

Quels diagnostics de maladies rares héréditaires évoquer devant une hépato-splénomégalie, associée ou non à des cytopénies chez l'adulte ?



Jérôme Stirnemann

Service de Médecine Interne – Jean Verdier – Bondy

Centre de Référence des Maladies Lysosomales



- Devant une splénomégalie +/- associée à une hépatomégalie

→ Nombreuses étiologies

→ Infectieuses

→ Pathologies hématologiques

→ Hypertension portale

→ Maladies systémiques

→ Et ... maladies de surcharge...



Causes infectieuses

a) Infections bactériennes

- Septicémie à pyogène, endocardite infectieuse (++).
- Abscesses à pyogène.
- Fièvre typhoïde.
- Brucellose.
- Tuberculose des organes hématopoïétiques.
- Rickettsiose.
- Syphilis secondaire.

b) Infections virales

- Mononucléose infectieuse.
- Hépatite virale.
- Infection à HIV.
- Infection à CMV.
- Rubéole.

c) Infections parasitaires

- Le paludisme est la première cause de splénomégalie dans le monde.
- Leishmaniose viscérale (Kala-Azar).
- Bilharziose d'invasion.
- Kyste hydatique splénique.
- Toxoplasmose.
- Larva migrans.
- Distomatose.

d) Mycoses systémiques

- Candidoses hépato-spléniques.



Pathologies hématologiques et cancers

a) Toutes les hémolyses chroniques (+++) :

- Extracorporelles (immunologiques, mécaniques).
- Corporelles (enzymopathies, hémoglobinopathies, microsphérocytose héréditaire...).

b) Les hémopathies malignes

- Métaplasie myéloïde des syndromes myéloprolifératifs (polyglobulie de Vaquez, leucémie myéloïde chronique, splénomégalie myéloïde, thrombocytémie essentielle, leucémie myélomonocytaire chronique). Le diagnostic est évoqué sur la NFS.
- Infiltration tumorale des leucémies aiguës, des lymphomes de Hodgkin ou non hodgkiniens, des hémopathies lymphoïdes chroniques (LLC, maladie de Waldenström, leucémie à tricholeucocytes...).

c) Splénomégalie métastatique des cancers

- Tumeurs bénignes : kyste épidermoïde, lymphangiome kystique ou non, hémangiome kystique ou non.
- Tumeurs malignes : secondaires (cliniquement rares, plus fréquentes sur les séries autopsiques), primitives (angiosarcome, fibrosarcome).



Pathologies hématologiques et cancers

a) Toutes les hémolyses chroniques (+++) :

– Corpusculaires (enzymopathies, hémoglobinopathies, microsphérocytose héréditaire...).

- Sphérocytose héréditaire +++++
 - Transmission autosomique dominante
 - Sphérocytes, \nearrow CCMH, \searrow résistance osmotique, cellules hyperdenses
 - Ref : ektacytométrie en gradient osmolaire
 - Discuter splenectomie



Hypertension portale

a) Les blocs intra-hépatiques

- Cirrhoses (éthyliques, post-hépatiques, cirrhose biliaire primitive).
- Granulomatoses (sarcoïdose, etc).
- Bilharziose hépato-splénique.
- Maladie de Wilson.
- Maladie veino-occlusive.
- Fibrose hépatique congénitale.

b) Les blocs sus-hépatiques

- Thrombose des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari).
- Insuffisance cardiaque droite.

c) Les blocs infra-hépatiques

- Thrombose des veines porte ou splénique, compression tumorale.



Maladies " systémiques "

Lupus érythémateux disséminé

- Splénomégalie modérée parfois associée à des adénopathies (hypertrophie lymphoïde bénigne)
- Diagnostic : signes cliniques et bilan d'auto-immunité

Polyarthrite rhumatoïde

- Dans le cadre d'un syndrome de Felty (PR, splénomégalie, neutropénie)
- Parfois associée à une prolifération de LGL (large granular lymphocytes, grands lymphocytes à grains) visible sur l'hémogramme.

Sarcoïdose (rarement),

Maladie de Still (adulte ou enfant),

Maladie périodique.



Maladies de surcharge

Maladie de Gaucher

Maladie de Niemann-Pick B

Maladie de Niemann-Pick C

Maladie de surcharge en esters de cholestérol

(Fabry)

(Hémochromatose)



Maladies de surcharge

Maladie de Gaucher

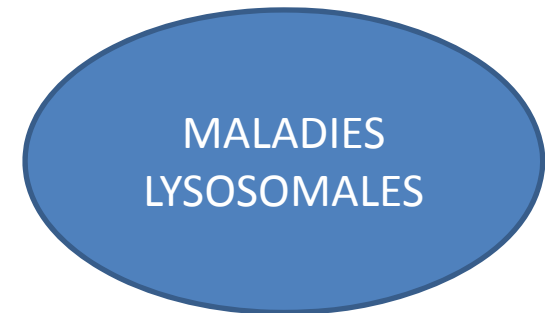
Maladie de Niemann-Pick B

Maladie de Niemann-Pick C

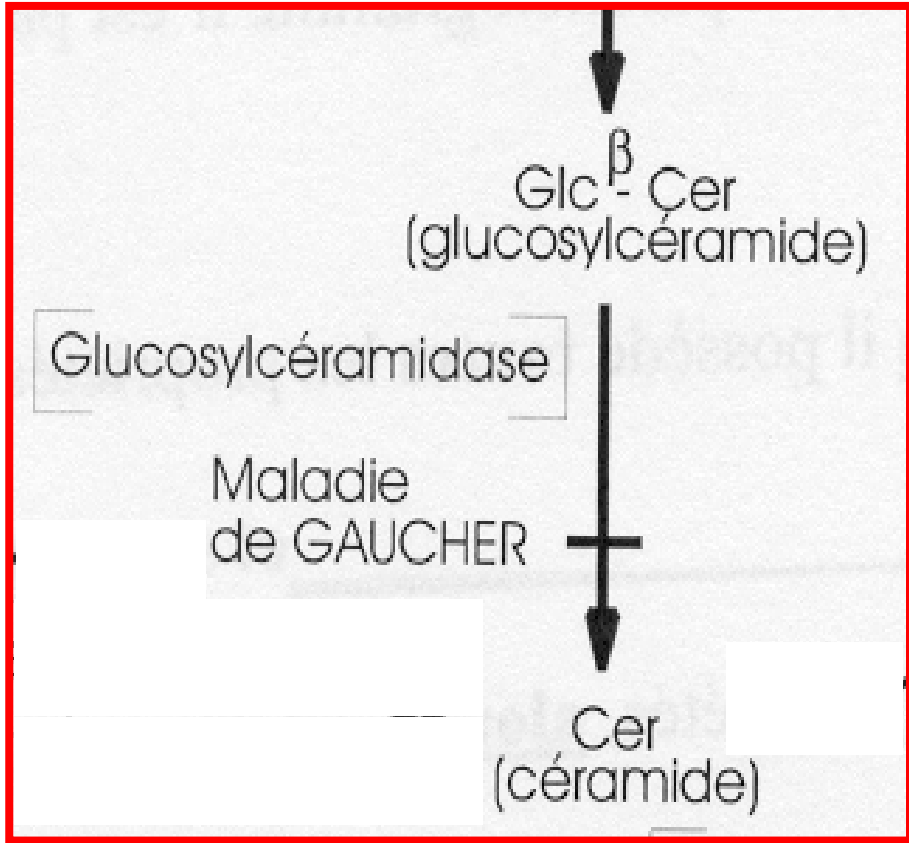
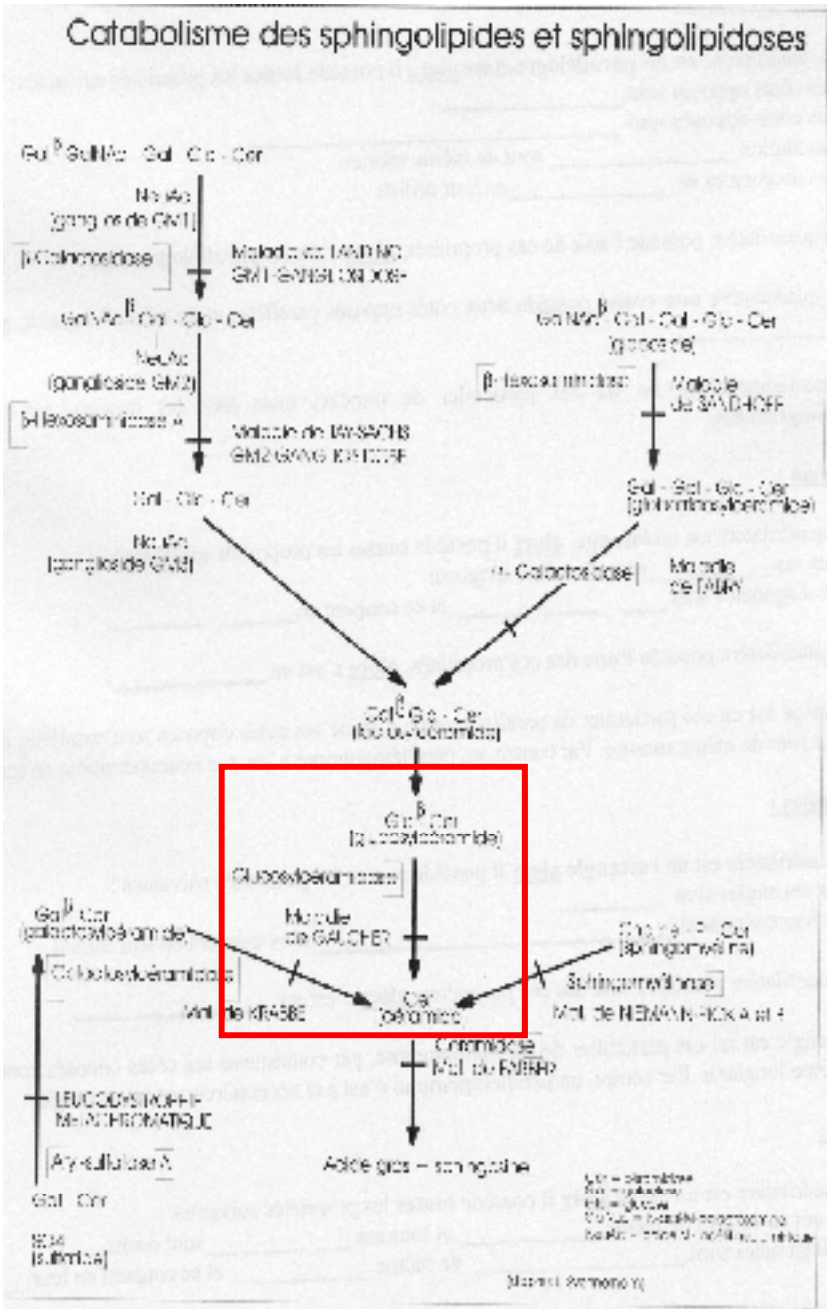
Maladie de surcharge en esters de cholestérol

(Fabry)

(Hémochromatose)

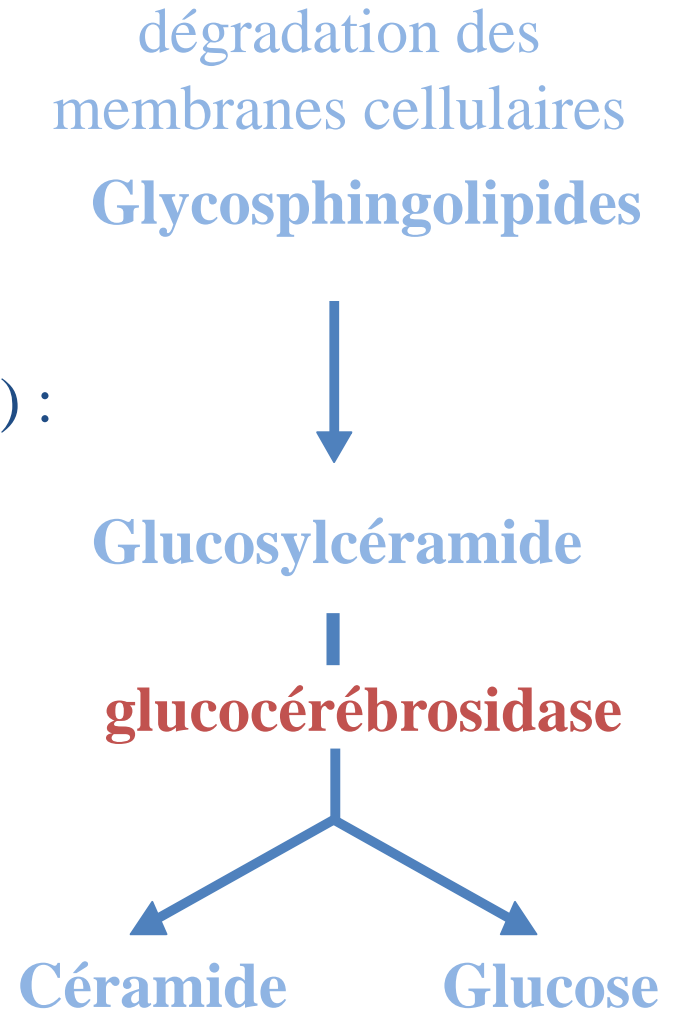
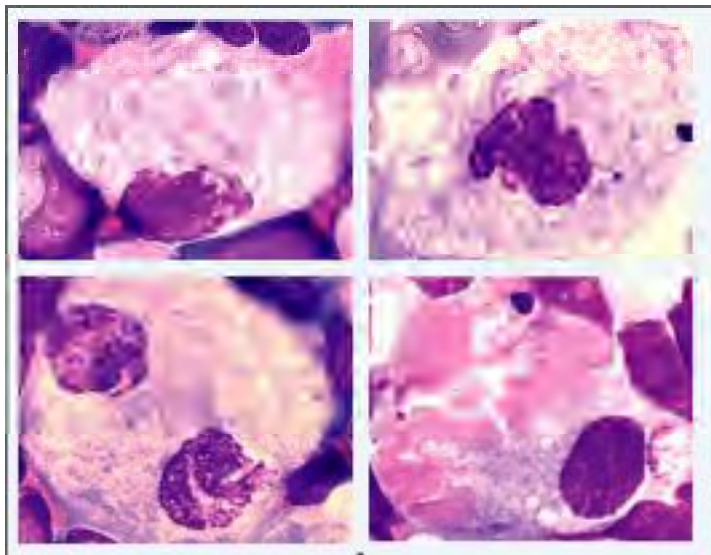


MALADIES
LYSOSOMALES :
EXEMPLE DE LA
MALADIE DE
GAUCHER

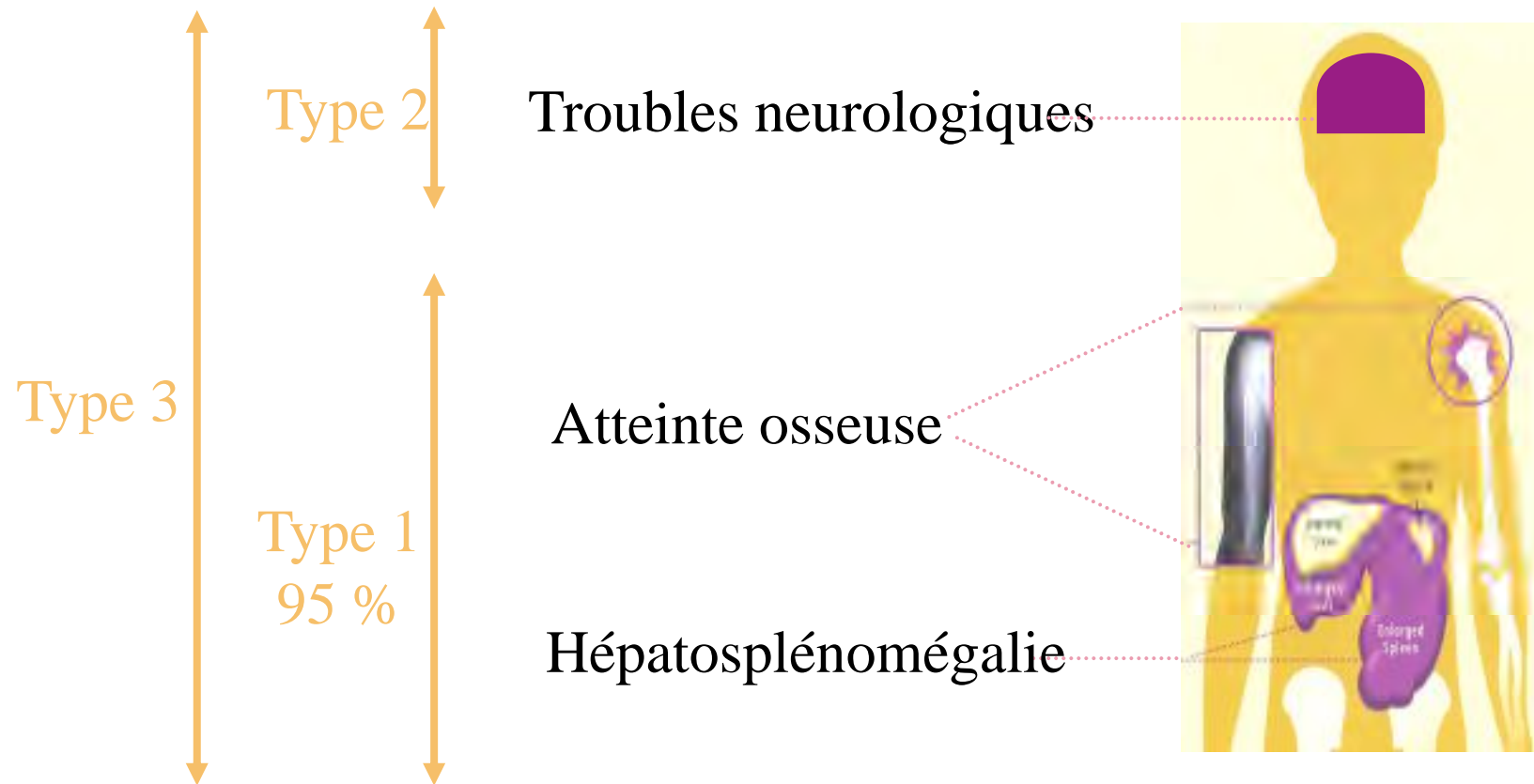


La maladie de Gaucher : physiopathologie

- Maladie lysosomale
- Autosomique récessive
- **Déficit en glucocérébrosidase**
- Accumulation macrophagique de glucosylcéramide (cellule de Gaucher) : cytoplasme strié d'inclusions phagocytés, « spumeux »



La maladie de Gaucher : 3 types



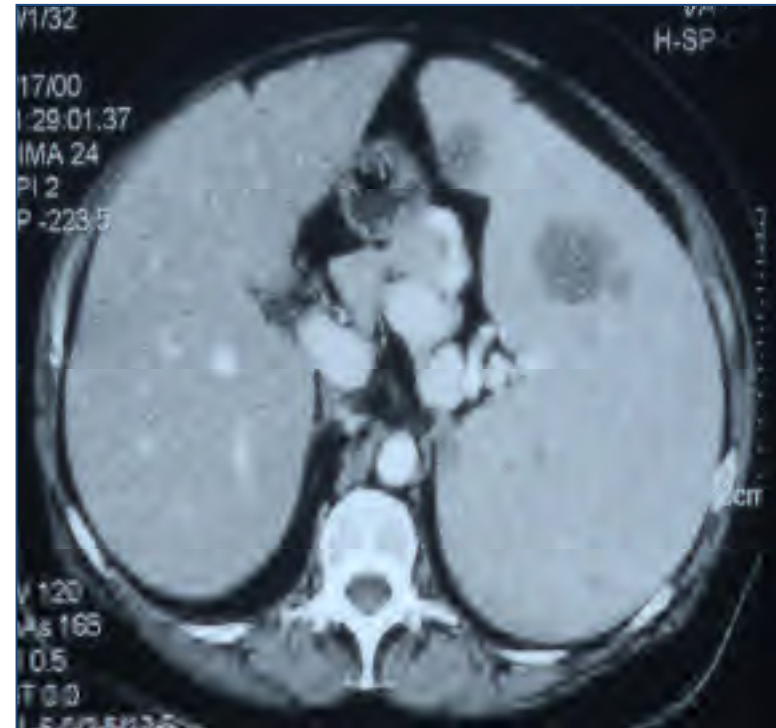
Prévalence : 1/60 000 à 1/100 000

Maladie de Gaucher de type 1 : pas d'atteinte neurologique



La maladie de Gaucher : infiltration splénique

- Splénomégalie 95 %, 10-20 fois (parfois 40 fois), jusqu'à 8 kg
- Douleurs, infarctus splénique fréquents (parfois surinfectés)
- Nodules
- Fibrose
- La splénomégalie est en général responsable d'un hypersplénisme



Diagnostic Maladie de Gaucher

- **Dosage de l'activité de la β -glucocérébrosidase (sang)**
- Myélogramme ou histologie osseuse sont parfois réalisés initialement mais ne sont pas obligatoires !!!
- Recherche de mutations du gène de la glucocérébrosidase (sang)
- Anomalies biologiques :
 - Pancytopénie : Thrombopénie très fréquente ++++ (hypersplénisme essentiellement=
 - Augmentation de certains marqueurs biologiques : Chitotriosidase, Ferritine, Enzyme de Conversion de l'angiotensine, Phosphatases acides Tartrate-résistantes
 - Hypergammaglobulinémie poly- (ou mono-) clonale

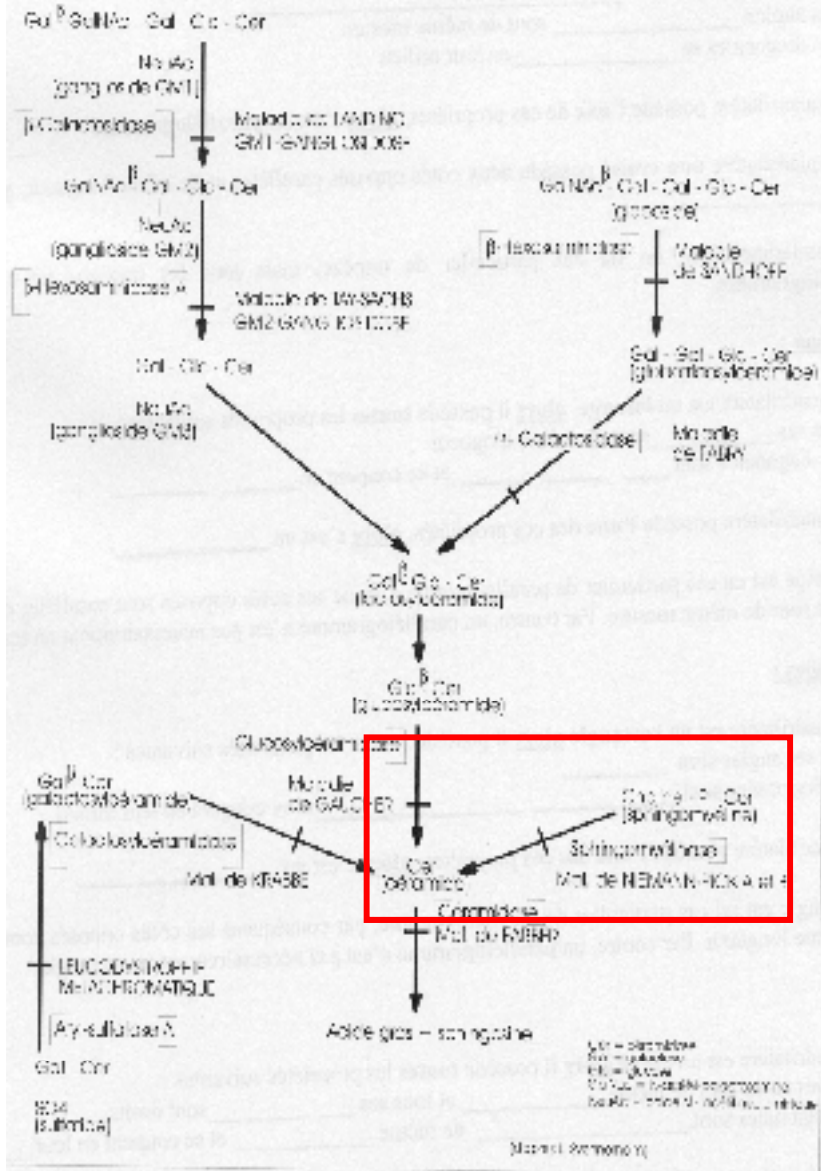


Traitements de la maladie de Gaucher

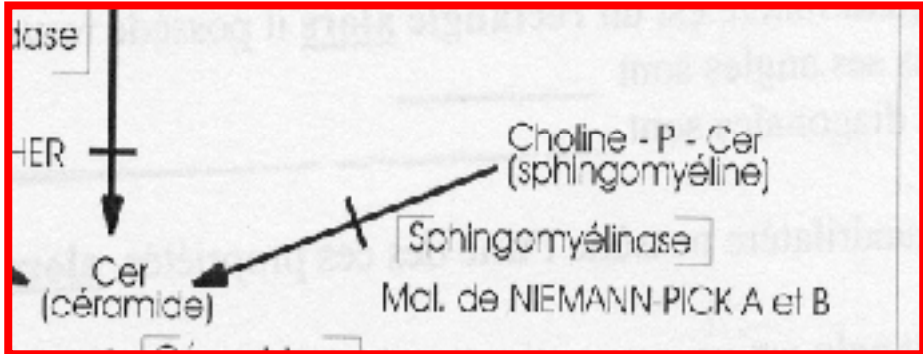
- Traitement enzymatique substitutif :
 - Cerezyme[®] (imiglucerase)
 - Velaglucerase[®] (VPRIV)
 - Taliglucerase[®] (UPLYSO)
 - Traitement de première intention
 - Perfusions tous les 15 jours
- Traitement de Réduction de substrat :
 - Zavesca[®] (miglustat)
 - Traitement de seconde intention, réservé aux situations pour lesquelles l'imiglucérase ne convient pas
 - Administration orale



Catabolisme des sphingolipides et sphingolipidoses

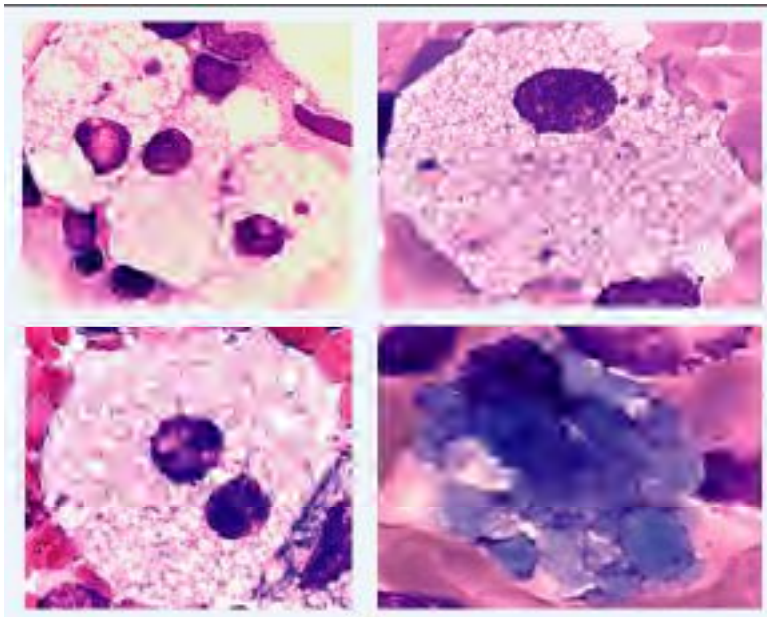


MALADIES
LYSOSOMALES :
EXEMPLE DE LA
MALADIE NIEMANN-
PICK A OU B

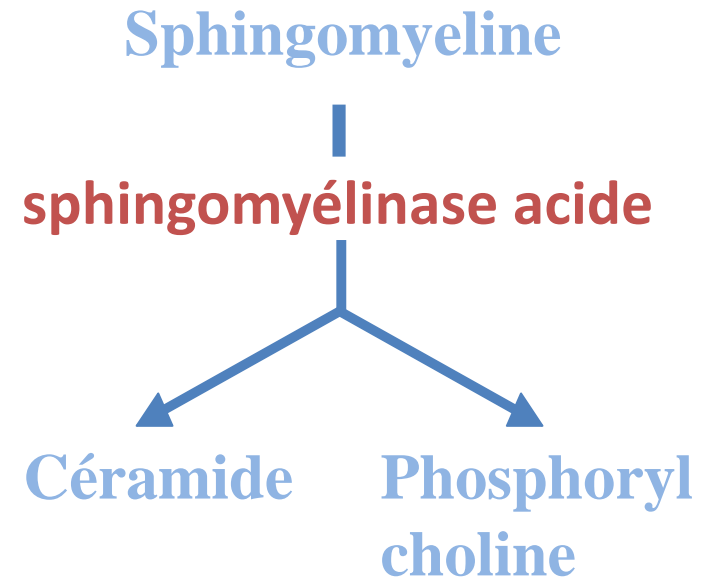


Le maladie de Niemann Pick (A et B)

- Maladie lysosomale
- Autosomique recessive
- **Déficit en sphingomyélinase acide**
- Accumulation macrophagique de sphingomyéline et de cholestérol: vacuoles, « Hystiocytes bleus »



dégradation des
membranes cellulaires



Maladies de Niemann-Pick A et B

- le type A (fréquence en France d'environ 1/500 000) et le type B (fréquence en France d'environ 1/200 000).
- Type A : début dans la première année, avec des troubles digestifs, une altération de l'état général, une hépatosplénomégalie majeure, et une atteinte neurologique sévère (arrêt du développement psychomoteur, hypotonie). La dégradation neurologique et les infections pulmonaires conduisent rapidement au décès.
- **Type B :**
 - **Age de début très variable (jusqu'à l'âge adulte)**
 - **Signe le plus constant : hépatosplénomégalie parfois associée à des signes pulmonaires (Syndrome interstitiel +++).**
 - **Diagnostic est confirmé grâce au dosage de l'activité de la sphingomyélinase acide.**
 - **Diagnostic prénatal est possible**
 - **Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement spécifique; seul un traitement symptomatique peut être proposé.**



Maladie de Niemann-Pick C

- Totalement distincte des types A et B +++
- Lipidose lysosomale complexe avec hépatosplénomégalie et atteinte neurologique progressive.
- Prévalence à la naissance est estimée à environ 1/120 000
- Hétérogénéité clinique extrême avec un âge de début variant entre la période périnatale et plus de 50 ans. La forme adulte stricte représente 10% des cas.
- La découverte chez l'enfant d'une hépato- et/ou splénomégalie est un signe très fréquent, qui peut rester isolé pendant une période très variable, précédant l'apparition d'une symptomatologie neurologique dont l'âge de début et l'évolution vont déterminer la sévérité de la maladie.



Maladie de Niemann-Pick C de l'adulte

Signes de début neuropsychiatriques	« Phase d'état »
<ul style="list-style-type: none">-Psychiatriques (30-50%)-Troubles cognitifs (25%)-Ataxie (20%) <p>Autres: dystonie, PSN</p>	<ul style="list-style-type: none">-Paralysie supranucléaire: 70%-Syndrome cérébelleux: 70%-Troubles cognitifs: 60%-Dysarthrie: 60%-Troubles psychiatriques: 40%-Dystonie: 35%-<20%: Syndrome parkinsonien,, crises d'épilepsie, syndrome pyramidal <ul style="list-style-type: none">-Splénomégalie: 40%-80%-Hépatomégalie: 15%-60%

Maladie de Niemann-Pick C

- Les signes neuroradiologiques sont relativement peu spécifiques : atrophie cérébelleuse ou corticale diffuse, anomalies de la substance blanche péri-ventriculaire « en verre dépoli ».
- Myélogramme : « Histiocytes bleus »
- Biologie : augmentation de la chitotriosidase, parfois thrombopénie
- Diagnostic difficile :
 - Test à la Filipine sur cultures de fibroblastes (biopsie de peau) : Fibroblastes cultivés dans un milieu riche en LDL marqué par la filipine. L'examen en microscopie à fluorescence montre la présence de vésicules péri nucléaires fortement fluorescentes caractéristiques, remplies de cholestérol. Cet aspect de surcharge « classique » est observé dans environ 85% des cas. Dans 15% des cas, considérés comme des phénotypes biochimiques « variants », la surcharge est moins évidente et variable.
- Génétique : mutations des gènes NPC1 ou NPC2
- Lésion cellulaire caractéristique représentée par une anomalie du transport intracellulaire du cholestérol exogène (LDL), avec accumulation lysosomale de cholestérol non estérifié



Maladie de surcharge en esters de cholestérol

- Déficit en lipase acide lysosomale
- Maladie autosomique récessive
- les organes primitivement les plus touchés sont ceux pour lesquels l'endocytose des LDL est particulièrement importante, ce qui explique la prédominance de l'atteinte hépatique.
- Surcharge lipidique tissulaire essentiellement constituée de cholestérol estérifié
- Maladie probablement sous diagnostiquée +++



Maladie de surcharge en esters de cholestérol

- **L'hépatomégalie**
 - signe principal et parfois isolé,
 - âge d'apparition variable, le plus souvent précoce et majoritairement avant 10-12 ans, mais parfois seulement à l'âge adulte.
 - peut (rarement) évoluer vers une défaillance hépatique directement ou après évolution cirrhotique
- Dans 1/3 des cas, il existe une **splénomégalie** associée.
- **Profil plasmatique d'hyperlipidémie :**
 - Hypercholestérolémie avec élévation du LDL-cholestérol diminution du HDL-cholestérol +/-hypertriglycémie
 - risque important d'athérosclérose
- Le **myélogramme** révèle en général la présence d'histiocytes spumeux et/ou d'histiocytes bleus
- Traitement : régime pauvre en cholestérol, statine, +/- ezetimibe.



Quand penser à une MH devant une SM ?

Fièvre
Adénopathie



Ce n'est pas une maladie héréditaires a priori...
Chercher : Infections / Hémopathies

Hépatomégalie
Thrombopénie
+/- Anémie



MH possible ?

Aucun signe associé



MH possible ?



Devant une SM suspecte d'être une MH chez l'adulte

- Rechercher une hémolyse importante et une sphérocytose sur le frottis (Anémie hémolytique)
- Eventuellement myélogramme/BOM d'emblée : cellules caractéristique pour un cytologiste **averti**.
- Dosages biochimiques pour la recherche d'une maladie lysosomale* :
 - Gaucher : Dosage Glucocérébrosidase
 - Niemann-Pick B: Dosage sphingomyelinase acide
 - Niemann-Pick C : Test à la filippine (cultures fibroblastes)
 - Maladie de surcharge en esters de cholestérol : lipase acide

* C Caillaud, Cochin – R Froissard, Lyon – T Levade, Toulouse – M Vanier, Lyon

