

# Schindler

## Korte samenvatting

- De ziekte van Schindler is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het NAGA-gen, dat codeert voor het lysosomale enzym  $\alpha$ -N-acetylgalactosaminidase.
- Type I is een infantiele variant met ernstige, snel progressieve neurodegeneratie.
- Type II (de ziekte van Kanzaki) is een adulte variant die wordt gekenmerkt door angiokeratoma corporis diffusum, met minimale neurologische symptomen.
- De levensverwachting voor patiënten met type I is  $< 10$  jaar.

## Wat is de ziekte van Schindler?<sup>[9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#)</sup>

De ziekte van Schindler is een zeer zeldzame, autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.

De ziekte is onderverdeeld in drie klinische subtypen:

- **Type I** is een infantiele variant die wordt gekenmerkt door ernstige, snel progressieve neurodegeneratie die klinisch en pathologisch niet te onderscheiden is van infantiele neuroaxonale dystrofie (INAD).
- **Type II** (ook wel de ziekte van Kanzaki genoemd) is een adulte variant die wordt gekenmerkt door angiokeratoma corporis diffusum, met minimale neurologische symptomen.
- **Type III** is een klinische tussenvorm, met neurologische symptomen die qua ernst een spectrum bestrijken van licht tot matig.

## De oorzaak van de ziekte van Schindler <sup>[1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#), [8](#)</sup>

De ziekte van Schindler wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym  $\alpha$ -N-acetylgalactosaminidase (NAGA) als gevolg van mutaties in het NAGA-gen.

Aangezien een NAGA-deficiëntie bij veel patiënten alleen angiokeratomen of zelfs helemaal geen afwijkingen tot gevolg heeft, is het vermoeden gerezen dat aan de varianten met neurologische symptomen een tweede biochemische oorzaak ten grondslag moet liggen.

De gemeenschappelijke klinische en pathologische kenmerken van de infantiele variant van de ziekte van Schindler (type I) en infantiele neuroaxonale dystrofie (INAD) vormen de basis van de huidige hypothese dat het neurodegeneratieve fenotype van de ziekte van Schindler net als INAD wordt veroorzaakt door mutaties in PLA2G6, een gen dat dicht bij NAGA op chromosoom 22 ligt.

# Het mechanisme van de ziekte van Schindler [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [8](#)

Een deficiëntie van het lysosomale enzym  $\alpha$ -N-acetylgalactosaminidase (NAGA) leidt tot excessieve stapeling van glycosfingolipiden in lysosomen. Door deze stapeling treedt celschade op. Wat het mechanisme achter het ontstaan van het neurodegeneratieve ziektebeeld is, is echter nog niet geheel ontrafeld.

## Symptomen van de ziekte van Schindler [4](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#)

### Klinische presentatie

#### De ziekte van Schindler type I

Kinderen met de ziekte van Schindler type I vertonen bij de geboorte geen afwijkingen. Vanaf een leeftijd van 8-15 maanden ontstaat er een vertraging in de psychomotore ontwikkeling, gevolgd door een snel progressieve regressie die leidt tot ernstige mentale retardatie. Er treden oogheelkundige afwijkingen op: naast nystagmus en/of strabismus ontwikkelt zich atrofie van de nervus opticus en corticale blindheid.

In de loop van het ziekteproces ontstaan osteopenie, gegeneraliseerde spieratrofie, hypotonie, myoklonie, spasticiteit en epileptische insulden. Atrofie van het cerebellum, de hersenstam en het cervicale ruggenmerg resulteren in een toestand van decerebratiestijfheid tegen de leeftijd van 4-5 jaar.

#### De ziekte van Schindler type II (ziekte van Kanzaki) en type III

Type II, de ziekte van Kanzaki, is een NAGA-deficiëntie die leidt tot een ziekte-aanvang op volwassen leeftijd. Kenmerkende symptomen zijn angiokeratoma corporis diffusum en lichte cognitieve stoornissen.

Type III van de ziekte van Schindler is een tussenvorm, met een klinische presentatie die kan variëren van cognitieve beperking, neurologische dysfunctie en epileptische insulden tot lichte neurologische afwijkingen, met o.a. menière-achtige verschijnselen en ontwikkelingsvertraging op spraak-taalgebied of psychiatrische symptomen als licht autisme.

## Symptomen op een rij

### Algemeen

- [oedeem \(type II, lymfoedeem\)](#)

### Neurologisch

- [gedragsstoornissen \(type III\)](#)
- [ontwikkelingsachterstand \(type I, II & III\)](#)
- [psychomotorische retardatie/regressie \(type I\)](#)
- [mentale retardatie \(type I, II & III\)](#)
- [neuropathie \(type II\)](#)
- [myoclonus \(type I\)](#)
- [hyperreflexie \(type I\)](#)

- [epileptische insulten \(type I & III\)](#)
- [decerebratiestijfheid \(type I\)](#)

### **Musculoskeletaal**

- [grove gelaatstrekken \(type II\)](#)
- [osteopenie \(type I\)](#)
- [hypotonie \(type I\)](#)
- [myasthenie \(type II, ledematen\)](#)
- [spasticiteit \(type I\)](#)
- [spastische tetraplegie \(type I\)](#)

### **Dermaal (type II)**

- [angiokeratomen](#)
- [teleangieëctasieën \(type II, op lippen en orale mucosa\)](#)

### **Oculair (type I)**

- [visusbeperking \(corticale blindheid\)](#)
- [nystagmus](#)
- [strabismus](#)
- [opticusatrofie](#)
- [tortuositeit \(type II\)](#)

### **KNO**

- [gehoorverlies \(perceptief\)](#)

## **Diagnostiek van de ziekte van Schindler [4](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#)**

### **Klinische diagnose**

Symptomen die kunnen wijzen op de aanwezigheid van de ziekte van Schindler zijn:

*Type I (kinderen vanaf 8-15 maanden)*

- vertraging resp. snel progressieve regressie in de psychomotore ontwikkeling
- nystagmus
- strabismus
- osteopenie
- gegeneraliseerde spieratrofie
- hypotonie
- myoklonie
- spasticiteit
- epileptische insulten

*Type II (volwassenen)*

- angiokeratoma corporis diffusum
- lichte cognitieve stoornissen

*Type III (een tussenvorm van type I en II)*

De symptomen van type III zijn variabel en kunnen omvatten:

- ontwikkelingsvertraging op spraak-taalgebied
- psychiatrische symptomen als licht autisme
- menière-achtige verschijnselen
- cognitieve beperking
- neurologische dysfunctie
- epileptische insulten

## **Klinisch-chemische diagnose**

Een eerste klinisch-chemische stap is het bepalen van oligosacchariden in urine.

### **Enzymdiagnostiek**

Biochemische diagnostiek kan door middel van bepaling van de  $\alpha$ -N-acetylgalactosaminidase-activiteit in leukocyten.

### **DNA-analyse**

Informatie over de mutatie in het NAGA-gen die bij een individu de ziekte van Schindler 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 prenatale enzymdiagnostiek in chorionweefsel of gekweekte amniocyten plaatsvinden 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 NAGA-gen bekend zijn.

## **Behandeling van de ziekte van Schindler**

Voor de ziekte van Schindler is geen ziekte-specifieke behandeling 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>
- <https://www.amc.nl/web/specialismen/bijzondere-zorg-expertisecentra/sphinx-1.htm>

## Bronnen

1. Westaway SK, Gregory A, Hayflick SJ, Hayflick SJ. Mutations in PLA2G6 and the riddle of Schindler disease. *J Med Genet.* 2007 Jan; 44(1): e64.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2597919/>
2. Khateeb S et al. PLA2G6 Mutation Underlies Infantile Neuroaxonal Dystrophy. *The American Journal of Human Genetics* Volume 79 November 2006.  
<https://www.researchgate.net/publication/6761275>
3. Bakker HD, de Sonnaville ML, Vreken P, Abeling NG, Groener JE, Keulemans JL, van Diggelen OP. Human alpha-N-acetylgalactosaminidase (alpha-NAGA) deficiency: no association with neuroaxonal dystrophy? *Eur J Hum Genet.* 2001 Feb;9(2):91-6.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313741>
4. Gregory A, Kurian MA, Maher ER, Hogarth P, Hayflick SJ. PLA2G6-Associated Neurodegeneration. *GeneReviews*®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1675/>
5. Wang AM, Schindler D, Desnick R. Schindler disease: the molecular lesion in the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene that causes an infantile neuroaxonal dystrophy. *J Clin Invest.* 1990 Nov;86(5):1752-6.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC296929/>
6. Wang AM, Kanzaki T, Desnick RJ. The molecular lesion in the alpha-N-acetylgalactosaminidase gene that causes angiokeratoma corporis diffusum with glycopeptiduria. *J Clin Invest.* 1994 Aug;94(2):839-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC296165/>
7. Clark NE, Garman SC. The 1.9 Å structure of human alpha-N-acetylgalactosaminidase: The molecular basis of Schindler and Kanzaki diseases. *J Mol Biol.* 2009 Oct 23;393(2):435-47.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2771859/>
8. Chabás A, Coll MJ, Aparicio M, Rodriguez Diaz E. Mild phenotypic expression of alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency in two adult siblings. *J Inher Metab Dis.* 1994;17(6):724-31.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707696>
9. Desnick RJ, Schindler D. α-N-Acetylgalactosaminidase Deficiency: Schindler Disease. *OMMBID Ch139*
10. Nelson SL. Schindler Disease. *Medscape*.  
<https://emedicine.medscape.com/article/1182830-overview#a5>
11. <https://omim.org/entry/609241> (Schindler)
12. <https://omim.org/entry/609242> (Kanzaki)
13. <https://www.orpha.net>