

Ziekte van Refsum

Auteurs:

C. (Corrie) Timmer, diëtist Amsterdam UMC

E.M.C. (Liesbeth) van der Ploeg, diëtist Maastricht UMC+

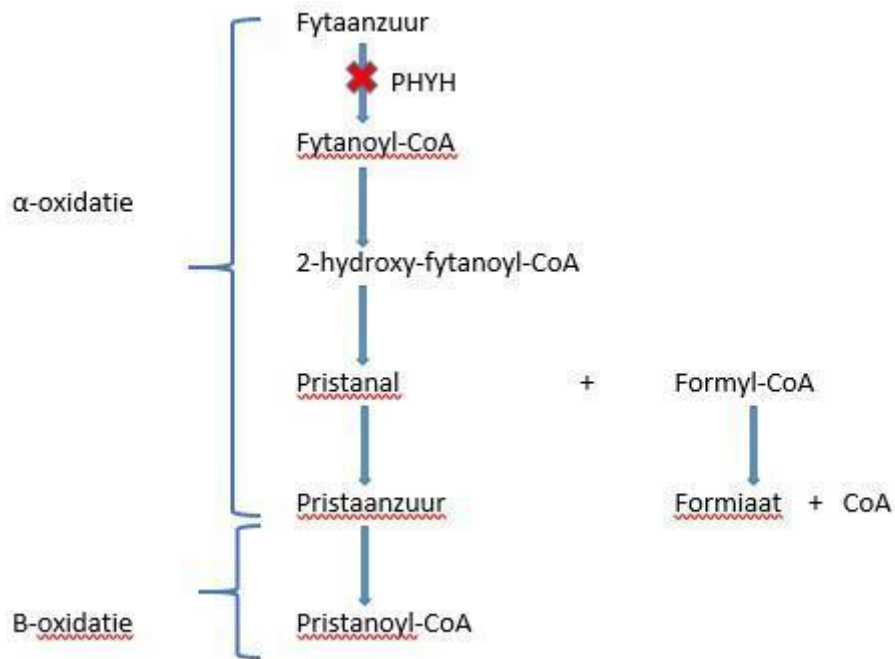
Met dank aan dr. M. (Mirjam) Langeveld, Amsterdam UMC, voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

Datum: december 2022.

Disclaimer: de hoofdstukken van dit handboek zijn met grote zorgvuldigheid opgesteld. Deze zijn echter niet bedoeld om in de plaats te treden van of voor te gaan op de begeleiding, aanwijzingen of adviezen van een medisch specialist of diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Door de keuze van een online handboek kan de inhoud geregeld herzien en aangepast worden. We doen onze uiterste best deze dan ook te blijven vernieuwen. Toch kunnen we geen garantie geven ten aanzien van, maar niet beperkt tot, de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en betrouwbaarheid van de inhoud.

Tenzij anders aangegeven rust op alle informatie in dit handboek, zoals tekst, afbeeldingen, en logo's auteursrecht ten behoeve van de samenstellers van de hoofdstukken. De inhoud mag niet worden verveelvoudigd, aangepast, opgeslagen, gebruikt in publicaties, verkocht of anderszins worden gebruikt zonder de uitdrukkelijke toestemming daarvoor van de samenstellers. Verwijzen of een link plaatsen naar deze hoofdstukken is wel toegestaan.

Ziekte van Refsum



Figuur 1. Schematische weergave van de omzetting van fytaanzuur naar pristanoyl-CoA.

Uitleg: De α -oxidatie vindt plaats in de peroxisomen. De β -oxidatie vindt plaats in zowel de peroxisomen als de mitochondriën. Afkortingen: CoA = Co-enzym A; PHYH = Fytanoyl-CoA-hydroxylase.

Samenvatting

Ziekte	Ziekte van Refsum, ook wel klassieke Refsum of Adult Refsum Disease (ARD). (N.B: niet te verwarren met de Infantiele vorm van de ziekte van Refsum, dat is een andere ziekte)
Enzym	Fytanoyl-CoA-hydroxylase (PHYH)
Werking	Katalyseert de afbraak van fytaanzuur via α -oxidatie in de peroxisomen
Incidentie	1-9 : 1.000.000 (Orphanet)
Neonatale screening	Nee
Kliniek	Retinitis pigmentosa en vaak reukverlies, polyneuropathie, gehoorverlies, ataxie, botafwijkingen, ichthyosis (schilferige huidafwijking), cardiomyopathie (hartritmestoornissen en hartfalen)
Dieet	Fytaanzuurbeperkt dieet
Medicatie	-

Ziektebeeld

De ziekte van Refsum is een autosomaal recessief overervende stofwisselingsziekte. Als gevolg van fytanoyl-CoA-hydroxylasedeficiëntie kan fytaanzuur niet worden afgebroken en hoopt het zich op in lichaamweefsels. De aanvangsleeftijd van klachten varieert van de vroege kinderleeftijd tot boven de 50 jaar ([orpha.net](#)). De eerste symptomen ontstaan vaak tussen het 10^e en 20^e levensjaar.

Complicaties

Retinitis pigmentosa wordt gezien bij alle patiënten. Daarnaast is er een variabele combinatie van klachten: reukverlies, polyneuropathie, gehoorverlies, ataxie, botafwijkingen, ichthyosis (schilferige huidafwijking) en cardiomyopathie (hartritmestoornissen en hartfalen) (1). Hartritmestoornissen zijn een frequente doodsoorzaak (2). De prognose is slecht bij onbehandelde patiënten (1, 2). De prognose is beter bij vroege diagnose en behandeling. Verlaging van het fytaanzuurgehalte kan de klachten mogelijk verminderen en het ziektebeloop vertragen (2).

Behandeling

Farmacotherapie

Er zijn geen specifieke medicijnen voor dit ziektebeeld. Ondersteunende behandeling bestaat uit vochtinbrengende crème bij ichthyosis en medicatie voor hartritmestoornissen en hartfalen. Het

gebruik van fytaanzuurrijke lanolinecrème wordt afgeraden (refsumdisease.org). Bij patiënten met de ziekte van Refsum worden huidafwijkingen gezien bij een verhoogde hoeveelheid fytaanzuur en een verlaagde hoeveelheid essentiële vetzuren in de huid (3).

Plasmaferese

Bij acute presentaties (aritmie, ernstige zwakte) werd wel plasmaferese toegepast om een snelle daling van het fytaanzuurgehalte te bereiken. Hierbij wordt fytaanzuur in plasma, gebonden aan lipoproteïnes, uitgefilterd. Fytanazuur in vetweefsel en zenuwweefsel blijft echter aanwezig (2). Vanwege het risico op complicaties en het tijdelijke effect op plasmafytaanzuurwaarden wordt hier tegenwoordig zeer terughoudend mee omgegaan.

Dieet

Dieetbehandeling kan de plasmafytaanzuurwaarde verlagen. Aangenomen wordt dat progressie van de ziekte daarmee wordt vertraagd, hoewel hier geen zekerheid over bestaat gezien de extreme zeldzaamheid en heterogeniteit van het ziektebeeld (4).

Het dieet bestaat uit een sterke beperking van fytaanzuurbevattende voeding: vlees en melkproducten van herkauwers (schaap, rund, geit), (vette) vis en sommige noten (4).

Fytanazuur wordt onder andere gevormd uit fytol (een onderdeel van chlorofyl) tijdens het verteringsproces door herkauwers. De mens kan nauwelijks fytaanzuur maken uit fytol (5). Fytanazuur in ons lichaam is dus voornamelijk afkomstig uit voedsel.

Naast fytaanzuur in voeding kunnen ook fytylvetzuren theoretisch effect hebben op de plasmafytaanzuurwaarden (6). De klinische betekenis hiervan is nog onbekend. De plasmafytaanzuurwaarden kunnen dalen bij een dieetadvies waarin geen rekening gehouden wordt met fytylvetzuren als potentiële fytaanzuurdonoren. Het dieeteffect is echter wisselend per persoon, waarbij nog onduidelijk is of deze verschillen (mede) veroorzaakt kunnen worden door de mate van inname van deze fytylvetzuren in de voeding. Wanneer er onvoldoende effect gezien wordt van het fytaanzuurbepaalde dieet op de fytaanzuurwaarden, kan aanvullend aandacht voor het beperken van fytylvetzuren geadviseerd worden. Er zijn tot nu toe beperkte analysegegevens bekend van deze vetzuren in voeding. ([Refsum Diet Principles - DARE Foundation](#)). Totdat er meer analysecijfers bekend zijn, en het effect van fytylvetzuren op het fytaanzuurgehalte duidelijker is, hanteren wij een pragmatisch aanpak, waarbij een maximalisering van groenten inclusief voldoende variatie geadviseerd wordt.

Behandeldoelen

- Verlaging van het fytaanzuurgehalte in plasma. Waarden tot 100 – 300 $\mu\text{mol/l}$ lijken haalbaar te zijn. Sommige patiënten bereiken normaalwaarden ($< 30 \mu\text{mol/l}$).
- Voorkomen van lipolyse ten gevolge van snelle gewichtsreductie en langdurig vasten. Katabolie kan leiden tot snelle mobilisatie van fytaanzuur uit lever- en vetcellen en tot verhoogde fytaanzuurwaarden in plasma (7), met een snelle klinische achteruitgang als gevolg (4, 8).
- Volwaardige voeding met extra aandacht voor calcium, vitamine B2, essentiële vetzuren en vetoplosbare vitamines.

Algemene dieetkenmerken

De dieetbehandeling bestaat uit een levenslange sterke beperking van fytaanzuur in de voeding. Hierbij wordt een fytaanzuurinname van maximaal 10 mg/dag nagestreefd. Een gebruikelijke fytaanzuurinname is 50 - 100 mg/dag (4).

Omdat fytaanzuur opgeslagen is in weefsels (waaronder vetcellen en zenuwcellen) met een trage uitwisseling met plasma, duurt het lang voordat de plasmawaarde goed daalt met dieet alleen (4). Hoewel sommige patiënten de streefwaarde nooit behalen, kan met een fytaanzurbeperkt dieet een halvering van het plasmafytanuurgehalte in gemiddeld 39 maanden behaald worden en een gemiddelde daling van 89% na ruim 10 jaar goede dieettrouw. Er zijn wel grote individuele verschillen (4).

Energie

Conform actuele nationale voedingsnormen, met extra aandacht voor voorkomen van langdurig vasten en voorkomen van (snelle) gewichtsreductie.

Eiwit

Conform actuele nationale voedingsnormen.

Vet

Advies ten aanzien van totaal vet, verzadigd, onverzadigd en transvet zijn conform actuele nationale voedingsnormen. Enkele belangrijke bronnen van essentiële vetzuren moeten beperkt worden: het gebruik van (vette) vis en sommige noten wordt afgeraden. Door deze dieetbeperkingen kan de inname van essentiële vetzuren verlaagd zijn. Indien nodig kan een (plantaardige) bron van essentiële vetzuren worden geadviseerd.

Koolhydraten

Conform actuele nationale voedingsnormen. Een koolhydraatarm dieet wordt afgeraden.

Vocht en vezels

Conform actuele nationale voedingsnormen.

Vitamines, mineralen en spoorelementen

Conform actuele nationale voedingsnormen. Bij de dieetbeperkingen bestaat er een risico op het ontstaan van deficiënties. Besteed extra aandacht aan de inname van calcium, magnesium, ijzer, koper, selenium, zink, vitamine B2, B12 en de vetoplosbare vitamines A, D, E en K. Routinematige suppletie van micronutriënten is niet nodig (8).

Specifieke dieetpreparaten

In geval van een verlaagde inname van essentiële vetzuren kan suppletie overwogen worden. Indien dieetpreparaten, drinkvoeding of sondevoeding moet worden gebruikt om de voedingstoestand op peil te houden, moeten deze beperkt zijn in fytaanzuur.

Praktische uitwerking dieet

Vlees en vetbevattende melkproducten van herkauwers (zoals rund, geit en schaap), (vette) vis en sommige noten moeten vermeden worden (Baldwin, 2010). Een uitgebreid dieetadvies is te vinden in de brochure 'dieetadvies bij fytaanzuur- en pristaanzuurbepert dieet' ([Diëtisten Erfelijke Stofwisselingsziekten](#)). Hierin staat ook informatie over dieetpreparaten, drinkvoeding en sondevoeding.

Specifieke aandachtspunten

Ziekte

Bij katabolie door ziekte of vasten komt fytaanzuur uit vetcellen vrij, wat voor een snelle stijging van het plasmafytaanzuurgehalte en klinische verslechtering kan zorgen (7, 9, 10). Gewichtsverlies is één van de belangrijkste redenen voor een snelle stijging (> 50%) van het plasmafytaanzuurgehalte (4). Om katabolie te voorkomen, kunnen aanvullende drinkvoeding, sondevoeding of parenterale voeding zonder melkvet en zonder visolie en/of energiemodules zoals glucosepolymeren (dextrine maltose) en vetemulsies noodzakelijk zijn.

Sport

Buiten het voorkomen van katabolie zijn er bij de uitoefening van sport geen specifieke aandachtspunten. Algemene richtlijn is om per 45 minuten sporten een koolhydraatrijk tussendoortje te nemen, zoals een banaan of een boterham ([DARE Foundation](#)).

Eerste levensjaar

Wanneer de diagnose al op zuigelingenleeftijd gesteld wordt (bijvoorbeeld bij een positieve familieanamnese), moet meteen met fytaanzuurbepaalde zuigelingenvoeding gestart worden. Lees hiervoor de ingrediëntendeclaratie van de voeding; deze mag geen melkvet en geen visolie bevatten.

Ontlasting

Er zijn geen specifieke aandachtspunten.

Overgewicht

Indien gewichtsreductie wenselijk is, moet dit zeer geleidelijk plaatsvinden, waarbij voorafgaand een fytaanzuurwaarde < 200 $\mu\text{mol/l}$ aanbevolen wordt ([defeatadultrefsumeverywhere.org](#)). Tijdens het traject van gewichtsreductie is het wenselijk om het plasmafytiaanzuurgehalte regelmatig te controleren en is overleg met de behandelend arts nodig als er sprake is van toename van ziekteverschijnselen (4).

Zwangerschap en lactatie

Er is een beperkt aantal casussen beschreven van zwangerschappen bij vrouwen met de ziekte van Refsum (11-13). Het effect van verhoogde fytaanzuurwaarden op de foetus is nog onbekend (13). De kinderen van vrouwen met de ziekte van Refsum die tijdens de zwangerschap plasmafytiaanzuurwaarden < 200 $\mu\text{mol/l}$ hielden, lijken gezond bij de geboorte en in de eerste levensjaren (12, 13). Toename van spierzwakte en ataxie tijdens de zwangerschap wordt wel beschreven (11), evenals hartritmestoornissen en huidklachten (13), welke verdwenen na de bevalling. Tijdens de bevalling is de energiebehoefte sterk verhoogd. Regelmatige inname van energierijke producten en een glucose-infuus kunnen een acute metabole ontregeling helpen voorkomen (13).

Het geven van borstvoeding zorgt voor een sterk verhoogde energiebehoefte van de moeder (14). Moedermelk bevat fytaanzuur (15). Of de samenstelling van borstvoeding van moeders met de ziekte van Refsum meer fytaanzuur bevat, is niet bekend. Als de baby de ziekte niet heeft, zal een eventueel verhoogd fytaanzuurgehalte in de moedermelk naar verwachting geen problemen geven omdat het kind dan wel in staat is fytaanzuur af te breken (persoonlijke communicatie dr. Wietzbicki).

Dieetrichtlijnen en informatiebronnen

- [Patiëntenvereniging NL \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging BE \(BOKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging internationaal \(DARE Foundation\)](#)
- OMIM: [266500](#) (*PHYH*-genmutatie) en [614879](#) (*PEX7*-genmutatie)

Referenties

1. Waterham HR, Wanders RJA, Leroy BP. Adult Refsum Disease. 2006. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
2. Kumar R, De Jesus O. Refsum Disease. StatPearls. Treasure Island (FL) 2021.
3. Reynolds DJ, Marks R, Davies MG, Dykes PJ. The fatty acid composition of skin and plasma lipids in Refsum's disease. *Clin Chim Acta*. 1978;90(2):171-7.
4. Baldwin EJ, Gibberd FB, Harley C, Sidey MC, Feher MD, Wierzbicki AS. The effectiveness of long-term dietary therapy in the treatment of adult Refsum disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(9):954-7.
5. van den Brink DM, Wanders RJ. Phytanic acid: production from phytol, its breakdown and role in human disease. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63(15):1752-65.
6. Krauss S, Michaelis L, Vetter W. Phytyl fatty acid esters in vegetables pose a risk for patients suffering from Refsum's disease. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188035.
7. Wierzbicki AS, Mayne PD, Lloyd MD, Burston D, Mei G, Sidey MC, et al. Metabolism of phytanic acid and 3-methyl-adipic acid excretion in patients with adult Refsum disease. *J Lipid Res*. 2003;44(8):1481-8.
8. Baldwin EJ, Harrington DJ, Sampson B, Feher MD, Wierzbicki AS. Safety of long-term restrictive diets for peroxisomal disorders: vitamin and trace element status of patients treated for Adult Refsum Disease. *Int J Clin Pract*. 2016;70(3):229-35.
9. Harari D, Gibberd FB, Dick JP, Sidey MC. Plasma exchange in the treatment of Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(7):614-7.
10. Poll-The BT, Auburg P, Wanders RJA. Peroxisomal Disorders. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 5th ed: Springer; 2011.
11. Campbell AM, Williams ER. Natural history of Refsum's syndrome in a Gloucestershire family. *Br Med J*. 1967;3(5568):777-9.
12. Dubot P, Astudillo L, Touati G, Baruteau J, Broue P, Roche S, et al. Pregnancy outcome in Refsum disease: Affected fetuses and children born to an affected mother. *JIMD Rep*. 2019;46(1):11-5.
13. Stepien KM, Wierzbicki AS, Poll-The BT, Waterham HR, Hendriksz CJ. The Challenges of a Successful Pregnancy in a Patient with Adult Refsum's Disease due to Phytanoyl-CoA Hydroxylase Deficiency. *JIMD Rep*. 2017;33:49-53.
14. Langendonk JG, Roos JC, Angus L, Williams M, Karstens FP, de Klerk JB, et al. A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(3):419-24.

15. Egge H, Murawski U, Gyorgy P, Zilliken F. Minor constituents of human milk (I) identification of cyclohexaneundecanoic acid and phytanic acid in human milk fat by a combination gas chromatograph-mass spectrometer. FEBS Lett. 1969;2(4):255-8.