

141. Maladie de Krabbe (galactocérébrosidase)

Synonymes :

Déficiencia en galactocérébrosidase

Galacto cerebroside β -déficiência en galactosidase

Leucodystrophie à cellules globoïdes

Leucoencéphalopathie à cellules globoïdes

Déficit en galactosylcéramide bêta-galactosidase

Nom le plus couramment utilisé :

La maladie du crabe

Introduction

La maladie de Krabbe est une maladie métabolique héréditaire rare. Le "métabolisme" désigne la conversion et le traitement des substances dans notre corps. Il suffit de penser à la transformation des aliments dans l'estomac : pour pouvoir utiliser les protéines, les graisses et les sucres, de gros morceaux de nourriture doivent être transformés en petits morceaux. Il est nécessaire pour la constitution des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et pour la libération de l'énergie. Pour chaque étape de la décomposition de ces morceaux d'aliments, il faut des substances spéciales qui rendent cela possible : ce sont les enzymes. Tout comme les aliments dans l'estomac, la dégradation des substances se fait également dans chaque cellule du corps. Il s'agit généralement de substances provenant du sang qui ne sont plus nécessaires (par exemple, des cellules sanguines devenues trop vieilles). Là aussi, les enzymes font le travail de décomposition. Si une enzyme présente un problème, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être convertie et s'accumule dans la cellule. Si cela donne lieu à des plaintes, nous appelons cela une maladie métabolique.

Contexte

C'est le médecin danois Krabbe qui, le premier, a diagnostiqué et décrit la maladie dans une revue neurologique en 1916. La maladie est donc connue depuis très longtemps, bien qu'il ait fallu beaucoup de temps après sa découverte pour en comprendre la nature. La maladie de Krabbe est une leucodystrophie, c'est-à-dire une maladie dans laquelle la substance blanche est endommagée et perdue. Dans les années 60, on a découvert que la maladie est une maladie dite lysosomale et dans les années 70, on a découvert l'enzyme manquante.

Maladies lysosomales de surcharge

Les lysosomes font partie des cellules humaines. Ce sont en fait les usines de recyclage de la cellule, où les molécules sont décomposées. Il s'agit de vieilles parties de cellules cassées ou, par exemple, de parties de virus ou de bactéries qui ont été détruites par l'organisme. Dans ces lysosomes, les grosses molécules sont coupées en plus petits morceaux, après quoi elles sont réutilisées par la cellule. Les 300 lysosomes d'une cellule sont très différents. Leur forme dépend des molécules qu'ils doivent décomposer. Dans un lysosome, il existe des dizaines d'enzymes actives, chacune effectuant une étape spécifique dans la découpe d'une substance. Si une enzyme est manquante ou ne fait pas son travail correctement, une étape de la transformation ne peut être effectuée. La substance qui aurait dû être traitée

s'accumule alors dans le lysosome. D'où le nom de maladies de surcharge lysosomale : une substance indésirable s'accumule dans le lysosome. Cela a des conséquences pour la cellule et, en fin de compte, pour les organes et le corps.

La matière blanche dans le cerveau

La substance qui n'est pas correctement traitée chez les patients atteints de la maladie de Krabbe est le galactocérébroside. Il s'agit d'une très grosse molécule, qui fait partie de la substance blanche dans le cerveau et les voies nerveuses. La substance blanche est constituée de myéline, une substance grasse qui protège les nerfs, lesquels transmettent les stimuli au cerveau. La myéline est similaire à l'isolation d'un fil électrique. Cette myéline contient beaucoup de galactocérébroside. Dans un corps sain, cette substance est constamment renouvelée : de nouveaux galactocérébrosides sont continuellement ajoutés et les anciennes molécules sont décomposées.

Les patients manquent d'enzyme pour décomposer cette substance, ce qui entraîne son accumulation dans la substance blanche du cerveau et des cellules nerveuses. Cela entraîne une telle perturbation que la couche de myéline des nerfs et des cellules du cerveau se détériore. Un nom commun pour ce processus est leucodystrophie.

Le terme "leucodystrophie" est un terme collectif désignant les troubles qui affectent le cerveau, la moelle épinière et le système nerveux central. Le terme vient des mots grecs "leuko" = blanc, qui fait référence à la matière blanche du cerveau, et "dystrophie" = dégradation, qui fait référence à la dégradation de la matière blanche. La maladie de Krabbe est également appelée leucodystrophie à cellules globosides.

L'enzyme défectueuse dans la maladie de Krabbe

La maladie de Krabbe est causée par un défaut de l'enzyme galactocérébrosidase. Cette enzyme élimine normalement les "vieilles" galactocérébrosidémolécules.

Rareté

La maladie de Krabbe est une maladie métabolique rare. On estime qu'elle touche environ 1 enfant sur 74 000 naissances vivantes en Belgique. Cela signifie qu'en moyenne deux à trois enfants par an naissent avec cette maladie.

Symptômes

La forme classique de la maladie de Krabbe est celle d'un tableau clinique qui survient chez de très jeunes nourrissons. Ce syndrome touche la grande majorité des patients (90%). Depuis l'émergence des diagnostics enzymatiques, il est devenu évident que la maladie de Krabbe peut également se manifester à un âge plus avancé. Les formes tardives sont généralement classées en fonction de l'âge auquel le patient développe ses premiers symptômes. Par exemple, on distingue une forme tardive (apparition de la maladie entre 18 mois et 4 ans), une forme juvénile (entre 4 et 10 ans) et une forme adulte (après la vingtième année). Cette classification est regroupée autour de certains pics d'incidence, mais en fait, la maladie peut commencer à tout âge. Si la maladie se répète dans la même famille, l'âge d'apparition est généralement le même.

La forme classique de la maladie de Krabbe

La maladie de Krabbe "classique" commence généralement après une courte période de développement normal vers l'âge de 3 mois (cependant, cela peut varier d'un à sept mois). Les premiers symptômes sont : l'irritabilité, les pleurs excessifs et une position trop étirée. Il s'ensuit une phase au cours de laquelle les patients se détériorent rapidement. Leurs membres deviennent plus rigides, avec les bras généralement pliés et les jambes tendues. Progressivement, les patients deviennent aveugles et perdent le contact avec leur environnement. À ce stade, ils ont souvent des crises d'épilepsie et des problèmes dus à la production excessive de salive et de mucus dans les voies respiratoires. Comme ils ne sont plus capables d'avaler correctement, l'alimentation par sonde devient nécessaire.

Finalement, les patients se détachent complètement de leur environnement. Ils sont aveugles, n'ont pratiquement aucune activité cérébrale et sont souvent sourds. En moyenne, les enfants atteints de la forme classique de la maladie de Krabbe ne dépassent pas 14 mois. Des facteurs tels que l'intensité des soins et le traitement des complications jouent un rôle important dans l'espérance de vie. Les complications les plus courantes sont les infections des voies respiratoires.

La forme infantile tardive de la maladie de Krabbe

Les enfants atteints de cette forme de la maladie ont un développement normal pendant au moins la première année de leur vie. Ils développent ensuite une perte d'équilibre (ataxie), une faiblesse musculaire, une spasticité et plus tard un trouble de la parole. On observe également une perte de l'acuité visuelle, une détérioration mentale, des crises d'épilepsie et la surdité. Parfois, cette forme est principalement caractérisée par l'apparition d'une faiblesse musculaire manifeste. La plupart des enfants atteints de la forme infantile tardive de la maladie meurent avant l'âge de dix ans.

Forme juvénile de la maladie de Krabbe

Cette forme commence généralement lorsque les patients ont entre cinq et dix-neuf ans. Il s'agit souvent d'une atteinte des nerfs optiques avec une diminution progressive de la vision et un déclin progressif des fonctions musculaires avec raidissement (spasticité). Les fonctions mentales peuvent rester bonnes pendant très longtemps, mais elles finissent aussi par se détériorer, ce qui entraîne un handicap mental et physique combiné. Cette forme de la maladie est un peu plus lente, mais les patients finissent par en mourir.

Forme adulte de la maladie de Krabbe

Dans quelques cas, la maladie de Krabbe se manifeste chez les adultes. Chez eux, les symptômes sont similaires, mais la progression est généralement beaucoup plus lente. De plus, ils se présentent plus souvent avec une paralysie spastique des jambes. Une autre différence est qu'on retrouve moins de protéines dans le cerveau et la moelle épinière.

Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Krabbe n'est pas difficile à établir, mais comme la maladie est rare, les médecins n'y pensent pas toujours immédiatement. Il y a des indices qui mettent le spécialiste sur la piste. Tout d'abord, il s'agit de l'IRM (imagerie par résonance magnétique) du cerveau sur laquelle les anomalies de la substance blanche sont clairement visibles. En outre, l'examen du liquide céphalo-rachidien montre une teneur accrue en protéines, et la vitesse de conduction des nerfs en

dehors de la moelle épinière semble être retardée pendant l'examen (généralement uniquement sous la forme classique).

Si le spécialiste soupçonne qu'il s'agit de la maladie de Krabbe, il fait prélever du sang et l'envoie à un laboratoire pour diagnostic. Ici, les globules blancs sont isolés et la galactocérébrosidase est déterminée. Cette détermination donne la réponse absolue à la question de savoir s'il s'agit ou non de la maladie de Krabbe. Cela s'applique à tous les formulaires.

Si un enfant atteint de la maladie de Krabbe est déjà né dans une famille, il est possible de déterminer si l'enfant à naître sera atteint ou non de la maladie. Si le test des flocons montre que c'est le cas, les parents peuvent envisager d'interrompre la grossesse.

Traitement

La maladie de Krabbe ne peut pas être guérie. Jusqu'à récemment, le traitement consistait uniquement à rendre la vie du patient aussi supportable que possible. Par exemple, certains médicaments peuvent être utilisés pour traiter les manifestations de la maladie, tels que les médicaments antiépileptiques et antibiotiques. Parfois, il est également nécessaire de donner des analgésiques. La douleur peut être due à la spasticité, mais peut-être aussi à des lésions nerveuses. L'observation doit permettre de déterminer si le patient a besoin d'analgésiques. La physiothérapie est particulièrement importante pour traiter la spasticité. Parfois, le patient reçoit également des médicaments contre la spasticité, mais ceux-ci ont l'effet secondaire indésirable de relâcher les muscles de la déglutition.

Un traitement beaucoup plus avancé est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT), dans laquelle le patient reçoit des cellules souches de donneur qui se transforment en cellules sanguines, dans lesquelles l'enzyme galactocérébrosidase est normalement présente. Cette thérapie est envisagée dans les leucodystrophies multiples et aussi dans la maladie de Krabbe. Cependant, la thérapie n'est généralement pas justifiée chez les enfants atteints de la forme classique - infantile - de la maladie de Krabbe, car le tableau clinique chez eux commence trop tôt et progresse trop rapidement. Dans la forme juvénile de la maladie, des résultats favorables ont été signalés chez des patients traités à un stade précoce. Cependant, il s'agit d'une procédure risquée et les résultats à long terme sont encore inconnus.

Hérédité

Voir "[Hérédité des maladies métaboliques](#)".