



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



EXPERTISE MÉDICALE CONTINUE EN DERMATOLOGIE  
*Angiomes, maladies du tissu conjonctif, malformation cutanées*

## Maladie de Fabry<sup>☆</sup>

*Fabry disease*

F. Stephan<sup>\*</sup>, R. Haber

*Département de dermatologie, Hôpital Hôtel-Dieu de France, Faculté de médecine,  
Université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban*



### MOTS CLÉS

Maladie de Fabry ;  
Sphingolipidoses ;  
Alpha-galactosidase  
A ;  
Angiokératomes ;  
Manifestations  
cliniques

**Résumé** La maladie de Fabry, ou Anderson-Fabry, ou angiokeratoma corporis diffusum universale, est une sphingolipidose de transmission liée à l’X, due à un déficit total ou partiel d’une hydrolase lysosomale, l’alpha-galactosidase A. Elle aboutit dès le plus jeune âge à une accumulation progressive ubiquitaire de glycosphingolipides non dégradés par cette enzyme. Les atteintes cutanées, neurologiques, néphrologiques, cardiaques, gastro-intestinales, ophtalmologiques, respiratoires, cochléovestibulaires et hématologiques sont responsables d’une mortalité accrue et d’une altération significative de la qualité de vie des sujets atteints. Les angiokératomes représentent la manifestation cutanée la plus fréquente mais ne sont pas spécifiques de cette maladie, et doivent être distingués des angiokératomes isolés ou associés à des maladies de système. D’autres signes cutanés rencontrés dans cette maladie incluent une hypohidrose, des lésions buccales, des œdèmes des membres inférieurs, etc. Le diagnostic est surtout clinique et doit être évoqué devant une histoire personnelle et/ou familiale évocatrice ; il est confirmé par le dosage de l’activité enzymatique au sein des leucocytes ou bien par étude moléculaire. La prise en charge est multidisciplinaire ; elle implique un traitement symptomatique et un traitement spécifique, responsables d’une amélioration à la fois de la survie et de la qualité de vie des sujets atteints. L’enzymothérapie substitutive par l’alpha-galactosidase A constitue la pierre angulaire du traitement spécifique et peut être associée à d’autres types de traitements comme le galactose et les molécules chaperonnes. La thérapie génique représente

<sup>☆</sup> Cet article est paru initialement dans l’EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie 2015;10(2):1–8 [Article 98-750-A-10]. Nous remercions la rédaction de l’EMC – Dermatologie pour son aimable autorisation de reproduction.

<sup>\*</sup> Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [faridstephan@hotmail.com](mailto:faridstephan@hotmail.com) (F. Stephan).

## KEYWORDS

Fabry disease;  
Sphingolipidosis;  
Alpha-galactosidase  
A;  
Angiokeratoma;  
Clinical signs

elle aussi une approche en plein essor. Actuellement, ces avancées thérapeutiques importantes, au sein desquelles le dermatologue a toute sa place, pourraient transformer le pronostic des patients atteints de la maladie de Fabry.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Fabry disease, also known as Anderson-Fabry disease or angiokeratoma corporis diffusum universale, is an X-linked recessive form of sphingolipidosis caused by total or partial deficiency of the lysosomal hydrolase, alpha-galactosidase A. From the youngest age, it results in a gradual ubiquitous build-up of glycosphingolipids that are not degraded by the missing enzyme. Cutaneous, neurological, nephrologic, cardiac, gastrointestinal, ophthalmological, respiratory, cochleovestibular and haematological involvement are responsible for increased mortality and significant impairment of quality of life in subjects affected by the disease. Angiokeratomas are the most common cutaneous sign of this disease, although they are not specific to it and must be distinguished from angiokeratomas either occurring in isolation or associated with systemic diseases. Other cutaneous signs encountered in this disease include hyperhidrosis, oral lesions, lower limb oedemas, etc. The diagnosis is mainly clinical and should be considered in the presence of a personal and/or familial history; it is confirmed by assay of enzyme activity within leucocytes or by molecular studies. Management is multidisciplinary and involves symptomatic treatment as well as specific treatment, resulting in improved survival and enhanced quality of life for patients presenting the disease. Enzyme replacement therapy with alpha-galactosidase A forms the cornerstone of specific treatment and may be associated with other types of treatments such as galactose and molecular chaperones. Gene therapy is now also used extensively. At present, these marked therapeutic advances, which closely involve dermatologists, could help transform the prognosis for patients presenting Fabry disease.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

La maladie de Fabry (OMIM: 301500), ou Anderson-Fabry, ou angiokeratoma corporis diffusum universale, décrite pour la première fois en 1898 [1], est due à une erreur innée du catabolisme de glycosphingolipides par déficit d'une hydrolase lysosomale, l'alpha-galactosidase A (alpha Gal A), appelée encore céramide trihexosidase. Au sein des 40 maladies de surcharge lysosomale dont la fréquence est estimée à 1/7700 naissances, la maladie de Fabry occupe la deuxième place en fréquence après la maladie de Gaucher [2].

Il s'agit d'une maladie rare, panethnique, plus fréquente chez les Européens [3]. Elle affecte les hommes avec une incidence de 1/60 000 à 1/40 000, et est probablement sous-évaluée vu l'existence de formes modérées inaperçues et retardées, et de diagnostics post mortem [2].

Elle affecte les hommes surtout, mais les femmes porteuses d'une mutation du gène Gal à l'état hétérozygote peuvent développer une forme modérée ou sévère de la maladie en raison de l'inactivation aléatoire du chromosome X.

## Étiologie et physiopathologie

La maladie de Fabry est liée à l'absence (forme typique de la maladie) ou à un défaut (variante de la maladie)

d'activité d'une enzyme lysosomale, l'alpha Gal A. Dès le plus jeune âge, elle aboutit à une accumulation progressive intralysosomale et plasmatique de glycosphingolipides neutres non dégradés par l'alpha Gal A, comportant un alphagalactose terminal comme le globotétraosylcéramide et surtout le globotriaosylcéramide Gb-3 [4] (Fig. 1). La surcharge progressive lipidique est ubiquitaire, rendant compte de la traduction clinique systémique de la maladie de Fabry : cellules endothéliales, myocytes en particulier les cardiomyocytes, cellules musculaires lisses, cellules des glandes sudoripares, fibres des muscles piloérecteurs, macrophages tissulaires, certains neurones du système nerveux central, des neurones ganglionnaires digestifs, des astrocytes et des cellules méningées [5].

La maladie de Fabry est la seule sphingolipidose dont la transmission est liée au chromosome X.

Elle était anciennement considérée comme récessive liée à l'X, mais cette notion doit être nuancée puisque 15 % des femmes hétérozygotes deviennent tardivement symptomatiques [5].

Le gène Gal de la maladie de Fabry codant l'enzyme lysosomale alpha Gal A est situé sur le chromosome X (région Xq22.1) et a été cloné. Il contient sept exons. Plus de 300 mutations ponctuelles différentes ont été décrites, la majorité du type ponctuel faux-sens [6]. La corrélation génétique-phénotype reste difficile. Des variantes cardiaques et rénales moins sévères sont rapportées ; elles

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5644687>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5644687>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)