

# LE DÉFICIT EN ALPHA-1 ANTITRYPSINE. UNE INDICATION DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE PÉDIATRIQUE

A. DE ROOVER (1), O. DETRY (2), P. HONORÉ (3), K. DELBECQUE (4), L. DE LEVAL (5), J. DELWAIDE (6), J. JORIS (7), J.-L. CANIVET (7), P. DAMAS (8), J. BONIVER (9), M. LAMY (10), M. MEURISSE (11), N. JACQUET (†) (11)

**RÉSUMÉ :** Le déficit en alpha-1 antitrypsine est la maladie liée à un trouble inné du métabolisme, menant le plus fréquemment à la transplantation hépatique. C'est également la deuxième cause de transplantation hépatique chez l'enfant, la première étant l'atrésie des voies biliaires. Les auteurs présentent le cas d'une petite fille de 6 ans, souffrant d'insuffisance hépatique terminale liée à cette maladie. Elle a été traitée avec succès par la transplantation d'un greffon hépatique, le donneur étant un enfant de 3 ans. Trois mois après l'intervention, elle pouvait reprendre une scolarité normale. Les auteurs présentent la pathogénie et l'histoire naturelle de cette maladie génétique chez l'enfant, ainsi que la place de la transplantation hépatique dans le traitement de cette affection.

## INTRODUCTION

Le déficit en alpha-1 antitrypsine (A1AT) est un des troubles innés du métabolisme les plus fréquents en Europe du nord et en Amérique du nord, avec une incidence de 1/1.600-2.000 naissances (1). Outre une association au développement d'emphyseme pulmonaire chez l'adulte, certaines formes prédisposent à une atteinte hépatique chez l'enfant et chez l'adulte. Le déficit en alpha-1 antitrypsine est la première cause génétique de maladie hépatique, et la deuxième cause de transplantation hépatique chez l'enfant, la première étant l'atrésie des voies biliaires (tableau I) (2). Dans cet article, nous décrivons le cas d'une petite fille de 6 ans, souffrant de déficit en alpha-1 antitrypsine, et traitée par une transplantation hépatique. Nous revoyons la pathogénie et l'histoire naturelle de cette affection ainsi que la place de la transplantation de foie dans son traitement.

## CAS CLINIQUE

### Histoire du cas

MA est née en 1994, à 41 semaines avec un poids de 1.675 g. Un retard de croissance sans

(1) Résident Spécialiste, (2) Chef de Clinique adjoint, (3) Chef de Service associé, (11) Professeur ordinaire, Chef de Service, Université de Liège, Service de Chirurgie Abdominale et Transplantation.  
(4) Assistante, (5) Chargé de Recherches, FNRS, (9) Professeur ordinaire, Chef de Service, Université de Liège, Service d'Anatomie pathologique.  
(6) Chef de Clinique associé, Université de Liège, Service de Gastro-Entérologie.  
(7) Chef de Clinique, (8) Chef de Service, (10) Professeur ordinaire, Chef de service, Université de Liège, Service d'Anesthésie-Réanimation.

## ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY : AN INDICATION OF LIVER TRANSPLANTATION

**SUMMARY :** Alpha-1-antitrypsin deficiency is the most common inborn error of metabolism leading to liver transplantation, and the second cause of liver transplantation in children after biliary atresia. The authors report the case of a 6-year-old girl, who was suffering from end-stage liver disease secondary to alpha-1-antitrypsin deficiency. She was successfully treated by whole liver transplantation, the hepatic graft coming from a 3-year-old donor. Three months later she went back to school. The authors discuss the pathogenesis and the natural history of this frequent cause of liver transplantation in children.

**KEYWORDS :** Liver - Transplantation - Liver transplantation - alpha-1-antitrypsin deficiency - Paediatrics - Child

TABLEAU I. MALADIES HÉPATIQUES POUVANT MENER À UNE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE CHEZ L'ENFANT.

- I. *Maladies métaboliques*
  - a. déficit en alpha-1 antitrypsine
  - b. tyrosinémie
  - c. glycogénoses
  - d. maladie de Wilson
  - e. hémochromatose néonatale
- II. *Hépatites aiguës et chroniques*
  - a. hépatite fulminante (virale/toxique)
  - b. cirrhose (HBV, HCV, auto-immune, idiopathique)
- III. *Cholestases intra-hépatiques*
  - a. hépatite néonatale idiopathique
  - b. syndrome d'Alagille
  - c. paucité des canaux biliaires
  - d. cholestase familiale intra-hépatique progressive (maladie de Byler)
- IV. *Obstructions des voies biliaires*
  - a. atrésie biliaire extra-hépatique
  - b. cholangite sclérosante
  - c. atteinte traumatique ou post-chirurgicale
- V. *Divers*
  - a. cirrhose cryptogénétique
  - b. fibrose hépatique congénitale
  - c. maladie de Caroli
  - d. mucoviscidose
  - e. cirrhose secondaire à l'alimentation parentérale
- VI. *Tumeurs*
  - a. hépatoblastome
  - b. hémangioendothéliome
  - c. hépatocarcinome
  - d. sarcome

anomalies morphologiques associées avait été diagnostiqué lors des échographies prénatales. L'examen clinique à la naissance était par ailleurs normal. A une semaine de vie, l'enfant présentait un ictère sans autres plaintes ou signes cliniques. Le bilan biologique démontrait une hyperbilirubinémie conjuguée (138 mg/l ; valeurs normales inférieures à 10 mg/l) avec une élévation modérée du taux des transaminases (TGO 80 UI/l et TGP 30 UI/l ; valeurs normales respectivement

inférieures à 70UI et 60UI/l). L'anamnèse permettait d'éliminer une cause toxique, médicamenteuse, traumatique et post-chirurgicale et ne retrouvait pas de syndrome ou de pathologie familiale. Une échographie abdominale ne démontrait pas de lésion hépatique focale, de dilatation des voies biliaires ni d'anomalie anatomique des organes abdominaux. La scintigraphie au  $^{99}\text{Tcm}$  hepatic iminodiacetic acid (HIDA) démontrait une excrétion biliaire normale. Les sérologies virales étaient négatives (hépatite A, B, C, CMV, HSV, rubéole). Le dépistage de la mucoviscidose était négatif.

Le dosage de l'alpha-1 antitrypsine démontrait des valeurs basses à 0,39 g/l (valeurs normales : 0,77 à 2 g/l). Le phénotype de l'alpha-1 antitrypsine de MA était ZZ. Ses parents étaient hétérozygotes MZ.

Un diagnostic de déficit en alpha-1 antitrypsine était alors posé. En quelques années, l'atteinte hépatique évoluait vers une cirrhose, entraînant une insuffisance hépatique progressive et une hypertension portale compliquée par plusieurs épisodes d'hémorragie digestive haute sur rupture de varices œsophagiennes. A l'âge de 6 ans, elle présentait une ascite majeure nécessitant des ponctions répétées malgré un traitement diurétique chronique, associée à une insuffisance rénale (fig. 1A). Elle souffrait également de prurit lié à une cholestase sévère. Lorsque nous l'avons vue en consultation, elle était traitée pour une candidémie avec lésions cutanées. Devant son état général (stade C de la classification de Child-Pugh) et l'histoire naturelle de la cirrhose liée au déficit en alpha-1 antitrypsine, MA était inscrite sur la liste d'Eurotransplant pour une greffe hépatique. Un greffon compatible de qualité était disponible 4 mois plus tard. Le donneur était un enfant de 3 ans, décédé lors d'un accident de la voie publique.

#### *Intervention chirurgicale*

Par une laparotomie horizontale bi-sous-costale, on réalise l'hépatectomie totale d'un foie de coloration verdâtre qui présentait une cirrhose micronodulaire. Artère hépatique et veine porte sont perméables et de bon calibre. On réalisait l'hépatectomie totale en emportant la veine cave du receveur sans réaliser de bypass veino-veineux, ce qui est bien toléré du point de vue hémodynamique chez l'enfant. Le greffon est implanté de manière orthotopique. Après la réalisation des sutures caves supra- et infra-hépatiques, le foie est revascularisé par la veine porte, puis l'artère hépatique anastomosée en terminoterminal. La continuité biliaire est rétablie par une anse en Y de Roux, technique habituelle en



Fig. 1. (A) MA présentait une cirrhose terminale avec dénutrition, ascite et ictère. (B) Trois mois après la transplantation, elle a retrouvé une vie normale.

transplantation hépatique pédiatrique étant donné le taux élevé de sténose postopératoire lors d'une anastomose cholédoco-cholédocienne sur une voie biliaire de petit calibre et dont la vascularisation est marginale. L'intervention ne nécessite aucune transfusion. En postopératoire, la patiente reste stable du point de vue hémodynamique et respiratoire, ce qui permet son extubation au premier jour postopératoire. On observe une normalisation rapide de la fonction hépatique ainsi que



de la fonction rénale. L'immunosuppression consiste en une bi-thérapie associant tacrolimus et corticostéroïdes.

L'évolution postopératoire est compliquée par une perforation gastrique au 6<sup>ème</sup> jour postopératoire sur ulcère de stress, favorisée par un mauvais état général préopératoire et par le traitement par doses initialement élevées de corticostéroïdes. Cette complication est traitée par raphie de la perforation pré-pylorique et lavage de la cavité abdominale. MA évolue favorablement sans autres complications. L'impact de la transplantation sur son état général a été impressionnant, lui permettant de retrouver un dynamisme et une activité jusque-là inconnus pour elle (fig. 1B). Elle a pu reprendre une scolarité normale trois mois après l'intervention.

#### Anatomie pathologique

Le foie explanté pèse 600 g. Extérieurement, la capsule fibrosée laisse transparaître une coloration verdâtre témoignant d'une imprégnation bilieuse (fig. 2A). Les voies biliaires extra-hépatiques sont de calibre normal, sans sténose, et la

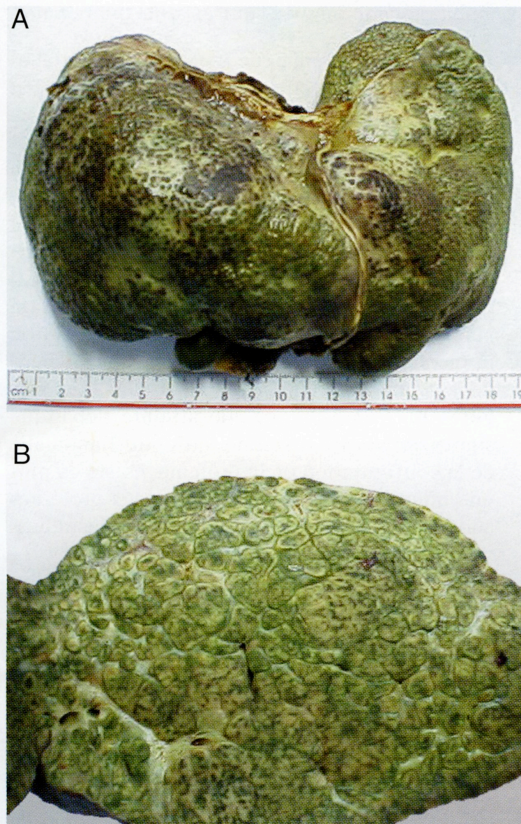


Fig. 2. Aspect macroscopique du foie. (A) vue externe; (B) tranche de section

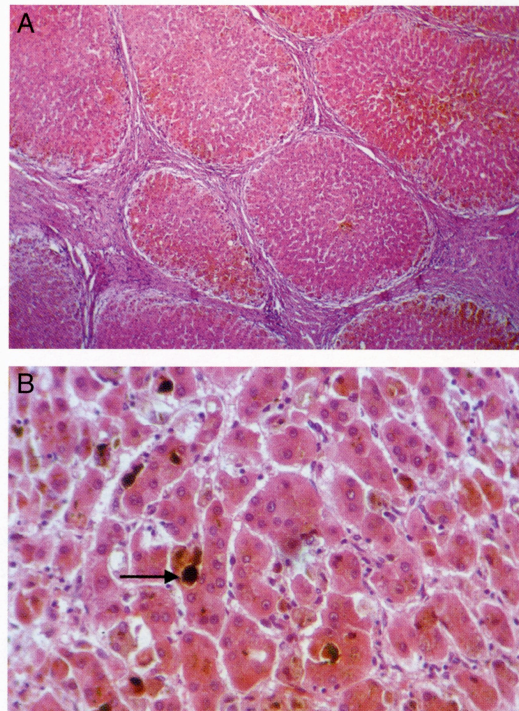


Fig. 3. Aspect microscopique du foie. (A) cirrhose micronodulaire; (B) surcharge bilieuse (->)

vésicule biliaire est alithiasique. La tranche de section du foie montre un aspect de cirrhose micronodulaire (fig. 2B). L'examen en histologie standard des préparations microscopiques confirme une fibrose disséquante (fig. 3A), et une importante surcharge bilieuse intrahépatocytaire et canaliculaire (fig. 3B). Certains espaces porte montrent une prolifération de ductules biliaires, tandis qu'à d'autres endroits, on note une atrophie et une raréfaction des canaux biliaires. La coloration de PAS démontre la présence de granulations PAS positives au niveau des hépatocytes, prédominant au niveau des zones périportales, pathognomoniques du déficit en A1AT (fig. 4A). Ces granulations, immunoréactives avec un anticorps anti-A1AT, correspondent à une accumulation intracellulaire d'A1AT (fig. 4B). L'analyse en microscopie électronique confirme une accumulation cellulaire de matériel protéique, localisée au sein du réticulum endoplasmique rugueux (fig. 4C).

#### DISCUSSION

##### Pathogenèse

L'A1AT est une glycoprotéine produite principalement au niveau du foie, normalement abondante dans le sérum, et représente le principal



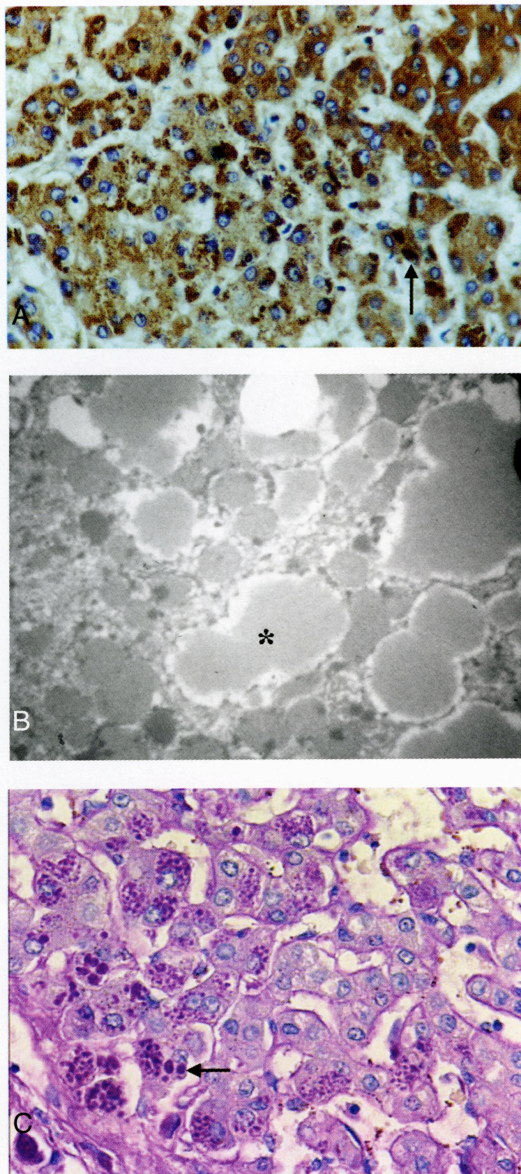


Fig. 4. Mise en évidence d'une accumulation hépatocytaire d'A1AT. (A) histochimie: granulations positives à la coloration de PAS (->) (x400). (B) immunohistochimie: granulations immunoréactives avec un anticorps anti-A1AT révélées par immunoperoxidase (->) (x200). (C) microscopie électronique: importante dilatation des citernes du réticulum endoplasmique rugueux par des dépôts granulaires moyennement denses constitués par l'accumulation d'A1AT (x20000) (illustration fournie par le Dr. M. Vivario)

inhibiteur circulant de protéases. Sa fonction physiologique principale est de protéger l'intégrité tissulaire d'une destruction protéasique, en particulier lors des phénomènes inflammatoires qui s'accompagnent généralement d'une libération importante d'enzymes (élastase, protéase

3...) par les polynucléaires neutrophiles et autres cellules inflammatoires (3).

L'A1AT est codée par un gène unique (Pi : Protease inhibitor) sur le chromosome 14 au locus q31-32.2 (15). Le gène est hérité de façon co-dominante. Plus de 90 variants alléliques ont été identifiés, mais seulement quelques-uns sont associés à des taux sériques réduits et des manifestations pathologiques (9). Le variant normal est PiM. Les formes déficientes les plus fréquentes sont les formes PiS et PiZ, qui diffèrent de la forme normale au niveau d'un acide aminé (par mutation génétique ponctuelle). Les phénotypes PiSS et PiZZ sont associés à des taux sériques d'A1AT d'environ 60 % et 15 % des taux normaux, et les phénotypes hétérozygotes sont associés à des taux intermédiaires. Dans la forme Pi null, plus rare, la protéine n'est pas produite en raison d'une délétion génique, et les taux sanguins d'A1AT sont nuls.

Les manifestations cliniques principales du déficit en A1AT sont pulmonaires et hépatiques. Au niveau pulmonaire, il s'agit d'emphysème panacinaire probablement lié à une attaque protéolytique non inhibée sur l'élastine pulmonaire.

Une atteinte hépatique s'observe essentiellement avec la molécule mutante PiZZ. Le déficit est lié à une accumulation de la protéine anormale dans le réticulum endoplasmique. La configuration tridimensionnelle anormale de la molécule conduit à une polymérisation dans le réticulum endoplasmique résultant en un déficit de sécrétion. Il n'y a pas d'évidence que l'atteinte hépatique relève d'une déficience de cet inhibiteur de l'élastase. Il semble que la lésion hépatique relève directement de l'accumulation intracellulaire de l'alpha-1 antitrypsine. Cependant, seulement 10 à 15 % des patients homozygotes PiZZ présentent une atteinte hépatique significative (4). Il semble qu'outre l'anomalie de la configuration de la protéine, existe en plus une altération de la dégradation des protéines anormales au sein du réticulum endoplasmique, voie métabolique destinée à dégrader les protéines anormalement configurées ou les polypeptides non assemblés.

Parmi les facteurs aggravant l'évolution de ces patients, on retrouve l'inflammation, la surcharge en fer, l'alcool, les hépatites autoimmunes et virales, en particulier chez les hétérozygotes. Ils agissent probablement en augmentant la synthèse des protéines de la phase aiguë dont l'alpha-1 antitrypsine, aggravant l'accumulation de cette dernière dans le réticulum endoplasmique et, partant, les lésions hépatiques.



*Evolution de la maladie*

Bien qu'une cholestase néonatale puisse être présente chez des enfants hétérozygotes, principalement PiSZ, une atteinte hépatique se retrouve essentiellement chez les homozygotes PiZZ (5).

Environ 15 % des enfants qui présentent un phénotype PiZZ développent une atteinte hépatique clinique marquée par une cholestase ou différents signes d'atteinte hépatique comprenant ascite, retard de croissance, hépato-splénomégalie, et altération des tests hépatiques (5, 10). Parmi ceux-ci, 5 % ont une progression rapide qui nécessite une transplantation durant les 4 premières années de la vie. Parmi les 95 % restants, 25 % ne présentent plus de symptômes ou signes d'atteinte hépatique, 25 % développent une cirrhose pour laquelle une transplantation sera nécessaire durant la deuxième décennie de leur vie et 50 % présentent des signes cliniques ou biochimiques d'une maladie hépatique qui pourra éventuellement décompenser durant la vie adulte (13).

La majorité des enfants PiZZ (85 %) n'ont pas de signes cliniques, mais un tiers présentent une altération des tests hépatiques. A l'âge de 12 ans, 75 % de ces patients sont asymptomatiques et ont un bilan hépatique normal.

*Indication de la transplantation hépatique*

Etant donné l'histoire naturelle de cette affection, l'indication doit être posée en fonction des répercussions cliniques et biologiques de la cirrhose et de ses retentissements sur la qualité de vie de l'enfant. L'atteinte hépatique n'a pas de caractéristiques spécifiques et la vitesse de progression est variable. Les caractéristiques associées à un mauvais pronostic sont le sexe mâle, un petit poids à la naissance, le degré de dysfonction hépatique (un ictère persistant plus de six semaines et des taux élevés des transaminases lors du diagnostic et du suivi) et de dommage tissulaire (en particulier une fibrose sévère et une prolifération ductulaire importante) (13). La paucité de canaux biliaires interlobulaires a été décrite comme un facteur de bon (14) et mauvais pronostic (8). L'excrétion urinaire de hautes concentrations d'acides biliaires polyhydroxylés semble indiquer un bon pronostic, contrairement à une excrétion élevée d'alcools biliaires qui signe une cirrhose précoce (5).

L'atteinte hépatique peut également s'accompagner de lésions rénales. Des lésions de glomérulonéphrite sont retrouvées chez 79 % des enfants avec une atteinte hépatique associée au déficit en alpha-1 antitrypsine contre 43 % de

patients contrôlés pour l'âge souffrant de maladie hépatique chronique d'autres étiologies (6). L'atteinte rénale apparaît réversible si une transplantation est réalisée rapidement après l'apparition de signes de lésion rénale (7).

*Transplantation hépatique*

Parmi les séries de patients pédiatriques transplantés, la majorité des sujets sont diagnostiqués avant l'âge d'un an (11, 12). La durée moyenne de la maladie était de 4 ans avant transplantation. L'âge médian lors de la transplantation était de 4,6 ans. La technique chirurgicale de même que les complications postopératoires n'apparaissent pas différentes de celles rencontrées lors de transplantations pédiatriques réalisées pour d'autres indications. Les patients acquièrent le phénotype du donneur après transplantation (11, 16) et le groupe de Birmingham ne rapporte pas d'évidence de récurrence de la maladie lors des biopsies annuelles de contrôle (11). Dû à la fréquence élevée du phénotype Z, un nombre significatif de greffons hétérozygotes peuvent être transplantés, mais leur évolution postopératoire est similaire à ceux qui ont reçu un organe MM. Les taux de survie après transplantation sont supérieurs à 90 % à 5 ans (8, 13), en comparaison avec des taux de mortalité de 28 % à 10 ans rapportés pour la même population lorsque la transplantation n'était pas disponible.

Ces résultats démontrent l'importance du suivi de ces patients afin de détecter précocement une évolution vers la décompensation hépatique pour laquelle la transplantation hépatique constitue actuellement le seul traitement.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Sveger T.— Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*, 1976, **294**, 1316-1321.
2. Perlmutter DH.— The cellular basis for liver injury in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hepatology*, 1991, **13**, 172-185.
3. Teckman JH, Qu D, Perlmutter DH.— Molecular pathogenesis of liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hepatology*, 1996, **24**, 1504-1516.
4. Sveger T, Eriksson S.— The liver in adolescents with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hepatology*, 1995, **22**, 514-517.
5. Nemeth A.— Liver transplantation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur J Pediatr*, 1999, **158**, S85-S88.
6. Davis ID, Burke B, Freese D, et al.— The pathologic spectrum of the nephropathy associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hum Pathol*, 1992, **23**, 57-62.
7. Elzouki AN, Lindgren S, Nilsson S, et al.— Severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZ homozygosity) with membranoproliferative glomerulonephritis and nephro-



- tic syndrome, reversible after liver transplantation. *J Hepatol*, 1997, **26**, 1403-1407.
8. Filipponi F, Soubrane O, Labrousse F, et al.— Liver transplantation for end-stage liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency in children: pre-transplant natural history, timing and results of transplantation. *J Hepatol*, 1994, **20**, 72-78.
  9. Faber JP, Poller W, Weidinger S, et al.— Identification and DNA sequence analysis of 15 new alpha-1-antitrypsin variants, including two Pi\*Q0 alleles and one deficient Pi\*M allele. *Am J Hum Genet*, 1994, **55**, 1113-1121.
  10. Perlmutter DH.— Clinical manifestations of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Gastroenterol Clin North Am*, 1995, **24**, 27-43.
  11. Vennarecci G, Gunson BK, Ismail T, et al.— Transplantation for end stage liver disease related to alpha-1-antitrypsin. *Transplantation*, 1996, **61**, 1488-1495.
  12. Prachalias AA, Kalife M, Francavilla R, et al.— Liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency in children. *Transpl Int*, 2000, **13**, 207-210.
  13. Francavilla R, Castellaneta SP, Hadzic N, et al.— Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of liver transplantation. *J Hepatol*, 2000, **32**, 986-992.
  14. Sacharopoulos HT, Mowat AP, Portmann B, et al.— The prognosis in childhood of liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ), in *Japan Medical Research Foundation : Cholestasis in infancy*. University of Tokyo Press, Tokyo, 1980, 133-140.
  15. Lai EC, Kao FT, Law ML, et al.— Assignment of the alpha-1-antitrypsin gene and a sequence-related gene to human chromosome 14 by molecular hybridisation. *Am J Hum Genet*, 1983, **35**, 385-92.
  16. Van Furth R, Kramps JA, Van Der Putten AB, et al.— Change in alpha-1-antitrypsin phenotype after orthotopic liver transplant. *Clin Exp Immunol*, 1986, **66**, 69-72.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr A. De Roover, Chirurgie Abdominale et Transplantation, B35, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.