



Auteurs:

Prof. A.T. van der Ploeg¹

Dr. J.M.P. van den Hout¹

Dr. E. Oussoren¹

Dr. M.A.E.M. Wagenmakers²

versie 1 d.d. 28-9-2014

versie 2 d.d. 11-5-2021

Revisie elke 5 jaar –eerstkomende: 2026

¹ Centrum voor lysosomale en metabole ziekten, afdeling kindergeneeskunde divisie metabole ziekten, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum, Rotterdam

² Centrum voor lysosomale en metabole ziekten, afdeling interne geneeskunde-vasculaire en metabole aandoeningen, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum, Rotterdam

Inhoud

1. Voorwoord - Zorgpad Sialzuurstapelingsziekte	5
Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten, Erasmus MC, Rotterdam	5
Doel van het zorgpad	5
2. Introductie van het ziektebeeld	6
2.1 Sialzuurstapelingsziekten	6
2.2 Oorzaak.....	6
2.3 Soorten	6
Infantiele vrij-sialzuur stapelingsziekte (Infantile free Sialic acid Storage Disease; ISSD).....	6
De ziekte van Salla	6
Intermediaire vormen van sialzuurstapelingsziekten	7
3. Expertisecentrum	8
Samenwerking patiëntenvereniging / patiënten vertegenwoordigers.....	8
4. Diagnostiek.....	9
5. Behandeling.....	10
Noodprotocol	10
6. Samenvatting van de symptomen.....	11
Neurologische problemen:.....	11
Visusstoornissen:.....	11
Skelet problemen:	11
Cardiologische problemen:	11
Voedingsproblemen en maag-, darm en leverproblemen:.....	11
KNO- en luchtwegproblemen:.....	11
Interne problemen:	11
Overig:	11
7. Multidisciplinaire behandelteam	12
8. Taken en verantwoordelijkheden	13
Patiënt en/of ouders	13
Casemanager	13
Hoofdbehandelaar	13
Taakverdeling:	13
Kerntaken:	14
9. Multidisciplinaire begeleiding	15
Standardized personal care	15

Poliklinische controle hoofdbehandelaar	15
Hart problemen:	15
KNO en luchtweg-problemen	16
Skeletproblemen	17
Neurologische problemen	17
Maag- en darmproblemen	19
Nieren	19
Sociale situatie en zelfstandigheid	19
Erfelijkheid	20
Palliatief beleid	20
10. Overige betrokken zorgverleners	22
10.1 Huisarts:	22
11. Multidisciplinaire overlegvormen	23
Indicatiecommissie (5x per jaar)	23
Patiëntenbespreking (volwassenen, 1x per 2 weken; kinderen 1/ maand)	23
Klinisch genetisch laboratorium overleg (1x per maand)	23
Werkoverleg (wekelijks)	23
Terugkoppeling ter afsluiting van polikliniek dag (volwassenen en kinderen)	23
Diëtetiek bespreking (2X per maand kinderen, 1X per maand volwassenen)	23
Psychosociaal overleg (2X per maand kinderen)	24
Klinisch genetisch laboratorium wekelijks overleg (kinderen en volwassenen)	24
Research bespreking (1X per maand)	24
Stafvergadering (1X per maand)	24
Patiënten raad (2x per jaar)	24
12. Kwaliteitsindicatoren	25
Referenties	27
Bijlagen	32
Fig. 1. Laboratoriumdiagnostiek flow bij de belangrijkste categorieën van erfelijke stofwisselingsziekten.	32

1. Voorwoord - Zorgpad Sialzuurstapelingsziekte

Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten, Erasmus MC, Rotterdam

In ons centrum staan patiënten met zeldzame stofwisselingsziekten centraal. Door de nauwe samenwerking tussen artsen, die voor kinderen en volwassenen zorgen, kunnen we patiënten gedurende hun hele leven volgen.

Ons centrum is een internationaal erkend expertise centrum voor lysosomale stapelingsziekten en staat voor vernieuwing. Clinici en basale wetenschappers werken samen aan het ontwikkelen en toepassen van nieuwe behandelingen en hoogwaardige diagnostiek.

Ons centrum levert op maat gesneden multidisciplinaire zorg en behandeling aan patiënten met complexe zeldzame aandoeningen en biedt patiënten een vertrouwde basis.

Verschillende afdelingen

Binnen het centrum werken de afdelingen Kindergeneeskunde, Klinische Genetica, Ziekenhuis Apotheek, Inwendige Geneeskunde en (Kinder-) Neurologie structureel samen aan wetenschappelijk onderzoek, opleiding en **vooral patiëntenzorg**. Het centrum heeft eigen verpleegkundig specialisten en consulenten, diëtisten, (neuro)psychologen/GZ psychologen, maatschappelijk werkers, fysiotherapeuten en zorgpad-coördinatoren die intensief samenwerken met andere specialisten nodig voor optimale zorg en veiligheid voor patiënten.

Doel van het zorgpad

1. Richtlijn voor optimale zorg voor patiënten met Sialzuurstapelingsziekten
2. Informatievoorziening voor professionals t.a.v. deze weesziekte.
3. Standaardiseren van follow-up. Dit is nodig om:
 - a. de mate van progressie van het ziektebeeld (natuurlijk beloop) te kunnen beoordelen
 - b. passende ondersteunende maatregelen te kunnen instellen
 - c. de effecten van (toekomstige) innovatieve behandelstrategieën te kunnen beoordelen

2. Introductie van het ziektebeeld

2.1 Siaalzuurstapelingsziekten

De siaalzuurstapelingsziekten vormen een groep zeer zeldzame stapelingsziekten die voorkomen met een geboorteprevalentie van 0.07 per 100.000 geboortes. Bij deze aandoeningen is sprake van een probleem in het transport van vrij siaalzuur uit het lysosoom naar het overige deel van de cel. De aandoening wordt veroorzaakt door een tekort aan een eiwit, sialine, dat vrij siaalzuur, een afbraakproduct van sommige eiwitten en vetten, transporteert uit het lysosoom naar andere delen van de cel. Mogelijk heeft sialine ook een rol in het brein.

Door het probleem in de transport uit het lysosoom treedt stapeling op van vrij siaalzuur in de lysosomen, terwijl het vrije siaalzuur toeneemt in urine (sialurie), serum en fibroblasten.

De siaalzuurstapelingsziekten worden ingedeeld in 3 vormen:

1. Infantiele siaalzuurstapelingsziekte
2. De ziekte van Salla
3. Intermediaire vormen van vrij-siaalzuur stapelingsziekte.

2.2 Oorzaak

De siaalzuurstapelingsziekten worden veroorzaakt door een defect in het transportgen SLC17A5. Dit defect kan leiden tot een volledige afwezigheid van het eiwit sialine, een defect in de functie van sialine of een defect in het transporteren naar en inbouwen in de lysosomale membraam van sialine. De ziekte erft autosomaal recessief over.

2.3 Soorten

Infantiele vrij-siaalzuur stapelingsziekte (Infantile free Sialic acid Storage Disease; ISSD)

ISSD is de meest ernstige vorm van de siaalzuurstapelingsziekten. De aandoening varieert van intra-uterien overlijden aan een hydrops foetalis tot premature geboorte met een pancytopenie en oedeem door de hypoalbuminemie, terwijl kinderen ook asymptomatisch geboren kunnen worden.

Kinderen kunnen bij de geboorte een grof gelaat, een hepatosplenomegalie en inguinale hernia's hebben of dit ontwikkelen in de loop van het eerste jaar. Daarnaast kunnen ze lijden aan een ontwikkelingsachterstand, hypotonie en een failure to thrive. Ongeveer de helft van de kinderen heeft een cardiomegalie en dysostosis multiplex. De skelet afwijkingen kunnen bestaan uit irregulaire metafyses, diffuse hypomineralisatie, klompvoeten, vergrote metafyses, heupdysplasie, wervel afwijkingen en hypoplasie van de distale falangen. Een kwart heeft een nefrotisch syndroom. Kinderen kunnen epilepsie ontwikkelen. Over het algemeen overlijden kinderen vroeg in hun jeugd door luchtweginfecties.

De ziekte van Salla

De ziekte van Salla is de minder ernstige vorm van de siaalzuurstapelingsziekten. Zuigelingen met deze aandoening zijn hypotoon en hebben een motorische ontwikkelings-achterstand. Vaak vertonen deze kinderen een rompataxie, terwijl ook een nystagmus en exotropie kunnen

optreden. Een derde van de kinderen leert nooit of zeer laat (later dan het 5^e levensjaar, 2-12 jaar) lopen. De kinderen lijden aan ataxie, spasticiteit, epilepsie, athetose en een mentale ontwikkelingsachterstand met op volwassen leeftijd over het algemeen een IQ beneden 20. Spraak is afwezig of gereduceerd tot een enkel woord. Over het algemeen zijn de patiënten bijzonder vriendelijk. Ze hebben een kleine lengte en kunnen een milde vergroving hebben van het gelaat. Skelet- of oogafwijkingen en hepatosplenomegalie zijn afwezig. Op de MRI zijn afwijkingen te zien van de myelinisatie zowel cerebraal als in het cerebellum. Tevens wordt een hypoplasie gezien van het corpus callosum. Ook perifere witte stof afwijkingen kunnen optreden, leidend tot een variabele polyneuropatie. De levensverwachting is over het algemeen verkort tot ongeveer 50 jaar, echter reikt tot in de 70.

Intermediaire vormen van siaalzuurstapelingsziekten

Enkele patiënten zijn beschreven met een intermediaire vorm van de aandoening. Deze juveniele patiënten hebben een hepatosplenomegalie en afwijkende wervels.

3. Expertisecentrum

Gezien de zeldzaamheid van de aandoeningen en de complexe symptomatologie is de aanwezigheid van een expertise centrum wenselijk. Binnen Nederland vervult het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ) van het Erasmus MC deze rol voor veel lysosomale stapelingsziekten. Het CLMZ is officieel erkend door de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) als expertisecentrum, en participeert ook binnen de Europese Referentie Netwerken (ERN) voor zeldzame metabole (Metab-ERN). Wij zien een groot deel van de patiënten met siaalzuurstapelingsziekten.

Vanaf de zestiger jaren wordt in het Erasmus MC onderzoek verricht naar lysosomale stapelingsziekten, en sinds 1999 speelt het Erasmus MC een sleutelrol bij de ontwikkeling van enzymvervangende therapieën, “clinical trials” protocollen en het evalueren van “evidence based” uitkomstmaten in internationaal verband. Het Erasmus MC speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van kennis over het natuurlijk beloop van lysosomale stapelingsziekten, over de pathofysiologische processen die daaraan ten grondslag liggen en de ontwikkeling van therapie.

Ons centrum stelt zich ten doel om op maat gesneden multidisciplinaire zorg en behandeling te leveren aan patiënten met complexe zeldzame aandoeningen. Hierbij is leeftijd overstijgende zorg een vereiste. Dit wordt gewaarborgd door een intensieve samenwerking binnen ons multidisciplinaire team. Daarbij is de zorg binnen ons centrum nauw ingebed in klinisch en basaal onderzoek. Hierdoor zullen innovatieve ontwikkelingen snel hun weg vinden naar de kliniek.

Samenwerking patiëntenvereniging / patiënten vertegenwoordigers

Binnen ons centrum hechten wij een groot belang aan samenwerking met de patiëntenvereniging voor mensen siaalzuurstapelingsziekten (Volwassenen, kinderen en stofwisselingsziekten, VKS). Zodra bekend is dat er sprake is van een siaalzuurstapelingsziekte wijzen wij patiënten op het bestaan van de patiëntenvereniging om goed geïnformeerd te raken over hun diagnose en op de hoogte te blijven van de ontwikkelingen. Ons centrum heeft ook een patiënten raad; hierin zijn zowel artsen, verpleegkundigen als patiënten vertegenwoordigd. De belangrijkste taak van deze commissie is het optimaliseren van de organisatie en inhoud van zorg, en communicatie en informatievoorziening.

4. Diagnostiek

Bij verdenking op siaalzuurstapelingsziekte wordt urine onderzocht op de excretie van siaalzuur door middel van een massaspectrometrische analyse. Tevens kan, indien dit nog niet is gedaan, een huidbiopt worden verricht en een fibroblastenkweek ingezet waarna de concentratie van siaalzuur in het medium van fibroblasten kan worden bepaald. De diagnose wordt bevestigd op DNA niveau (moleculair genetisch onderzoek van het SLC17A5-gen door middel van Sangersequencing of metabole WES.)

Indien de diagnose bevestigd is, is counseling geïndiceerd. Tevens wordt aanbevolen onderzoek te doen bij ouders en eventuele broers en zussen binnen het gezin. Prenatale diagnostiek is mogelijk door middel van onderzoek naar mutaties wanneer deze bekend zijn bij de index patiënt. Indien gewenst kunnen ouders verwezen worden voor pre-implantatie diagnostiek.

5. Behandeling

Op dit moment bestaat er nog geen oorzakelijke behandeling voor patiënten met siaalzuurstapelingsziekten. De begeleiding bestaat uit het behandelen dan wel voorkomen van complicaties.

Noodprotocol

Ouders hebben medicatie in huis om epileptische aanvallen te couperen (stesolid of dormicum neusspray). Patiënten met mucopolysaccharidose en siaalzuurstapelingsziekten tonen een opvallende fenotypische gelijkenis. Hoewel tot op heden niets gepubliceerd is over intubatieproblemen bij siaalzuurstapelingsziekten, raden wij aan patiënten met deze aandoening alleen te intuberen in een gespecialiseerd centrum.

6. Samenvatting van de symptomen

Neurologische problemen:

- Psychomotore retardatie,
- Epilepsie
- Ataxie
- Hypo- en hypertonie
- Athetose
- Polyneuropathie

Visusstoornissen:

- Nystagmus
- Exotropie

Skelet problemen:

- Skeletdysplasie
- Heupproblemen

Cardiologische problemen:

- Cardiomegalie

Voedingsproblemen en maag-, darm en leverproblemen:

- Hepatomegalie
- Failure to thrive
- Liesbreuk

KNO- en luchtwegproblemen:

- Recidiverende luchtweg- en KNO-infecties

Interne problemen:

- Hydrops foetalis
- Oedeem
- Hypoalbuminemie
- Pancytopenie
- Nefrotisch syndroom

Overig:

- Grof gelaat
- Nefrotisch syndroom

7. Multidisciplinaire behandelteam

Hoofdbehandelaar	Probleem	Medebehandelaars
Kinderarts metabole ziekten Kinderneuroloog OF Neuroloog	Algemene interne problematiek	Kinderarts / internist
	Neurologische problemen	(kinder)neuroloog Maatschappelijk werker Neuropsycholoog Kinderpsychiater
	KNO/ Luchtweg problemen	KNO-arts Longarts/ Longfunctie unit Audioloog Anesthesist
	Cardiale problemen	(Kinder) cardioloog
	Skeletproblemen	Orthopeed Radioloog Bewegingswetenschapper Fysiotherapeut Revalidatie arts
	MDL problemen	Kinderarts/ internist MDL arts Dietiste
	Sociaal beleid	Kinderarts/ kinderneuroloog Neuropsycholoog Maatschappelijk werker (Thuis) verpleegkundigen
	Erfelijkheid	Klinisch geneticus Kinderarts

* De behandelaren binnen de dikke lijnen zijn standaard betrokken, die binnen de gestippelde lijnen alleen zo nodig.

8. Taken en verantwoordelijkheden

Patiënt en/of ouders

- Is/ zijn verantwoordelijk voor het doorgeven van informatie waarvan patiënt en/of ouders zelf denken dat het van belang is voor de ziekte of het zorgproces.
- Is/ zijn mede verantwoordelijk voor de uitvoering van het zorgtraject. Dit wordt concordantie genoemd, waarbij in gezamenlijkheid doelstellingen worden geformuleerd nadat de kennis tussen patiënt en behandelaar is uitgewisseld.

Casemanager

- Is het eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject.
- Is coördinator van het hele zorgtraject voor ouders, patiënt en medebehandelaars/ zorgverleners.
- Houdt overzicht over het gehele behandeltraject.
- Ziet erop toe dat de afspraken zo veel mogelijk aansluiten op de behoeften van de patiënt.
- Ziet erop toe dat afspraken over de behandeling zo veel mogelijk op elkaar zijn afgestemd.
- Deze taak kan uitgevoerd worden door de hoofdbehandelaar te weten de kinderarts metabole ziekten, kinderneuroloog of internist metabole ziekten dan wel door de verpleegkundig specialist/ verpleegkundig consulent.

Hoofdbehandelaar

Bij de begeleiding van alle patiënten met Sialzuurstapelingsziekten die behandeld worden binnen het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten is de kinderarts metabole ziekten / kinderneuroloog of de internist de hoofdbehandelaar en als zodanig ook de casemanager.

Taakverdeling:

- Kinderen < 18 jaar
De kinderarts Metabole Ziekten dan wel de (kinder-)neuroloog is voor kinderen tot ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar en is in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.
- Volwassenen > 18 jaar
De internist Metabole Ziekten is de vaste hoofdbehandelaar voor volwassenen (ouder dan 18 jaar) en is in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.

Om optimale zorg te geven aan patiënten met zeldzame aandoeningen worden deze vanaf de leeftijd van 12 jaar door zowel de Kinderarts Metabole Ziekten en de kinderneuroloog als door de internist Metabole Ziekten gezien. Zo ziet de kinderarts de gevolgen van de problemen van de patiënt en resultaat van de behandeling op volwassen leeftijd terwijl de internist beter inzicht krijgt in het ontstaan van problemen op jonge leeftijd. Zo stimuleren we de ontwikkeling van expertise van zowel de kinder- als de volwassen specialisten en krijgt de patiënt hoog specialistische zorg van een vast team van specialisten van de wieg tot het graf. Tot de leeftijd van 18 jaar blijven kinderarts Metabole Ziekten dan wel de kinderneuroloog hoofdbehandelaar. Ook na de leeftijd van 18 jaar blijven kinderarts Metabole Ziekten en kinderneuroloog de patiënt 1/ jaar gezamenlijk met de internist

Metabole Ziekten vervolgen. Na het 18^e jaar is echter de internist hoofdbehandelaar. De kinderarts is verantwoordelijk voor een volledige en overzichtelijke overdracht (waaronder medische voorgeschiedenis, huidige problematiek en andere bijzonderheden) en begeleiding van patiënt en ouders bij deze overgang.

Een dienstdoend kinderarts metabole ziekten/ internist is 24 uur per dag 7 dagen per week bereikbaar.

Kerntaken:

- coördinatie van het gehele zorgtraject voor ouders, patiënt en medebehandelaars / overige zorgverleners
- informeren ouders en patiënt over symptomen van de ziekte, te verwachten prognose, behandelopties, beschikbare patiënten informatie en aanwezigheid van patiëntenvereniging (VKS)
- informeren en terugkoppelen bevindingen aan alle betrokkenen binnen het multidisciplinaire behandelteam van het CLMZ
- Jaarlijks informeren patiënt/ ouders, betrokken behandelaren (huisarts, arts streekziekenhuis, etc.) buiten het CLMZ over algemene gezondheid, ziektebeloop en noodprotocol.

9. Multidisciplinaire begeleiding

Standardized personal care

Patiënten worden vervolgd middels een gestandaardiseerd zorgpad dat zo nodig aangepast kan worden aan de persoonlijke behoeften van de individuele patiënt. Op deze manier verenigen wij de behoefte aan gestandaardiseerde follow-up, die de kennis over de aandoening en de zorg voor de patiënt kan vergroten, met zorg afgestemd op de patiënt als individu.

Alle poliklinische controles worden gepland door de zorgpad- coördinator. Zij plant de zorgstraat met de verschillende onderzoeken en consulten waarbij vaste slots beschikbaar zijn op vaste dagen zodat de patiënt in 1 dag alle disciplines kan zien, de testen kan doen die noodzakelijk zijn en, indien mogelijk, de uitslagen dezelfde dag krijgt teruggekoppeld.

Wanneer een patiënt naar een discipline wordt verwezen buiten het reguliere zorgpad, bijvoorbeeld wanneer een operatie moet worden gepland, wordt ernaar gestreefd eventuele aanvullende consulten op dezelfde dag te plannen, zodat de patiënt niet onnodig vaak naar het Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten hoeft te komen.

Omdat meerdere organen zijn aangedaan is behandeling door een multidisciplinair team een vereiste.

Poliklinische controle hoofdbehandelaar

1x per 6 maanden

Hart problemen:

- Cardiomyopathie

Betrokkenen

- Cardioloog

Methode:

- Echo, ECG en consult cardioloog

Frequentie:

- 1x/jaar

Behandeling:

- Cardiale medicatie

KNO en luchtweg-problemen

1. Recidiverende luchtweginfecties door een samenspel van factoren te weten:
 - slecht doorhoesten bij een verstandelijke handicap
 - een verslechterde slikfunctie/ verslikken
2. Glue ear door recidiverende luchtweginfecties, conductief gehoorverlies
3. Patiënten met mucopolysaccharidose en sialzuurstapelingsziekten tonen een opvallende fenotypische gelijkenis. Hoewel tot op heden niets gepubliceerd is over intubatie-problemen bij sialzuurstapelingsziekten, raden wij aan patiënten met deze aandoening alleen te intuberen in een gespecialiseerd centrum.

Betrokkenen:

- Longarts
- KNO-arts
- Anesthesie
- Audioloog
- Logopedist
- Revalidatie-arts

Methode:

- Longfunctie/ MKR
- Beoordeling door KNO arts en anesthesie en overleg tussen deze disciplines voor intubatie.
- Audiologie (BERA, OAE, tympanogram, vrije veld audiometrie, toon-audiometrie)
- Logopedisch onderzoek (beoordeling spraak-, taal ontwikkeling, stimuleren communicatie)
- FEES/ slikfoto

Frequentie:

Longfunctie:

- 1x / jaar

MKR

- Op indicatie

Audiometrie, logopedie, revalidatie-arts, FEES/ slikfoto

- Op indicatie

Bij indicatie voor operatie:

- Consult en overleg met KNO en anesthesie
- MDO multidisciplinaire team bij hoog risico OK

Beleid:

- Bij recidiverende luchtweginfecties kan worden gestart met profylactische antibiotica.
- Indien noodzakelijk wordt de patiënt verwezen naar de longarts
- Indien gehoorapparatuur noodzakelijk wordt de patiënt verwezen naar een regionaal audiologisch centrum
- Indien noodzakelijk wordt een MOB gedaan en/of een ATE verricht door de KNO arts

- Indien nodig kan advies gegeven worden t.a.v. aanpassen van de voeding bij slik-problemen dan wel overlegd worden met de Maag-, Darm en Lever-arts t.a.v. het plaatsen van een PEG voor langdurige sondevoeding.
- Indien nodig kan verwezen worden naar eerste lijns logopedie dan wel een revalidatie centrum voor stimulering van de spraak-, taal-ontwikkeling en communicatie

Skeletproblemen

Door stapeling is de groei van het skelet verstoord en hebben de botten een afwijkende vorm. Zo kunnen irreguliere metafyses, diffuse hypomineralisatie, klompvoeten, vergrote metafyses, heupdysplasie, wervel afwijkingen en hypoplasie van de distale falangen ontstaan.

Betrokkenen:

- Orthopedie
- Revalidatie
- (Kinder)endocrinoloog
- Fysiotherapie
- Sportarts
- Radioloog

Methode:

- Skeletfoto
- DEXA scan
- Consult fysiotherapie
- Consult orthopedie
- Consult sportarts
- Consult endocrinoloog
- Consult revalidatie arts

Frequentie:

- Eenmalig daarna op indicatie

Behandeling:

- Zo nodig kan de orthopeed besluiten tot een operatieve correctie
- Bij achterblijvende groei kunnen kinderen verwezen worden naar de (kinder)endocrinoloog
- De fysiotherapeuten en sportarts kunnen adviezen geven over fysiotherapie en training.
- De revalidatie arts verwijst naar een regionale revalidatie arts

Neurologische problemen

Sialine speelt naar alle waarschijnlijkheid een belangrijke rol in het brein. De afwezigheid van transport van sialzuur het lysosoom uit naar de cel veroorzaakt mogelijk de dysmyelinisatie die wordt gezien bij patiënten met sialzuurstapelingsziekten. Op de MRI komt dit tot uiting in afwijkingen in de periventriculaire witte stof, het cerebellum en een hypoplasie van het corpus callosum. Bij zuigelingen met de aandoening leidt dit aanvankelijk tot hypotonie met een motorische

achterstand en later tot een hypertonie. Vaak hebben deze kinderen een rompataxie, terwijl een nystagmus en exotropie kunnen optreden. Een derde van de kinderen leert nooit of zeer laat (later dan het 5^e levensjaar, met een variatie van 2 tot 12 jaar) lopen. De kinderen lijden aan ataxie, spasticiteit, epilepsie, athetose en een mentale ontwikkelingsachterstand met een IQ op de volwassen leeftijd van over het algemeen minder dan 20. Spraak is afwezig of gereduceerd tot een enkel woord. Over het algemeen zijn de patiënten bijzonder vriendelijk en sociaal. De afwijkingen van de witte stof treden ook op in het perifere zenuwstelsel en veroorzaken daar een polyneuropathie.

Betrokkenen:

- Neuroloog/ kinderneuroloog
- Neuropsycholoog
- Maatschappelijk werker

Methode:

- EMG
- EEG
- SEP
- MRI hersenen en cranio-cervicale overgang
- BSID-III-NL t/m ontwikkelingsleeftijd van 3,5 jaar, WPPSI-III-NL tot ontwikkelingsleeftijd 6 jaar, WISC-V-NL vanaf ontwikkelingsleeftijd van 6 jaar, WAIS vanaf ontwikkelingsleeftijd van 16 jaar.
- Neuropsychologische functiestesten (Boston Naming test, NEPSY, Bourdon-Vos, Rey Complex Figure Test, 15 woorden test, BAD)
- Gedragsvragenlijsten: Vineland Screener 0-6 jaar, CBCL, Sensory Profile, OBVL of NOSIK, bij slaapproblemen: slaapverstoringsvragenlijst (SDSC)
- Consult (kinder-)neuroloog

Frequentie:

- MRI: 1x/ 2 jaar
- NPO: baseline, 0,5 , 1, 3, 7, 11, 15 jaar
- Gedragsvragenlijst: 1,5 , 3, 11 en 15 jaar
- EEG, EMG en SEP op indicatie
- Consult (Kinder-) neuroloog: 2 keer per jaar

Beleid:

- Bij verdenking op epilepsie wordt een EEG verricht. Bij afwijkingen op het EEG wordt gestart met anti-epileptica.
- Bij sociale problematiek van ouders en/of kind en/of broertjes of zusjes wordt verwezen naar de medisch maatschappelijk werker
- Bij verwerkings- of aanpassings-problematiek van patiënt, ouders, broers of zussen waarbij meer zorg nodig is dan bij controle in het CLMZ door de neuropsycholoog kan worden gegeven, wordt verwezen naar een 1^e lijns kinderpsycholoog.

Maag- en darmproblemen

Siaalzuurstapelingsziekten kunnen leiden tot een failure to thrive en ondergewicht. Zoals bij alle patiënten met een verstandelijke handicap kan een te kort aan vitamine D ontstaan. De witte stof afwijkingen kunnen leiden tot hypo- en hypertonie met de bijbehorende slikproblemen en reflex. Tenslotte kunnen patiënten door een beperkte hoeveelheid beweging obstipatie ontwikkelen.

Methode:

- De internist/ kinderarts metabole ziekten vraagt bovenstaande problemen uitgebreid uit.
- Een keer per jaar wordt een voedingslijst afgenomen

Betrokkenen:

- Arts metabole ziekten
- Diëtiste
- MDL arts

Beleid:

- Indien noodzakelijk kan medicatie worden gestart.
- Indien noodzakelijk wordt op basis van de voedingslijst een dieet advies gegeven
- Bij ondergewicht en/of slikproblemen wordt vroegtijdig overlegd over het plaatsen van een PEG. Dit om te voorkomen dat door voortgaande stapeling en dus een toenemend risico bij intubatie, intubatie en dus het plaatsen van een PEG onmogelijk wordt.
- Bij een vermoed tekort aan vitamine D/ calcium wordt bloed geprikt en zo nodig gestart met Vitamine D en Calcichew.
- Indien nodig wordt de patiënt verwezen naar de arts maag-darm en leverziekten.

Nieren

Bij 1 op de 4 beschreven patiënten met ISSD werd een nefrotisch syndroom vastgesteld.

Betrokkenen:

- Arts metabole ziekten
- Nefroloog

Methode:

- Laboratorium controle urine en bloed (Ureum, Kreatinine., albumine)

Sociale situatie en zelfstandigheid

Problemen:

- Problemen in het dagelijks leven en/of het gezin die betrekking hebben op het hebben van een chronische aandoening of het hebben van een partner/ kind/ broer of zus met een chronische aandoening. Deze problemen beslaan een breed spectrum van opvoeding, verwerking, omgang, school, volwassen worden, werk, vakantie, sport enz.

Methode:

- Alle patiënten/ partner dan wel hun ouders maken bij een eerste bezoek aan het Centrum voor Lysomale en Metabole Ziekten kennis met de medisch maatschappelijk werker en de (neuro)psycholoog. Beide disciplines inventariseren in dit 1^e consult de gezinssituatie en leggen ouders en patiënt uit wat zij voor hen kunnen betekenen.
- De neuropsycholoog ziet de patiënten bij baseline, 0,5 , 1, 3, 7, 11, 15 jaar en zo nodig vaker.
- De revalidatie arts ziet alle patiënten een keer per jaar in het CLMZ. Zij verwijst tevens naar een revalidatie arts in de regio waar de patiënt woonachtig is.
- Neuropsycholoog, medisch maatschappelijk werker en coördinerende artsen overleggen een keer per 2 weken in het multidisciplinaire psychosociale overleg.
- Een keer per jaar neemt een van de gespecialiseerde verpleegkundigen met patiënt en partner dan wel ouders het individuele transitieplan door. Dit ter vergroting van de kennis van de aandoening, behandeling en complicaties en ter verbetering van het zelfmanagement. Naar aanleiding van deze bespreking wordt samen met de verpleegkundige en de casemanager doelen gesteld t.a.v. kennis en zelf management voor het komende jaar.

Beleid:

- Bij problemen met de behandeling op de polikliniek (bijvoorbeeld prikangst) of kliniek (angst voor een operatie) kan de afdeling pedagogische zorg en/of (neuro-)psycholoog in consult geroepen worden ter begeleiding van de patiënt.
- De (neuro-)psycholoog en het medisch maatschappelijk werk kunnen zo nodig verwijzen naar elkaar, de (kinder)psychiater of een eerste lijns (kinder)psycholoog.
- Patiënt/ ouders zien de medisch maatschappelijk werker op indicatie vaker.

Erfelijkheid

Betrokkenen:

- Kinderarts/ internist
- Klinisch geneticus

Beleid

- Geven van informatie over de erfelijkheid
- Indien behoefte aan aanvullende informatie en bij vragen over de erfelijkheid bij bijvoorbeeld kinderwens verwijzing naar een klinisch geneticus. Deze kan ook informatie geven t.a.v. pre-implantatie diagnostiek.
- Bij zwangerschap kan verwezen worden naar de Gynaecologie/ verloskunde in verband met een vlokentest of een vruchtwaterpunctie.

Palliatief beleid

Betrokkenen:

- Kinderarts metabole ziekten/ (kinder)neuroloog/ intensivist
- Verpleegkundig specialist/ verpleegkundig consulent
- Huisarts

- Maatschappelijk werk
- (Neuro)psycholoog

Methode:

Samen met de patiënt en zijn familie, het behandelend team in het SKZ en eventueel het (Kinder)comfort team Sophia wordt een plan gemaakt voor de laatste fase van de ziekte. In deze fase ligt de nadruk op kwaliteit van leven en vinden wij het belangrijk dat de patiënt zoveel mogelijk thuis kan zijn en comfortabel is. De zorg voor de patiënt moet daarom dicht bij huis zijn. Per patiënt wordt met patiënt en zijn familie besproken wat de beste organisatie van de zorg is. Wanneer besloten wordt dat de zorg in deze fase aangestuurd wordt door huisarts en/of regionaal kinderarts/ internist, wordt de patiënt uitgebreid overgedragen en blijft het CLMZ laagdrempelig bereikbaar bij vragen. Wanneer de hoofdbehandelaar in het CLMZ primair aanspreekpunt blijft is deze laagdrempelig bereikbaar en houdt deze contact met de overige disciplines in het CLMZ en met de lokale behandelaars. Zo nodig wordt de thuiszorg ingeschakeld. De kinderartsen van het CLMZ zijn betrokken in het kindercomfortteam van het SKZ.

10. Overige betrokken zorgverleners

10.1 Huisarts:

De behandeling van patiënten met siaalzuurstapelingsziekten vindt primair plaats in het expertisecentrum. De huisarts wordt jaarlijks schriftelijk op de hoogte gebracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid.

Taken:

- Ondersteuning en begeleiding
 - Alledaagse lichamelijke klachten en psychosociale problematiek.
 - Eerste beoordeling van acute problemen.
- Informeren van de hoofdbehandelaar bij diagnose van andere ziektebeelden en grote beleidswijzigingen die mogelijk van invloed kunnen zijn op de verdere behandeling / follow-up.

11. Multidisciplinaire overlegvormen

Om de multidisciplinaire zorg goed op elkaar af te stemmen zijn er meerdere overlegvormen. Hieronder volgt een opsomming.

Indicatiecommissie (5x per jaar)

Deze multidisciplinaire commissie bestaat uit interne en externe experts – allen met ruime ervaring m.b.t. LSDs – aangevuld met een onafhankelijk medisch ethicus / jurist. Alle nieuw gediagnostiseerde LSD patiënten worden hier besproken. Op grond van de besproken gegevens wordt een advies gegeven over wel / niet starten met behandeling met enzymtherapie.

Daarnaast worden alle patiënten 2 jaar na start van de behandeling en bij achteruitgang onder therapie opnieuw besproken. Op grond van de beschikbare gegevens adviseert de commissie over continueren of staken van de behandeling met enzymtherapie.

Patiëntenbespreking (volwassenen, 1x per 2 weken; kinderen 1/ maand)

Tijdens dit multidisciplinaire overleg met de arts onderzoekers, kinderarts metabole ziekten/ neuroloog/ kinderneuroloog/ metabool internist/ revalidatiearts/ fysiotherapeut al dan niet aangevuld met o.a. revalidatie arts, sportarts, orthopeed, (neuro)psycholoog, kinderpsychiater en logopedist worden alle patiënten 2/ jaar besproken met een LSD; de adviezen die hieruit voortkomen worden aan de patiënten teruggekoppeld.

Klinisch genetisch laboratorium overleg (1x per maand)

In dit overleg worden zowel klinische patiënten problematiek passend bij metabole aandoeningen als nieuwe diagnoses besproken met klinisch genetisch laboratorium, klinisch genetici, kinderarts/ internist metabole ziekten/ (kinder)neuroloog, en andere specialisten die een patiënt willen inbrengen.

Werkoverleg (wekelijks)

Elke maandag vindt er aan het begin van de dag overleg plaats tussen de arts onderzoekers, kinderartsen metabole ziekten, (kinder)neurologen, verpleegkundig specialisten/ consultants al dan niet aangevuld met fysiotherapeut en apotheker. Hierbij wordt onder andere besproken: de planning voor de komende week, planning van de (thuis) infusies, terugkoppeling vanuit de thuiszorg m.b.t. de thuisinfusies, vragen van patiënten die via de mail zijn binnengekomen, nieuwe ontwikkelingen die van belang zijn voor de arts of fysiotherapeut.

Terugkoppeling ter afsluiting van polikliniek dag (volwassenen en kinderen)

Aan het einde van de dag worden de patiënten die die dag gezien zijn door de kinderartsen metabole ziekten, (kinder)neurologen, internisten, artsen, verpleegkundig specialisten/ consultants, revalidatie arts en fysiotherapeut nabesproken en wordt afgestemd welke vervolgacties er moeten plaatsvinden.

Diëtetiek bespreking (2X per maand kinderen, 1X per maand volwassenen)

In dit overleg worden de diëtetiek aandachtspunten van LSD patiënten besproken in een gezamenlijk overleg van de kinderartsen metabole ziekten, (kinder)neurologen, internisten en diëtisten.

Psychosociaal overleg (2X per maand kinderen)

In dit overleg bespreken kinderartsen metabole ziekten, kinderneuroloog, verpleegkundig specialist, verpleegkundig consulten, maatschappelijk werk en (neuro)psychologen de sociale en (neuro)psychologische problematiek besproken van de LSD patiënten.

Klinisch genetisch laboratorium wekelijks overleg (kinderen en volwassenen)

In dit overleg worden de patiënten van de afdeling, afwijkende hieprikscreening patiënten, afwijkende uitslagen en nieuwe diagnoses zowel vanuit het CLMZ als vanuit andere perifere ziekenhuizen uit de buurt, besproken.

Research bespreking (1X per maand)

De resultaten van wetenschappelijk onderzoek vanuit de kliniek en/ of vanuit het klinisch genetisch (research)laboratorium worden besproken. Hierbij zijn alle onderzoekers en klinici vanuit het CLMZ betrokken. Voordrachten voor deze meeting worden tevens verzorgd door (inter)nationale experts op het gebied van LSDs buiten ons centrum.

Stafvergadering (1X per maand)

In de stafvergadering wordt met de stafleden van alle disciplines vanuit het CLMZ de organisatorische

Patiënten raad (2x per jaar)

Ieder half jaar is er een overleg waarbij zowel de hoofdbehandelaars, verpleegkundig consulten, verpleegkundig specialisten, en een afvaardiging van patiënten met MPS (kinderen en volwassenen) aanwezig zijn. Thema's zoals optimalisatie van zorg, en communicatie en informatievoorziening staan hierbij centraal.

12. Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad geeft richtlijnen voor optimale zorg aan patiënten met siaalzuurstapelingsziekten en verschaft informatie aan alle professionals die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met deze weesziekte. Om de kwaliteit van deze zorg te beoordelen en te bevorderen wordt gebruik gemaakt van kwaliteitsindicatoren. De volgende factoren zijn van belang voor de kwaliteit van de geleverde zorg:

- a. De klinische zorg in het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ) is nauw ingebed in basaal en klinisch wetenschappelijk onderzoek op nationaal en internationaal niveau. Zo zullen innovatieve ontwikkelingen snel hun weg vinden naar de kliniek, terwijl problemen die gesignaleerd worden in de kliniek snel kunnen worden onderzocht.
- b. Elke patiënt heeft een casemanager die de coördinator is van het zorgproces en daarmee het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. Dit kan de verpleegkundig specialist dan wel de hoofdbehandelaar zijn.
- c. Elke patiënt wordt gezien door een vaste kinderarts of internist metabole ziekten of (kinder-) neuroloog die hoofdbehandelaar is.
- d. 24 uur per dag, 7 dagen per week is een kinderarts metabole ziekten / neuroloog beschikbaar voor spoedeisende problemen.
- e. De leden van het multidisciplinaire team zijn beschikbaar in het CLMZ.
- f. De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:
 - Kinderarts / internist
 - (Kinder)neuroloog
 - Fysiotherapeut
 - Diëtist
 - Revalidatiearts
 - Longarts
 - Arts centrum voor thuisbeademing
 - (Kinder)cardioloog
 - Klinisch geneticus
 - (Neuro-)psycholoog
 - Maatschappelijk werker
 - Verpleegkundig specialist, verpleegkundig consulent
- g. De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:
 - KNO-arts
 - MDL-arts
 - Oogarts
 - Orthopeed
 - Logopedist
 - Radioloog
 - Sportarts/ bewegingswetenschapper
 - Audioloog
 - Anesthesist
 - Nefroloog
 - Kinderendocrinoloog

- i. Het leeftijdsoverstijgende karakter van het multidisciplinaire team zorgt voor een intensief contact tussen behandelaars over leeftijdsgrenzen heen. Hierdoor wordt levensloopgeneeskunde gewaarborgd. Bij de ontwikkeling van kind naar volwassen is er zo geen sprake van grote transitie.
- j. Gezien de complexiteit van de zorg wordt er gewerkt volgens een 'levensloop-zorg' principe. Vanaf de leeftijd van 12 jaar werken de kinderarts metabole ziekten / internist en/of kinderneuroloog / neuroloog nauw samen. Bij transitie van het hoofdbehandelaar-schap op het 18^e jaar vindt een uitgebreide mondelingen en schriftelijke overdracht plaats.
- k. De medebehandelaars van het multidisciplinaire team worden goed geïnformeerd door de hoofdbehandelaar en rapporteren actief terug.
- l. Minimaal een keer per jaar worden patiënten besproken in een multidisciplinair overleg besproken met de kinderarts metabole ziekten, kinderneuroloog, internist metabole ziekten, neuroloog, verpleegkundig specialist, (neuro)psycholoog, maatschappelijk werk en zo nodig overige specialisten en paramedici.
- m. Jaarlijks worden patiënt/ ouders betrokken behandelaren buiten het expertisecentrum (huisarts, regionaal specialist, arts verstandelijk gehandicapten), schriftelijk geïnformeerd over de algemene gezondheid en het ziektebeloop. Zo nodig is er aanvullende mondelinge communicatie.
- n. Uitslagen van de onderzoeken worden binnen 4 weken met de patiënt besproken. Indien dit niet mogelijk is wordt de patiënt hiervan op de hoogte gesteld.
- o. Alle benodigde gespecialiseerde verrichtingen kunnen binnen het Erasmus MC uitgevoerd worden.
- p. Er is een nauwe samenwerking met de (internationale) patiëntenorganisaties.
- q. Regelmatig wordt scholing en bijscholing gegeven aan verpleegkundigen en specialisten.
- r. Dit zorgpad wordt elke 5 jaar herzien.

Referenties

- Alajoki L, Varho T, Posti K, Aula P, Korhonen T. Neurocognitive profiles in Salla disease. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46:832–7.
- Aula N, Aula P. Prenatal diagnosis of free sialic acid storage disorders (SASD). *Prenat Diagn*. 2006;26:655–8.
- Aula N, Jalanko A, Aula P, Peltonen L. Unraveling the molecular pathogenesis of free sialic acid storage disorders: altered targeting of mutant sialin. *Mol Genet Metab*. 2002;77:99–107.
- Aula N, Kopra O, Jalanko A, Peltonen L. Sialin expression in the CNS implicates extralysosomal function in neurons. *Neurobiol Dis*. 2004;15:251–61.
- Aula N, Salomaki P, Timonen R, Verheijen F, Mancini G, Mansson JE, Aula P, Peltonen L. The spectrum of SLC17A5-gene mutations resulting in free sialic acid-storage diseases indicates some genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet*. 2000;67:832–40.
- Aula P, Gahl WA. Disorders of free sialic acid storage. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:5109–20.
- In: Barranger JA, Cabrera-Salazar MA, eds. *Lysosomal Storage Disorders*. New York, NY: Springer; 2007:499–511.
- Biancheri R, Verbeek E, Rossi A, Gaggero R, Roccatagliata L, Gatti R, van Diggelen O, Verheijen FW, Mancini GM. An Italian severe Salla disease variant associated with a SLC17A5 mutation earlier described in infantile sialic acid storage disease. *Clin Genet*. 2002 Jun;61(6):443–7.
- Biancheri R, Rossi A, Mancini MG, Minetti C. Cerebellar white matter involvement in Salla disease. *Neuroradiology*. 2004;46:587–8.
- Biancheri R, Rossi A, Verbeek HA, Schot R, Corsolini F, Assereto S, Mancini GM, Verheijen FW, Minetti C, Filocamo M. Homozygosity for the p.K136E mutation in the SLC15A5 gene as cause of an Italian severe Salla disease. *Neurogenetics*. 2005;6:195–9.
- van den Bosch J, Oemardien LF, Srebniak MI, Piraud M, Huijmans JG, Verheijen FW, Ruijter GJ. Prenatal screening of sialic acid storage disease and confirmation in cultured fibroblasts by LC-MS/MS. *J Inher Metab Dis*. 2011 Oct;34(5):1069–73. doi: 10.1007/s10545-011-9351-3. Epub 2011 May 27.
- Enns GM, Seppala R, Musci TJ, Weisiger K, Ferrell LD, Wenger DA, Gahl WA, Packman S. Clinical course and biochemistry of sialuria. *J Inher Metab Dis*. 2001;24:328–36.
- Erikson A, Aula N, Aula P, Mansson JE. Free sialic acid storage (Salla) disease in Sweden. *Acta Paediatr*. 2002;91:1324–7.

Ferreira H, Seppala R, Pinto R, Huizing M, Martins E, Braga AC, Gomes L, Krasnewich DM, Sa Miranda MC, Gahl WA. Sialuria in a Portuguese girl: clinical, biochemical, and molecular characteristics. *Mol Genet Metab.* 1999;67:131–7.

Froissart R, Cheillan D, Bouvier R, Tourret S, Bonnet V, Piraud M, Maire I. Clinical, morphological and molecular aspects of sialic acid storage disease manifesting in utero. *J Med Genet.* 2005;42:829–36.

Gahl WA, Krasnewich DM, Williams JC. Sialidoses. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 66, chapter 18. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1996:353-75.

Gopaul KP, Crook MA. The inborn errors of sialic acid metabolism and their laboratory investigation. *Clin Lab.* 2006;52:155–69.

Grosso S, Berardi R, Farnetani MA, Margollicci M, Mancini MG, Morgese G, Balestri P. Multiple neuroendocrine disorder in Salla disease. *J Child Neurol.* 2001;16:775–7.

van der Ham M, Prinsen BH, Huijmans JG, Abeling NG, Dorland B, Berger R, de Koning TJ, de Sain-van der Velden MG. Quantification of free and total sialic acid excretion by LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007 Apr 1;848(2):251-7.

Havelaar AC, Beerens CE, Mancini GM, Verheijen FW. Transport of organic anions by the lysosomal sialic acid transporter: a functional approach towards the gene for sialic acid storage disease. *FEBS Lett.* 1999 Mar 5;446(1):65-8.

Havelaar AC, Mancini GM, Beerens CE, Souren RM, Verheijen FW. Purification of the lysosomal sialic acid transporter. Functional characteristics of a monocarboxylate transporter. *J Biol Chem.* 1998 Dec 18;273(51):34568-74.

Helip-Wooley A, Kleta R, Gahl WA. Lysosomal free sialic acid storage disorders: salla disease and ISSD.

van der Horst GT, Mancini GM, Brossmer R, Rose U, Verheijen FW. Photoaffinity labeling of a bacterial sialidase with an aryl azide derivative of sialic acid. *J Biol Chem.* 1990 Jul 5;265(19):10801-4.

Ishiwari K, Kotani M, Suzuki M, Pumbo E, Suzuki A, Kobayashi T, Ueno T, Fukushima T, Kanzaki T, Imada M, Itoh K, Akioka S, Tajima Y, Sakuraba H. Clinical, biochemical, and cytochemical studies on a Japanese Salla disease case associated with a renal disorder. *J Hum Genet.* 2004;49:656–63.

Kleta R, Aughton DJ, Rivkin MJ, Huizing M, Strovel E, Anikster Y, Orvisky E, Natowicz M, Krasnewich D, Gahl WA. Biochemical and molecular analyses of infantile free sialic acid storage disease in North American children. *Am J Med Genet.* 2003;120A:28–33.

Kleta R, Morse RP, Orvisky E, Krasnewich D, Alroy J, Ucci AA, Bernardini I, Wenger DA, Gahl WA. Clinical, biochemical, and molecular diagnosis of a free sialic acid storage disease patient of moderate severity. *Mol Genet Metab.* 2004;82:137–43.

Kang E, Kim YM, Heo SH, Jung E, Kim KS, Yoo HJ, Kim EN, Kim CJ, Kim GH, Lee BH. Biochemical and molecular analyses of infantile sialic acid storage disease in a patient with nonimmune hydrops fetalis. *Clin Chim Acta.* 2018 Jul;482:199–202.

Landau D, Cohen D, Shalev H, Pinsk V, Yerushalmi B, Zeigler M, Birk OS. A novel mutation in the SLC17A5 gene causing both severe and mild phenotypes of free sialic acid storage disease in one inbred Bedouin kindred. *Mol Genet Metab.* 2004;82:167–72.

Lemyre E, Russo P, Melancon SB, Gagne R, Potier M, Lambert M. Clinical spectrum of infantile free sialic acid storage disease. *Am J Med Genet.* 1999;82:385–91.

Leroy JG, Seppala R, Huizing M, Dacremont G, De Simpel H, Van Coster RN, Orvisky E, Krasnewich DM, Gahl WA. Dominant inheritance of sialuria, an inborn error of feedback inhibition. *Am J Hum Genet.* 2001;68:1419–27.

Mancini GM, Verheijen FW, Galjaard H. Free N-acetylneuraminic acid (NANA) storage disorders: evidence for defective NANA transport across the lysosomal membrane. *Hum Genet.* 1986 Jul;73(3):214–7.

Linnankivi T, Lonnqvist T, Autti T. A case of Salla disease with involvement of the cerebellar white matter. *Neuroradiology.* 2003;45:107–9.

Mancini GM, Beerens CE, Aula PP, Verheijen FW. Sialic acid storage diseases. A multiple lysosomal transport defect for acidic monosaccharides. *J Clin Invest.* 1991;87:1329–35.

Mancini GM, Verheijen FW, Beerens CE, Renlund M, Aula P. Sialic acid storage disorders: observations on clinical and biochemical variation. *Dev Neurosci.* 1991;13(4-5):327–30. Review.
Mancini GM, Hu P, Verheijen FW, van Diggelen OP, Janse HC, Kleijer WJ, Beemer FA, Jennekens FG. Salla disease variant in a Dutch patient. Potential value of polymorphonuclear leucocytes for heterozygote detection. *Eur J Pediatr.* 1992 Aug;151(8):590–5.

Mancini GM, Havelaar AC, Verheijen FW. Lysosomal transport disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2000 May;23(3):278–92. Review.

Martin RA, Slaugh R, Natowicz M, Pearlman K, Orvisky E, Krasnewich D, Kleta R, Huizing M, Gahl WA. Sialic acid storage disease of the Salla phenotype in American monozygous twin female sibs. *Am J Med Genet A.* 2003;120A:23–7.

Mochel F, Yang B, Barritault J, Thompson JN, Engelke UF, McNeill NH, Benko WS, Kanetski CR, Adams DR, Tsokos M, Abu-Asab M, Huizing M, Seguin F, Wevers RA, Ding J, Verheijen FW, Schiffmann R. Free sialic acid storage disease without sialuria. *Ann Neurol.* 2009;65:753–7.

Mochel F, Sedel F, Vanderver A, Engelke UF, Barritault J, Yang BZ, Kulkarni B, Adams DR, Clot F, Ding JH, Kaneski CR, Verheijen FW, Smits BW, Seguin F, Brice A, Vanier MT, Huizing M, Schiffmann R, Durr A, Wevers RA. Cerebellar ataxia with elevated cerebrospinal free sialic acid (CAFSA). *Brain*. 2009 Mar;132(Pt 3):801-9.

Mochel F, Engelke UF, Barritault J, Yang B, McNeill NH, Thompson J N, Vanderver A, Wolf NI, Willemsen MA, Verheijen FW, Seguin F, Wevers RA, Schiffmann R. Elevated CSF N-acetylaspartylglutamate in patients with free sialic acid storage diseases. *Neurology*. 2010 Jan 26;74(4):302-5.

Parazzini C, Arena S, Marchetti L, Menni F, Filocamo M, Verheijen FW, Mancini GM, Triulzi F, Parini R. Infantile sialic acid storage disease: serial ultrasound and magnetic resonance imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Mar;24(3):398-400.

Renlund M, Aula P, Raivio KO, Autio S, Sainio K, Rapola J, Koskela SL. Salla disease: a new lysosomal storage disorder with disturbed sialic acid metabolism. *Neurology*. 1983;33:57-66.

Renlund M, Tietze F, Gahl WA. Defective sialic acid egress from isolated fibroblast lysosomes of patients with Salla disease. *Science*. 1986;232:759-62.

Salomaki P, Aula N, Juvonen V, Renlund M, Aula P. Prenatal detection of free sialic acid storage disease: genetic and biochemical studies in nine families. *Prenat Diagn*. 2001;21:354-8.

Schauer R, Kamerling JP. Exploration of the Sialic Acid World. *Adv Carbohydr Chem Biochem*. 2018;75:1-213.

Seppala R, Lehto VP, Gahl WA. Mutations in the human UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase gene define the disease sialuria and the allosteric site of the enzyme. *Am J Hum Genet*. 1999;64:1563-9.

Sonderby Christensen P, Kaad PH, Ostergaard JR. Two cases of Salla disease in Danish children. *Acta Paediatr*. 2003;92:1357-8.

Sonninen P, Autti T, Varho T, Hamalainen M, Raininko R. Brain involvement in Salla disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:433-43.

Stone DL, Sidransky E. Hydrops fetalis: lysosomal storage disorders in extremis. *Adv Pediatr*. 1999;46:409-40.

Tylki-Szymańska A, Czartoryska B, Lugowska A, Verheijen FW, Mancini GM, Rokicki D, Taybert J, Chmielińska E. Infantile sialic acid storage disease (ISSD): report of the first case detected in Poland. *Pediatr Int*. 2003 Apr;45(2):199-200.

Valianpour F, Abeling NG, Duran M, Huijman JG, Kulik W. Quantification of free sialic acid in urine by HPLC-electrospray tandem mass spectrometry: a tool for the diagnosis of sialic acid storage disease. *Clin Chem*. 2004 Feb;50(2):403-9.

Varho T, Jaaskelainen S, Tolonen U, Sonninen P, Vainionpää L, Aula P, Sillanpää M. Central and peripheral nervous system dysfunction in the clinical variation of Salla disease. *Nefurology*. 2000;55:99–104.

Varho TT, Alajoki LE, Posti KM, Korhonen TT, Renlund MG, Nyman SR, Sillanpää ML, Aula PP. Phenotypic spectrum of Salla disease, a free sialic acid storage disorder. *Pediatr Neurol*. 2002;26:267–73.

Verheijen FW, Verbeek E, Aula N, Beerens CE, Havelaar AC, Joosse M, Peltonen L, Aula P, Galjaard H, van der Spek PJ, Mancini GM. A new gene, encoding an anion transporter, is mutated in sialic acid storage diseases. *Nat Genet*. 1999;23:462–5.

Wreden CC, Wlizla M, Reimer RJ. Varied mechanisms underlie the free sialic acid storage disorders. *J Biol Chem*. 2005;280:1408–16.

Yarovaya N, Schot R, Fodero L, McMahon M, Mahoney A, Williams R, Verbeek E, de Bondt A, Hampson M, van der Spek P, Stubbs A, Masters CL, Verheijen FW, Mancini GM, Venter DJ. Sialin, an anion transporter defective in sialic acid storage diseases, shows highly variable expression in adult mouse brain, and is developmentally regulated. *Neurobiol Dis*. 2005 Aug;19(3):351-65.

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. *Genet Med*. 2019 Feb;21(2):347-352.

Bijlagen

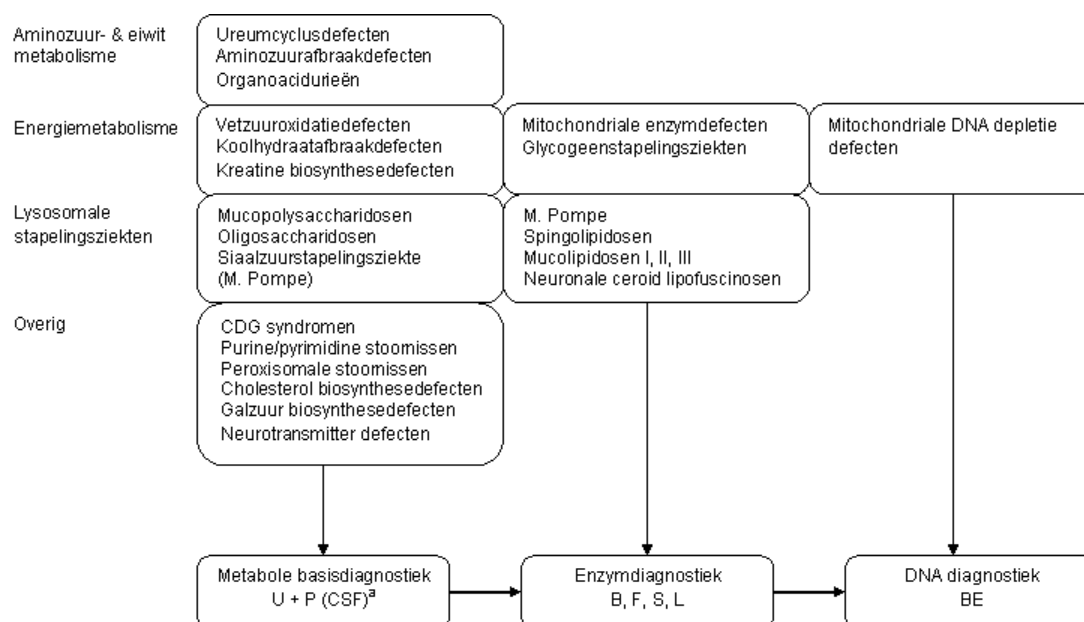


Fig. 1. Laboratoriumdiagnostiek flow bij de belangrijkste categorieën van erfelijke stofwisselingsziekten.

^a Per diagnostiegroep is het benodigde materiaal aangegeven: U=urine; P=heparine-plasma; CSF=liquor; B=heparine-bloed; BE=EDTA-bloed; F=fibroblasten; S=spier; L=lever.

