

Maladie de Gaucher type 1 à révélation tardive

La maladie de Gaucher (MG) est une affection héréditaire et rare due à un déficit en α -glucosidase acide conduisant à l'accumulation pathologique du substrat, glucocérébroside, dans les lysosomes. Il existe trois types selon l'existence ou non d'une atteinte neurologique. La maladie de Gaucher type 1, sans troubles neurologiques, est la forme la plus fréquente et la moins grave. Elle est caractérisée par une variabilité importante dans l'âge d'apparition, les signes cliniques et l'évolution. Nous rapportons quatre observations de maladie de Gaucher type 1 de découverte tardive à l'âge adulte.

Observation 1

Il s'agit d'une patiente âgée de 70 ans, qui a été hospitalisée en janvier 2001 pour exploration d'un syndrome hémorragique fait d'épistaxis et de gingivorragies. L'interrogatoire a révélé la notion de splénectomie à l'âge de 45 ans suite à la rupture post-traumatique d'une rate volumineuse. L'histologie splénique n'a pas été faite. L'examen clinique était normal en particulier l'examen neurologique et ostéo-articulaire. L'hémogramme a objectivé une bicytopenie avec une anémie normochrome normocytaire arégénérative à 5,4 g/dl, une thrombopénie à 7000/mm³ et des globules blancs normaux à 5800/mm³. Les bilans d'hémostase et hépatique étaient normaux. Au myélogramme, présence d'un nombre considérable de cellules de Gaucher de même qu'aux biopsies médullaire et hépatique. Le bilan radiologique a montré une ostéopénie diffuse. Le dosage de β -glucosidase n'a pas été fait. Le diagnostic de maladie de Gaucher type 1 a été retenu et la patiente a été mise sous programme transfusionnel. Elle est décédée 4 mois plus tard par pneumopathie sévère.

Observation 2

Il s'agit d'un patient âgé de 46 ans, issu d'un mariage non consanguin, qui a consulté en juin 2001 pour ballonnement abdominal. L'examen clinique a objectivé une volumineuse splénomégalie dépassant l'ombilic et débordant la ligne médiane avec des œdèmes des membres inférieurs, blancs, mous et gardant le godet. L'examen neurologique était normal. La numération formule sanguine a montré une pancytopenie avec une anémie normochrome normocytaire à 7,8 g/dl, thrombopénie à 20.000/mm³ et une leucopénie à 1800/mm³ avec neutropénie à 930/mm³. Le bilan d'hémostase a montré un TP bas isolé à 48%. Le myélogramme était hémodilué. La biopsie ostéo-médullaire a révélé la présence de cellules de Gaucher. Le dosage enzymatique n'a pas été fait. L'étude en biologie moléculaire a mis en évidence la mutation N307S/RecNcil. Devant l'importance de la splénomégalie et les signes d'hypersplénisme, une splénectomie subtotalaire avec une ponction biopsie hépatique chirurgicale ont été pratiquées. La pièce de splénectomie a pesé 4 Kg. L'étude histologique de la rate et de la biopsie hépatique ont montré une infiltration par des cellules de Gaucher. La splénectomie partielle a améliorée les cytopénies avec normalisation de l'hémogramme avec des globules blancs à 6000/mm³, taux d'hémoglobine à 13g/dl et

chiffre des plaquettes à 300000/mm³. L'évolution est émaillée par la survenue, après 6 ans du diagnostic, d'une douleur de l'extrémité supérieure du tibia gauche avec impotence fonctionnelle totale. A la radio de jambe de face : un aspect lacunaire avec un élargissement métaphysaire donnant l'aspect d'un flocon d'erenmeyer, Celle de profil a montré une fracture de la corticale. L'IRM de la jambe révélait une infiltration médullaire globale en hypo signal T1 diffus des extrémités inférieures des deux fémurs et de la jambe droite et en hyper signal T1 de la cavité centromédullaire et des parties molles sous jacentes. Une biopsie osseuse a montré la présence des cellules de Gaucher. Le patient a eu une immobilisation plâtrée et un traitement symptomatique antalgique. L'évolution était défavorable avec absence de consolidation et persistance de douleurs osseuses invalidantes rebelles aux antalgiques majeurs. Une ostéosynthèse par fixateur externe a été alors pratiquée. Un an plus tard le patient a présenté des complications neurologiques à types de parkinsonisme avec ataxie ; rigidité et des tremblements de repos et il a été mis sous MODOPAR.

Observation 3

Il s'agit d'une patiente âgée de 34 ans, issue d'un mariage consanguin, qui a consulté en 2008 pour pesanteur abdominale. L'examen clinique a révélé une splénomégalie à 5cm du rebord costal sans anomalie ostéo-articulaire ni neurologique. L'hémogramme a objectivé une bicytopenie avec une leucopénie à 2980/mm³, une neutropénie à 1070 élts/mm³ et une thrombopénie très modérée à 130 000/mm³ sans anémie. Au myélogramme, ainsi qu'à la biopsie ostéomédullaire, il y'a des cellules de Gaucher. La patiente a eu une splénectomie partielle ainsi qu'une cholécystectomie. L'examen anatomopathologique de la pièce de splénectomie a montré la présence de cellules de Gaucher. Le dosage de la Bétaglucosidase n'a pas été fait. La biologie moléculaire a mis en évidence la mutation N370S à l'état homozygote N370S/N370S. L'évolution a été marquée par l'amélioration de la pancytopenie avec à la numération des globules blancs à 3980 éléments/mm³, des PNN à 1800 éléments/mm³, une Hb à 11.4g/dl et des plaquettes à 151000 éléments/mm³. Sur un recul de deux ans, la patiente est bien portante.

Observation 4

Il s'agit d'une patiente âgée de 35 ans, issue d'un mariage consanguin 4^{ème} degré, qui a consulté en 2009 pour une pancytopenie modérée de découverte fortuite lors d'un bilan préopératoire pour un kyste thyroïdien. L'examen clinique a mis en évidence une splénomégalie à 7cm du rebord costal. Les examens ostéo-articulaire et neurologique étaient normaux. L'hémogramme a montré une leuco neutropénie modérée : GB à 3300/mm³ avec PNN à 1800/mm³, une anémie normochrome normocytaire arégénérative à 11.8g/dl et une thrombopénie à 100000/mm³. Des cellules de Gaucher ont été retrouvées à la cytologie ainsi qu'à l'histologie médullaire. Le diagnostic a été confirmé par le dosage de la B-Glucocérébrosidase intraleucocytaire en trouvant un taux de 4.6 unité pour une normale entre 6.5 et 10.5. L'étude moléculaire a mis en

évidence la mutation N 370S à l'état homozygote N370S/N370S. La patiente a été surveillée régulièrement puis mise à partir d' Avril 2011 sous traitement réducteur de substrat dans le cadre d'un essai thérapeutique de phase III.

Conclusion

Dans le cadre d'une enquête étiologique de splénomégalie de l'adulte, il nous a été une surprise de diagnostiquer une maladie de Gaucher. La splénectomie a constitué une alternative thérapeutique en l'absence du traitement substitutif. L'étude moléculaire a montré une homogénéité mutationnelle dans notre population.

Sondes Mseddi, Faten Kallel*, Ines Jedidi**, Faten Ben Rhouma***, Olfa Kassar*, Naourez Ajmi*, Moez Mdhaffar*, Hatem Bellaaj*, Choumous Kallel**, Tahia Boudawara****, Sonia Abdelhak***, Moez Elloumi**

** :Service d'hématologie, Hôpital Hédi Chaker/ Université de Sfax, Sfax- Tunisie*

*** : Laboratoire d'hématologie, Hôpital Habib Bourguiba, Sfax-Tunisie*

**** : Molecular Investigation of Genetic Orphan Diseases, Institute Pasteur, Tunis – Tunisie*

Laboratoire d'anatomo pathologie, Hôpital Habib Bourguiba, Sfax-Tunisie