



De ziekte van Fabry

Wat is de ziekte van Fabry?

De ziekte van Fabry is een aangeboren stofwisselingsziekte waarbij een bepaald stofje ontbreekt, alfa-Galactosidase A genoemd, wat een belangrijke rol speelt bij de afbraak van bepaalde vetten.

Hoe wordt de ziekte van Fabry ook wel genoemd?

De ziekte van Fabry wordt ook wel α -galactosidase deficiëntie syndroom genoemd. Kinderen met de ziekte hebben een tekort aan (deficiëntie) aan het stofje alfa-Galactosidase A. Ook wordt de naam ziekte van Fabry-Anderson wel gebruikt. Fabry en Anderson zijn twee artsen die dit syndroom beschreven hebben.

Hoe vaak komt de ziekte van Fabry voor bij kinderen?

De ziekte van Fabry is een zeldzame ziekte en komt bij één op de 40.000 tot 120.000 kinderen voor.

Bij wie komt de ziekte van Fabry voor?

De ziekte van Fabry is al vanaf de geboorte aanwezig. De eerste klachten ontstaan vaak pas op latere leeftijd, soms zelf op volwassen leeftijd. Wanneer naar gemiddelden wordt gekeken, krijgen kinderen rond de leeftijd van 8 jaar hun eerste klachten.

De ziekte van Fabry komt voornamelijk bij jongens voor. Meisjes kunnen wel draagster van deze ziekte zijn. Het blijkt dat draagsters ook wel milde tot soms toch wel ernstige symptomen kunnen hebben.

Waar wordt de ziekte van Fabry door veroorzaakt?

Fout in erfelijk materiaal

De ziekte van Fabry wordt veroorzaakt door een foutje in het erfelijk materiaal. Deze fout bevindt zich op het zogenaamde X-chromosoom. De plaats van de fout op het X-chromosoom wordt het alfa-Galactosidase A-gen genoemd. Er zijn meer dan 200 verschillende fouten in het erfelijk materiaal bekend. Door de fout in het erfelijk materiaal kan een belangrijk eiwit, het zogenaamde alfa-Galactosidase A, niet aangemaakt worden.

Jongens/meisjes

Jongens hebben één X-chromosoom, daarnaast hebben jongens één Y-chromosoom. Meisjes hebben twee X-chromosomen. Wanneer een meisje een fout heeft op één van haar X-chromosomen dan heeft ze meestal nog een ander X-chromosoom zonder een fout. Dit normale X-chromosoom zorgt ervoor dat een meisje nog wel kan aanmaken. Wanneer het X-chromosoom van een jongen een fout bevat in het gen, heeft een jongen geen tweede X-chromosoom wat hiervoor kan compenseren. Een jongen kan dus geen meer aanmaken en krijgt dus de symptomen van de ziekte van Fabry.

Ontbreken eiwit

Als gevolg van de fout in het erfelijk materiaal wordt een bepaald eiwit niet aangemaakt. Dit eiwit wordt alfa-Galactosidase A genoemd. Dit eiwit speelt een belangrijke rol bij de afbraak van bepaalde vetten. Deze vetten worden globotriaosylceramiden of glycosfingolipiden genoemd ook wel afgekort met de letters GB3. Deze GB3-vetten komen in het hele lichaam voor en zorgen voor de vorming van stevige cellen.



Door het tekort aan het alfa-Galactosidase A kunnen de GB3-vetten niet worden afgebroken. Al deze GB3-vetten stapelen zich op in de cellen. Dit gebeurt in een bepaald onderdeel van de cel een lysosoom genoemd. Dit is de reden waarom de ziekte van Fabry ook wel een lysosomale stapelingsziekte wordt genoemd.

Beschadiging van cellen

Het te veel aan GB3-vetten is schadelijk voor de cellen. Deze kunnen hun werk niet meer goed uit oefenen en gaan geleidelijk aan kapot en sterven af. Diverse organen komen hierdoor in de problemen. Met name de huid, de nieren, de ogen, het hart, de zenuwen en het maagdarmkanaal komen in de problemen als gevolg van de ziekte van Fabry.

Draagsters

Omdat meisjes twee X-chromosomen hebben krijgen zij meestal niet de ziekte van Fabry wanneer één van de X-chromosomen een fout bevat. Het X-chromosoom zonder de fout kan namelijk nog wel gewoon alfa-Galactosidase A aanmaken en dus compenseren voor het foute X-chromosoom.

Het blijkt dat in een cel altijd maar een X-chromosoom actief betrokken is bij de aanmaak van alfa-Galactosidase A. Dit kan het X-chromosoom met de fout zijn of het X-chromosoom zonder de fout. Ook bij meisjes kan in bepaalde cellen het X-chromosoom met de fout actief zijn. Deze cellen kunnen dus ook geen alfa-Galactosidase A aanmaken en zullen dus ook beschadigd raken. Meisjes kunnen dus wel degelijk ook klachten hebben die passen bij de ziekte van alfa-Galactosidase A. Vaak zijn deze klachten wel veel minder ernstig dan bij jongens. Je zou verwachten dat de helft van de cellen bij meisjes gebruikt maakt van het normale X-chromosoom en de andere helft van het X-chromosoom met de fout. De natuur heeft het echter zo geregeld dat die verhouding in geval van een fout op een van de X-chromosomen anders ligt. Er maken dus meer cellen gebruik van het normale X-chromosoom dan van het X-chromosoom met de fout. Hoe meer cellen gebruik maken van het X-chromosoom zonder de fout, hoe minder klachten een meisje zal hebben.

Wat zijn de symptomen van de ziekte van Fabry?

Variatie

Er bestaat een grote variatie in hoeveelheid en ernst van de symptomen tussen verschillende kinderen met de ziekte van Fabry. Sommige kinderen en volwassenen hebben nauwelijks klachten, andere ondervinden veel problemen als gevolg van de ziekte.

Rode vlekjes op de huid

Kinderen met de ziekte van Fabry krijgen vaak roodpaarse vlekjes op of in de huid. Met name op de huid tussen de navel en de knieën. Ook op de ellebogen of op het slijmvlies in de mond of bij de ogen kunnen ze voorkomen. Deze vlekjes worden angiokeratomen genoemd. De vlekjes zijn niet wegdrukbaar en zijn speldenknop tot enkele millimeters groot. Vaak verergeren ze tijdens de puberteit. Ze veroorzaken geen klachten. Soms kunnen deze plekjes kapot gaan en kortdurend bloeden. Dit is niet ernstig.

Pijn in de handen en voeten

Kinderen met de ziekte van Fabry hebben vaak last van een constante brandende pijn of een gevoel van tintelingen in de handen en in de voeten. De pijn kan ook zeurend, prikkelend, tintelend of stekend zijn. Tijdens periodes met koorts wordt deze pijn vaak heel heftig. Ook kunnen de pijnklachten ontstaan wanneer de handen erg koud of erg warm worden. Inspanning of stress kunnen de pijnklachten uitlokken. Deze heftige pijn houdt vaak minuten tot uren aan. Dit worden ook wel Fabry episodes genoemd.



Deze pijnklachten worden ook wel acroparesthesieën genoemd. De pijnklachten zijn vaak op zijn ergst tussen de leeftijd van 10 en 30 jaar, daarna nemen ze weer af.

Vermoeidheid

Kinderen met de ziekte van Fabry hebben vaak last van vermoeidheid. Vooral na een periode waarin de heftige pijn is voorgekomen, dit kost veel energie.

Zweten

Kinderen met de ziekte van Fabry kunnen niet of heel moeilijk zweten, ook wel anhydrosis of hypohydrosis genoemd. Dit komt door de neerslag van vetten in de zweetklieren. Tijdens inspanning kunnen ze daarom gemakkelijk oververhit raken. Dit kan weer pijnklachten uitlokken. Ook kunnen kinderen met de ziekte van Fabry vaak minder goed tegen een warme omgeving.

De huid van kinderen met de ziekte van Fabry is vaak droog.

Ook kunnen kinderen met de ziekte van Fabry last hebben van droge ogen en een droge mond.

Periodes met koorts

Kinderen met de ziekte van Fabry kunnen periodes van koorts hebben, zonder dat hiervoor een oorzaak aan te wijzen is.

Vertroebeling van de hoornvlies

Als gevolg van de ziekte van Fabry kan het hoornvlies troebel worden. Dit geeft in het algemeen geen problemen met zien. Sommige kinderen kunnen niet goed tegen fel licht. Bij volwassenen een afsluiting van een bloedvat zorgen voor het acuut ontstaan van problemen met zien.

Nieren

Door het neerslaan van vetten in de nieren kunnen de nieren geleidelijk aan steeds slechter gaan functioneren. Dit geeft meestal pas klachten in een stadium waarin de nieren al ernstig beschadigd zijn geraakt.

Herseninfarct

Als gevolg van neerslag van vetten in de vaatwand hebben met name jong volwassenen een vergrote kans om een vernauwing van belangrijke bloedvaten naar de hersenen te krijgen. Als gevolg van deze vernauwing kunnen de hersenen al dan niet tijdelijk te weinig bloedtoevoer krijgen, waardoor een TIA of herseninfarct kan ontstaan. Een enkele keer komt dit ook al op kinderleeftijd voor.

Hart

Ook in het hart kunnen vetten neerslaan, die er voor zorgen dat de hartspier steeds dikker wordt en minder goed kan functioneren. Problemen ontstaan meestal pas op volwassen leeftijd. Het hart krijgt meer moeite om het bloed rond te pompen. Dit maakt dat volwassenen sneller vermoeid zijn. Er kan dan een hartinfarct ontstaan. Ook kunnen hartritme problemen ontstaan. Soms functioneren de hartkleppen minder goed.

Maag- en darmen

Ook de maag- en de darmen kunnen last krijgen van een te veel aan vetten in hun cellen. Als gevolg hiervan kunnen kinderen last krijgen van misselijkheid, spugen, diarree of juist verstopping van de darmen. Het eten van bepaalde voedingsmiddelen kan leiden tot het



ontstaan van buikpijn en diarree. Deze buikpijn kan zo heftig zijn, dat er gedacht wordt aan een blinde darm ontsteking.

Licht van gewicht

Als gevolg van de darmproblemen eten kinderen met de ziekte van Fabry vaak weinig. Kinderen met de ziekte van Fabry zitten ook vaak snel vol na een kleine hoeveelheid eten. Dit maakt dat kinderen maar weinig aankomen in gewicht.

Gehoor

Bij vier op de tien kinderen met de ziekte van Fabry gaat het gehoor steeds slechter. Ook plotseling verlies van het gehoor kan voorkomen, dit kan nog weer herstellen of blijvend zijn. Sommige kinderen hebben last van oorsuizen of van een piep in de oren. Ook kunnen klachten van duizeligheid ontstaan, deze kunnen ook in aanvallen voorkomen.

Hoge bloeddruk

Als gevolg van het neerslaan van vetten in de vaatwand, kunnen de grote bloedvaten stug worden. Hierdoor kan een hoge bloeddruk ontstaan. Problemen van de nieren kunnen ook zorgen voor een verhoging van de bloeddruk.

Dikke benen

Geleidelijk aan kunnen volwassenen met de ziekte van Fabry ook vocht gaan vasthouden in de benen omdat de lymfevaten in de benen minder goed functioneren en het vocht niet meer afvoeren.

Luchtwegen

Een klein deel van de mensen met de ziekte van Fabry krijgt problemen met ademen of last van piepen tijdens de ademhaling.

Priapisme

Jongentjes met de ziekte van Fabry kunnen last krijgen van een stijf piemelkje tijdens pijn aanvallen. Dit wordt priapisme genoemd.

Verlies van gevoel

Op oudere leeftijd kunnen volwassenen met de ziekte van Fabry merken dat ze minder goed het verschil tussen warmte en koude en pijn aan de handen en voeten kunnen ervaren. Dit komt omdat de zenuwen die dit regelen niet meer goed functioneren. Dit verklaart waarschijnlijk ook waarom pijnklachten op volwassen leeftijd afnemen.

Hoe wordt de diagnose ziekte van Fabry gesteld?

Verhaal en onderzoek

Aan de hand van het verhaal van kind en ouders en de bevindingen bij onderzoek kan vermoed worden dat er sprake is van de ziekte van Fabry. Er is nader onderzoek nodig om de diagnose te kunnen stellen

Urineonderzoek

In de urine van kinderen met de ziekte van Fabry worden vaak verhoogde concentraties van GB3-vetten gevonden. Dit hoeft echter niet het geval te zijn, het ontbreken van GB3-vetten pleit niet tegen de diagnose ziekte van Fabry.



Ook wordt met enige regelmaat de hoeveelheid eiwit in de urine bepaald, als maat voor het functioneren van de nieren. Normaal gesproken hoort er geen eiwit in de urine voor te komen. Wanneer er wel eiwit gevonden wordt, is dit een aanwijzing voor nierbeschadiging.

Bloedonderzoek

In het bloed bepaald worden of er een tekort is aan het eiwit alfa-Galactosidase A in de witte bloedcellen. Aantonen van een tekort aan dit stofje bevestigt de diagnose.

Ook zal in het bloed gekeken worden hoe het staat met de nierfunctie. Het cholesterol gehalte in het bloed kan verhoogd zijn.

DNA-onderzoek.

Met behulp van DNA-onderzoek in bloed kan geprobeerd worden fout in het erfelijk materiaal van het X-chromosoom aan te tonen.

Huidbiopt

Wanneer bij sterke verdenking op de ziekte van Fabry bij bloedonderzoek geen afwijkingen worden gevonden, kan door middel van een huidbiopt in huidcellen het tekort aan alfa-Galactosidase A worden aangetoond. Ook kan in het huidbiopt een te hoge hoeveelheid van de GB3-vetten worden aangetoond.

MRI-scan

Met behulp van een MRI-scan van het hoofd kan gekeken worden of kinderen en volwassenen een herseninfarct hebben door gemaakt als gevolg van de ziekte van Fabry. Ook kan de zogenaamde witte stof van de hersenen beschadigd zijn geraakt.

Met behulp van een speciale techniek (MRA) kunnen ook de bloedvaten in de hersenen worden afgebeeld.

EMG

Het EMG is een onderzoek waarbij de zenuwen in het lichaam kunnen worden doorgemeten met behulp van kleine stroompjes. Bij dit onderzoek kunnen alleen de zogenaamde dikke zenuwen worden doorgemeten. De problemen bij de ziekte van Fabry ontstaan met name in de dunne zenuwen. Daarom kan het EMG helemaal normaal zijn.

Er bestaat speciaal onderzoek voor het doormeten van dunne zenuwen, dit kan wel afwijkingen aantonen.

Oogarts

Kinderen met de ziekte van Fabry worden ook altijd gezien door de oogarts. De oogarts kan troebeling van het hoornvlies waarnemen. Dit komt bij alle jongens en bij zeven van de tien meisjes met de ziekte van Fabry voor. Ook kan de oogarts in het netvlies verwijde en sterk kronkelende bloedvaatjes zien.

Kindercardioloog

Kinderen met de ziekte van Fabry worden vervolgd door de kindercardioloog om te kijken of er problemen ontstaan met het functioneren van het hart. Vaak zal de kindercardioloog een hartfilmpje (ECG) en een ECHO van het hart maken.

KNO-arts

Kinderen met de ziekte van Fabry zullen onderzocht worden door de KNO-arts om te kijken of er sprake is van gehoorsverlies.



Hoe wordt de ziekte van Fabry behandeld?

Enzymvervangende therapie

Sinds enkele jaren kan het ontbreken enzym alfa-Galactosidase A ook worden toegediend via een infuus. Er bestaat namelijk twee synthetische vorm van alfa-Galactosidase A, deze worden Fabrazyme ® of Replagal ® genoemd. De behandeling met het infuus wordt een maal per twee weken gegeven. Door het toedienen van dit enzym kan het ontstaan van nieuwe problemen zo veel mogelijk worden tegen gegaan. Pijnklachten verminderen vaak. De synthetische vorm van alfa-Galactosidase A is niet in staat om de hersenen te bereiken. De infuusbehandeling duurt enkele uren. De bijwerkingen zijn vaak gering en bestaan uit verhoging, koude rillingen, misselijkheid en hoofdpijn.

Hoe eerder een behandeling met dit vervangende enzym wordt gestart, hoe beter dit is voor de prognose van het kind.

Pijnstillers

Pijnklachten als gevolg van de ziekte van Fabry worden behandeld met behulp van pijnstillers. De pijnklachten bij de ziekte van Fabry zijn zenuwpijnen die soms moeilijk te behandelen kunnen zijn. Behalve pijnstillers kunnen ook medicijnen die gebruikt worden voor de behandeling van epilepsie goed effect hebben op deze pijnklachten.

Eten

Kinderen met de ziekte van Fabry kunnen het beste regelmatig kleine hoeveelheden eten in plaats van drie maal per dag een maaltijd.

Laseren

Het is mogelijk de angiokeratomen op de huid weg te halen door middel van een laserbehandeling. Dit wordt vaak gedaan wanneer de plekjes als lelijk worden ervaren. Er zullen zich wel telkens nieuwe angiokeratomen blijven ontwikkelen. Laserbehandeling wordt meestal uitgevoerd door een huidarts.

(Kinder)nefroloog

Kinderen en volwassenen met de ziekte van Fabry zullen regelmatig gezien worden door een specialist op het gebied van de nieren: een nefroloog. Door middel van een aangepast dieet met weinig eiwit en weinig zout en medicijnen (vaak zogenaamde ACE-remmers) wordt geprobeerd om de nieren zo optimaal mogelijk te laten functioneren.

Dialyse

Wanneer de nieren ernstig beschadigd zijn geraakt als gevolg van de ziekte van Fabry en de nieren hun werk niet kunnen doen, is het nodig de functie van de nieren over te nemen door middel van dialyse.

Met behulp van de enzymvervangende therapie blijkt het veel minder vaak nodig te zijn om dialyse toe te passen.

Niertransplantatie

Volwassenen met een zeer slechte nierfunctie kunnen in aanmerking komen voor een niertransplantatie.

Gehoorapparaat

Wanneer gehoorsverlies tot problemen in het dagelijks leven leidt, kunnen kinderen en volwassenen baat hebben bij een gehoorapparaat.



Wat betekent het hebben van de ziekte van Fabry voor de toekomst?

Toename klachten

Zonder behandeling zullen de klachten als gevolg van de ziekte van Fabry geleidelijk aan toenemen. Met de komst van de enzymvervangende therapie, zal hier waarschijnlijk verandering in komen. De synthetische vorm van alfa-Galactosidase A is nog maar kort op de markt, de effecten van het medicijn op de lange termijn zijn niet goed bekend. De pijnklachten nemen na het 30^e levensjaar meestal weer af.

Levensverwachting

De levensverwachting van kinderen en volwassenen met de ziekte van Fabry zal samenhangen met de complicaties die optreden. Ernstig nierfalen, een hartinfarct of een herseninfarct kunnen een negatief effect hebben op de levensverwachting. Deze symptomen komen meestal pas op volwassen leeftijd naar voren, zelden al op kinderleeftijd.

Hebben broertjes en zusjes een vergrote kans om de ziekte van Fabry te krijgen?

Erfelijke ziekte

De ziekte van Fabry is een erfelijke ziekte. Meestal blijkt de moeder draagster te zijn van het foutje op het X-chromosoom en dit foutje doorgegeven te hebben aan haar kinderen. Met name broertjes van deze kinderen hebben een vergrote kans om ook de ziekte van Fabry te krijgen. Deze kans kan oplopen tot 50% voor broertjes. Een zusje heeft een evengrote kans om draagster te zijn en om ook milde klachten te hebben. Een klinisch geneticus kan daar meer informatie over geven.

Wanneer de moeder geen draagster blijkt te zijn van het gen in het bloed, kan het nog wel zo zijn dat een deel van haar eicellen toch de fout in het erfelijk materiaal bevat. Dit is met de huidige onderzoekstechnieken nog niet goed aan te tonen. Daarom hebben moeders die geen draagster blijken te zijn door middel van bloedonderzoek, toch een verhoogde kans om nog een zoon met de ziekte van Fabry te krijgen.

Prenatale diagnostiek

Door middel van een vlokkentest of een vruchtwaterpunctie tijdens de zwangerschap bestaat de mogelijkheid om tijdens een zwangerschap na te gaan of een broertje of zusje ook de ziekte van Fabry heeft.

Kinderen

Jongeren met de ziekte van Fabry zijn normaal vruchtbaar en kunnen kinderen krijgen. Wanneer een man met de ziekte van Fabry kinderen krijgt van een vrouw die geen draagster is van het gen, zullen al hun dochters draagster zijn. Hun zonen zullen zelf de ziekte niet krijgen en ook geen drager zijn, aangezien ze van de vader het Y-chromosoom hebben gekregen en niet het X-chromosoom met de fout. Een klinisch geneticus kan hier mee informatie over geven.



Links

www.fabry.nl

(Fabry support en informatie groep Nederland)

www.stofwisselingsziekten.nl

(Nederlandse platform voor stofwisselingsziekten)

Referenties

1. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, Lemay R, Tylki-Szymanska A, Wilcox WR. *Pediatr Res.* 2008;64:550-5.
2. Fabry disease during childhood: clinical manifestations and treatment with agalsidase alfa. Ramaswami U. *Acta Paediatr Suppl.* 2008;97:38-40.
3. Enzyme reconstitution/replacement therapy for lysosomal storage diseases. Burrow TA, Hopkin RJ, Leslie ND, Tinkle BT, Grabowski GA. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19:628-35.
4. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR. *Genet Med.* 2006;8:539-48.

Laatst bijgewerkt: 27 februari 2009

Auteur: J.H. Schieving