

Maladie De Niemann Pick C A Propos D'un Cas Avec Atteinte Renale

S.Besri ,H.Rhalem, Y.Jeddi, O.Qach, N.Oulahyane, H.Aitouamar,A . Bentahila
Service de pédiatrie IV unité de néphrologie hôpital d'enfant Rabat

Résumé

La maladie de Niemann-Pick type C (NPC) est une maladie de surcharge lysosomal neuroviscérale, rare, autosomique récessive, dont la présentation clinique est hétérogène et varie selon l'âge de début. Chez l'enfant, on distingue les formes périnatales viscérales et les formes neurologiques infantiles précoces, infantiles tardives et juvéniles. L'atteinte neurologique est progressive et souvent aspécifique. La confirmation du diagnostic nécessite une culture de fibroblastes et l'étude moléculaire des gènes NPC1 et NPC2. L'approbation récente d'un traitement spécifique, qui réduit la progression de l'atteinte neurologique, rend essentiel un diagnostic précoce de NPC.

Notre travail représente les aspects cliniques, paracliniques, physiopathologiques et thérapeutiques de la maladie de Niemann Pick type C à la lumière d'un cas clinique d'une fille de 14 ans hospitalisée pour régression psychomotrice, infléchissement scolaire et retard de croissance. Les manifestations cliniques chez notre patiente regroupaient des signes systémiques avec atteinte rénale qui est rarement retrouvée dans cette maladie et des signes neurologiques. Le diagnostic était retenu sur des critères cliniques et histologiques. L'aggravation des symptômes en particulier de l'insuffisance rénale devenue terminale au stade d'hémodialyse ainsi que la détérioration neurologique importante a abouti au décès de notre patiente dans un tableau de défaillance multiviscérale.

Au terme de notre étude, nous insistons sur la nécessité de raccourcir le délai diagnostique dans la maladie de Niemann Pick en particulier le type C dont la prise en charge justifie une collaboration multidisciplinaire, ainsi que sur le dépistage de l'atteinte rénale chez tout patient diagnostiqué ou suspect d'être atteint de cette affection.

Date of Submission: 07-08-2020

Date of Acceptance: 21-08-2020

I. Introduction

La maladie de Niemann-Pick type C (totalement distincte des types A et B) est une maladie desurcharge lysosomale complexe et atypique caractérisée par des anomalies du trafic intracellulaire de certains lipides. La gravité de la maladie est liée à une atteinte neurologique progressive et sévère. Le diagnostic est orienté par la présentation clinique et confirmé par le test à la Filipine ou l'étude génétique (1). À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement spécifique, l'objectif principal est de développer des traitements afin de minimiser les symptômes généraux. (2,3). Dans la littérature, l'atteinte rénale dans ce groupe de maladies n'est que rarement décrite (4). Nous présentons un cas de maladie de NPC avec insuffisance rénale terminale.

II. Patient et observation

Il s'agit d'un enfant de sexe féminin âgée de 14 ans issue d'un mariage consanguin; admise pour la prise en charge d'une stagnation de la croissance staturale, associé à des troubles de la marche, à une diminution de l'acuité auditive, à une régression psychique et à une distension abdominale évoluant depuis l'âge de 3 ans. L'examen à l'admission trouve une hypomimie faciale, une hyperplasie malaire, une ensellure nasale, des orifices nasaires larges, une hypertrophie gingivale, et des dents pointues. Avec un retard statural chiffré à (-2,-3 DS) pour une taille de 144 cm et un retard pondéral à (-1 DS) pour un poids de 37 kg.

On note chez elle un syndrome cérébelleux avec des tremblements intentionnels des extrémités. Une hépatomégalie à bord inférieur mous (FH= 14 cm), et une pointe de rate. Avec protrusion thoracique et cyphose dorsale

Un bilan biologique a été réalisé objectivant une insuffisance rénale, une protéinurie d'origine tubulaire et hématurie.

L'échographie abdominale a montré une hépatomégalie homogène associée à une formation nodulaire du segment IV évoquant un adénome, rentrant dans le cadre d'une maladie de surcharge. Des reins différenciés de taille normale.

Après la réalisation d'un bilan métabolique éliminant les autres maladies neuro-métaboliques ayant été évoqués devant le tableau clinique, notamment le dosage de la sphingomyélinase acide éliminant la maladie de niemann-pick A et B , une ponction biopsie hépatique (PBF) a été réalisée montrant essentiellement une infiltration massive du parenchyme par des cellules de surcharge "bleu mer" évoquant une maladie de Niemann-pick C .Ainsi qu'une ponction biopsie rénale (PBR) montrant des lésions de néphrite interstitielle chronique avancée, avec amas de cellules spumeuses (histiocytes bleu mer) en faveur de maladie de Niemann PickC. Un médullogramme a été réalisé et a montré la présence des cellules de surcharge de type Niemann-Pick C .

Devant la présentation clinique associant des signes neurologiques et systémiques chez une enfant présentant un morphotype particulier, et les résultats des examens para-clinique notamment la PBF la PBR et le médullogramme, le diagnostic de la maladie de Niemann Pick type C a été retenu chez notre patiente

L'enfant a été mise traitement symptomatique, l'évolution a été marquée par l'apparition de crises convulsives partielles se généralisant secondairement ; et l'apparition d'un syndrome néphrotique, avec une aggravation de l'insuffisance rénale devenue terminale au stade d'hémodialyse et compliqué d'HTA. Ainsi qu'une installation d'une insuffisance hépato-cellulaire. La patiente est décédée par défaillance multiviscérale.

III. Discussion

La maladie de Niemann-Pick a été décrite en premier par Albert Niemann en 1914 puis son étiopathogénie a été caractérisée par Ludwig Pick en 1927 d'où l'éponyme de « maladie de Niemann-Pick . Ce n'est qu'en 1961 qu'une classification en 4 sous-groupes de A à D a été proposée par Crocker (5). L'étape suivante fut franchie en 1966-1968, avec la démonstration par Brady et collaborateurs d'un profond déficit en sphingomyélinase acide dans les types A et B, mais pas dans le type C, et montraient que le type C était génétiquement différent.

La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif avec une prévalence à la naissance estimée à environ 1/130 000. Deux groupes de complémentation génétique ont été décrits. Le gène NPC1 est muté dans 95% des familles concernées. Le gène NPC2 n'est impliqué que dans quelques familles (22 décrites). On note chez notre patiente la notion de consanguinité.

Les présentations cliniques de la maladie NPC sont extrêmement hétérogènes, l'atteinte systémique peut être sévère voire fatale par défaillance hépatique ou multiviscérale dans la période périnatale et les premiers mois de vie, au-delà de cette période critique elle constitue un signe d'appel utile lorsqu'elle est présente. Toutefois c'est la symptomatologie neurologique qui est responsable de la gravité de la maladie chez plus de 85% des patients. Chez ces derniers la vitesse d'évolution et l'espérance de vie sont variables et dépendent étroitement de l'âge de début des signes neurologiques qui permet également de classer la maladie en différentes formes : la forme périnatale (< 2 mois), la forme infantile précoce (2 mois à 2 ans), la forme infantile tardive (2 à 6 ans), la forme juvénile (6 à 15 ans), la forme de l'adolescent ou de l'adulte (> 15 ans). En réalité, il existe un continuum clinique entre ces différentes formes avec un chevauchement important des symptômes (6,7,8,9). Notre malade a été diagnostiquée à l'âge de 14 ans devant l'installation de signes neurologiques mais elle présentait des signes systémiques depuis l'âge de 3 ans non étiquetés.

L'atteinte systémique est représentée par l'hépatosplénomégalie qui est généralement associée dans la forme périnatale à un ictère cholestatique néonatal prolongé. Dans les formes juvéniles et les formes à début tardif, l'hépatosplénomégalie est inconstante (manque dans la moitié des cas) ; se limitant des fois à une splénomégalie isolée et si elle est présente, elle est habituellement asymptomatique et souvent non reconnue.

Des infiltrats pulmonaires par des cellules de surcharge sont parfois observés dans les formes à début très précoce (10,11).

L'implication rénale dans les maladies de Niemann pick est inhabituelle; cependant, quelques cas ont été rapportés (4,12).

Chez notre patiente l'atteinte systémique a été constituée d'une hépatosplénomégalie associée à une insuffisance rénale terminale.

Pour l'atteinte neurologique, le retard des étapes motrices du développement et l'hypotonie centrale constituent les premiers symptômes neurologiques, qui deviennent évidents entre l'âge de 1 et 2 ans. L'évolution clinique subséquente comprend une perte de compétences motrices acquises, une régression mentale proportionnellement, suivie d'une spasticité prononcée avec atteinte pyramidale. Le tremblement d'intention est fréquent; les crises sont rares dans les formes infantiles précoces, cependant elles sont assez fréquentes dans les formes à début tardif, elles peuvent être partielles ou généralisées. (8,13). À des stades ultérieurs, les patients développent des signes pyramidaux, une spasticité, et des problèmes prononcés de déglutition, un syndrome cérébelleux peut être également retrouvé dans les formes juvéniles ou tardives, comme s'a été décrit chez notre patiente associé à des tremblements intentionnels des extrémités, et des convulsions. La perte auditive retrouvée chez notre patiente a été également décrite dans la littérature.

Au niveau ophtalmologique, il n'existe pas de rétinite pigmentaire ni de macula rouge cerise dans la maladie de NPC, contrairement à d'autres maladies de surcharge lysosomales. Les anomalies des saccades oculaires représentent souvent le premier signe de la maladie dans les formes non néonatales. La paralysie de la verticalité des mouvements du globe oculaire est considérée comme un signe caractéristique de la maladie et doit être recherchée systématiquement (8,10,14,15).

Chez notre patiente on ne note pas d'atteinte ophtalmologique

Le diagnostic paraclinique repose essentiellement sur le test à la Filipine qui est le test diagnostique clé de la maladie de NPC. C'est un diagnostic moléculaire difficile et complexe, puisqu'il nécessite une biopsie de peau et ensuite, une culture de fibroblastes avant de réaliser le test à la Filipine, et dont l'interprétation est délicate (8).

En raison de la non réalisation systématique de ce test vu sa complexité d'autres examens spécifiques représentent un outil diagnostique non négligeable, principalement la mise en évidence par étude histologique du foie des reins ou de la moelle osseuse d'histiocytes "bleu mer" qui sont caractéristiques mais non spécifiques de la maladie.

Le test à la Filipine n'a pas pu être réalisé chez notre patiente, le diagnostic a été posé par la mise en évidence d'histiocytes « bleu mer » au niveau du foie du rein et de la moelle osseuse

Des tests génétiques peuvent être réalisés pour soutenir le diagnostic, ils se basent sur la mise en évidence des mutations dans l'un ou dans l'autre des deux gènes NPC1 et NPC2.

Des tests non spécifiques peuvent également orienter le diagnostic comme l'IRM cérébrale à la recherche d'atrophie cérébelleuse, et/ou cérébrale dans les stades avancés, Le dosage sanguin de la sphingomyélinase acide qui est normal (16). Un bilan biologique standard et une échographie abdominale. Ces bilans ont été réalisés chez notre patiente et représentent essentiellement un moyen de diagnostic différentiel ayant permis d'éliminer les autres diagnostics.

Jusqu'à très récemment, il n'existait pas de traitement capable de modifier le cours évolutif de la maladie. La prise en charge reposait sur des mesures d'accompagnement, plus ou moins efficaces, permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

Depuis l'approbation du Miglustat (N-butyldeoxyjirimycin; NB-DNJ; Zavesca®), la stabilisation de la maladie neurologique constitue l'objectif thérapeutique (9,10,17,18,19,20).

Notre patiente a été mise sous traitement symptomatique avec dialyse devant la non disponibilité du Miglustat.

La plupart des patients atteints de la maladie de NPC meurent prématurément. Cependant, la durée d'évolution est très variable et est fonction de l'âge d'apparition des signes neurologiques (10). A l'exception des rares formes fatales avant l'âge de 6 mois par défaillance hépatique ou respiratoire, la sévérité de la maladie est ainsi représentée par l'atteinte neurologique et ses complications (9) Notre patiente est décédée 11 mois après le diagnostic par défaillance multiviscérales.

IV. Conclusion

La maladie de Niemann Pick type C est une maladie neuroviscérale dont la présentation clinique est extrêmement hétérogène. La symptomatologie, la vitesse d'évolution et l'espérance de vie sont variables et dépendent étroitement de l'âge de début des signes neurologiques qui conditionnent le pronostic. Le diagnostic de la maladie de NPC est orienté par la clinique, et confirmé par le test à la Filipine sur culture de fibroblastes cutanés. Jusqu'à ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie de NPC. Depuis l'approbation du miglustat, la stabilisation de l'atteinte neurologique constitue l'objectif thérapeutique. Autres approches thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

Référence

- [1]. Marc C Patterson, MD, FRACP Overview of Niemann-Pick disease UpToDate Aug 02, 2016
- [2]. Alejandro Santos-Lozano^{1,2*}, Diana Villamandos García^{3*}, Fabian Sanchis-Gomar¹, Carmen Fiuza-Luces¹, Helios Pareja-Galeano¹, Nuria Garatachea^{1,4,5}, Gisela Nogales Gadea⁶, Alejandro Lucial^{1,7} Niemann-Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials Submitted Oct 30, 2015. Accepted for publication Nov 18, 2015
- [3]. Wraith JE, Imrie J. New therapies in the management of Niemann-Pick type C disease: clinical utility of miglustat. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:877-87.
- [4]. Carrie A. Graff¹, Fernando C. Fervenza¹, Merfak H. Semret¹, Sheldon Orloff² and Sanjeev Sethi³ Renal involvement in Niemann-Pick Disease *Advance Access publication* 10 August 2009
- [5]. Marie T. Vanier^{1,2} Maladie de Niemann-Pick type C : aspects historiques et actuels, diagnostic biochimique et génétique 2010 Elsevier Masson SAS.
- [6]. Burlina A. Niemann-Pick disease type C: introduction and main clinical features.
- [7]. Wraith JE, Guffon N, Rohrbach M, et al. Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* 2009; 98(3):250-4.
- [8]. Bonnot O, Leroy A, Lucanto R, et al. Pourquoi s'intéresser à la maladie de Niemann-Pick de type C quand est psychiatre d'enfant et d'adolescent? *NeuropsychiatrEnfanceAdolesc* 2011; 59:385-91.

- [9]. Walterfang M, Chien YH, Imrie J, et al. Dysphagia as a risk factor for mortality in Niemann-Pick disease type C: systematic literature review and evidence from studies with miglustat. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7-76.
- [10]. James E. Wraith a*, Matthias R. Baumgartner b , Bruno Bembi c , AthanasiosCovanis d , Thierry Levade e , EugenMengel f , Mercè Pineda g , FrédéricSedel h , MeralTopçu Marie T. Vanier j , HakanWidner k , Frits A. Wijburg l , Marc C. Patterson m Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C The NP-C Guidelines Working Group *Molecular Genetics and Metabolism* 98 (2009) 152–165
- [11]. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 2012; 78:1560-67.
- [12]. Jean-Baptiste Philit1, Guillaume Queffeu1, Francine Walker2, Marie Claire Gubler3, Emmanuel Dupuis1, Franc,ois Vrtovsnik1 and Franc,oise Mignon1 Membranoproliferative glomerulonephritis type II and Niemann-Pick disease type C *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17: 1829–1831
- [13]. Iturriaga C1, Pineda M, Fernández-Valero EM, Vanier MT, Coll MJ.Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. *J NeurolSci.* 2006 Nov 1;249 (1):1-6. Epub 2006 Jun 30.
- [14]. Sedel F. Diagnostic clinique des formes de l'adulte de la maladie de Niemann-Pick de type C. *ArchPediatr* 2010; 17 (Suppl. 2):S50-3.
- [15]. Mengel E, Klünemann HH, Lourenço C, et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis* 2013 Oct 17; 8:166
- [16]. Marie T Vanier Niemann-Pick disease type C ORPHANET; licensee BioMed Central Ltd. 2010
- [17]. Stein, V., Crooks, A., Ding, W., Prociuk, M., O'Donnell, P., Bryan, C. et al. (2012) Miglustat improves Purkinje cell survival and alters microglial phenotype in feline Niemann- Pick Disease type C. *J NeuropatholExpNeurol* 71: 434–448.
- [18]. Patterson, M., Mengel, E., Vanier, M., Schwierin, B., Muller, A., Cornelisse, P. et al. (2015) Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the International Disease Registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 10: 65.
- [19]. Remenova, T., Morand, O., Amato, D., Chadha- Boreham, H., Tsurutani, S. and Marquardt, T. (2015) A double-blind, randomized, placebocontrolled trial studying the effects of *Saccharomyces boulardii* on the gastrointestinal tolerability, safety, and pharmacokinetics of miglustat. *Orphanet J Rare Dis* 10: 81
- [20]. Belmatoug, N., Burlina, A., Giraldo, P., Hendriksz, C.J., Kuter, D., Mengel, E. et al. (2011) Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat-treated patients. *J Inherit Metab Dis* 34: 991–1001.

S.Besri, et. al. " Maladie De Niemann Pick C A Propos D'un Cas Avec Atteinte Renale." *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 19(8), 2020, pp. 44-47.