



Maladie de Niemann Pick de type B

Niemann Pick type B disease

مرض نيومنيك نوع - ب - انطلاقا من حالتين سريريتين

A. Agadr, R. Abilkassem, M. Nejari, A. Ourrai, N. Dini, Y. Sekhsokh, M. Bounasse

الملخص :

مقدمة : مرض نيومنيك نوع ب هو مرض نادر يورث بصفة جسمية مقهورة، ويتميز بوجود نقص جزئي في مادة السفنكومييليناز. **الحالات السريرية :** قمنا بدراسة حالتين سريريتين لمرض نيومنيك نوع ب عند طفل و طفلة من أبوين متقاربين دمويا من الدرجة الأولى، ويبلغ عمرهما على التوالي 3 سنوات، و18 شهرا. تتمثل ظروف اكتشاف المرض في انتفاخ وتضخم في الكبد والطحال ووجود متلازمة يخلوية عند التصوير الإشعاعي للصدر مع عدم وجود أية أعراض عصبية. كما أظهرت التحاليل المخبرية انحلالا معتدلا لخلايا الكبد وفقر الدم. وأظهر قياس نشاط النخاع العظمي وجود العديد من الخلايا الزائدة من نوع نيومنيك وقد تم تأكيد التشخيص بالنظر إلى انخفاض النشاط الانزيمي لمادة السفنكومييليناز.

الخلاصة: مرض نيومنيك نوع -ب- هو مرض ليزوزومي يتميز بإصابة الأحشاء دون إصابة الجهاز العصبي. ويقوم علاجه حاليا على علاج الأعراض في انتظار تطور تقنيات تعويض الأنزيمات **الكلمات الأساسية:** تشخيص، تطور، علاج، مرض نيومنيك.

Résumé :

Introduction : La maladie de Niemann-Pick de type B est une maladie autosomique récessive rare caractérisée par un déficit partiel en sphingomyélinase.

Observations : Nous en rapportons deux cas : chez un garçon et une fille de parent consanguin au premier degré, âgés respectivement de 3 ans et 18 mois. Les circonstances de découverte sont une hépatosplénomégalie et un syndrome interstitiel à la radiographie thoracique, sans signe neurologique. Le bilan biologique montre une cytolysé hépatique modéré et une anémie hypochrome microcytaire. Le myélogramme objective la présence de nombreuses cellules de surcharge de type Niemann-Pick. Le diagnostic fut porté devant la diminution de l'activité enzymatique de la sphingomyélinase.

Conclusion : C'est une maladie lysosomale caractérisée par une atteinte viscérale sans atteinte du système nerveux. Son traitement est actuellement symptomatique en attendant l'avancée des techniques de substitution enzymatique.

Mots clés : Niemann Pick, type B.

Abstract :

Introduction : Niemann Pick disease type B is a rare autosomal recessive lipid storage disorder, characterized by a partial deficiency of sphingomyelinase

Cases reports : We report two cases one in a boy aged of 3 years old, and the other a 18-month-old girl. All of them have related parents. The circumstances of discovery were a hepato-splénomégaly without neurological signs and interstitial syndrome on chest radiograph. Laboratory tests showed a moderate hepatic cytolysis and microcytic hypochromic anemia. The bone marrow showed many cells overload Niemann-Pick type. Diagnostic confirmation was achieved by a decrease in cell lysosomal enzyme activity.

Conclusion : It is a lysosomal disease characterized by visceral abnormality with preserved nervous system function. The current treatment of Niemann Pick disease is purely symptomatic awaiting the use of enzymatic replacement therapy

Keywords: Niemann Pick, type B disease.

Tiré à part : A. Agadr : Service de pédiatrie Hôpital d'instruction Militaire Mohamed V CHU de Rabat - Maroc
E-mail : a_agadr@yahoo.fr

Introduction

La maladie de Niemann Pick par déficit en sphingomyélinase est une affection lysosomale, autosomique récessive, à l'origine d'une surcharge des cellules en sphingomyéline. On oppose historiquement la forme A, avec atteinte neurologique létale, à la forme B, dont les manifestations pulmonaires et hépato-spléniques sont compatibles avec la vie.

A travers 2 observations colligées dans notre service, nous rappelons la physiopathologie, la démarche diagnostique ainsi que les thérapeutiques actuelles et les perspectives futures pour améliorer la prise en charge de ces patients.

Observation n°1

Saad âgé de 3 ans, issu de parents consanguins au premier degré bien portant, il a un frère décédé à l'âge de 6 ans d'une maladie de Niemann Pick type B avec mutation R608DEL du gène SMPD10 à l'état hétérozygote. La mère est aussi porteuse de cette mutation. Un frère décédé à l'âge de 3 ans d'une méningite.

Les périodes prénatale, périnatale et post natale se sont déroulés sans problèmes, en dehors d'un ictère néonatal d'évolution favorable. Saad a été hospitalisé à l'âge de 8 mois pour une hépato-splénomégalie sans signe neurologique.

L'examen clinique a trouvé un développement psychomoteur et staturo-pondérale en accord avec l'âge, une hépato-splénomégalie, le reste de l'examen somatique est sans particularité, notamment l'examen neurologique.

Le bilan biologique a montré une cytolysé hépatique modéré, une anémie hypochrome microcytaire, une hypercholestérolémie. Le myélogramme a montré la présence de nombreuses cellules de surcharge de type Nieman-Pick.

La mesure de l'activité enzymatique intra leucocytaire a montré un déficit en acide sphingomyélinase. La radiographie du thorax a montré un syndrome interstitiel.

Le diagnostic retenu est une maladie de Niemann pick de type B en raison de l'absence d'atteinte neurologique.

Observation n°2

Hajar âgée de 18 mois, cadette d'une fratrie de 2, de parents consanguins de premier degré, sans antécédents personnels ou familiaux (figure 2) a été hospitalisée pour une hépatosplénomégalie apparue depuis l'âge de 6 mois.

L'examen clinique trouve un poids de 9,5 kg (-1DS) pour une taille de 46,5 cm (M) et un PC : 46,5 (M). Le développement psychomoteur est satisfaisant pour l'âge.

Le bilan biologique a montré une cytolysé hépatique à 10 fois la normale, une anémie à 8,8g/dl, normo chrome normocytaire, le frottis sanguin a montré la présence de nombreux lymphocytes vacuolisés. Le myélogramme a montré la présence de nombreuses cellules de surcharge de type Nieman-Pick. (figure 2).

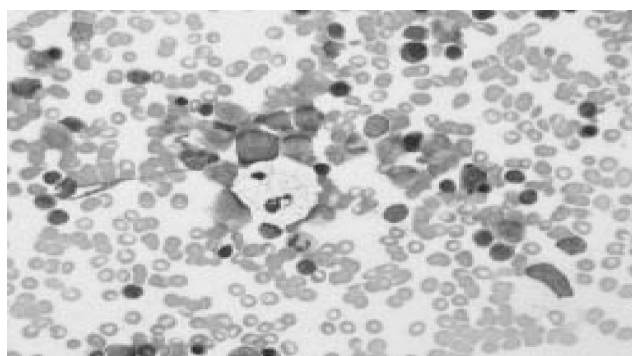
La mesure de l'activité enzymatique intra leucocytaire a montré un déficit en acide sphingomyélinase. L'examen ophtalmologique a montré la présence d'une tache rouge cerise.

La radiographie du thorax a objectivé un syndrome interstitiel. (figure1).

Figure 1 : Radiographie du thorax



syndrome interstitiel.

Figure 2*Medulograme coloration Giemsa**Montre les cellules de surcharge de type Nieman-Pick*

Discussion

La maladie de Niemann-Pick est une affection congénitale de transmission autosomique récessive, sa fréquence est estimée à 1/100000 naissances pour l'ensemble des maladies de Niemann pick, le type B représente 35% des cas. [1].

Cette affection est secondaire à une mutation du gène SMPD1 sur le chromosome 11. Il existe plus de 100 mutations décrites. Elle est due à un déficit en sphingomyélinase responsable d'une accumulation de sphingomyéline dans les cellules de système réticuloendothéliale [2].

Sur la plan clinique, le début se fait entre 1 et 50 ans, plus de 75% il a lieu avant 5 ans, il est marqué par une hépatosplénomégalie ou une splénomégalie isolée parfois associée à une infiltration pulmonaire qui conditionne le pronostic de la maladie. Un retard staturo-pondéral est noté, une pancytopenie a été décrite dans moins de 5% des cas. [3].

Au Fond d'oeil : il peut exister un halo maculaire ou des opacités granuleuses autour de la fovéa, parfois est noté une tache rouge cerise comme le cas de notre 2ème observation. [4].

L'évolution est très longue, toutefois des formes avec cirrhose et insuffisance hépatique terminale ont été rapportés.

Le diagnostic de cette affection repose sur le myélogramme qui montre de façon constante l'existence de cellules de pick très évocatrices du diagnostic qui sont de grandes cellules spumeuses uni ou parfois plurinucléées. Il existe également des histiocytes bleus. L'examen en microscope électronique montre des inclusions rondes ou ovales à structure lamellaire dans ces cellules. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du déficit en sphingomyélinase dans les leucocytes ou les fibroblastes de peau en culture. [5].

Les thérapeutiques actuelles sont restreintes [4,6]. On peut proposer une splénectomie pour des raisons mécaniques ou en cas de problèmes hémorragiques. Des greffes de moelle osseuse ont été réalisées mais sans amélioration satisfaisante. Actuellement en phase 1 d'essai clinique, l'enzymopathie substitutive pourrait apporter ultérieurement une amélioration de la prise en charge de ces enfants.

D'autre voie de recherche : thérapie génique, inhibiteur de la synthèse de la sphingomyéline, inhibiteur de la dégradation de la sphingomyéline.

Conclusion

La maladie de Niemann-Pick type B est une maladie lysosomale, c'est la forme viscérale sans atteinte du système nerveux. Elle débute généralement entre 1 et 15 ans. Elle comporte une volumineuse hépatosplénomégalie souvent associée à un retard de croissance staturo-pondéral et un syndrome interstitiel. Son diagnostic repose sur les tests biochimiques à partir d'une culture cellulaire. Malheureusement, il n'existe pas aujourd'hui de traitement curatif pour cette pathologie.

Références

1. Wasserstein MP, Aron A, Brodie S, Simonaro C, Desnick RJ, Mc Govern MM. Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. *J Pediatr* 2006;149: 554-9.
2. Simonaro. CM, Desnick. RJ, MC goven. MM, Wasserstein MP. The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease : novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations. *AM J Hum Genet* 2002; 71:1413-9.
3. Pavone L, Fiumara A, La Rosa M. Niemann-Pick disease type B: clinical signs and follow-up of a new case. *J Inherit Metab Dis* 1986; 9(1): 73-8.
4. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 2004; 114: 672-77.
5. Schuchman EH, Desnick RJ. Niemann Pick disease type A and B: acid sphingomyelinase deficiencies. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York, NY: Mc Graw-Hill; 2001
6. Vellodi A, Hobbs JR, O'Donnell NM, Coulter BS, Hugh-Jones K. Treatment of Niemann-Pick disease type B by allogeneic bone marrow transplantation. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987; 295:1375-6.