

# DE ZIEKTE VAN FABRY

## Inleiding

De ziekte van Fabry is een aangeboren ziekte, waarbij een enzymetekort (alfagalactosidase) ervoor zorgt dat afbraakproducten van de celwanden (glycosphyngolipiden) niet meer kunnen verwerkt worden in de cel, maar integendeel opgestapeld worden in verschillende cellen van het lichaam. Jaarlijks wordt naar schatting 1/40.000 tot 1/117.000 mensen met deze aandoening geboren.

## Erfelijkheid

Het gen (de plaats in ons erfelijk materiaal waar het enzym geproduceerd wordt) van de ziekte van Fabry ligt op het X chromosoom (verzameling van genen en andere stukken erfelijk materiaal die dienen om de activiteit van die genen te regelen). Vrouwen hebben twee X chromosomen, mannen hebben er slechts één. Wanneer er een mutatie (verandering in een stukje erfelijk materiaal) aanwezig is, kan dit ervoor zorgen dat het eiwit of het enzym dat door dat stukje erfelijk materiaal geproduceerd wordt niet meer werkzaam is, of slechts gedeeltelijk.

Bij mannen met mutaties in het gen van de ziekte van Fabry (AGAL) is de ziekte met andere woorden meestal vrij uitgesproken omdat mannen slechts één X chromosoom hebben. Is dit aangetast (per definitie in alle cellen van het lichaam) dan is er een belangrijk verlies van de enzymfunctie van het alfa-galactosidase, en zullen de afvalproducten van de celwanden zich beginnen opstapelen in speciale structuren in de cel, de lysomen.

Bij vrouwen ligt het iets anders. Bij vrouwen wordt in iedere cel van het lichaam door het lot één van de twee X chromosomen inactief. Is dit het "gezonde" chromosoom dan ondergaat die specifieke cel hetzelfde lot als bij alle cellen van de mannen. Is dit het "zieke" chromosoom (met het gemuteerde gen), dan is de cel volledig normaal. Bij vrouwen is dus een volledig ziektebeeld mogelijk, van

volledige orgaanaantasting zoals bij de mannen, tot volledig normaal (zonder orgaanaantasting), afhankelijk van welk X chromosoom bij toeval in iedere cel wordt geïnactiveerd.

## Wijze van overerving

Meisjes krijgen een X chromosoom van hun vader en een X chromosoom van hun moeder. Is één van de twee ouders aangetast, dan heeft dat meisje 50 % kans om de mutatie over te erven, en 50 % kans om "normaal" te zijn.

Jongens krijgen een X chromosoom van hun moeder en een Y chromosoom van hun vader. Heeft de vader de ziekte van Fabry, zal zijn zoon dus nooit de ziekte hebben; heeft de moeder de ziekte van Fabry dan heeft de zoon 50 % kans om de ziekte te hebben en 50 % kans om normaal te zijn.

## Aantasting van de "vitale" organen: de nieren, het hart en de hersenen

Bij mannen begint de nieraantasting reeds vrij vroeg in het ziekteverloop met wat eiwitverlies in de urine, en ook typische producten in de urine die onder de microscoop kunnen gezien worden. Er is een opstapeling in de nierfilters zelf, maar ook in de kleine bloedvaatjes in de nier. Dit zal vrij snel lijden tot snelle achteruitgang van de nierfunctie en uiteindelijk noodzaak tot start dialyse en/of transplantatie.

De hartafwijkingen zijn veelvuldig: meest frequent wordt een ernstige verdikking van de hartspier gezien van de linker kamer en de scheidingswand tussen de twee hartkamers. Hierdoor zal geleidelijk aan hartfalen ontwikkelen. Dit vormt een zeer belangrijke doodsoorzaak bij Fabry patiënten. Ook het geleidingssysteem van het hart is vaak ernstig aangetast met soms fatale hartritmestoornissen tot gevolg. Tenslotte zijn er ook vaak ernstige afwijkingen van de hartkleppen.

In de hersenen is er eveneens vaak opstapeling van de bovengenoemde afvalstoffen, met als gevolg sterk verhoogde neiging tot herseninfarct, en dit soms op jonge leeftijd. Eveneens is er een groter gevaar op psychiatrische afwijkingen.

#### Aantasting van andere organen

Ook tal van andere orgaansystemen worden aangetast :

- het perifeer zenuwstelsel : hevige pijn in de onderbenen sinds kinderleeftijd
- het autonoom zenuwstelsel: snel neiging tot bloeddrukdaling afhankelijk van de positie van het lichaam
- longen: meer voorkomen van astma-achtige afwijkingen
- maag en darmen: frequent diarree en ongemakken in de buik
- oren: gehoorsvermindering
- ogen: karakteristieke afwijkingen in het hoornvlies, afwijkingen van het netvlies

#### Hoe de ziekte vast te stellen?

De kans dat een algemeen arts of specialist de diagnose van de ziekte van Fabry stelt is bijzonder klein omdat de ziekte zo zeldzaam is dat zij bij de meeste artsen niet onmiddellijk zal gekend zijn. We moeten met andere woorden zoeken bij mensen die een veel hogere kans hebben om de ziekte bij vast te stellen dan in de algemene bevolking: mensen met vroegtijdige herseninfarcten, mensen met overmatige verdikking van de hartspier, mensen met nierlijden en dialyseenood, ...

Deze groepen patiënten lenen zich tot een screenringonderzoek omdat de dure onderzoeken die nodig zijn voor het stellen van de diagnose bij deze patiëntengroepen die beperkter zijn in aantal nog haalbaar zijn. Verder kan door het vinden van een patiënt in zo'n groep, de "indexpatiënt", een familie-screening worden uitgevoerd, waarbij vaak patiënten worden gevonden waarbij de orgaanaantasting nog niet zo erg is.

#### Waarom de ziekte vaststellen ?

Sinds een aantal jaar bestaat er een (zeer dure) behandeling voor deze ziekte, die erin bestaat een infuus toe te dienen één maal per veertien dagen met het enzym dat bij deze patiënten ontbreekt. Studies hebben aangetoond dat dergelijke behandeling ervoor kan zorgen dat de ziekte minder snel evolueert, of zelf verhinderd kan worden in sommige gevallen. Het is echter zo dat schade die reeds bestaat van voor de start van de behandeling niet steeds teniet kan worden gedaan (bv. dialysepatiënten zullen niet van de dialyse geraken door de behandeling). Gezien er zo'n efficiënte behandeling bestaat is het met andere woorden nuttig en nodig patiënten op te sporen in een vroegtijdig stadium.

#### Screening bij de dialysepatiënten van Vlaanderen

Recent werd met ondersteuning van de Vereniging voor Nefrologie van Nederlandstalig België een project opgestart om de ziekte van Fabry op te sporen bij alle Vlaamse hemodialysepatiënten. Van de 27 Vlaamse centra deden er 26 mee met dit project. Van de 2828 dialysepatiënten op het moment van de screening werden er uiteindelijk 922 patiënten geselecteerd voor verder onderzoek. Bij deze patiënten werd de enzymactiviteit van alfa-galactosidase in het bloed gemeten.

Uiteindelijk werd één gekende mannelijke patiënt en twee niet-gekende vrouwelijke patiënten gevonden. Bij familienazicht werden nog eens 9 andere dragers van de mutatie gevonden, hetgeen resulteerde in de diagnose van 12 Fabry-patiënten door dit screeningsprogramma. Sommige van deze patiënten worden intussen reeds behandeld, vermoedelijk met een gunstig resultaat op hun overleving.

Met dank aan alle patiënten en artsen van de deelnemende dialysecentra in Vlaanderen

Dr. Gert De Schoenmakere