



Cas clinique

Maladie de Pompe Infantile Classique de Découverte Fortuite : A Propos d'un Cas

Incidental Diagnosis of Classic Infantile Pompe Disease: A Case Report

Mpori JM¹, Tangni C¹, Allognon MC², Mfoumou A³, Bivigou Mboumba B⁴, Ayo Bivigou E², Atebo S¹, Houenassi MD².

RÉSUMÉ

La maladie de Pompe ou glycogénose de type II, est une maladie génétique à transmission autosomique récessive rare, due à une anomalie du métabolisme du glycogène au niveau des muscles. La forme infantile classique à révélation précoce avec atteinte myocardique sévère, a une mortalité certaine en l'absence de traitement. Nous rapportons un cas de maladie de pompe chez un nourrisson de 2 mois hospitalisé pour gastroentérite aiguë fébrile. L'examen clinique retrouvait une polypnée avec désaturation, une hypotonie importante prédominant sur les ceintures. L'électrocardiogramme montrait une hypertrophie bi ventriculaire avec un hyper voltage de QRS. L'échocardiographie retrouvait une hypertrophie bi ventriculaire importante, avec dysfonction systolique sévère associée. Le bilan biologique montrait une élévation des transaminases, du LDH et des CPK. La confirmation diagnostique par le dosage de l'activité enzymatique de l' α -glucosidase acide était en accord avec le diagnostic post mortem. Notre observation montre que la forme infantile classique a une évolution rapidement fatale dans la première année de vie, posant le problème du diagnostic précoce et des modalités thérapeutiques.

Mots-clés : Maladie de Pompe infantile, cardiomyopathie hypertrophique, glycogénose II

ABSTRACT

Pompe disease or type II glycogenosis is a rare autosomal recessive genetic disorder caused by an abnormality in muscle glycogen metabolism. The classic early-onset infantile form with severe myocardial damage has a definite mortality rate in the absence of treatment. We report a case of Pompe disease in a 2-month-old infant admitted to hospital with acute febrile gastroenteritis. Clinical examination revealed polypnoea with desaturation and significant hypotonia predominating in the limbs. Electrocardiogram showed bi-ventricular hypertrophy with high-voltage QRS. Echocardiography showed significant bi-ventricular hypertrophy with associated severe systolic dysfunction. The laboratory work-up showed elevated transaminases, LDH and CPK. Diagnostic confirmation by assay of α -glucosidase enzyme activity was positive, confirming the post-mortem diagnosis. Our case shows that classic infantile pompe disease is rapidly fatal in the first year of life, raising the problem of early diagnosis and treatment.

Key words: Pompe disease, infant cardiomyopathy, type II glycogenosis

1 – Service de pédiatrie, Centre hospitalier universitaire mère-enfant fondation Jeanne EBORI, Libreville (CHUME-JE)

2 – Service de cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Libreville (CHUL)

3 – Service de médecine interne, centre hospitalier universitaire de Libreville (CHUL)

4 – Service de Centre interdisciplinaire de Recherche médical de Franceville (CIRMF)

Auteur correspondant

Mpori Jamila Myrtille

Cardiologue adulte et pédiatrique
Centre hospitalier universitaire
Mère-enfant fondation Jeanne
EBORI

mpori_jamila@yahoo.fr

Libreville /Gabon

INTRODUCTION

La maladie de POMPE est une maladie lysosomiale grave due à un déficit enzymatique des maltases acides. C'est une pathologie rare dont l'incidence est mal connue. La forme infantile à révélation précoce ou maladie de POMPE infantile classique est la forme la plus grave, avec une atteinte myocardique sévère et un pronostic sombre dans la première année de vie en absence de traitement spécifique. L'incidence de cette forme est de l'ordre de 1/138000 naissance aux Pays-Bas [1]. En Afrique très peu d'études portent sur le sujet, posant le problème d'incidence réelle de cette pathologie. Le cas que nous rapportons soulève le problème de la difficulté de confirmation diagnostic et de la prise charge thérapeutique

de la maladie de Pompe infantile classique chez un nourrisson.

OBSERVATION

Nourrisson de 2 mois de sexe féminin, hospitalisée pour une gastroentérite aiguë fébrile associée à une pneumonie. Elle est issue d'une grossesse suivie, avec 5 contacts prénataux dont 5 échographies obstétricales sans anomalies identifiées. Elle est née par voie basse à 40 semaines d'aménorrhées, en bonne adaptation à la vie extra utérine avec un APGAR de 7 à la 1^{ère} minute et 9/10 à la 5^{ème} minute. Le poids de naissance était de 3000g pour une taille de 51 cm, soit un nouveau-né eutrophe. Le père était âgé de 37 ans et en bonne santé apparente ; il présentait comme antécédent une mort-subite non

explorée chez un neveu à 2 ans et une cardiopathie non identifiée traitée chez une nièce de 10 ans. La mère âgée de 31 ans n'avait pas d'antécédents particuliers. Il n'y avait pas de consanguinité. La patiente était la 2nde de la fratrie dont l'ainé âgé de 3 ans était en bonne santé apparente. La mère rapportait une succion faible depuis la naissance et une hypotonie généralisée avec impossibilité de tenir son cou. Le reste de l'hétéro anamnèse retrouvait une polypnée permanente d'installation progressive à une semaine de vie et plusieurs épisodes de fausse route alimentaire motivant une alimentation fractionnée. L'examen clinique retrouvait une bonne coloration cutanéomuqueuse, une détresse respiratoire avec score de Silvermann à 7/10, une saturation à 99%, une fréquence cardiaque à 142 battements par minutes (bpm), pas de dysmorphie faciale, une hypotonie axiale prédominant sur les ceintures, une macroglossie modérée, une hépatomégalie modérée à 1 travers de doigts. La radiographie du thorax retrouvait une cardiomégalie importante avec index cardio-thoracique à 0.71 et un émoussement du cul-de-sac costodiaphragmatique gauche (photo 1). L'électrocardiogramme s'inscrivait en rythme sinusal régulier à 130 bpm, une hypertrophie atriale droite, une hypertrophie bi ventriculaire avec un hyper voltage des QRS (SV1= 32 mm, indice de Sokolow-Lyon à 98 mm) et des troubles diffus de la repolarisation à type d'ischémie sous épicaudique (photo 2). L'échocardiographie retrouvait une hypertrophie bi ventriculaire importante avec petite cavités ventriculaires et dysfonction systolique bi-ventriculaire sévère (S'mitral= 4 cm/s, S'tric : 6 cm/s), un shunt inter atrial de faible vélocité par un petit foramen ovale perméable et un canal artériel persistant shuntant Aorte – AP (photo 3a, 3b). Le bilan biologique retrouvait une élévation des transaminases (ASAT : 227 UI/l, ALAT : 102 UI/l), une élévation de CPK à 442 UI/L (normale : 20 – 120 UI/L), une élévation des LDH à 1517 UI/L (normale < 480 UI/L) et une anémie normocytaire à 10,7g/dl. Une forte suspicion de la maladie de Pompe forme infantile avait été évoquée. Un prélèvement pour dosage de l'activité enzymatique des alpha-glucosidases avait été réalisé et acheminé hors du pays pour confirmation du diagnostic. La patiente avait été mise sous diurétique de l'anse, Captopril, antibiothérapie, adaptés au poids corporel et une oxygénothérapie aux lunettes. L'évolution sous traitement a été marquée par une régression de l'hépatomégalie et l'aggravation progressive de la détresse respiratoire associée à une hypersécrétion bronchique purulente motivant des séances d'aspiration et la poursuite du traitement en cours. A J11 d'hospitalisation, la patiente a présenté un arrêt respiratoire associé à une bradycardie extrême de 15 -20 bpm ayant nécessité une réanimation cardiopulmonaire avec ventilation mécanique, une aspiration bronchique et un massage cardiaque externe. Cette prise en charge a permis une amélioration de l'état clinique de la patiente, avec augmentation de la fréquence cardiaque à 150 bpm et une augmentation de la saturation passant de 35 à 99% sous 5l/min d'O₂. Malgré cette prise en charge, on notait une persistance de la détresse respiratoire avec polypnée et faible expansion thoracique. A J15 d'hospitalisation, la

patiente est décédée dans un tableau de défaillance cardiorespiratoire.

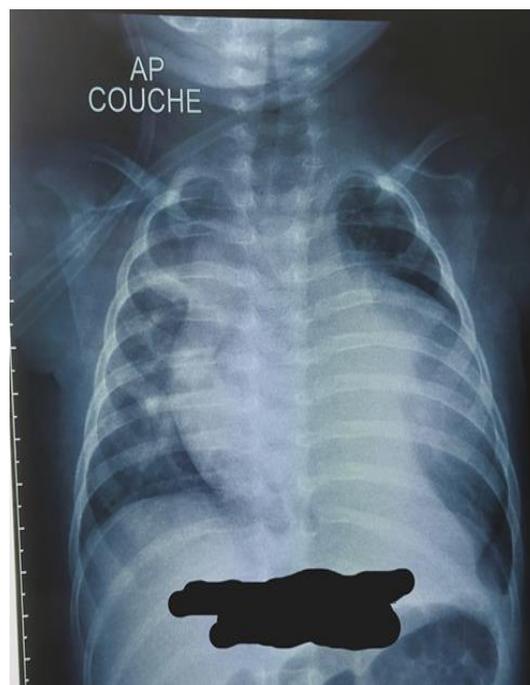


Fig 1 : Radiographie du thorax de face montrant une importante cardiomégalie chez un nourrisson de 2 mois ayant une maladie de Pompe

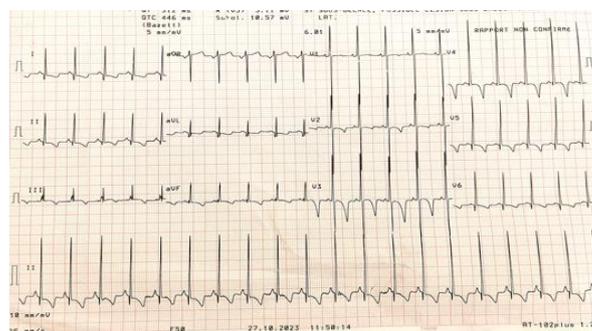


Fig 2 : Electrocardiogramme 12 dérivation montrant hypertrophie ventriculaire gauche avec hyper voltage des QRS et troubles diffus de la repolarisation à type d'onde T négative.

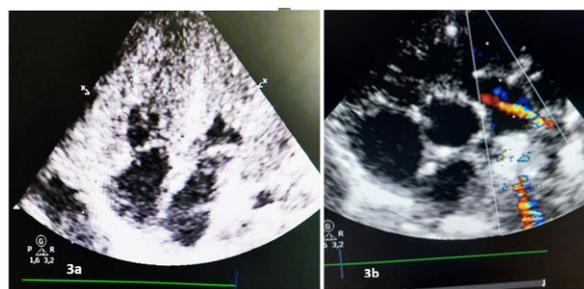


Fig 3 : Image échocardiographique montrant une hypertrophie bi ventriculaire sévère en coupe apicale des 4 cavités (3a) et un flux de canal artériel perméable chez nourrisson de 2 mois présentant une maladie de pompe infantile classique.

DISCUSSION

Épidémiologie

La maladie de Pompe est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, due à un déficit enzymatique en α -glucosidases acides, entraînant une accumulation de glycogène au niveau des tissus, notamment les tissus musculaires [1, 2]. Son incidence n'est pas bien connue, du fait de l'existence de formes tardives. Les études disponibles l'estiment à 1/40000 personnes dans le monde [2,3]. La forme infantile classique est plus rarement retrouvée. Cette forme, avec apparition précoce des signes cliniques, dont une atteinte cardiaque majeure est responsable du décès dans la première année de vie [3]. L'incidence de la maladie serait plus élevée chez les peuples Afro-américains en Guyane française et aux Etats-Unis, de l'ordre de 1/4528 et 1/14000. [3, 4]. Malgré cette incidence élevée, les études africaines sur la maladie de Pompe sont rares, se limitant à quelques rapports de cas [4, 5, 6]. Une prédominance de sexe n'a pas été retrouvée ; cependant les cas rapportés sont le plus souvent de sexe féminin comme notre cas [4, 5, 6], ce qui pourrait laisser penser à une prédominance féminine. La forme de transmission récessive de la maladie suggère la présence du déficit génétique chez les deux parents. La consanguinité et la maladie ont été retrouvées dans certains cas [3]. Dans notre observation, les parents n'avaient pas de lien direct de parenté, mais provenaient de deux pays frontaliers d'Afrique de l'ouest. L'âge moyen de révélation de la forme infantile est 2 mois [7, 8], ce qui correspond à l'âge du cas rapporté.

Signes cliniques et diagnostic de certitude

Deux phénotypes cliniques sont décrits dans la maladie de Pompe. On distingue la forme infantile ou maladie de Pompe infantile classique au cours de laquelle les signes apparaissent très tôt après la naissance, marquée par une atteinte cardiaque sévère ; et la forme à révélation tardive comprenant la forme infantile non classique et la forme adulte [3, 7] où les signes prédominants sont l'installation progressive d'une faiblesse musculaire et des troubles respiratoires. Dans le cas que nous décrivons, le phénotype était celui d'une maladie de Pompe infantile classique. L'âge du diagnostic et les signes cliniques retrouvés chez notre patiente sont ceux décrits dans la forme infantile classique [1, 5, 6, 7, 8]. L'hypotonie axiale prédominant sur les ceintures et la faible succion pourtant bien visibles n'étaient pas le motif de consultation. La détresse respiratoire, d'une part liée à l'insuffisance cardiaque et d'autre part à l'atteinte des muscles respiratoires est un signe fréquent de la maladie de Pompe [1, 2, 4, 7, 8]. L'altération du bilan biologique avec élévation des enzymes musculaires retrouvée dans notre cas est décrite dans la littérature [3], comme des arguments présomptifs. La cardiomégalie et l'hyper voltage des complexes QRS sont caractéristiques de la maladie [5, 7, 8]. La cardiomyopathie hypertrophique est le signe échographique permettant d'évoquer le diagnostic [6, 7, 8] chez un nourrisson hypotonique. Cependant, le diagnostic différentiel se fait avec les maladies de stockage, les troubles de l'oxydation des acides gras et troubles mitochondriaux et de la chaîne respiratoire, le

syndrome de Noonan, le syndrome de Beckwith-Wiedemann, les troubles neuromusculaires, les troubles iatrogènes et le diabète maternel [9, 10]. L'atteinte cardiaque dans la maladie de Pompe fait la gravité de la forme infantile. La dysfonction systolique bi ventriculaire présente chez notre patiente était un élément surajouté du mauvais pronostic.

La confirmation du diagnostic de la maladie de Pompe se fait par analyse de.... Cette technologie non disponible dans notre pays a nécessité l'envoi du prélèvement sanguin en France. La confirmation du diagnostic a reposé sur la mise en évidence d'une très faible activité de l'acide alpha-glucosidase à 0,5 $\mu\text{mol/l/h}$ pour une valeur normale entre 1,35 – 6 $\mu\text{mol/l/h}$. Le plateau technique non fourni est un obstacle au diagnostic de confirmation de la maladie de pompe dans nos pays. La réalisation des tests à l'étranger pose le problème du coût et de la durée de résultat. Dans notre cas, le diagnostic a été confirmé par prélèvement sanguin, mais le génotypage n'a pas été réalisé du fait du cout financier de l'étude génétique.

Traitement, évolution et pronostic

Le traitement de la maladie de Pompe repose sur l'enzymothérapie de substitution [3, 7, 8]. Il consiste en l'administration intraveineuse d'une alpha-glucosidase acide humaine recombinante (rhGAA). Dans le cas rapporté, nous avons fait un traitement symptomatique associant diurétique et inhibiteur de l'enzyme de conversion. La présence des signes d'insuffisance cardiaque a limité l'introduction du traitement bêtabloquant. L'indisponibilité du médicament sur le territoire et le retard à la confirmation du diagnostic ont été autant d'arguments qui montraient les limites de notre prise en charge. La maladie de pompe infantile classique a une évolution rapidement défavorable marquée par le décès dans la première année de vie [2, 3, 5, 6, 7, 8]. L'enzymothérapie substitutive tend à améliorer le pronostic lorsqu'elle est administrée au début des manifestations cliniques et réduit l'atteinte cardiaque [11]. Le pronostic a été défavorable chez notre patiente, marqué par le décès à J15 d'hospitalisation. La confirmation du diagnostic a été reçue à 1 mois post mortem.

CONCLUSION

La maladie de Pompe est une maladie lysosomiale rare. La forme infantile classique est dotée d'une mortalité importante avant la fin de la première année de vie. Le diagnostic doit être évoqué devant une hypotonie et une cardiomyopathie hypertrophique chez un nourrisson ou un nouveau-né de mère non diabétique. L'absence de moyen de confirmation du diagnostic dans de nombreux pays africains pourrait expliquer la faible littérature sur le sujet. Des études dépistage de la maladie de Pompe apporteraient certainement une idée réelle sur l'incidence de cette maladie en Afrique, afin de rendre disponible la prise en charge adéquate.

RÉFÉRENCES

- 1- Fukuhara Y, Fuji N, Yamazaki N, Hirakiyama A, Kamioka T, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Okuyama T. A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum

- in 38 patients with Pompe disease in Japan. *Mol Genet Metab Rep.* 2017 Oct 31;14:3-9.
- 2- Adadi N, Sahli M, Egéa G, Ratbi I, Taoudi M, Zniber L, Jdioui W, El Mouatassim S, Sefiani A. Post-mortem diagnosis of Pompe disease by exome sequencing in a Moroccan family: a case report. *J Med Case Rep.* 2018 Oct 29;12(1):322.
 - 3- Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, McVey AL, Abuzinadah A, Herbelin L, Barohn RJ, Dimachkie MM. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin.* 2014 Aug;32(3):751-76
 - 4- Adadi N, Sahli M, Egéa G, Ratbi I, Taoudi M, Zniber L, Jdioui W, El Mouatassim S, Sefiani A. Post-mortem diagnosis of Pompe disease by exome sequencing in a Moroccan family: a case report. *J Med Case Rep.* 2018 Oct 29;12(1):322
 - 5- Sifi Y, Medjroubi M, Froissart R, Taghane N, Sifi K, Benhabiles A, Lemai S, Semra S, Benmekhebi H, Bouderdia Z, Abadi N, Hamri A. Clinical Analysis of Algerian Patients with Pompe Disease. *J Neurodegener Dis.* 2017;2017:9427269.
 - 6- O.S. Folayan, O.T. Agaja, B.E. Adebayo, O. Ogunkunle, S.I. Omokhodion. A case series of infantile Pompe disease at the university college hospital Ibadan Nigeria. *Progress in Pediatric Cardiology.* Vol 66, September 2022, 101538
 - 7- Tarnopolsky, M., Katzberg, H., Petrof, B., Sirrs, S., Sarnat, H., Myers, K., . . . Khan, A. (2016). Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. *Canadian Journal of Neurological Sciences,* 43(4), 472-485.
 - 8- Byrne, BJ, Kishnani, PS, Case, LE, Merlini, L, Müller-Felber, W, Prasad, S, et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2011;103(1):1-11; Erratum in: *Mol Genet Metab.* 2011;104(3):424.
 - 9- Martínez M, Romero MG, Guereta LG, Cabrera M, Regojo RM, Albajara L, Couce ML, Pipaon MS. Infantile-onset Pompe disease with neonatal debut: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(51):e9186.
 - 10- Moak JP, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart* 2012;98:1044–54.
 - 11- R. Bonnefoy, F. Labarthe, F. Paoli, J. Chantreuil, M.-A. Barthez, R. Froissart, J. Poinot, A. Chantepie. Enzymothérapie substitutive chez un nourrisson atteint de maladie de Pompe : évolution cardiologique. *Arch de Péd.* Vol 15, Issue 12. 2008. Pages 1760-64