

131. Ziekte van Gaucher type 1, 2 en 3

Synoniemen voor type 1:

GD 1

Noncerebral juvenile Gaucher disease

GlucocerebrosidasedeficiëntieN

Glucocerebrosidase deficiency

Acid β -glucosidase deficiency

GBA-deficiëntie

Meest gebruikte naam:

ziekte van Gaucher (type 1)

Synoniemen voor type 2:

GD 2

Infantile cerebral Gaucher disease

Gaucher disease, acute neuronopathic type

Meest gebruikte naam:

ziekte van Gaucher (type 2)

Synoniemen voor type 3:

GD 3

Gaucher disease, juvenile and adult, cerebral

Gaucher disease, chronic neuronopathic type

Gaucher disease, subacute neuronopathic type

Norrbottnian Gaucher disease

Meest gebruikte naam:

ziekte van Gaucher (type 2)

Inleiding

De ziekte van Gaucher is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

Achtergrond

De ziekte van Gaucher dankt zijn naam aan de Franse arts Philippe Gaucher die in 1882 zijn proefschrift aan het ziektebeeld wijdde. In eerste instantie werden vooral patiënten beschreven met de milde variant van de ziekte, type 1. Vele jaren later ontdekten artsen overeenkomsten tussen de relatief milde verschijnselen van

Gaucher type 1 en het fatale ziektebeeld bij zuigelingen. De opheldering van het enzymdefect in 1965 maakte duidelijk dat dit inderdaad een andere vorm was van dezelfde ziekte: Gaucher type 2. De benaming 'Gaucher type 3' wordt nu gebruikt om een tussenvorm aan te duiden die tussen type 1 en type 2 in zit. Een derde variant werd gevonden bij een afgezonderde bevolkingsgroep in het noorden van Zweden. De ziekte van Gaucher is een lysosomale stapelingsziekte.

Lysosomale stapelingsziekten

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar oude, kapotte celonderdelen worden afgebroken, of indringers van buiten een kopje kleiner worden gemaakt. In de lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze elders in of buiten de cel hergebruikt worden. Binnen een lysosoom zijn zo'n honderd enzymen actief, die elk een specifieke stap in het afbreken van een stof uitvoeren. Als er een enzym ontbreekt of zijn werk niet goed doet, kan één stap in de verwerking niet worden uitgevoerd. De stof die verwerkt had moeten worden, hoopt zich dan op in het lysosoom. Vandaar de naam lysosomale stapelingsziekten: een ongewenste stof stapelt zich op in het lysosoom. Dit heeft gevolgen voor de cel en uiteindelijk ook voor de organen en het lichaam.



Sfingolipidosen

De groep lysosomale stapelingsziekten is verder onder te verdelen naar de soort ongewenste stof die zich in de lysosomen opstapelt. Bij de sfingolipidosen is dat een bepaald type vetten. Die hopen zich op in de lysosomen waardoor de cellen soms extreem groot worden.

Het defecte enzym bij de ziekte van Gaucher

De ziekte van Gaucher wordt veroorzaakt door een verminderde activiteit van het lysosomale enzym glucocerebrosidase (ook wel β -D-glucosidase of glucosylceramidase genoemd). De verschillende typen van de ziekte worden veroorzaakt door een afwijking in hetzelfde enzym. Echter, een grotere afwijking veroorzaakt in het algemeen ernstigere ziekteverschijnselen, hoewel daar binnen de type 1 variant maar beperkt uitspraken over te doen zijn.

Zeldzaamheid

De ziekte van Gaucher is zeldzaam, maar komt relatief vaak voor bij een bepaalde bevolkingsgroep: de Ashkenazi joden. Daarbij gaat het om type 1 van de ziekte. Het geschatte voorkomen van de ziekte van Gaucher in België is iets meer dan 1 op de 100.000 voor alle types. Het is mogelijk dat mildere vormen van de ziekte nooit ontdekt worden, waardoor het werkelijke aantal wat groter zou kunnen zijn. Het grootste deel van de patiënten heeft type 1. De ernstigere types 2 en 3 komen in België (samen) voor bij zo'n 1 op de 400.000 levendgeborenen.

Symptomen

Door het tekort aan activiteit van het enzym glucocerebrosidase bij de ziekte van Gaucher ontstaat er een opstapeling van glucocerebroside, een vet-suiker, in cellen van het lichaam die normaal gesproken de afbraak van die stof moeten verzorgen. Dit zijn macrofagen, die door hun typische aspect ook wel Gaucher cellen worden

genoemd. Deze macrofagen zijn vooral te vinden in de lever, milt en beenmerg. Daarom zijn de symptomen van Gaucherpatiënten ook meestal gerelateerd aan deze organen. De milt kan heel groot worden, evenals de lever, en de stapeling in het beenmerg leidt uiteindelijk tot allerlei botklachten. Door de stapeling van glucocerebroside kunnen de organen allerlei klachten en pijn geven. Deze klachten kunnen per patiënt sterk verschillen.

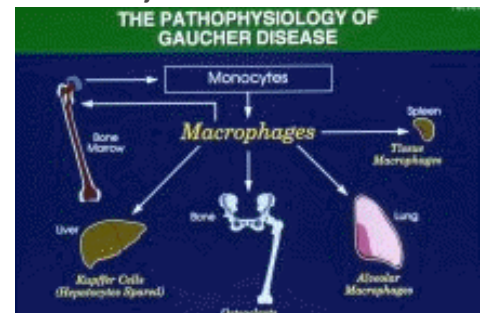
Er zijn drie verschillende typen van de ziekte van Gaucher, maar deze indeling is vrij grof. Met name binnen type 1 en type 3 zijn er grote verschillen in de ernst van de symptomen en de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart. Wel kan gesteld worden dat bij patiënten met Gaucher type 1 de verstandelijke vermogens over het algemeen niet zijn aangetast door de ziekte en bij type 2 en 3 wel.

Type 1 – Chronische of volwassen vorm

Kenmerkend voor Gaucher type 1 is dat de hersenen niet zijn aangetast door de ziekte. De lichamelijke symptomen kunnen echter sterk uiteenlopen. In het gunstigste geval krijgen patiënten pas klachten op late tot zeer late leeftijd of blijven ze volledig zonder symptomen en komt hun ziekte bij toeval door familieonderzoek aan het licht. De gemiddelde leeftijd waarop deze milde patiënten gediagnosticeerd worden is rond de 30 jaar, maar sommigen zijn ruim boven de zestig voordat ze klachten krijgen. Aan de andere kant zijn er ook ernstig aangedane type 1 patiënten. Deze krijgen op de kinderleeftijd al te maken met een extreem vergrote lever en milt, waardoor ze een bolle buik hebben. Vaak is er door de grote milt een versterkte bloedaafbraak, met bloedarmoede en stollingsstoornissen tot gevolg. Ook hebben ze vaak duidelijke skeletafwijkingen, waardoor ze een groeiachterstand kunnen hebben. Ook allerlei variaties van de ziekte tussen deze twee uitersten zijn mogelijk.

Enkele veel voorkomende symptomen bij de ziekte van Gaucher zijn:

- Neiging tot bloeden, vaak veroorzaakt door een te sterke afbraak van bloedplaatjes door de milt;
- Bloedarmoede, door verhoogde afbraak van rode bloedcellen in de grote milt;
- Vergrote milt, soms zo groot dat hij de hele buikholte vult;
- Vergrote lever met meestal een normale leverfunctie;
- Botproblemen, zoals vervormingen, pijn, poreuze en gemakkelijk brekende botten en zogenaamde botcrisen: hevige pijn in een bot met tekenen van ontsteking.



Minder vaak voorkomende symptomen zijn:

- leverfibrose (verbindweefseling van de lever) met gestoorde leverfunctie;
- hoge druk in de longvaten (pulmonale hypertensie);
- kortademigheid door afwijkingen in de longen.

Type 2 – Acute neuronopathische of infantiele vorm

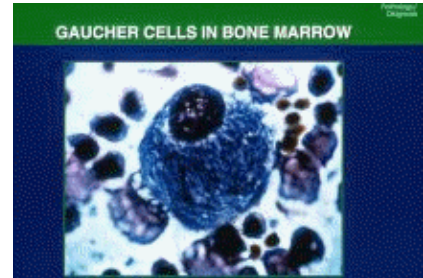
Bij Gaucher type 2 zijn er verschillen in de leeftijd waarop de symptomen voor het eerst verschijnen, maar het verloop van de ziekte is vrijwel altijd hetzelfde. Deze kinderen worden meestal zonder herkenbare afwijkingen geboren en ontwikkelen zich in de eerste maanden schijnbaar normaal. Binnen zes maanden beginnen ze echter achteruit te gaan.

Vaak is het eerste teken van de ziekte dat de kinderen problemen met hun oogbewegingen krijgen. Ze gaan scheelzien, of zijn niet meer in staat hun ogen te bewegen (om een bewegend object te volgen). Al snel krijgen de kinderen meer symptomen, zoals stijfheid van de ledematen, epileptische aanvallen en sterke spierspanning in de nek. Kenmerkend is ook dat de organen vaak ernstig zijn aangedaan door de ziekte. De kinderen kunnen een opgezette, bolle buik hebben doordat hun lever en milt sterk vergroot zijn. De meeste kinderen overlijden voordat ze twee jaar oud zijn, vaak als gevolg van een combinatie van neurologische en longproblemen.

Type 3 – Subacute neuronopathische of juveniele vorm

De ernst en aard van de symptomen bij Gaucher type 3 zit tussen de beide andere typen in. Vaak zijn de organen aangetast door de ziekte, met een sterk vergrote lever en milt en een bolle buik tot gevolg. De hersenen en zenuwen zijn ook aangetast, wat dezelfde neurologische achteruitgang geeft als bij type 2, maar vaak begint het later en is het verloop langzamer. Ook hier zijn afwijkingen in de oogbewegingen vaak het eerste symptoom. Daarnaast krijgen de kinderen een achterstand in hun geestelijke ontwikkeling en soms stuipen. De skeletziekte kan ook ernstig zijn. Een specifiek symptoom is het ontstaan van een knik in de wervelkolom (thoracale kyfose).

De eerste verschijnselen van de ziekte treden op vanaf een leeftijd van één jaar en soms ook later. De kinderen komen vaak jong te overlijden. De meeste sterven voor of in hun puberteit aan longproblemen of progressieve neurologische verschijnselen.



Diagnose

De definitieve diagnose kan met enzymonderzoek gesteld worden, waarbij de sterk verlaagde glucocerebrosidase activiteit wordt vastgesteld. Voor dit onderzoek zijn meestal bloedcellen of huidcellen nodig. Soms is het bij een nog onbekende diagnose echter nodig een weefselbiopt (lever, beenmerg) van de patiënt te nemen. Daarin kunnen de eerder genoemde Gauchercellen gevonden worden. Er zijn echter andere ziekten waarbij de patiënten cellen hebben die erg op deze Gauchercellen lijken.

Het is niet mogelijk om met het enzymonderzoek te bepalen welk type Gaucher de patiënt heeft en daarmee een voorspelling te doen over het verloop van de ziekte. Met DNA-onderzoek kan in sommige gevallen (maar lang niet alle!) wel voorspeld worden welk type Gaucher de patiënt heeft of zal krijgen. Ook is enzymonderzoek niet erg betrouwbaar om dragerschap aan te tonen. Dat kan alleen met DNA-onderzoek.

Prenataal onderzoek naar enzymactiviteit is mogelijk. Wanneer de afwijking in het DNA bekend is (omdat er eerder een kind met Gaucher in het gezin is geboren), is prenataal onderzoek nog betrouwbaarder.

Behandeling

De ziekte van Gaucher is niet te genezen. Wel is het sinds enige tijd mogelijk om de ziekte te behandelen door patiënten het enzym glucocerebrosidase in gezuiverde

vorm als medicijn toe te dienen. Deze zogenoemde enzymtherapie (engels: Enzyme Replacement Therapy, ERT) is met name voor type 1 patiënten de aangewezen behandeling.

Enzymtherapie is bewezen effectief bij behandeling van de ziekte van Gaucher. Het enzym wordt gemaakt in gekweekte cellen en daaruit gezuiverd. In principe komt het erop neer dat een geconcentreerde oplossing van dit specifieke enzym met behulp van een infuus regelmatig aan de patiënt wordt toegediend. Dit is overigens buitengewoon kostbaar: het kost tussen de 100.000 en 300.000 euro per patiënt per jaar. In België wordt deze behandeling vergoed voor type 1 en type 3 patiënten. Inmiddels is er met het eerste enzym imiglucerase (Cerezyme) meer dan vijftien jaar ervaring en blijkt dat veel klachten en symptomen helemaal kunnen verdwijnen: de milt wordt veel kleiner, evenals de lever, de bloedarmoede en stollingsstoornissen verdwijnen en ook de botafwijkingen kunnen sterk verbeteren. Overigens geldt daarbij dat bij ernstige schade aan het skelet, ook een deel niet herstelt. Het is dus zaak dat er gestart wordt met behandeling vóóordat de schade aan het skelet te ernstig is geworden. In het AMC in Amsterdam is veel onderzoek gedaan naar vroege aanwijzingen voor skeletafwijkingen en ook bloedbepalingen voor de ernst van de ziekte. Het AMC coördineert landelijk de behandeling en follow-up van deze patiënten. Behandeling met enzymtherapie is ook effectief bij de niet-neurologische symptomen van de type 3 patiënten en is ook daarvoor geregistreerd in België. Twee nieuwe enzymen zijn inmiddels ontwikkeld voor de ziekte van Gaucher: velaglucerase (Vpriv) en taliglucerase (Uplyso). Deze enzymen zijn in een ander soort celsysteem geproduceerd. Velaglucerase is in de EU geautoriseerd, taliglucerase allen in de USA.

Een andere behandeling betreft de substraatremming, waarbij de aanmaak van het stapelingsvet wordt geremd. Door de eigen restactiviteit van het enzym kan dan toch afbraak plaatsvinden. Inmiddels is bewezen dat dit werkt bij Gaucher. Voordeel is dat het als pil gegeven kan worden, en patiënten dus geen infuus hoeven te gebruiken. Voor patiënten die geen infuus willen en milde tot matige verschijnselen van de ziekte hebben, komt deze pil-behandeling in aanmerking. Recent is een nieuw geneesmiddel in deze categorie op de markt gekomen: eliglustat. Dit is een andere soort substraatremmer, waarbij de klinische studies een goed effect hebben laten zien. Over bijwerkingen is nog niet voldoende bekend, maar het lijkt goed verdragen te worden. Belangrijkste beperkingen zijn dat eliglustat door de lever wordt afgebroken en daarom niet gecombineerd mag worden met verschillende andere medicijnen. Ook dringt het niet door de bloed-hersen barriere en is dus geen optie voor type 3 patiënten, althans niet voor de neurologische symptomen bij deze vorm. Voor patiëntjes met Gaucher type 2, kunnen slechts ondersteunende behandelingen gegeven worden, waarmee het leven van de patiënten zo aangenaam mogelijk gemaakt wordt.

VOOR TYPE 1

De dagelijkse praktijk

Algehele conditie en vermoeidheid

Veel patiënten geven aan regelmatig vermoeid te zijn, maar dat is bij lang niet alle patiënten het geval. Dit symptoom wordt door de patiënt zelf vaak als zeer ingrijpend

ervaren. Kinderen die al op jonge leeftijd ernstig aangedaan zijn, hebben vaak een vertraagde groei en fysieke ontwikkeling. Ook de puberteit kan soms verlaat zijn. Ernstig zieke Gaucherpatiënten hebben vaak een verlaagd lichaamsgewicht. Dat zal bij kinderen zeker bijdragen aan de vertraagde groei.

Vergrote milt

Tot het beschikbaar komen van enzymtherapie werd een sterk vergrote milt vaak verwijderd. Dit had meestal een positief effect op de algemene conditie, doordat er meer ruimte in de buikholte ontstond. Doordat er meer bloedplaatjes aangemaakt werden, had dit ook een positief effect op de bloedingsneiging. De infectiegevoeligheid nam echter toe, evenals de stapeling van Gauchercellen in de lever en in de botten. Daarom wordt tegenwoordig het weghalen van de milt zoveel mogelijk vermeden.

Botcrisis

Een botcrisis of steriele botontsteking gaat gepaard met hevige pijn en koorts en is moeilijk te behandelen. De ergste pijn houdt meestal enkele dagen aan en verdwijnt vaak na verloop van tijd. Hierbij is rust en door de arts voorgeschreven pijnstillers van belang. Herstel van de algehele conditie duurt in het algemeen lang. Atypische botpijn en botcrises zijn afgenomen sinds de mogelijkheid van behandeling.

Orthopedische ingrepen

Een groot aantal patiënten heeft botafwijkingen en hierbij behorende klachten. Stapeling van glucocerebroside in de botten verzwakt het beenderstelsel. De heup is hiervoor zeer gevoelig. Bij een ernstige beschadiging kan eventueel worden overgegaan tot vervanging van het (heup) gewricht. Botafwijkingen worden onderzocht door het vastleggen van objectieve en subjectieve gegevens: patiënten wordt gevraagd naar specifieke klachten, informatie over de bot- en beenmergstructuur wordt verkregen met behulp van röntgenfoto's, botmetingen, MRI-scans (Magnetic Resonance Imaging) en dergelijke.

Fysiotherapie

Een Gaucherpatiënt staat vaak voor een moeilijke keuze: te veel bewegen geeft vermoeidheid en snelle overbelasting van de botten, te weinig beweging verzwakt de conditie van het bewegingsapparaat. Er moet dus een goede balans gevonden worden; fysiotherapie kan hierbij helpen. De juiste behandeling hangt sterk af van de specifieke problemen van de patiënt zelf. In overleg met de patiënt en zijn of haar behandelend arts zal de therapeut een behandelingsschema opstellen. Vaak moet de patiënt samen met de therapeut er achter zien te komen waar hij of zij baat bij heeft. Een goed samenspel van alle betrokkenen is daarbij enorm belangrijk.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).