

ISSD

Korte samenvatting

- ISSD (Infantile Sialic acid Storage Disease) is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het SLC17A5-gen, dat codeert voor het vrij-siaalzuur-transporteiwit sialine.
- Het belangrijkste kenmerk van ISSD is snel progressieve neurodegeneratie met een perinatale ziekte-aanvang.
- Een vergelijkbare aandoening is [de ziekte van Salla](#), met een latere ziekte-aanvang en een minder snel progressief beloop.
- De gemiddelde levensverwachting van baby's met ISSD is 1 jaar.

Wat is ISSD? [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#)

ISSD (Infantile Sialic acid Storage Disease) is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte, behorend tot de groep lysosomale stapelingsziekten. Het is de ernstigste vorm van vrij-siaalzuurstapelingsziekte, met als belangrijkste kenmerk snel progressieve neurodegeneratie die zich uit in de vorm van o.a. hypotonie, cerebellaire ataxie, epileptische insulten en mentale retardatie. Daarnaast kan er sprake zijn van o.a. hepatosplenomegalie en/of cardiomegalie.

De leeftijd van ziekte-aanvang is perinataal en de levensverwachting is gemiddeld 1 jaar. Minder snel progressieve vormen van vrij-siaalzuurstapelingsziekte zijn de ziekte van Salla en mengvormen van ISSD en de ziekte van Salla (deze mengvormen worden tot de ziekte van Salla gerekend).

De oorzaak van ISSD [1](#) [2](#) [3](#) [4](#)

ISSD is een autosomaal recessief erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door mutaties in het SLC17A5-gen, dat codeert voor het vrij-siaalzuur-transporteiwit sialine.

Een eveneens door mutaties in het SLC17A5-gen veroorzaakte aandoening is [de ziekte van Salla](#), die een latere ziekte-aanvang en een minder snel progressief beloop heeft. Tot [de ziekte van Salla](#) worden ook mengvormen van ISSD en [de ziekte van Salla](#) gerekend, die qua ziekte-ernst, symptomen en progressiesnelheid tussen ISSD en [de ziekte van Salla](#) in liggen.

Het mechanisme van ISSD [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#)

Defecten in het transporteiwit sialine resulteren in stapeling van vrij siaalzuur in lysosomen van onder andere de cellen van het zenuwstelsel. De celschade die door deze stapeling ontstaat, leidt bij ISSD tot snel progressieve neurodegeneratieve ziekte en vroegtijdig overlijden.

Symptomen van ISSD [1](#) [2](#) [3](#) [4](#)

Klinische presentatie

ISSD is de ernstigste vorm van vrij-siaalzuurstapelingsziekte. De symptomen presenteren zich veelal direct na de geboorte, of soms al in utero (hydrops foetalis). Baby's met deze aandoening gedijen slecht, vertonen een ernstige groei- en ontwikkelingsachterstand en hebben soms grove gelaatstrekken. Er kan sprake zijn van hydrocephalus, hepatosplenomegalie, cardiomegalie en/of dysostose. De meest prominente neurologische symptomen zijn hypotonie, cerebellaire ataxie, epileptische insulten en mentale retardatie. Beeldvorming met MRI laat soms progressieve cerebellaire atrofie en demyelinisatie zien.

Patiëntjes met ISSD scheiden meestal extreem grote hoeveelheden vrij siaalzuur uit via de urine

De prognose is zeer ongunstig: de gemiddelde leeftijd van overlijden van kinderen met ISSD is 1 jaar; in veel gevallen is een luchtweginfectie de directe doodsoorzaak.

Symptomen op een rij

Algemeen

- [hydrops foetalis](#)

Neurologisch

- [hydrocefalie](#)
- [ontwikkelingsachterstand](#)
- [psychomotore retardatie](#)
- [mentale retardatie](#)
- [cerebellaire ataxie](#)
- [cerebrale atrofie](#)
- [encefalopathie](#)
- [epileptische insulten](#)

Gastro-intestinaal

- [hepatomegalie](#)
- [splenomegalie](#)
- [ascites](#)

Cardiovasculair

- [cardiomegalie](#)

Renaal

- [nefropathie](#)
- [proteïnurie](#)
- [nefrotisch syndroom](#)

Musculoskeletaal

- [groeiachterstand](#)
- [grove gelaatstrekken \(soms\)](#)
- [dysostose](#)
- [osteopenie](#)
- [botdeformaties](#)
- [hypotonie](#)

Respiratoir

- [respiratoire infecties](#)

Oculair

- [nystagmus](#)
- [blefaroptose \(ptosis\)](#)

Dermaal

- [gingivahypertrofie](#)

Diagnostiek van ISSD [1](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#)

Klinische diagnose

De aanwezigheid van hydrops foetalis of een ernstige ontwikkelingsvertraging in combinatie met een of meer van onderstaande verschijnselen zou kunnen wijzen op de mogelijke aanwezigheid van ISSD:

- hepatosplenomegalie
- ascites
- cardiomegalie
- hypotonie
- epileptische insulten
- grove gelaatstrekken

Klinisch-chemische diagnose

Een verhoogde lysosomale concentratie van vrij siaalzuur in urine en gekweekte fibroblasten kan een extra aanwijzing vormen in de diagnostiek van ISSD.

DNA-analyse

Informatie over de mutatie in het SLC17A5-gen die bij een individu ISSD veroorzaakt is onder andere van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als de ziekte is vastgesteld aan de hand van enzymdiagnostiek, in de meeste gevallen ook een DNA-analyse worden verricht.

Prenatale diagnostiek

Bij het ongeborn kind kan bepaling van vrij siaalzuur in chorionweefsel of gekweekte amniocyten

plaatsvinden door middel van chorionvillusbiopsie (vlokkentest) en amniocentese (vruchtwaterpunctie). Voor het kunnen verrichten van prenatale DNA-diagnostiek moeten in principe de in de desbetreffende familie voorkomende DNA-mutaties in het SLC17A5-gen bekend zijn.

Behandeling van ISSD

Er is geen ziekte-specifieke behandeling beschikbaar; alleen symptomatische behandeling is mogelijk.

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten

ROTTERDAM

[010 704 4840](tel:0107044840)

[Bezoek website](#)

Sphinx - Het Amsterdam Lysosoom Centrum

AMSTERDAM

[020 566 6071](tel:0205666071)

[Bezoek website](#)

Nascholingen

Bekijk [hier](#) het huidige aanbod e-learnings, web-tv's en andere scholingsmogelijkheden om uw kennis te verrijken op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

Nuttige links

- <https://www6.erasmusmc.nl/lysosomale-en-metaboleziekten>

Bronnen

1. Adams D, Gahl WA. Free Sialic Acid Storage Disorders. GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1470>
2. US national library of medicine - Genetics Home Reference. Sialic acid storage disease. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/sialic-acid-storage-disease>
3. NORD - National Organization for Rare Disorders. Lysosomal Free Sialic Acid Storage Disorders. <https://rarediseases.org/rare-diseases/lysosomal-free-sialic-acid-storage-disorders/>
4. Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewich D, Sidransky E. Lysosomal Storage Disorders in the Newborn. Pediatrics. 2009 Apr; 123(4): 1191-1207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2768319/>
5. Tarailo-Graovac M, Drögemöller BI, Wasserman WW, et al. Identification of a large intronic transposal insertion in SLC17A5 causing sialic acid storage disease. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):28. Published 2017 Feb 10. doi:10.1186/s13023-017-0584-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5303239/>
6. Zielonka M, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Ries M. A cross-sectional quantitative

analysis of the natural history of free sialic acid storage disease—an ultra-orphan multisystemic lysosomal storage disorder. *Genetics in Medicine* volume 21, pages347-352 (2019). <https://www.nature.com/articles/s41436-018-0051-3>

7. Mochel F, Yang B, Barritault J, et al. Free sialic acid storage disease without sialuria. *Ann Neurol*. 2009;65(6):753-757. doi:10.1002/ana.21624. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3508714/>