

Galactosialidose

Korte samenvatting

- Galactosialidose is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- Galactosialidose wordt veroorzaakt door mutaties in het CTSA-gen, dat codeert voor het eiwit cathepsine A (PPCA).
- De ziekte treft primair het reticulo-endotheliale systeem.
- De klinische presentatie is heterogeen, kenmerkend zijn grove gelaatstrekken, skeletdysplasie en cherry red spots op de retinae.
- Er worden drie varianten van de ziekte onderscheiden: een vroeg-infantiele, een laat-infantiele en een juveniele/adulte variant.
- De levensverwachting is afhankelijk van leeftijd van ziekte-aanvang en ziekte-ernst en varieert van < 1 jaar tot ver in de volwassenheid.

Wat is galactosialidose? ¹

Galactosialidose is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten. De ziekte manifesteert zich primair in het reticulo-endotheliale systeem en heeft een zeer heterogene klinische presentatie. Op basis van ziekte-aanvang en -ernst worden drie varianten onderscheiden. Hoewel er tussen deze varianten verschillen zijn in ziektepresentatie, delen zij een paar voor lysosomale stapelingsziekten karakteristieke kenmerken, zoals grove gelaatstrekken, skeletdysplasie en cherry-red spots op de retinae.

Classificatie van galactosialidose

Op basis van leeftijd waarop de ziekte manifest wordt en ernst van de symptomen is galactosialidose onderverdeeld in drie klinische fenotypen:

- het vroeg-infantiele, neuropathische type (ernstig, snel progressief)
- het laat-infantiele type (milder)
- het juveniele/volwassen type (neuropathisch, met variabele ernst en progressiviteit)

De oorzaak van galactosialidose

Galactosialidose wordt veroorzaakt door mutaties in het CTSA-gen. Door deze mutaties ontstaan er defecten de functionaliteit van het eiwit cathepsine A (PPCA), dat tot taak heeft een complex te vormen met de glycosidasen neuraminidase 1 (NEU1) en β -galactosidase (GLB1) en met elastinebindend enzym.

Het mechanisme van galactosialidose ¹

Een verminderde functionaliteit van PPCA leidt tot een deficiëntie en/of dysfunctioneren van de glycosidasen neuraminidase 1 (NEU1) en β -galactosidase (GLB1) en het elastinebindend enzym. Hoewel het precieze mechanisme van het ontstaan van de symptomen van galactosialidose nog niet

geheel bekend is, wordt voor wat betreft de cardiovasculaire en respiratoire pathologie van de ziekte verondersteld dat die toe te schrijven is aan veranderingen in de elastogenese als gevolg van de PPCA-deficiëntie.

Een deficiëntie van neuraminidase speelt ook een rol in het ontstaan van [sialidose](#).

Symptomen van galactosialidose [1](#), [2](#), [3](#)

Klinische presentatie

Op basis van leeftijd waarop de ziekte manifest wordt en ernst van de symptomen is galactosialidose onderverdeeld in drie klinische fenotypen: het vroeg-infantiele, neuropathische type (ernstig, snel progressief), het laat-infantiele type (milder) en het juveniele/volwassen type (neuropathisch).

Het vroeg-infantiele type

Het vroeg-infantiele type presenteert zich tussen de geboorte en de 3e levensmaand met hydrops foetalis, neonataal oedeem, grove gelaatstrekken, dysostosis multiplex, hepatosplenomegalie en hernia inguinalis. Andere symptomen die aanwezig kunnen zijn, zijn cardiomegalie, nefropathie die kan uitmonden in nierfalen, en een 'cherry-red spot' op de retina. Kinderen met deze vorm van de ziekte overlijden veelal voor de leeftijd van 1 jaar.

Het laat-infantiele type

Patiënten met het laat-infantiele type ontwikkelen in de loop van hun eerste twee levensjaren symptomen van de ziekte: grove gelaatstrekken, groeiachterstand, hepatosplenomegalie, dysostosis multiplex, een 'cherry-red spot' op de retina, corneatroebeling en soms hartklepproblemen en/of gehoorverlies. Bij hen is geen sprake van neurologische afwijkingen (of slechts in geringe mate) en er is in de meeste gevallen geen mentale retardatie. De levensverwachting van deze patiënten is afhankelijk van de ernst van de symptomen.

Het juveniele/adulte type

Het juveniele/adulte type van de ziekte komt het meest voor: 70% van de patiënten met galactosialidose heeft deze vorm, en de meesten van hen zijn van Japanse origine. De wijze waarop de juveniele/adulte vorm zich presenteert verschilt op een aantal punten van beide infantiele varianten: er is sprake van aanzienlijke neurologische problematiek, met ataxie, myoclonus, epileptische insulten en progressieve mentale retardatie. Typerend zijn daarnaast afwijkingen in de wervelkolom, grove gelaatstrekken, een 'cherry-red spot' op de retina, visus- en gehoorverlies. In veel gevallen is er geen sprake van visceromegalie en/of angiokeratomen. De gemiddelde leeftijd waarop de symptomen zich bij het juveniele/adulte type ontwikkelen is 16 jaar (langzaam progressief), en de overleving is lang.

Symptomen op een rij

Algemeen

- [hydrops foetalis](#)
- [neonataal oedeem](#)

Renaal (vroeg-infantiele vorm)

- [nefropathie](#)
- [proteïnurie](#)
- [nierfalen](#)

Cardiovasculair

- [cardiomegalie](#)
- [valvulopathie](#)

Neurologisch (juvenile/adulte vorm)

- [ataxie](#)
- [myoclonus](#)
- [epileptische insulten](#)
- [progressieve mentale retardatie](#)

Oculair

- [cherry-red spots](#)
- [corneatroebeling](#)
- [visusbeperking](#)

Musculoskeletaal

- [groeiachterstand \(dwerggroei\)](#)
- [grove gelaatstrekken](#)
- [dysostose \(dysostosis multiplex\)](#)

Gastro-intestinaal

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

Dermaal

- [teleangieëctasieën](#)
- [angiokeratomen](#)

KNO

- [gehoorverlies](#)

Diagnostiek van galactosialidose

Klinisch-chemische diagnose

Wanneer op basis van klinische presentatie galactosialidose vermoed wordt, is de eerstvolgende stap bepaling van oligosacchariden in urine.

Enzymdiagnostiek

De diagnose kan worden bevestigd door middel van bepaling van de activiteit van PPCA, neuraminidase 1 (NEU1) en β -galactosidase (GLB1) in leukocyten.

DNA-analyse

Informatie over de mutatie in het CTSA-gen die bij een individu galactosialidose 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 CTSA-gen bekend zijn.

Behandeling van galactosialidose

Een ziekte-specifieke behandeling voor galactosialidose is niet beschikbaar. De ziekte dient waar mogelijk symptomatisch te worden behandeld.

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. Caciotti A, Catarzi S, Tonin R, Lugli L, Perez CR, Michelakakis H, Mavridou I, Donati MA,

Guerrini R, d'Azzo A, Morrone A. Galactosialidosis: review and analysis of CTSA gene mutations. Orphanet J Rare Dis. 2013 Aug 2;8:114.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3737020/>

2. NIH - National Center for Advancing Translational Sciences/GARD Genetic and Rare Diseases Information Center. <https://rarediseases.info.nih.gov/gard/3953/disease/resources/1>
3. Genetics Home Reference - <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/galactosialidosis>