

# Krabbe

## Korte samenvatting

- De ziekte van Krabbe is een autosomaal recessief erfelijke leukodystrofie (wittestofziekte) die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het CALC-gen, dat codeert voor het lysosomale enzym galactocerebrosidase.
- Het belangrijkste kenmerk van de ziekte van Krabbe is progressieve neurodegeneratie van het centrale en perifere zenuwstelsel.
- De leeftijd van ziekte-aanvang is < 6 maanden tot > 40 jaar.
- De levensverwachting van patiënten met de ziekte van Krabbe is afhankelijk van leeftijd van ziekte-aanvang, ziekte-ernst en progressiesnelheid.

## Wat is de ziekte van Krabbe? [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#)

De ziekte van Krabbe is een autosomaal recessief erfelijke leukodystrofie (wittestofziekte), behorend tot de groep lysosomale stapelingsziekten. Het klinisch beeld is er een van progressieve neurodegeneratie.

Op basis van leeftijd waarop de ziekte van Krabbe manifest wordt, worden over het algemeen vier varianten onderscheiden: de infantiele vorm (< 6 maanden na de geboorte), de laat-infantiele vorm (6 maanden - 3 jaar), de juveniele vorm (3 - 8 jaar) en de adulte vorm (> 8 jaar). Er is onder experts echter enige discussie over deze classificatie; er worden in de diverse publicaties verschillende leeftijdsgrenzen gehanteerd.

De infantiele variant komt het meest voor (85% - 90% van de gevallen) en wordt gedomineerd door spasticiteit, hypotonie, ernstige psychomotorische retardatie of regressie en epileptische insulten. De levensverwachting is veelal minder dan 1 jaar.

De varianten met een latere ziekte-aanvang hebben een minder snel progressief beloop. Kenmerkende symptomen voor de latere vormen zijn o.a. een geleidelijke psychomotorische regressie, een zich progressief ontwikkelende spastische paraparese en cerebellaire ataxie.

De ziekte van Krabbe komt pan-etnisch voor, hoewel er een hogere prevalentie van de ziekte is onder mensen van Noord-Europese origine.

## De oorzaak van de ziekte van Krabbe [1](#), [2](#), [5](#), [9](#), [10](#)

De ziekte van Krabbe is een autosomaal recessief erfelijke leukodystrofie (wittestofziekte), behorend tot de groep lysosomale stapelingsziekten. De aandoening wordt veroorzaakt door mutaties in het CALC-gen, dat codeert voor het lysosomale enzym galactocerebrosidase.

# Het mechanisme van de ziekte van Krabbe [1](#), [4](#), [6](#)

Galactocerebrosidase (ook wel galactosylceramide- $\beta$ -galactosidase genoemd) is een lysosomaal enzym dat een belangrijk bestanddeel vormt van myeline en dat de hydrolyse van galactose in galactocerebroside en galactosylsfinosine (psychosine) katalyseert. Mutaties in het CALC-gen veroorzaken een deficiëntie van dit enzym. Door deze deficiëntie ontstaat lysosomale stapeling van galactocerebroside (en de vorming van globoïdcellen in de witte stof als gevolg daarvan) en het cytotoxische psychosine; dit veroorzaakt demyelinisatie en degeneratie van de myelinevormende cellen in het centrale en perifere zenuwstelsel.

## Symptomen van de ziekte van Krabbe [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [7](#), [8](#)

### Klinische presentatie

Op basis van leeftijd waarop de ziekte van Krabbe manifest wordt, worden over het algemeen vier varianten onderscheiden: de infantiele vorm (< 6 maanden na de geboorte), de laat-infantiele vorm (6 maanden - 3 jaar), de juveniele vorm (3 - 8 jaar) en de adulte vorm (> 8 jaar).

(Er is onder experts echter enige discussie gaande over deze classificatie.)

#### De infantiele vorm (< 6 maanden)

Deze variant komt het meest frequent voor (85% - 90% van de gevallen); de klinische presentatie van verloopt veelal in drie stadia:

*Stadium 1:* na een aanvankelijk normale ontwikkeling doen de eerste symptomen hun intrede in de vorm van toenemende prikkelbaarheid en overgevoeligheid voor externe stimuli (licht, geluid, aanraking), episodes van hyperthermie, braken, problemen met voedselinname en vertraging/regressie in de psychomotore ontwikkeling. Bij sommige baby's zijn perifere neuropathie of convulsies (soms, maar niet altijd van epileptische aard) de eerste klinische symptomen.

*Stadium 2* wordt gekenmerkt door snelle psychomotore achteruitgang. Er zijn hypertonische episodes met opisthotonus, versterkte peesreflexen en tonische of clonische insulten. Vaak is er sprake van opticusatrofie en trage pupilreacties. Perifere neuropathie is niet altijd klinisch waarneembaar in dit stadium.

*Stadium 3*, dat soms al binnen enkele weken of maanden bereikt wordt, is het stadium waarin decerebratiestijfheid optreedt; het kind is blind en doof en verkeert in vegetatieve toestand.

De gemiddelde leeftijd van overlijden van patiënten met de infantiele vorm is 13 maanden.

#### De laat-infantiele vorm (6 maanden - 3 jaar)

De laat-infantiele vorm lijkt qua ziektepresentatie op de infantiele vorm. De meest voorkomende eerste symptomen zijn prikkelbaarheid, visusverlies, psychomotore retardatie/regressie, ataxie en rigiditeit. Het ziekteverloop is in de meeste gevallen progressief en resulteert in overlijden na ongeveer 2 jaar.

#### De juveniele vorm (3 - 8 jaar)

De juveniele vorm wordt gekenmerkt door visusverlies, hemiparese, ataxie en psychomotore

retardatie/regressie. Veelal verloopt deze vorm van de ziekte aanvankelijk snel progressief, waarna een periode van jaren volgt waarin de ziekteprogressie geleidelijker verloopt.

Bij kinderen bij wie de ziekte na het eerste levensjaar manifest wordt, kunnen de eerste symptomen zich presenteren in de vorm van specifieke verschijnselen zoals problemen met lopen, visusverlies of een achterstand in het behalen van mijlpalen in de ontwikkeling. De snelheid van regressie bij deze patiënten is onvoorspelbaar.

### **De adulte vorm (> 8 jaar)**

De adulte vorm heeft een uiterst variabele ziektepresentatie en -progressie: van langzaam progressieve, lichte motorische stoornissen, myasthenie of spastische paraparese tot snel progressieve, ernstige neurodegeneratie die resulteert in een vegetatieve staat en vervolgens overlijden.

Met name bij de adulte vorm is er geen duidelijke relatie tussen genotype en fenotype aangetoond.

## **Symptomen op een rij**

### **Neurologisch**

- [ontwikkelingsachterstand](#)
- [psychomotorische retardatie/regressie](#)
- [mentale retardatie/regressie](#)
- [motorische stoornissen](#)
- [ataxie](#)
- [verminderde zuig- en slikreflex](#)
- [neuropathie](#)
- [epileptische insulten](#)
- [hyperreflexie](#)
- [spastische paraparese](#)
- [hydrocefalie](#)
- [cerebrale atrofie \(diffuus\)](#)
- [encefalopathie](#)
- [decerebratiestijfheid](#)

### **Musculoskeletaal**

- [myopathie](#)
- [myasthenie](#)
- [hypotonie \(in latere ziektestadia\)](#)
- [hypertonie \(in vroeg ziektestadium\)](#)
- [spasticiteit](#)
- [opisthotonus](#)
- [rigiditeit](#)

### **Gastro-intestinaal**

- [braken](#)

## Oculair

- [nystagmus](#)
- [opticusatrofie](#)
- [visusbeperking](#)

## KNO

- [hyperacusis](#)
- [gehoorverlies/doofheid](#)

# Diagnostiek van de ziekte van Krabbe [1](#), [3](#), [7](#), [8](#)

## Klinische diagnose

De klinische presentatie van de ziekte van Krabbe vertoont veel overeenkomsten met die van andere neurodegeneratieve aandoeningen. Enigerlei combinatie van de volgende symptomen zou aanleiding kunnen zijn de ziekte van Krabbe mee te nemen in de differentiaaldiagnostiek:

*Leeftijd eerste symptomen 0-3 jaar:*

- extreme prikkelbaarheid en overgevoeligheid voor externe stimuli (licht, geluid, aanraking)
- episodes van hyperthermie
- braken
- problemen met voedselinname
- vertraging/regressie in de psychomotore ontwikkeling
- perifere neuropathie
- convulsies (niet per se van epileptische aard)

*Leeftijd eerste symptomen 3-8 jaar:*

- visusverlies
- hemiparese
- ataxie
- psychomotore retardatie/regressie

*Leeftijd eerste symptomen > 8 jaar:*

- symptomen variërend van langzaam progressieve, lichte motorische stoornissen, myasthenie of spastische paraparese tot snel progressieve, ernstige neurodegeneratie

## Klinisch-chemische diagnose

### Enzymdiagnostiek

Biochemische diagnostiek kan door middel van bepaling van de CALC-activiteit in leukocyten.

### DNA-analyse

Informatie over de mutatie in het CALC-gen die bij een individu de ziekte van Krabbe 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 ongeboren kind kan bepaling van vrij siaalzuur in chorionweefsel of gekweekte amniocyten plaatsvinden door middel van chorionvillusbioptie (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 CALC-gen bekend zijn.

## Behandeling van de ziekte van Krabbe

### Stamceltransplantatie

Hematopoiëtische stamceltransplantatie is een behandelmethode waarbij de patiënt enzymatisch gezonde stamcellen uit het beenmerg of de navelstreng van een donor krijgt om zo het enzymtekort op te heffen.

Bij de ziekte van Krabbe is stamceltransplantatie mogelijk bij asymptomatische patiënten en patiënten met minimale neurologische verschijnselen.

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten

ROTTERDAM

[010 704 4840](tel:0107044840)

[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. Orsini JJ, Escolar ML, Wasserstein MP, et al. Krabbe Disease. 2000 Jun 19 [Updated 2018 Oct 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1238/>
2. Graziano AC, Cardile V. Review: History, genetic, and recent advances on Krabbe disease. Gene. 2015 Jan 15;555(1):2-13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25260228>
3. Kohlschütter A. Lysosomal leukodystrophies: Krabbe disease and metachromatic leukodystrophy. Handb Clin Neurol. 2013;113:1611-8. PubMed, PMID: 23622382.
4. Wenger DA; Escolar ML; Luzi P; Rafi MA. OMMBID Chapter 147: Krabbe disease (Globoid Cell Leukodystrophy). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2431-14.2015.
5. Madsen AMH, Wibrand F, Lund AM, Ek J, Dunø M, Østergaard E. Genotype and phenotype classification of 29 patients affected by Krabbe disease. JIMD Rep. 2019;46(1):35-45.

Published 2019 Mar 14. doi:10.1002/jmd2.12007.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6498822>

6. Cantuti-Castelvetri L et al. Mechanism of neuromuscular dysfunction in Krabbe disease. *J Neurosci*. 2015 Jan 28;35(4):1606-16.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4308604/>
7. Beltran-Quintero ML, Bascou NA, Poe MD, et al. Early progression of Krabbe disease in patients with symptom onset between 0 and 5 months. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):46. Published 2019 Feb 18. doi:10.1186/s13023-019-1018-4.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378723>
8. Bascou N, DeRenzo A, Poe MD, Escolar ML. A prospective natural history study of Krabbe disease in a patient cohort with onset between 6 months and 3 years of life. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):126. Published 2018 Aug 9. doi:10.1186/s13023-018-0872-9.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6083585>
9. <https://omim.org/entry/245200>
10. <https://www.orpha.net>