

## **132. Ziekte van Fabry ( $\alpha$ -galactosidase deficiëntie)**

### **Synoniemen:**

Anderson-Fabry disease  
 $\alpha$ -galactosidase deficiency / deficiëntie  
GLA deficiency / deficiëntie  
Ceramide trihexosidase deficiency / deficiëntie

Meest gebruikte naam:  
Ziekte van Fabry

### **Inleiding**

De ziekte van Fabry 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 de daarbij betrokken enzymen hun werk doen. De enzymen zorgen voor het omzetten van stof A naar B. Als er iets mis is met een enzym, is de omzetting en daarmee ook 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. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

### **Achtergrond**

In 1898 beschreven de artsen Anderson en Fabry onafhankelijk van elkaar de eerste patiënten met wat later de ziekte van Fabry zou gaan heten. Door de jaren heen werkten verschillende artsen aan het ophelderen van de ziekte. In de jaren '60 van de vorige eeuw werd duidelijk welk enzymdefect de ziekte veroorzaakt. De ziekte van Fabry hoort tot de groep van lysosomale stapelingsziekten.

#### *Lysosomale stapelingsziekten*

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar moleculen worden afgebroken. Dit zijn oude, kapotte celonderdelen, of bijvoorbeeld delen van virussen of bacteriën die door het lichaam zijn vernietigd. In deze lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze vervolgens door de cel hergebruikt worden. De gemiddeld 300 lysosomen in een cel zijn zeer verschillend. Hun vorm is afhankelijk van welke moleculen ze precies moeten afbreken. Binnen een lysosoom zijn tientallen enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen 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.

#### *Sphingolipiden*

De groep lysosomale stapelingsziekten is verder onder te verdelen naar de soort stof (het molecuul) die zich in de lysosomen opstapelt. Bij de sphingolipiden is dat een bepaald type vetten. Die hopen zich op in de lysosomen waardoor de cellen extreem groot worden en er onder de microscoop schuimachtig uitzien. De precieze

samenstelling van die schuimcellen verschilt en is vaak kenmerkend voor een bepaalde ziekte.

#### *Het defecte enzym bij de ziekte van Fabry*

De ziekte van Fabry wordt veroorzaakt door een defect in het enzym  $\alpha$ -galactosidase A. Doordat dit enzym niet goed werkt, worden een aantal specifieke vetachtige stoffen niet goed afgebroken. Deze stoffen stapelen zich bij Fabry patiënten voornamelijk op in de wanden van de bloedvaten.

#### *Zeldzaamheid*

De ziekte van Fabry is een zeldzame ziekte die vooral bij jongens kan leiden tot een ernstig ziektebeeld (zie *Erfelijkheid*) en bij vrouwelijke patiënten meestal milder verloopt en sommige ernstige symptomen later beginnen. Het voorkomen in België wordt geschat op ongeveer 1 op de 40.000 levendgeboren kinderen.

#### **Symptomen**

Oorspronkelijk dachten we dat de ziekte van Fabry alleen bij jongens en mannen voorkomt. De genetische oorzaak ligt op het X-chromosoom, waardoor mannen met een afwijkend *gen* geen normale tegenhanger hebben. Het blijkt echter dat vrouwen ook klachten kunnen ontwikkelen (ondanks het feit dat zij wel 2 X-chromosomen hebben en dus ook een 'normale' tegenhanger hebben). Zowel bij mannen als bij vrouwen is er veel variatie in de symptomen en in de leeftijd waarop patiënten klachten krijgen, soms zelfs nooit.

#### *De ziekte van Fabry bij mannen*

Veel symptomen van de ziekte van Fabry zijn terug te voeren op het feit dat zich bij deze patiënten vetachtige stoffen ophopen in de wand van de bloedvaten. Het enige uiterlijke symptoom van de ziekte is de aanwezigheid van kleine rode puntjes op de huid. Dit kan al op jonge leeftijd optreden en wordt vaak bij mannelijke patiënten gevonden en in mindere mate bij vrouwen.

Een ander veel voorkomend symptoom is pijn in de handen en voeten. Deze pijn kan constant zijn, maar ook in hevige, korte aanvallen optreden. Dat gebeurt bijvoorbeeld na fysieke inspanning of koorts (bij bijvoorbeeld griep).

Verder kunnen patiënten problemen hebben met hun maag-darmkanaal (ze kunnen niet goed tegen bepaalde voedingsmiddelen). Soms constateert een oogarts troebelingen in het hoornvlies van de ogen. Deze troebelingen hebben geen invloed op het gezichtsvermogen. Vaak kunnen Fabry-patiënten niet of maar zeer weinig zweten.

Op latere leeftijd krijgen patiënten steeds meer vaatproblemen, onder andere doordat de bloedvaten door de steeds toenemende stapeling verdikken: hierdoor wordt de bloedtoevoer belemmerd. Er kunnen problemen ontstaan met de nieren, hart en de hersenen.

De eerste symptomen kunnen optreden op jeugdige leeftijd of in de puberteit, en dit betreft dan meestal pijnklachten en huidafwijkingen, maar het komt ook voor dat patiënten pas last krijgen van deze verschijnselen als ze twintig of dertig jaar oud zijn. De hart- en nierproblemen ontstaan op latere leeftijd (vanaf 30-40 jaar).

In de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat niet alle mannelijke patiënten ernstige ziekteverschijnselen ontwikkelen. Soms wordt de diagnose pas later gesteld en is er maar 1 orgaan aangedaan, bijvoorbeeld alleen het hart of alleen de nieren. Dit wordt

niet-klassieke ziekte van Fabry genoemd, in tegenstelling tot de ernstige variant, die klassieke ziekte van Fabry wordt genoemd.

#### *De ziekte van Fabry bij vrouwelijke patiënten*

Vrouwelijke patiënten met de ziekte van Fabry hebben naast een afwijkend gen ook nog een normaal gen. Het normale gen blijkt niet altijd voldoende werkend enzym te maken. Daardoor kunnen vrouwelijke Fabry-patiënten ook klachten krijgen. Meestal zijn deze milder dan de hierboven beschreven symptomen, maar ook bij vrouwen is de uiting zeer wisselend (van symptoomvrij tot veel klachten).

#### **Diagnose**

De diagnose kan bij mannen op twee manieren worden gesteld. Allereerst kan de enzymactiviteit van het enzym  $\alpha$ -galactosidase A worden gemeten in het laboratorium. Daarvoor wordt het bloed van de patiënt onderzocht. Voor mannen is dit een betrouwbare manier om de diagnose te stellen. De patiënt moet ongeveer vier tot zes weken op de uitslag wachten.

Een andere methode is DNA-onderzoek. Daarmee kunnen niet alleen mannen, maar ook vrouwen onderzocht worden. Zo kunnen vrouwen dus ook betrouwbaar laten vaststellen of ze de ziekte van Fabry hebben. De uitslag van dit onderzoek laat langer op zich wachten: zo'n twee tot vier maanden.

In uitzonderlijke gevallen is er wel een DNA-afwijking gevonden maar is er nog steeds twijfel over de diagnose ziekte van Fabry. Er zijn namelijk genafwijkingen beschreven die geen aanleiding tot ziekteverschijnselen geven (non-pathogene mutaties of polymorfismen). In dat geval zal de arts verder onderzoek doen om de diagnose te bevestigen of uit te sluiten. Er zijn meer dan 300 mutaties gekend.

#### **Behandeling**

De ziekte van Fabry is niet te genezen. Wel zijn er verschillende behandelmogelijkheden.

Tot voor kort konden alleen de gevolgen van de ziekte zoveel mogelijk bestreden worden. Zo kregen patiënten bijvoorbeeld medicijnen om hun pijn te verlichten. Ook kon bij het niet meer functioneren van de nieren dialyse worden gestart of een niertransplantatie worden verricht.

Sinds 2002 is er echter een behandeling mogelijk door toedienen van het enzym dat bij de ziekte van Fabry ontbreekt of niet goed werkt. Dit wordt eens in de twee weken via een infuus toegediend. Het toegediende enzym (agalsidase alfa of agalsidase beta) moet de reeds ontstane stapeling afbreken en voorkomen dat verdere stapeling ontstaat. Hierdoor wordt getracht verdere schade aan de organen te voorkomen en kunnen de pijnklachten verminderen. Als het mogelijk is, kunnen de patiënten de behandeling thuis krijgen. Het nadeel van deze behandeling is dat patiënten elke twee weken een infuus krijgen met het enzym. De afgelopen jaren is duidelijk geworden dat de progressie van de ziekte ondanks deze behandeling niet bij iedereen tot staan kan worden gebracht.

#### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).