

Ziekte van Fabry

Synoniemen

Alfa-Galactosidase A Deficiëntie

Ziekte van Anderson-Fabry

Korte beschrijving

De ziekte van Anderson-Fabry is een stofwisselingsziekte behorend tot de groep van de sphingolipidosen: de deficiëntie van het enzym α -galactosidase A leidt tot een opstapeling van complexe lipiden, namelijk het Gb3 (globotriaosylceramide of ceramidetrihexoside), in de lysosomen van diverse weefsels (nieren, hart, bloedvaten, ogen, huid,...). Het is een X-gebonden erfelijke aandoening: overerving gebeurt via de moeder; de jongens hebben een risico van 50% voor het ontwikkelen van de ziekte; de meisjes zijn in 50% draagster voor het defect (met echter een groot percentage (70%) van de heterozygoten die eveneens symptomen en klinische tekens vertonen.

Kliniek

Alhoewel deze ziekte ernstige nierproblemen geeft, berust de diagnose ervan op klinische manifestaties die reeds in de kinderleeftijd kunnen optreden: ernstige neuropathische pijn of acroparesthesiën ter hoogte van de handen en voeten; huid (angiokeratomen ter hoogte van de navel, dij, billen en scrotum), hartlijden (60% van de patiënten: linker ventrikel hypertrofie, kleplijden, hartritmestoornissen, verlengd QRS-complex); verminderd zweten (hypohidrosis; soms ook een teveel zweten of hyperhidrosis) en warmte-intolerantie; darmkrampen en chronische diarree, sensorineurale doofheid (vaak unilateraal) en evenwichtsstoornissen (vertigo). Er is een ernstig risico voor vaatlijden en beroertes. Het hoornvlies vertoont typische afwijkingen (cornea verticillata) die nagenoeg in alle mannen en 70% van de vrouwen kan gevonden worden, doch zelden aanleiding geven tot visusstoornissen. Psychische problemen komen vaak voor; vooral de vrouwelijke symptomatische heterozygoten worden naar de psychiatrie doorverwezen als gevolg van een miskenning van de onderliggende ziekte voor hun vaak vage symptomatologie (chronische pijnen). Het zijn deze “brandende” pijnen t.h.v. de handen en voeten, uitstralend naar de ledematen, die zeer vroegtijdig kunnen optreden en worden uitgelokt door koortsepisodes of een hoge omgevingstemperatuur. Aanvullende onderzoeken, o.a. een EMG, tonen doorgaans weinig afwijkingen. Andere neurologische symptomen en klinische tekens omvatten oorsuizen of tinnitus, concentratiestoornissen, hoofdpijnen, spraakstoornissen, dubbel zien of diplopie en stoornissen in de coördinatie. MRI-hersenen kan uitgebreide letsels tonen. Vooral vrouwelijke heterozygoten zijn risicopatiënten (40%) op beroertes: TIA (tijdelijke uitvalsverschijnselen), cerebrale bloedingen en – infarcten.

Mannelijke patiënten ontwikkelen nierproblemen tussen de 20-30 jaar die zich uiten met proteïnurie, vaak voorafgegaan door polyurie en nycturie ('s nachts naar toilet). De proteïnurie kan evolueren naar een nephrotisch syndroom. Chronische nierinsufficiëntie evoluerend naar terminale nierinsufficiëntie is de belangrijkste doodsoorzaak bij deze mannelijke patiënten tussen de leeftijd van 40-50 jaar (vrouwelijke patiënten bereiken gemiddeld de leeftijd van 70 jaar). Hypertensie, onafhankelijk van de graad van nierinsufficiëntie, komt voor in 30% van de patiënten.

Diagnose

De diagnose kan worden vermoed op basis van de symptomen zoals pijn en angiokeratomen op de huid en soms bij een oogonderzoek. Familiale anamnese en stamboomanalyse liggen tot 40% aan de basis van de vermoedelijke diagnose van deze ziekte. De diagnose wordt bevestigd bij mannelijke patiënten a.h.v. enzymdiagnostiek op witte bloedcellen (of op een bloedkaartje); bij de vrouwelijke heterozygoten is de enzymdiagnostiek onbetrouwbaar en is DNA-analyse aangewezen in eerste tijd. Prenatale diagnostiek is beschreven.

Behandeling

De patiënten die hemodialyse krijgen, hebben een slechtere prognose dan de meeste andere nierziekten met terminale nierinsufficiëntie. Niertransplantatie was tot voor kort de behandeling bij uitstek zonder dat echter de andere complicaties (hartlijden, beroertes) konden voorkomen worden.

Recent is er enzymvervangende therapie beschikbaar voor de behandeling van deze patiënten met gunstige effecten op de neuropathische pijn, de nierfunctie (stabilisatie en soms verbetering van de GFR); het hart (hartwandverdikking) en het algemeen welzijn van de patiënt. Er zijn 2 enzymen beschikbaar: Replagal® (Shire) en Fabrazyme® (Genzyme). De enzym substitutietherapie wordt 1 maal/2weken IV toegediend; het infusieschema verschilt van het gebruikte preparaat; de nevenverschijnselen beperken zich tot infusiereacties (10% van de patiënten) die kunnen opgevangen worden door toediening van antihistaminica en corticoïden. Studies zijn bezig met chaperones (beschermen de eigen enzymen tegen afbraak zodat toch nog afbraak van Gb3 mogelijk wordt) die via de mond worden ingenomen en beloftevol zijn voor de toekomstige behandeling van deze patiënten.

Voorkomen (frequentie)

De aandoening komt bij 1:40.000 mannen voor. Neonatale screening geeft aan dat afwijkingen in het Fabry gen zeer vaak voorkomen: 1:3000-1:4000 (dit zijn natuurlijk niet allemaal patiënten). Screening in risicogroepen (beroertes op jonge leeftijd of verdikte hartspier) toont aan dat deze ziekte vaker voorkomt en meestal miskend wordt.

Overerving

De ziekte van Fabry erft X-gebonden over.

