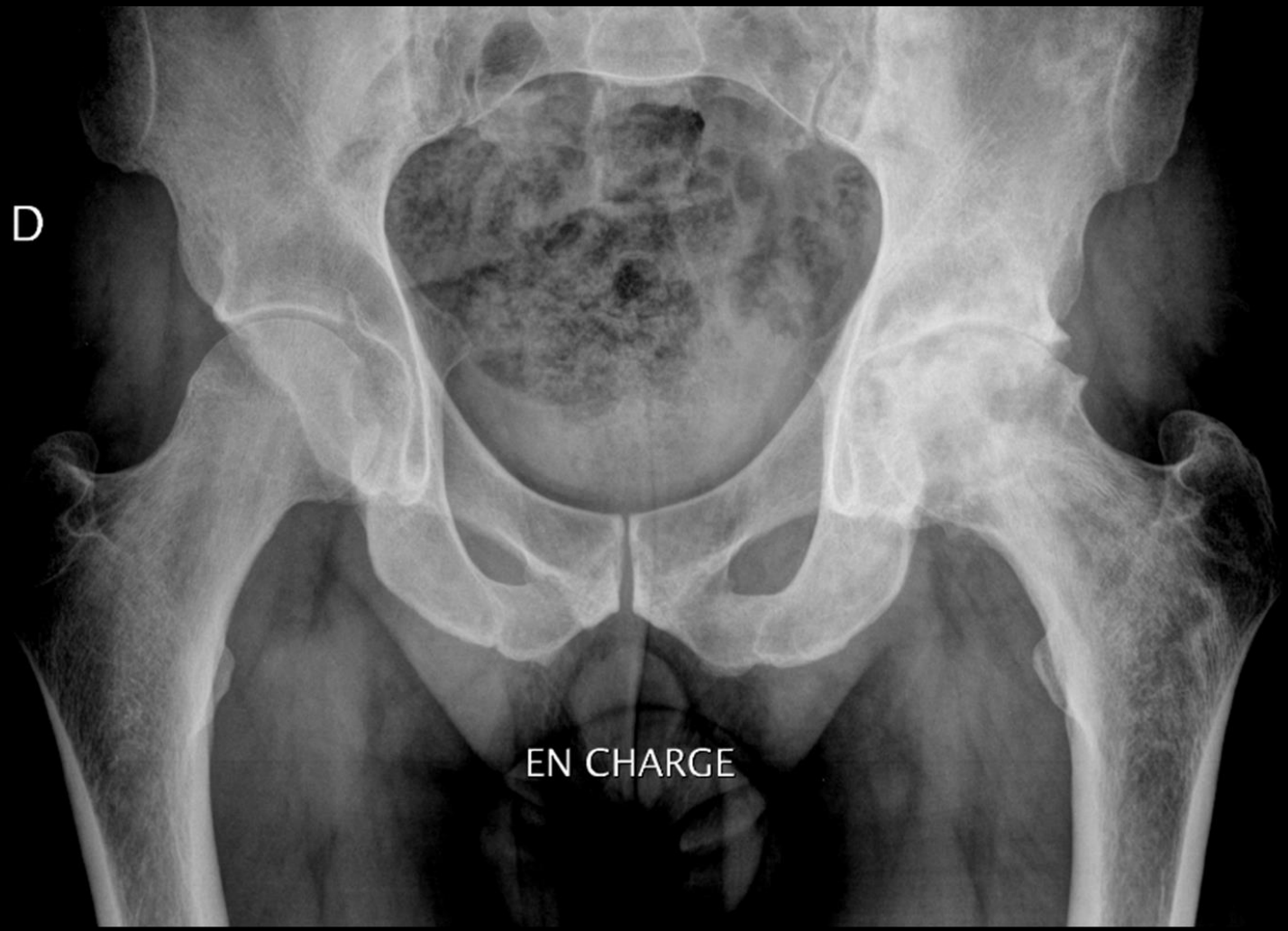
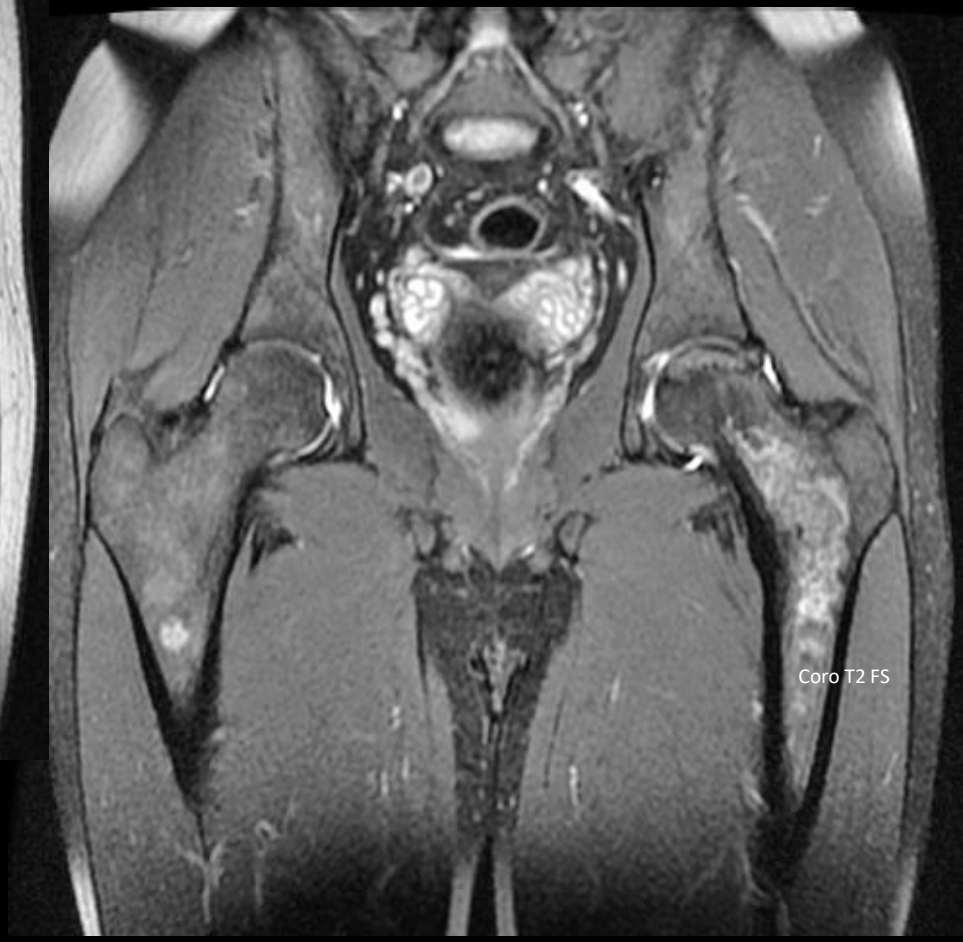
Homme 54 ans. Antécédents : ostéonécrose bilatérale des têtes fémorales

Anémie et thrombopénie modérées, corrigées



Effondrement de la partie supérieure de la tête fémorale G en zone portante

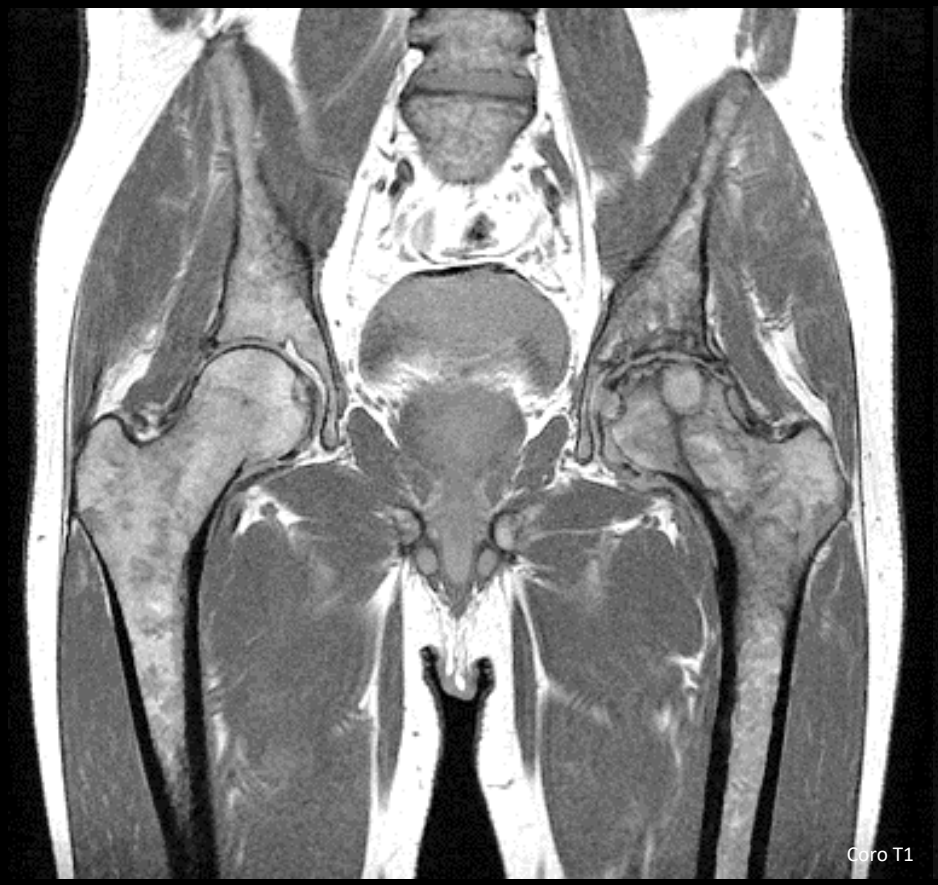
Edouard GERMAIN IHN



Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale gauche

Multiples foyers d'infarctus ostéo-médullaires

Aspect hétérogène de la moelle osseuse.

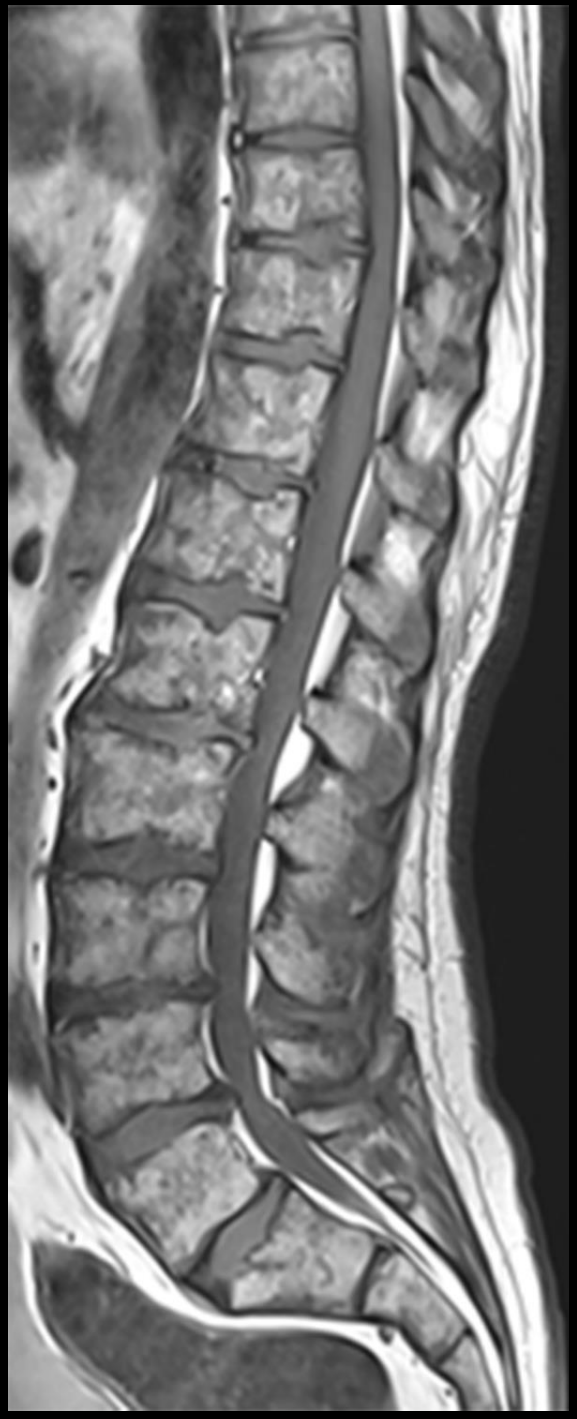


Evolution défavorable de l'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale gauche

Progression des multiples foyers d'infarctus osseux du fémur gauche

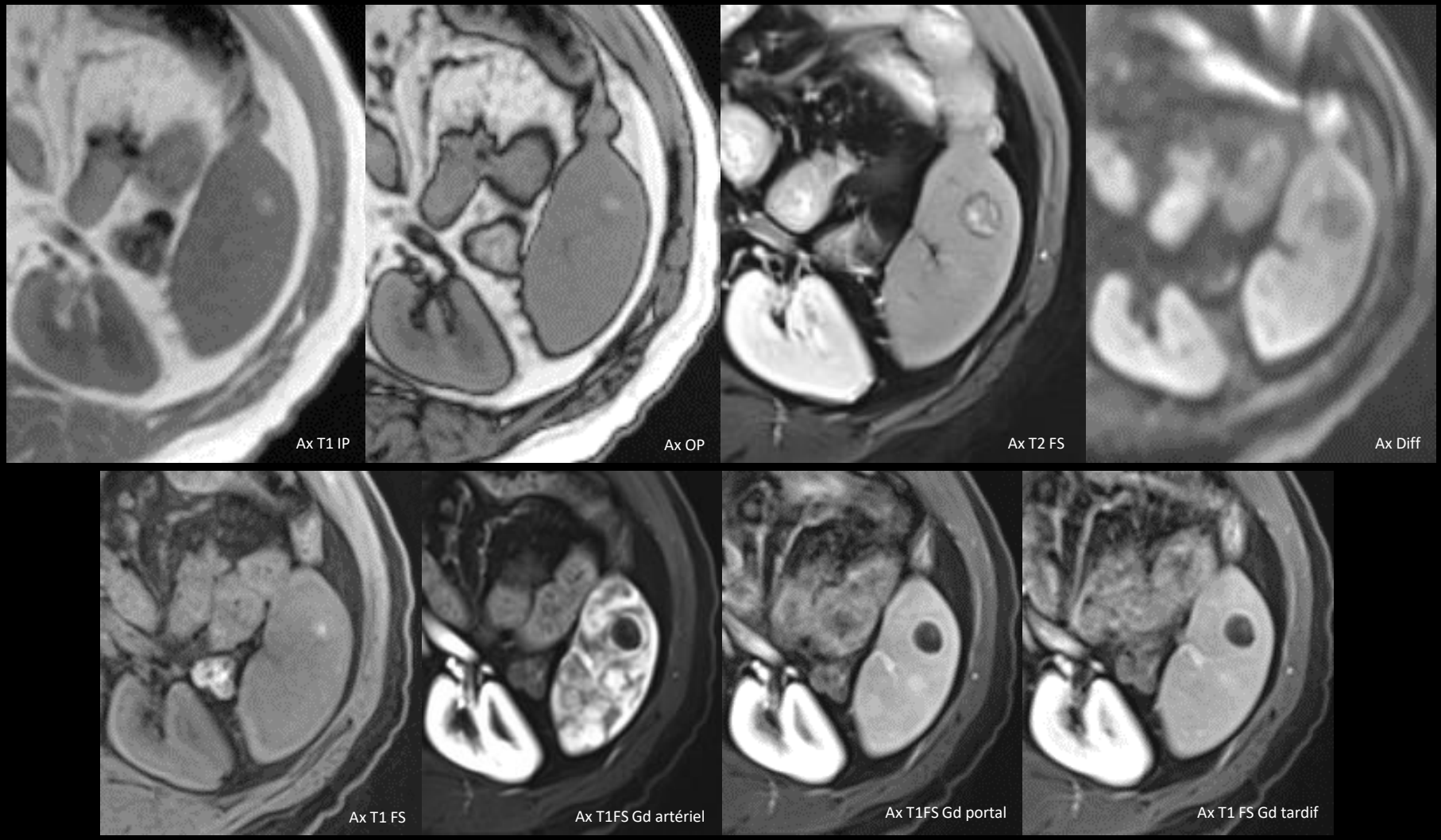
-Apparition de foyers d'infarctus osseux du toit du cotyle

-Aspect hétérogène de la moelle osseuse.



-Infiltration et aspect hétérogène de la moelle osseuse

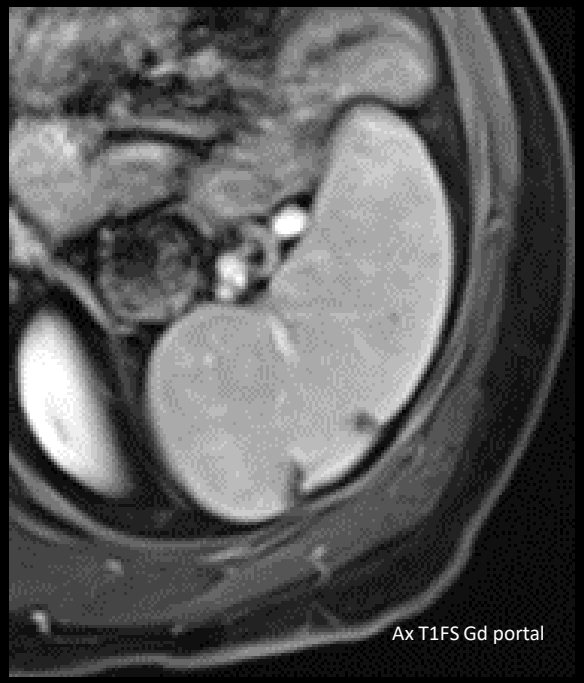
-aspect de **vertèbres en H** (effondrement de la partie centrale des plateaux vertébraux attribué à un mécanisme ischémique durant la croissance , décrit dans la drépanocytose mais également rapporté dans la maladie de Gaucher



→Multiples **lésions nodulaires spléniques connues et stables depuis 2002**

→Discret hyperT1, IsoT2, non graisseuses, non rehaussées.

→Petites plages d'infarctus splénique sous capsulaires; flèches splénique à 21cm



→Multiples **lésions nodulaires spléniques connues et stables depuis 2002**

→Discret hyperT1, IsoT2, non graisseuses, non rehaussées.

→Petites plages d'infarctus splénique sous capsulaires; flèches splénique à 21cm

Foie homogène

Au total : - Homme d'âge moyen

- Multiples lésions nodulaires spléniques non évolutives + discrète splénomégalie + foyers d'infarctus spléniques

- Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale G

- Multiples foyers d'infarctus osseux

- Infiltration médullaire avec vertèbres en H

→ **Maladie de Gaucher**

Déficit en Bêtaglucocérébrosidase

Introduction

- **Maladie de Gaucher**

=décrite par lPhilippe Gaucher en 1882

→ Faculté de Médecine de Paris

Déficit enzymatique en bêta-glucocerebrosidase

identifié par RO Brady en 1962-

- Affection génétique à transmission autosomique récessive
- La plus fréquente des maladies lysosomales
- Pathologie rare :
  - → Incidence : 1/60000/an
  - → Prévalence : 1/100000 dans la population générale: 1pour 500 à 1 pour 1000 chez les juifs ashkénases
  - → Environ 500 patients en France en 2009
- Sex ratio : 1H/1F

Physiopathologie

- Fin de vie des GR et des GB → dégradation des sphingolipides membranaires par des enzymes au sein des organes hématopoïétiques (rate, foie, moelle osseuse…)

- Glucocérébroside (=glucosylcéramide) = fragment des sphingolipides membranaires des globules rouges et blancs

  → normalement dégradés par la glucocérébrosidase

- Mutation du gène gba (chr1) codant la glucocérébrosidase / exceptionnellement mutation du gène psap (chr10) codant la saposine c (activatrice de la glucocérébrosidase)

Physiopathologie

- **Si déficit enzymatique en glucocérébrosidase**

  → défaut de dégradation du glucocérébroside

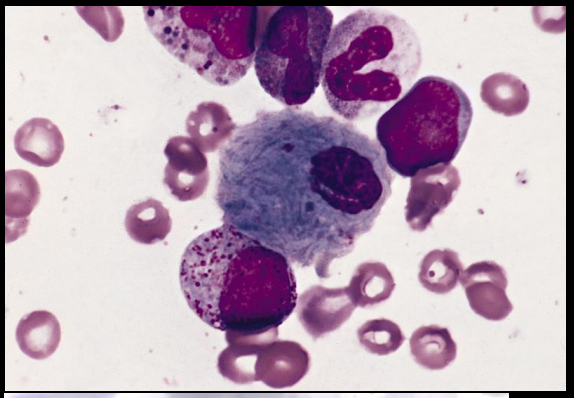
  → accumulation de glucocérébroside dans les lysosomes des macrophages →

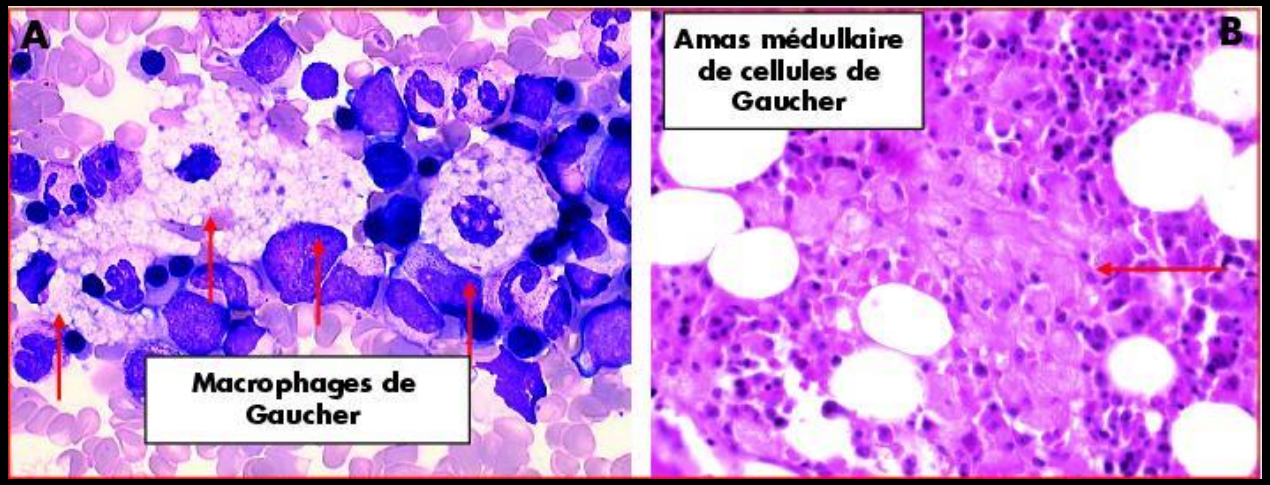
cellules de Gaucher

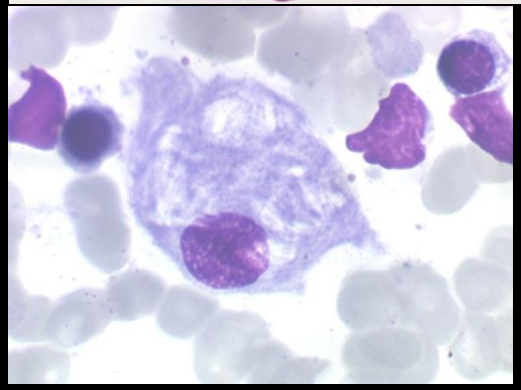
Accumulation et infiltration de cellules de Gaucher dans les organes riches en tissus lymphoïde (foie, rate, moelle osseuse, poumon…) → organomégalie, infiltration tissulaire…

Physiopathologie

- **Cellule de Gaucher** = Macrophage pathologique contenant des lysosomes gorgés de produits de dégradation des lipides membranaires







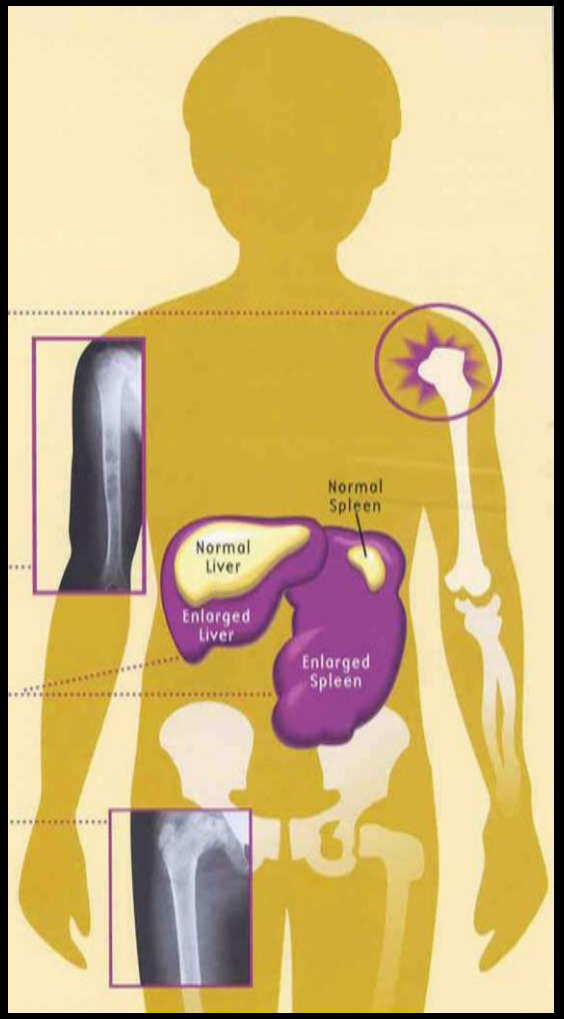
Type 3 (5%) Enfants et adolescents

Type 2 (1%)

- Troubles neurologiques (syndrome pyramidal / extra, nerfs crâniens, épilepsie…); décès avant l'âge de 2 ans

Type 1 (94%)

- Hépatomégalie (95%)
- Splénomégalie (80%)
- Atteintes osseuses (90%)
- Atteinte pulmonaire rare (fibrose restrictive…)
- Anomalies biologiques : Pancytopénie (hypersplénisme / infiltration médullaire), hypergammaglobulinémie, augmentation de l'ECA et de la ferritine



Type 1 : enfant et adulte, évolution chronique, pas d'atteinte neurologique, âge de début et sévérité variables

Type 2 : enfant, atteinte neurologique et évolution aigüe (début 3 mois), décès avant 2 ans d'atteinte neurologique

Type 3 : enfant ou adolescents, débute comme le type 1 en maladie viscérale, puis détérioration neurologique subaiguë dans l'adolescence, décès 2ème ou 3ème décennie d'atteinte neurologique

Atteinte hépato-splénique

- Splénomégalie (80%)

  + multiples nodules spléniques fibreu

  + plages d' infarctus

  + collections sous-capsulaires

- Echographie :

→ nodules hypoéchogènes

→ distribution en « carte de géographie » : amas de cellules de gaucher

→ images hyperéchogènes triangulaires : zones d'infarctus ou mixtes

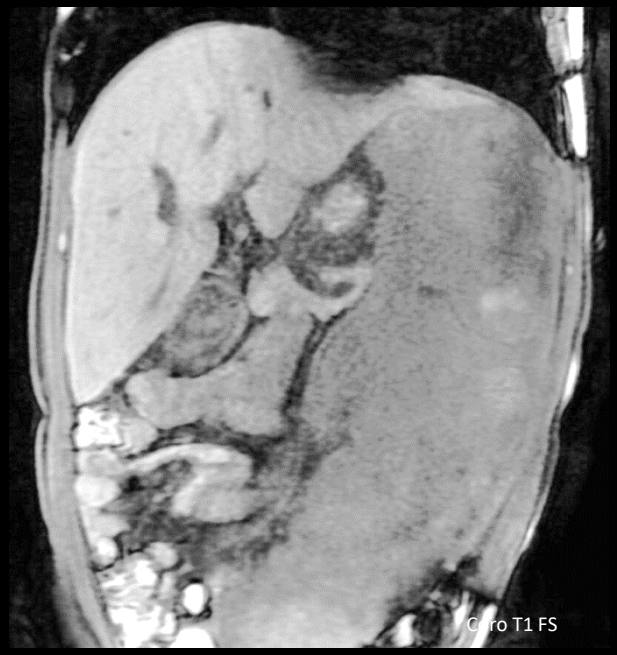
Atteinte hépato-splénique

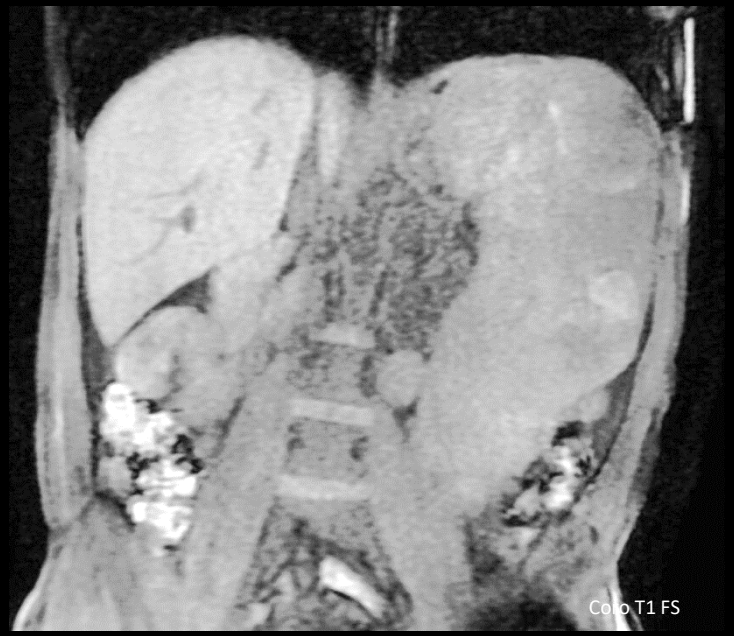
- - Irm :
  - Hyposignal t1 de la rate
  - Isosignal T2 de la rate, sauf pour les no
    de fibrose qui apparaissent hypo-involution vers une hypertension portale par fibrose hépatique, aggravant l'atteinte splénique

- 2 causes à évoquer en priorité devant des macronodules spléniques : maladie de Gaucher et sarcoïdose ++++

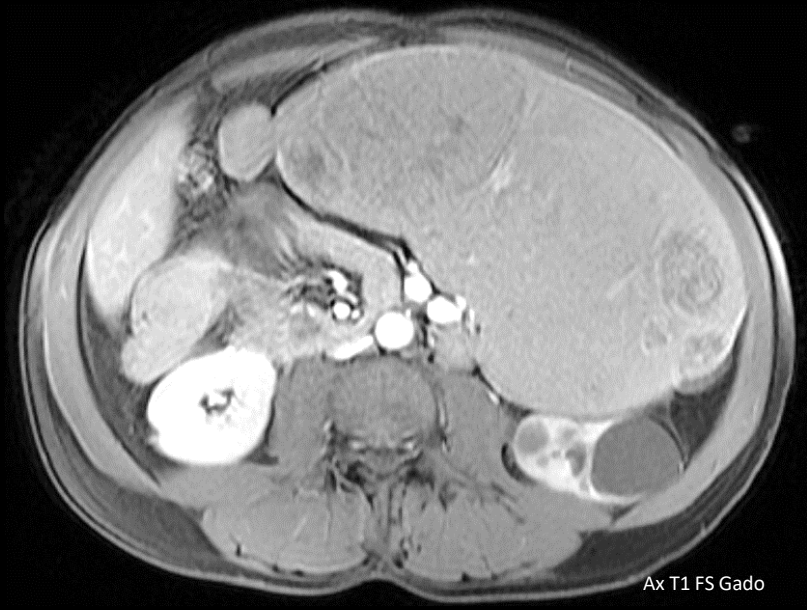
Coro T1 FS

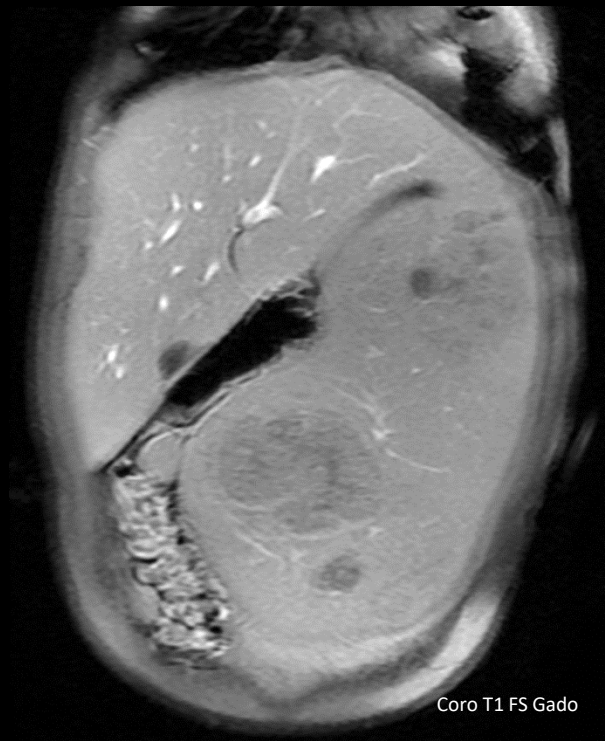
Coro T1 FS


Coro T1 FS


Coro T1 FS

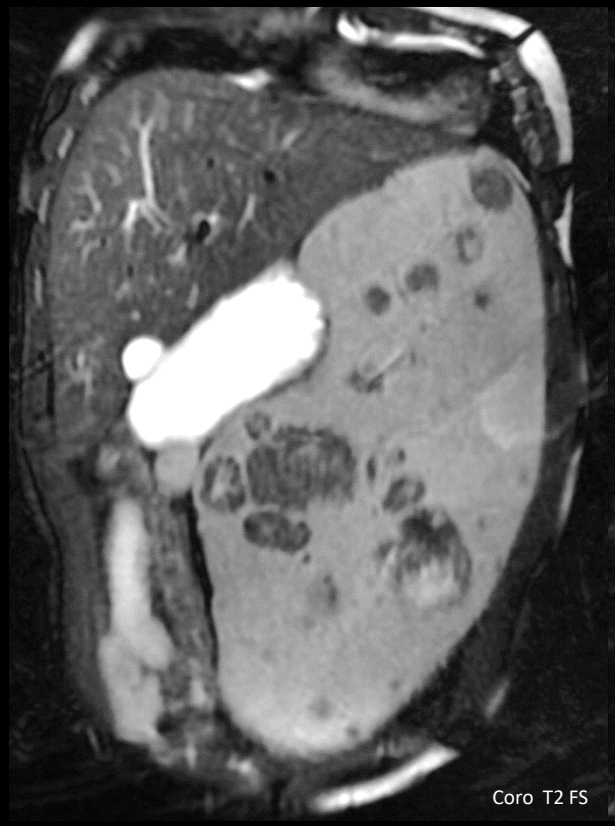
Ax T1 FS Gado

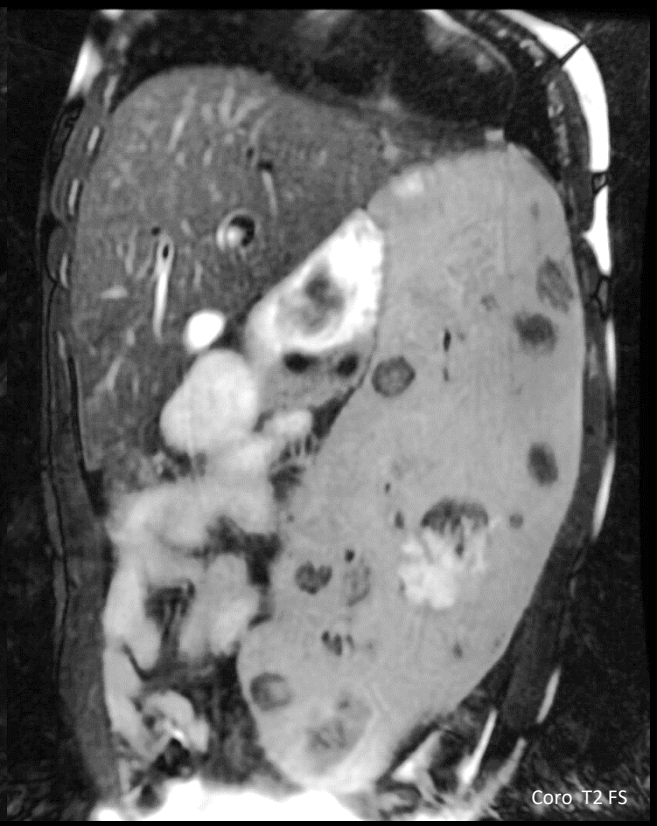

Ax T1 FS Gado


Coro T1 FS Gado

Coro T1 FS Gado

Coro T2 FS


Coro T2 FS


Coro T2 FS

Atteinte osseuse

- Très fréquente
- Complication majeure des MG de type 1
- Age de début des symptômes très variable (≈20ans / 2-80ans)

- **Atteinte radiologique** (94%)
  - Déformation osseuse en flacon d'Erlenmeyer (61%)
  - Infiltration médullaire (59%)
  - Ostéoporose (50%)
  - Infarctus et/ou Ostéonécrose (35%)
  - Lésions lytiques (18%)
  - Tassements (8%) **vertèbres en H**

Atteinte osseuse

- **Physiopathologie :**

  - Accumulation médullaire de Cellules de Gaucher (→**infiltration médullaire**)

  - Expansion volumique et compression extrinsèque de la vascularisation médullaire → Ischémie → Infarctus osseux

  - Foyers de Cellules de Gaucher = macrophages pathologiques → sécrétion anormale d'IL-6 et cytokines pro-inflammatoires

  → Augmentation de l'activité ostéoclastique (→ostéoporose)

  → Inflammation et œdème local→ Augmentation de la pression intra-osseuse → Troubles vasculaires → Ischémie → Infarctus osseux

- **<u>Déformation en flacon d'Erlenmeyer</u>** (61%)

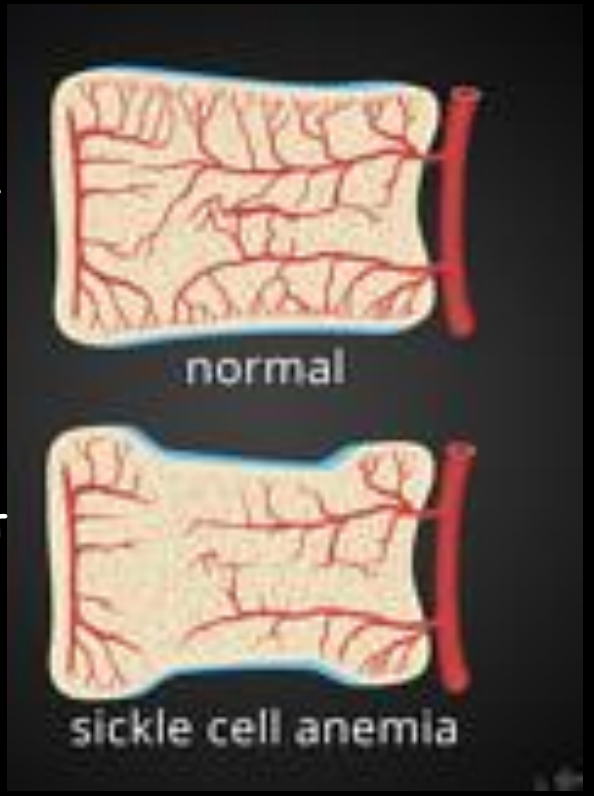
Coro T2 FS

Coro T1

Déformation typique diaphysaire fémorale + Infarctus osseux.

Atteinte osseuse rachidienne

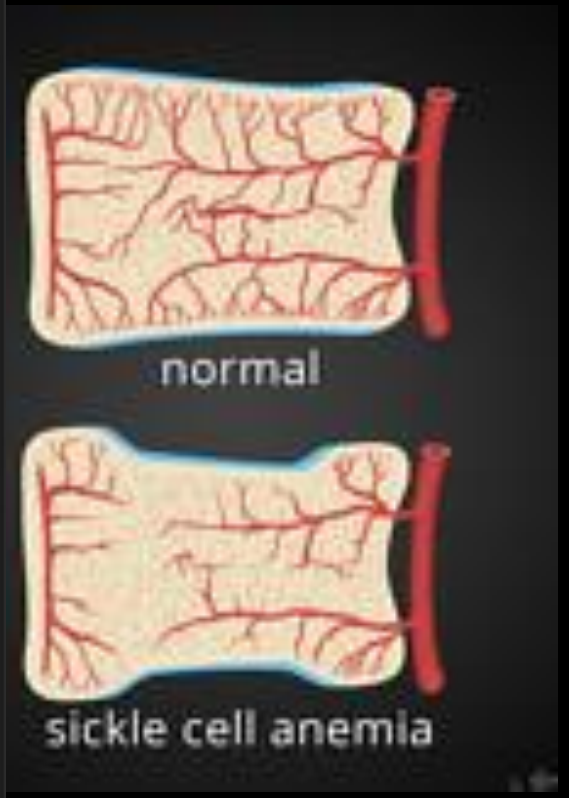
- Les vertèbres en H (h-shaped vertebra , Lincoln log vertebral bodies, vertébre "en marches d'escalier") ont été décrites dans la drépanocytose et rapportées à une raréfaction de la vascularisation centro-somatique au cours du développement, comme l'illustre le schéma ci-contre .La conséquence de cette ischémie des épipyses somatiques est, à l'âge adulte un enfoncement vertical "en puit" de la région centrale des plateaux vertébraux .



- On les observe également dans la maladie de Gaucher, comme dans le cas rapporté , ce qui est logique compte tenu du début précoce possible de la maladie

- https://radiopaedia.org/cases/h-shaped-vertebra-mechanism-illustration

Atteinte osseuse rachidienne

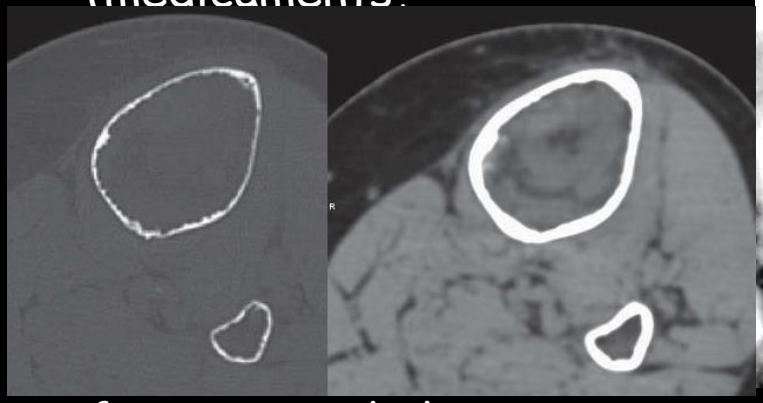


https://radiopaedia.org/cases/h-shaped-vertebra-mechanism-illustration

- **<u>Infiltration médullaire</u>** (59%)

- T1 : Hyposignal médullaire osseux homogène/hétérogène, Inversion du gradient disco-vertébral

- Non spécifique (médicaments,



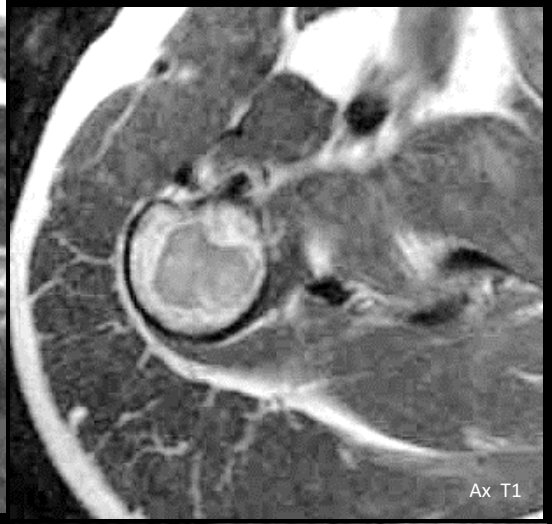
fracture pathologique

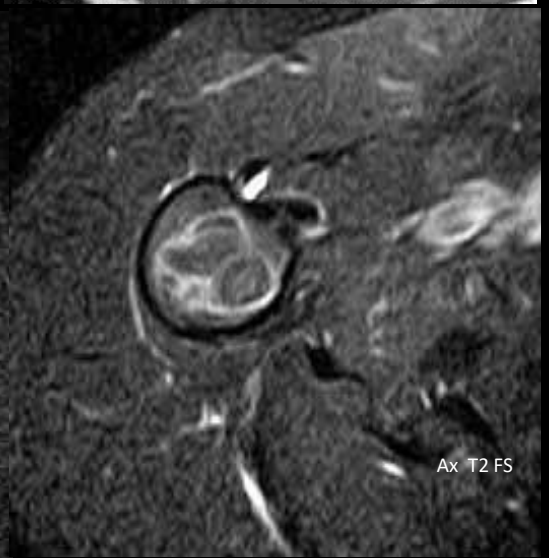
Sag T1

Sag T2 FS

Infarctus osseux / Ostéonécrose sous chondrale (35%)

- Responsables de la symptomatologie douloureuse
- Œdème médullaire en hyperT2 périphérique en carte de géographie, puis si infarctus , délimitation par un liseré d'ostéocondensation en hyposignal.

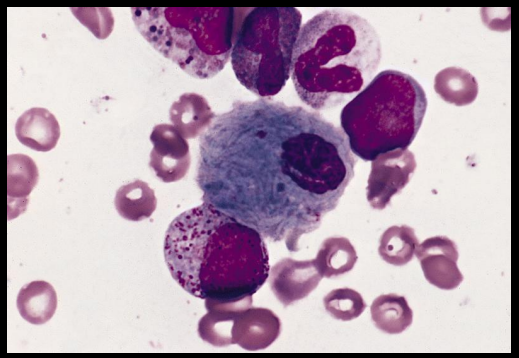




Diagnostic

- **Myélogramme ou Biopsie Ostéo-Médullaire**

  → Cellules de Gaucher



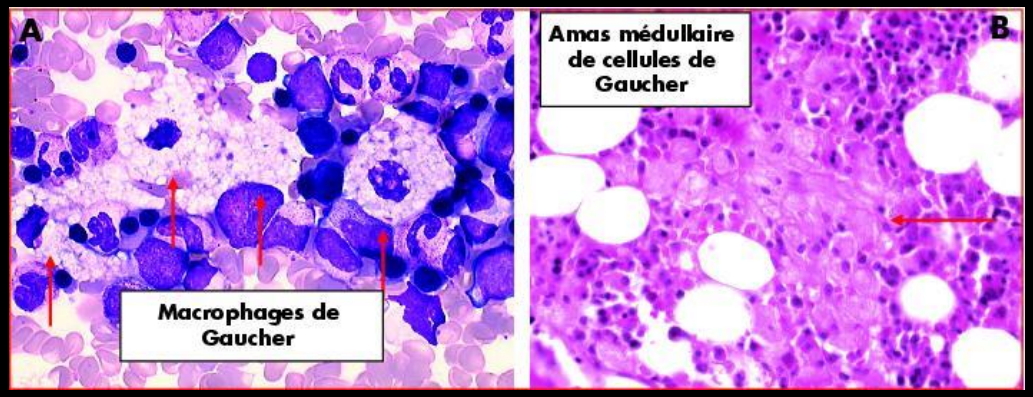
- Dosage de l'activité de la Bétaglucocerebronidase

  → N entre 10 et 30%

- Test Génétique :

  - Pas nécessaire au diagnostic

  - Recherche de mutation du gène GBA et PSAP



Prise en charge

- Symptomatique :

  - Splénectomie lorsque les complications hématologiques sont au 1er plan

  - /!\ La splénectomie augmente les complications osseuses → n'est plus proposée

  - Transfusions, EPO…

  - Immobilisation + antalgiques pour les douleurs osseuses

  - Chirurgie orthopédique

- Enzymothérapie Substitutive :
- - En 1ere intention (type 1++), Perfusion IV tous les 15 J à vie.

  - Enzymes / Bétaglucocérébrosidase de synthèse : Imiglucérase (CEREZYME)

Prise en charge

- <u>Réduction du substrat de la Betaglococérébrosidase:</u>

  - 2ème intention pour le type 1

  - Inhibiteur de la glucosylcéramide synthétase : Miglustat (ZANESCA)

  → Diminution de la synthèse du glucosylcéramide (=glucocérébroside)

- <u>Thérapies Géniques :</u>

  - Introduction du gène de la Bétaglucocérébrosidase

Prise en charge

- Symptomatique

  - Splénectomie lorsque les complications hématologiques sont au 1er plan
  - /!\ La splénectomie augmente les complications osseuses → plus proposée
  - Transfusions, EPO…
  - Immobilisation + antalgiques pour les douleurs osseuses
  - Chirurgie orthopédique

- Enzymothérapie Substitutive :- En 1ere intention (type 1++), Perfusion IV tous les 15 J à vie.
  - Enzymes / Bétaglucocérébrosidase de synthèse : Imiglucérase (CEREZYME)

Conclusion

- **Maladie de Gaucher** = Déficit enzymatique en Bêtaglucocérébrosidase

- Accumulation de glucocérébroside dans les macrophages → Cellules de Gaucher

- Accumulation de Cellules de Gaucher dans les tissus lymphoïdes / hématopoïetiques
  → Organomégalie (Hépatosplénomégalie++) , altérations tissulaires,

Manifestations osseuses : Très fréquentes, infarctus osseux responsables des douleurs

Take home messages

- Manifestations osseuses : Très fréquentes, infarctus osseux responsables des douleurs
- Vertères en H

- L'association de ces signes avec une anémie et/ou une thrombopénie doit faire évoquer le diagnostic.

- **Traitement** : Substitutif en Betaglucocérébrosidase de synthèse en 1ère intention