

Maladie de Fabry

Auteur : Docteur Irène Maire¹
Date de création : février 1997

Editeur scientifique : Professeur Jean-Marie Saudubray

¹Laboratoire de Biochimie Pédiatrique, Hôpital Debrousse, 29 Rue Soeur Bouvier, 69322 Lyon Cedex 5, France. irene.maire@chu-lyon.fr

Résumé

Mots-clés

Nom de la maladie et ses synonymes

Critères diagnostiques/Définition

Incidence

Description clinique

Diagnostic différentiel

Modes de prise en charge incluant les traitements

Etiologie

Diagnostic biologique

Conseil génétique et diagnostic prénatal

Références

Résumé

La maladie de Fabry est une pathologie héréditaire du métabolisme des glycosphingolipides, de transmission récessive liée au chromosome X, due au déficit en une enzyme lysosomale: l'alpha-galactosidase A. Le défaut enzymatique conduit à l'accumulation du substrat non dégradé dans les tissus et le plasma. Dans sa forme classique, l'affection touche plus sévèrement les hommes hémizygotes, chez qui les signes cliniques débutent dans l'enfance par des douleurs des extrémités et des signes dermatologiques (angiokératomes). Par la suite, se développe une maladie de surcharge multiviscérale avec des symptômes cardiaques (hypertrophie ventriculaire gauche), neurologiques (accidents vasculaires cérébraux), ORL (hypoacousie) et rénaux (protéinurie, insuffisance rénale). Des formes variantes dont les symptômes sont limités au coeur ou aux reins ont été plus récemment décrites. Les femmes hétérozygotes, conductrices de la maladie, sont souvent symptomatiques mais de façon plus variable et généralement moindre que les hommes. Le diagnostic est définitivement confirmé par le dosage de l'activité enzymatique pour les hommes et la recherche de la mutation du gène GLA pour les femmes. Le gène GLA a été localisé en Xq22, cloné, et plus de 200 mutations ont été caractérisées. Outre les mesures thérapeutiques symptomatiques classiques, plusieurs essais cliniques ont récemment démontré l'efficacité et la bonne tolérance de l'enzymothérapie recombinante substitutive, qui est désormais disponible comme traitement spécifique de la maladie de Fabry.

Mots-clés

métabolisme des glycosphingolipides, enzyme lysosomale, défaut en alpha-galactosidase A, gène GLA, locus Xq22, surcharge multiviscérale, enzymothérapie recombinante

Nom de la maladie et ses synonymes

Maladie de Fabry ou Angiokératose diffuse universelle ou "Angiokeratoma Corporis Diffusum Universale".

Critères diagnostiques/Définition

C'est une erreur innée du catabolisme des glycosphingolipides due au déficit d'une hydrolase lysosomale : l'alpha galactosidase A.

La transmission est récessive liée au sexe (gène -galactosidase A en Xq 22).

Incidence

Elle est estimée à 1/40 000.

Description clinique

L'âge de début est variable. Cette maladie débute généralement dans l'enfance ou dans l'adolescence mais parfois plus tardivement (2ème ou 3ème décennie).

Les signes précoces comprennent :

- des crises douloureuses à type d'acroparesthésies et/ou de crises plus généralisées (musculaires, articulaires, abdominale) parfois fébriles durant quelques minutes à quelques jours et s'espacant à l'âge adulte.
- des lésions cutanées se présentant sous la forme de petites angiectasies rouge foncé à noir bleuté, hyperkératosiques au niveau des lésions importantes et siégeant préférentiellement dans les régions péri-ombilicale, génitale et fessière.
- une hypohydrose voire plus exceptionnellement une anhydrose.
- des signes oculaires à type de nombreuses opacités cornéennes (aspect de cornée verticillée) et d'opacité du cristallin (en particulier cataracte capsulaire postérieure).

* Evolution : (3ème - 4ème décennie)

L'atteinte cardiovasculaire se traduit par une insuffisance ventriculaire gauche, des valvulopathies en particulier mitrale, des troubles de la conduction.

L'atteinte rénale est la cause principale de décès dans la maladie de Fabry. Une protéinurie puis une néphropathie complexe évoluent vers l'insuffisance rénale chronique qui aboutit au décès vers l'âge de 40 ans en l'absence de traitement approprié.

L'atteinte cérébrale est due à des accidents vasculaires cérébraux (thromboses, ictus transitoire, troubles du comportement). Elle est aggravée par l'hypertension et l'azotémie.

* Les variants hémizygotés atypiques :

Les mieux connus sont les variants cardiaques pour lesquels le signe initial tardif est une cardiomyopathie et/ou un infarctus. Ces variants présentent une activité résiduelle de l'alpha-galactosidase A contrairement aux malades classiques.

* Les hétérozygotés :

Ils sont généralement peu symptomatiques. 70% présentent des opacités cornéennes et 30% des angiokératomes mais les atteintes sévères (rénales, cardiaques) sont exceptionnelles et probablement dues à une inactivation déséquilibrée de l'X.

Diagnostic différentiel

Il se pose quand le tableau est incomplet : des confusions sont possibles avec des crises

algiques fébriles récurrentes (rhumatismes articulaires,...), avec d'autres types de maladies responsables d'angiokératomes (en particulier d'autres maladies de surcharge lysosomale...), avec d'autres types d'opacités cornéennes (traitement à long terme à la chloroquine (Nivaquine), ou à l'amiodarone (Cordarone)).

Modes de prise en charge incluant les traitements

* Traitement Symptomatique :

La douleur est traitée par diphénylhydantoïne (Dihydane) et/ou carbamazépine (Tégrétol).

La prise en charge des atteintes cardiaques est aussi assurée.

Pour la néphropathie, la greffe de rein n'apporte pas de bénéfice au plan général de l'évolution de la maladie et doit être réservée aux patients présentant une insuffisance rénale sévère.

* Traitement Spécifique :

La perfusion d'enzyme recombinante a donné des résultats favorables dans le modèle murin, mais, chez l'homme, aucun essai clinique prolongé n'a été réalisé.

La thérapie génique est une autre option pour le futur.

Etiologie

Le déficit en alpha galactosidase A est responsable de l'accumulation intralysosomale de glycosphingolipides principalement le globotriaosylcéramide (mais aussi à un degré moindre le galabiosylcéramide et les substances de groupe sanguin B). La surcharge touche particulièrement les cellules endothéliales, périthéliales et musculaires lisses des vaisseaux sanguins et, à un degré moindre, de nombreux autres types cellulaires (rein, coeur, cornée...).

Diagnostic biologique

* Pour les hémizygotés :

Une mise en évidence du déficit en alpha-galactosidase A est effectuée dans divers fluides extracellulaires et cellules (leucocytes, fibroblastes). L'étude de la surcharge (urines, sang) est plus intéressante dans l'étude de variants à activité résiduelle et dans le suivi des essais thérapeutiques que dans le diagnostic.

* Pour les hétérozygotés :

La mesure de l'alpha galactosidase A se révèle souvent insuffisante du fait de la lyonisation de l'X. Elle peut être complétée par l'étude de polymorphismes de restriction ou remplacée avantageusement par la recherche directe de la mutation quand elle a été identifiée dans la famille.

Conseil génétique et diagnostic prénatal

En l'absence de thérapeutique spécifique actuellement disponible, la possibilité de diagnostic prénatal est offerte aux hétérozygotes. Le diagnostic prénatal d'un foetus atteint nécessite la démonstration d'un sexe masculin et d'un déficit en alpha galactosidase A. Il peut être réalisé sur des cellules amniotiques cultivées ou sur une ponction de villosités chorales étudiée en direct.

Références

- Bishop** D.F., Kornreich R., Desnick R.J. (1988). Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene : Further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85, 3903-3907.
- Desnick** R.J., Ioannou Y.A., Eng C.M. (1995). Alpha galactosidase A deficiency : Fabry disease. Dans "The metabolic bases of inherited disease" Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. et Valle D., éditeurs. McGraw-Hill, New York, 7ème Edition, p. 2741 -2784.
- Eng** C.M., Desnick R.J. (1994). Molecular basis of Fabry disease : Mutations and polymorphisms in human alpha-galactosidase A gene. *Hum. Mutat.* 3, 103-111.
- Kleijer** W.J., Hussaarts-Odijk L.M., Sachs E.S., Jahoda M.G.J., Niermeijer M.F. (1987). Prenatal diagnosis of Fabry's disease by direct analysis of chorionic villi. *Prenat. Diagn.* 7, 283-287.
- Kramer** W., Thormann J., Mueller K., Frenzel H. (1984). Progressive cardiac involvement by Fabry's disease despite successful renal allotransplantation. *Int. J. Cardiol.* 7, 72-77.
- Medin** J.A., Tudor M., Simovitch R., Quirk J., Jacobson S., Murray G.J., Brady R.O. (1996). Correction in trans for Fabry disease : Expression, secretion, and uptake of alpha-galactosidase A in patient-derived cells driven by a high-titer recombinant retroviral vector. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93, 7917-7922.
- Mitsias** P., Levine SR (1996). Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann. Neurol.* 40, 8-17.
- Nakao** S., Takenaka T., Maeda M., Kodama C., Tanaka A., Tahara M., Yoshida A., Kuriyama M., Hayashibe H., Sakuraba H., Tanaka H. (1995). An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 333, 288-293.
- Rietra** P.J.G.M., Brouwer-Kelder E.M., De Groot W.P., Tager J.M. (1976). The use of biochemical parameters for the detection of carriers of Fabry's disease. *J. Mol. Med.* 1, 237-255.