

# Fabrys sykdom – en diagnostisk og terapeutisk utfordring

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Fabrys sykdom, en medfødt stoffskiftesykdom som skyldes mangel på enzymet alfagalaktosidase A, viser tendens til regional opphopning pga. kjønnsbundet arvemønster og normal fertilitet hos affiserte menn. Det foreligger et tilbud om intravenøs enzym-erstatningsbehandling til affiserte individer.

**Materiale og metode.** I Hordaland og Møre og Romsdal kjenner vi til fem familier med til sammen 43 mutasjonsbærere. Vi presenterer her en oversikt over våre pasienter, og diskuterer den administrative og helseøkonomiske utfordring denne type sykdom innebærer.

**Resultater og fortolkning.** Alle mannlige og de fleste kvinnelige mutasjonsbærere utvikler sykdom i løpet av livet. Det er store forskjeller i sykdomsgrad og sykdomsutbredelse fra pasient til pasient og innen en og samme familie. De fleste har periodevis lette til moderate smerter i hender og føtter og «uroelig mage». Særlig menn kan også få anfall med intense smerter i armer og bein i forbindelse med feber eller fysisk anstrengelse. De alvorligste organskader er nyresvikt, hjertemuskel sykdom med fare for arytmi og hjertesvikt, og hjerneslagsliknende sykdom pga. affeksjon av de små blodkar. Systematisk undersøkelse og oppfølging er nødvendig for å oppdage potensielt livstruende komplikasjoner i tide, for å ta stilling til hvem som skal tilbys kostbar og ressurskrevende enzym-erstatningsbehandling, for å evaluere effekten av slik behandling, og som grunnlag for forskningsprosjekter.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

*Oppgitte interessekonflikter:*  
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 992

### Gunnar Houge

[gunnar.houge@helse-bergen.no](mailto:gunnar.houge@helse-bergen.no)  
Kompetansesenteret for Fabry sykdom  
Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin  
Haukeland Universitetssjukehus  
5021 Bergen

### Alv Johan Skarbøvik

Nefrologisk seksjon  
Medisinsk avdeling  
Sykehuset Ålesund

Fabrys sykdom er en kjønnsbundet arvelig stoffskiftesykdom; en sfingolipidose med defekt i genet for alfagalaktosidase A (GLA-genet) som sitter på den lange armen av X-kromosomet (i posisjon Xq22.1). Manglende aktivitet av dette lysosomale enzymet fører til akkumulering av glykosfingolipider intracellulært, særlig globotriaosylceramid (forkortet Gb3 eller GL-3, også kalt ceramidtrihexosid). Dette fører etter hvert til organskader som særlig rammer karendotel, hjertemuskel, nyrer og nervesystem. I motsetning til mange andre lysosomale avleiringssykdommer, er ikke Fabrys sykdom forbundet med tap av intellektuelle og motoriske ferdigheter pga. avleiring i hjerne- og støtceller i sentralnervesystemet, og skjelettet er heller ikke affisert.

Fabrys sykdom er en stor imitator, og diagnosen stilles derfor ofte først mange år etter sykdomsdebut (1). Sykdommen er tre ganger tidligere blitt beskrevet i Tidsskriftet i form av kasuistikker (2–4). Hos menn debuterer sykdommen som regel i barneårene, gjerne omkring skolealder, og da oftest i form av både akutte smerteanfall (Fabry-kriser) og mer kroniske smerter (akroparestesier, «smertestikninger») i føtter og hender, forbundet med tretthet og mageproblemer (løs mage, magesmerter). Varmeintoleranse, uforklarlige feberanfall og store problemer med fysisk aktivitet er vanlig hos menn pga. mangelfull svetteevne og av fare for utløsning av akutte smerteanfall. Sykdommen er på dette stadiet ikke synlig eller påvisbar ved vanlig klinisk undersøkelse, og rutinemessige laboratorieprøver er også helt normale. Mange barn har opplevd å bli mistrodd av skole- og helsevesenet, og noen er blitt henvist til barnepsykiater (Lægreid L, Haugen OH, Opshaug O et al. Foredrag ved 3d European Paediatric Neurology Society, Nice, France, 7–11 November 1999). Etter hvert som lipidavleiringene i ulike organer fører

til primær eller sekundær celleskade, kan nyresvikt (2, 3), hjertesvikt (4), eller hjerneslagsliknende sykdom inntreffe (1). Ved ubehandlet sykdom er gjennomsnittlig levealder for menn 50 år (5) og for kvinner 70 år (6).

Intravenøs infusjon av genteknologisk fremstilt alfagalaktosidase A har vist seg å ha effekt både på symptomer (smerter, tretthet, mageproblemer, redusert livskvalitet) og funn (avleiring av Gb3 i nyrenes kapillarer og andre endotelceller, hjertemuskelhypertrofi, nevropati), og nyrefunksjonen ser ut til å stabiliseres eller forbedres noe, avhengig av utgangspunktet. Slik behandling kan forhindre livstruende komplikasjoner dersom behandling igangsettes før organskader blir irreversible. Enzymerstatningsbehandling ble godkjent av legemiddelverket i EU (og dermed også Norge) i august 2001. Behandlingen er svært kostbar (ca. 2 millioner kroner per pasient per år, avhengig av kroppsvekt) og krever at intravenøs enzyminfusjon blir gitt minst hver 14. dag.

## Høy forekomst av Fabrys sykdom på Vestlandet

Minimumsprevalensen av sykdom er i en retrospektiv australsk studie anslått til en av 117 000 menn (7), mens lærebøker gjerne anslår insidensen som minst dobbelt så høy, omkring en av 40 000 menn (8, 9).

På Vestlandet synes forekomsten av Fabrys sykdom å være uvanlig høy med en minimumsprevalens på en av 17 000 individer (eller en av 21 000 menn). Det er flere Fabry-pasienter på Vestlandet enn i hele Sverige. En tredel av våre pasienter er barn yngre enn 17 år (tab 1), noe som gir en lav gjennomsnittsalder (31 år). Sykdommen er nesten dobbelt så hyppig hos kvinner som hos menn. Dette skyldes enkelt forklart at

### Hovedbudskap

- Fabrys sykdom er en lysosomal avleiringssykdom som gir store smerteplager og fører til nyresvikt og hjertesvikt
- Den er kjennetegnet av kjønnsbundet arvemønster med affeksjon av begge kjønn
- Prevalensen er uvanlig høy på Vestlandet
- Enzymerstatningsbehandling kan tilbys

kvinner har dobbelt så mange X-kromosomer som menn og dermed dobbelt så stor risiko for å arve sykdomsgenet. De fleste av våre pasienter er kartlagt via familieutredning utløst av at diagnosen er blitt stilt hos ett familiemedlem (tab 1). I fire av våre fem familier har indekspasienten hatt nyresvikt, kun i en familie har sykdommen debutert med typiske smerteplager.

### Klinisk bilde

Det kliniske bildet varierer sterkt. Som hovedregel er kvinner mildere affisert enn menn. Knapt halvparten av våre pasienter har lette subjektive plager, og en firedel er tilnærmet asymptomatiske (tab 2). Så godt som alle de sistnevnte er kvinner.

Hos våre pasienter er smerter i føtter og hender og magebesvær det vanligste symptom både hos menn og kvinner (tab 2). Smertene kan variere fra milde «stikninger» til intense smerter som fører til sykehusinnleggelse. Et smerteanfall kan utløses av fysisk anstrengelse eller febersykdom, særlig hos menn. Hos gutter, som mangler normal svetteevne, kan feber med påfølgende smerter opptre uten kjent utløsende årsak. Mange pasienter klager over hodepine, noen ganger migrenelignende.

Det andre hovedproblemet i yngre alder er magebesvær. Løs mage er vanligst, og mange må umiddelbart på toalettet i forbindelse med matinntak. Mange klager over vondt i magen. To av våre kvinner ble innlagt under diagnosen akutt abdomen. Mageproblemene skyldes trolig en autonom dysfunksjon. Smerteplagene og mageproblemerne til disse pasientene er ofte assosiert med tretthet. Pasientene må gjerne ta seg sammen for å gjennomføre skoledagen, arbeidsdagen eller husarbeidet hjemme. I høyere alder stilles gjerne diagnosen pga. nyresvikt (vanlig hos menn over 30 år) eller varierende grad av hjertesvikt (vanlig hos menn over ca. 40 år og kvinner over ca. 50 år). Sykdom som rammer sentralnervesystemet (hjerneslagsliknende eller multippel sklerose-liknende sykdom) eller det perifere nervesystem (polynevropati, autonom nevropati), vanskelig gjør diagnostiseringen.

Tinnitus er vanlig, og mange har også redusert hørsel. Kun et fåtall pasienter har karakteristisk utslett (tab 2), og dette utslettet ses gjerne først etter at andre symptomer er dominerende. Hos en av våre pasienter var generelt utbredt utslett årsaken til at diagnosen ble stilt allerede i tenårene. Karakteristiske øyeforandringer (virvelformede avleiringer på hornhinnens bakflate, kalt sandflukttegninger eller cornea verticillata, beskjedne fordunklinger i linsen samt lett utvidede og snodde blodkar i øyebunnen) gir ingen synsproblemer og blir derfor sjelden oppdaget.

### Laboratorieundersøkelser

Diagnosen kan bekreftes ved å måle aktiviteten av alfagalaktosidase A i hvite blodceller

**Tabell 1** Fabry-familier på Vestlandet

|                                       | Familie              |                          |                       |                      |                       | Totalt |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------|
|                                       | 1                    | 2                        | 3                     | 4                    | 5                     |        |
| Antall affiserte                      | 3                    | 20                       | 6                     | 12                   | 2                     | 43     |
| Kvinner                               | 1                    | 13                       | 4                     | 8                    | 1                     | 27     |
| Menn                                  | 2                    | 7                        | 2                     | 4                    | 1                     | 16     |
| Snittalder (år)                       | 26                   | 31                       | 36                    | 28                   | 48                    | 31     |
| Barn (t.o.m. 16 år)                   | 1                    | 6                        | 1                     | 6                    | 0                     | 14     |
| Diagnostisert pga. Diagnosen stilt av | Smarter<br>Pediater  | Nyresvikt<br>Nefrolog    | Nyresvikt<br>Nefrolog | Nyresvikt<br>Patolog | Nyresvikt<br>Nefrolog |        |
| GLA-mutasjon<br>Effekt                | 963delG<br>stopp 992 | 1208delAAG<br>stopp 1208 | R227X<br>stopp 678    | M267R<br>missens     | L36F<br>missens       |        |

eller andre celletyper. EDTA-blod sendes som ekspresspost til Göteborg for analyse (Neurokemisk laboratorium, Sahlgrenska Sjukhuset Mölndal, S-431 80 Mölndal). Gutter har vanligvis tilnærmet null enzymaktivitet i en cellesuspensjon, mens enzymaktiviteten hos heterozygote kvinner kan variere sterkt. De fleste har omkring halvparten av normalt nivå. I tillegg kan man måle mengden lipidsubstrat (Gb3/GL-3) i plasma og urinsediment. Heterozygote kvinner kan noen ganger ha normale blodprøveverdier, sjeldnere normal Gb3-mengde i urinsediment. Vi anbefaler derfor å finne familiens mutasjon ved å sekvensere GLA-genet og deretter utføre spesifikk genetest av alle familiemedlemmer der man er i tvil om diagnosen. I våre fem familier er fem ulike mutasjoner funnet (tab 1). Det er foreløpig ingen klar sammenheng mellom mutasjonstype og klinisk alvorlighetsgrad.

### Oppfølging

Fabrys sykdom er et godt eksempel på en genetisk multiorgansykdom der tverrfaglig oppfølging er en forutsetning for vellykket håndtering av pasientene. I tillegg til å diskutere hvem som bør tilbys behandling, ønsker man i Fabry-gruppen å følge opp alle pasienter som har arvet genfeilen, uavhengig av om de er syke eller får enzymerstatningsbehandling. For asymptomatiske pasienter (en knapp firedel av våre pasienter) og pasienter med lette plager (mange av kvinnene), er målsettingen tilstrekkelig regelmessig oppfølging for i tide å oppdage begynnende alvorlig organsykdom. Pasienter kan utvikle hjertesykdom (hypertrofi, arytmier, senere hjertesvikt), hjerneslagsliknende sykdom og nyresvikt uten at de trenger å være subjektivt besværet i årevis på forhånd. Man har foreløpig ikke grunn til å tro at enzymerstatningsbehandling reverserer langtkommet hjerte- og nyresykdom, og det er derfor viktig å starte behandlingen før de patologiske forandringer er blitt irreversible. Sentralt i oppfølgingsregimet står derfor hjerte- og nyreundersøkelser. I tillegg blir pasienten undersøkt av øyelege, nevrolog og hudlege. MR av hjernen og hørselsundersø-

kelse er også en del av standardregimet. Undersøkelsesintervallet kan variere fra tre måneder til fem år, alt etter pasientens alder, plager og de tidligere funn. Nyrefunksjonen måles ved ioheksol eller Cr-EDTA clearance. Måling av mikroalbuminuri og proteinuri står også sentralt. EKG og standardisert ultralydundersøkelse av hjertet tas også regelmessig.

### Enzymerstatningsbehandling og trygderefusjon

I tillegg til symptomatisk behandling av nevrologiske smerter (karbamazepin, gabapentin, lamotrigin), kan Fabry-pasienter tilbys kausal behandling i form av enzymerstatningsterapi. Renfremstilt alfagalaktosidase A injiseres intravenøst hver 14. dag. Gitt i anbefalt dose (0,2 mg/kg kroppsvekt for Replagal og 1 mg/kg kroppsvekt for Fabrazyme) er behandlingstkostnaden for de to preparatene identisk, 2,1–2,2 millioner kroner per pasient per år for en person på 70 kg (10). Fordi prisen på det ene preparatet er en femdel av prisen på det andre per milligram enzym, er det et stort spørsmål om preparatene er likeverdige eller ikke. Man vet at grad og type av glykosylering er forskjellig, men det gjenstår å vise at dette har betydning for den kliniske effekt eller den intracellulære halveringstid i de celletyper man ønsker å nå.

Av de pasienter som nå får behandling (17 pasienter; tre gutter, sju menn og sju kvin-

**Tabell 2** Dominerende symptomer og funn

|                            | Kvinner | Menn | Andel (%) |
|----------------------------|---------|------|-----------|
| Smerteplager               | 14      | 11   | 61        |
| Magebesvær                 | 7       | 5    | 29        |
| Uforklarlig feber          | 2       | 6    | 20        |
| Hodepine                   | 4       | 2    | 15        |
| Hjertesykdom               | 3       | 3    | 15        |
| Hjerneslagsliknende sykdom | 2       | 2    | 10        |
| Nyresvikt                  | 0       | 3    | 7         |
| Sjenerende utslett         | 0       | 3    | 7         |
| Tilnærmet asymptomatiske   | 7       | 2    | 22        |

ner) får seks Fabrazyme og 11 Replagal. Årsaken til dette er dels praktisk idet infusjonstiden for Replagal er tre kvarter mot omkring to timer for Fabrazyme. Rikstrygdeverket tilstår kun refusjon for behandling utenfor sykehus (etter § 5-14 i lov om folketrygd, forskriftenes § 2), og i den sammenheng er kort infusjonstid en vesentlig faktor fordi vi ønsker å gi hjemmebehandling i den grad det er mulig. Noen pasienter har også selv bemerket at infusjonstidens varighet er en av de største ulempene med å få slik behandling hver 14. dag.

Dersom behandlingen gis ved en sykehuspoliklinikk, må utgiftene dekkes over sykehusets eget budsjett. Haukeland Universitetssykehus har som det eneste i Norge, en egen budsjettpost for start av slik behandling. Fordi sykdommen opptrer så regionalt, kan utgiftene for enkelte sykehus bli urimelig høye dersom behandlingen skal gis poliklinisk. Dersom alle pasienter i Helse-Bergens distrikt som er vurdert behandlingstrengende, skal behandles ved sykehusets poliklinikk, innebærer dette en merkostnad på anslagsvis 18–20 millioner per år. Tilsvarende merkostnader vil også være resultatet for Ålesund sykehus.

Det er særdeles viktig å følge nøye opp alle pasienter som behandles, slik at behandlingseffekten kan evalueres. Selv om dataene som er samlet hittil, virker lovende, er det fortsatt mange ubesvarte spørsmål (Når er det tidnok å starte behandling for å unngå livstruende organkomplikasjoner?, Er det hensiktsmessig å gi pasienter med langt kommet hjerte- og/eller nyresvikt enzymbehandling?, Hvor god effekt har behandlingen på de ulike sykdomsmanifestasjoner? o.a.). Det er også grunn til å tro at enzymdose og behandlingintervall bør individualiseres, men dessverre har man ikke funnet en kortsiktig parameter som er velegnet til å monitorere behandlingseffekt. Av disse grunner bør Fabry-pasienter motta i hvert fall deler av sin behandling ved en sykehuspoliklinikk, slik at alle pasienter følges opp på mest mulig standardisert måte. Dagens regelverk er det viktigste hinder for dette.

Fabrys sykdom er en sykdom hvor vi mener det er uetisk *ikke* å følge pasienter som mottar slik kostbar behandling på en systematisk og grundig måte. Det er ikke riktig å bruke penger på en så dyr behandling uten å forlange dokumentasjon på at behandlingen har effekt hos den enkelte pasient. Det er uheldig at refusjonsreglene for denne type ekstremt kostbar enzymstatningsbehandling (tilgjengelig for Gauchers sykdom, Fabrys sykdom, og Hurler-Skeies sykdom) ikke har vært gjenstand for bred politisk debatt, slik at generelle overordnede retningslinjer kan nedfelles for hvem som bør få refusjon, og hva som bør kreves som et minimum av pasientoppfølging. I dag virker det som politikerne også på dette området unndrar seg en prioriteringsdebatt. I Nederland er problemet løst ved å sette av en betydelig pott ekstra penger til slike sykdommer, for deretter å la fagfolkene prioritere hvem som skal få behandlingsrefusjon, uavhengig av hvor behandlingen blir gitt. Løsningen kan fungere, men forutsetter at helseministeren ikke overprøver faglig begrunnede prioriteringsvedtak etter at enkeltsaker er profilert i mediene.

### Fremtiden

Det er viktig at norske pasienter med Fabrys sykdom håndteres likt og følges opp etter et standardisert regime. Behandlingstilbudet bør i minst mulig grad være avhengig av hvor i landet man bor. Ved Haukeland Universitetssykehus har vi laget retningslinjer for oppfølging og kontroll som vi gjerne deler med andre. Vi er også systematisk begynt å registrere pasientdata både i egne uavhengige databaser (FabryData) og databaser eid av internasjonale firmaer (FOS-databasen, som drives av firmaet TKT-Europe AB, og Fabry Registry, som drives av firmaet Genzyme). Slik registrering er svært nyttig for kvalitetssikring av den virksomhet vi driver.

Forhåpentligvis er dagens kostbare og behandlingssintensive enzymstatningsterapi et preludium for reell genterapi ved Fabrys sykdom blir tilgjengelig. Dessverre er det

ingenting som tyder på at genterapi blir et alternativ til enzymstatningsbehandling i løpet av de neste ti årene.

**Oppgitte interessekonflikter:** Gunnar Houge har fått prosjektstøtte fra TKT og Genzyme.

Kompetansesenteret for Fabry sykdom på Vestlandet er en tverrfaglig interessegruppe sammensatt av medisinsk genetiker (Gunnar Houge, senterets leder), genetiske veiledere (Abby L. Grant, Nina Strømsvik), barneleger (Liv M. Læg Reid, Camilla Tøndel), kardiolog (Asle Hirth), nefrologer (Einar Svarstad, Alv J. Skarbøvik, Øyvind Kaarbø), nevrologer (Laurence A. Bindoff, Anne K. Bertelsen), øyelege (Olav H. Haugen), patolog (Leif H. Bostad), hudlege (Turid J. Thune) og radiologer (Gesche Neckelmann, Stein Magnus Aukland).

### Litteratur

1. Mehta A, Ricci R, Widmer U et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 236–42.
2. Skare S, Gjøsend H, Skarbøvik AJ et al. Fabrys sykdom (angiokeratom corporis diffusum). *Tidsskr Nor Lægeforen* 1979; 99: 159–62.
3. Skjørtten F, Bakken J, Halvorsen S et al. Fabryss sykdom oppdaget ved nyrebiopsi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1987; 107: 848.
4. Lappegård KT, Aass H. Kardiale manifestasjoner ved Fabrys sykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2395–6.
5. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750–60.
6. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38: 769–807.
7. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249–54.
8. Scriver CR, Beudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8. utg. Montreal: McGraw-Hill, 2001.
9. Rimoin DL, Connors JM, Pyeritz PE et al. Emery and Rimoin's Principles and practise of medical genetics. 4. utg. New York: Churchill-Livingstone, 2002.
10. Statens Legemiddelverks Prisdatabase. [www.legemiddelverket.no/pris/pia.htm](http://www.legemiddelverket.no/pris/pia.htm) (11.8.2004).