

A propos d'un lymphœdème familial et si c'était une maladie de Fabry ?

Nabila Slimani ¹, Chahra Kamar ¹, Aicha Saidj ¹, Dalila Tagzout ¹, Samia Zekri ¹, Amine Diah ¹; Djenette Hakem ¹; Ammar Tebaibia ¹
¹ Médecine interne, Hôpital Birtraria, El Biar, Algérie.

INTRODUCTION

La maladie de Fabry 'MF', sphingolipidose de transmission génétique liée au chromosome X, est responsable d'une accumulation lysosomale de glycosphingolipides, L'affection est multi systémique, polymorphe et comporte des atteintes dermatologiques qui peuvent correspondre à des angio-kératomes, des télangiectasies et un lymphœdème

OBJECTIF

Rapporter une observation originale d'un lymphœdème à caractère familial révélant une MF dans sa forme classique et sévère.

OBSERVATION

■ HK, 42 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, était reçu en consultation pour un lymphœdème des deux membres inférieurs évoluant depuis plusieurs mois, compliqué d'une cellulite du membre inférieur gauche.

■ **Examen clinique** initial retrouvait en regard de la jambe droite un placard érythémateux d'allure inflammatoire faisant évoquer un érysipèle associé à lymphœdème bilatéral sans évidence de thrombose veineuse profonde ou superficielle ou de collection organisée à l'imagerie.

■ **Bilan biologique**

- ✓ Syndrome inflammatoire avec une VS à 90mm, une CRP à 102 mg/l
- ✓ FNS : Anémie microcytaire hypochrome à 10.5 g dl.
- ✓ Hyperleucocytose à 14000 éléments/mm³ à prédominance neutrophile.
- ✓ Insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire DFG_e à 58ml/min/1.73m²)
- ✓ Protéinurie significative à 2 g/24h

Le reste du bilan était sans anomalies.

■ **Evolution**

- Une double antibiothérapie était initiée et poursuivie pour un total de deux semaines avec une bonne évolution clinico-biologique.

Deux mois plus tard, le patient consultait pour une HTA systolo-diastolique grade 1, traitée par un ARAII, la réalisation d'une échocardiographie transthoracique montrait un aspect de **cardiomyopathie hypertrophique** (le diamètre du septum interventriculaire à 18 mm et la masse du ventricule gauche indexée est à 73,2 g/m² (N < 50 g/m²) sans dysfonction ventriculaire gauche complétée par une évaluation des troubles du rythme et de la conduction à l'holter ECG était sans anomalies.

■ Le bilan étiologique à la recherche d'une HTA secondaire était négatif. Cependant la reprise de l'interrogatoire retrouvait la notion d'acroparesthésies des extrémités et d'une hypohydrose rapportés depuis l'âge de 8 ans, un visage évoquant une acromégalie sans angio-kératomes, ni de télangiectasies à l'examen cutané et la notion de cas similaires de lymphœdème cryptogénique chez la mère et la sœur.



Données de l'ETT : Une hypertrophie ventriculaire gauche de type concentrique avec une hypertrophie ventriculaire droite .



IRM cardiaque :Cardiomyopathie restrictive en rapport avec la maladie de Fabry avec un foyer de remplacement fibrotique majoré de la paroi inféro -latéro- basale

A l'occasion de la découverte d'une cardiomyopathie hypertrophique et d'une protéinurie non néphrotique inexplicables, de trouble de la sudation et des acroparesthésies qui remontent à l'enfance et un lymphœdème familial ont conduit au diagnostic de la maladie de Fabry, **confirmé par le dosage de l'activité enzymatique de l'alpha galactosidase, revenue effondrée à < 2.8 LOQ (N ≥ 15,3 μmol/L/h) , le dosage du Lyso Gb3 (globotriaosylsphingosine) à 68 ng/ml (N ≤ 1.8ng/ml), le variant génétique retrouvé est le GLA, c.1072G>A p.(Glu358Lys).**

- Le bilan des différentes atteintes retrouvait à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque une cardiomyopathie restrictive en rapport avec MF et un foyer de remplacement fibrotique majoré sur la paroi inféro-latéro-basale.
- Le bilan oculaire ne retrouvait pas de cornée verticillée et la biopsie rénale était réfutée du fait de la présence des kystes rénaux.
- Le dépistage familial retrouvait 4 cas index. La réévaluation lésionnelle était programmée à six mois de l'institution d'une enzymothérapie substitutive.

DISCUSSION

- Le lymphœdème est une manifestation commune de la MF, il affecte les deux sexes avec une tendance d'apparition plus tardive chez la femme. Sa prévalence est estimée à 16,6 % selon les données du registre de Fabry(NCT00196742).
- Cette fréquence est probablement sous-estimée du fait qu'il ne soit qu'exceptionnellement rattaché par le clinicien à la maladie, souvent révélée au stade de complications majeures (cardiomyopathie restrictive et atteinte rénale évolutive) comme rapporté dans notre observation, surtout devant des formes pauci symptomatiques des apparentés directs (mère et sœur) .
- L'étiopathogénie du lymphœdème est encore mal définie, attribuée au dépôt de sphingolipides sur les vaisseaux lymphatiques ou une microangiopathie lymphatique avec une fragmentation du réseau microlymphatique.
- Certains auteurs pensent que la variabilité du diamètre des vaisseaux lymphatiques initiaux semble spécifique à la MF et la possibilité de gènes contigus concernant le lymphœdème familial.

CONCLUSION

Le lymphœdème de la MF est sous diagnostiqué . Il est important d'évoquer la MF devant tout lymphœdème de cause indéterminé particulièrement en présence d'autres signes de l'affection. La rapidité de la mise en œuvre d'une enzymothérapie substitutive a une efficacité démontrée sur la réduction de la progression de l'atteinte cardiaque, la prévention du déclin de l'atteinte rénale et probablement une meilleure réponse sur l'évolution du lymphœdème soulignant l'importance d'en faire le diagnostic précocement

BIBLIOGRAPHIE

[1] Prevalence of lymphedema among Anderson-Fabry disease patients: A report from the Fabry registry : Deya Alkhatib ,Jesus Avila Vega , Issa Pour-Ghaz et al Molecular Genetics and Metabolism , volume 138, Issue 4, April 2023, 107538 <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107538>
 [2] Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. Br J Dermatol 2007;157:331-7.
 [3] Poswar, F.D.O.; Vairo, F.; Burin, M.; Michelin-Tirelli, K.; Brusius-Facchin, A.C.; Kubaski, F.; Souza, C.F.M.; Baldo, G.; Giugliani, R. Lysosomal diseases: Overview on current diagnosis and treatment. Genet. Mol. Biol. 2019, 42, 165-17720
 [4] Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Widmer U et al. Severe lymphatic microangiopathy in Fabry disease. Lymphat Res Biol 2003; 1:185-9