

DE ZIEKTE VAN ANDERSON-FABRY



Gert De Schoenmakere

Heilig Hartziekenhuis Roeselare-Menen

Wim Terryn

Jan Ypermanziekenhuis Ieper

Gendefect en genetica

De ziekte van Fabry (AFD) is een recessieve, X gebonden sphynlipidiose die ontstaat door een kwantitatief of functioneel defect in alfa-galactosidase. Onvoldoende aanwezigheid of onvoldoende werking van dit enzyme leidt tot de opstapeling van glycosphyngolipiden (afvalproducten van de celwand) in de lysosomen van de cel.

Het gevolg hiervan is dat diverse celtypes hun normale werking niet meer kunnen vervullen en dat dus de organen die uit deze cellen opgebouwd zijn gradueel slechter functioneren

Zoals gezegd ligt het genetisch materiaal (GLA gen) voor dit enzyme op het X-chromosoom. Dit heeft voor gevolg :

1. Mannen die een mutatie hebben op dit gen per definitie aangetast zijn (want mannen hebben maar één X-chromosoom, het andere is Y).
2. Gezien vrouwen over 2 X chromosomen beschikken, is er bij aantasting van het gen op het ene chromosoom nog steeds een "gezond" gen beschikbaar op het andere chromosoom. Men zou dus kunnen verwachten dat vrouwen minder ernstig zullen aangetast zijn door de ziekte niettegenstaande ze dezelfde mutatie kunnen dragen in het GLA gen. De praktijk leert ons echter

dat bij vrouwen een volledig spectrum van de ziekte mogelijk is, van asymptomatische dragers tot zeer ernstige ziekte zoals bij de mannen. (zie hoofdstukje over Lyonisatie)

3. Aangestaste mannen die een zoon hebben geven de ziekte nooit door aan hem (want het Y chromosoom van de zoon is afkomstig van de vader). Dochters van zo'n man zijn per definitie dragers en zullen symptomen vertonen naargelang het effect van de Lyonisatie (zie verder)
4. Aangetaste vrouwen die een zoon hebben geven de afwijking in 50 % van de gevallen door aan hem. Dit geldt eveneens voor dochters.

Hoewel de ziekte vroeger als zeldzaam werd bestempeld (incidentie 1/40.000 tot 1/110.000 levend geboren), zijn er meer en meer aanwijzingen dat deze cijfers fors onderschat zijn.

Klinisch beeld

Diverse organen kunnen aangestast zijn door deze enzymafwijking en de bijhorende opstapeling van glycosphyngolipiden.

1. **centraal zenuwstelsel** : dit leidt tot aantasting op jonge leeftijd. Kenmerkend is het optreden van CVA's vanaf de derde leeftijdsdecade. Het dient een reflex te zijn bij iedere clinicus om bij dergelijke patiënten met CVA's op jonge leeftijd AFD uit te sluiten
2. **nieren**: deze aantasting begint meestal vroeger, in de tweede decade. Het is een continu proces van initieel verschijnen van proteïnurie (eiwitverlies in de urine), gevolgd door geleidelijke nierfunctieachteruitgang. Onbehandeld evolueert deze toestand vrij snel naar nood tot nierfunctievervangende therapie.
3. **Autonoom zenuwstelsel / perifeer zenuwstelsel** : door aantasting van de ganglia stellata naast het ruggenmerg treedt neuropathische pijn op die zich uit door onhoudbare pijnen in vooral de onderste ledematen. Er is ook hypohydrosis (onvermogen tot voldoende zweten) met daarbij gepaard gaande hitte intolerantie. Ook het autonoom zenuwstelsel ter hoogte van de gastro-intestinale

tractus kan aangetast zijn met dyspepsieklachten en verminderde darmmotiliteit. Orthostatisme door autonome denervatie van de bloedvaten is eveneens frequent.

4. **Cardiaal** : het geleidingssysteem van het hart wordt geïnfiltrerd door de glycosphingolipiden, waardoor hartritme stoornissen ontstaan (tot 3de graads AV block of ventrikelfibrillatie), één van de frequentste doodsoorzaken bij AFD patiënten. Er treedt ook een progressieve infiltratie van het myocard (hartspier) op, waardoor een concentrische hypertrofie ontstaat en evolutie naar hartfalen. Klepafwijkingen zijn zeldzamer maar mogelijk.
5. **Ogen** : cornea verticillata waarbij een waaiervormige neerslag ontstaat in de cornea (zoals ook gezien bij sommige medicatie, zoals amiodarone) treedt zeer frequent op. Ook retina-afwijkingen worden frequent beschreven.
6. **Huid** : angiokeratomen zijn kleine niet wegdrubbare en licht verheven letseltjes met een rood aspect. Zij komen voor met een typische "badpakverdeling". Ze zijn het gevolg van opstapeling van glycosphingolipiden in de kleine subcutane bloedvaten.

wordt. Dit is een totaal willekeurig proces. Indien alle gezonde X chromosomen 'bij toeval' geïnactiveerd worden zal de patiënte uitgebreide ziektesymptomen vertonen, omgekeerd verklaart dit ook hoe het komt dat asymptomatisch dragerschap bij vrouwen mogelijk is. Natuurlijk zal ook de aard van de genmutatie belangrijk zijn, gezien dit bepalend is voor de al dan niet aanwezigheid van wat restfunctie van het deficiënt enzym.

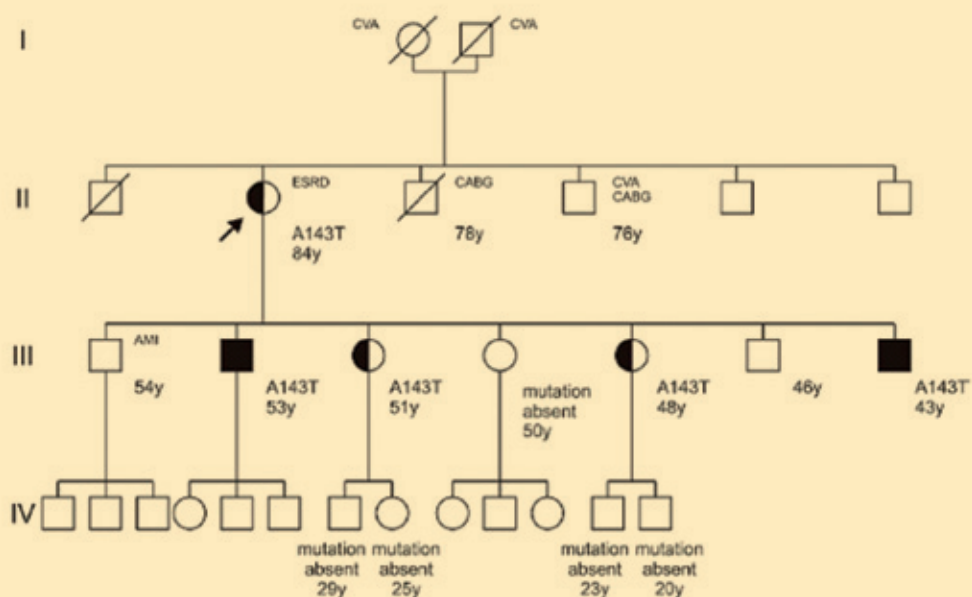
Snelle detectie van indexpatiënten

Dit vormt een belangrijk probleem : gezien de ziekte zelden voorkomt is zij ook slecht gekend bij de artsen en paramedici. Gevolg hiervan is dat ze dikwijls niet of zeer laat wordt vastgesteld in haar verloop, met bijgevolg al een belangrijke hoeveelheid eindorgaanschade bij de patient. Op basis van dit uitgangspunt werden een aantal screenings-studies ontworpen in hoog-risico groepen.

1. Patiënten aan dialyse : meer dan 20 studies zijn beschikbaar in de literatuur in een poging om de prevalentie van miskende AFD patiënten aan de dialyse in kaart te brengen. In de Vlaamse screeningsstudie bij 922 dialysepatiënten werden 2 bejaarde vrouwen gevonden met AFD, vooraf niet gekend. Ter illustratie ziet U hieronder dag een verder uitwerking van de stamboom van deze indexpatiënten nog een aantal onbekende patiënten opleverde, bij wie we de ziekte in een vroeger stadium konden identificeren en dus vroegtijdiger behandelen met minder orgaanschade tot gevolg.

De Lyonisatietheorie

De reden waarom met dezelfde genafwijking vrouwen een ander fenotype van de ziekte kunnen hebben dient gezocht te worden in de Lyonisatie theorie. Deze stelt dat op dag 16 na de bevruchting reeds één van de 2 X chromosomen van de vrouw geïnactiveerd



2. Patiënten na niertransplantatie : gezien deze patiënten ook vroeger terminaal nierinsufficiënt zijn geweest werden deze door ons in een tweede tijd ook gescreend. Van de 673 gescreende patiënten was er één man bij wie de diagnose post factum kon gesteld worden
3. Patiënten met linker ventrikelhypertrofie : ook hier zijn er een aantal in grootte beperkte studies gebeurd, waarbij de prevalentie in de gescreende groepen fors hoger bleek dan de te verwachten prevalentie in de algemene populatie. De vroegere studies gebeurden echter allen bij patiënten met uitzonderlijk uitgesproken linker ventrikelhypertrofie. Momenteel loopt in Vlaanderen een studie waarbij bij 1000 mannen en vrouwen met een septumdikte van > 13 mm wordt gekeken naar de prevalentie van AFD. Uit de tussentijdse resultaten van de eerste 250 patiënten blijkt dat er reeds 4 patiënten in deze groep konden worden gediagnosticeerd.
4. Patiënten met cornea verticillata : beperkte ervaring
5. Patiënten met vroegtijdig CVA : Op europees vlak bleek de prevalentie van AFD in deze groep eveneens toegenomen.

Systematische screening heeft echter ook zijn beperkingen. Bij mannen is het probleem minder geprononceerd aangezien een vrij goedkope enzymbepaling met zekerheid kan zeggen of je AFD hebt of niet. Bij vrouwen is deze test (cf lyonisatie) niet betrouwbaar en dient steeds een genonderzoek te gebeuren, wat tijdrovend en duur is. Systematische screening van vrouwen buiten studieverband lijkt met andere woorden niet onmiddellijk haalbaar.

Behandeling

In 2001 verschenen in de literatuur 2 studies dit het effect bekeken van enzymvervangende therapie op

de evolutie van de orgaanschade of intermediaire eindpunten bij AFD patiënten. Twee producten zijn beschikbaar :

1. Agalsidase Alfa (Replagal®, Shire) : is afkomstig van een bioreactor die het enzym produceert op een humane cellijn. Gevolg hiervan is dat de glycosilatie (versuikering aan de oppervlakte van het enzyme) humaan is en bijgevolg theoretisch minder snel wordt verwijderd door het lichaam.
2. Agalsidase Beta (Fabrazyme®, Genzyme) : afkomstig van een cellijn van hamsteroëvaria. De glycosilatie is niet humaan. Er worden meer antistoffen gevormd.

Beide producten worden intraveneus toegediend om de veertien dagen. De infusietijd is bij Agalsidase Alfa korter dan bij Agalsidase Beta.

Beide producten zijn in staat gebleken, met een ervaring ondertussen van meer dan 10 jaar, om de evolutie naar eindorgaanschade te kunnen vertragen, de histologische afwijkingen ter hoogte van de nier en het myocard te kunnen verbeteren en wellicht ook het ontstaan van eindorgaanschade bij jonge patiënten te kunnen verhinderen.

Beide beschikbare medicaties zijn weesgeneesmiddelen. Zij worden slechts goedgekeurd onder strikte criteria en na goedkeuring door een gekwalificeerd metabool arts (hoge kostprijs).

Conclusie

AFD is een vaak miskende ziekte met grote impact op het dagelijks functioneren van de getroffen patiënten. Vroegtijdige detectie is van essentieel belang, bij detectie van indexgevallen dient steeds een uitgebreid familieonderzoek verricht te worden. Vrouwen kunnen niet per definitie beschouwd worden als asymptomatische dragers. Een efficiënte behandeling is beschikbaar ; de behandeling dient tijdig ingesteld te worden.