

Spectre clinique de la forme à révélation tardive de la maladie de Pompe

Résumé

La maladie de Pompe apparaît à tout âge, depuis la petite enfance jusqu'à l'âge adulte. Elle est de grande hétérogénéité phénotypique et de sévérité variable, corrélées en partie au degré de réduction de l'activité enzymatique. Les patients atteints de la forme à révélation tardive ou LOPD pour « Late onset Pompe Disease » débutent la maladie entre 1-60 ans voire plus. Elle s'exprime habituellement par une faiblesse musculaire des ceintures et axiale, d'évolution progressive conduisant fréquemment vers le fauteuil roulant. Le décès est souvent précipité par les complications respiratoires. Depuis l'avènement de l'enzymothérapie substitutive dans le traitement de la maladie de Pompe, et afin de permettre un diagnostic précoce pour un traitement précoce, les données de la littérature se sont enrichies dans la recherche clinique, élargissant ainsi le spectre des manifestations cliniques de la forme tardive de la maladie de Pompe. L'objectif de notre travail était de rapporter les différents systèmes atteints dans la forme à révélation tardive de la maladie de Pompe et leurs expressions cliniques.

>>> Mots-clés :

Maladie de Pompe, glycoséose de type II, forme tardive, déficit en maltase acide, GAA, enzyme recombinante.

Introduction

La maladie de Pompe (MP) ou glycoséose de type II est une myopathie métabolique rare, de transmission autosomique récessive, causée par un déficit en α -glucosidase acide (GAA) ou maltase acide, nécessaire à la dégradation du glycogène lysosomal ⁽¹⁾, dont le gène est localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q 25.3 ⁽²⁾.

La MP apparaît à tout âge, depuis la petite enfance jusqu'à l'âge adulte. La sévérité de son phénotype est variable et est corrélée en partie au degré de réduction de l'activité enzymatique. Elle se présente principalement sous deux formes cliniques, la forme infantile (que nous n'aborderons pas dans cet article), encore appelée EOPD



Y. SIFI, A. BOULEFKHAD,

Service de Neurologie,
CHU Abdessalam Benbadis, Constantine,
Faculté de médecine,
Laboratoire de Biologie et de Génétique Moléculaire,
Université Constantine 3.

Abstract

Pompe disease occurs at all ages, from infancy to adulthood. It is phenotypically heterogeneous with a varying severity, partially correlated with the degree of reduction in enzyme activity. Patients with late onset Pompe disease begin the disease at a later age ranging from one year to 60 years or more. Those are the late onset forms of Pompe disease (or LOPD), most often mimicking other neuromuscular conditions. They are usually expressed by limb and axial progressive muscular weakness frequently leading to the wheelchair; and death is often precipitated by respiratory complications. Since the advent of recombinant enzyme in the treatment of Pompe disease and in order to allow early diagnosis for early treatment, literature data have been enriched by clinical studies enlarging the spectrum of clinical manifestations of the late onset Pompe disease. The objective of our work was to report the different systems affected in the late-onset Pompe disease and their clinical expressions.

>>> Key-words :

Pompe disease, type II glycogenosis, late form, acid maltase deficiency, GAA, recombinant enzyme.

(pour *Early onset Pompe Disease*), définie par deux événements chronologiques, un début avant l'âge d'un an, voire dès les premiers jours de la vie (nouveau-né ou nourrisson), et un décès avant l'âge de 2 ans précipité par les troubles respiratoires. Les patients atteints de cette forme précoce se présentent avec un phénotype classique, dominé par une faiblesse musculaire généralisée associée à une hypotonie et à une cardiomyopathie hypertrophique ⁽³⁾.

La forme à révélation tardive ou LOPD (pour *Late onset Pompe Disease*), débute entre 1 et 60 ans. À la différence de la forme infantile, les manifestations cliniques de la forme à révélation tardive sont polymorphes.

Elles s'expriment par une faiblesse musculaire des ceintures, et axiale, déviation progressive conduisant fréquemment vers le fauteuil roulant. Le décès est souvent précipité par les complications respiratoires. À ce phénotype habituel, une très grande variété de symptômes additionnels et/ou révélateurs a été décrite. Actuellement la forme à révélation tardive de la MP est considérée comme une affection multisystémique, faisant intervenir l'atteinte de plusieurs tissus⁽⁴⁾. Depuis l'avènement de l'enzymothérapie substitutive dans le traitement de la maladie de Pompe et afin de permettre un diagnostic précoce pour un traitement précoce, les données de la littérature se sont enrichies en de nombreuses études dans le domaine de la recherche clinique élargissant ainsi le spectre phénotypique de cette maladie⁽⁵⁾.

L'autopsie a été un moyen précieux pour caractériser les effets de l'accumulation de glycogène dans les différents tissus des différents organes⁽⁶⁾. L'objectif de notre travail était de rapporter les différentes présentations cliniques de la forme tardive de la MP.

Manifestations musculaires

Le déficit de la musculature squelettique est d'évolution progressive et constitue le maître symptôme de la forme à révélation tardive de la maladie de Pompe⁽⁷⁾. Il apparaît à tout âge, de la petite enfance à l'âge adulte, souvent précédé par une fatigue, des myalgies, une intolérance à l'effort ou une hyperCKémie isolée.

Il n'a souvent rien de spécifique, proximal des ceintures pelvienne et scapulaire mimant d'autres affections neuro musculaires (une LGMD, une amyotrophie spinale de type 3 ou 4, ou une myopathie inflammatoire et traitée inutilement). Cependant il est parfois distal, pouvant évoquer une myopathie distale ou une neuropathie héréditaire.

Devant toute suspicion de MP, l'examen neurologique fin recherchera particulièrement : une amyotrophie et une faiblesse précoce de la musculature axiale atteignant les muscles fléchisseurs de la nuque, spinaux, et/ou abdominaux. L'atteinte diaphragmatique et des muscles intercostaux serait responsable dans tous les cas d'une insuffisance respiratoire. L'atteinte des muscles bulbaires s'exprime par une faiblesse des muscles de la langue avec dysphagie et dysarthrie⁽⁸⁾. Les muscles de la jambe et des pieds sont épargnés voire rarement atteints.

L'évolution se fait vers l'extension du déficit moteur aux muscles proximaux de la ceinture scapulaire.

Le taux des CK au cours de la maladie de Pompe est généralement assez élevé, atteignant souvent plus de 2.000 U/L, mais dans les formes à révélation tardive le taux le plus élevé atteint rarement 1.000 à 1.500 U/L. Il peut par contre être normal⁽⁴⁾.

Atteinte cardiaque

Contrairement à la forme à début précoce, l'atteinte cardiaque dans la forme à début tardif est rare (<5%) et modérée. Elle est secondaire à une accumulation massive de glycogène dans le tissu cardiaque, il s'agit de cardiomyopathie hypertrophique (hypertrophie ventriculaire gauche concentrique modérée, non obstructive) de troubles conductifs le plus souvent modérés, d'arythmies sinusales, de tachycardie supraventriculaire, de syndrome de Wolff Parkinson-White ou de bloc auriculo-ventriculaire nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque^(9,10).

Atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire est fréquente, elle se voit pratiquement chez 80 % des patients⁽¹¹⁾. Elle met souvent en jeu le pronostic vital, et est secondaire en grande partie à une atteinte du diaphragme mais aussi des muscles thoraco-abdominaux. Elle peut par ailleurs révéler la maladie même en l'absence de toute atteinte musculaire cliniquement patente sous forme d'insuffisance respiratoire restrictive, parfois aigüe.

Le mécanisme physiopathologique de ces troubles respiratoires est double, lié à l'accumulation de glycogène dans la région ventrale de la moelle épinière où se trouvent les motoneurons phréniques innervant le diaphragme, et au niveau des fibres musculaires lisses (trachée et bronches).

Les premiers signes de détresse respiratoire se manifestent cliniquement par une altération de la qualité du sommeil, fatigue, somnolence diurne et céphalées. L'atteinte du diaphragme est mise en évidence par l'exploration respiratoire fonctionnelle (EFR) mettant en évidence une diminution de la capacité vitale forcée (CVF), cette dernière doit être réalisée en position assise et couchée.

Manifestations musculo-squelettiques

Elles s'observent chez les patients ayant perdu la marche et placés sur fauteuil roulant. On note des scoliozes, des cyphoses, des hyperlordoses et un syndrome de la colonne raide⁽⁴⁾.

¹ HyperCKémie = Augmentation du taux sérique de créatine kinase (NDLR).

² LGMD = Limb Girdle Muscular Dystrophy (dystrophies musculaires des ceintures) . (NDLR)

³ KC = Créatine Kinase (NDLR)

Par ailleurs, l'ostéoporose est fréquente, elle est habituellement accompagnée de fractures spontanées répétées ⁽⁴⁾.

Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques sont de type central et périphérique. Elles sont secondaires à l'accumulation de glycogène lysosomal dans les régions du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique (SNP).

- Atteinte du système nerveux périphérique

De nombreuses études anatomopathologiques ont démontré l'accumulation de glycogène au niveau de la cellule de Schwann du nerf périphérique, particulièrement au niveau des petites fibres, myélinisées et amyéliniques, au niveau de la jonction neuro-musculaire ⁽¹²⁾, et aussi au niveau de la corne antérieure de la moelle ⁽¹³⁾, cliniquement il s'agit respectivement de neuropathies à petites fibres (NPF), d'expression clinique sensitive, à type de douleurs et de paresthésies douloureuses distales des membres inférieurs, associées souvent à des troubles dysautonomiques ⁽¹⁴⁾. En cas d'atteinte de la corne antérieure, le déficit moteur est de topographie distale des 4 membres, avec des pieds tombants et une aréflexie tendineuse ⁽¹⁶⁾.

- Atteinte du SNC et cérébro-vasculaire

L'accumulation de glycogène au niveau des muscles lisses des artères et artérioles cérébrales altère leurs propriétés anti-thrombotiques, suggérant ainsi un mécanisme pathogène hypoxique-ischémique, responsable d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques ⁽⁴⁾. Les malformations vasculaires à type d'anévrisme ont été rapportées ⁽⁴⁾. L'atteinte vasculaire extra cérébrale est possible. Les manifestations vasculaires et parenchymateuses du SNC ne sont pas à rechercher systématiquement, sauf si le patient présente des symptômes ou signes évocateurs d'une complication vasculaire cérébrale.

- Perte auditive

La perte auditive est fréquente, et est associée à des troubles cochléaires, elle est secondaire à une accumulation de glycogène au niveau du muscle stapédien ou muscle de l'étrier ⁽¹⁶⁾.

Manifestations ophtalmologiques

Les plus fréquemment observées sont le strabisme, le ptosis et l'ophtalmoplégie.

L'accumulation de glycogène dans le cristallin et la rétine serait responsable de cataracte et d'anomalies rétinienues ⁽¹⁶⁾.

Manifestations dentaires et gastro-intestinales

Les anomalies dentaires sont rares, il s'agit surtout d'anomalies du développement dentaire et de prolifération gingivale ⁽¹⁶⁾.

L'accumulation de glycogène dans les muscles lisses des intestins s'exprime par une gêne abdominale, diarrhée chronique, crampes, constipation, ballonnements post-prandiaux, satiété précoce, difficultés d'alimentation et de déglutition, faible gain de poids, diminution du réflexe nauséux et hépatomégalie ⁽¹⁶⁾.

Manifestations génito-urinaires

Souvent négligées, les manifestations génito-urinaires altèrent la qualité de vie des patients. La miction impérieuse est le symptôme le plus fréquent. L'incontinence urinaire et fécale ont été rapportées ⁽¹⁷⁾.

Atteinte de sang périphérique

Dans le sang, les anomalies lymphocytaires sont au premier plan, il s'agit de lymphocytes vacuolés. Cet aspect est présent dans les autres maladies de surcharge lysosomale ⁽¹⁸⁾.

Atteinte endocrinienne

L'atteinte endocrinienne la plus fréquente est l'hypothyroïdie, suggérant un lien entre le déficit enzymatique et la fonction thyroïdienne ⁽¹⁹⁾.

Conclusion

Le spectre phénotypique de la forme à révélation tardive de la maladie de Pompe s'est élargi. Il ne s'agit plus de la myopathie progressive des ceintures, associée à des troubles respiratoires précoces, mais d'une affection multisystémique, faisant intervenir l'atteinte de plusieurs tissus de différents organes. Le dosage de l'activité de la maltase acide permet le diagnostic définitif. L'intérêt du diagnostic précoce de cette maladie réside dans la mise en route d'un traitement substitutif précoce par enzyme recombinante, disponible depuis 2007 en Algérie.

Date de soumission

09 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Koeberl DD, Kishnani PS, Chen YT. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. *J Inher Metab Dis* 2007;30:159-164.
2. L.H. Hoefsloot, M. Hoogeveen-Westerveld, A.J. Reuser, B.A. Oostra,

Characterization of the human lysosomal alpha-glucosidase gene, *Biochem. J.* 272(1990) 493–497.

3. P.S. Kishnani, R.D. Steiner, D. Bali, K. Berger, B.J. Byrne, L.E. Case, et al., Pompe disease diagnosis and management guideline, *Genet. Med.* 8 (2006) 267–288.

4. Antonio Toscano, Carmelo Rodolico, Olimpia Musumeci, Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects, *Ann Transl Med* 2019;7(13):284.

5. Justin Chan, Zoheb B. Kazi, Ankit K. Desai, Kaitlyn Corey, Stephanie Austin, Lisa D. Hobson Webb, et al. The emerging phenotype of late-onset pompe disease: A systematic literature review de la forme tardive de la MP. *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 120, Issue 3, March 2017, Pages 163-172.

6. O.I. Soliman, N.A. van der Beek, P.A. van Doorn, W.B. Vletter, A. Nemes, B.M. Van Dalen, and al. Cardiac involvement in adults with Pompe disease, *J. Intern. Med.* 264 (2008) 333–339.

7. Y. Sifi, M. Medjroubi, R. Froissart, N. Taghane, K. Sifi, A. Benhabiles, et al. Clinical Analysis of Algerian Patients with Pompe Disease, Hindawi Publishing Corporation Journal of Neurodegenerative Diseases Volume 2017, Article ID 9427269, <https://doi.org/10.1155/2017/9427269>.

8. Jones, H.N., et al., Quantitative assessment of lingual strength in late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*, 2015. 51(5): p. 731-5.

9. Hossain MA, Miyajima T, Akiyama K, Eto Y. A Case of Adult-onset Pompe Disease with Cerebral Stroke and Left Ventricular Hypertrophy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Nov;27(11):3046-3052.

10. Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18

patients. *Neuromuscul Disord.* 2007;17:698–706.

11. Hagemans, M.L., et al., Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain*, 2005. 128(Pt 3): p. 671-7.

12. Falk DJ, Todd AG, Lee S, Soustek MS, El Mallah MK, Fuller DD, et al. Peripheral nerve and neuromuscular junction pathology in Pompe disease. *Hum Mol Genet.* 2015;24:625–36.

13. Lee NC, Hwu WL, Muramatsu SI, Falk DJ, Byrne BJ, Cheng CH, et al. A Neuron-specific gene therapy relieves motor deficits in Pompe disease mice. *Mol Neurobiol* 2018;55:5299-309.

14. M. Lamartine S. Monteiro, G. Remiche. Late-onset Pompe disease associated with polyneuropathy, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.08.016>.

15. Li-Kai Tsai, Wuh-Liang Hwu, Ni-Chung Lee, Pei-Hsin Huang, Yin-Hsiu Chien, Clinical Features of Pompe Disease with Motor Neuronopathy, *Neuromuscular Disorders* (2019), doi:<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.011>.

16. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, and al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2017 Mar;120(3):163-172.

17. Pardo, J., T. Garcia-Sobrino, and A. Lopez-Ferreiro, Gastrointestinal symptoms in late-onset Pompe disease: Early response to enzyme replacement therapy. *J Neurol Sci*, 2015. 353(1-2): p.181-2.

18. Anderson G, Smith VV, Malone M, et al. Blood film examination for vacuolated lymphocytes in the diagnosis of metabolic disorders; retrospective experience of more than 2500 cases from a single centre. *J Clin Pathol* 2005;58:1305-10

19. Schneider J, Burmeister LA, Rudser K, et al. Hypothyroidism in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab Rep* 2016;8:24-7.

Courrier des lecteurs

Réagissez à la Revue El-Hakim

Ceci est votre espace d'expression, votre avis nous intéresse.

Vous souhaiteriez réagir par rapport à l'un des articles de la revue, vous avez un avis à exprimer et vous voulez le partager avec d'autres lecteurs ?

Merci d'adresser votre courrier à redaction@el-hakim.net

Merci également de bien vouloir respecter ces quelques recommandations : écrivez un texte court, adoptez une prise de position claire, mettez votre signature en bas de votre texte : nom, prénom, fonction ou spécialité, localité, et si c'est le cas, toujours précisez à quel (s) article (s) précis ou publication (s) vous souhaitez réagir.

Merci également de noter que la rédaction de El Hakim se réserve le droit de ne pas publier les courriers qui ne seraient pas conformes à l'éthique professionnelle .