

# GM1-gangliosidose type I

## Korte samenvatting

- GM1-gangliosidose is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- GM1-gangliosidose wordt veroorzaakt door mutaties in het GLB1-gen, dat codeert voor het enzym  $\beta$ -galactosidase-1 (GLB1).
- Het belangrijkste kenmerk van GM1-gangliosidose is progressieve neurodegeneratie.
- Er worden drie varianten van de ziekte onderscheiden: een snel progressieve infantiele variant, een laat-infantiele/juveniele variant en een adulte variant.
- De levensverwachting is voor de infantiele variant < 2 jaar, voor de laat-infantiele/juveniele variant < 20 jaar. Ook voor de adulte variant is de levensverwachting korter dan normaal.

## Wat is GM1-gangliosidose? [1](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#), [14](#), [15](#)

GM1- en GM2-gangliosidoses vormen een groep van autosomaal recessief erfelijke lysosomale stapelingsziekten die wordt gekenmerkt door progressieve neurodegeneratie.

## Classificatie van GM1-gangliosidose

- Type I, de infantiele variant: deze wordt al in utero manifest (met non-immune hydrops foetalis) of binnen 6 maanden tot een jaar na de geboorte, met snelle psychomotore achteruitgang, gegeneraliseerde czs-verschijnselen, hepatosplenomegalie, 'cherry-red spots' op de retinae, faciale dysmorfie, abnormale skeletontwikkeling en vroegtijdig overlijden.
- Type II, de laat-infantiele/juveniele variant: bij de laat-infantiele vorm presenteren de eerste symptomen zich op een leeftijd van 7 maanden tot 3 jaar, bij de juveniele vorm tussen het 3e en 10e levensjaar, met gegeneraliseerde czs-verschijnselen, psychomotore achteruitgang, epileptische insulten en gelokaliseerde skeletafwijkingen (de laatste zijn echter niet altijd aanwezig).
- Type III, de volwassen/chronische variant: de eerste klinische symptomen van deze mildere vorm van de ziekte presenteren zich veelal tussen het 10e en 30e levensjaar, maar in sommige gevallen al vanaf het 3e levensjaar. Op de voorgrond staan cerebellaire symptomen, gegeneraliseerde dystonie en lichte vertebrale deformaties. De klinische variabiliteit is echter groot en bestrijkt een spectrum van slechts een lichte dystonie tot ernstige extrapiramidale verschijnselen en mentale retardatie.

## De oorzaak van GM1-gangliosidose <sup>7</sup>

GM1-gangliosidose wordt veroorzaakt door mutaties in het GLB1-gen die leiden tot een deficiëntie van de activiteit van het enzym  $\beta$ -galactosidase-1 (GLB1).

[GM2-gangliosidose](#) (Tay-Sachs en Sandhoff) worden veroorzaakt door mutaties in het HEXA-respectievelijk het HEXB-gen die leiden tot een deficiëntie van de activiteit van  $\beta$ -hexosaminidase A

en  $\beta$ -hexosaminidase B.

Een eveneens door mutaties in het GLB1-gen veroorzaakte ziekte is mucopolysaccharidose IV-B (MPS IV-B of Morquio-B; zie [MPS IV](#)).

## Het mechanisme van GM1-gangliosidose [1](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#), [14](#), [15](#)

Door een ontoereikende activiteit van het enzym  $\beta$ -galactosidase-1 (GLB1) ontstaat lysosomale accumulatie van complexe glycosfingolipiden. Dit leidt tot celschade in diverse lichaamsweefsels, maar met name de hersenen.

De ziekte-ernst en progressiesnelheid van GM1-gangliosidose hangt samen met de mate van residuale enzymactiviteit (is omgekeerd evenredig daaraan).

## Symptomen van GM1-gangliosidose [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#)

### Klinische presentatie

De klinische presentatie van alle varianten van GM1-gangliosidose wordt gedomineerd door neurodegeneratieve verschijnselen. Het onderscheid tussen de varianten is gebaseerd op leeftijd van ziekte-aanvang, ziekte-ernst en progressiesnelheid. In de daadwerkelijke ziektepresentatie zijn de begrenzingen tussen deze varianten echter minder absoluut.

- Type I (de infantiele variant): leeftijd van ziekte-aanvang variërend van in utero (met non-immune hydrops foetalis) tot 1 jaar na de geboorte.
- Type II (de laat-infantiele/juvenile variant): leeftijd van ziekte-aanvang variërend van 7 maanden tot 10 jaar.
- Type III (de adulte/chronische variant): leeftijd van ziekte-aanvang variërend van 3 tot 30 jaar.

### Type I: de infantiele variant

GM1-gangliosidose type I is de meest voorkomende vorm van de ziekte. Deze variant manifesteert zich met variabele gradaties van neurodegeneratieve, musculoskeletale en oculaire symptomen. De eerste symptomen presenteren zich in de vorm van ernstige dysfunctie van het centraal zenuwstelsel, die tot uiting komt als vroege ontwikkelingsachterstand, hypotonie en een overdreven schrikreflex. Vervolgens ontstaat er spasticiteit en snelle regressie.

De ziekteprogressie is snel: tegen het eind van het eerste levensjaar zijn de meeste patiëntjes blind en doof, en treedt decerebratierigiditeit op als gevolg van beschadiging van het centrale zenuwstelsel. Deze kinderen worden zelden ouder dan 2 jaar en overlijden veelal als gevolg van aspiratiepneumonie of cardiomyopathie.

Overige verschijnselen die aanwezig kunnen zijn, zijn onder andere dysostosis multiplex, hepatosplenomegalie, grove gelaatstrekken, gingivahypertrofie met macroglossie, een 'cherry-red spot' op de retina, een grove, dikke huid, hypertrichose en atypische, persisterende en vaag begrensde lumbosacrale dermale melanocytose.

### Type II: de laat-infantiele/juvenile variant

GM1-gangliosidose type II is een tussenvorm van type I en III qua ernst en mate van progressiviteit.

Na een aanvankelijk normale ontwikkeling presenteren de eerste symptomen zich op een leeftijd die kan variëren van 7 maanden tot rond de 10 jaar. Bij een schoolgaand kind kan een eerste verschijnsel zijn dat het kind de verwachte mijlpalen in ontwikkeling niet behaalt. Daarna volgt een stilstand in motorische en cognitieve ontwikkeling, die overgaat in geleidelijk verlies van verworven vaardigheden.

Het klinisch beeld is variabel qua ernst en snelheid van progressie en omvat psychomotorische symptomen, myasthenie, ataxie en epileptische insulten. De voor GM1-gangliosidose type I zo kenmerkende symptomen organomegalie en een retinale cherry-red spot zijn niet aanwezig bij type II. Ook skeletafwijkingen en faciale dysmorfie worden bij type II niet gezien, hooguit in lichte mate.

De prognose is ongunstig: patiënten met de laat-infantiele vorm overlijden veelal op een leeftijd van 5-10 jaar, de levensverwachting van patiënten met de juveniele vorm is rond de 15-20 jaar.

### **Type III: de adulte/chronische variant**

GM1-gangliosidose type III onderscheidt zich van type II door een langzamere ziekteprogressie. Na een initieel normale neurologische ontwikkeling presenteert de ziekte zich veelal met gegeneraliseerde dystonie, die in eerste instantie tot uiting komt in de vorm van ataxie en/of spraakproblemen (articuleren); de combinatie van vroege dysartrie in combinatie met faciale dystonie kan een aanwijzing zijn voor de aanwezigheid van GM1-gangliosidose type III. Het merendeel van de patiënten ontwikkelt daarna al snel extrapiramidale verschijnselen; het algemene beeld vertoont veel overeenkomsten met dat van parkinsonisme. De intelligentie is aanvankelijk normaal of slechts licht beperkt; in de loop van de tijd kan zich echter een langzaam progressieve dementie ontwikkelen. Soms is er sprake van cardiomyopathie.

Kenmerkend is dat bij deze variant van GM1-gangliosidose geen epileptische insulten, organomegalie en 'cherry-red spot' worden gezien. Ook is er geen sprake van faciale dysmorfie of significante skeletafwijkingen; wel hebben de meeste patiënten een relatief korte gestalte en veelal lichte vertebrale afwijkingen (kyfose en/of scoliose).

De prognose varieert en is afhankelijk van de mate van neurologische schade; de levensverwachting is echter in alle gevallen korter dan normaal.

## **Symptomen op een rij**

### **Algemeen**

- [hydrops foetalis](#)

### **Neurologisch**

- [ontwikkelingsachterstand](#)
- [psychomotorische retardatie/regressie](#)
- [mentale retardatie](#)
- [dementie \(langzaam progressief\)](#)
- [dysartrie](#)
- [parkinsonisme](#)
- [hyperreflexie \(overdreven schrikreflex\)](#)
- [epileptische insulten](#)
- [extrapiramidale verschijnselen](#)
- [ataxie](#)

- [cerebrale atrofie](#)
- [encefalopathie](#)
- [decerebratiestijfheid](#)

## **Musculoskeletaal**

- [dysostose \(dysostosis multiplex\)](#)
- [faciale dysmorfie](#)
- [grove gelaatstreken](#)
- [hypertelorisme](#)
- [macroglossie](#)
- [kyfose](#)
- [scoliose](#)
- [artropathie](#)
- [hypotonie](#)
- [dystonie](#)
- [myasthenie](#)
- [spasticiteit](#)
- [spastische tetraplegie](#)

## **Gastro-intestinaal**

- [hepatomegalie](#)
- [splenomegalie](#)
- [hernia inguinalis](#)

## **Oculair**

- [‘cherry-red spot’](#)
- [opticusatrofie](#)
- [corneatroebeling](#)
- [visusbeperking](#)

## **Dermaal**

- [gingivahypertrofie](#)
- [hypertrichose](#)
- [angiokeratomen \(angiokeratoma corporis diffusum\)](#)
- [atypische lumbosacrale dermale melanocytose](#)

## **Cardiovasculair (soms)**

- [cardiomyopathie](#)
- [dilaterende cardiomyopathie](#)
- [hypertrofische cardiomyopathie](#)
- [valvulopathie](#)

# **Diagnostiek van GM1-gangliosidose** [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#), [10](#)

## **Klinische diagnose**

De heterogeniteit van de klinische presentatie van GM1-gangliosidose en de overlap van symptomen

met die van andere lysosomale stapelingsziekten maakt diagnostiek op basis van het klinisch beeld zeer complex.

Symptomen die op de aanwezigheid van GM1-gangliosidose zouden kunnen wijzen zijn onder andere:

- bij *de infantiele vorm*: een combinatie van vroege ontwikkelingsachterstand, hypotonie, een overdreven schrikreflex, dermale melanocytose
- bij *de laat-infantiele/juvenile vorm*: een combinatie van ontwikkelingsachterstand, psychomotorische retardatie/regressie, myasthenie, ataxie, epileptische insulten
- bij *de adulte/chronische vorm*: een combinatie van gegeneraliseerde dystonie, dysartrie, extrapiramidale verschijnselen, langzaam progressieve dementie

## **Klinisch-chemische diagnose**

### **Enzymdiagnostiek**

Biochemische diagnostiek kan door middel van bepaling van de  $\beta$ -galactosidase-1-activiteit in leukocyten.

### **DNA-analyse**

Informatie over de mutatie in het GLB1-gen die bij een individu GM1-gangliosidose 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 zowel de enzymatische diagnose als de DNA-diagnose worden gesteld 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 GLB1-gen bekend zijn.

## **Behandeling van GM1-gangliosidose**

Aangezien voor GM1-gangliosidose geen ziekte-specifieke behandeling beschikbaar is, is alleen symptomatische behandeling 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. Regier DS, Tifft CJ, MD, PhD. GLB1-Related Disorders. GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164500>
2. Kannebley JS, Silveira-Moriyama L, Bastos LOD, Steiner CE. Clinical Findings and Natural History in Ten Unrelated Families with Juvenile and Adult GM1 Gangliosidosis. JIMD Rep. 2015; 24: 115-122. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4582032>
3. Muthane U, Chickabasaviah Y, Kaneski C, Shankar SK, Narayanappa G, Christopher R, Govindappa SS. Clinical features of adult GM1 gangliosidosis: report of three Indian patients and review of 40 cases. Mov Disord. 2004 Nov;19(11):1334-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389993>
4. Bersani G, Guerriero C, Ricci F, Valentini P, Zampino G, Lazzareschi I, Antuzzi D, Rigante D. Clinical letter: Extensive irregular Mongolian blue spots as a clue for GM1 gangliosidosis type 1. © 2016 Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). Published by John Wiley & Sons Ltd. | JDDG | 1610-0379/2016/1403.
5. Armstrong-Javors A, Chu CJ. Child Neurology: Exaggerated dermal melanocytosis in a hypotonic infant. A harbinger of GM1 gangliosidosis. Neurology. 2014 Oct 21; 83(17): e166-e168. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4222851>
6. Jarnes Utz JR, Kim S, King K, et al. Infantile gangliosidoses: Mapping a timeline of clinical changes. Mol Genet Metab. 2017;121(2):170-179. doi:10.1016/j.ymgme.2017.04.011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5727905>
7. Caciotti A, et al. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: an update on genetic alterations and clinical findings. Biochim Biophys Acta. 2011 Jul; 1812(7): 782-790. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210552/>
8. Patterson MC. Gangliosidoses. Handb Clin Neurol. 2013;113:1707-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622392>
9. US National Library of Medicine. GM1 gangliosidosis. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/gm1-gangliosidosis>
10. Nelson SL. GM1 Gangliosidosis. Medscape. Updated: Apr 24, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/951637-overview>
11. <https://erfelijkheid.nl/ziektes/gangliosidose-gm-1>
12. <https://omim.org/entry/230500> (type I)
13. <https://omim.org/entry/230600> (type II)
14. <https://omim.org/entry/230650> (type III)
15. <https://www.orpha.net>