

Salla

Korte samenvatting

- De ziekte van Salla 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 de ziekte van Salla is progressieve neurodegeneratie.
- De leeftijd van ziekte-aanvang varieert van 6 maanden tot 10 jaar; de levensverwachting is afhankelijk van ziekte-ernst en progressiesnelheid.
- Een vergelijkbare aandoening is [ISSD](#) (Infantile Sialic acid Storage Disease), met een perinatale ziekte-aanvang en een snel-progressief beloop.

Wat is de ziekte van Salla? [1](#), [2](#), [3](#), [5](#), [9](#), [10](#)

De ziekte van Salla is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte, behorend tot de groep lysosomale stapelingsziekten. Het is een vrij-siaalzuurstapelingsziekte, met als belangrijkste kenmerk progressieve neurodegeneratie. Patiënten met de ziekte van Salla ontwikkelen o.a. hypotonie, ataxie, psychomotorische en mentale retardatie/regressie en spasticiteit.

De leeftijd van ziekte-aanvang varieert van in de loop van het eerste levensjaar tot ver in de kindertijd. De levensverwachting is afhankelijk van de ziekte-ernst en progressiesnelheid; deze kan echter oplopen tot rond de 70 jaar.

ISSD: een perinatale vorm van vrij-siaalzuurstapelingsziekte

Een vergelijkbare aandoening is ISSD: een infantiele vorm van vrij-siaalzuurstapelingsziekte. Deze variant heeft een perinatale ziekte-aanvang en een snel progressief beloop. Baby's met [ISSD](#) worden veelal niet ouder dan 1 jaar.

Er zijn ook patiënten met mengvormen van ISSD en de ziekte van Salla gerapporteerd, met een ziekte-ernst, symptomen en progressiesnelheid die tussen ISSD en de ziekte van Salla in liggen. Ook deze mengvormen worden tot de ziekte van Salla gerekend.

De oorzaak van de ziekte van Salla [4](#), [6](#), [9](#), [10](#)

De ziekte van Salla is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die wordt veroorzaakt door mutaties in het SLC17A5-gen, dat codeert voor het vrij-siaalzuur-transporteiwit sialine.

Een vergelijkbare aandoening is [ISSD](#) (Infantile Sialic acid Storage Disease), een infantiele variant van vrij-siaalzuurstapelingsziekte. In tegenstelling tot ISSD, dat pan-etnisch gezien wordt, heeft de ziekte van Salla een relatief hoge prevalentie in Finland – de ziekte is dan ook genoemd naar het gebied in het noorden van Finland waar ze voor het eerst werd gediagnosticeerd.

Het mechanisme van de ziekte van Salla [1](#), [2](#), [3](#), [5](#), [9](#), [10](#)

Mutaties in het SLC17A5-gen veroorzaken defecten in het transporteiwit sialine. Hierdoor ontstaat stapeling van vrij sialzuur in lysosomen van onder andere de cellen van het zenuwstelsel. De celschade die door deze stapeling ontstaat, heeft bij de ziekte van Salla uiteenlopende gradaties van neurodegeneratieve ziekte tot gevolg.

Symptomen van de ziekte van Salla [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#)

Klinische presentatie

Patiënten met de ziekte van Salla vertonen bij de geboorte geen afwijkingen; in de loop van het eerste levensjaar ontwikkelen zich de eerste symptomen. Een eerste ziekteverschijnsel is vaak hypotonie, die gevolgd wordt door andere neurologische symptomen zoals ataxie, nystagmus en lichte tot matige psychomotorische retardatie. In de loop van de kindertijd ontstaat er een groei- en ontwikkelingsachterstand, en vaak ook spraakstoornissen. Het beloop van de ziekte is langzaam progressief en mondt uit in matige tot ernstige psychomotorische en mentale retardatie/regressie en spasticiteit op volwassen leeftijd. In sommige gevallen ontwikkelen de eerste symptomen zich in de loop van de kindertijd, met onder andere spasticiteit, athetose en epilepsie.

In tegenstelling tot bij [ISSD](#), treedt bij de ziekte van Salla geen organomegalie of dysostose op. Wel is er in sommige gevallen sprake van zich langzaam ontwikkelende grove gelaatstrekken. De levensverwachting is over het algemeen enigszins beperkt, hoewel er gevallen bekend zijn van overleving tot rond de 70 jaar.

Een variant van de ziekte van Salla is een vorm die qua klinische presentatie, ziekte-ernst en -progressie ligt tussen de ziekte van Salla en [ISSD](#).

Symptomen op een rij

Neurologisch

- [ontwikkelingsachterstand](#)
- [vertraagde spraak-taalontwikkeling](#)
- [psychomotorische retardatie/regressie](#)
- [mentale retardatie/regressie](#)
- [dysartrie](#)
- [cerebellaire ataxie](#)
- [athetose](#)
- [cerebrale atrofie](#)
- [epileptische insulten](#)

Musculoskeletaal

- [groeiachterstand](#)
- [hypotonie](#)
- [spasticiteit](#)
- [grove gelaatstrekken \(soms\)](#)

Oculair

- [nystagmus](#)

Diagnostiek van de ziekte van Salla ^{4, 5, 7, 8}

Klinische diagnose

De aanwezigheid van hypotonie in combinatie met een of meer van onderstaande verschijnselen zou kunnen wijzen op de mogelijke aanwezigheid van de ziekte van Salla:

- ataxie
- nystagmus
- lichte tot matige psychomotorische retardatie
- spraakstoornissen
- groei- en ontwikkelingsachterstand

Zie ook [ISSD](#) voor de diagnostiek van mengvormen van de ziekte van Salla en ISSD.

Klinisch-chemische diagnose

Een verhoogde lysosomale concentratie van vrij sialzuur in urine en gekweekte fibroblasten kan een extra aanwijzing vormen in de diagnostiek van de ziekte van Salla. Normale of licht verhoogde concentraties van vrij sialzuur sluiten de ziekte van Salla echter niet uit: er zijn Salla-patiënten gerapporteerd bij wie geen sprake was van sialurie.

DNA-analyse

Informatie over de mutatie in het SLC17A5-gen die bij een individu de ziekte van Salla 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 sialzuur in chorionweefsel of gekweekte amniocyten plaatsvinden door middel van chorionvillusbioopsie (vlokkentest) en amniocentese (vruchtwaterpunctie). Echter, in tegenstelling tot bij ISSD, kan bij de ziekte van Salla bepaling van de concentratie sialzuur in amniocyten onbetrouwbaar zijn; soms is deze onvoldoende verhoogd ten opzichte van de referentiewaarden.

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 de ziekte van Salla

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

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. 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. 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>
5. Barmherzig R, Bullivant G, Cordeiro D, Sinasac DS, Blaser S, Mercimek-Mahmutoglu S. A New Patient With Intermediate Severe Salla Disease With Hypomyelination: A Literature Review for Salla Disease. *Pediatric Neurology*, September 2017 Volume 74, Pages 87-91.e2.
[https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(17\)30074-7/pdf](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(17)30074-7/pdf)
6. 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/>
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/>
8. Hartley JN, Salman MS, Booth FA, Seargeant L, Wenger DA, Wrogemann J, Mhanni AA. Diagnostic challenges in Salla disease. *Open Journal of Genetics*, 2013, 3, 46-49 OJGen
<https://dx.doi.org/10.4236/ojgen.2013.32A3007>
9. <https://omim.org/entry/604369>
10. <https://www.orpha.net>