

# MALADIE DE FABRY et retentissement cochléo-vestibulaire

## PLAN :

1. INTRODUCTION
2. PRESENTATION DES CAS CLINIQUES
3. EPIDEMIOLOGIE
4. PHYSIOPATHOLOGIE
5. ANATOMOPATHOLOGIE
6. DIAGNOSTIC
  - a. Diagnostic clinique de la forme classique
    - i. Signes cutanés
    - ii. Manifestations cardio-vasculaires
    - iii. Manifestations neurologiques
    - iv. Manifestations rénales
    - v. Manifestations oculaires
    - vi. Manifestations pulmonaires
    - vii. Manifestations digestives
    - viii. Manifestations articulaires
  - b. Les femmes vectrices
  - c. Diagnostic biologique
7. BILAN
8. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE
9. DISCUSSION
10. CONCLUSION

## 1. INTRODUCTION

La maladie de Fabry est une maladie génétique de transmission récessive liée à l'X.

Il s'agit d'une maladie de surcharge, rare, résultant d'un déficit enzymatique en  $\alpha$ -galactosidase A. L'accumulation de glycosphingolipides non dégradés dans les tissus entraîne des atteintes multiviscérales. Parmi ces multiples atteintes organiques, le système cochléovestibulaire peut être concerné, d'où l'intérêt de ne pas méconnaître cette pathologie dans notre activité quotidienne d'Otorhinolaryngologiste.

Un traitement spécifique enzymatique s'est développé depuis une dizaine d'années, freinant la progression de la maladie.

Notre travail permet de rapporter 4 cas Angevins de maladie de Fabry aux présentations cliniques variées et de rappeler aux médecins l'importance d'en faire le diagnostic afin d'envisager un traitement spécifique.

## 2. PRESENTATION DES CAS CLINIQUES

### a. Mr LR

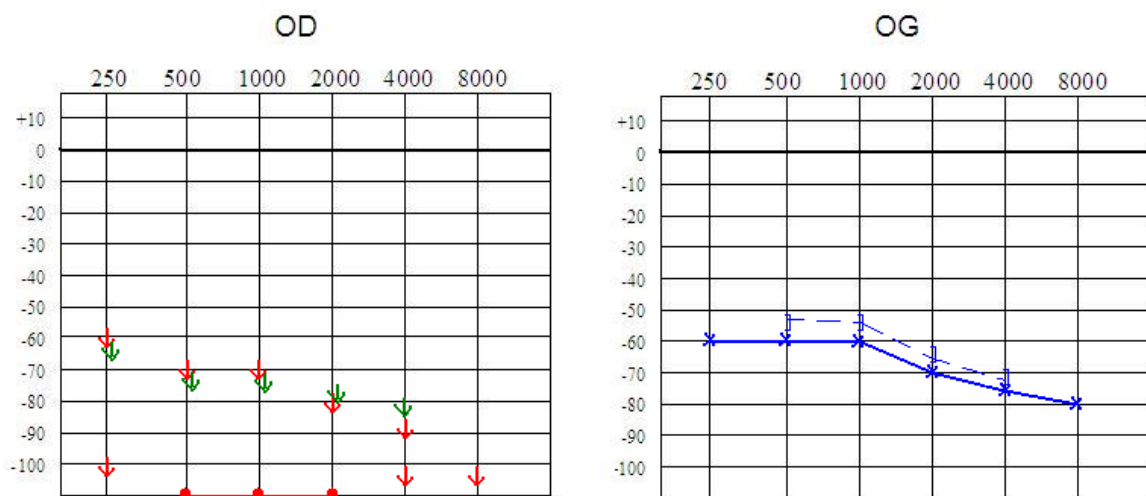
Il s'agit d'un homme de 60 ans atteint de la maladie de Fabry dans sa forme multi viscérale, traité depuis 2001 par une enzymothérapie de substitution.

Des acroparesthésies se sont développées depuis l'enfance, associées à des angiokératomes, une intolérance à l'effort et à la chaleur, et une hypohydrose.

Une insuffisance rénale chronique devenue terminale a nécessité une hémodialyse entre 1992 et 1994 puis s'est soldée par une greffe rénale en 1994. Le patient présente également des atteintes cardiovasculaires avec insuffisance coronarienne en 2004 ayant nécessité un triple pontage aorto-coronarien, ainsi qu'une cardiomyopathie hypertrophique et une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Sur le plan neurologique, un déficit sensitif en chaussettes, une hypopallesthésie, et une démarche ébrieuse sont retrouvés. L'IRM montre une légère dolicho-ectasie du tronc basilaire. Il existe également une atteinte pulmonaire avec un syndrome obstructif modéré.

Sur le plan Orl, une surdité bilatérale progressive sévère, est objectivée et appareillée depuis 2005.

Malgré le traitement enzymatique de substitution, débuté en 2001 (Fabrazyme), les atteintes multi viscérales ont continué à progresser avec l'aggravation notable de la cardiomyopathie hypertrophique.



Audiométrie réalisée en 2009

b. Mme FP

Cette femme de 43 ans est porteuse de la maladie de Fabry, dont le diagnostic a été réalisé en 2003 devant des acroparesthésies, des céphalées et une asthénie.

L'atteinte de la maladie est paucisymptomatique. Les signes ophtalmologiques sont caractéristiques : cornée verticillée, quelques fines micro-opacités du cristallin. Le fond d'œil et l'acuité visuelle sont normaux.

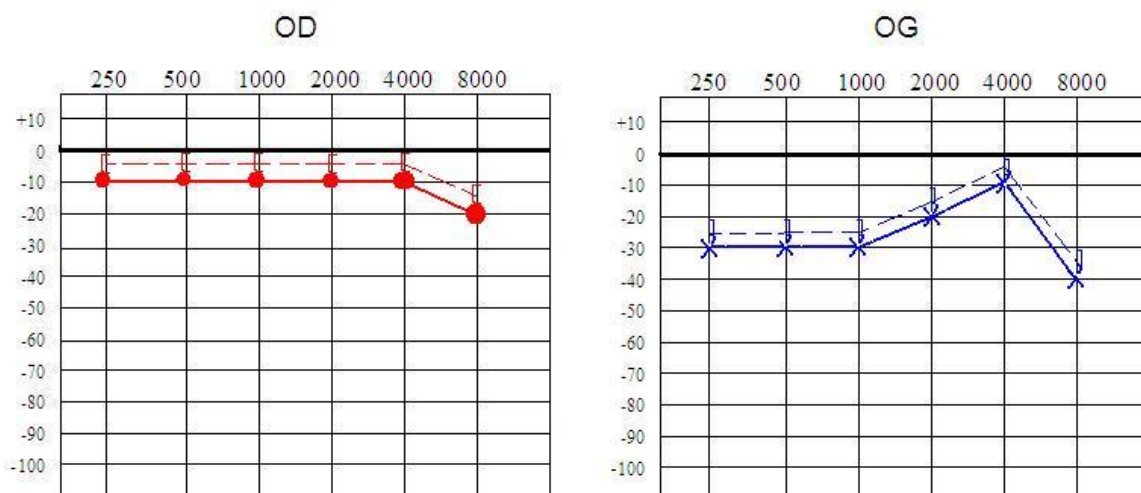
L'examen clinique Orl met en évidence des lésions d'otite chronique bilatérale liées à un dysfonctionnement tubaire, et sans rapport avec la maladie de Fabry. Cette atteinte otologique est à l'origine d'acouphènes, d'otalgies et d'une surdité mixte majorée à droite.

Devant cette atteinte pauci symptomatique, aucun traitement substitutif n'est instauré à ce jour.

c. Mr CJC

Cet homme, de 30 ans, présente des acroparesthésies aggravées par la chaleur avec des épisodes fébriles intermittents depuis l'âge de 12 ans. Des angiokératomes, ainsi qu'une hypohydrrose majeure sont également constatés. En 2001 le diagnostic de maladie de Fabry est confirmé.

Des épisodes de surdité brusque sont survenus à plusieurs reprises entre 2000 et 2003, à chaque fois résolutifs sous traitement par corticothérapie et oxygénothérapie hyperbare.

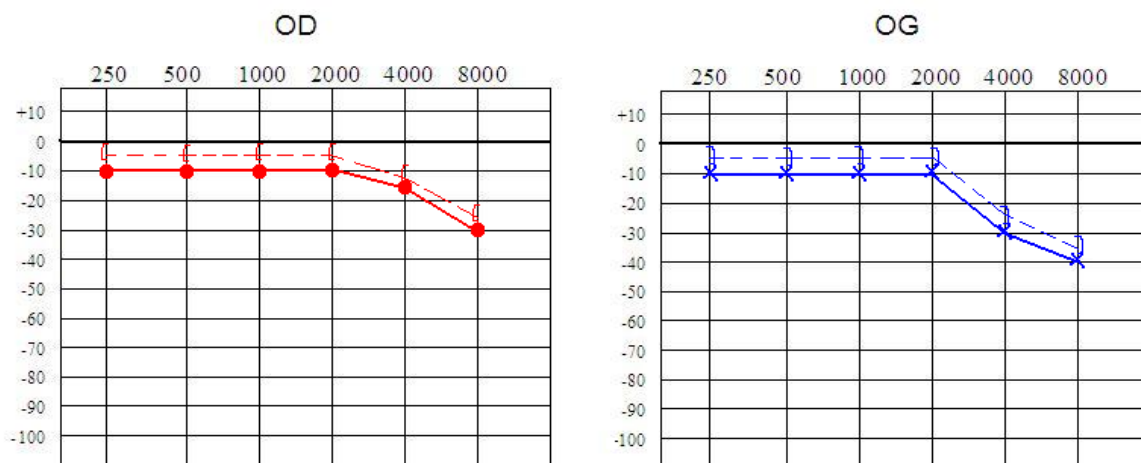


Audiométrie réalisée en urgence lors d'un épisode de surdité brusque en 2003

En 2003, le bilan cardiaque retrouve une hypertrophie ventriculaire gauche avec l'augmentation de l'épaisseur pariétale du ventricule gauche à l'échographie et une hypokinésie inférieure à l'IRM myocardique. A cette même période, une insuffisance rénale légère débute avec l'augmentation de la Cystatine C à 1,19 mg/l (N : 0.5 – 0.96), ayant conduit à l'instauration d'un traitement préventif par IEC (triatec 5 mg/j).

Un traitement substitutif par Fabrazyme est mis en place en 2003 qui a permis une nette amélioration clinique avec en 2008 : diminution des épisodes d'acroparesthésies, normalisation du bilan cardiaque, normalisation du dosage de Cystatine C, absence de récurrence de surdité brusque, diminution des angiokératomes et amélioration **de la sthénie**.

Les tests auditifs de contrôle objectivent la stabilisation de l'audition, malgré la persistance d'une surdité de perception sur les fréquences aigues notamment à gauche.



Audiométrie en 2008

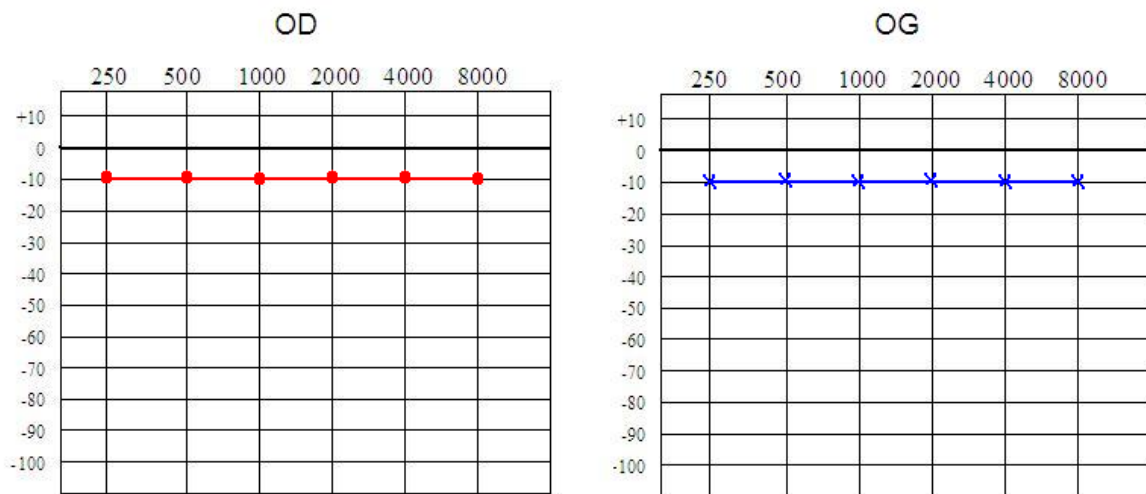
d. Mr BP

Cet homme de 21 ans se plaint d'une asthénie et d'une hypohydrose depuis l'âge de 11 ans, ainsi que d'acroparesthésies, traitées par Tégrétol.

Le diagnostic de maladie de Fabry est établi en 2002.

L'ensemble du bilan est normal jusqu'à présent, y compris son bilan auditif.

Un traitement enzymatique substitutif est instauré depuis 2007, permettant de diminuer les épisodes d'acroparesthésies, et surtout **d'améliorer très nettement l'asthénie.**



Audiométrie réalisée en 2007

Au total, ces 4 cas cliniques illustrent parfaitement la symptomatologie variée de maladie de Fabry. Sa présentation clinique est souvent trompeuse au début de la maladie expliquant le retard au diagnostic.

Nous allons voir ensemble quelle est notre place en ORL dans la prise en charge de cette maladie. Nous pouvons en effet être les premiers à évoquer la maladie chez l'enfant devant des signes cochléovestibulaires. Nous sommes aussi amenés à dépister ces atteintes lorsque le diagnostic a été posé. Et nous jouons également un rôle dans la surveillance auditive et vestibulaire, notamment afin d'évaluer l'efficacité du traitement enzymatique.

### 3. EPIDEMIOLOGIE

La maladie de Fabry est une maladie génétique rare, liée à l'X.

Son incidence est estimée à 1/117 000 naissances [1, 2]. Mais une étude Italienne récente retrouve de façon surprenante une incidence plus élevée. L'activité en  $\alpha$ -galactosidase A a été mesurée chez 37104 nouveaux-nés mâles, ayant pour constat un déficit chez 1 pour 3100 garçons [3].

La maladie de Fabry est probablement sous-estimée de part ses caractéristiques cliniques peu spécifiques.

D'après le « Fabry Registry » réalisé à partir d'une cohorte de 1765 patients, le sexe ratio retrouvé est de 1:1 [4].

Aucune prédisposition ethnique n'a été retrouvée, malgré des disparités géographiques : incidence accrue en nova scotia (canada) et west virginia (usa) [5].

L'atteinte cochléo-vestibulaire dans la maladie de Fabry touche environ 80 % des patients selon des études incluant 22 cas [6] et 98 cas [7]. La symptomatologie est variable, allant d'épisodes de surdités brusques, d'acouphènes à une surdité de perception progressive sur les fréquences aigues.

#### 4. PHYSIOPATHOLOGIE

La maladie de Fabry est une maladie de surcharge lysosomale. C'est la plus fréquente après la maladie de Gaucher.

En 1898 les dermatologues Johannes Fabry et William Anderson décrivent pour la première fois les angiokératomes diffus observés dans la maladie (**Anderson 1898, Fabry 1898**). En 1963 seulement, **Sweeley** identifie l'accumulation de glycolipides à l'intérieur de nombreux types cellulaires différents [8] . Quelques années plus tard **Brady** établit le lien entre cette accumulation de glycolipides et le déficit en une enzyme lysosomale : l' $\alpha$ -galactosidase A [9], protéine codée par un gène situé sur la région Xq22.1 du chromosome X [10].

Depuis, 431 mutations sont décrites [11]. La cause de ces mutations n'est pour l'instant pas connue.

Au total, l' $\alpha$ -galactosidase A est une enzyme lysosomale dont la synthèse est commandée par un gène nommé *GLA* sur le bras long du chromosome X. Cette enzyme digestive contenue à l'intérieur des lysosomes est une protéine synthétisée au niveau des ribosomes puis transférée dans les citernes du réticulum endoplasmique rugueux et enfin, transmise à l'appareil de Golgi. Elle est sécrétée avec d'autres enzymes dans le cytoplasme cellulaire sous forme de vésicule : le lysosome. Les lysosomes contiennent le système digestif de la cellule. La fonction des enzymes lysosomales étant de débarrasser la cellule des matières indésirables telles que les sphingolipides.

L' $\alpha$ -galactosidase A clive entre autre le globotriaosylcéramide (Gb3) pour le dégrader.

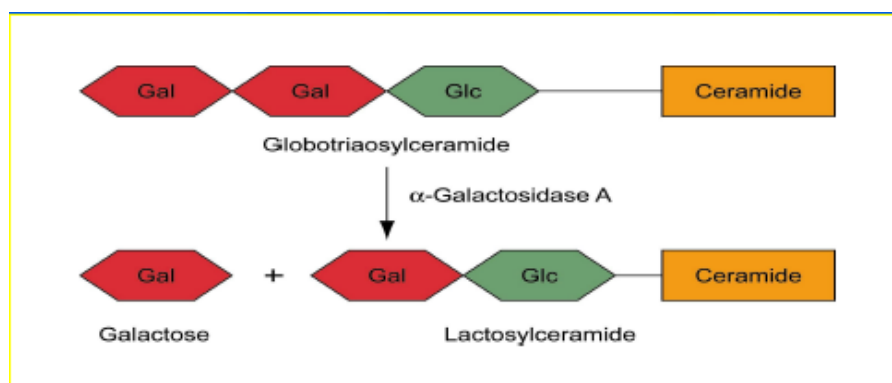
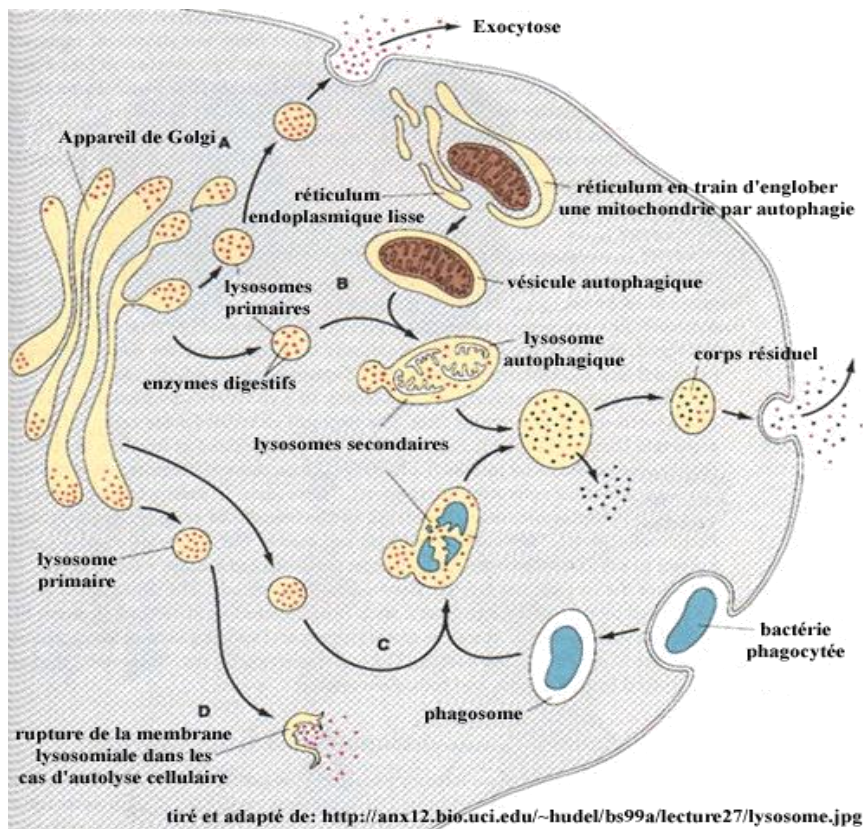
Le déficit enzymatique entraîne une accumulation de globotriaosylcéramide et à moindre titre de galabiosylcéramide dans plusieurs tissus tels les vaisseaux sanguins, les neurones, la cornée, la peau, les reins et le cœur. En conséquence, les patients peuvent présenter un certain nombre de signes et symptômes de degrés variables : dystrophie cornéenne, angiokératomes, dysesthésies, hypohydrose, troubles cardiaques, insuffisance rénale... [2]

La surcharge tissulaire augmente avec l'âge.

Une activité résiduelle en  $\alpha$ -galactosidase A semble cependant suffisante pour prévenir l'accumulation de Gb3 dans les tissus, d'où des manifestations cliniques moins marquées [12].

Du fait de son caractère multisystémique, il ne semble pas étonnant de trouver des manifestations otologiques chez certains patients.





L'accumulation de glycosphingolipides entraîne d'une part une dysfonction cellulaire et une hypoperfusion responsable d'inflammation et de fibrose cellulaire et d'autre part un stress oxydatif [13] à l'origine d'une modification de l'adhésion moléculaire des cellules endothéliales. Cette physiopathologie est ainsi aggravée chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire [14].

Il semble que l'accumulation de Gb3 ne soit pas la seule responsable de la symptomatologie de la maladie de Fabry. En effet il n'existe pas de corrélation entre le taux de Gb3 et les manifestations cliniques de la maladie. L'accumulation de Gb3 est cependant un pré requis nécessaire pour le développement de la maladie [15].

## 5. ANATOMOPATHOLOGIE COCHLEO-VESTIBULAIRE [16]

**Schachern et al. (1989)** ont été les premiers à décrire les atteintes histopathologiques de l'oreille interne dans la maladie de Fabry, à partir de l'étude de rochers de deux patients décédés qui présentaient une surdité de perception. Chez l'un des deux, le nombre de cellules ciliées externes était diminué et la strie vasculaire atrophiée. L'accumulation de glycosphingolipides dans les cellules endothéliales et au sein des divers ganglions était présente chez les deux patients.

Plus récemment, **Dobson et al. (2002)** ont rapporté le cas d'un patient de 41 ans atteint de maladie de Fabry et décédé d'un infarctus. Le patient présentait une surdité de perception asymétrique. L'étude anatomopathologique de ses rochers a révélé une cochlée dépourvue de tout ganglion spiral. L'oreille moyenne était remplie de matériel fibrineux contenant de nombreux cristaux biréfringents. Les auteurs constatèrent une déplétion cellulaire au sein du ganglion vestibulaire.

Les données anatomopathologiques sont donc anciennes et rares ; elles ne permettent pas actuellement d'identifier clairement les altérations cochléaires morphologiques de la maladie de Fabry. De nouvelles études histologiques devraient idéalement être conduites afin de mieux documenter le retentissement de cette maladie sur l'oreille interne, mais sont rendues difficiles par les dégradations rapides de la cochlée en post-mortem et les conditions de décès des patients qui peuvent modifier l'anatomopathologie cochléaire.

## 6. DIAGNOSTIC [5, 11, 17]

La maladie de Fabry évolue selon trois périodes de la vie :

- Dans l'enfance : apparaissent des acroparesthésies qui sont des sensations douloureuses de brûlure au niveau des mains et des pieds. On retrouve également une hypohydrose, des troubles gastro-intestinaux, des troubles de la croissance, des angiokératomes et des difficultés scolaires liées aux absences scolaires engendrées par la symptomatologie. L'âge moyen des premiers symptômes chez le garçon est de 5-6 ans, tandis que chez la fille il se situe vers 9 ans [7].
- Vers 20 ans, ces symptômes ont tendance à progresser et une protéinurie apparaît chez l'homme. Les femmes développent les symptômes mais la protéinurie n'est pas constante.
- A partir de 30 ans, apparaissent les complications viscérales : rénales, cardiovasculaires, neurologiques, pulmonaires. Par contre, les crises douloureuses ont tendance à disparaître.

L'âge moyen du diagnostic est de 29 ans.

L'espérance de vie est réduite d'environ 20 ans chez l'homme et de 15 ans chez la femme. Les principales causes de décès sont une insuffisance rénale, une maladie cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

a. Diagnostic clinique de la forme classique

Le diagnostic de la maladie de Fabry se pose devant la présence de multiples signes cliniques :

i. Signes cutanés

*Les Angiokératomes* apparaissent dans l'enfance et augmentent progressivement de taille et en nombre. Ce sont des maculopapules rouges foncés, parfois hyperkératosiques, correspondant à des dilatations capillaires du derme superficiel. Leur siège de prédilection est l'ombilic, les flans, les lombes, la racine des cuisses, mais l'ensemble du corps peut être atteint.



Jeffrey B. Kopp, M.D.  
Raphael Schiffmann, M.D.

National Institutes of Health  
Bethesda, MD 20892

*Les Troubles sudoraux* tels l'hypohydrose ou l'anhydrose sont très souvent retrouvés chez les patients atteints de maladie de Fabry. Plus de 50% des hommes et 25% des femmes se plaignent d'une intolérance à la chaleur, au froid, à l'effort physique ou au stress.

## ii. Manifestations cardio-vasculaires

Elles sont fréquentes et apparaissent au cours de la troisième décennie. Elles sont dues au dépôt progressif de glycosphingolipides dans les cellules myocardiques, les voies de conduction, les fibroblastes valvulaires et l'endothélium des vaisseaux coronariens. (**von scheidt, eng, 1991**)

### *Manifestations précoces :*

#### *Cardiomyopathie hypertrophique, parfois obstructive*

On retrouve des signes d'Hypertrophie Ventriculaire Gauche (HVG) à l'électrocardiogramme (ECG), avec modifications du segment ST, inversion de l'onde T. A l'échographie dans 50% des cas on a un élargissement du septum interventriculaire et de la paroi libre du VG

#### *Troubles de conduction*

Ils sont fréquents avec à l'ECG un raccourcissement du segment PR

#### *Troubles du rythme*

La première manifestation chez l'enfant est la bradycardie. Les troubles du rythme à type d'arythmie complète par fibrillation auriculaire sont plus rares.

#### *Valvulopathies*

A l'échographie : une insuffisance valvulaire mitrale est retrouvée chez 50% des hémizygotés dès l'enfance ou l'adolescence.

### *Manifestations tardives*

#### *Cardiomyopathie dilatée*

#### *Insuffisance cardiaque congestive*

#### *Syndrome coronarien aigu et infarctus du myocarde*

La plupart de ces maladies sont aggravées par l'*Hypertension artérielle* d'origine rénale.



R. Schiffmann / *Pharmacology & Therapeutics* 122 (2009) 65-77

### iii. Manifestations neurologiques

#### *Système nerveux périphérique : Crises douloureuses aiguës paroxystiques*

Les crises sont présentes dès l'enfance, dans 70% des cas, au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Il s'agit de sensation de brûlure permanente pendant la crise, sans caractère pulsatile, à laquelle s'associent des acroparesthésies douloureuses. Ces crises se répètent à intervalle variable. Après l'âge de 25 ans, elles peuvent s'espacer, régresser et même disparaître, ou alors elles deviennent plus fréquentes et plus vives. Les crises surviennent spontanément, mais il peut exister des facteurs déclenchant tels que la fièvre, la fatigue, le stress et l'effort physique. Au cours des paroxysmes douloureux, peuvent survenir une hyperthermie transitoire, une accélération de la vitesse de sédimentation, un œdème fugace des membres inférieurs, et des arthralgies, pouvant faussement orienter vers des diagnostics de rhumatisme articulaire aigu ou d'arthrite chronique juvénile.

Les patients se plaignent parfois d'un inconfort constant, à type *d'acroparesthésies chroniques*, correspondants à des douleurs chroniques et lancinantes des extrémités.

#### *Système nerveux autonome*

Il peut s'agir d'une atteinte sympathique avec absence de prurit ou d'érythème lors des piqures d'insectes ; ou encore d'une atteinte parasympathique avec diminution du réflexe pupillaire à la pilocarpine, diminution de la sécrétion salivaire et lacrymale, et atteinte de la motilité intestinale chez les patients plus âgés.

Une hypotension artérielle orthostatique parfois sévère et responsable de syncopes a été occasionnellement rapportée, mais la fonction autonome cardiovasculaire semble le plus souvent normale.

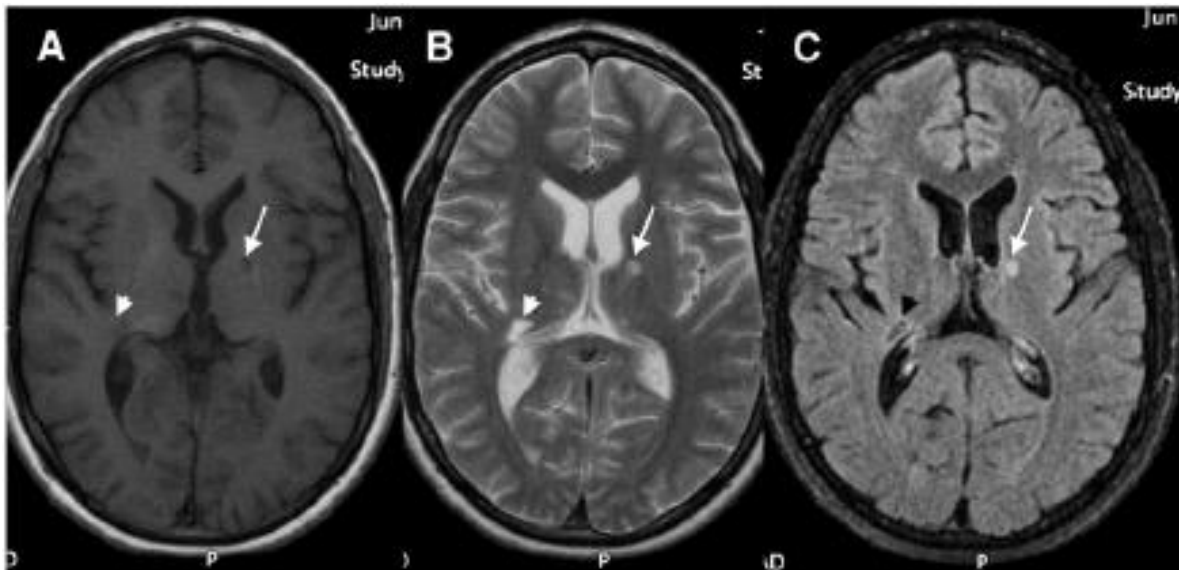
De nombreuses analyses histochimiques et biochimiques ont confirmé l'accumulation de glycosphingolipides dans les ganglions spinaux et les ganglions sympathiques chez les hémizygotés et les hétérozygotés.

### *Système nerveux central : Maladie cérébrovasculaire*

L'AVC du sujet jeune, qu'il soit hémorragique ou thrombotique, doit faire évoquer le diagnostic de maladie de Fabry. Il existe en effet des lésions vasculaires ischémiques, notamment dans le territoire vertébrobasilaire. Ces symptômes apparaissent dans la troisième décennie. Il peut s'agir d'un accident vasculaire transitoire ou constitué. Sont décrits une hémiparésie, des vertiges, une diplopie, une dysarthrie, un nystagmus, un syndrome cérébelleux. Les différentes hypothèses physiopathologiques sont : une occlusion artérielle secondaire à un dépôt de glycosphingolipides dans la paroi vasculaire avec réduction du diamètre endoluminale, des dolichoectasies des artérioles de la circulation vertébrobasilaire. Les récives sont fréquentes et les séquelles de plus en plus invalidantes.

Ces symptômes peuvent faire évoquer chez un sujet jeune non hypertendu, une sclérose en plaque. L'IRM est l'examen de choix dans la détection des lésions ischémiques cérébrales de la maladie de Fabry. Elle met en évidence des petits infarctus profonds, un hypersignal de la substance blanche périventriculaire, des infarctus cérébelleux, et des ectasies des vaisseaux vertébrobasilaires.

Les AVC hémorragiques sont plus rares et semblent être la conséquence d'un mauvais contrôle de l'hypertension artérielle. L'hypothèse d'une dégénérescence des vaisseaux cérébraux due au dépôt de sphingolipides dans la paroi vasculaire a été émise.



R. Schiffmann / *Pharmacology & Therapeutics* 122 (2009) 65–77

**Fig. 3.** MRI of the brain of a 20-year-old man with a history of repeated strokes since age 14 years, despite 3 years of enzyme replacement. **A.** T1-weighted image. **B.** T2-weighted image. **C.** Fluid-attenuated inversion recovery image (FLAIR). Old lacunar infarcts are seen, including internal capsule (arrow), right thalamus and a more recent lacunar infarct in the proximal right optic radiations (arrowhead). On the FLAIR image, a small amount of gliosis surrounds most of these lesions.

### *Atteinte des paires craniennes*

Les hommes hémizygotés présentent fréquemment une atteinte cochléovestibulaire progressive, s'aggravant avec l'âge. L'atteinte est une surdité de perception uni- ou bilatérale. Les femmes hétérozygotes peuvent également être atteintes.

On retrouve également des épisodes de vertiges qui sont souvent d'origine périphérique associés à une hypoacousie, mais une composante vestibulaire centrale peut également s'intégrer dans le cadre d'une maladie cérébrovasculaire.

Des épisodes de vertiges et des acouphènes peuvent survenir dès l'enfance [18].

Une atteinte des paires craniennes commandant l'oculomotricité est volontiers trouvée en cas de maladie cérébrovasculaire, en accord avec l'atteinte préférentielle de la circulation postérieure dont dépend le tronc cérébral.

L'atteinte d'autres nerfs craniens dont le V, le VII, et le XII a été occasionnellement rapportée.

#### iv. Manifestations rénales

L'atteinte rénale reste longtemps asymptomatique, mais la biopsie rénale peut révéler très tôt des lésions glomérulaires caractéristiques. Une protéinurie apparaît le plus souvent entre 20 et 30 ans ; elle est généralement peu abondante, inférieure à 1g par jour. Puis vers 50 ans, l'atteinte rénale constitue la complication majeure de la maladie de Fabry.

Les premiers signes de l'atteinte rénale sont l'hyperfiltration, la microalbuminémie, la protéinurie, puis la maladie progresse vers l'insuffisance rénale.

#### v. Manifestations oculaires

Les signes ophtalmologiques sont présents dans 90% des cas et sont un marqueur spécifique de l'affection. Ils peuvent constituer un moyen de diagnostic chez l'homme et de dépistage chez la femme hétérozygote.

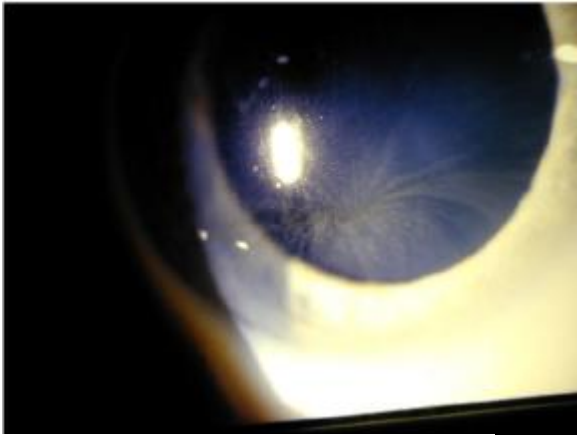
### *Acuité visuelle*

La maladie de Fabry affecte en général assez peu la vision, mais des cas d'occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine ont cependant été décrits.



### *Cornée*

Il s'agit de dépôts cornéens caractéristiques bilatéraux et asymétriques n'entraînant pas de baisse d'acuité visuelle. A un stade précoce, il existe une « brume » diffuse (*haze*) au niveau des couches épithéliales, puis apparaissent des opacités cornéennes, à disposition tourbillonnante, d'où le terme botanique de cornée « verticillée ». Ces opacités ont une couleur allant du blanc à l'ocre et peuvent être très discrètes.



1. Cornea verticillata in a heterozygote female

R. Schiffmann / *Pharmacology & Therapeutics* 122 (2009) 65–77

### *Cristallin*

Des opacités cristalliniennes antérieures et postérieures sont décrites chez un tiers des hémizygotés mais beaucoup moins chez les hétérozygotés.

### *Rétine*

L'atteinte rétinienne est essentiellement vasculaire, plus sévère et plus fréquente chez les hémizygotés que les hétérozygotés. Des tortuosités et des dilatations segmentaires des veines rétiniennes sont typiquement observées. Avec l'avancée de la maladie, des anomalies rétiniennes liées au développement de l'hypertension artérielle et de l'urémie peuvent se superposer.



Jeffrey B. Kopp, M.D.  
Raphael Schiffmann, M.D.

National Institutes of Health  
Bethesda, MD 20892

Artéριοles rétiniennes tortueuses

#### vi. Manifestations pulmonaires

Elles sont rares, mais il a été mis en évidence chez 36% de patients un syndrome obstructif. L'obstruction des voies aériennes ne semble pas liée à une hyperréactivité bronchique ou à une inflammation chronique, mais résulter d'une accumulation de glycosphingolipides au niveau des cellules musculaires lisses et de l'épithélium des voies aériennes.

#### vii. Manifestations digestives

Il s'agit le plus fréquemment de douleurs abdominales et de diarrhées épisodiques. Les symptômes sont liés à l'importance des dépôts de glycosphingolipides non seulement au sein des parois artériolaires, capillaires et lymphatiques, mais aussi dans les ganglions du système nerveux autonome.

#### viii. Manifestations articulaires

Tout acrosyndrome de l'enfance, même isolé cliniquement, doit faire évoquer la possibilité de maladie de Fabry. Ces phénomènes sont cependant souvent confondus avec un rhumatisme inflammatoire, en particulier un rhumatisme articulaire aigu, d'autant qu'ils peuvent occasionnellement s'accompagner de poussées fébriles récidivantes, d'un syndrome inflammatoire et d'arthralgies.

En résumé, la forme classique de la maladie de Fabry présente une évolution lente, où les signes et symptômes se modifient avec l'âge, parallèlement à l'atteinte organique. La variété des symptômes explique le retard au diagnostic qui est parfois posé une dizaine d'années après les premières manifestations.

Les atteintes rénales, cardiovasculaires et neurologiques font le pronostic de la maladie.

L'atteinte ORL n'est pas à négliger puisqu'elle peut contribuer au diagnostic.

## b. Les femmes vectrices

La maladie de Fabry est une maladie génétique de transmission récessive liée à l'X à pénétrance variable. Seulement 70% des femmes qui possèdent des mutations pour le gène *GLA* présenteront des manifestations de la maladie, tandis que 100% des hommes seront symptomatiques.

En effet les femmes sont constituées d'une mosaïque de cellules normales et mutantes. Elles possèdent 2 chromosomes X dans chaque cellule dont l'un est inactivé de façon aléatoire et définitive au cours de l'embryogénèse.

Certaines femmes peuvent développer toutes les complications décrites chez l'homme, tandis que d'autres présenteront une symptomatologie à minima pour la même mutation du gène *GLA*.

## c. Diagnostic biologique

La méthode de référence pour confirmer le diagnostic de la maladie de Fabry est de doser l'activité en  $\alpha$ -galactosidase A dans le plasma ou les leucocytes (**desnick et al 2001**).

Un taux résiduel d'activité enzymatique inférieur à 20% de la normale est suffisant pour confirmer le diagnostic, un taux entre 20 et 35% doit être considéré comme fortement suspect (**kitagawa et al. 2008**). En revanche, chez la femme l'enzymologie est beaucoup moins fiable du fait de l'inactivation au hasard du chromosome X.

La recherche de la mutation du gène *GLA* trouve ici sa place pour le diagnostic positif de la maladie [19]. Le génotypage permet également de donner aux familles un conseil génétique clair et d'envisager un diagnostic prénatal.

Le diagnostic prénatal repose sur le dosage enzymatique de l'activité  $\alpha$ -galactosidase A sur des villosités chorales fraîches ou des cellules amniotiques cultivées.

Une consultation auprès d'un médecin qualifié en génétique médicale est désormais requise par la loi avant tout diagnostic prénatal. Cette consultation permet, outre de confirmer le diagnostic, de construire l'arbre généalogique et d'estimer le risque d'avoir un enfant atteint de la maladie.

Hormis ces méthodes de diagnostic par dosage enzymologique et de diagnostic moléculaire, le dosage du Gb3 dans le sédiment urinaire des 24H peut être réalisé facilement (**gupta 2005**). Toute biopsie (peau, rein...) peut aussi être informative et conduire au diagnostic par la mise en évidence des dépôts lipidiques.

## 7. BILAN

Une fois le diagnostic de maladie de Fabry posé grâce aux explorations réalisées ci-dessus, un bilan complet doit être réalisé. Celui-ci comporte :

- La recherche de facteurs de risque cardio-vasculaires pouvant aggraver les atteintes vasculaires : tabac, alcool, hypercholestérolémie, antécédents familiaux et personnels d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde
- Un interrogatoire précis à la recherche de troubles sudoraux, d'intolérance au froid, au stress, à la chaleur, à l'effort physique, des épisodes d'acroparesthésies aiguës douloureuses, la recherche de signes fonctionnels cardiaques, neurologiques, pulmonaires, Orl ou digestifs.
- Un examen clinique complet : cardiaque, neurologique, cutané à la recherche d'angiokératomes...
- Une bandelette urinaire à recherche de protéinurie
- dans certains cas une biopsie rénale pour en évaluer l'atteinte
- un ECG, une échographie cardiaque ou une IRM cardiaque pour évaluer l'atteinte cardiaque et en prévenir les complications
- une IRM cérébrale pour rechercher des signes d'atteinte cérébrale
- des explorations fonctionnelles auditives et vestibulaires pour évaluer l'atteinte cochléovestibulaire
- une évaluation psychologique pour mesurer l'impact de la maladie sur le psychisme du patient.

L'ensemble de ce bilan est nécessaire pour évaluer la progression de la maladie et dépister précocement les complications organiques.

## 8. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE [5, 11, 20-23]

Hormis la prise en charge symptomatique de la maladie, s'est développé un traitement spécifique : la substitution enzymatique. Son essor en 2001 en Europe et en 2003 aux Etats-Unis a montré qu'elle permettait une stabilisation des symptômes, et parfois même leur amélioration. Ce traitement doit être mis en place précocement afin d'éviter les complications organiques irréversibles de la maladie.

Actuellement, deux formes d' $\alpha$ -galactosidase A existent pour la préparation de l'enzymothérapie (ERT : enzyme replacement therapy) : agalsidase alfa (Replagal) et agalsidase beta (Fabrazyme). Seul l'agalsidase beta est autorisé aux Etats-Unis. Les deux formes sont utilisées dans les autres pays, notamment en Europe.

Leur mode d'administration se fait par injections intraveineuses toutes les deux semaines. La dose utilisée est de 0.2 mg/kg pour l'agalsidase alfa, et de 1 mg/kg pour l'agalsidase beta. Aucune différence d'effet thérapeutique n'a été retrouvée entre les deux préparations.

Le libellé de l'Autorisation de Mise sur le Marché précise que ces médicaments sont « indiqués dans les enzymothérapies substitutives à long terme, lorsque le diagnostic médical a permis de confirmer la présence de la maladie de Fabry chez les patients ».

Depuis 2007, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) recommande de débiter le traitement enzymatique :

- Chez l'homme à partir de 18 ans, même en l'absence de symptôme clinique
- Chez la femme en cas de survenue de symptômes cliniques, en particulier en présence de cardiomyopathie, de maladie rénale, d'accident vasculaire cérébral ou d'atteinte cochléaire sévère.
- Chez l'enfant devant des grandes crises douloureuses réfractaires à un traitement antalgique bien conduit, ou une atteinte rénale, cardiaque, cérébrale ou cochléo-vestibulaire en rapport avec la maladie.

L'enzymothérapie a prouvé son efficacité sur le ralentissement de la dégradation de la fonction rénale [21, 24, 25] . La protéinurie est un excellent facteur prédictif du déclin de la fonction rénale et de la réponse thérapeutique. L'ERT réduit les inclusions lysosomales dans les cellules vasculaires endothéliales rénales et réduit ainsi l'excrétion rénale de Gb3.

Par contre, sur le plan cardiovasculaire, les études sont plus partagées. Certaines n'ont pas démontré d'amélioration clinique du traitement enzymatique. Il est possible que les complications cardiaques de la maladie de Fabry soient irréversibles et que le traitement n'ait aucune efficacité à long terme, que ce soit sur les troubles de conduction ou du rythme, comme sur les atteintes valvulaires ou coronariennes [26, 27]. D'autres études, au contraire, ont montré une amélioration clinique sur la réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche au cours des 5 premières années de traitement et de l'amélioration de la contractilité cardiaque lors des 3 premières années [28].

Il semble également exister une amélioration vasculaire de la perfusion cérébrale lors du traitement enzymatique [29]. Une diminution significative des crises douloureuses paroxystiques a également été prouvée sous traitement enzymatique [22], même si la douleur ne disparaît pas complètement. L'efficacité du traitement sur les douleurs provoquées par le chaud ou le froid n'est observée qu'après 18 mois d'observance [30].

Enfin, toutes les études concordent pour dire que le traitement enzymatique ne permet pas une normalisation complète de la fonction nerveuse. Mais qu'un traitement précoce permet de limiter les complications organiques irréversibles[31].

De plus, le traitement est efficace sur les troubles sudoraux et permet l'amélioration du fonctionnement des glandes sudoripares, dès le début des perfusions [32].

L'efficacité de l'enzymothérapie sur le système cochléo-vestibulaire est controversé. Certaines études ne retrouvent pas d'amélioration de la fonction auditive sous traitement enzymatique et notent même une progression de la surdité [33], d'autres au contraire prouvent une amélioration significative de l'audition [34].

Chez l'enfant, le traitement est bien toléré. Il est démontré une amélioration du système nerveux autonome avec diminution des douleurs, des troubles gastro-intestinaux, une amélioration de la fonction sudoripare. Il semble que le traitement permet de prévenir les complications organiques à l'âge adulte [21].

Enfin, le recul sur ces médicaments est court, l'efficacité à long terme n'est pas établie.

C'est pourquoi deux bases de données ont été mises en place : le « Fabry Registry » et la « Fabry Outcome Survey ». Elles permettent de recenser les patients atteints de la maladie de

Fabry, de collecter les données cliniques et d'évaluer l'efficacité thérapeutique de l'enzymothérapie. Ceci dans le but de faciliter la compréhension de la maladie et d'améliorer la gestion des patients. Grâce à ces grandes cohortes, de nombreuses études ont pu être menées et donner lieu à des publications.

De nouvelles thérapeutiques sont actuellement testées dont la « chaperone therapy ». Il s'agit de petites molécules chaperonnes qui permettraient d'augmenter l'activité résiduelle enzymatique [35]et **germain DP, int J Clin Pharmacol Ther 2009**

## 9. DISCUSSION : Fabry et symptômes cochléo-vestibulaires

La symptomatologie cochléo-vestibulaire dans la maladie de Fabry est variée. Il peut s'agir d'épisodes de surdité brusque, comme d'une surdité de perception progressive, ou encore de troubles de l'équilibre.

Au début de la découverte de la maladie de Fabry, les troubles vestibulaires évoquaient plutôt une maladie de Ménière, devant la triade surdité, vertiges, acouphènes [16]. Les différentes études étaient peu centrées sur le problème vestibulaire des patients atteints de la maladie de Fabry, puisqu'elles apparaissent au second plan par rapport aux atteintes organiques rénales, cardiaques ou neurologiques de pronostic plus sévère. L'atteinte vestibulaire était estimée à 20% des patients malades. Cependant, en 2007, Palla et al. [36] retrouve un nombre considérable de patients ayant un déficit vestibulaire, montant le chiffre à 80%. Cette augmentation massive semble être la conséquence de test clinique plus performant : le « head impulse test ».

Toutefois, aucun patient ne se plaint de troubles de l'équilibre dans nos cas rapportés à Angers.

L'atteinte cochléaire se manifeste par une surdité de perception sur les fréquences aiguës, qui apparaît progressivement de façon uni- ou bilatérale. En effet, en 1980, Meyerhoff et al. [16] montre qu'un tiers des patients présentaient une surdité de perception touchant les fréquences aiguës. Puis, en 2001, sur une cohorte de 98 patients, MacDermot et al. [7] observent que 78 % des patients se plaignent d'une perte auditive sans qu'il y ait eu de tests audiométriques réalisés. Parmi ces patients, 3 ne présentaient aucune histoire familiale, mais étaient appareillés avant l'âge de 10 ans pour une surdité sévère et 1 présentait un cholestéatome diagnostiqué dans l'enfance.

Cette surdité de perception s'aggrave avec l'âge, tout comme la presbycusie. L'étude de Low et al. en 2007, sur 22 patients malades, ne retrouve aucun patient de plus de 44 ans avec une audition normale [37].

La FOS (Fabry Outcome Surgery), en 2006, compare la perte auditive par rapport à une population saine, du même âge. 74% des malades ont une perte auditive plus importante que celle attendue pour leur âge [38].



Parmi nos 4 cas rapportés, la moitié est atteinte de surdité de perception sur les fréquences aiguës. Mr LR de 60 ans est appareillé pour une surdité sévère depuis 2005. Mr CJC, 30 ans est également atteint d'une surdité de perception sur les fréquences aiguës.

L'autre particularité cochléaire de la maladie de Fabry est la survenue d'épisodes de surdité brusque [38]. Ces épisodes sont plus fréquents que dans la population générale.

Là encore, nous pouvons l'illustrer par le cas de Mr CJC qui a présenté plusieurs épisodes de surdité brusque entre 2000 et 2003, à chaque fois résolutif. **(pas vraiment exact puisqu'il a une SP !!!)**

L'origine vasculaire des surdités brusques a souvent été suggérée. La maladie de Fabry pourrait être avec le syndrome de SUSAC (Syndrome associant une atteinte de la rétine, une atteinte de la cochlée et des lésions de la substance blanche en particuliers du corps calleux), le premier exemple documenté d'une atteinte vasculaire de l'oreille interne. Les bases de l'atteinte vasculaire cochléaire dans la maladie de Fabry peuvent s'expliquer par les connaissances actuelles de la physiopathologie de cette affection génétique. Le déficit en  $\alpha$ -galactosidase dans la maladie de Fabry entraîne une accumulation de glycosphingolipides dans les lysosomes de nombreux tissus. Si on compare l'atteinte rétinienne avec l'atteinte cochléaire, il apparaît clairement que l'atteinte de la rétine est essentiellement vasculaire. Des tortuosités et des dilatations segmentaires des veines rétinienne ont été notées. Des cas d'occlusion de l'artère centrale de la rétine ont également été décrits. Ainsi, il n'est pas étonnant de décrire des atteintes cochléaires dans une telle maladie, avec une fréquence particulièrement élevée de surdités brusques le plus souvent irréversibles témoignant de l'atteinte vasculaire du système auditif.

La maladie de Fabry pourrait être la première pathologie générant une atteinte vasculaire de l'oreille interne et entraînant à la fois, par le biais d'une ischémie cochléaire progressive une surdité de perception endocochléaire, et par le biais d'une ischémie aiguë, des épisodes de surdité brusque particulièrement fréquents [16].

Par ailleurs, s'il existe une activité résiduelle en  $\alpha$ -galactosidase A, elle semble protéger l'atteinte auditive puisque le nombre de patients sourds est moindre [39].

Sergi et Conti ont réalisé une étude sur cinq membres d'une famille atteints de la même mutation pour la maladie de Fabry. Quatre patients présentent une perte auditive, dont trois sont associées à des acouphènes [40].

En 2009, Keilmann publie une étude réalisée à partir de la base de donnée FOS (Fabry Outcome Surgery) sur les symptômes cochléovestibulaires des enfants atteints de la maladie de Fabry. 33 % des 543 enfants se plaignent d'une perte auditive. 101 tests auditifs ont pu être

réalisés retrouvant une perte auditive chez 19% d'entre eux. Sur ces 101 enfants, 44 se plaignent d'acouphènes, et seuls 2 ont présentés des surdités brusques.

L'étude confirme l'âge d'apparition de la perte auditive pendant la deuxième décennie, et sans différence de sexe par rapport aux études réalisées sur les adultes. Le risque de surdité brusque est 10 fois plus importante chez les patients atteints de la maladie de Fabry que dans la population générale [41].

De manière objective, les tests audiométriques à réalisés sont simples : audiométrie tonale et vocale, impédancemétrie. Puis si on veut confirmer l'atteinte endocochléaire : potentiels évoqués auditifs et otoémissions acoustiques. Ces tests vont nous permettre de confirmer la surdité de perception sur les fréquences aiguës, surdité d'origine endocochléaire.

Les explorations fonctionnelles vestibulaires à réaliser en cas de doute d'une atteinte vestibulaire sont tout d'abord des épreuves caloriques, puis le « head impulse test ». L'IRM est un examen d'imagerie de choix pour dépister tôt les lésions cochléovestibulaires qui sont similaires aux patients atteints de la maladie de Ménière : dilatation du canal semi circulaire supérieur pouvant correspondre à une accumulation de glycosphingolipides [42].

Germain et al. [6] ont fait la preuve de façon objective pour la première fois en 2002 d'une perte auditive et d'épisodes de surdité brusque chez les patients atteints de la maladie de Fabry. Sur une cohorte de 22 patients hémizygotés, 5 patients avaient une surdité de perception d'apparition progressive, 7 se plaignaient d'épisodes de surdité brusque et 6 d'acouphènes. Cette étude montrait de façon significative un rapport entre l'atteinte auditive et les troubles de la fonction rénale ( $p < 0,01$ ) ainsi que des lésions cérébrales ( $p < 0,01$ ). Par contre, aucun lien n'a été mis en évidence entre la perte auditive et la fonction cardiaque. Un interrogatoire et un examen clinique ORL était réalisé, ainsi qu'une audiométrie tonale, vocale, une impédancemétrie, des potentiels évoqués auditifs et des otoémissions acoustiques. Au total, cette étude retrouvait une perte auditive significative chez 80% des patients atteints de la maladie de Fabry par rapport à leur âge ; perte auditive dont les caractéristiques était une surdité de perception de nature endocochléaire sur les otoémissions acoustiques.

Les différentes études concernant l'efficacité de la thérapie enzymatique sur le système cochléovestibulaire restent controversées.

Hajioff et al. en 2003 [43] réalisent une étude sur 15 patients hémizygotes afin de décrire la nature de la perte auditive et d'objectiver la réponse auditive au traitement enzymatique. L'étude a été réalisée à partir des tests auditifs objectifs habituels. 4 patients avaient une perte auditive bilatérale et 7 unilatérale : perte auditive de perception sur les fréquences aiguës. 2 patients présentaient une surdité de transmission sur otite chronique. Seuls 3 patients avaient une audition normale. Après 6 mois de traitement, aucune efficacité n'a été mise en évidence sur la fonction auditive. Par contre, au long cours, on notait une amélioration : de 2.1 dB après 18 mois de traitement et de 4.9 dB après 30 mois. Cette étude a permis de mettre en évidence que 80% des patients étaient atteints de surdité et que le traitement enzymatique semblait efficace à long terme.

De nombreux cas sont rapportés dans la littérature de patients atteints de la maladie de Fabry, présentant une surdité de perception sur les fréquences aiguës [42, 44, 45] avec des épisodes de surdité brusque régressant sous traitement classique : corticothérapie, oxygénothérapie hyperbare, repos. A chaque fois il est précisé que le traitement enzymatique doit être débuté le plus tôt possible afin de prévenir les complications organiques irréversibles.

Les premières conclusions de la FOS concernant l'efficacité du traitement enzymatique sur la perte auditive sont peu formelles. Le traitement à long terme permettrait de stabiliser l'évolution de la surdité.

En 2007, Palla et al. ont étudié l'atteinte auditive et **vestibulaire** de 47 patients atteints de la maladie de Fabry. Plus de 80% d'entre eux présentent une perte auditive ainsi qu'un déficit vestibulaire. Jusqu'à présent on ne retrouvait que 20% des patients ayant un déficit vestibulaire. Cette augmentation massive de déficit vestibulaire semble être la conséquence de test clinique plus performant en utilisant le « head impulse test », par rapport aux épreuves caloriques. Par contre la localisation anatomique de l'atteinte cochléo-vestibulaire reste encore méconnue. Dans leur série, la fonction auditive n'est pas significativement améliorée après 60 mois de traitement enzymatique [36]. Au contraire, le déficit vestibulaire est largement amélioré par le traitement.

Une étude coréenne de 2008 montre l'efficacité du traitement enzymatique substitutif et sa bonne tolérance sur 11 patients âgés de 13 à 48 ans. L'efficacité est prouvée sur la fonction rénale mais pas sur l'atteinte cochléovestibulaire [46].

En 2009, Keilmann publie une étude réalisée à partir de la base de donnée FOS (Fabry Outcome Surgery) sur les symptômes cochléovestibulaires des enfants atteints de la maladie de Fabry. 33 % des 543 enfants se plaignent d'une perte auditive. 101 tests auditifs ont pu être

réalisés retrouvant une perte auditive chez 19% d'entre eux. Sur ces 101 enfants, 44 se plaignent d'acouphènes, et seuls 2 ont présentés des surdités brusques.

Chez les enfants traités par ERT, aucun n'a développé de surdité pendant le traitement.

L'étude confirme l'âge d'apparition de la perte auditive pendant la deuxième décennie, et sans différence de sexe par rapport aux études réalisées sur les adultes. Le risque de surdité brusque est 10 fois plus importante chez les patients atteints de la maladie de Fabry que dans la population générale [41].

Le traitement s'impose donc chez l'enfant, dont le seul symptôme cochléo-vestibulaire est souvent l'acouphène. Apparaissent ensuite les vertiges et la surdité de perception.

## 10. CONCLUSION

La maladie de Fabry est une maladie génétique rare qui ne doit pas être méconnue de l'otorhinolaryngologiste. 80% des patients sont concernés par une atteinte cochléovestibulaire à type de surdité de perception, surdité brusque ou encore de vertiges et d'acouphènes. Il paraît nécessaire de proposer à tout patient atteint de la maladie de Fabry un dépistage auditif régulier afin de ne pas méconnaître une surdité.

Le diagnostic de la maladie doit être posé le plus précocement possible afin de mettre en place le traitement enzymatique de substitution. Ce traitement récent permet de limiter les atteintes organiques irréversibles de la maladie, atteintes multiviscérales engageant le pronostic vital à long terme. L'ORL peut être le premier à évoquer le diagnostic devant une surdité de perception uni- ou bilatérale chez l'enfant, ou devant des acouphènes isolés, ou encore devant des épisodes répétés de surdité brusque.

Est-il licite d'envisager un dépistage systématique de la maladie devant toute surdité isolée, sachant que l'incidence de la maladie reste faible ?

De nombreuses questions restent en suspens : y a-t-il une concordance entre génotype et phénotype, de surcroît pour l'atteinte de la l'oreille interne, les études sur de nouvelles thérapeutiques de type « chaperone therapy » vont-elles retrouver une meilleure réponse sur les atteintes organiques et permettront-elles d'améliorer significativement l'atteinte cochléovestibulaire ?

1. Meikle, P.J., et al., *Prevalence of lysosomal storage disorders*. *Jama*, 1999. **281**(3): p. 249-54.
2. Mehta, A., et al., *Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey*. *Eur J Clin Invest*, 2004. **34**(3): p. 236-42.
3. Spada, M., et al., *High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening*. *Am J Hum Genet*, 2006. **79**(1): p. 31-40.
4. Eng, C.M., et al., *Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry*. *J Inherit Metab Dis*, 2007. **30**(2): p. 184-92.
5. Zarate, Y.A. and R.J. Hopkin, *Fabry's disease*. *Lancet*, 2008. **372**(9647): p. 1427-35.
6. Germain, D.P., et al., *Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients*. *BMC Med Genet*, 2002. **3**: p. 10.
7. MacDermot, K.D., A. Holmes, and A.H. Miners, *Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males*. *J Med Genet*, 2001. **38**(11): p. 750-60.
8. Sweeley, C.C. and B. Klionsky, *Fabry's Disease: Classification as a Sphingolipidosis and Partial Characterization of a Novel Glycolipid*. *J Biol Chem*, 1963. **238**: p. 3148-50.
9. Brady, R.O., *Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism*. *Clin Chem*, 1967. **13**(7): p. 565-77.
10. Bernstein, H.S., et al., *Fabry disease: six gene rearrangements and an exonic point mutation in the alpha-galactosidase gene*. *J Clin Invest*, 1989. **83**(4): p. 1390-9.
11. Schiffmann, R., *Fabry disease*. *Pharmacol Ther*, 2009. **122**(1): p. 65-77.
12. Clarke, J.T., *Narrative review: Fabry disease*. *Ann Intern Med*, 2007. **146**(6): p. 425-33.
13. Shen, J.S., et al., *Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells*. *Mol Genet Metab*, 2008. **95**(3): p. 163-8.
14. Bodary, P.F., J.A. Shayman, and D.T. Eitzman, *Alpha-galactosidase A in vascular disease*. *Trends Cardiovasc Med*, 2007. **17**(4): p. 129-33.
15. Aerts, J.M., et al., *Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. **105**(8): p. 2812-7.
16. Malinvaud, D., et al., *[The cochlea in Fabry disease: a sensorineural hearing loss model of vascular origin?]*. *Rev Med Interne*, 2006. **27**(7): p. 527-31.

17. Germain, D.P., [*Fabry disease. Clinical and genetic aspects. Therapeutic perspectives*]. Rev Med Interne, 2000. **21**(12): p. 1086-103.
18. Keilmann, A., *Inner ear function in children with Fabry disease*. Acta Paediatr Suppl, 2003. **92**(443): p. 31-2; discussion 27.
19. Wilcox, W.R., et al., *Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry*. Mol Genet Metab, 2008. **93**(2): p. 112-28.
20. Hoffmann, B., *Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring*. Orphanet J Rare Dis, 2009. **4**: p. 21.
21. Ries, M., et al., *Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease*. Pediatrics, 2006. **118**(3): p. 924-32.
22. Schiffmann, R., et al., *Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial*. Jama, 2001. **285**(21): p. 2743-9.
23. Schiffmann, R., et al., *Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease*. J Pediatr. **156**(5): p. 832-7, 837 e1.
24. Schiffmann, R., *Enzyme replacement in Fabry disease: the essence is in the kidney*. Ann Intern Med, 2007. **146**(2): p. 142-4.
25. Banikazemi, M., et al., *Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2007. **146**(2): p. 77-86.
26. Beer, M., et al., *Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2006. **97**(10): p. 1515-8.
27. Mougnot, P., et al., *Fabry disease and treatment with agalsidase alpha: unsuspected cardiac arrhythmia in two heterozygous women. In reference to pharmacovigilance*. Eur J Clin Pharmacol, 2008. **64**(6): p. 635-9.
28. Mehta, A., et al., *Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data*. Lancet, 2009. **374**(9706): p. 1986-96.
29. Moore, D.F., et al., *Enzyme replacement reverses abnormal cerebrovascular responses in Fabry disease*. BMC Neurol, 2002. **2**: p. 4.
30. Hilz, M.J., et al., *Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy*. Neurology, 2004. **62**(7): p. 1066-72.
31. Murray, G.J., et al., *Cellular and tissue distribution of intravenously administered agalsidase alfa*. Mol Genet Metab, 2007. **90**(3): p. 307-12.
32. Schiffmann, R., et al., *Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease*. Muscle Nerve, 2003. **28**(6): p. 703-10.

33. Ries, M., et al., *Enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetics and pharmacodynamics of agalsidase alpha in children and adolescents*. J Clin Pharmacol, 2007. **47**(10): p. 1222-30.
34. Hajioff, D., et al., *Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa*. Acta Paediatr Suppl, 2003. **92**(443): p. 28-30; discussion 27.
35. Shin, S.H., et al., *Prediction of response of mutated alpha-galactosidase A to a pharmacological chaperone*. Pharmacogenet Genomics, 2008. **18**(9): p. 773-80.
36. Palla, A., et al., *Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy*. J Neurol, 2007. **254**(10): p. 1433-42.
37. Low, M., et al., *Neurology of Fabry disease*. Intern Med J, 2007. **37**(7): p. 436-47.
38. Hegemann, S., et al., *Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey*. Eur J Clin Invest, 2006. **36**(9): p. 654-62.
39. Ries, M., et al., *Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease*. Brain, 2007. **130**(Pt 1): p. 143-50.
40. Sergi, B. and G. Conti, *Hearing loss in a family affected by Fabry disease*. J Inherit Metab Dis, 2007. **30**(3): p. 370-4.
41. Keilmann, A., D. Hajioff, and U. Ramaswami, *Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey*. J Inherit Metab Dis, 2009. **32**(6): p. 739-44.
42. Vibert, D., et al., *Fabry's disease: otoneurologic findings in twelve members of one family*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2006. **115**(6): p. 412-8.
43. Hajioff, D., et al., *Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy*. J Inherit Metab Dis, 2003. **26**(8): p. 787-94.
44. Pomar Blanco, P., et al., *[Otology manifestations of the Anderson-Fabry disease]*. Acta Otorrinolaringol Esp, 2006. **57**(2): p. 115-7.
45. Barras, F.M. and R. Maire, *Progressive hearing loss in Fabry's disease: a case report*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2006. **263**(7): p. 688-91.
46. Choi, J.H., et al., *Short-term efficacy of enzyme replacement therapy in Korean patients with Fabry disease*. J Korean Med Sci, 2008. **23**(2): p. 243-50.