

- ³⁶ Jansen PL, Peters WH, Lamers WH. Hereditary chronic conjugated hyperbilirubinemia in mutant rats caused by defective hepatic anion transport. *Hepatology* 1985;5:573-9.
- ³⁷ Paulusma CC, Bosma PJ, Zaman GJ, Bakker CT, Otter M, Scheffer GL, et al. Congenital jaundice in rats with a mutation in a multidrug resistance-associated protein gene. *Science* 1996;271:1126-8.
- ³⁸ Buchler M, König J, Brom M, Kartenbeck J, Spring H, Horie T, et al. cDNA cloning of the hepatocyte canalicular isoform of the multidrug resistance protein, cMrp, reveals a novel conjugate export pump deficient in hyperbilirubinemic mutant rats. *J Biol Chem* 1996;271:15091-8.
- ³⁹ Paulusma CC, Kool M, Bosma PJ, Scheffer GL, Borg F ter, Scheper RJ, et al. A mutation in the human canalicular multispecific organic anion transporter gene causes the Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology* 1997;25:1539-42.
- ⁴⁰ Kartenbeck J, Leuschner U, Mayer R, Keppler D. Absence of the canalicular isoform of the MRP gene-encoded conjugate export pump from the hepatocytes in Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology* 1996;23:1061-6.
- ⁴¹ Toh S, Wada M, Uchiumi T, Inokuchi A, Makino Y, Horie Y, et al. Genomic structure of the canalicular multispecific organic anion-transporter gene (MRP2/cMOAT) and mutations in the ATP-binding-cassette region in Dubin-Johnson syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;64:739-46.
- ⁴² Hirohashi T, Suzuki H, Ito K, Ogawa K, Kume K, Shimizu T, et al. Hepatic expression of multidrug resistance-associated protein-like proteins maintained in eisai hyperbilirubinemic rats. *Mol Pharmacol* 1998;53:1068-75.
- ⁴³ Hirohashi T, Suzuki H, Sugiyama Y. Characterization of the transport properties of cloned rat multidrug resistance-associated protein 3 (MRP3). *J Biol Chem* 1999;274:15181-5.
- ⁴⁴ Kitamura T, Alroy J, Gatmaitan Z, Inoue M, Mikami T, Jansen P, et al. Defective biliary excretion of epinephrine metabolites in mutant (TR-) rats: relation to the pathogenesis of black liver in the Dubin-Johnson syndrome and Corriedale sheep with an analogous excretory defect. *Hepatology* 1992;15:1154-9.
- ⁴⁵ Stieger B, Fattinger K, Madon J, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. *Gastroenterology* 2000;118:422-30.
- ⁴⁶ Vos TA, Hooiveld GJ, Koning H, Childs S, Meijer DK, Moshage H, et al. Up-regulation of the multidrug resistance genes, Mrp1 and Mdr1b, and down-regulation of the organic anion transporter, Mrp2, and the bile salt transporter, Spgp, in endotoxemic rat liver. *Hepatology* 1998;28:1637-44.

Aanvaard op 22 september 2000

De ziekte van Fabry: op weg naar een behandeling

G.E.LINTHORST, C.E.M.HOLLAK, D.K.BOSMAN, H.S.A.HEYMANS EN J.M.F.G.AERTS

Lysosomale stapelingsziekten vormen een aparte groep aandoeningen binnen de erfelijke stofwisselingsziekten.¹ De deficiëntie van een lysosomaal afbraakenzym leidt tot stapeling van specifieke substraten. Zowel de toxiciteit van de stapelingsproducten als de lokalisatie van de stapeling in het lichaam bepaalt de klinische uitingen bij deze groep ziektebeelden. Ten gevolge van recente ontwikkelingen, vooral op therapeutisch gebied, staan de lysosomale stapelingsziekten opnieuw in de belangstelling. Afgelopen jaren is in dit tijdschrift al aandacht besteedt aan de ziekte van Gaucher en de ziekte van Pompe.²⁻⁴

In dit artikel behandelen wij een andere lysosomale stapelingsziekte: te weten α -galactosidase-A-deficiëntie, ook wel de ziekte van Fabry genoemd. Hoewel het ziektebeeld onder de naam angiokeratoma corporis diffusum al in 1898 werd beschreven door Anderson en Fabry,^{5,6} blijft veel rondom deze ziekte nog onduidelijk. In dit artikel geven wij een overzicht van de huidige kennis omtrent de ziekte van Fabry.

Zie ook het artikel op bl. 2412.

SAMENVATTING

- De ziekte van Fabry, α -galactosidase-A-deficiëntie, is een X-gebonden lysosomale stapelingsziekte.
- De klinische symptomen worden bepaald door stapeling van specifieke glycolipiden in endotheelcellen, zenuwcellen, huid en cornea. Hierdoor ontstaan huid- en oogafwijkingen (respectievelijk angiokeratomen en cornea verticillata), acroparesthesiën, anhydrosis en later nierinsufficiëntie en cardiovasculaire complicaties.
- Mannen zijn aangedaan en vrouwen veelal asymptomatisch.
- Onlangs is een atypische vorm beschreven met alleen cardiale manifestaties, waardoor het aantal Fabry-patiënten in Nederland veel hoger zou kunnen liggen dan de geschatte 300.
- De diagnose wordt bij mannen gesteld door middel van bepaling van α -galactosidaseactiviteit in plasma, leukocyten of fibroblasten.
- Vooralsnog is behoudens niertransplantatie alleen symptomatische therapie beschikbaar. In de nabije toekomst kunnen enzymsuppletie therapie (zoals toegepast bij de ziekte van Gaucher) en substraatremming mogelijk therapeutisch werken.

ETIOLOGIE EN PREVALENTIE

De ziekte van Fabry is een X-chromosomaal gebonden recessieve aandoening. Het coderende gen voor het α -galactosidase bevindt zich op locus X22. Mutaties in dit gebied kunnen leiden tot inactief of sterk verminderd actief α -galactosidase. Momenteel zijn er meer dan 200 verschillende mutaties bekend.⁷

Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam. Afd. Inwendige Geneeskunde, onderafd. Klinische Hematologie: G.E. Linthorst, arts-onderzoeker; mw.dr.C.E.M.Hollak, internist-hematoloog.

Afd. Biochemie: dr.J.M.F.G.Aerts, biochemicus.

Academisch Medisch Centrum/Emma Kinderziekenhuis, afd. Kinder-geneeskunde, Amsterdam.

Dr.D.K.Bosman en prof.dr.H.S.A.Heymans, kinderartsen.

Correspondentieadres: G.E.Linthorst (g.e.linthorst@amc.uva.nl).

Vanwege de 'random'-inactivatie van een X-chromosoom per cel produceert slechts 50% van de lichaamscellen van heterozygote vrouwen (draagsters) het functionerende enzym en zijn de andere cellen compleet deficiënt. Toch hebben heterozygote vrouwen over het algemeen geen symptomen en hemizygoten mannen wel (bij een X-gebonden ziekte noemt men aangedane mannen hemizygoten in plaats van homozygoten). Deficiënte cellen zijn in staat om actief α -galactosidase op te nemen uit hun omgeving, waarmee hun deficiëntie gedeeltelijk wordt gecompenseerd. In de literatuur worden heterozygote vrouwen beschreven met symptomen die passen bij de ziekte van Fabry, maar aangenomen wordt dat het merendeel van de dragers geen symptomen heeft.⁷

Bij de klinisch-genetische centra in Nederland is in de periode 1970-1997 bij 27 (mannelijke) patiënten de diagnose 'ziekte van Fabry' gesteld;⁸ het precieze aantal dragers is onbekend. Een gangbare schatting van de prevalentie van dragerschap is 1 op 40.000, hetgeen zou impliceren dat er ongeveer 300 patiënten in Nederland zouden zijn.⁷

PATHOGENESE

Het lysosomale enzym α -galactosidase A zorgt normaliter voor de afbraak van glycolipiden met een terminale α -galactosylgroep. Glycolipiden komen verspreid in het lichaam voor, onder andere als onderdeel van de celmembranen of als signaalmolecuul. Hoewel het substraat globotriaosylceramide het belangrijkste en meest voorkomende stapelingsproduct bij de ziekte van Fabry vormt, zijn er meerdere stapelingsproducten bekend, waaronder de bloedgroepglycolipiden B, B₁ en P_k. De diverse glycolipiden zijn op zich niet toxisch en stapelen in principe in het hele lichaam bij patiënten met de ziekte van Fabry, met een aantal voorkeurslocaties. Deze laatste vormen de basis van het symptomenbeeld dat men bij Fabry-patiënten aantreft (tabel 1).

KLINIEK

Klassieke presentatie. De klinische symptomen bij de ziekte van Fabry komen voornamelijk voort uit de depositie van globotriaosylceramide in het vasculaire endotheel. Hoewel de eerste symptomen zich veelal tijdens de kinder- of puberleeftijd openbaren, wordt de ziekte meestal manifest tussen het 10e en het 30e levensjaar, of zelfs later. Er is een enorme variabiliteit in presentatie en ernst van de symptomen, die niet samenhangt met de (rest)activiteit van het α -galactosidase. De eerste symptomen bij hemizygoten mannen bestaan uit periodieke pijn aanvallen in de extremiteiten (acroparesthesiën), angiokeratomen op de huid, opgeven of verminderde zweetsecretie (hypo- of anhidrosis) en karakteristieke corneale deposities.

Acroparesthesiën treden op bij warm weer en koorts, maar kunnen ook worden uitgelokt door inspanning. Patiënten vertellen vaak dat zij hun handen en voeten koelen met koude doeken of baden tijdens een koortsperiode teneinde de pijn te bestrijden. De pijnepisoden hebben een variabele duur en de pijn wordt voornamelijk gevoeld in de handpalmen en de voetzolen. Het be-

TABEL 1. Voorkeurslokalisaties van stapelingsproducten bij de ziekte van Fabry en de daarbijbehorende klinische symptomen

voorkeurslokalisaties	klinische symptomen
kleine huidvaatjes	angiokeratomen
epitheel en endotheel van glomerulus en kapsel van Bowman, niervaten	proteïnurie, later progressieve nierinsufficiëntie
vasa nervorum, bepaalde zenuwcellen van perifere, centrale en autonome zenuwstelsel, endotheel	acroparesthesiën, anhidrosis, beroerten
oogvaten, corneale deposities	cornea verticillata
myocardiale cellen, endotheel van coronairvaten, hartkleppen	geleidingsstoornissen, hartinfarcten, harthypertrofie

loop van de klachten is wisselend en ze kunnen afnemen met het stijgen van de leeftijd. Soms gaan ze samen met een subfebriele temperatuur en een verhoogd BSE.

Angiokeratomen zijn donkere, blauw-paarse, geclusterde teleangiëctasieën (figuur) die al vanaf de kindertijd aanwezig kunnen zijn. Meestal komen ze voor op heupen, rug, dijen, billen, navel en genitalia.

Oogafwijkingen. Zowel hemizygoten als heterozygoten voor de ziekte van Fabry hebben een specifieke oogafwijking die bekend is als cornea verticillata. Het gaat om glycolipidedeposities in de cornea die kunnen worden gezien tijdens routinematig verricht spleetlamponderzoek. Een identieke afwijking wordt gezien bij patiënten die langdurig chloroquine of amiodaron hebben gebruikt.⁷ Behoudens deze afwijking zijn er ook vasculaire afwijkingen, die al op jonge leeftijd aanwezig kunnen zijn. De oogafwijkingen hebben veelal geen gezichtsveldverlies tot gevolg.

Vasculaire complicaties. De sterfte aan de ziekte van Fabry wordt bepaald door de gevolgen van de stapeling in endotheelcellen, die leidt tot nierfunctiestoornissen, vroegtijdige beroerten en hartfunctiestoornissen.

De nierfunctiestoornissen openbaren zich meestal met proteïnurie in het 20e tot het 40e levensjaar en zijn soms het eerste symptoom van de ziekte.⁷ Geleidelijk aan ontstaat een terminale nierinsufficiëntie, waarvoor dialyse noodzakelijk wordt. In een Europese registratie van dialysepatiënten hadden Fabry-patiënten een lagere overlevingsduur gedurende de dialysebehandeling vergeleken met niet-Fabry-patiënten.⁹ Dit verschil wordt waarschijnlijk veroorzaakt door met de ziekte van Fabry samenhangende cardiovasculaire problemen. Vóór het tijdperk van nierfunctievervangende therapie was de gemiddelde levensverwachting van hemizygoten 40 jaar,¹⁰ maar tegenwoordig wordt deze geschat op 60-70.⁷

Neurologische complicaties. Deze komen bij Fabry-patiënten al op jonge leeftijd voor. Stapelingsmateriaal is aangetoond in zweetklieren en neuronen van het autonome zenuwstelsel. Afwijkingen in cutane tempera-



Genitale angiokeratomen (teleangiëctasieën) bij een 30-jarige hemizygoteman met de ziekte van Fabry.

tuurzin komen veel voor, evenals geleidingsstoornissen bij EMG-onderzoek.¹¹ De ernstigste complicatie is echter het vrij frequent vóórkomen van herseninfarcten. Deze worden voornamelijk veroorzaakt door trombose in de kleinere arteriën, waarbij de grotere vaten relatief gespaard blijven (zogenaamde lacunaire infarcten).^{12 13} Bij MRI-onderzoek van de hersenen bij patiënten met de ziekte van Fabry worden na het 40e levensjaar altijd afwijkingen beschreven. Vaak worden op jonge leeftijd, zelfs al tijdens de adolescentie, lacunaire infarcten ge-

zien bij CT of MRI, zonder dat klinische verschijnselen aanwezig zijn.¹⁴

Cardiale afwijkingen. Deze worden voornamelijk bij hemizygoten gezien. Mitralisklepinsufficiëntie is al op vroege leeftijd waarneembaar. In het myocard en het geleidingsstelsel kan ook stapeling optreden, hetgeen leidt tot ECG-afwijkingen, ritmestoornissen en ventrikelhypertrofie.¹⁵ Bij echocardiografie worden afwijkingen gezien die lijken op amyloidose, met een verdikt endocard.¹⁶

Atypische presentatie. Een aantal patiënten met de ziekte van Fabry heeft geen van de klassieke Fabry-symptomen als acroparesthesiën, angiokeratomen of opgeheven zweetsecretie, maar presenteert zich op latere leeftijd met hartklachten of linkerventrikelhypertrofie. Bij deze patiënten wordt het ziektebeeld 'atypisch' genoemd.⁷ Patiënten met een atypisch beeld kunnen een volledig afwezige α -galactosidase-A-activiteit hebben. Waarom deze patiënten niet de andere klassieke Fabry-symptomen hebben, is onduidelijk. In een Japans onderzoek werd onder 230 patiënten met linkerventrikelhypertrofie bij 7 (3%) een deficiëntie van α -galactosidaseactiviteit gevonden.¹⁷ Endocardiobiopsiën bij 5 van deze patiënten liet in alle gevallen stapeling van glycolipide zien. Dit zou betekenen dat de ziekte van Fabry veel frequenter voorkomt dan tot dusver is aangenomen. Gezien de frequentie van ventrikelhypertrofie (bij circa 1 op 100 mannen ouder dan 24 jaar)^{18 19} zou het om meer dan 1000 patiënten met atypische ziekte van Fabry in Nederland kunnen gaan. Een overzicht van het ontstaan van symptomen bij de ziekte van Fabry naar leeftijdsgroep geeft tabel 2.

DIAGNOSE

De diagnose 'ziekte van Fabry' wordt tegenwoordig gesteld door het bepalen van de α -galactosidase-A-activiteit in plasma, leukocyten of fibroblasten. Dit gebeurt in Nederland bij de klinisch-genetische centra. Dragerschapdetectie bij vrouwen op basis van residuele enzymactiviteit is complex. De moleculaire diagnostiek is door de vele voorkomende mutaties vrij gecompliceerd. Indien de mutatie in het α -galactosidase-A-gen bij een familielid met de ziekte van Fabry bekend is, kan vrij eenvoudig dragerschap door middel van polymeraseket-

TABEL 2. Presentaties van de verschillende symptomen van de ziekte van Fabry per leeftijdsgroep

leeftijd (in jaren)	symptomen
0-10	acroparesthesiën, anhidrosis, (angiokeratomen)
10-20	acroparesthesiën, angiokeratomen, cornea verticillata
20-60	proteïnurie, (onbegrepen) nierinsufficiëntie, hypertrofische cardiomyopathie, (vroegtijdige) beroerten

tingreactie(PCR)-technieken worden aangetoond of uitgesloten. Daarnaast kan met PCR prenatale diagnostiek worden verricht, maar ook meting van enzymactiviteit in chorionvilli is goed mogelijk en geeft betrouwbare resultaten.

De zeldzaamheid van de ziekte van Fabry en daardoor de onbekendheid met het klinische beeld maakt dat de diagnose vaak niet gesteld wordt bij patiënten met onbegrepen pijnklachten of (vroegtijdig) cardiovasculair lijden, zoals treffend werd beschreven in een klinische les in dit tijdschrift.²⁰ Niet zelden wordt de diagnose pas gesteld na het verrichten van een nierbiopsie wegens onbegrepen nierinsufficiëntie, waarbij aan het biopt reeds door de overzichtsmicroscopie een karakteristiek beeld wordt gezien, bestaande uit witglimmende gezwollen glomeruli die uitpuilen uit de sneevlakte van de nierschors; dit wordt veroorzaakt door stapeling in het viscerale epitheel van de glomeruli.²¹

CONVENTIONELE THERAPIE

Tot op heden is er geen behandeling mogelijk voor patiënten met de ziekte van Fabry. Slechts ondersteunende therapieën zoals pijnbestrijding en niertransplantatie zijn voorhanden. Pijnbestrijding lukt meestal niet met de gebruikelijke analgetica, maar met carbamazepine worden redelijke resultaten behaald.

Niertransplantatie is een geaccepteerde behandeling bij terminale nierinsufficiëntie ten gevolge van de ziekte van Fabry. In Europa zijn 33 transplantaties bij Fabrypatiënten geregistreerd.⁹ Indien een transplantaat van een familielid wordt gebruikt, dient wel een (asymptomatisch) dragerschap van de ziekte van Fabry uitgesloten te worden, aangezien bij deze groep zoals vermeld ook stapeling in de nieren is aangetroffen. Het slagingspercentage van niertransplantatie bij Fabrypatiënten verschilt niet van dat bij niet-Fabrypatiënten.⁹ Hoewel de getransplanteerde nier werkzaam α -galactosidase kan aannemen, leidt niertransplantatie niet tot normalisering van de α -galactosidaseactiviteit in plasma of leukocyten, maar heeft alleen een lokaal effect in de nieren. Overige cardiovasculaire complicaties worden niet voorkomen of vertraagd door de niertransplantatie.

NIEUWE THERAPEUTISCHE ONTWIKKELINGEN

Behoudens niertransplantatie zijn er thans experimentele therapievormen voor de ziekte van Fabry.

Enzymsuppletietherapie. Met het kloneren van het gen coderend voor α -galactosidase-A is het op de markt komen van een met DNA-recombinanttechnologie geproduceerd humaan enzym een stuk dichterbij gekomen.²² Gezien de resultaten van deze vorm van therapie bij de ziekte van Gaucher valt te verwachten dat Fabrypatiënten baat kunnen hebben bij enzymsuppletie.³ Dit is onlangs bevestigd in een fase-I-onderzoek naar de effectiviteit van een eenmalige infusie van recombinant α -galactosidase bij 10 mannen met de ziekte van Fabry.²³ Er werd 44 h na toediening al een afname van stapeling in de lever gezien. Tevens werd tot op 28 dagen na de infusie een afname van glycolipide in de urine gemeten. Hiermee lijkt het recombinante α -galactosidase (rh- α Gal)

inderdaad een afname van de stapeling te kunnen bewerkstelligen. Op welke aspecten van de aandoening (cardiovasculaire complicaties of pijnklachten) en in welke mate enzymsuppletie werkt, wordt op dit moment onderzocht. In een fase-III-trial met rh- α Gal waarin het Academisch Medisch Centrum Amsterdam participeert, blijkt dat afname van stapelingsmateriaal inderdaad optreedt. Over de effectiviteit van rh- α Gal op langere termijn is op dit moment nog onvoldoende bekend.

Substraatdeprivatie/remming. Een andere vorm van therapie is het remmen van de vorming van het substraat. Minder substraat leidt tot minder stapeling. Onlangs is een onderzoek gepubliceerd, waarbij een remmer van α -galactosidase in lage doseringen juist een toename van enzymactiviteit tot gevolg had.²⁴ Gehoopt wordt dat gebruik van substraatremming zou kunnen leiden tot een verminderde behoefte aan enzymsuppletie, of in combinatie, tot een grotere effectiviteit. Onderzoek naar deze vorm van therapie bij de ziekte van Fabry is momenteel gaande. Bij de ziekte van Gaucher lijkt deze vorm van therapie een vermindering van stapeling teweeg te kunnen brengen, al duurt het langer voor resultaat wordt gezien dan met enzymsuppletietherapie.²⁵ Een groot voordeel is echter dat de substraatremmer oraal kan worden ingenomen, terwijl enzymtherapie altijd via intraveneuze toediening plaatsvindt. Ook van substraatremming zijn nog geen langetermijneffecten (en bijwerkingen) bekend.

Beenmergtransplantatie. In dit tijdschrift is eerder de mogelijkheid van allogene beenmergtransplantatie bij lysosomale stapelingsziekten besproken.²⁶ Beenmergtransplantaties bij muizen die deficiënt waren voor α -galactosidase, leidde bij de dieren tot het verdwijnen van stapelingsmateriaal.²⁷ Bij mensen is deze interventie nog niet onderzocht. Indien recombinant α -galactosidase of enzymsubstraatremming werkzaam is gebleken, zal beenmergtransplantatie, gezien de zwaarte van deze behandelingsmethode, ook niet de eerste therapeutische optie worden.

Gentherapie. Gentherapie is in theorie de ideale therapie voor lysosomale stapelingsziekten, aangezien deze ziekten worden veroorzaakt door een mutatie in een enkel gen. Het inbrengen van het juiste gen zou tot correctie van het gendefect moeten leiden. Bij α -galactosidase-A-‘knock-out’-muizen die getransfecteerd zijn met een normaal gen van α -galactosidase A wordt inderdaad α -galactosidase tot expressie gebracht met een daling van de stapeling tot gevolg. Helaas blijkt dit echter van korte duur en na 6 maanden is geen enzymactiviteit meer aantoonbaar.²⁸ De problemen van het langdurig tot expressie brengen van getransfecteerde genen maken dat het waarschijnlijk nog vele jaren zal duren voor deze vorm van therapie op grote schaal toepasbaar zal worden.

Door de relatieve zeldzaamheid van de aandoening en de klinische variatie in presentatie en ernst van de symptomen is het moeilijk de ziekte van Fabry te herkennen. Echter, gezien de therapeutische ontwikkelingen die op stapel staan, is vroegtijdige herkenning van groot be-

lang, juist ook om ernstige complicaties op latere leeftijd te voorkomen. Met oog op deze ontwikkelingen zouden wij in ons ziekenhuis graag in samenwerking met andere centra de prevalentie en de ernst van de ziekte van Fabry in Nederland in kaart brengen om zo in de toekomst de meest optimale behandelingsmogelijkheden aan de patiënten te kunnen bieden; wij verzoeken geïnteresseerde collegae dan ook contact met ons op te nemen.

Voor het onderzoek naar de ziekte van Fabry in Nederland is het werk van dr.W.P.de Groot†, dermatoloog, baanbrekend geweest.

ABSTRACT

Fabry's disease: towards a treatment

– Fabry's disease, deficiency of the enzyme α -galactosidase A, is an X-linked lysosomal storage disorder.

– Clinical symptoms are caused by continuous deposition of specific glycolipids in endothelial cells, neural cells, skin and cornea. These depositions give rise to skin (angiokeratoma) and eye abnormalities (cornea verticillata), acroparaesthesias and anhidrosis and later in life cause renal insufficiency and cardiovascular complications.

– Hemizygous males suffer from Fabry's disease, whereas female carriers (heterozygotes) are usually asymptomatic.

– Recently, an atypical presentation of Fabry's disease was described in males who only presented with cardiac involvement. Therefore, the actual number of Fabry patients in the Netherlands could be higher than the predicted 300.

– Diagnosis in males can be established by measuring α -galactosidase enzyme activity in plasma, leukocytes or fibroblasts.

– Apart from kidney transplantation only symptomatic therapy is available today. Enzyme supplementation therapy (as shown in Gaucher's disease) and substrate deprivation are possible ways of treatment in the future.

LITERATUUR

- 1 Reuser AJJ. Cel en ziekte. V. Pathologie van het lysosoom. Ned Tijdschr Geneesk 1993;137:2028-34.
- 2 Hollak CEM, Aerts JMFG, Goudsmit R. De ziekte van Gaucher; nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van lysosomale stapelingsziekten. Ned Tijdschr Geneesk 1991;135:2162-4.
- 3 Hollak CEM, Oers MHJ van, Maaswinkel P, Aerts JMFG, Goudsmit R. Behandeling van de ziekte van Gaucher in Nederland met enzymvervangings therapie. Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:1011-3.
- 4 Willemsen MAAP, Jira PE, Gabreëls FJM, Ploeg AT van der, Smeitink JAM. Drie hypotone zuigelingen met een hypertrofische cardiomyopathie: de ziekte van Pompe. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:1388-92.
- 5 Anderson W. A case of angiokeratoma. Br J Dermatol 1898;10:113-7.
- 6 Fabry J. Ein Beitrag Zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). Arch Dermatol Syph 1898;187-200.
- 7 Desnick RJ, Ioannou YA, Eng ME. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 2741-84.

- 8 Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, Jong JG de, Weely S van, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands. Hum Genet 1999;105:151-6.
- 9 Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, Briggs JD, Elinder CG, Mendel S, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. Nephrol Dial Transplant 1996;11 Suppl 7:4-20.
- 10 Colombi A, Kostyal A, Bracher R, Gloor F, Mazzi R, Tholen H. Angiokeratoma corporis diffusum – Fabry's disease. Helv Med Acta 1967;34:67-83.
- 11 Sheth KJ, Swick HM. Peripheral nerve conduction in Fabry disease. Ann Neurol 1980;7:319-23.
- 12 Grewal RP. Stroke in Fabry's disease. J Neurol 1994;241:153-6.
- 13 Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. Ann Neurol 1996;40:8-17.
- 14 Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, Frei KP, Banerjee TK, Barton NW, et al. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. Neurology 1998;50:1746-9.
- 15 Sheth KJ, Thomas jr JP. Electrocardiograms in Fabry's disease. J Electrocardiol 1982;15:153-6.
- 16 Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. J Am Coll Cardiol 1986;7:1157-61.
- 17 Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1995;333:288-93.
- 18 Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population; the Tromso Study. Eur Heart J 1999;20:429-38.
- 19 Mosterd A, D'Agostino RB, Silbershatz H, Sytkowski PA, Kannel WB, Grobbee DE, et al. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. N Engl J Med 1999;340:1221-7.
- 20 Thijssen-Bos F, Slegers PHTJ. Een laat gestelde diagnose! Ned Tijdschr Geneesk 1988;132:2185-7.
- 21 Yuen NW, Lam CW, Chow TC, Chiu MC. A characteristic dissection microscopy appearance of a renal biopsy of a Fabry heterozygote. Nephron 1997;77:354-6.
- 22 Calhoun DH, Bishop DF, Bernstein HS, Quinn M, Hantzopoulos P, Desnick. Fabry disease: isolation of a cDNA clone encoding human α -galactosidase A. Proc Natl Acad Sci U S A 1985;82:7364-8.
- 23 Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, et al. Infusion of α -galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:365-70.
- 24 Fan JQ, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal α -galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. Nat Med 1999;5:112-5.
- 25 Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, Weely S van, Hrebicek M, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. Lancet 2000;355:1481-5.
- 26 Maaswinkel-Mooij PD, Poorthuis BJHM, Hoogerbrugge PM, Brouwer OF, Vossen JMJJ. Allogene beenmergtransplantatie bij de behandeling van (lysosomale) stapelingsziekten. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:169-74.
- 27 Ohshima T, Schiffmann R, Murray GJ, Kopp J, Quirk JM, Stahl S, et al. Aging accentuates and bone marrow transplantation ameliorates metabolic defects in Fabry disease mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:6423-7.
- 28 Ziegler RJ, Yew NS, Li C, Cherry M, Berthelette P, Romanczuk H, et al. Correction of enzymatic and lysosomal storage defects in Fabry mice by adenovirus-mediated gene transfer. Hum Gene Ther 1999;10:1667-82.

Aanvaard op 10 juli 2000