

De ziekte van Fabry: een beknopt overzicht.

Inge DE KNOP



Sinds 2004 als verpleegkundige werkende op de dialyse afdeling van het O.L.V.-ziekenhuis te Aalst

1. Inleiding

De ziekte van Fabry, ook ziekte van Anderson-Fabry genoemd, is de tweede meest voorkomende lysosomale stapelingsziekte na de ziekte van Gaucher. Het is een recessief X-gebonden (chromosoom Xq22) (6) congenitale aandoening, met een defect van lysosomaal

hydrolase - galactosidase (15).

2. Epidemiologie

2.1. Algemeen

De prevalentie van de ziekte van Fabry wordt geschat tussen 1/40.000 tot 1/117.000. De ziekte komt voor in alle etnische groepen en bij alle rassen. De prevalentie wordt waarschijnlijk onderschat omwille van verschillende factoren:

- De manifestatie van de ziekte is zeer specifiek.
- De diagnose wordt vaak niet gesteld omwille van de zeldzaamheid van de ziekte
- Initieel wordt vaak een foute diagnose gesteld. Gemiddeld zit er een vertraging van 13,7 en 16,3 jaar (respectievelijk bij mannen en vrouwen) tussen het begin van de symptomen en het stellen van de correcte diagnose (10).
- Er bestaat ook een atypische vorm van de ziekte. Patiënten met deze vorm vertonen niet de gebruikelijke symptomen. Pas op latere leeftijd (50-60 jaar) ziet men problemen met het hart. (Waarom sommigen op hun 10de en anderen pas op hun 50ste klachten vertonen is onbekend)

Dat de ziekte X-gebonden is betekent dat vrouwen draagster zijn van de ziekte en dat bij mannen de ziekte tot uiting komt, maar in tegenstelling tot wat lange tijd gedacht werd, kunnen ook Fabry-draagsters symptomen ontwikkelen. Vijfentachtig % van de vrouwen met Fabry blijven asymptomatisch, maar 15 % vertonen ernstige aantasting van één of meerdere organen (8). De klachten bij vrouwen zijn wel vaak minder

uitgesproken dan bij mannen en openbaren zich pas op latere leeftijd (5, 13).

2.2. Mortaliteit

Indien onbehandeld sterft de gemiddelde Fabry-patiënt gedurende de vierde decade, behandeld met dialyse haalt hij de vijfde decade. Slechts enkelen overleven tot 60 jaar (2). Tot op heden is ongeweten of enzyme-vervangings therapie de overleving zal verbeteren. (4) (er is geen genezende behandeling). De voornaamste doodsoorzaken zijn nierinsufficiëntie, cardiovasculair accident (CVA), acuut myocardinfarct (AMI), sepsis en longembool.

3. Pathofysiologie

De oorzaak van de ziekte is een tekort aan, of een defect van, het enzym -Galactosidase A. Hierdoor treedt stapeling op van vetachtige stoffen in delysosomen van de cellen van de vaatwand, spieren en zenuwen. De stapeling in deze cellen leidt tot problemen in verschillende organen: huid, nieren, hart, ogen (vooral het hoornvlies), zenuwstelsel en maagdarmkanaal (7).

3.1. Het lysosoom

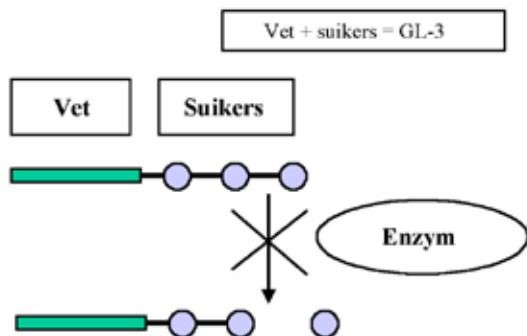
Lysosomen zijn metacellulaire organellen die met behulp van enzymen chemische reacties verzorgen die helpen bij de afbraak en het hergebruik van vele stoffen. Het lysosoom kan dus gezien worden als het afvalverwerkings- en recyclagecentrum van een cel. Wanneer het enzym niet naar behoren werkt, stapelen de (afval)stoffen zich op in het lysosoom. Dit bemoeilijkt de werking van de lysosomen en dus van de cel en op termijn van het orgaan (16).

Er zijn wel 60 verschillende lysosomale stapelingsziekten, afhankelijk van het soort enzym dat niet werkt. Bij deze ziekten verschillen ook de plaatsen waar de meeste stapeling zich manifesteert. Bij de ziekte van Gaucher zijn dit in de lever, de milt en de botten, bij de ziekte van Fabry is het de vaatwand die verdikt, waardoor minder doorstroming mogelijk is.

3.2. Het enzym

Enzymen zijn betrokken bij alle chemische processen in ons lichaam. Elke chemische reactie heeft zijn eigen specifieke enzym. Zo is het enzym

-Galactosidase A betrokken bij de afbraak van een bepaalde stof. Deze stof (globotriaosylceramide, GL-3) bestaat uit een vet-deel, met daaraan drie suikers. Het enzym -Galactosidase A 'knijpt' één van die suikers er af, zodat het verder afgebroken kan worden. Bij de ziekte van Fabry werkt dit enzym niet en kan dit 'afknippen' niet plaatsvinden, kan het GL-3 niet worden afgebroken en stapelt het zich op in de vaatwand.



4. Klachten en symptomen

De initiële fase begint in de kindertijd of adolescentie en wordt gekenmerkt door neurogene pijn, angiokeratomta, oogafwijkingen, warmte- en inspanningsintolerantie en gastro-intestinale symptomen zoals abdominale pijn en diarree. De volgende fase, die zich meestal op volwassen leeftijd manifesteert, wordt beheerst door progressieve cardiale, cerebrale en renale aantasting wat leidt tot multi-orgaanfalen en, indien onbehandeld, tot de dood (3,6,12). Het verloop van de ziekte is individueel zeer verschillend en er bestaat, zoals hoger vernoemd, ook een a-typische vorm.

De meest voorkomende symptomen zijn:

4.1. Pijnklachten in handen en voeten

Het eerste wat Fabry-patiënten vermelden zijn pijnklachten. Ze worden acroparesthesieën genoemd en treden bijna altijd op bij koorts, en soms ook bij inspanning. Soms treedt de pijn spontaan op, maar vaak wordt ze uitgelokt door warm of juist heel koud weer of door stress. De pijn wordt verschillend omschreven: stekend, brandend of zeurend en kan zeer onaangenaam zijn. Niet alle patiënten hebben last van deze "fabry-pijnen" (9)

4.2. Verminderde zweetfunctie

Veel Fabry-patiënten kunnen niet of nauwelijks zweten. Dit kan bij warm weer problemen geven. Het lichaam kan zijn warmte niet goed kwijt

en daardoor ontstaan de hierboven omschreven pijnklachten in handen en voeten.

4.3. Huidafwijkingen

Een specifieke huidafwijking die angiokeratoma wordt genoemd komt frequent voor. Dit zijn kleine rode tot paarse puntjes of bobbeltjes in en op de huid. Bij mannen komen ze vaak talrijk voor op de romp, de billen en de genitaliën. Ook bij draagsters is dit soms het geval. Behoudens cosmetische bezwaren hebben de angiokeratomen geen nadelige gevolgen. Soms gaan de plekjes open en bloeden ze wat na. Ze kunnen door de dermatoloog met een laser weggebrand worden, maar het ontstaan van nieuwe angiokeratomen wordt daarmee niet voorkomen.

4.4. Gehoorstoornissen

Een verminderd gehoor en last van oorsuizen en/of pieptonen komen vaak voor. De precieze oorzaak is nog onbekend. Ook plotseling gehoorverlies en aanvallen van duizeligheid kunnen optreden.

4.5. Gastro-intestinale klachten

Intolerantie voor bepaalde voedingsmiddelen wordt vaak gemeld. Opvallend is dat dit voor iedereen andere voedingsmiddelen kunnen zijn. De reactie is abdominale pijn en/of diarree.

4.6. Oogafwijkingen

De stapeling op het hoornvlies kan door de oftalmoloog worden gezien als een waaier op de cornea ("pauwenveer"). Dit leidt niet tot een verminderd gezichtsveld of tot klinische symptomen.

4.7. Verminderde nierfunctie

Een verminderde nierfunctie wordt vaak bij toeval ontdekt, en wanneer er klachten komen is men vaak al in een ver gevorderd stadium van nierbeschadiging. Renale manifestaties komen voor bij 50% van de patiënten van 35 jaar en de incidentie neemt toe met de leeftijd. Een significante fractie van de patiënten ontwikkelt terminaal nierlijden. Accumulatie van GL-3 komt vooral voor in de epitheelcellen van de lis van Henle en de distale tubulus wat reeds vroeg falen in de renale concentratiemogelijkheid teweegbrengt, met polydipsie en polyurie. Aantasting van de proximale tubulus induceert een Falconi syndroom. Omdat alle types van glomerulaire cellen zijn betrokken ontstaat er reeds op jonge leeftijd proteïnurie en de aanwezigheid van oval fat body's in de urine (12, 13). Ook de prevalentie van cysten is verhoogd bij Fabry-

patiënten.

4.8. Cardiale hypertrofie/ ritmestoornissen

Stapeling kan ook in het hart optreden. Dit veroorzaakt hypertrofie van de linker ventrikelwand en op termijn chronisch hartfalen. Als ritmestoornissen ziet men vaak extrasystolen optreden. Minder frequent zijn aorta- en mitralisklepafwijkingen. In zeldzame gevallen zijn hartafwijkingen de enige manifestatie van de ziekte (atypische vorm).

4.9. TIA en CVA

Als gevolg van de slechtere doorbloeding in de hersenen komen CVA en TIA vaak voor op oudere leeftijd. Men ziet ook een vergroting van de grote craniële aders. (17)

5. Diagnose

De diagnose kan op verschillende manieren worden gesteld (7). Een initiële evaluatie gebeurt aan de hand van een grondige persoonlijke en familiale anamnese en een klinisch onderzoek. Differentieel diagnostisch moeten de volgende ziekten worden uitgesloten: fibromyalgie, dermatomyositis, acuut reuma, artritis, MS en de ziekte van Menière. Een aantal technische onderzoeken helpen hierbij, maar alleen het DNA-onderzoek geeft een 100% zekerheidsdiagnose bij alle patiënten.

5.1. Enzymonderzoek

In het bloed kan de activiteit van het enzym - Galactosidase gemeten worden. Bij Fabry-patiënten is deze heel erg laag of zelfs afwezig. Deze test kan echter niet worden gebruikt om aan te tonen of iemand draagster is of niet. Een lage activiteit betekent dan wel dat de vrouw draagster is, maar een normale activiteit sluit dragerschap niet uit. De uitslag van dit onderzoek laat 4 tot 6 weken op zich wachten.

5.2. DNA-onderzoek

Er kan gekeken worden of er een fout zit op het Xq22-chromosoom. Het DNA-onderzoek kan zowel op een bloedstaal als op haarwortels worden verricht. Een prenatale diagnose kan gesteld worden door middel van het meten van de enzymactiviteit in het vruchtwater (16). Een DNA-test kan worden gevraagd door de ouders bij kinderen jonger dan 12 jaar, in samenspraak met het kind tussen 12 en 18 jaar en op autonome basis vanaf de leeftijd van 18 jaar. De uitslag van dit onderzoek laat relatief lang op zich wachten: 2 tot 4 maanden. Bij mannen wordt altijd eerst een bloedonderzoek gedaan, bij vrouwen wordt

tegelijktijd enzymdiagnostiek en DNA-analyse verricht.

5.3. Nierbiopsie

Lichtmicroscopisch en vooral electronenmicroscopisch onderzoek tonen vergrote lysosomen, specifiek gekend als "zebra-bodies". In latere stadia ontstaat er fibroseweefsel. Een nierbiopsie heeft een goede diagnostische waarde, maar men moet bedacht zijn op een verwarring met gentamycine-intoxicatie.

5.4. Urineonderzoek

Een Fabry-patiënt plast ook meer stapelingsmateriaal (GL-3) uit dan normaal. Al op vroege leeftijd ziet men proteïnurie.

5.5. Andere onderzoeken

Daarnaast kan een oogonderzoek de diagnose waarschijnlijker maken (70 % van de draagsters heeft een specifieke oogafwijking). Ditzelfde geldt ook voor huidafwijkingen. Het EKG geeft een beeld van de linker ventrikelhypertrofie.

5.6. Screening

Gezien de ernst en de zeldzaamheid van de ziekte is het screenen van bepaalde mensen wenselijk. Zo zal men alle potentieel zieke familieleden van een gekende patiënt screenen, alsook jonge mannen die in dialyse zijn en waarbij geen renale diagnose gesteld werd.

6. Behandeling

De ziekte van Fabry kan niet genezen worden. Tot voor kort werden Fabry-patiënten alleen symptomatisch behandeld (pijntherapie, ace-inhibitoren, anticoagulantia, nierfunctievervangende therapie) (9).

Met de komst van enzymtherapie wordt echter het onderliggend probleem aangepakt (11). Er zijn geen studies over de aanvang of de duur van deze therapie, maar in principe is het een preventieve therapie. Niet iedereen met de ziekte ontwikkelt symptomen en dus niet iedereen moet behandeld worden. De patiënt krijgt tweewekelijks een infuus met het enzym. Voor de ziekte van Fabry is het enzym sinds enkele jaren beschikbaar. De eerste resultaten tonen gunstige effecten; langetermijneffecten zijn nog niet bekend, doch de eerste resultaten lijken eveneens gunstig. Nadeel is dat de behandeling levenslang moet worden volgehouden en ontzettend duur is, ongeveer 160.000 euro/jaar/patiënt (7,9,13,16) -Galsidase A en B (respectievelijk Replagal en Fabrazyme) werden recent Europees geregistreerd

voor de indicatie "langdurige enzym vervanging bij patiënten met een bevestigde Fabry".

Uit overlegd onderzoek kan worden opgemaakt dat het enzym, na intraveneuze toediening, in de cel en vervolgens in de lysosomen wordt opgenomen. Werkzaamheid van beide middelen blijkt uit het gegeven dat in alle onderzochte weefsels de accumulatie van het substraat vermindert. Dit geldt met name voor het vaatendotheel. De accumulatie in parenchymcellen van het hart, de huid, de lever en de nieren verminderde eveneens zij het in wat trager tempo. Resultaten van de klinische parameters waren wisselend en de effectiviteit leek niet groot te zijn. Zo werd in het onderzoek van Replagal na 20 weken behandeling een gunstig effect gezien op de pijn, terwijl na 1 jaar dit niet meer aantoonbaar was. Gedurende de behandeling met Fabrazyme werd geen effect gezien op de pijn. Beide producten stabiliseerden de nierfunctie. Meest prominente bijwerking is de infusiereactie welke goed te behandelen is. De meeste patiënten vormen antilichamen tegen de -galactosidase, maar deze lijken geen invloed te hebben op de effectiviteit.

Registratie is met name gebaseerd op de gunstige resultaten op farmaco-dynamische parameters, d.w.z. afname van de accumulatie van ceramide trihexose en minder op klinische eindpunten. De klinische resultaten zijn zoals gezegd suggestief voor een gunstig effect, maar de duur van de behandeling en het beperkt aantal patiënten laten een voorspelling van het effect op lange termijn niet toe. Langer durende follow-up studies zullen dit nog moeten aantonen (14).

Toekomstige behandelingsvormen

- **Gentherapie:**
Hierbij wordt de patiënt het juiste gen aangeboden, waardoor de cellen weer goedwerkend-galactosidase kunnen produceren. Dit is eigenlijk een soort enzymtherapie door het lichaam zelf. Deze behandelingsvorm zal nog jaren op zich laten wachten.
- **Substraatremming:**
Hierbij zorgt men ervoor dat het lichaam niet zoveel GL-3 stapeling meer kan maken en minder stapeling betekent uiteraard ook minder problemen. Voordeel is dat deze behandeling oraal zou kunnen gebeuren. Momenteel zijn klinische studies in voorbereiding (1, 17).

7. Referenties

- (1) Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA*. 2000 Dec 6; 284(21): 2771-5.
- (2) Branton MH, Schiffmann R et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:122.
- (3) Cho ME, Kopp JB. Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. *Pediatr Nephrol*. 2004 Jun; 19(6): 583-93.
- (4) Cho ME, Kopp JB. Renal manifestation of Fabry disease. *UpToDate* 2005.
- (5) Desnick RJ, Brady R, Barranger J et al. Fabry-disease, an under-recognised multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy. *Ann. Intern. Med*. 2003; 138:338.
- (6) Germain DP. Fabry disease. Clinical and genetic aspects. *Therapeutic perspectives. Rev Med Intern*. 2000 Dec; 21(12): 1086-103.
- (7) Hollak CEM. Ziekte van Fabry: Symptomen, diagnose en behandeling. www.fabry.nl
- (8) Lidove O, Joly D, Barbey F; et al. Fabry disease in adulthood: clinical aspects and therapeutic progress. *Rev Med Interne*. 2001 Dec; 22 Suppl 3: 384s-392s. Masson C, Cisse I, Simon V et al. Fabry disease: a review. *Joint Bone Spine*. 2004 Sep; 71(5): 381-3.
- (9) Masson C, Cisse I, Simon V et al. Fabry disease: a review. *Joint Bone Spine*. 2004 Sep; 71(5): 381-3.
- (10) Mehta A, Ricci R, Widmer U et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004 Mar; 34(3):236-42.
- (11) Schiffmann R, Kopp JB et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743.
- (12) Sessa A, Meroni M, Battini G, et al. Renal involvement in Anderson-Fabry disease. *J Nephrol*. 2003 Mar-Apr; 16(2): 310-3
- (13) Sessa A, Meroni M, Battini G et al. Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2001; 24 Suppl 2:66-70.
- (14) Span JPT. Replagal en Fabrazyme voor Fabry, de eerste "orphan drugs". *Geneesmiddelenbulletin*; april 2002. www.cbg-meb.nl
- (15) Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's Disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterisation of a novel glycolipid. *J Biol Chem* 1963; 238:3148.
- (16) Van Veen I. Ziekte van Fabry. www.erfelijkheid.nl
- (17) www.fabry.nl/patiënteninformatiemap