

## **143 A. Galactosialidose**

### **Synoniemen:**

Galactosialidosis

Meest gebruikte naam:

Galactosialidose

### **Inleiding**

Galactosialidose is een zeer zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

### *Typen galactosialidose*

Bij patiënten met galactosialidose ontbreekt er een beschermewit voor twee enzymen, die daardoor allebei hun werk niet kunnen doen. De kenmerken van de ziekten hebben dan ook overlap met andere ziekten, waarbij één van die enzymen ontbreekt. In 1978 werd voor het eerst een patiënt gevonden die beide enzymen niet leek te hebben. In 1982 werd het precieze defect ontdekt dat bij galactosialidosepatiënten voor de ziekteverschijnselen zorgt. Er zijn verschillende typen galactosialidose, met grote verschillen in de ernst van de symptomen. Twee typen treden al op bij de geboorte of kort daarna (tot enkele maanden na de geboorte). De vroeg infantiele vorm is zeer ernstig, terwijl de laat-infantiele vorm vrij mild is. Het derde type is de juveniele vorm, waarbij de ziekte zich meestal in de jeugd openbaart.

### *Zeldzaamheid*

Galactosialidose is zeer zeldzaam. Op de hele wereld zijn zo'n 70 patiënten bekend, waarvan de meeste uit Amerika of Italië komen.

### **Achtergrond**

#### *Lysosomale stapelingsziekten*

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar moleculen worden afgebroken. Dit zijn oude, kapotte cel onderdelen, of bijvoorbeeld delen van virussen of bacteriën die door het lichaam zijn vernietigd. In deze lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze vervolgens door de cel hergebruikt worden. De gemiddeld 300 lysosomen in een cel zijn zeer verschillend. Hun vorm is afhankelijk van welke moleculen ze precies moeten afbreken. Binnen een lysosoom zijn zo'n vijftig enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen van een stof uitvoeren. Als er een enzym ontbreekt of zijn werk niet goed doet, kan één stap in de verwerking niet worden uitgevoerd. De stof die verwerkt had moeten worden, hoopt zich

dan op in het lysosoom. Vandaar de naam lysosomale stapelingsziekten: een ongewenste stof stapelt zich op in het lysosoom. Dit heeft gevolgen voor de cel en uiteindelijk ook voor de organen en het lichaam.

#### *Stapelning van korte eiwit- en suikerketens*

De stoffen die niet worden afgebroken bij galactosialidose, zijn zogenoemde 'oligosacchariden'. Dat zijn korte ketens van eiwitten en/of suikers. Het zijn stoffen die het lichaam nodig heeft om te groeien en voor stevigheid. Ze zitten bijvoorbeeld in botten of kraakbeen. In gezonde mensen worden zulke stoffen continu gemaakt en weer afgebroken. Zo worden ze steeds ververst. Het recycleren gebeurt in de lysosomen. Bij patiënten met galactosialidose gaat er bij dat afbreken iets mis, waardoor het recycleproces ergens vastloopt.

#### *Het defecte of ontbrekende enzym*

Galactosialidose wordt veroorzaakt door een afwijking in lysosomaal eiwit dat twee functies heeft. Aan de ene kant heeft het een enzymfunctie. Het kan dus bepaalde eiwitten 'in stukken knippen'. Deze functie is bij galactosialidosepatiënten gewoon intact. De andere functie van het eiwit is een beschermende functie. Het eiwit wordt dan ook 'protective factor' (beschermfactor) genoemd. Het beschermende eiwit koppelt in het lysosoom aan twee andere, neuraminidase en  $\beta$ -galactosidase. Zo zorgt het ervoor dat die enzymen heel blijven en hun werk kunnen doen. Zonder de 'beschermfactor' werken deze twee enzymen niet of nauwelijks. Het is die beschermende functie die kapot is bij galactosialidose.

#### *Verwante aandoeningen*

Galactosialidose hoort bij een groep van ziekten, de zogenaamde 'glycoproteïne stapelingsziekten'. Bij alle ziekten in deze groep is er een enzymdefect waardoor de lichaamscellen bepaalde korte eiwit- en suikerketens niet kunnen afbreken. De andere ziekten in deze groep zijn:

$\alpha$ -Mannosidose (defect enzym:  $\alpha$ -mannosidase)

$\beta$ -Mannosidose (defect enzym:  $\beta$ -mannosidase)

$\alpha$ -Fucosidose (defect enzym:  $\alpha$ -fucosidase)

Sialidose (defect enzym:  $\alpha$ -neuraminidase)

Aspartylglucosaminurie (defect enzym: aspartylglucosaminidase)

Schindler's ziekte (defect enzym:  $\alpha$ -N-galactosaminidase)

Mucopolipidose 2 / I-cel ziekte (defect enzym: N-acetylglucosamine-1-fosfotransferase)

Mucopolipidose 3 (defect enzym: N-acetylglucosamine-1-fosfotransferase)

#### **Symptomen**

Er is bij de galactosialidose een duidelijk onderscheid te maken in drie typen, met grote verschillen in de soort en de ernst van de symptomen.

#### *Vroeg-infantiele galactosialidose*

De vroeg-infantiele vorm van galactosialidose is de meest ernstige vorm. De ziekte uit zich meestal al bij de geboorte of vlak daarna. Sommige kindjes worden doodgeboren als gevolg van de ziekte.

De kinderen hebben vaak enorme vochtophopingen in hun hele lichaam. Daardoor hebben ze een bolle buik en flink opgezwollen geslachtsdelen. Hun gelaatstrekken zijn vaak grof. De

buik is nog extra opgezet doordat de lever en milt groter zijn dan normaal. Liesbreuken komen vrij vaak voor bij deze kinderen. Ze hebben soms een slechte ontwikkeling van de botten, maar dat komt vaak niet aan het licht doordat de kinderen al overlijden voordat het een probleem kan worden.

Vanaf het begin hebben de kinderen zowel lichamelijk als geestelijke een ontwikkelingsachterstand en vaak gaan ze eerder achteruit dan vooruit. Deze kinderen leven dan ook maar kort. De meeste overlijden voordat ze acht maanden oud zijn, vaak door problemen aan het hart of de nieren, die door de ziekte ook aangetast worden.

#### *Laat-infantiele galactosialidose*

Een mildere vorm van galactosialidose is de laat-infantiele vorm. Kinderen met deze vorm hebben vaak geen of weinig geestelijke achterstand. Wel hebben ze vaak ernstige lichamelijke problemen. De lichamelijke symptomen verschijnen meestal in de eerste maanden na de geboorte.

De kinderen hebben grove gelaatstrekken en vaak een opgezette buik doordat hun lever en milt te groot zijn. Ook hun hart is vaak door de ziekte aangedaan, met name de hartkleppen kunnen voor problemen zorgen.

Deze kinderen hebben vrijwel altijd kort postuur, veroorzaakt door groeiachterstand en problemen met hun skelet. Soms ontwikkelen de botten zich slecht en ook de rugwervels zijn vaak aangedaan. Doofheid komt vaak voor bij deze patiënten. Ook kunnen ze oogproblemen hebben, zoals een vertroebeling van het hoornvlies (de buitenste laag van het oog).

De levensverwachting van patiënten lijkt redelijk. Echter, gezien de zeldzaamheid van deze ziekte is het niet mogelijk om hier een harde uitspraak over te doen.

#### *Juvenile- galactosialidose*

De meeste patiënten hebben de juvenile vorm van galactosialidose. In deze groep is een grote variatie in symptomen. Ook de leeftijd waarop die symptomen voor het eerst merkbaar worden, varieert sterk. Gemiddeld verschijnen de eerste symptomen rond het vijftiende levensjaar, maar er zijn patiënten die al in de peuterleeftijd symptomen hebben en ook patiënten die de dertig al gepasseerd zijn voordat de eerste verschijnselen van de ziekte duidelijk worden.

Juvenile galactosialidosepatiënten hebben meestal enigszins grove gelaatstrekken. Hun botten zijn meestal niet aangedaan door de ziekte, maar wel hebben ze vaak platte rugwervels. Een typisch lichamelijke kenmerk van deze vorm van galactosialidose is dat de patiënten kleine rode plekjes op hun huid hebben, soms al vanaf dat ze drie jaar oud zijn. Ook kunnen ze oogproblemen hebben.

Bij deze vorm zijn de hersenen bijna altijd aangedaan door de ziekte. De patiënten hebben een geestelijke achterstand en kunnen last hebben van epileptische aanvallen. Daarnaast kunnen ze bewegingsstoornissen hebben.

#### **Diagnose**

Als het vermoeden bestaat dat een patiënt galactosialidose (of een andere oligosaccharide) heeft, kan de urine getest worden. Als daarin veel korte eiwit- en suikerketens zitten, is dat een bevestiging van dat vermoeden. Voor de precieze diagnose moeten artsen de enzymactiviteit meten in cellen van de patiënt. Daarvoor wordt een stukje huid afgenomen. Het is niet betrouwbaar om de activiteit van de 'protective factor' te meten, want meestal is

de enzymfunctie van dat eiwit intact, terwijl de kapotte beschermfunctie de ziekte veroorzaakt. Daarom worden de huidcellen getest op een combinatie van twee andere enzymen: neuraminidase en bèta-galactosidase. Als er van beide enzymen weinig activiteit wordt gemeten, is de diagnose galactosialidose gesteld.

Het is mogelijk om prenataal onderzoek te laten verrichten wanneer er eerder een kind met galactosialidose in de familie geboren is. Dit is echter geen routineonderzoek, vanwege de zeldzaamheid van de ziekte.

### **Behandeling**

Op dit moment is er geen behandeling bekend om de gevolgen van galactosialidose stoppen of de ziekte te genezen. Alles is gericht op het bestrijden van de symptomen van de ziekte, om kinderen zo aangenaam mogelijk te laten leven.

### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

## **143 B. Sialidose**

### **Synoniemen:**

Sialidosis  
Neuraminidase deficiëntie  
Mucopolidose type 1

Meest gebruikte naam:

Sialidose

### **Inleiding**

Sialidose is een zeer zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

### *Zeldzaamheid*

Sialidose is zeer zeldzaam. Het komt voor bij minder dan 1 op de miljoen levendgeboren kinderen.

### **Achtergrond**

#### *Lysosomale stapelingsziekten*

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar oude, kapotte celonderdelen worden afgebroken, of indringers van buiten een kopje kleiner worden gemaakt. In de lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze elders in de cel hergebruikt worden. De gemiddeld 300 lysosomen in een cel zijn zeer verschillend. Hun vorm is afhankelijk van welke moleculen ze precies moeten afbreken. Binnen een lysosoom zijn zo'n dertig enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen van stoffen uitvoeren. Als er een enzym ontbreekt of zijn werk niet goed doet, kan één stap in de verwerking niet worden uitgevoerd. De stof die verwerkt had moeten worden, hoopt zich dan op in het lysosoom. Vandaar de naam lysosomale stapelingsziekten: een ongewenste stof stapelt zich op in het lysosoom. Dit heeft gevolgen voor de cel en uiteindelijk ook voor de organen en het lichaam.

#### *Stapeling van korte eiwit- en suikerketens*

De stoffen die niet worden afgebroken bij sialidose, zijn zogenoemde 'oligosacchariden'. Dat zijn korte ketens van suikers gebonden aan vetstoffen (zogenoemd gangliosiden) of eiwitten (zogenoemde glycoprotëinen). Het zijn stoffen die het lichaam nodig heeft om te groeien en voor stevigheid. Ze zitten bijvoorbeeld in botten, kraakbeen of hersenen. In gezonde mensen worden zulke stoffen continu gemaakt en weer afgebroken. Zo worden ze steeds ververst. Het recyclen gebeurt in de lysosomen. Bij patiënten met sialidose gaat er bij dat afbreken

iets mis, waardoor het recycleproces ergens vastloopt.

#### *Het defecte of ontbrekende enzym*

Bij kinderen met sialidose is er iets mis met het enzym sialidase, ook wel neuraminidase genoemd vanwege het suiker N-acetyl-neuraminezuur (of siaalzuur) dat bij voorkeur bindt aan het enzym. Dit enzym wordt niet of nauwelijks gemaakt, waardoor verschillende suikerketens niet kunnen worden afgebroken.

#### *Verwante aandoeningen*

Sialidose hoort bij een groep van ziekten, de zogenaamde 'glycoproteïne stapelingsziekten'.

Bij alle ziekten in deze groep is er een enzymdefect waardoor de lichaamscellen bepaalde korte eiwit-en suikerketens niet kunnen afbreken. De andere ziekten in deze groep zijn:

$\alpha$ -Mannosidose (defect enzym:  $\alpha$ -mannosidase)

$\beta$ -Mannosidose (defect enzym:  $\beta$ -mannosidase)

$\alpha$ -Fucosidose (defect enzym:  $\alpha$ -fucosidase)

Galactosialidose (defect enzym: beschermfactor voor neuraminidase en  $\beta$ -galactosidase)

Aspartylglucosaminurie (defect enzym: aspartylglucosaminidase)

Schindler's ziekte (defect enzym:  $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase)

Mucopolidose 2 / I-cel ziekte (defect enzym: N-acetylglucosamine-1-fosfotransferase)

Mucopolidose 3 (defect enzym: N-acetylglucosamine-1-fosfotransferase)

#### **Symptomen**

Er zijn twee typen van sialidose te onderscheiden. Daarnaast is er veel overlap met patiënten met galactosialidose, waarbij hetzelfde enzym als bij sialidose niet werkzaam is (naast nog een ander enzym). Ook binnen de twee typen kan er variatie zijn in de ernst van de symptomen.

#### *Type 1*

Kinderen met type 1 sialidose krijgen meestal last van de eerste symptomen als ze tussen de tien en dertig jaar oud zijn. Het begint vaak met spiertrekkingen (myo clonieën), oogproblemen en/of problemen met lopen. Patiënten hebben altijd een typische 'cherry red spot' in de macula van het oog. De ogen raken bij dit type steeds meer aangetast, waardoor de patiënt uiteindelijk blind kan worden. Soms hebben ze ook last van nachtblindheid en kleurenblindheid. De spastische spiertrekkingen zijn slecht te controleren met medicijnen en kunnen versterkt worden door bijvoorbeeld de menstruatie of roken.

#### *Type 2*

Het tweede, zwaardere type van sialidose treedt vaak in het eerste levensjaar al op. Sommige patiënten zijn bij de geboorte normaal of nagenoeg normaal, maar er zijn ook kinderen die geboren worden met grote vochtophoping, met name in hun buik en hoofd. Sommige kindjes worden als gevolg daarvan doodgeboren. Een groot verschil met type 1 sialidose is dat patiënten met type 2 veelal abnormale lichamelijke kenmerken hebben. Zij hebben vaak een grof gezicht en afwijkingen aan het skelet (slechte of ontregelde groei van de botten). Bij deze patiënten is het ziekteverloop ernstiger en meer progressief, dat wil zeggen dat de aangetaste delen van het lichaam steeds verder aangetast raken door de stapeling van afvalstoffen. Patiënten met type 2 sialidose hebben vaak vergrote organen (lever, milt, nieren) en een verstandelijke handicap.

Net als type 1 patiënten krijgen zij (op latere leeftijd) last van oogproblemen en spiertrekkingen.

### **Diagnose**

Als het vermoeden bestaat dat een patiënt sialidose (of een andere oligosaccharide stapelingsziekte) heeft, kan de urine getest worden. Als daarin veel korte eiwit- en suikerketens zitten, is dat een bevestiging van dat vermoeden. Voor de precieze diagnose moeten artsen de enzymactiviteit meten in witte bloedcellen van de patiënt. Als er in de witte bloedcellen weinig of geen activiteit wordt gemeten van het enzym neuraminidase, is de diagnose dat de patiënt sialidose heeft.

Soms is het moeilijk om onderscheid te maken tussen sialidose en galactosialidose, omdat ook bij die ziekte de activiteit van neuraminidase (vrijwel) afwezig is. Daarom wordt er ook gekeken naar de activiteit van het enzym  $\beta$ -galactosidase. Als er van beide enzymen weinig activiteit wordt gemeten, is de diagnose galactosialidose.

Het is mogelijk om prenataal onderzoek te laten verrichten wanneer er eerder een kind met sialidose in de familie geboren is. Dit is echter geen routineonderzoek, vanwege de zeldzaamheid van de ziekte.

### **Behandeling**

Op dit moment is er geen behandeling bekend om de gevolgen van sialidose stoppen of de ziekte te genezen. Alles is gericht op het bestrijden van de symptomen van de ziekte, om kinderen zo aangenaam mogelijk te laten leven. De myo clonieën worden behandeld met anti-epileptica.

Een methode waarop de hoop voor de toekomst gevestigd is, is enzymvervangingstherapie, waarbij het ontbrekende enzym als medicijn wordt toegediend. Ook genterapie, waarbij een gezond gen wordt ingebracht, zou mogelijk een oplossing kunnen bieden. Op dit moment is dat allemaal nog verre toekomst.

### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).