

# Forme infantile classique de la maladie de pompe : a propos de 2 cas

Hammami. O<sup>(1)</sup>, Chelly. I<sup>(1)</sup>, Barbaria. W<sup>(1)</sup>, Boudabbous. H<sup>(2)</sup>, Ben Chehida. A<sup>(2)</sup>,  
Abdelmoula. S<sup>(2)</sup> Khamassi. I<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de pédiatrie hôpital universitaire Habib Bougatfa de Bizerte. Tunisie

<sup>(2)</sup> Service de pédiatrie et maladies héréditaires du métabolisme hôpital La Rabta

## RÉSUMÉ

### Objectifs

Illustrer les particularités diagnostiques de la glycogénose de type II et souligner l'apport de l'enzymothérapie substitutive.

### Observations

Nous rapportons deux cas de forme infantile de la maladie de Pompe (MP) avec cardiomyopathie hypertrophique secondaire. Le premier cas était un nourrisson de sexe féminin âgé de 6 mois qui présentait une hypotonie, une hépatomégalie avec mauvaise prise pondérale. Une atteinte myogène a été objectivée à l'électromyogramme. L'évolution était fatale à l'âge de 9 mois dans un tableau de décompensation cardiaque sévère. Le deuxième cas était un nourrisson de sexe féminin âgé de 4 mois qui présentait la même symptomatologie. Le diagnostic de MP a été réalisé par un dosage sanguin de l'alpha-glucosidase et par l'étude génétique. Une enzymothérapie substitutive a été initiée chez le deuxième malade avec une amélioration clinique.

### Conclusion

La MP est une maladie métabolique grave qui conduit au décès au cours de la première année en l'absence d'un diagnostic et d'un traitement par enzymothérapie précoce.

**Mots clés :** Maladie de Pompe, forme infantile, cardiomyopathie hypertrophique, enzymothérapie substitutive.

## ABSTRACT

**Aim:** This paper attempts to illustrate the diagnostic features of glycogenosis type II and to underline the contribution of enzyme replacement therapy.

**Observations:** We are presenting two cases of infantile form of Pompe's disease (PD) with secondary hypertrophic cardiomyopathy. The first case was a 6-month-old female infant who presented with hypotonia, hepatomegaly and growth delay. Myogenic damage was observed on electromyography.

The evolution was fatal at the age of 9 months due to heart failure. The second case was a 4-month-old female infant with the same symptomatology. The diagnosis of PD was made by blood alpha-glucosidase and genetic assays. Enzyme replacement therapy was initiated in the second patient with clinical improvement.

### Conclusion

PD is a serious metabolic disease that leads to death within the first year of life in 95% of cases. The prognosis of this disease has changed since the implementation of enzyme replacement therapy.

**Key words:** Pompe disease, infantile form, hypertrophic cardiomyopathy, enzyme replacement therapy.

---

Corresponding author :

**Khalsi Fatma**

Hôpital Béchir Hamza Tunis, Service de Pédiatrie B, Tunis, Tunisie

E-mail: khalsif@gmail.com

## INTRODUCTION

La maladie de Pompe (MP) ou glycogénose de type II est une pathologie de transmission autosomique récessive. Sa prévalence est estimée à 1 pour 40 000 naissances vivantes [1,2]. Il s'agit d'une maladie de surcharge lysosomale, liée à un déficit génétique en alpha-glucosidase acide (GAA) ou maltase acide, qui touche avec prédilection le cœur et le muscle squelettique [3]. L'accumulation intra-lysosomale du glycogène au niveau de ces tissus entraîne une détérioration de la fonction contractile, évoluant vers une cardiomyopathie hypertrophique (CMH), une myopathie et une insuffisance respiratoire. La MP comporte trois phénotypes distincts, allant de la forme infantile débute dans les premiers mois de la vie caractérisée par une atteinte musculaire et cardiaque sévère, jusqu'à des formes de l'adulte pouvant se révéler à tout âge et habituellement sans atteinte cardiaque [4,5]. Depuis 2004, un traitement spécifique par thérapie enzymatique substitutive (TES) est disponible et a permis de transformer le pronostic de cette pathologie [6]. Nous rapportons deux observations cliniques de la forme infantile de la MP, chez deux nourrissons.

### Première observation :

La première observation est celle d'un nourrisson de sexe féminin, adressée à l'âge de 6 mois pour exploration d'une hypotonie avec une mauvaise prise pondérale. Il s'agit du deuxième enfant d'un couple non apparenté, originaire de Bizerte. La grossesse était menée sans complication. L'accouchement était à terme, avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine et une trophicité normale.

Les premiers signes cliniques ont apparu dès l'âge de trois mois, avec une hypotonie, une faible succion et des difficultés respiratoires. L'examen clinique a retrouvé :

- Des signes de surcharge (macroglossie et hépatomégalie avec une flèche hépatique à 9 cm)
- Une hypotonie généralisée
- Des réflexes ostéo-tendineux abolis aux quatre membres et des réflexes cutanés plantaires indifférents
- Une amyotrophie
- Des doigts en griffe et des orteils en marteau
- Tachycardie à 158 bpm avec un souffle holosystolique mésocardiaque.

Le bilan biologique a montré une cytolysé hépatique (Alanine Aminotransférase (ALAT) à 71 U/L soit 2 fois la normale et Aspartate Aminotransférase (ASAT) à 405 U/L soit 10 fois la normale), Créatine Phosphokinase (CPK) 291 U/l (normale) et Lactate Déshydrogénase (LDH) 2362 U/L (10 fois la normale).

La radiographie du thorax a noté une cardiomégalie avec un rapport cardio-thoracique à 0,68. L'échocardiographie a objectivé une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) avec un ventricule gauche dilaté à paroi hypertrophiée (figure 1). Un traitement symptomatique à base de diurétique et d'inhibiteur de l'enzyme de conversion a été alors instauré. L'électromyogramme (EMG) a montré une atteinte myogène.

Le diagnostic d'une glycogénose était fortement suspecté devant les données cliniques et paracliniques.

Ce diagnostic a été confirmé par la biopsie musculaire avec dosage de l'activité sérique de l'alpha-glucosidase acide (GAA) qui a conclu à un déficit total.

L'évolution était fatale à l'âge de 9 mois dans un tableau de décompensation cardiaque sévère. Une confirmation génétique n'a pas pu être réalisée chez le cas index. Cependant, les parents ont bénéficié d'un conseil génétique avec étude d'hétérozygotie ayant permis de retrouver deux mutations d'épissage différentes à l'état hétérozygote du gène GAA : c.258dup (p.Asn87Glnfs\*9) dans l'exon 2 chez le père et c.1431del (p.Ile477Metfs\*43) dans l'exon 9 chez la mère, ce qui entraîne l'apparition d'un codon stop prématuré dans les deux cas. Un diagnostic prénatal a été réalisé au cours d'une grossesse suivante et a montré que le fœtus était indemne de la maladie.

### Deuxième observation :

La première observation est celle d'un nourrisson de sexe féminin, hospitalisée à l'âge de 4 mois pour fièvre et hypotonie.

Il s'agit du premier enfant d'un couple non apparenté, originaire de Bizerte. Pas d'antécédents familiaux connus de pathologie héréditaire ou de décès en bas âge. La grossesse était menée sans complication. L'accouchement était à terme, avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine et une trophicité normale.

Le début de la symptomatologie remonte au premier mois de la vie, marqué par une hypotonie, une gêne respiratoire progressive et des difficultés alimentaires. L'examen en admission trouvait :

- Une fièvre à 38,5°C
- Un poids à 5 000 g (-3DS), une taille à 60 cm (-1DS) et un périmètre crânien à 40 cm (Moyenne)
- Une pâleur cutanéomuqueuse
- Une hypotonie généralisée avec une faible réactivité
- Des réflexes ostéo-tendineux abolis aux quatre membres
- Une amyotrophie
- Une tachycardie (fréquence cardiaque à 160 bat/min), avec un souffle systolique à l'auscultation cardiaque
- Des signes de lutte respiratoire
- Une hépatomégalie (flèche hépatique à 8 cm).

Au bilan biologique : une anémie hypochrome microcytaire à 9,9 g/dl, ALAT 76 U/l (2 fois la normale), ASAT 212 U/L (4 fois la normale), CPK 474 U/l (2 fois la normale) et LDH 811 (3 fois la normale).

L'ECG a montré un PR court et des complexes fins avec des signes en faveur d'une hypertrophie ventriculaire gauche.

La radiographie thoracique a montré une cardiomégalie. L'échocardiographie a objectivé une CMH biventriculaire type IV selon la classification de Maron avec une hypertrophie concentrique du ventricule gauche étendue au ventricule droit (figure 1).



**Figure 1:** hypertrophie ventriculaire.

L'échographie abdominale a retrouvé une hépatomégalie homogène de surcharge métabolique. Devant la cardiomyopathie hypertrophique, l'hépatomégalie et les anomalies du bilan musculaire, le diagnostic de glycogénose de type II était le plus probable. L'EMG a montré un tracé myogène.

Le dosage de l'activité sérique de l'alpha-glucosidase a conclu à un déficit total (activité enzymatique lysosomale à 0  $\mu\text{mol/l/h}$ ). La biologie moléculaire a objectivé une double mutation homozygote du gène GAA : c.1210G>A (p.Asp404Asn).

Une enzymothérapie substitutive par Myzozyme\* a été alors initiée à la dose de 20 mg/Kg, par perfusion intraveineuse, toutes les deux semaines après évaluation du statut CRIM qui est revenu positif. Avec un recul de 9 mois, une décompensation cardiaque est survenue avec évolution défavorable à l'âge de 15 mois.

Le tableau I résume les caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutifs des deux malades étudiés.

**Tableau I :** Récapitulatif des observations rapportées de la forme infantile maladie de Pompe

	Malade 1	Malade 2
Genre	F	F
Antécédents familiaux	-	-
Age de début	2 mois	1 mois
Examen physique	Signes de surcharge Hypotonie Insuffisance cardiaque	Signes de surcharge Hypotonie Insuffisance cardiaque
Biologie	Cytolyse hépatique Augmentation LDH	Cytolyse hépatique Augmentation CPK et LDH Anémie
Echocardiographie	CMH	CMH biventriculaire
EMG	Tracé myogène	Tracé myogène
Activité enzymatique	Fibroblastes : déficit total en GAA	Sang : déficit total en GAA
Etude génétique	Chez les parents : 2 mutations hétérozygote du gène GAA	Double mutation homozygote du gène GAA
Traitement	Symptomatique	Symptomatique + enzymothérapie substitutive
Evolution	Décompensation cardiaque sévère : décès à 9 mois	Recul de 11 mois : amélioration clinique

EMG : électromyogramme, F : féminin, CPK : créatine phosphokinase, LDH : lactate déshydrogénase, CMH : cardiomyopathie hypertrophique, GAA : alpha-glucosidase acide

## DISCUSSION

A travers ces deux observations, nous avons remarqué que les caractéristiques cliniques étaient semblables à ceux rapportées dans la littérature [5,9]. Les symptômes initiaux de la forme classique commencent dans la première moitié de la première année de vie, l'âge au moment de la révélation de la maladie était aussi conforme à la plupart des séries de la littérature : 5,3 mois dans celle de van den Hout [5] et 4,7 mois pour Kishnani [10].

Les signes fonctionnels sont dominés par l'hypotonie, les signes respiratoires et les difficultés alimentaires et la cardiomyopathie hypertrophique du ventricule gauche, la majorité des malades présentaient une CMH (87,5% dans la série de Kishnani [10] et 100% dans la série de Van Den Hout [5]).

L'aspect de l'électrocardiogramme (ECG), avec des QRS hypervoltés et un PR court évoquant une glycogénose myocardique, contribue de même au diagnostic [9]. L'augmentation des enzymes musculaires était aussi un élément d'orientation, en l'occurrence l'élévation du taux de l'ASAT. Les auteurs ont constaté que les transaminases augmentaient avec la progression de la maladie et étaient plus sensibles comme paramètre de suivi que la CPK [11].

L'EMG réalisé chez nos deux malades a montré un tracé myogène. Les recherches neurophysiologiques dans le cadre de la MP ont montré qu'une atteinte myogène est détectée dans 71% des cas, et que l'EMG peut être normal dans 10 à 20% des cas [12]. Ainsi, un EMG normal ne doit pas exclure une MP.

Le diagnostic de la MP repose sur le dosage enzymatique de l'activité de la GAA, également appelée maltase acide. Ce dosage pourrait être effectué à partir de différents prélèvements : goutte de sang sur papier buvard, sang périphérique (lymphocytes ou leucocytes), biopsie cutanée (fibroblastes) ou musculaire [3]. L'étude génétique était réalisée chez les parents dans le premier cas, qui était rapidement décédé, et chez le cas index dans la deuxième observation. La variante allélique retrouvée était différente de celles rapportées dans la série chinoise de Lijun Fu et al. [13], dans laquelle la mutation la plus courante étant c.1935CNA (25%).

La forme infantile de la MP doit faire l'objet d'une évaluation du statut CRIM (Cross Reactive Immunological Material) avant l'initiation de la TES [14,15]. Le statut CRIM a un intérêt pronostique et consiste à déterminer la présence ou non d'une protéine native résiduelle par Western Blot. En effet, Chez les patients CRIM positifs, la présence d'une activité enzymatique résiduelle est associée à une forme moins sévère. A l'inverse, les patients CRIM négatif, n'ayant pas d'enzyme native résiduelle détectable, ont un phénotype plus sévère [15]. Parmi nos patients, seulement le deuxième cas a bénéficié d'une TES par Myzozyme\*. En l'absence du traitement, le premier malade rapporté est décédé avant la confirmation génétique du diagnostic. Les effets indésirables décrits du Myzozyme\* sont majoritairement à type de réactions d'anaphylaxie. Il est contre indiqué en cas d'hypersensibilité au médicament, à la substance

active ou à l'un des excipients. Aucun effet indésirable n'a été signalé jusque-là chez notre malade. En pratique, les perfusions de 20mg/kg sont réalisées toutes les deux semaines en milieu hospitalier. Des doses plus élevées peuvent causer des complications telles que : un syndrome néphrotique [16], des réactions sévères d'anaphylaxie ou la formation d'anticorps dirigés contre des protéines thérapeutiques (anti-rhGAA) [17]. Les patients qui ont bénéficié d'une TES doivent être suivis régulièrement, avec une évaluation de la croissance staturopondérale, du développement psychomoteur et un examen somatique complet. Un contrôle des enzymes musculaires et de l'échocardiographie est aussi indispensable. A long terme, il pourrait exister une perte d'efficacité de la TES probablement liée à une atteinte du système nerveux central, ce qui incite à rechercher de nouvelles approches thérapeutiques ou à les combiner.

Finalement, nous signalons l'intérêt du dépistage systématique néonatal de la MP qui présente une alternative évidente pour le diagnostic précoce, principalement en raison du système de dépistage qui est déjà en place pour d'autres maladies dans la plupart des pays développés et la disponibilité actuelle d'un traitement efficace pour cette pathologie [2]. En Tunisie, en l'absence d'un dépistage néonatal de la MP, un diagnostic précoce est orienté par la constatation d'une hypotonie et d'une cardiomégalie à la radiographie thoracique. L'existence d'une CMH et d'un aspect caractéristique à l'ECG permettent d'évoquer le diagnostic de MP et d'orienter les dosages enzymatiques et l'étude génétique.

## Conclusion

Nos observations et l'ensemble des données de la littérature suggèrent qu'un diagnostic et un traitement hormonal substitutif à un stade précoce de la maladie sont essentiels pour améliorer le pronostic des malades ayant eu une forme infantile de la maladie de Pompe.

## RÉFÉRENCES

- [ 1 ] Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, Codd, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet.* 1998;79:69-72.
- [ 2 ] Bodamer O, Scott CR, Giugliani R. Pompe Disease Newborn Screening Working Group; on behalf of the Pompe Disease Newborn Screening Working Group. *Newborn Screening for Pompe Disease.* *Pediatrics.* 2017;140:S4-13.
- [ 3 ] Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics.* 2018;15(4):928-42.
- [ 4 ] GÜNGÖR D, REUSER AJ. How to describe the clinical spectrum in Pompe disease? *Am J Med Genet.* 2013;161A:399-400.
- [ 5 ] van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics.* 2003;112(2):332-40.
- [ 6 ] Chakrapani A, Vellodi A, Robinson P, Jones S, Wraith JE. Treatment of infantile Pompe disease with alglucosidase alpha: the UK experience. *J Inher Metab.* 2010;33:747-50.
- [ 7 ] Hers HG. Alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J.* 1963;86:11-6.
- [ 8 ] van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet.* 2008;372:1342-53. *ical spectrum in Pompe disease? Am J Med Genet.* 2013;161A:399-400.
- [ 9 ] Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006;148(5):671-6.
- [ 10 ] Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr.* 2004;144(5 Suppl):S35-43.
- [ 11 ] Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, van der Ploeg AT. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol.* 2005;252(8):875-84.
- [ 12 ] Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, McVey AL, Abuzinadah A, et al. disease: literature review and case series. *Neurol Clin.* 2014;32(3):751-76.
- [ 13 ] Fu L, Qiu W, Yu Y, Guo Y, Zhao P, Zhang X, et al. Clinical and molecular genetic study of infantile-onset Pompe disease in Chinese patients: identification of 6 novel mutations. *Gene.*
- [ 14 ] Sun B, Bird A, Young SP, Kishnani PS, Chen YT, Koeberl DD. Enhanced response to enzyme replacement therapy in Pompe disease after the induction of immune tolerance. *Am J Hum Genet.* 2007;81(5):1042-9.
- [ 15 ] Bali DS, Goldstein JL, Banugaria S, Dai J, Mackey J, Rehder C, Kishnani PS. Predicting cross-reactive immunological material (CRIM) status in Pompe disease using GAA mutations: lessons learned from 10 years of clinical laboratory testing experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160C(1):40-9.
- [ 16 ] Hunley TE, Corzo D, Dudek M, Kishnani P, Amalfitano A, Chen YT, et al. Nephrotic syndrome complicating alpha-glucosidase replacement therapy for Pompe disease. *Pediatrics.* 2004;114(4):e532-5.