9.
5. Barritt AW, Anderson SJ, Leigh PN, Ridha BH. Late-onset Tay–Sachs disease. *Pract Neurol.* 2017;17(5):396–9.
6. Maulik K, Kumar S, Singh P, Saini AG. Microcephaly in infantile Sandhoff's disease. *BMJ Case Rep.* 2017;2017(C):1–2.
7. Jarnes Utz JR, Kim S, King K, Ziegler R, Schema L, Redtree ES, et al. Infantile gangliosidoses: Mapping a timeline of clinical changes. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2017 Jun;121(2):170–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719217301129>
8. Antony C, Thong MK, Rahmat K, Muridan R. Sandhoff disease in two siblings of a Malaysian family: Description of novel beta hexosaminidase mutations, magnetic resonance imaging, and spectroscopic findings. *Neurology India.* 2017.
9. Brackmann F, Kehrer C, Kustermann W, Böhringer J, Krägeloh-Mann I, Trollmann R. Rare Variant of GM2 Gangliosidosis through Activator-Protein Deficiency. *Neuropediatrics.* 2017;48(2):127–30.
10. Mittal P, Gupta R, Garg P, Mittal A, Kaur H, Gupta S. CT and MRI findings in a case of infantile form of GM2 gangliosidosis: Tay-Sachs disease. *Neurology India.* 2016.
11. Lee HF, Chi CS, Tsai CR. Early cardiac involvement in an infantile Sandhoff disease case with novel mutations. *Brain Dev* [Internet]. 2017;39(2):171–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2016.09.006>
12. Sheth J, Datar C, Mistri M, Bhavsar R, Sheth F, Shah K. GM2 gangliosidosis AB variant: Novel mutation from India - a case report with a review. *BMC Pediatr* [Internet]. 2016;16(1):1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-016-0626-6>
13. Liguori M, Tagarelli G, Romeo N, Bagalà A, Spadafora P. Identification of a patient affected by “Juvenile-chronic” Tay Sachs disease in South Italy. *Neurol Sci.* 2016;37(11):1883–5.
14. Steiner KM, Brenck J, Goericke S, Timmann D. Cerebellar atrophy and muscle weakness: Late-onset Tay-Sachs disease outside Jewish populations. *BMJ Case Rep.* 2016;2016(C):2–3.
15. Zhang W, Zeng H, Huang Y, Xie T, Zheng J, Zhao X, et al. Clinical, biochemical and molecular analysis of five Chinese patients with Sandhoff disease. *Metab Brain Dis.* 2016;31(4):861–7.
16. Chardon JW, Bourque PR, Geraghty MT, Boycott KM. Very late-onset Sandhoff disease presenting as Kennedy Disease. *Muscle Nerve* [Internet]. 2015 Dec;52(6):1135–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.24775>
17. Güngör O, Güngör G, Yurttutan N, Dilber C. Thalamic T2 hypointensity: a diagnostic clue for Tay–Sachs disease. *Acta Neurol Belg.* 2016;116(2):195–7.
18. Osher E, Fattal-Valevski A, Sagie L, Urshanski N, Sagiv N, Peleg L, et al. Effect of cyclic, low dose pyrimethamine treatment in patients with Late Onset Tay Sachs: An open label, extended pilot study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015;10(1):1–7. Available from: ???
19. Stendel C, Gallenmüller C, Peters K, Bürger F, Gramer G, Biskup S, et al. Paranoid delusion as lead symptom in two siblings with late-onset Tay–Sachs disease and a novel mutation in the HEXA gene. *J Neurol.* 2015;262(4):1072–3.
20. Villamizar-Schiller IT, Pabón LA, Hufnagel SB, Serrano NC, Karl G, Jefferies JL, et al. Neurological and cardiac responses after treatment with miglustat and a ketogenic diet in a patient with Sandhoff disease. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2015;58(3):180–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.12.009>
21. Kumar D, Ramanathan S, Khanna M, Palaniappan Y. Bithalamic T2 hypointensity: A diagnostic clue for Sandhoff's disease. *Neurol India.* 2014;62(4):475–6.
22. Kenney D, Wickremasinghe AC, Ameenuddin N, Patterson MC. A 19-Month-Old Girl of South Indian Parents Presented to a General Pediatric Clinic for Evaluation of Global Developmental Regression. *Semin Pediatr Neurol* [Internet]. 2014 Jun;21(2):88–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dineu.2015.08.001>
23. Krishnamoorthy KS, Eichler F, Rapalino O, Frosch MP. Case 14-2014: An 11-month-old girl with developmental delay. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1830–41.
24. Masri A, Liao J, Kornreich R, Haghghi A. Homozygous p.R284* mutation in HEXB gene causing Sandhoff disease with nystagmus. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2014;18(3):399–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.02.002>

25. Nakamura S, Saito Y, Ishiyama A, Sugai K, Iso T, Inagaki M, et al. Correlation of augmented startle reflex with brainstem electrophysiological responses in Tay-Sachs disease. *Brain Dev* [Internet]. 2015;37(1):101–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2014.01.011>
26. Yokoyama T, Nakamura S, Horiuchi E, Ishiyama M, Kawashima R, Nakamura K, et al. Late onset GM2 gangliosidosis presenting with motor neuron disease: An autopsy case. *Neuropathology*. 2014;34(3):304–8.
27. Deik A, Saunders-Pullman R. Atypical presentation of late-onset Tay-sachs disease. *Muscle and Nerve*. 2014;49(5):768–71.
28. Kang SY, Song SK, Lee JS, Choi JC, Kang JH. Adult sandhoff disease with 2 mutations in the HEXB gene presenting as brachial amyotrophic diplegia. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2013;15(2):47–51.
29. Rattay TW, Schöls L, Wilhelm C, Synofzik M. Late adult-onset pure spinal muscular atrophy due to a compound HEXB macro-deletion. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2013;14(7–8):628–9.
30. Jamrozik Z, Ługowska A, Gołebowski M, Królicki L, Maczewska J, Kuźma-Kozakiewicz M. Late onset GM2 gangliosidosis mimicking spinal muscular atrophy. *Gene*. 2013;527(2):679–82.
31. Kodama T, Togawa T, Tsukimura T, Kawashima I, Matsuoka K, Kitakaze K, et al. Lyso-GM2 Ganglioside: A Possible Biomarker of Tay-Sachs Disease and Sandhoff Disease. Schiffmann R, editor. *PLoS One* [Internet]. 2011 Dec 20;6(12):e29074. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0029074>
32. Smith NJ, Winstone AM, Stellitano L, Cox TM, Verity CM. GM2 gangliosidosis in a UK study of children with progressive neurodegeneration: 73 cases reviewed. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(2):176–82.
33. Bley AE, Giannikopoulos OA, Hayden D, Kubilus K, Tiffit CJ, Eichler FS. Natural history of infantile G M2 gangliosidosis. *Pediatrics*. 2011;128(5).
34. Seshadri R, Christopher R, Arvinda HR. Teaching NeuroImages: MRI in infantile Sandhoff disease. *Neurology*. 2011;77(5).
35. Praline J, Guennoc AM, Vourc'H P, Sedel F, Andres CR, Corcia P. Maladie de Tay-Sachs révélée par un tableau d'amyotrophie spinale. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2011;167(6–7):549–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2011.01.002>
36. Osher E, Fattal-Valevski A, Sagie L, Urshanski N, Amir-Levi Y, Katzburg S, et al. Pyrimethamine increases β -hexosaminidase A activity in patients with Late Onset Tay Sachs. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2011;102(3):356–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.11.163>
37. Clarke JTR, Mahuran DJ, Sathe S, Kolodny EH, Rigat BA, Raiman JA, et al. An open-label Phase I/II clinical trial of pyrimethamine for the treatment of patients affected with chronic GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs or Sandhoff variants). *Mol Genet Metab*. 2011;102(1):6–12.
38. Masciullo M, Santoro M, Modoni A, Ricci E, Guitton J, Tonali P, et al. Substrate reduction therapy with miglustat in chronic GM2 gangliosidosis type Sandhoff: Results of a 3-year follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(SUPPL. 3).
39. Delnooz CCS, Lefeber DJ, Langemeijer SMC, Hoffjan S, Dekomien G, Zwarts MJ, et al. New cases of adult-onset Sandhoff disease with a cerebellar or lower motor neuron phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(9):968–72.
40. Jain A, Kohli A, Sachan D. Infantile Sandhoff's Disease With Peripheral Neuropathy. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2010;42(6):459–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.02.007>
41. Tallaksen CME, Berg JE. Miglustat therapy in juvenile Sandhoff disease. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(SUPPL. 1):289–93.
42. Wortmann SB, Lefeber DJ, Dekomien G, Willemsen MAAP, Wevers RA, Morava E. Substrate deprivation therapy in juvenile Sandhoff disease. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(SUPPL. 1):307–11.
43. Maegawa GHB, Banwell BL, Blaser S, Sorge G, Toplak M, Ackerley C, et al. Substrate reduction therapy in juvenile GM2 gangliosidosis. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2009;98(1–2):215–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.06.005>
44. Shapiro BE, Pastores GM, Gianutsos J, Luzy C, Kolodny EH. 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):425–33.
45. Godeiro C, Felicio AC, Benites V, Chieia MA, Oliveira ASB. Late-onset hexosaminidase A deficiency mimicking primary lateral sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(1):105–6.
46. Imamura A, Miyajima H, Ito R, Orii KO. Serial MR imaging and 1 H-MR spectroscopy in monozygotic twins with Tay-Sachs disease. *Neuropediatrics*. 2008;39(5):259–63.
47. Hayase T, Shimizu J, Goto T, Nozaki Y, Mori M, Takahashi N, et al. Unilaterally and rapidly progressing white matter lesion and elevated cytokines in a patient with Tay-Sachs disease. *Brain Dev* [Internet]. 2010;32(3):244–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2009.01.007>
48. Shapiro BE, Natowicz MR. Late-onset Tay-Sachs disease presenting as a childhood stutter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2009 Jan 1;80(1):94–5. Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2008.147645>
49. Sharma S, Sankhyan N, Kalra V, Garg A. Thalamic changes in tay-sachs' disease. *Arch Neurol*. 2008;

50. Lee SM, Lee MJ, Lee JS, Kim HD, Lee JS, Kim J, et al. Newly observed thalamic involvement and mutations of the HEXA gene in a Korean patient with juvenile GM2 gangliosidosis. *Metab Brain Dis.* 2008;
51. Shapiro BE, Logigian EL, Kolodny EH, Pastores GM. Late-onset Tay-Sachs disease: The spectrum of peripheral neuropathy in 30 affected patients. *Muscle and Nerve.* 2008;38(2):1012–5.
52. Elstein D, Doniger GM, Simon E, Korn-Lubetzki I, Navon R, Zimran A. Neurocognitive testing in late-onset Tay-Sachs disease: A pilot study. *J Inherit Metab Dis.* 2008;
53. Peters AS, Markovic K, Schramm A, Schwab S, Heuss D. Late onset hexosaminidase A deficiency in a young adult. *Eur J Neurol.* 2008;15(7):2007–8.
54. Wilken B, Dechent P, Hanefeld F, Frahm J. Proton MRS of a child with Sandhoff disease reveals elevated brain hexosamine. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12(1):56–60.
55. Assadi M, Baseman S, Janson C, Wang DJ, Bilaniuk L, Leone P. Serial 1H-MRS in GM2 gangliosidoses. *Eur J Pediatr.* 2008;167(3):347–52.
56. Girisha KM, Phadke SR. Basal ganglia changes: a diagnostic clue to Sandhoff disease. *Indian Pediatr [Internet].* 2006 Oct;43(10):919–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079839>
57. Maegawa GHB, Stockley T, Tropak M, Banwell B, Blaser S, Kok F, et al. The Natural History of Juvenile or Subacute GM2 Gangliosidosis: 21 New Cases and Literature Review of 134 Previously Reported. *Pediatrics [Internet].* 2006 Nov 1;118(5):e1550–62. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-0588>
58. Bembi B, Marchetti F, Guerci VI, Ciana G, Addobbati R, Grasso D, et al. Substrate reduction therapy in the infantile form of Tay-Sachs disease. *Neurology.* 2006;66(2):278–80.
59. Nathanson JW, Winans CS. Achalasia in a patient with adult-onset Tay-Sachs disease. *Dig Dis Sci.* 2006;51(1):132–7.
60. Pellegrini M, Zicari E, Teresa Dotti M, Federico A. Dysautonomic achalasia in two siblings with Sandhoff disease. *J Neurol Sci.* 2006;241(1–2):107–9.
61. Inglese M, Nusbaum AO, Pastores GM, Gianutsos J, Kolodny EH, Gonen O. MR imaging and proton spectroscopy of neuronal injury in late-onset GM2 gangliosidosis. *Am J Neuroradiol.* 2005;26(8):2037–42.
62. Jacobs JFM, Willemsen MAAP, Groot-Loonen JJ, Wevers RA, Hoogerbrugge PM. Allogeneic BMT followed by substrate reduction therapy in a child with subacute Tay-Sachs disease [5]. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(10):925–6.
63. Aydin K, Bakir B, Tatli B, Terzibasoglu E, Ozmen M. Proton MR spectroscopy in three children with Tay-Sachs disease. *Pediatr Radiol.* 2005;35(11):1081–5.
64. Frey LC, Ringel SP, Filley CM. The natural history of cognitive dysfunction in late-onset GM2 gangliosidosis. *Arch Neurol.* 2005;62(6):989–94.
65. Neudorfer O, Pastores GM, Zeng BJ, Gianutsos J, Zaroff CM, Kolodny EH. Late-onset Tay-Sachs disease: Phenotypic characterization and genotypic correlation in 21 affected patients. *Genetics in Medicine.* 2005.
66. Rucker JC, Shapiro BE, Han YH, Kumar AN, Garbutt S, Keller EL, et al. Neuro-ophthalmology of late-onset Tay-Sachs disease (LOTS). *Neurology [Internet].* 2004 Nov 23;63(10):1918–26. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.WNL.0000144275.76658.F4>
67. Zaroff CM, Neudorfer O, Morrison C, Pastores GM, Rubin H, Kolodny EH. Neuropsychological assessment of patients with late onset GM2 gangliosidosis. *Neurology.* 2004;
68. Hendriksz CJ, Corry PC, Wraith JE, Besley GTN, Cooper A, Ferrie CD. Juvenile Sandhoff disease - Nine new cases and a review of the literature. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2004.
69. Alkan A, Kutlu R, Yakinci C, Sigirci A, Aslan M, Sarac K. Infantile Sandhoff's Disease: Multivoxel Magnetic Resonance Spectroscopy Findings. *J Child Neurol [Internet].* 2003 Jun 2;18(6):425–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08830738030180061201>
70. Nassogne MC, Commare MC, Lellouch-Tubiana A, Emond S, Zerah M, Caillaud C, et al. Unusual presentation of GM2 gangliosidosis mimicking a brain stem tumor in a 3-year-old girl. *Am J Neuroradiol.* 2003;24(5):840–2.
71. Grosso S, Farnetani MA, Berardi R, Margollicci M, Galluzzi P, Vivarelli R, et al. GM2 gangliosidosis variant B1: Neuroradiological findings. *J Neurol.* 2011;250(1):17–21.
72. Venugopalan P, Joshi SN. Cardiac involvement in infantile Sandhoff disease. *J Paediatr Child Health.* 2002;38(1):98–100.
73. Felderhoff-Mueser U, Sperner J, Konstanzcak P, Navon R, Weschke B. 31Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy in Late-Onset Tay-Sachs Disease. *J Child Neurol [Internet].* 2001 May 2;16(5):377–80. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/088307380101600514>
74. Salman MS, Clarke JTR, Midroni G, Waxman MB. Peripheral and autonomic nervous system involvement in chronic GM2-gangliosidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(1):65–71.
75. Yüksel A, Yalçinkaya C, Işlak C, Gündüz E, Seven M. Neuroimaging findings of four patients with Sandhoff disease. *Pediatr Neurol.* 1999;21(2):562–5.

76. Gomez-Brouchet A, Cintas P, Lagier E, Voisin T, Delisle MB, Fabre N, et al. Adult Sandhoff disease presenting with chronic diarrhoea. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22(2):187–8.