

## **141. Ziekte van Krabbe (galactocerebrosidase)**

### **Synoniemen:**

Galactocerebrosidase deficiëntie  
Galacto cerebroside  $\beta$ -galactosidase deficiëntie  
Globoid cell leukodystrophy  
Globoid cell leukoencephalopathy  
Galactosylceramide beta-galactosidase deficiëntie

Meest gebruikte naam:  
Ziekte van Krabbe

### **Inleiding**

De ziekte van Krabbe is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Denk maar aan de verwerking van voedsel in de maag: om eiwit, vet en suikers te kunnen gebruiken moeten grote brokken voedsel tot kleine stukjes worden gemaakt. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren botten en organen en voor het vrijmaken van energie. Voor ieder stapje in de afbraak van die voedselbrokken zijn speciale stofjes nodig die dat mogelijk maken: dit zijn enzymen. Net als voedsel in de maag, vindt in iedere lichaamscel ook afbraak van stoffen plaats. Dat zijn dan meestal stoffen uit het bloed die niet meer nodig zijn (bijvoorbeeld van bloedcellen die te oud zijn geworden). Ook daar doen enzymen het afbraakwerk. 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. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

### **Achtergrond**

Het was de Deense arts Krabbe die de later naar hem genoemde ziekte als eerste signaleerde en beschreef in een neurologische tijdschrift in het jaar 1916. De ziekte is dus al heel lang bekend, al heeft het na de ontdekking nog lang geduurd voor er inzicht kwam in de aard van deze ziekte. De ziekte van Krabbe is een leukodystrofie, dat wil zeggen een ziekte waarbij de witte stof beschadigd raakt en verloren gaat. In de zestiger jaren werd ontdekt dat de ziekte een z.g. lysosomale ziekte is en in de zeventiger jaren werd het ontbrekende enzym ontdekt.

### *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 zo'n 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.

### *Witte stof in de hersenen*

De stof die bij patiënten met de ziekte van Krabbe niet goed verwerkt wordt is galactocerebroside. Dat is een zeer groot molecuul, dat een onderdeel vormt van de witte stof in de hersenen en zenuwbanen. Witte stof bestaat uit myeline, een vetachtige substantie die de zenuwen, die prikkels doorgeven in de hersenen, beschermt. Myeline is te vergelijken met de isolatie om een elektriciteitsdraad. Deze myeline bevat veel galactocerebroside. In een gezond lichaam wordt deze stof steeds ververst: er komt continu nieuwe galactocerebroside bij en oude moleculen worden afgebroken.

Patiënten missen het enzym om deze stof af te breken, waardoor die zich opstapelt in de witte stof van de hersenen en de zenuwcellen. Dat leidt tot een dusdanige verstoring dat de myelineomhulling van de zenuwen en hersencellen kapot gaat. Een algemene naam voor dit proces is leukodystrofie.

De term 'leukodystrofie' is een verzamelnaam voor aandoeningen die invloed hebben op de hersenen, het ruggenmerg en het centraal zenuwstelsel. De term stamt van het Griekse woorden "leuko"= wit, wat verwijst naar de witte stof in de hersenen, en "dystrofie" =afbraak, wat verwijst naar de aantasting van de witte stof. De ziekte van Krabbe heet ook wel globoidcel leukodystrofie.

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

De ziekte van Krabbe wordt veroorzaakt door een defect in het enzym galactocerebrosidase. Dit enzym ruimt normaal gesproken 'oude' galactocerebrosidemoleculen op.

### *Zeldzaamheid*

De ziekte van Krabbe is een zeldzame stofwisselingsziekte. Naar schatting komt de ziekte in België bij ongeveer 1 op de 74.000 levendgeboren kinderen voor.

### **Symptomen**

De klassieke vorm van de ziekte van Krabbe is die van een ziektebeeld dat optreedt bij nog zeer jonge zuigelingen. Dit ziektebeeld treft het overgrote deel van de patiënten (90%). Sinds de opkomst van de enzymdiagnostiek is duidelijk geworden dat de ziekte van Krabbe zich ook op latere leeftijd kan openbaren. De laat-beginnende vormen worden meestal ingedeeld op grond van de leeftijd waarop de patiënt voor het eerst symptomen krijgt. Men onderscheidt bijvoorbeeld een laat-infantiele vorm (begin van de ziekte tussen 18 maanden en 4 jaar), een juveniele vorm (tussen 4 en 10 jaar), en een adulte vorm (na het twintigste jaar). Deze indeling groepeert zich rond bepaalde pieken in het voorkomen, maar in feite kan de ziekte op elke leeftijd beginnen. Als binnen hetzelfde gezin de ziekte zich herhaalt, is de leeftijd van optreden doorgaans gelijk.

### *De klassieke vorm van de ziekte van Krabbe*

De 'klassieke' ziekte van Krabbe begint na een korte periode van normale ontwikkeling meestal omstreeks de leeftijd van 3 maanden (dit kan echter variëren van één tot zeven maanden). De eerste verschijnselen zijn: prikkelbaarheid, overmatig huilen, en een overstrekte ligging. Daarna volgt een fase waarin patiëntjes snel achteruitgaan. Hun ledematen worden stijver, waarbij de armen meestal gebogen en de benen gestrekt liggen. Geleidelijk worden de patiëntjes blind en verliezen ze het contact met hun omgeving. Ook hebben ze in dit stadium vaak epileptische aanvallen en problemen door overmatige vorming van speeksel en slijm

in de luchtwegen. Omdat ze niet meer goed kunnen slikken, wordt sondevoeding noodzakelijk.

Uiteindelijk raken patiëntjes volledig los van hun omgeving. Ze zijn blind, hebben vrijwel geen hersenactiviteit en zijn vaak ook doof. Gemiddeld worden kinderen met de klassieke vorm van de ziekte van Krabbe niet ouder dan 14 maanden. Bij de levensverwachting spelen factoren als de intensiteit van de verzorging en de behandeling van complicaties een belangrijke rol. Veelvoorkomende complicaties zijn infecties van de luchtwegen.

#### *Laat-infantiele vorm van de ziekte van Krabbe*

Kinderen met deze vorm van de ziekte, hebben een normale ontwikkeling gedurende tenminste het eerste levensjaar. Daarna ontwikkelen zij een verminderd evenwicht (ataxie), spierzwakte, spasticiteit en later ook een spraakstoornis. Verlies van gezichtsscherpte, mentale achteruitgang, epileptische aanvallen, en doofheid worden ook waargenomen. Soms is deze vorm voornamelijk gekenmerkt door het optreden van een opvallende spierslapte en spierzwakte. De meeste kinderen met de laat-infantiele vorm van de ziekte overlijden vóór het tiende jaar.

#### *Juvenile vorm van de ziekte van Krabbe*

Deze vorm begint meestal als patiënten tussen vijf en negentien jaar oud zijn. Hierbij treedt vaak aantasting van de oogzenuwen op met geleidelijke vermindering van het gezichtsvermogen en een geleidelijke achteruitgang van spierfuncties op met verstijvingen (spasticiteit). De mentale functies kunnen heel lang goed blijven, maar gaan uiteindelijk ook achteruit, zodat een gecombineerde geestelijke en lichamelijke invaliditeit ontstaat. Deze vorm van de ziekte verloopt wat trager, maar uiteindelijk overlijden patiënten aan de ziekte.

#### *Adulte vorm van de ziekte van Krabbe*

In een enkel geval komt de ziekte van Krabbe voor bij volwassenen. Bij hen zijn de symptomen uiteindelijk vergelijkbaar, maar het verloop is meestal veel langzamer. Bovendien presenteren zij zich vaker met spastische verlamming aan de benen. Een ander verschil is dat bij hen minder eiwitten gevonden worden in het hersen- en ruggenmerg.

### **Diagnose**

De diagnose bij de ziekte van Krabbe is niet moeilijk te stellen, maar omdat de ziekte zeldzaam is, denken artsen niet altijd meteen aan deze diagnose. Er zijn enkele aanwijzingen die de specialist op het spoor zetten. Allereerst is dit de MRI (magnetisch resonantie beeld) van de hersenen waarop afwijkingen aan de witte stof goed te zien zijn. Daarnaast vertoont onderzoek van het hersenvocht een verhoogd eiwitgehalte, en de geleidingssnelheid van de zenuwbanen buiten het ruggenmerg blijkt bij onderzoek vertraagd te zijn (meestal alleen bij de klassieke vorm).

Als de specialist vermoedt dat het om de ziekte van Krabbe gaat, laat hij wat bloed afnemen en stuurt dit naar een labo voor de diagnostiek. Hier worden de witte bloedcellen geïsoleerd en wordt het galactocerebrosidase bepaald. Deze bepaling geeft het absolute antwoord op de vraag wel of niet de ziekte van Krabbe. Dit geldt voor alle vormen.

Als er eerder een kind met de ziekte van Krabbe in een gezin is geboren, is het mogelijk om bij een zwangerschap te bepalen of het ongeboren kind de ziekte ook

zal krijgen. Als uit de vlokentest blijkt dat dat zo is, kunnen de ouders overwegen om de zwangerschap af te breken.

### **Behandeling**

De ziekte van Krabbe is niet te genezen. Tot voor kort bestond de behandeling er alleen uit dat het leven van de patiënt zo draaglijk mogelijk werd gemaakt. Zo kunnen met sommige geneesmiddelen de uitingen van de ziekte worden behandeld, zoals anti-epileptische en antibiotische middelen. Soms is het ook nodig om pijnstillers te geven. Pijn kan optreden door de spasticiteit, maar eventueel ook door de aantasting van de zenuwen. Observatie moet uitmaken of de patiënt pijnstillers nodig heeft. Fysiotherapie is vooral van belang om de spasticiteit te behandelen. Soms krijgt de patiënt ook medicijnen tegen spasticiteit, maar die hebben de ongewenste bijwerking dat hierdoor de slijkspiers kunnen verslappen. Een veel verdergaande behandeling is hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT), waarbij de patiënt donorstamcellen krijgt die uitgroeien tot bloedcellen, waarin het enzym galactocerebrosidase normaal aanwezig is. Deze therapie wordt bij meerdere leukodystrofieën overwogen en ook bij de ziekte van Krabbe. De therapie is echter meestal niet verantwoord bij kinderen met de klassieke – infantiele – vorm van de ziekte van Krabbe, omdat het ziektebeeld bij hen te vroeg begint en te snel verloopt. Bij de juveniele vorm van de ziekte zijn gunstige resultaten gemeld bij patiënten die in een vroeg stadium zijn behandeld. Het is echter een risicovolle ingreep en de resultaten op langere termijn zijn nog onbekend.

### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).