

# GM2-gangliosidose

## Korte samenvatting

- GM2-gangliosidose is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- Op basis van onderliggend gedefect zijn twee varianten van GM2-gangliosidose gedefinieerd: de ziekte van Sandhoff en de ziekte van Tay-Sachs.
- De ziekte van Tay-Sachs wordt veroorzaakt door mutaties in alleen het HEXA-gen, dat codeert voor het enzym  $\beta$ -hexosaminidase A.
- De ziekte van Sandhoff wordt veroorzaakt door mutaties in zowel het HEXA- als het HEXB-gen; het HEXB-gen codeert voor zowel  $\beta$ -hexosaminidase A als  $\beta$ -hexosaminidase B.
- De klinische presentatie van de ziekte van Sandhoff en de ziekte van Tay-Sachs is nagenoeg identiek en wordt gekenmerkt door progressieve neurodegeneratie.
- GM2-gangliosidose is geclassificeerd in een infantiele variant, een juveniele variant en een adulte variant.
- De levensverwachting varieert van < 4 jaar voor patiënten met de infantiele vorm tot >60 voor patiënten met de adulte vorm.

## Wat is GM2-gangliosidose? [17](#), [18](#), [19](#)

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

Op basis van onderliggend gedefect zijn twee varianten van GM2-gangliosidose gedefinieerd: de ziekte van Sandhoff en de ziekte van Tay-Sachs. De klinische verschijnselen van deze beide ziekten zijn echter nagenoeg identiek en zijn vooral neurodegeneratief van aard. De ziekte van Tay-Sachs is de meest voorkomende vorm van GM2-gangliosidose.

## Classificatie van GM2-gangliosidose

Op basis van leeftijd van ziekte-aanvang worden er drie varianten van GM2-gangliosidose onderscheiden:

- een infantiele variant, met een ziekte-aanvang op een leeftijd van 3-5 maanden en een levensverwachting van < 4 jaar
- een juveniele variant, met een ziekte-aanvang op een leeftijd van 2-5 jaar en een levensverwachting van < 16 jaar
- een adulte variant, met een ziekte-aanvang op een leeftijd van 20-40 jaar en een levensverwachting van 60-80 jaar

De infantiele vorm van GM2-gangliosidose komt het meest voor.

## De oorzaak van de ziekte van GM2-gangliosidose [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [17](#), [18](#), [19](#)

GM2-gangliosidoses (Tay-Sachs en Sandhoff) worden veroorzaakt door mutaties in het HEXA-respectievelijk het HEXB-gen.

Op basis van leeftijd van ziekte-aanvang worden er drie varianten van GM2-gangliosidose onderscheiden:

- De ziekte van Tay-Sachs wordt veroorzaakt door mutaties in alleen het HEXA-gen; mutaties in het HEXA-gen leiden tot een deficiëntie van  $\beta$ -hexosaminidase-A.
- De ziekte van Sandhoff wordt veroorzaakt door mutaties in zowel het HEXA- als het HEXB-gen. Mutaties in het HEXB-gen leiden tot een deficiëntie van zowel  $\beta$ -hexosaminidase A als  $\beta$ -hexosaminidase B.

Daarnaast is er een (uiterst zeldzame) variant van GM2-gangliosidose, de zogeheten AB-variant, waarbij er geen sprake is van een deficiëntie van  $\beta$ -hexosaminidase A en B maar een deficiëntie van GM2-activatoreiwit als gevolg van mutaties in het GM2A-gen. Het klinische fenotype van deze variant komt sterk overeen met dat van de klassieke infantiele vormen van GM2-gangliosidose

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

## Het mechanisme van GM2-gangliosidose [14](#), [15](#)

GM2-gangliosiden zijn complexe sfingolipiden die een belangrijke rol spelen in de synthese en afbraak van gangliosiden. Deficiëntie van de activiteit van  $\beta$ -hexosaminidase A en  $\beta$ -hexosaminidase B heeft tot gevolg dat GM2-gangliosiden in lysosomen niet of onvoldoende worden afgebroken en zich ophopen in de lysosomale compartimenten in de hersenen en andere lichaamsweefsels. Hierdoor ontstaat celschade die primair leidt tot het neurodegeneratieve ziektebeeld van GM2-gangliosidose.

Het precieze mechanisme en de wijze waarop stapeling van gangliosiden leidt tot progressieve neurodegeneratie en voortijdig overlijden is nog niet geheel ontrafeld. Er zijn aanwijzingen dat demyelinisatie en inflammatoire processen in GM2-gangliosidose niet zozeer een gevolg zijn van de neuronale degeneratie maar op zichzelf staande mede-oorzaken van het ziekteproces en de progressieve destructie van neurologische functies.

## Symptomen van GM2-gangliosidose [6](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#)

### Klinische presentatie

Het klinische beeld van alle varianten van GM2-gangliosidose wordt gedomineerd door neurodegeneratieve verschijnselen.

### De infantiele variant

Baby's met GM2-gangliosidose vertonen bij de geboorte geen afwijkingen. Vanaf een leeftijd van 3-5

maanden manifesteren zich de eerste symptomen, veelal in de vorm van lichte psychomotorische verschijnselen. Andere vroege symptomen zijn hypotonie en een overdreven schrikreflex (mororeflex) bij harde geluiden. In sommige gevallen treedt organomegalie op.

Rond de leeftijd van 6-10 maanden begint het kind verlies van eerder verworven motorische en cognitieve vaardigheden en progressief visusverlies te vertonen. Bij funduscopie zijn er zogeheten 'cherry-red spots' te zien op de retinae.

De symptomen verergeren in snel tempo; het kind reageert steeds minder op externe stimuli, en de schrikreflex wordt nadrukkelijker. Vervolgens ontwikkelen zich epileptische insulten, die in ernst en frequentie toenemen.

De progressieve psychomotore regressie resulteert in de loop van het ziekteproces tot decerebratiestijfheid, dysfagie, verdere toename van epileptische insulten en uiteindelijk een vegetatieve staat. De meeste patiëntjes worden niet ouder dan 4 jaar; de doodsoorzaak is in de meeste gevallen de ziekte zelf of aspiratiepneumonie.

### **De juveniele variant (ook wel subacute GM2-gangliosidose genoemd)**

De juveniele variant van GM2-gangliosidose wordt gekenmerkt door hoofdzakelijk stoornissen in de motorische en spinocerebellaire functies. Deze vorm is klinisch heterogeen, zowel qua leeftijd van ziekte-aanvang als klinische presentatie en beloop van de ziekte. Over het algemeen geldt: hoe jonger de leeftijd van ziekte-aanvang, hoe sneller de ziekteprogressie.

De eerste symptomen presenteren zich in de meeste gevallen tussen het tweede en vijfde levensjaar, met ataxie, coördinatiestoornissen en cognitieve regressie. In de loop van het ziekteproces ontwikkelt het kind dysartrie, dysfagie, hypotonie, progressieve spieratrofie, spasticiteit en epileptische insulten en uiteindelijk decerebratiestijfheid en een vegetatieve staat. Leeftijd van overlijden is voor of tijdens de adolescentie; de doodsoorzaak is in de meeste gevallen een luchtweginfectie.

Onderzoek op basis van historische gegevens van patiënten met de *adulte* variant heeft aangetoond dat velen van hen ten onrechte als zodanig zijn geclassificeerd, aangezien in retrospectie de eerste symptomen zich al in hun jeugd hadden gepresenteerd. Deze misclassificatie geeft aan dat de juveniele variant in sommige gevallen ook een milder en minder snel progressief beloop kan hebben.

### **De adulte variant (ook wel chronische variant genoemd)**

De adulte variant verschilt vooral van de juveniele variant voor wat betreft de impact van de ziekte op de cognitieve functies: die is bij de adulte variant minimaal. Functies die bij deze vorm voornamelijk worden aangetast zijn de spinocerebellaire, autonome en motoneuronfuncties, al dan niet in combinatie met (subklinische) neuropathie.

De leeftijd waarop de adulte variant manifest wordt is veelal 20-40 jaar. De neurologische symptomen ontwikkelen zich geleidelijk en kunnen resulteren in coördinatiestoornissen, ataxie, tremors, progressieve dystonie, dysartrie en dyskinesie. Daarnaast kunnen zich psychiatrische stoornissen (o.a. psychoses) ontwikkelen; cognitieve stoornissen zijn veelal niet of slechts in lichte mate aanwezig.

# Symptomen op een rij

## Neurologisch

- [gedragsstoornissen](#)
- [ontwikkelingsachterstand](#)
- [psychomotore retardatie/regressie](#)
- [vertraagde spraak-taalontwikkeling](#)
- [verlies van spraak-taalvaardigheid](#)
- [afasie](#)
- [dysartrie](#)
- [mentale retardatie/regressie](#)
- [dementie](#)
- [motorische stoornissen](#)
- [ataxie](#)
- [extrapiramidale verschijnselen](#)
- [athetose](#)
- [parkinsonisme](#)
- [hyperreflexie](#)
- [neuropathie](#)
- [slaapstoornissen](#)
- [epileptische insulten](#)
- [encefalopathie](#)
- [cerebrale atrofie](#)
- [decerebratiestijfheid](#)

## Musculoskeleetaal

- [hypotonie](#)
- [dystonie](#)
- [tremor](#)
- [myasthenie](#)
- [rigiditeit](#)
- [spasticiteit](#)
- [spastische tetraplegie](#)

## Gastro-intestinaal

- [dysfagie](#)
- [hepatomegalie](#)
- [splenomegalie](#)
- [diarree / constipatie](#)

## Oculair

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

## Respiratoir

- [respiratoire infecties](#)

## KNO

- [hyperacusis](#)

# Diagnostiek van GM2-gangliosidose [2](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#), [14](#), [15](#), [16](#)

## Klinische diagnose

De heterogeniteit van de klinische presentatie van GM2-gangliosidose en de overlap van symptomen met die van andere lysosomale stapelingsziekten maakt diagnostiek op basis van het klinisch beeld zeer complex.

GM2-gangliosidose bij baby's manifesteert zich in de meeste gevallen in de vorm van een vertraging/stilstand in de ontwikkeling en verschijnselen als een slechte visuele fixatie, een overdreven mororeflex, hyperacusis en epileptische insulten. Ook de aanwezigheid van een cherry-red spot op de retina kan een belangrijke aanwijzing zijn.

De juveniele en adulte vormen presenteren zich over het algemeen met symptomen als coördinatioestoornissen, ataxie, tremors, progressieve dystonie, dysartrie en dyskinesie.

## Klinisch-chemische diagnose

### Enzymdiagnostiek

Biochemische diagnostiek kan door middel van bepaling van respectievelijk de  $\beta$ -hexosaminidase A- en  $\beta$ -hexosaminidase B-activiteit in leukocyten.

Patiënten met een klinische presentatie van GM2-gangliosidose met een normale enzymactiviteit dienen te worden onderzocht op een GM2-activatordeficiëntie (de AB-variant van GM2-gangliosidose).

### DNA-analyse

Informatie over de mutatie in het HEXA- respectievelijk het HEXB-gen die bij een individu GM2-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 HEXA- respectievelijk het HEXB-gen bekend zijn.

## Behandeling van GM2-gangliosidose

Een ziekte-specifieke behandeling voor GM2-gangliosidose is niet beschikbaar. De ziekte dient waar mogelijk symptomatisch te worden behandeld.

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. Kaback MM, Desnick RJ. Hexosaminidase A Deficiency. GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1218/>
2. Sheth J, Datar C, Mistri M, Bhavsar R, Sheth F, Shah K. GM2 gangliosidosis AB variant: novel mutation from India - a case report with a review. BMC Pediatr. 2016 Jul 11;16:88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4939586>
3. Sandhoff K, Harzer K. Gangliosides and Gangliosidoses: Principles of Molecular and Metabolic Pathogenesis. The Journal of Neuroscience, 19 June 2013, 33(25): 10195-10208. <https://www.jneurosci.org/content/33/25/10195.full>
4. Myerowitz R, Lawson D, Mizukami H, Mi Y, Tifft CJ, Proia RL. Molecular pathophysiology in Tay-Sachs and Sandhoff diseases as revealed by gene expression profiling. Hum. Mol. Genet. (2002) 11: 1343-1351. <https://academic.oup.com/hmg/article/11/11/1343/663076>
5. Salih MA, Seidahmed MZ, El Khashab HY, Hamad MH, Bosley TM, Burn S, Myers A, Landsverk ML, Crotwell PL, Bilguvar K, Mane S, Kruer MC. Mutation in GM2A Leads to a Progressive Chorea-dementia Syndrome. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2015 Jul 9;5:306. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4502426/>
6. Neudorfer O, Pastores GM, Zeng BJ, Gianutsos J, Zaroff CM, Kolodny EH. Late-onset Tay-Sachs disease: phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. Genet Med. 2005 Feb;7(2):119-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714079>
7. Maegawa GH, Stockley T, Tropak M, Banwell B, Blaser S, Kok F, Giugliani R, Mahuran D, Clarke JT. The natural history of juvenile or subacute GM2 gangliosidosis: 21 new cases and literature review of 134 previously reported. Pediatrics. 2006 Nov;118(5):e1550-62. Epub 2006 Oct 2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910078/>
8. Bley AE, Giannikopoulos OA, Hayden D, Kubilus K, Tifft CJ, Eichler FS. Natural history of infantile G(M2) gangliosidosis. Pediatrics. 2011 Nov;128(5):e1233-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3208966/>
9. Delnooz CC, Lefeber DJ, Langemeijer SM, Hoffjan S, Dekomien G, Zwarts MJ, Van Engelen BG,

- Wevers RA, Schelhaas HJ, van de Warrenburg BP. New cases of adult-onset Sandhoff disease with a cerebellar or lower motor neuron phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Sep;81(9):968-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20798201>
10. Smith NJ, Winstone AM, Stellitano L, Cox TM, Vertity CM. GM2 gangliosidosis in a UK study of children with progressive neurodegeneration: 73 cases reviewed. *Developmental Medicine & Child Neurology*, Volume 54, Issue 2 February 2012 pages 176-182. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2011.04160.x/full>
  11. Karimzadeh P et al. GM2-Gangliosidosis (Sandhoff and Tay Sachs disease): Diagnosis and Neuroimaging Findings (An Iranian Pediatric Case Series). *Iran J Child Neurol*. 2014 Summer;8(3):55-60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4135282/>
  12. Renaud D, Brodsky M. GM2-Gangliosidosis, AB Variant: Clinical, Ophthalmological, MRI, and Molecular Findings. *JIMD Rep*. 2015 Jun 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26082327>
  13. 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>
  14. Utz JR, Crutcher T, Schneider J, Sorgen P, Whitley CB. Biomarkers of Central Nervous System Inflammation in Infantile and Juvenile Gangliosidoses. *Mol Genet Metab*. 2015 Feb; 114(2): 274-280. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386860/>
  15. Cachon-Gonzalez MB, Zaccariotto E, Cox TM. Genetics and Therapies for GM2 Gangliosidosis. *Curr Gene Ther*. 2018;18(2):68-89. doi:10.2174/1566523218666180404162622. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6040173/>
  16. Poswar FO, Vairo F, Burin M, et al. Lysosomal diseases: Overview on current diagnosis and treatment. *Genet Mol Biol*. 2019;42(1 suppl 1):165-177. doi:10.1590/1678-4685-GMB-2018-0159. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6687355>
  17. <https://omim.org/entry/268800> (Sandhoff)
  18. <https://omim.org/entry/272800> (Tay-Sachs)
  19. <https://www.orpha.net>