

CHAPITRE e41

Atlas des manifestations cliniques des maladies métaboliques

J. Larry Jameson

Le terme de *métabolisme* est issu du mot grec *metabolê* qui veut dire « changement ». Il inclut un large éventail de voies métaboliques nécessaires pour le développement et l'homéostasie. En pratique, les cliniciens utilisent le terme de *métabolisme* en référence à l'énergie nécessaire pour le catabolisme et l'anabolisme. Le métabolisme intermédiaire correspond aux nombreuses voies cellulaires qui convertissent une source d'énergie en une autre (par exemple le cycle de l'acide citrique). Le champ émergent de *métabolomique* correspond à l'identification et la mesure des produits métaboliques qui permettrait d'augmenter notre connaissance de la physiologie et des maladies.

Au fil des années, la classification des maladies métaboliques s'est étendue au-delà des voies traditionnelles, impliquant le métabolisme énergétique incluant des maladies comme les maladies lysosomiales ou des tissus conjonctifs. Les maladies métaboliques reflètent directement les troubles de la biologie cellulaire. Par exemple, les maladies lysosomiales (*voir Chapitre 361*) sont dues à une grande variété de troubles, surtout des enzymes lysosomiales, responsables d'une accumulation d'un substrat au niveau du lysosome. Des mutations de la lamaine A, une protéine structurale de l'enveloppe nucléaire, peut engendrer des lipodystrophie ou des cardiomyopathies. Les troubles du transport membranaire (*voir Chapitre 365*), impliquant souvent les transports d'acides aminés, de glucose, ou ionique sont responsables de maladies tels que la cystinurie, la maladie de Hartnup ou la maladie de Wilson. Les atteintes du tissu conjonctif (*voir Chapitre 363*) impliquent fréquemment la synthèse ou la structure des collagènes (ostéogénèse imparfaite, syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome d'Alport) ou des protéines structurales de la matrice extracellulaire comme la fibrilline (syndrome de Marfan). Plusieurs maladies métaboliques proviennent de troubles enzymatiques au niveau de la synthèse ou de la dégradation des acides aminés, des glucides, des lipides, des purines ou des pyrimidines (*voir Chapitres 359, 362, 364*). Les troubles des lipoprotéines (*voir Chapitre 356*) sont secondaires à des troubles touchant un large éventail de voies cellulaires, incluant les récepteurs membranaires (LDL-R), des troubles enzymatiques (lipoprotéine lipase), des protéines de transport (apoB100) ou des transporteurs (ABCA1). Dans certains cas, les anomalies métaboliques induisent une compensation physiologique qui reflète les interactions de différentes voies métaboliques. Par exemple, le syndrome métabolique (*voir Chapitre 242*) se présente par une obésité tronculaire, une hypertriglycéridémie, un taux bas de HDL-cholestérol, une hyperglycémie et une hypertension artérielle. Ses origines sont génétiques et environnementales, probablement multiples. Le syndrome de Cushing est le reflet des effets métaboliques du cortisol sur de multiples tissus (*voir Chapitre 342*).

Cette large définition correspond à de nombreuses maladies métaboliques, environ mille. Des sources de référence complètes existent, comme la base en ligne des maladies métaboliques et moléculaires héréditaires (Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, OMMBID, <http://genetics.accessmedicine.com/>) et la base en ligne de l'hérédité mendélienne chez l'homme (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>). L'étude des maladies métaboliques a permis des avancées majeures dans la compréhension de la génétique humaine en s'intéressant aux modes de transmission, à l'expressivité variable, aux variantes phénotypiques et aux nouvelles approches de traitement comme les programmes de dépistage, la transplantation d'organe ou

de cellules, la thérapie génique ou le remplacement enzymatique (*voir Chapitre 61*).

Cet atlas fournit un échantillon de certains désordres métaboliques choisis, en référence à des sujets situés dans le texte. Les auteurs encouragent la soumission d'images supplémentaires qui pourraient être utilisés pour faciliter l'apprentissage par les pairs et faciliter la reconnaissance et le traitement des patients atteints de ces maladies.



Figure e41-1 « Gant » de pellagre (déficit en niacine). Peau du dos des mains indurée, lichénifiée, pigmentée et squameuse. (Source : Wolff K, Johnson RA, Suurmond D. Fitzpatrick's color atlas & synopsis of clinical dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005, www.accessmedicine.com.) Voir Chapitre 74.



Figure e41-2 Scorbut (déficit en vitamine C). Hémorragie perifolliculaire au niveau de la jambe. Les follicules sont souvent obstrués par de la kératine (hyperkératose perifolliculaire). Cette éruption s'est produite chez un homme SDF de 46 ans alcoolique, présentant des saignements gingivaux et des déchaussements dentaires. (Source : Wolff K, Johnson RA, Suurmond D. Fitzpatrick's color atlas & synopsis of clinical dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005, www.accessmedicine.com.) Voir Chapitre 74.



Figure e41-3 Podagre avec inflammation goutteuse de l'articulation métatarso-phalangienne (MTP) du premier rayon. Remarquer la tuméfaction et l'érythème de la première articulation MTP gauche. (Avec l'autorisation de Kevin J. Knoop, MD, MS.) Voir Chapitres 333 et 359.



Figure e41-4 Goutte. Large tophus goutteux situé dans et autour du genou droit. (Avec l'autorisation de Daniel L. Savitt, MD.) Voir Chapitres 333 et 359.



Figure e41-5 Goutte. Le doigt est un site inhabituel d'arthropathie goutteuse. Examen du liquide synovial confirmant le diagnostic. (Avec l'autorisation d'Alan B. Storrow, MD.) Voir Chapitres 333 et 359.

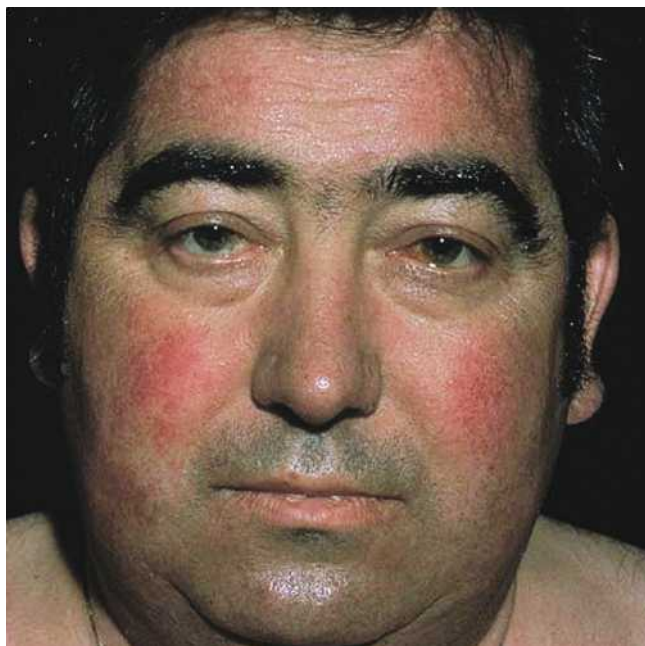


Figure e41-6 Syndrome de Cushing. Faciès pléthorique arrondi avec érythème et télangiectasies des joues et du front. Il existe une augmentation de la graisse au niveau du cou, de la face et des creux sus-claviculaires (non visualisés sur la photographie). (Source : Wolff K, Johnson RA, Suurmond D. Fitzpatrick's color atlas & synopsis of clinical dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005, www.accessmedicine.com.) Voir Chapitre 342.



Figure e41-7 Nécrobiose lipéidique diabétique. Plaque large, symétrique, avec une bordure bien marquée, indurée et surélevée, rose pâle avec un centre jaunâtre sur les régions pré-tibiales chez une femme de 28 ans diabétique. La partie centrale est creusée par une atrophie épidermique et présente des télangiectasies. (Source : Wolff K, Johnson RA, Suurmond D. Fitzpatrick's color atlas & synopsis of clinical dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005, www.accessmedicine.com.) Voir Chapitre 344.



Figure e41-8 Patiente atteinte de néoplasie endocrinienne multiple de type 2B. Présence de multiples neurinomes des lèvres et de la langue. Faciès marfanoïde. (Source : Gardner DG, Shoback D. Greenspan's basic and clinical endocrinology, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2006, www.accessmedicine.com.) Voir Chapitre 351.



Figure e41-10 Scintigraphie osseuse chez un patient atteint d'une maladie de Paget sévère du crâne, des côtes, de la colonne vertébrale, du pelvis, du fémur droit et de l'acétabulum droit. Présence d'une hyperfixation de l'isotope ostéotrope (biphosphonate marqué au ⁹⁹Tc) des régions atteintes. (Source : Gardner DG, Shoback D. Greenspan's basic and clinical endocrinology, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2006, www.accessmedicine.com.) Voir Chapitre 355.



Figure e41-9 Radiographies précoce et tardive d'une maladie de Paget tibiale, prises chez un patient à 45 ans (A) et 65 ans (B). (Source : Skinner HB. Current diagnosis & treatment in orthopedics, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2007, www.accessmedicine.com.) Voir Chapitre 355.



Figure e41-11 Xanthome tendineux. Large tumeur sous-cutanée, adhérente au tendon d'Achille. (Source : Wolff K, Johnson RA, Suurmond D. Fitzpatrick's color atlas & synopsis of clinical dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005, www.accessmedicine.com.) Voir Chapitre 356.



A



B

Figure e41-12 Xanthome papuleux. A). Papules multiples, discrètes, rougeâtres à jaunâtres, devenant confluentes au niveau des coudes chez un patient ayant un diabète non équilibré. Les lésions sont présentes au niveau des deux coudes et des fesses. B) Xanthome papuleux chez un patient afro-américain.

Cette photographie illustre la couleur du xanthome sur peau noire. (Source : Wolff K, Johnson RA, Suurmond D. *Fitzpatrick's color atlas & synopsis of clinical dermatology*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005, www.accessmedicine.com.) Voir Chapitre 356.



A



B



C



D



E



F



G



H

Figure e41-13 Formes de xanthomes et autres dépôts lipidiques fréquemment observés chez les patients homozygotes atteints d'hypercholestérolémie héréditaire. A) Arc cornéen. B, C, E et F) Xanthomes cutanés planaires, qui ont souvent une couleur orange vive. C et D). (Source : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease online*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, www.ommid.com.) G) Xanthomes tubéreux des coudes. H) Xanthome tubéreux et tendineux. (Avec l'autorisation du Dr A. Khachadurian.) Voir Chapitre 356.



A



B

Figure e41-14 Exemples de xanthome chez les patients atteints d'hyperlipoprotéinémie de type III. A) Xanthome tubéro-éruptif des coudes. B) Xanthomes tubéreux des doigts et xanthomes des plis palmaires (xanthome strié palmaire) (flèches). (Avec l'autorisation du Dr Thomas P. Bersot) Voir Chapitre 356.



Figure e41-15 Patient de 17 ans atteint d'abétaipoprotéinémie avec une faiblesse généralisée, une cyphoscoliose et une lordose. (Avec l'autorisation des Dr. Peter Hebert, Dr Gerd Assmann, Dr Antonio M. Gotto Jr et Dr Donald Fredrickson). Voir Chapitre 356.



Figure e41-16 Porphyrie cutanée tardive. Coloration violacée, hyperpigmentation péri-orbitaire et malaire. Hypertrichose faciale. Bulles, croûtes et cicatrice sur la face dorsale des mains. (Source : Wolff K, Johnson RA,

Suurmond D. Fitzpatrick's color atlas & synopsis of clinical dermatology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005, www.accessmedicine.com.) Voir Chapitre 358.



Figure e41-17 Mucopolysaccharidose de type IH (syndrome d'Hurler) chez un garçon de 4 ans. Le diagnostic a été effectué à l'âge de 15 mois. Il présentait un retard de développement, une hépatomégalie et une atteinte squelettique. Lors de ce cliché, l'enfant présente une stature courte, une langue élargie, un écoulement nasal persistant, des articulations raides, et une hydrocéphalie. Son langage verbal était limité à 4 ou 5 mots. Il avait une surdité sévère et portait des prothèses auditives. (Source : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic and molecular bases of inherited disease online, 8th ed. New York, McGraw-Hill, www.ommid.com.) Voir Chapitre 361.

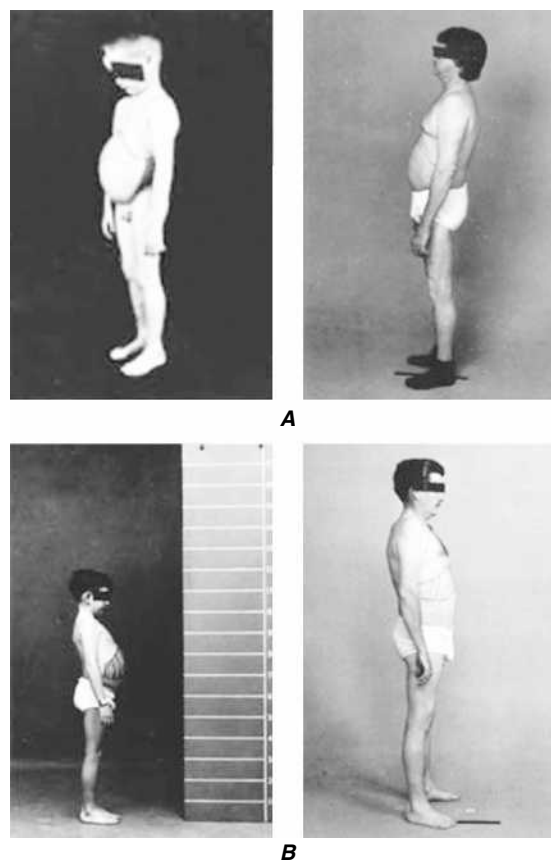


Figure e41-18 Croissance et développement chez deux patients atteints du trouble du stockage du glycogène de type Ia. A) Patient à l'âge de 7, puis 39 ans. B) Autre patient à l'âge de 10 ans puis à 33 ans. Les deux patients ont survécu malgré l'absence de traitement adéquat de leur maladie. L'abdomen devient moins proéminent en vieillissant. Les hypoglycémies s'améliorent aussi avec l'âge. À l'âge adulte, les deux patients étaient petits, atteints de goutte. Ils présentaient de multiples adénomes hépatiques et une atteinte rénale progressive. (Source : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease online, 8th ed. New York, McGraw-Hill, www.ommid.com.) Voir Chapitre 362.



Figure e41-19 Myopathie progressive chez un patient atteint du trouble du stockage du glycogène de type IIIa. Ce patient présente un déficit de l'enzyme débranchante au niveau du foie et des muscles (type IIIa). Enfant, il présentait un retard mental, des hypoglycémies et un retard de croissance. Après la puberté, l'hépatomégalie a disparu et son poids final est normal. Atrophie musculaire des jambes et des deux mains à 44 ans (à gauche), évoluant vers une atrophie majeure à l'âge de 53 ans (à droite). (Source : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease online*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, www.ommid.com.) Voir Chapitre 362.

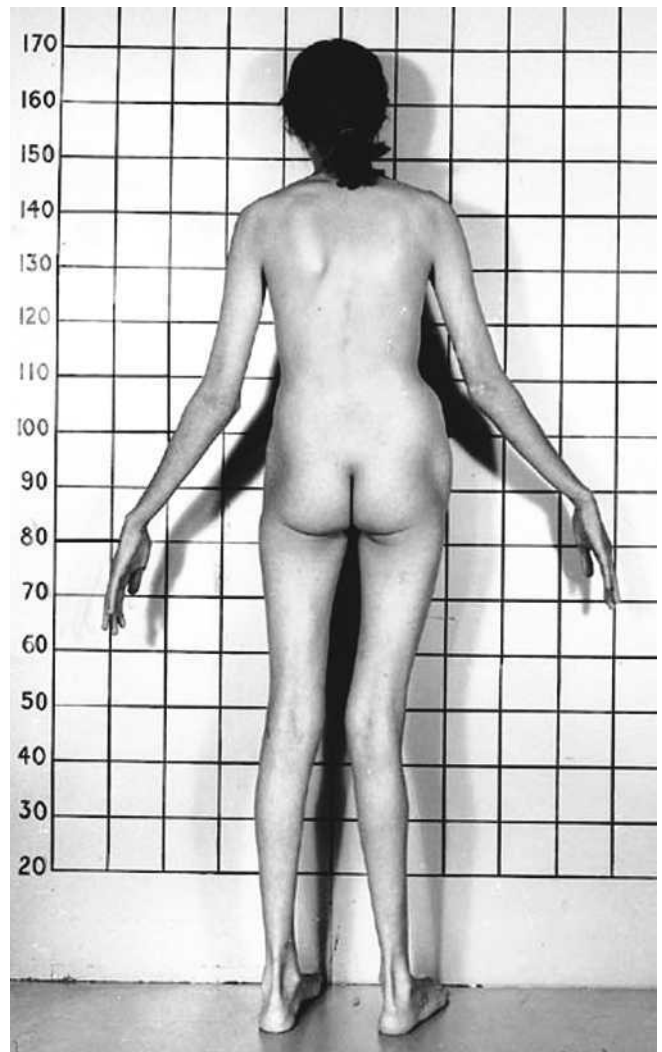


Figure e41-20 Stature chez une fille de 16 ans atteinte du syndrome de Marfan. Présence de longs membres disproportionnés, de longs doigts et d'un genu valgum. (Source : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease online*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, www.ommid.com.) Voir Chapitre 363.



A



B



C



D

Figure e41-21 Syndrome de Marfan. A) Face allongée, étroite. B) Arachnodactylie et signe du poignet. C) Haut palais ogival. D) Ectopie du cristallin, anévrisme de l'aorte et insuffisance aortique sévère chez une ado-

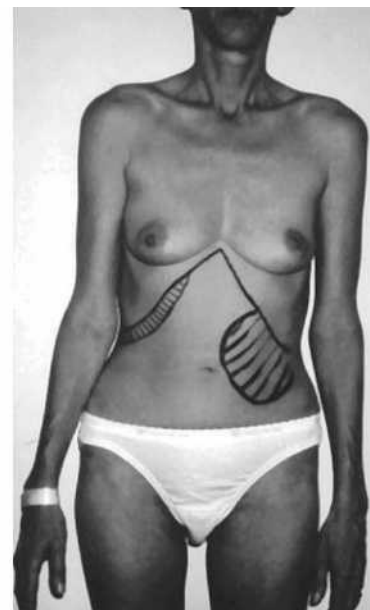
lescente. (Source : Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA et al. *Hurst's the heart*, 11th ed. New York, McGraw-Hill, 2004, www.accessmedicine.com.) Voir Chapitre 363.



Figure e41-22 Pigmentation ochronotique du fémur chez un patient de 56 ans alcaptonurique. (Avec l'autorisation du Dr H. Edmonds du centre hospitalier de Washington.) Voir Chapitre 364.

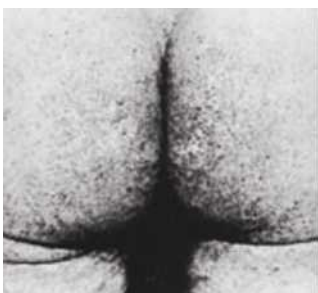


A



B

Figure e41-24 Deux patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type B (NP). **A**) Un patient de 4,7 ans atteint de NP de type B. (Source : Fredrickson DS, Sloan HR. In : JB Stanbury et al. *The metabolic basis of inherited disease*, 3rd ed. New York, Mc Graw-Hill, 1972 ; avec autorisation). **B**) Une patiente de 44 ans atteinte de la NP de type B. Voir Chapitre 361.



A



B

Figure e41-23 Angiokératomes noirâtre-rougâtre à bleu groupés (télangiectasies) sur les fesses (**A**) et l'aire ombilicale (**B**) chez un patient hémizygote ayant une maladie de Fabry. (Source : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease online*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, www.ommid.com.) Voir Chapitre 361.

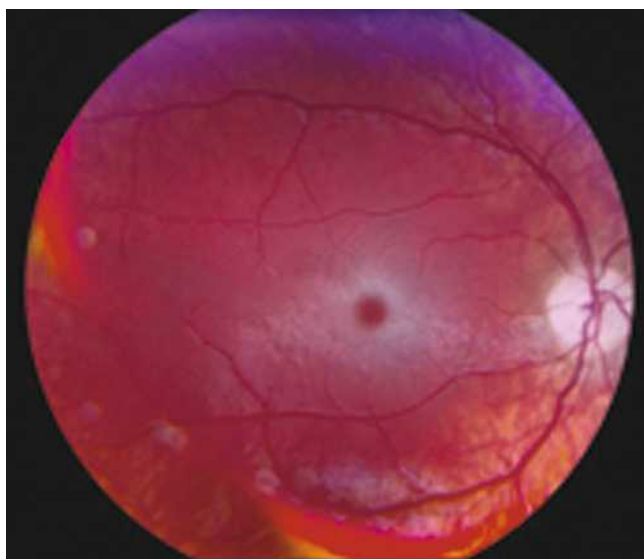


Figure e41-25 Tache maculaire rouge cerise chez un patient atteint d'une maladie de Tay-Sachs. Voir Chapitre 361 (D'après <http://www.nei.nih.gov/resources/eyegene.asp>.)

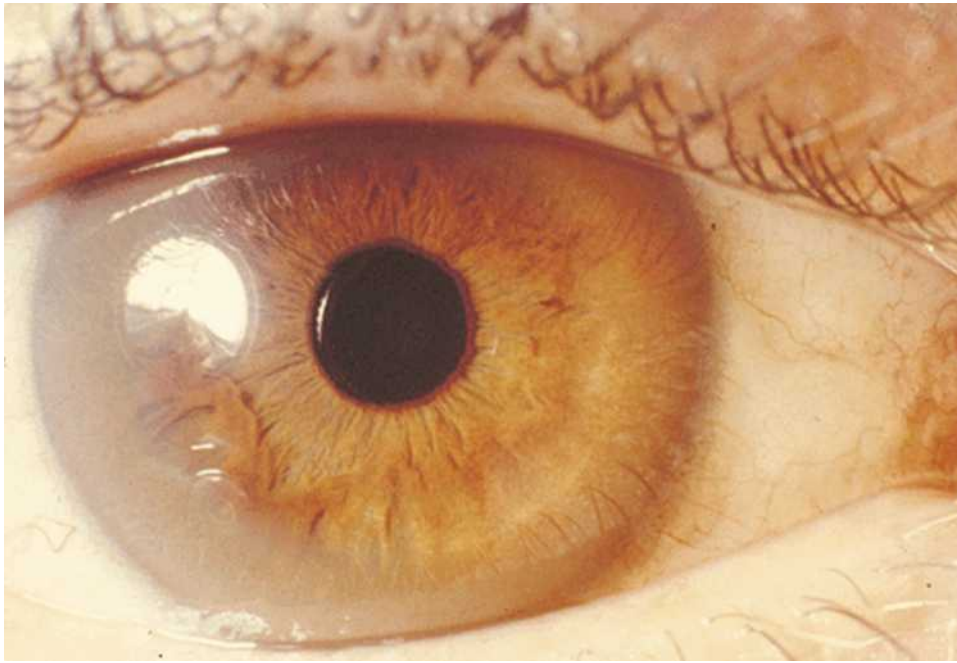


Figure e41-26 Anneau de Kayser-Fleischer. Dépôt de cuivre au niveau de la membrane de Descemet, produisant une décoloration brunâtre de la cornée périphérique, chez les patients atteints de maladie de Wilson. Il ne doit pas être

confondu avec l'anneau lipidique de l'arc sénile (gérotoxon), qui est fréquent chez les personnes âgées et qui apparaît occasionnellement lorsqu'il y a une hyperlipidémie, surtout si le patient est jeune. [Voir Chapitre 360.](#)

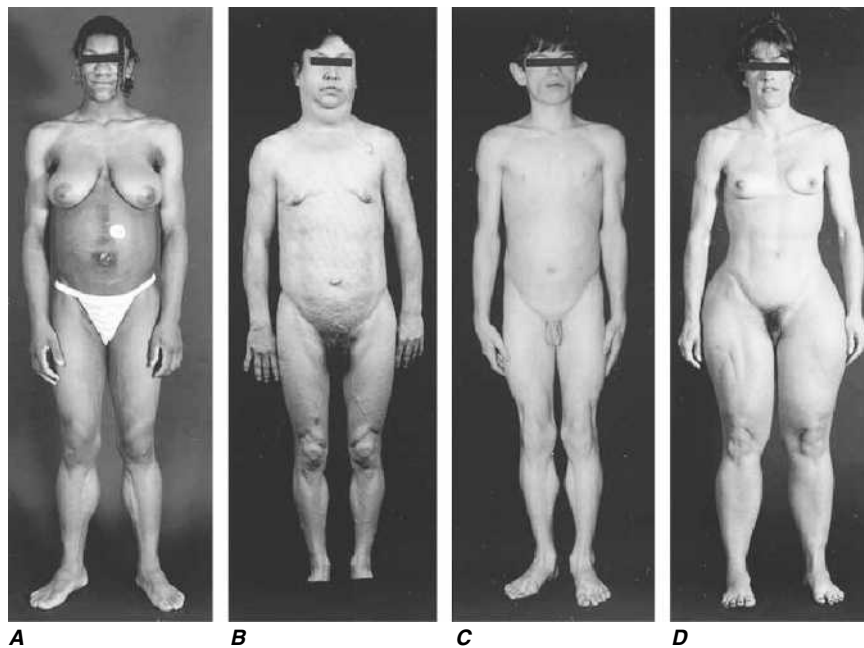


Figure e41-27 Vue de face de différents patients ayant une lipodystrophie.

A) Lipodystrophie congénitale généralisée : fille de 16 ans avec perte de graisse généralisée, traits acromégales, acanthosis nigricans sévère axillaire et abdominal, hernie ombilicale. (D'après Garg A et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 : 3390 ; avec autorisation.) **B)** Lipodystrophie partielle familiale de Dunningan : femme de 43 ans avec une perte de la graisse sous-cutanée des membres et du tronc et accumulation de graisse sous-cutanée au niveau de la face, du menton, des aires sus-claviculaires et des grandes lèvres. (D'après Peters JM et al. *Nat*

Genet, 1998, 18 : 292 ; avec autorisation.) **C)** Lipodystrophie acquise généralisée : garçon de 10 ans, qui développa une perte de la graisse sous-cutanée généralisée, ayant débuté au niveau des paumes et de la plante des pieds, après une panniculite à l'âge de 3 mois. **D)** Lipodystrophie partielle acquise : femme de 30 ans ayant une lipodystrophie ayant débuté à l'âge de 14 ans, entraînant une diminution de la graisse sous-cutanée de la face, du cou, des membres supérieurs, du tronc et de la partie antérieure des cuisses. Il existe une accumulation de graisse au niveau des hanches et d'autres régions des membres inférieurs.