

I Revues générales

Déficit en lipase acide lysosomale

RÉSUMÉ : Le déficit en lipase acide lysosomale est une maladie de surcharge rare, sans doute sous-diagnostiquée. Chez le petit nourrisson, la présentation est sévère, signes digestifs, hépatosplénomégalie, cachexie et décès rapide. Chez le plus grand, le diagnostic est porté entre 3 et 12 ans, avec un retard dû à la paucité de la clinique. Une franche hépatomégalie est quasi-constante. L'augmentation des transaminases et du cholestérol LDL, et une diminution du cholestérol HDL, sont typiques. L'histologie montre une stéatose microvacuolaire massive, des macrophages surchargés en lipides, et une fibrose. Les complications hépatiques et cardiovasculaires peuvent survenir dès le jeune âge. L'enzymothérapie est très efficace dans la forme précoce. Dans la forme tardive, elle améliore la biologie et la stéatose. Un recul plus long permettra de juger de son effet sur les complications.



F. LACAILLE,

L. GALMICHE-ROLLAND

Service de Gastroentérologie-
Hépatologie-Nutrition,
Service d'Anatomopathologie,
Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

Le déficit en lipase acide lysosomale (LAL) est une maladie rare, de transmission autosomique récessive. Sa prévalence est estimée entre 1/150 000 et 1/300 000, et elle a été rapportée dans toutes les ethnies [1]. Elle est due à l'absence de dégradation des esters de cholestérol et des triglycérides, qui s'accumulent dans les hépatocytes et les macrophages, donc le foie, la rate, les ganglions, les surrénales, l'intestin, les parois vasculaires. Elle se présente soit de façon rapidement sévère chez le nourrisson, soit de façon indolente chez l'enfant et l'adulte, avec des symptômes hépatiques et vasculaires lentement progressifs. L'enzymothérapie est disponible depuis peu, avec une efficacité évidente chez le nourrisson, et un recul encore court.

■ Physiopathologie

La LAL, joue un rôle déterminant dans le métabolisme lipidique. Les particules LDL (*low density lipoproteins*) se lient à leur récepteur à la surface de la cellule, sont internalisées et transférées dans les lysosomes, où la LAL hydrolyse les

esters de cholestérol, libérant des acides gras et du cholestérol. Ceux-ci sont des médiateurs essentiels de l'homéostasie cellulaire du cholestérol, en inhibant la synthèse des récepteurs aux LDL et la synthèse *de novo* du cholestérol. Le déficit en LAL conduit donc à une accumulation lysosomale d'esters de cholestérol et de triglycérides, alors qu'il persiste une synthèse cellulaire de cholestérol. L'augmentation qui en résulte du cholestérol total et LDL, et des triglycérides, et la diminution du cholestérol HDL, sont responsables d'une athérosclérose accélérée.

■ Présentation clinique

1. Nourrisson : "maladie de Wolman"

La maladie a été décrite en 1956 chez un nourrisson décédé à 3 mois dans un tableau de cachexie, troubles digestifs, hépatosplénomégalie, et calcifications surrénales [2]. L'incidence est évaluée entre 1/300 000 et 1/1 000 000, soit un à trois cas par an en France. Les symptômes, très précoces, sont ceux d'une maladie digestive ou hématologique grave : diarrhée, météorisme, retard sta-

POINTS FORTS

- Chez le petit nourrisson, le déficit en lipase acide lysosomale est une maladie bruyante avec signes digestifs, retard de croissance, hépatosplénomégalie, rapidement mortelle.
- La forme tardive évolue de façon torpide. Une hépatomégalie est quasi constante.
- L'augmentation des transaminases et du cholestérol LDL, et un cholestérol HDL bas, sont typiques.
- Le développement d'une cirrhose peut être précoce dans l'enfance.
- Les complications cardio-vasculaires de l'hypercholestérolémie sont précoces chez l'adulte.
- L'enzymothérapie substitutive permet le contrôle chez le nourrisson, la normalisation biologique et la diminution de la stéatose chez le plus grand, avec un recul encore court.

turo-pondéral, hépatosplénomégalie, pancytopenie. Les calcifications sur-rénales (la moitié des cas) sont pathognomoniques. Il n'y a pas toujours d'hypercholestérolémie si l'enfant est dénutri, mais une augmentation modérée des enzymes hépatiques, puis une insuffisance hépatique. Tous les enfants décèdent avant un an.

2. Enfant et adulte : “cholesteryl ester storage disease” CESD

La maladie a été décrite en 1963 chez un adolescent présentant une hépatomégalie et une hypercholestérolémie [3]. Il y aurait en France 100 à 200 patients. Dans une série de 135 patients [4], la plupart avaient été diagnostiqués entre 3 et 12 ans, mais quelques-uns seulement après 30 ans. Tous avaient une hépatomégalie au diagnostic, 90 % une splénomégalie et 30 % des symptômes digestifs, douleurs abdominales ou diarrhée. Seulement 16 % des enfants avaient un retard de croissance. Quinze patients étaient décédés, la moitié avant 21 ans, les trois quarts de complications hépatiques. Douze avaient reçu une greffe de foie, et ce avant 15 ans. Deux hépatocarcinomes

étaient rapportés. Dans une autre étude, l'âge lors des premiers symptômes était de moins de 6 ans, et celui du diagnostic 9 ans et demi [5].

Sur le plan biologique, tous les patients avaient un cholestérol total élevé, et pour 80 % d'entre eux également le cholestérol LDL. Le cholestérol HDL était bas chez 70 %. Les transaminases étaient élevées chez 80 % d'entre eux. À l'histologie, tous avaient une stéatose massive, les deux tiers une fibrose, dont 30 % une cirrhose. On observait une aggravation de la fibrose sur des biopsies séquentielles.

La présentation clinique est donc celle d'un enfant d'âge préscolaire ou scolaire, se plaignant souvent de douleurs abdominales d'allure fonctionnelle, avec une courbe de croissance normale, et une franche hépatomégalie de plusieurs centimètres, de consistance normale avant le développement d'une fibrose significative. Il peut y avoir une splénomégalie, de surcharge ou d'hypertension portale. Il n'y a généralement pas de xanthomes. Chez le grand enfant ou l'adulte, le diagnostic peut aussi être posé devant un bilan lipidique anormal, ou un accident vasculaire précoce [6].

■ Biologie

1. Bilan hépatique et lipidique

Les transaminases sont élevées, à moins de 150 UI, les GGT peuvent l'être aussi. S'il y a une hypertension portale, on voit des signes d'hypersplénisme, puis tardivement une augmentation de la bilirubine et une insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'inflammation.

Le cholestérol total est élevé, de même que le cholestérol LDL, à plus de 1,6 g/L (4,2 mM), et chez 80 % plus de 2 g/L (5 mM). Le cholestérol HDL est inférieur à 0,4 g/L (1 mM). Ceci est particulièrement typique, aucune autre hypercholestérolémie ne s'accompagnant d'un cholestérol HDL si bas. Les triglycérides sont élevés dans la moitié des cas.

Rappelons que le dosage du cholestérol total et LDL doit faire partie de l'exploration d'une maladie hépatique, et que le résultat n'est pas modifié par le jeûne (seuls les triglycérides sont augmentés en période post-prandiale).

2. Diagnostic différentiel biologique

Les cholestases chroniques comme le syndrome d'Alagille s'accompagnent d'une franche hypercholestérolémie, mais la clinique est différente. L'obésité peut s'accompagner d'une atteinte hépatique, “non alcoholic fatty liver disease” (NAFLD) ou “non alcoholic steatohepatitis” (NASH, s'il y a une inflammation histologique), et d'une augmentation des transaminases. On peut voir aussi une hypercholestérolémie. Mais moins de 20 % des obèses en France ont ces anomalies biologiques. En cas de doute, il faut demander le dosage de la LAL. Les autres hypercholestérolémies familiales ne causent pas d'atteinte hépatique.

3- Diagnostic biologique du déficit en LAL

La mesure de l'activité enzymatique est facile sur buvard. L'activité est effondrée dans la maladie de Wolman, abaissée de

Revue générale

façon variable dans la forme tardive. La recherche de mutation sur le gène LIPA est indispensable seulement pour un diagnostic prénatal [7].

Radiologie

Les calcifications surréaliennes sont pathognomoniques de la maladie de Wolman. L'échographie montre chez le grand enfant ou l'adolescent un foie hyperéchogène, suggérant une stéatose. En fonction de la gravité, on peut voir des signes d'hypertension portale.

L'élastométrie peut suggérer la fibrose, mais elle n'est pas facile à interpréter en cas de stéatose massive.

Anatomo-pathologie

Le foie est mou à la biopsie ("motte de beurre"), jaune-orange. La stéatose est massive, microvacuolaire, panlobulaire, atteignant plus de 80 % des hépatocytes. Il s'y associe une surcharge macrophagique portale et kuppferienne (dans les sinusoides). Cette surcharge, partiellement lipidique, donne un aspect spumeux aux macrophages (**fig. 1 et 2**), souligné par le Giemsa ou le PAS, qui les colorent en bleu ou en rose. Il n'y a pas d'inflammation.

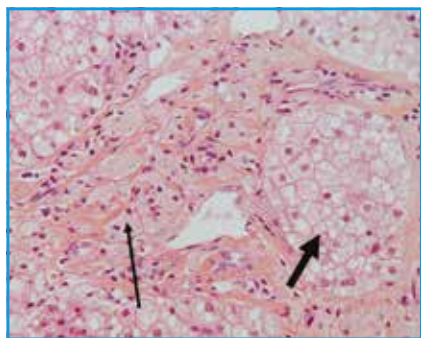


Fig. 1: Biopsie hépatique d'un garçon de 13 ans; douleurs abdominales, hépatomégalie de consistance normale, ALAT 112 UI, cholestérol total 2,8 g/L (HES x 40). Hépatocytes clarifiés par la stéatose surtout microvacuolaire massive, dessinant les contours cellulaires, nodules cernés par la fibrose (**flèche épaisse**), macrophages spumeux dans l'espace porte (**flèche fine**)

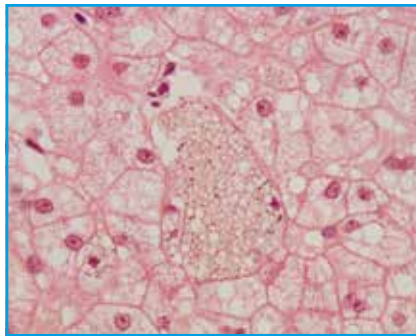


Fig. 2: Cellule de Küpffer massivement distendue par les gouttelettes lipidiques, dans un sinusioïde. Stéatose hépatocytaire majoritairement à petites vacuoles (HES x 40).

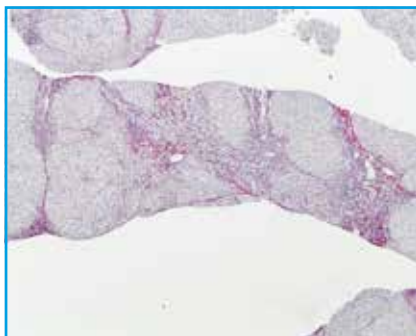


Fig. 3: Biopsie hépatique d'une fille de 12 ans; hépatomégalie ferme, ALAT 95 UI, cholestérol LDL 5 mM. Fibrose extensive (colorée en rouge) avec ponts porto-portaux et nodules cirrhotiques (rouge Sirius, x 10)

Le degré de fibrose est variable, souvent significatif dès l'enfance (**fig. 3**).

Le caractère microvacuolaire différencie la stéatose de celle due à la maladie de Wilson, la malnutrition, des toxiques, et surtout la NAFLD, où elle est macrovacuolaire. Seules les cytopathies mitochondriales peuvent entraîner une stéatose microvacuolaire, mais sans cellules de surcharge. Celles-ci font discuter une maladie de Gaucher ou de Niemann-Pick, mais sans une telle stéatose.

Traitement

1. Maladie de Wolman

Le seul traitement jusqu'alors était la greffe de moëlle, risquée chez un tout-petit en mauvais état général [8]. En cas de

succès, elle permet une guérison clinique. L'enzymothérapie substitutive a permis depuis 2010 une transformation du pronostic, au prix d'une injection hebdomadaire. Le traitement est une urgence, avant la défaillance d'organe irréversible. Les symptômes disparaissent rapidement et la croissance se normalise [9].

2- Forme tardive

Avant l'enzymothérapie, le traitement médical ne visait qu'à normaliser le cholestérol, par cholestyramine, une statine, ou ézétimibe. Ces médicaments, qu'ils inhibent l'absorption digestive du cholestérol ou accélèrent sa captation par le récepteur aux LDL, participent à l'augmentation de la surcharge cellulaire en cholestérol.

En cas de cirrhose compliquée ou d'hépatocarcinome, le traitement est la transplantation hépatique. Dans les cas rapportés, il y a peu de détails sur le suivi cardiovasculaire ou une récurrence de la surcharge sur le foie greffé. En effet, les macrophages déficitaires du receveur repeuplent le foie. L'enzymothérapie substitutive (sebelipase alfa) a été introduite en 2010. L'enzyme recombinante est administrée par voie intraveineuse sur deux heures, tous les 15 jours. Le cholestérol et les transaminases diminuent ou se normalisent en quelques mois. Le degré de stéatose diminue après un an, peut-être la fibrose, sans qu'on puisse tirer de conclusions sur un si bref délai [10]. Des années seront nécessaires pour évaluer le bénéfice sur les complications hépatiques et cardiovasculaires.

Dans tous les cas, il est prudent de limiter raisonnablement l'alimentation en cholestérol. Le traitement hypocholestérolémiant peut être arrêté si le bilan lipidique reste normal.

BIBLIOGRAPHIE

- MUNTONI S, WIEBUSCH H, JANSEN-RUST M *et al.* Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007;27:1866-1868.

- Le Dr Gaimiche-Rolland a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.
Le Dr Lacaille a déclaré exercer des fonctions de consultant pour le laboratoire Alexion.

49