

Diagnostic cytologique des maladies de surcharges: Expérience du laboratoire d'Hématologie Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd de Casablanca

[Cytological diagnosis of overload diseases: Experience of the hematology laboratory of the Ibn Rochd University Hospital of Casablanca]

Elfaiz Rachid^{1,2}, Bencharef Hanae^{1,2}, and Oukkache Bouchra^{1,2}

¹Laboratoire d'Hématologie, Centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Morocco

²Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Morocco

Copyright © 2022 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: The lysosomal overload diseases constitute a heterogeneous group of rare constitutional diseases. In Morocco, these diseases remain very rare and under diagnosed. The diagnosis of certainty rests on enzymatic assay which can be long and difficult, unlike the discovery of a cytological anomaly thus allowing a fast tracking and early care management, hence the importance of the study of these pathologies at pediatric age and the installation of a register of rare pathologies. This present work aims to describe four clinico-biological observations of the overload diseases diagnosed in our laboratory.

KEYWORDS: Overload disease, Gaucher histiocyte, lysosomal, Niemann-Pick disease, Gaucher disease.

RESUME: Les maladies de surcharge lysosomale (MSL) constituent un groupe hétérogène de maladies constitutionnelles rares. Au Maroc ces maladies restent très rares et sous diagnostiquées. Le diagnostic de certitude repose sur le dosage enzymatique qui peut être long et difficile, contrairement à la découverte d'une anomalie cytologique permettant ainsi un dépistage rapide et prise en charge précoce, d'où l'importance de l'étude de ces pathologies à l'âge pédiatrique et la mise en place d'un registre de pathologies rares. Ce présent travail a pour objectif de décrire quatre observations, clinico-biologiques des maladies de surcharges diagnostiquées au sein de notre laboratoire.

MOTS-CLEFS: Maladie de surcharge, Histiocyte de Gaucher, Histiocyte vacuolé, lysosomale, Maladie Niemann-Pick, Maladie de gaucher.

1 INTRODUCTION

Les maladies de surcharge lysosomale (MSL) constituent un groupe hétérogène d'environ 70 maladies constitutionnelles rares, mono géniques du métabolisme, Elles sont dues chacune à un déficit du catabolisme intralysosomal de macromolécules qui peut être lié à une seule enzyme lysosomale, parfois deux enzymes. Parmi ces pathologies on distingue 2 maladies rares (Niemann-Pick B: 1/230 000 et gaucher 1/100000) mais leur prévalences globales restent significative, variant de 1 cas pour 4000 à 13 000 naissances selon les études, l'origine ethnique et géographique [1, 2].

Ce sont des maladies souvent mal connues, le diagnostic de certitude repose sur le dosage enzymatique, qui peut être long et difficile, contrairement à la découverte d'anomalies cytologiques dans le sang et la moelle qui permet un dépistage rapide de ces maladies, et reste une étape importante dans l'approche diagnostique [3] jusqu'à ce jour.

Au Maroc ces maladies restent très rares et sous diagnostiquées vu la grande hétérogénéité des manifestations non spécifiques d'où l'importance de l'étude de ces pathologies à l'âge pédiatrique et la mise en place d'un registre de pathologies rares.

Notre travail a pour but de mettre en évidence l'importance de l'examen cytologique dans le diagnostic des MSL en rapportant les différents cas découverts au sein de notre laboratoire.

2 PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude descriptive s'étalant sur une période de 6 ans, allant de janvier 2012 au décembre 2018, ont été inclus toutes les maladies de surcharge diagnostiquées cytologiquement au sein du laboratoire d'hématologie du Chu Ibn Rochd Casablanca, quel que soit l'âge et le sexe. Les données ont été recueillies à l'aide du système informatique KALISIL de notre service, puis analysées par logiciel Excel 2017.

3 RÉSULTATS

Durant la période d'étude 4 cas de MSL ont été inclus, L'âge de découverte de la maladie a varié de 14 mois à l'âge de 12 ans avec une moyenne d'âge de 4,83ans. Une consanguinité parentale a été retrouvée dans 2 cas. La classification de la maladie a été faite sur les données cliniques et cytologiques; c'est ainsi que nous avons trouvé 3 cas de maladies de Nieman pick et un cas de maladie de gaucher.

Sur le plan clinique, le syndrome tumoral fait l'hépatosplénomégalie était le signe le plus fréquent (100 % des cas). Suivi d'un syndrome anémique chez 3 cas, un retard staturo –pondérale dans 2cas et une atteinte neurologique dans 2 cas.

Sur le plan biologique l'hémogramme a montré surtout une anémie (hémoglobine à 8,65g/dl) avec des extrêmes (8,4 - 8,9g /dl) dans 95 % et une thrombopénie (plaquette 116 G/l) avec des extrêmes (105-128 G/l) dans 50 % des cas, une leucopénie a été constaté dans un seul cas 1400 /mm³. Le diagnostic cytologique était fondé sur la mise en évidence des cellules de surcharge de type Neiman pick, qui sont des histiocytes de couleur bleue au niveau de la moelle osseuse. Ces derniers sont des macrophages à noyau excentré, à cytoplasme étendu, vacuolé, contenant des granules de lipofuscines ou de céroïdes retrouvés sur 3 myélogrammes (figure 1) et histiocytes de surcharge ou cellules de Gaucher avec un cytoplasme feuilleté, spumeux; noyau petit en périphérie à chromatine condensée, Surcharge en fer entre les lamelles de dépôts de glucocérobroside ou en mottes sous membranaires retrouvés sur un myélogramme (figure 3). Le Dosage enzymatique de la sphingomyélinase n'a été réalisé que chez un seul cas et à titre privée confirmant le diagnostic de la maladie de Neiman pick.

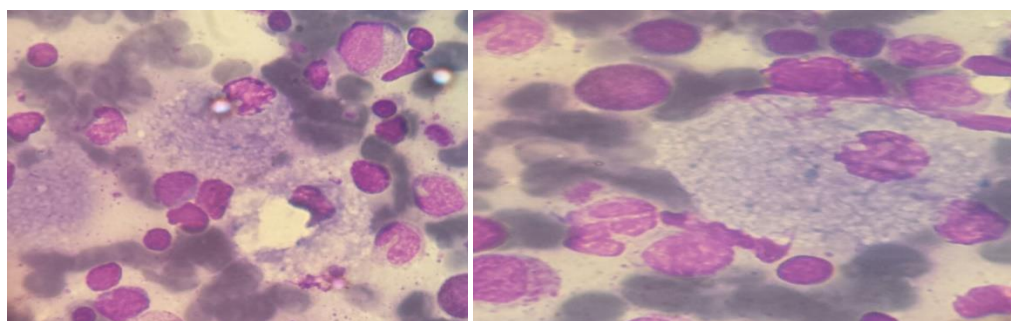


Fig. 1. Frottis médullaire (observé au microscope optique à objectif 100) après coloration par MGG (May Grunwald Giemsa) montrant des cellules de Niemann Pick

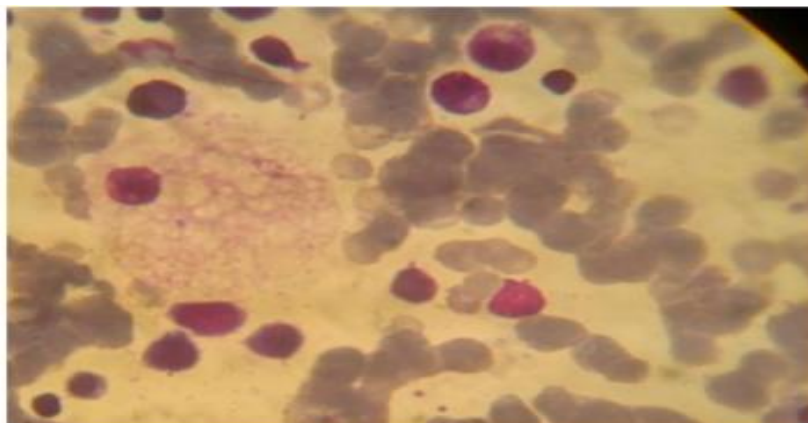


Fig. 2. Histiocyte vacuolé sur myélogramme (observé au microscope optique à objectif 100)

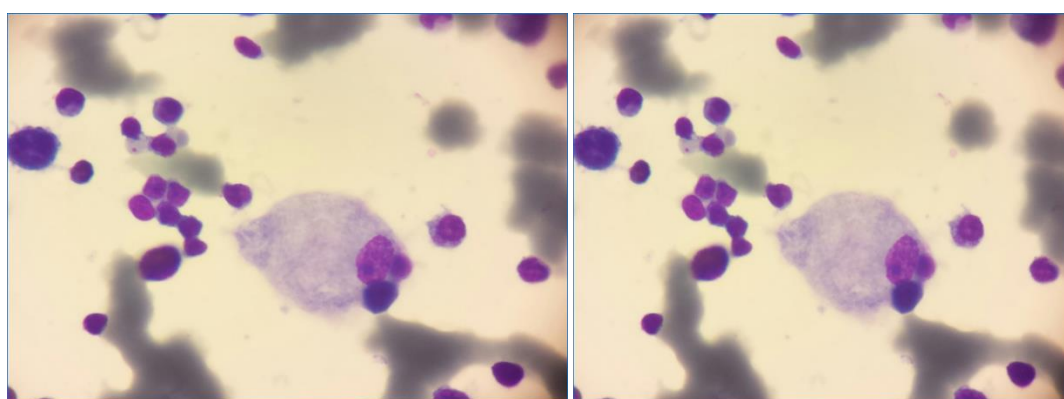


Fig. 3. Frottis médullaire (observé au microscope optique à objectif 100) après coloration par MGG (May Grunwald Giemsa) montrant des cellules de Gaucher

4 DISCUSSION

Les maladies de surcharge lysosomale sont responsables de nombreuses anomalies cytologiques des cellules sanguines et médullaires. Le diagnostic de certitude de ces affections repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique dans un laboratoire spécialisé, qui peut être long, difficile et coûteux. C'est dans ce contexte ou la découverte cytologique de cellules de surcharge dans le sang ou dans la moelle, apporte une aide précieuse à l'orientation diagnostique des MSL. Cependant cet examen est peu prescrit et les aspects cytologiques sont parfois méconnus [3].

En outre l'incidence ou la prévalence des MSL au Maroc reste inconnu vu l'absence de registre des maladies rares.

Parmi ces pathologies on distingue:

La maladie de Niemann-Pick qui est une sphingolipidose, héréditaire entraînant l'accumulation de sphingomyéline (céramide phosphorylcholine) dans les cellules réticulo-endothéliales. Elle peut conduire à une atteinte neuroviscérale sévère de l'enfant appelée maladie de Niemann-Pick A (NP-A), elle se caractérise par un début dans la première année, avec des troubles digestifs, une altération de l'état général, une hépatosplénomégalie majeure, et une atteinte neurologique sévère due à l'accumulation massive de sphingomyéline [4]. Ou à une forme atténuée à expression systémique (viscéralomégalie, d'allure bénigne) appelée maladie de Niemann-Pick B (NP-B), qui est caractérisée par l'absence d'atteinte du système nerveux central avec présence des cellules de Niemann Pick au frottis médullaire; L'expression phénotypique de cette maladie est variable d'un individu à l'autre; Ainsi, l'activité enzymatique déficitaire de la sphingomyélinase acide confirme le diagnostic de la maladie de NP type B [5].

La maladie de Gaucher (MG) secondaire à un déficit d'une enzyme lysosomale, la Glucocérébrosidase, qui aboutit à une accumulation pathologique de Glucocérébroside (GC) principalement dans le foie et la rate, est souvent considérée comme une pathologie de l'adulte, or les données du registre international nous apprennent que 66% des patients de type 1 présentent

des symptômes avant l'âge de 20 ans, dont 40% d'entre eux avant l'âge de 5 ans [6]. C'est la plus fréquente des maladies lysosomales avec une prévalence particulièrement élevée chez les juifs ashkénazes estimée à 1/855. Dans les autres populations, elle est estimée à 1/100 000 [7].

Elle présente une importante variabilité phénotypique et trois types sont classiquement distingués sur la base de l'absence (type 1) ou la présence et la sévérité (types 2 et 3) de l'atteinte du système nerveux central [8].

Dans le type 1 la sévérité est variable peut être tolérée pendant plusieurs années, elle se manifeste par une atteinte plurisystémique faite d'une hépatosplénomégalie associée à une anémie, une thrombopénie et à des atteintes osseuses de gravité variable. Le type 2 est rare avec une sévérité élevée. Elle se manifeste par des signes neurologiques d'apparition précoce et d'évolution très rapide apparaissant le plus souvent avant l'âge de 6 mois. Alors que le type 3 est d'apparition plus tardive avec une grande hétérogénéité clinique [9].

Chez nos patients, la découverte de cellules de Niemann Pick sur le frottis médullaire nous a orienté vers le diagnostic de la maladie de Niemann Pick, et en corrélant avec la clinique (le premier malade avait une atteinte neurologique associée à un retard mental), notre diagnostic a été orienté vers le type A.

Pour le deuxième malade le diagnostic été orienté vers La forme B qui est caractérisée par l'absence d'atteinte du système nerveux central avec présence des cellules de Niemann Pick au frottis médullaire; L'expression phénotypique de cette maladie est variable d'un individu à l'autre; Ainsi, l'activité enzymatique déficitaire de la sphingomyélinase acide confirme le diagnostic de la maladie de NP type B [10].

Le tableau clinique du troisième malade est tributaire des organes impliqués, l'hépatosplénomégalie est habituelle dans cette pathologie. L'accumulation de sphingomyéline dans le système nerveux explique les troubles de comportement et les désordres moteurs et sensoriels décrits. La pancytopénie observée traduit l'envahissement médullaire par des cellules en surcharge.

L'examen cytologique du sang périphérique ou de la moelle est néanmoins une alternative non négligeable dans l'orientation du diagnostic, comme dans les cas présentés. Les anomalies cytologiques illustrent des cellules de surcharge de la lignée monocytaire macrophagique, parfois des lymphocytes vacuolés, comme dans la plupart d'affections de surcharge lysosomale [11]. La Maladie de Niemann-Pick de type A, d'installation précoce, est aussi de pronostic sombre, comme dans notre observation où l'association de ces données épidémiocliniques et paracliniques a suggéré le diagnostic de la maladie de Niemann-Pick type A. La prise en charge du nourrisson a été essentiellement symptomatique, mais l'évaluation était défavorable par le développement après 2 mois d'une insuffisance hépatocellulaire ayant conduit au décès.

La MG de type 1 qui est la forme la plus fréquente, caractérisée par l'absence d'atteinte du système nerveux central. L'expression phénotypique de cette maladie est variable d'un individu à l'autre. Chez notre patiente, la MG était responsable d'une importante hépatosplénomégalie sans signe d'insuffisance hépatique.

La MG est le plus souvent décrit chez l'adulte. Or, selon les données du registre mondial de la MG: la moitié des patients atteints de la maladie avaient moins de 10 ans lors du diagnostic [12, 13].

Ces 4 observations montrent que les maladies de surcharge lysosomale ont acquis une place importante dans la pathologie pédiatrique. Les organes les plus fréquemment atteints sont le système nerveux central, la rate et le foie, mais il peut aussi s'agir d'atteintes plus variées [4].

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique (14), qui peut être long et difficile. Sur le plan thérapeutique, il n'existe pas de traitement spécifique, la prise en charge est essentiellement symptomatique.

Au Maroc, aucune étude précédente n'a permis d'évaluer l'importance du diagnostic cytologique dans la prise en charge précoce de ce type de maladie. Notre étude, a fait la description de 4 cas colligés pendant 6 ans au sein de notre laboratoire et qui grâce à l'examen cytologique, qui a objectivé la présence de différentes cellules de surcharge en complémentarité avec la clinique, on a pu poser le diagnostic, sans avoir recours au dosage enzymatique dans 3 cas qui restent l'examen définitif et de certitude mais vu son coût, il est rarement réalisé.

Cependant malgré la difficulté d'identifier une MSL (présentation hétérogène, large spectre de sévérité), il reste urgent d'en faire le diagnostic en se basant sur la cytologie dans notre contexte pour mettre en route précocement un traitement spécifique.

5 CONCLUSION

Les maladies de surcharge lysosomale figurent parmi les pathologies génétiques rares responsables de nombreuses anomalies cytologiques des cellules sanguines et médullaires. Le diagnostic de certitude de ces affections repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique, qui est dans la plupart des cas long et difficile. D'où l'intérêt de l'examen attentif de la moelle qui permet le dépistage précoce et une bonne orientation du diagnostic.

REFERENCES

- [1] Sedel F. Les maladies de Niemann-Pick de l'adulte. *La Revue de médecine interne* 28S (2007): S292–S293.
- [2] Vairo FP, Boczek NJ, Cousin MA, et al. The prevalence of diseases caused by lysosome-related genes in a cohort of undiagnosed patients. *Mol Genet Metab Rep* 2017; 13: 46–51.3/.
- [3] P. de Lonlay. Manifestations hématologiques dans les erreurs innées du métabolisme. 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
- [4] Moncef Amrani Hassani maladie de Neimann Pick type A: à propos d'un cas, *Ann Biol Clin* 2010, 68 (6) 733-5.
- [5] A. Gury, E. Delattre, Une maladie de Niemann-Pick type B révélée tardivement par une polyglobulie associée à une thrombopénie, *revmed.2017.03.331*
- [6] Stirnemann J, Hamroun D, Bengherbia M, Yousfi K, Berger J, Brassier A, et al. The French Gaucher Disease Registry: clinical characteristics, complications and treatment of 616 patients. *Mol Genet Metab* 2016; 117: S25–6.
- [7] Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematol Amst Neth* 2017; 22: 65–73.
- [8] Lidove O, Belmatoug N, Froissart R, Lavigne C, Durieu I, Mazodier K, et al. Acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease type B) in adulthood: a retrospective multicentric study of 28 adult cases. *Rev Med Interne* 2017; 38: 291–9.
- [9] Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Intern Med* 2006; 17 (Suppl.): S2–5.
- [10] Desnick JP, Kim J, He X, Wasserstein MP, Simonaro CM, Schuchman EH. Identification and characterization of eight novel SMPD1 mutations causing types A and B Niemann Pick disease. *Mol Med*. 2010 Jul-Aug; 16 (7- 8): 316-21. Epub 2010 Apr 6.
- [11] Micheline Maier-Redelsperger, Odile Fenneteau. Aspects cytologiques des maladies de surcharge lysosomale. *Revue française des laboratoires*, mai 1998, N° 303.
- [12] Micheline Maier-Redelsperger, Odile Fenneteau. Aspects cytologiques des maladies de surcharge lysosomale. *Revue française des laboratoires*, mai 1998, N° 303.
- [13] V. Blevrat, I. Forest, maladie de gaucher: particularité clinique chez l'enfant, *la revue de Médecine interne* 285 (2007) S 183-S186.
- [14] Haute Autorité de santé. Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. *Maladie de Gaucher*. 2015 [Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2580600/fr/maladie-de-gaucher].