

NEUROLIPIDOSES LYSOSOMALES

Editorial

Les enzymopathies lysosomales, définies par des critères histologiques et ultrastructuraux, font partie du groupe des thésaurismoses cellulaires. D'origine génétique et de traduction clinique neurologique pour la plupart, ces maladies sont classées en fonction de la nature des substances accumulées ; on distingue : les mucopolysaccharidoses, les glycoséoses et les lipidoses, qui font seules l'objet de cette "Lettre".

Toutes autosomiques récessives à l'exception de la maladie de Fabry, elles sont considérées comme des maladies orphelines. Leur fréquence, influencée par le taux d'endogamie de la population concernée, est estimée à 1/40.000 à 1/100.000 dans leur ensemble. L'existence de nombreux variants atypiques, attestant de l'imperfection du cadre nosologique de ces maladies, contribue à la probable sous-estimation de leur prévalence : de nombreux malades, notamment adultes, ne sont pas diagnostiqués.

La rareté de ces maladies, la multiplicité et la technicité des dosages nécessaires et la limitation de leur prise en charge aux seuls diagnostics prénataux ont retardé jusqu'à l'aube de l'an 2000 la mise à disposition du diagnostic biologique de ces affections.

Ce 56^{ème} numéro de *La Lettre* vous en présente, avec les éléments de clinique qui restent déterminants, les plus grandes lignes.

Claire Huguet

Le lysosome

Les lysosomes sont les organites cellulaires du catabolisme, via l'action d'une grande variété d'hydrolases acides. La membrane lysosomale, issue de la membrane de Golgi, porte en surface des récepteurs Mannose 6 phosphate, ce dernier constituant le signal biochimique majeur de ciblage de l'ensemble des hydrolases vers le lysosome. Un dysfonctionnement de ces organelles (déficit enzymatique, anomalie du système membranaire...) se traduit par une surcharge cellulaire due à l'accumulation des produits non dégradés. D'autres mécanismes : défaut d'assemblage de protéines

spécifiques (enzyme présente, mais inactive), défaut d'excrétion de métabolites correctement catabolisés (cystinose), sont également à l'origine de pathologies lysosomales.

Stratégie diagnostique

Environ 41 maladies différentes ont été individualisées. Ces maladies souvent révélées chez l'enfant évoluent habituellement vers la mort de manière très progressive. Il existe des formes plus tardives, voire des formes de l'adulte.

Ce sont toutes des enzymopathies monogéniques, pour l'instant sans thérapeutique véritable en dehors de la maladie de Gaucher. Les gènes correspondant ont été localisés et/ou clonés. Les corrélations génotype/phénotype n'ont pas donné de grands résultats. Les familles identifiées peuvent bénéficier d'un diagnostic prénatal et du dépistage des hétérozygotes qui reposent préférentiellement sur le dosage de l'enzyme dans les villosités chorales, où elle s'exprime complètement. Une anomalie de l'enzyme elle-même, mais aussi des mutations des activateurs protéiques, des protéines stabilisatrices ou des systèmes de transport trans-membranaires de ces enzymes peuvent être en cause, les anomalies génétiques responsables du déficit enzymatique pouvant intervenir à différents niveaux : transcriptionnel, traductionnel ou post traductionnel, ou même au cours de la maturation.

Les neuropilidoses lysosomales peuvent, pour un même déficit enzymatique, survenir à n'importe quel âge. Toutefois, il existe un âge de prédilection qui constitue, au même titre que la nature et la spécificité cellulaire du produit de surcharge, un élément d'orientation du diagnostic. Ainsi, les galactosylcéramides (galactocérebrosides) et les sulfogalactosylcéramides (sulfatides) sont des lipides de la myéline : une surcharge en ces lipides entraîne une dys- ou démyélinisation par rupture de l'équilibre synthèse / dégradation, indispensable au maintien de la myéline. L'atteinte des systèmes nerveux central et périphérique facilite le diagnostic de ces affections. Les gangliosides sont au contraire des constituants des neurones. D'autres lipides sont ubiquitaires comme



"pseudo-déficiences" en arylsulfatase A dues à un polymorphisme particulier du gène sont assez fréquentes, traduites par une diminution de l'activité enzymatique sur substrat artificiel. Elles sont sans traduction clinique ni signes de surcharge en sulfatides mais sont fréquemment associées à l'hétérozygotisme de la leucodystrophie métachromatique. De ce fait, devant un déficit en arylsulfatase A, la recherche de la sulfatidurie ou de ce polymorphisme sont nécessaires à la confirmation du diagnostic de leucodystrophie métachromatique.

●■ La maladie :

La forme infantile tardive (après 18 mois) ou maladie de Scholz-Greenfield est de loin la plus fréquente après un développement psychomoteur normal dans la première année. La régression motrice procède par étapes, atteignant progressivement la position debout, assise et le port de la tête. La présence de signes pyramidaux associés à des signes neurogènes périphériques, souvent uniquement traduits par une abolition des réflexes, permet le diagnostic. Les fonctions intellectuelles restent longtemps conservées. L'évolution qui s'étend sur plusieurs années est constamment létale.

La forme juvénile survient entre 5 et 10 ans. C'est l'arrêt des progrès intellectuels et l'effondrement des performances scolaires qui attirent l'attention. Les crises convulsives sont volontiers inaugurales, survenant avant les troubles moteurs. L'issue est toujours fatale, mais se fera d'autant plus attendre que les premiers signes de la maladie sont plus tardifs. Chez l'adulte et l'adolescent, les circonstances de découverte sont variables. Le plus souvent, c'est une détérioration mentale progressive. Des troubles du comportement (manifestations de type schizophrénique) peuvent constituer les premiers signes et s'étendre sur plusieurs années. Actuellement, le diagnostic n'est posé que lorsque des signes neurologiques apparaissent, à moins qu'une IRM n'ait été pratiquée mettant en évidence une démyélinisation diffuse, bilatérale et souvent symétrique, qui peut temporairement être limitée à la région périventriculaire.

GANGLIOSIDOSE A GM2

●■ L'enzyme :

Le déficit enzymatique concerne l'hexosaminidase A (sous-unité β), enzyme thermolabile dont l'activité est dosée sur substrat artificiel dans le sérum et les leucocytes. Le ganglioside GM2 dont la N-acétylgalactosamine terminale ne peut être hydrolysée s'accumule dans le système nerveux. Il existe de rares cas de déficits en l'activateur nécessaire à l'hydrolyse du substrat naturel (variante AB). Cette forme exceptionnelle qui se présente comme la maladie classique nécessite, pour le diagnostic, des études métaboliques très complexes.

●■ La maladie :

La gangliosidose à GM2 a été initialement classée comme forme infantile de l'idiotie amaurotique familiale ou variante B. La forme infantile de gangliosidose à GM2 ou maladie de Tay-Sachs est la plus fréquente. Les enfants sont habituellement normaux à la naissance. Le signe le plus précoce est l'apparition de sursauts inépuisables au bruit (clonies audiogènes) qui sont très spécifiques. Le retard psychomoteur s'installe vers 6 mois avec hypotonie et amaurose. L'évolution se fait vers une tétraparésie

spastique. L'augmentation rapide du périmètre cranien traduit une mégaencéphalie. On peut trouver une tache rouge cerise au fond d'oeil. La mort survient en général en 3 à 4 ans dans un état de décérébration.

La forme juvénile survient entre 2 et 6 ans (variante B ou variante B1), parfois plus tard. Elle se traduit par une ataxie locomotrice, des troubles du comportement avec détérioration intellectuelle, un syndrome pyramidal et cérébelleux, des crises d'épilepsie et parfois des signes extra-pyramidaux. L'évolution se fera vers la mort dans un tableau de décérébration avec amaurose au cours de l'adolescence.

Une gangliosidose à GM2 (forme chronique, d'expression clinique très variable) peut survenir chez l'adolescent et l'adulte.

GANGLIOSIDOSE A GM2 VARIANTE O OU MALADIE DE SANDHOFF

Il s'agit d'une maladie distincte de la maladie de Tay-Sachs. Sur le plan enzymatique, il existe un déficit à la fois en hexosaminidase A et B dans le sérum et dans tous les tissus, du fait d'une anomalie de la sous-unité commune à ces deux enzymes. La surcharge en glycolipides dépasse le cadre du ganglioside GM2. On trouve dans les urines des oligosaccharides contenant de la N-acétylgalactosamine. Les signes neurologiques sont identiques à ceux de la maladie de Tay-Sachs, mais il peut y avoir une hépatomégalie, voire une splénomégalie, et des manifestations osseuses.

MALADIE DE GAUCHER

●■ L'enzyme :

La maladie de Gaucher est la maladie lysosomale la plus fréquente. Le déficit est celui d'une glucosylcéramidase (glucocérébrosidase) qui entraîne un défaut du catabolisme des glucosylcéramides (glucocérébrosides), précurseurs

Lipidoses à manifestations neurologiques et viscérales associées

des gangliosides. Le diagnostic du déficit en cérébrosidase β -glucosidase peut être porté par dosage de l'enzyme sur substrat artificiel ou mieux, sur fibroblastes cutanés ou encore, par la recherche dans la moelle osseuse de cellules de Gaucher comportant du matériel de surcharge. L'identification de la maladie est essentielle car un traitement substitutif par enzyme recombinante est possible.

●■ La maladie :

La maladie de Gaucher de type 1, purement viscérale, sera détaillée plus loin.

La maladie de Gaucher de type 2, dite aussi forme aiguë neuronopathique, débute avant le 6e mois. Elle se traduit par un arrêt du développement pondéral et psychomoteur et l'apparition de la triade symptomatique : trismus, strabisme, rétroversion de la tête. Ce tableau neurologique très sévère s'accompagne d'une splénomégalie importante et d'une hépatomégalie modérée. La mort survient en quelques semaines ou quelques mois dans un état de décérébration.

La maladie de Gaucher de type 3 (forme subaiguë neuronopathique) est rare. La forme juvénile apparaît vers 4 à 5 ans. L'hépatosplénomégalie précède l'apparition des signes neurologiques. Des crises convulsives, volontiers myocloniques, peuvent se manifester précocément. Une ophtalmoplégie supra-nucléaire avec atteinte de l'horizontalité est souvent trouvée. L'évolution, plus lente que celle du type 2, peut conduire à une démence. Des formes prolongées sont possibles jusqu'à l'âge adulte, avec signes viscéraux et squelettiques (altérations osseuses avec déformation).

MALADIE DE NIEMANN-PICK DE TYPE A

Cette affection est due à un déficit en sphingomyélinase. Elle est la plus fréquente des maladies de Niemann-Pick et survient dans les premiers mois de la vie. Les signes viscéraux précèdent l'atteinte neurologique ; l'hépatomégalie est importante et s'accompagne d'une splénomégalie modérée. On peut trouver une tache rouge cerise au fond d'œil, et des lymphocytes vacuolés dans la moelle osseuse ou le sang circulant. La régression psychomotrice s'installe au cours du deuxième semestre de la vie et aboutit à un syndrome de décérébration. La mort survient en général au bout de deux ans d'évolution. Il existe une maladie de Niemann-Pick de type B, purement viscérale, qui sera décrite plus loin.

MALADIE DE NIEMANN-PICK DE TYPE C

●■ L'enzyme :

La maladie de Niemann-Pick de type C, très différente des types A et B, n'est pas liée à une anomalie moléculaire de la sphingomyélinase. La confusion vient du fait qu'il peut exister un déficit partiel en sphingomyélinase acide. Elle se traduit par une anomalie de transport du cholestérol par les LDL ; ce dernier s'accumule dans le lysosome sous forme de cholestérol non estérifié, susceptible de fixer un composé fluorescent, la filipine, qui permet de visualiser la surcharge dans la moelle osseuse ou sur culture de fibroblastes cutanés.

●■ La maladie :

La période néonatale est marquée dans la moitié des cas par un ictère cholestatique prolongé, généralement de régression spontanée mais pouvant évoluer vers une défaillance hépatique rapidement fatale.

La forme infantile sévère débute avant l'âge de deux ans. Elle se traduit par une perte des acquis moteurs, une spasticité. Il existe une hépatosplénomégalie en général modérée. La forme juvénile est la plus fréquente. Elle débute entre 4 et 15 ans, avec ataxie cérébelleuse, dysarthrie, cataplexie, crises d'épilepsie, parfois dystonie. Un signe très caractéristique est une ophtalmoplégie supranucléaire dans le regard vertical, alors que dans la maladie de Gaucher, il s'agit d'une atteinte de l'horizontalité. Il peut y avoir une détérioration intellectuelle.

L'hépatosplénomégalie est souvent discrète. L'évolution est létale à l'âge adulte, parfois à la suite d'une atteinte pulmonaire, souvent à l'âge de 20 ou 30 ans, mais parfois plus tardivement. La maladie de Niemann-Pick C peut survenir à l'âge adulte, avec prédominance des symptômes extra-pyramidaux et

cérébelleux.

LIPOGRANULOMATOSE DE FARBER

Cette maladie est due à un déficit en céramidase. Malgré l'abondance des céramides (précurseurs des principaux glycolipides) dans le système nerveux, les signes non neurologiques sont souvent au premier plan. Le diagnostic repose sur le dosage d'une céramidase acide dans les leucocytes ou les fibroblastes d'origine cutanée. On peut aussi mettre en évidence par chromatographie la surcharge en céramides dans le prélèvement d'un nodule sous-cutané. Dans sa forme la plus typique, la maladie débute dans les premières semaines de la vie. Elle se traduit par des raideurs articulaires, un gonflement des doigts et des nodules sous-cutanés, des infiltrats pulmonaires ou des anomalies cardiaques. L'importance des signes neurologiques est variable. L'altération des fonctions intellectuelles n'est pas constante. L'évolution est létale dans les premières années de la vie.

MALADIE DE FABRY

●■ L'enzyme :

La maladie de Fabry est la seule lipidose qui soit liée au sexe. Elle est caractérisée par un déficit de la céramide trihexosidase qui est une -galactosidase et par l'accumulation de trihexosides et d'autres glycosphingolipides comportant une composante -galactosylée. Le principal céramide trihexoside s'accumule dans le plasma et le culot urinaire où il peut être détecté. L'accumulation de ces composés se produit principalement dans les vaisseaux et dans le système nerveux autonome. Le diagnostic repose sur le dosage de l' -galactosidase à l'aide d'un substrat artificiel. Comme dans toutes les affections liées à l'X, les femmes sont porteuses de l'anomalie génétique. Le diagnostic biochimique des hétérozygotes est difficile, le taux de l'enzyme étant très variable. Les signes cliniques et/ou biologiques de la maladie sont fonction de l'inactivation aléatoire du gène situé sur les deux chromosomes X dont l'un est normal.

●■ La maladie :

La maladie se manifeste en général à la période juvénile qui peut être l'adolescence. Les signes cutanés ou neurologiques sont ceux qui attirent d'abord l'attention. Les signes neurologiques les plus fréquents sont des sensations de brûlures ou de douleurs musculaires lancinantes des extrémités (doigts, orteils), éventuellement associés à des poussées de fièvre. Les signes cutanés sont des télangiectasies et des angiokératomes, de distribution grossièrement symétrique, que l'on trouve dans la région ombilicale, au niveau des fesses et des régions génitales. C'est au niveau de la cornée et de la rétine que l'on trouve les lésions les plus caractéristiques, avec des dilatations anévrysmales de la paroi des veines et une dystrophie cornéenne entraînant des opacités. Les manifestations rénales (glomérulopathies) apparaissent en général à l'âge adulte. Le pronostic est fonction de l'atteinte du système vasculaire. La mort survient habituellement entre 40 et 50 ans par insuffisance rénale, accident vasculaire myocardique ou cérébral. En cas d'insuffisance rénale, la greffe rénale a permis d'obtenir dans certains cas de longues rémissions.

GANGLIOSIDOSE A GM1

●■ L'enzyme :

Le diagnostic repose sur la recherche du déficit en -galactosidase, enzyme nécessaire à l'hydrolyse du galactose terminal du ganglioside GM1. Il peut y avoir des lymphocytes vacuolés dans le sang et la moelle osseuse. On trouve dans les urines une excrétion anormale d'oligosaccharides riches en galactose, et une augmentation modeste des kérate-sulfates. La gangliosidose à GM1 peut dans

Lipidoses à manifestations neurologiques, dysmorphiques et viscérales associées

certain cas associer au déficit en -galactosidase un déficit en neuraminidase, conduisant à une galactosialidose.

●■ La maladie :

La maladie est due au déficit d'une protéine "protectrice" de cette -galactosidase et d'une sialidase. La forme infantile de type Norman-Landing ou pseudo-Hurler, appelée aussi gangliosidose généralisée, survient au premier trimestre de la vie et se traduit par une encéphalopathie évolutive avec amaurose et régression psychomotrice. Elle s'accompagne d'une hépatosplénomégalie et d'une série de signes rencontrés dans les mucopolysaccharidoses : modifications du faciès, infiltrations cutané-muqueuses, doigts boudinés, déformations du squelette. On trouve des altérations radiologiques semblables à celles rencontrées dans la maladie de Hurler (mucopolysaccharidose), et dans certains cas une tache rouge cerise au fond d'œil. Les enfants décèdent entre la première et la deuxième année dans un état de rigidité de décérébration. La gangliosidose à GM1 de type 2 ou maladie de Derry présente le même déficit enzymatique. Elle survient entre 12 et 18 mois. Elle se traduit successivement par une ataxie locomotrice, une perte du langage, des paralysies des membres. Elle évolue vers un état de décérébration avec crises convulsives et mort en 3 à 8 ans. Dans la gangliosidose à GM1 de type 3 ou forme de l'adulte, l'activité résiduelle de l'enzyme est plus élevée que dans les formes à début plus précoce. La plupart des observations ont été décrites au Japon. Les patients présentent le plus souvent un syndrome extrapyramidal de type parkinsonien juvénile, ou dans certains cas une dégénérescence spino-cérébelleuse atypique, ou une dystonie. Les signes d'atteinte intellectuelle sont discrets ou absents. Il y a peu ou pas de signes d'atteintes viscérales, ou de signes osseux. L'évolution est plus lente que dans les formes infantiles. Dans les galactosialidoses, les signes neurologiques peuvent également comporter des myoclonies. L'atteinte intellectuelle est souvent discrète et la viscéromégalie exceptionnelle.

MALADIE D'AUSTIN

La mucosulfatidose ou maladie d'Austin est une maladie extrêmement rare, caractérisée biochimiquement par un déficit multiple en sulfatases. On trouve dans les urines une mucopolysaccharidurie et une sulfatidurie. Le diagnostic est confirmé par la découverte de déficiences en arylsulfatases A et B

dans les leucocytes. Cette affection se rencontre surtout dans la première enfance. Le diagnostic clinique repose sur l'association des signes neurologiques de la leucodystrophie métachromatique (du fait du déficit en arylsulfatase A) à une hépatomégalie et à des signes de surcharge osseuse avec faciès pseudo-hurlérien (du fait de la muco-polysaccharidose). Une ichtyose est possible, probablement en rapport avec un déficit en stéroïde sulfatase.

MUCOLIPIDOSE DE TYPE 2 OU I-CELL DISEASE

Le déficit en N-acétylglucosaminyl-1-phosphotransférase conduit à un défaut d'adressage des hydrolases vers le lysosome. L'activité enzymatique augmente dans le sérum et diminue dans les tissus, les leucocytes et les cultures de fibroblastes. Il existe d'autre part une excrétion massive de sialyloigosaccharides.

La maladie se caractérise par un retard psychomoteur déjà manifeste à l'âge de 6 mois. Il s'accompagne d'une dysmorphie faciale pseudo-hurlérienne, d'une voix rauque, de déformations thoraciques, d'une hypotonie des muscles abdominaux responsable de multiples hernies. Le décès survient entre 3 et 6 ans dans un état de décérébration. Il existe une forme infantile tardive moins sévère.

MALADIE DE WOLMAN

La maladie de Wolman se caractérise par un déficit en lipase acide conduisant à une surcharge massive en esters du cholestérol et en triglycérides. Le gène de la lipase acide a été cloné et de nombreuses mutations identifiées. Elle débute dans les premières semaines de la vie par des troubles digestifs graves, une anémie sévère et une hépatosplénomégalie. L'existence de calcifications surrénales est très caractéristique. L'évolution est létale.

MALADIE DE GAUCHER DE TYPE 1

Lipidoses à manifestations purement viscérales

Le type 1, chronique et non neuronopathique, est la plus fréquente des maladies de Gaucher. Le diagnostic repose sur les mêmes critères biochimiques que les formes avec signes neurologiques de types 2 et 3. La maladie débute chez le grand enfant ou l'adulte et se caractérise par une hépatosplénomégalie, des lésions osseuses peuvent donner lieu à une ostéonécrose et une anémie avec thrombocytopénie. L'évolution est traditionnellement conditionnée par l'atteinte du système hématopoïétique. Une thérapie enzymatique substitutive permet d'atténuer considérablement les manifestations clinico-biologiques de cette affection.

MALADIE DE NIEMANN-PICK DE TYPE B

Inserm Unité 495
Laboratoire de Neurochimie

Bibliographie disponible sur demande

La maladie de Niemann-Pick de type B, relativement bien tolérée, survient dans la deuxième enfance. Elle se traduit par une atteinte uniquement viscérale : splénomégalie discrète, hépatomégalie importante. Les signes pulmonaires sont très fréquents.

- Isabelle Cuvelier
Biologiste
Laboratoire Pasteur Cerba

- Dr Nicole Baumann

Rédacteur en Chef : Claire HUGUET
Comité de lecture : Déla ARDELEAN, Sylvie CADO, Monique DEBRUYNE, Isabelle CUVÉLIER, Nicolas FORTINEAU, Anne Sophie LE GUERN, Christine HAMBERGER, Françoise HAMIDA, François-Xavier HUCHET, Laure JARY, Isabelle LACROIX, Didier OLICHON, Jean-Dominique POVEDA, Isabelle ROMANACCE, Jean SAINTE LAUDY, Bénédicte STRAUB, Hussein WEIZANI

ISSN 0997-4504

CARACTERISTIQUES DES PRINCIPALES LIPIDOSES LYSOSOMALES

MALADIE	SIGNES CLINIQUES				IRM	DEFICIT ENZYMATIQUE ET AUTRE	MISE EN EVIDENCE DE LA SURCHARGE
	SNC	SNP	VISCERAUX CUTANES	DYSMORPHIE et/ou SQUELETTE			
AVANT 1 AN							
Gangliosidose à GM1 Farber	+	-	hépatosplénomégalie nodules sous cutanés	+	-	-galactosidase céramidase	oligosaccharide urinaire céramides nodulaires
Gaucher (type 2)	+	-	hépatosplénomégalie	-/+	-	-glucosidase	cellules de Gaucher
Krabbe	+	+	-	-	-	cérébrosidase / -galactosidase	biopsie nerveuse
Niemann-Pick (type A)	+	-	hépatosplénomégalie	-	-	shingomyélinase	cellules de Niemann-Pick
Sandhoff	+	-	hépatosplénomégalie discrète	-	-	hexosaminidase A + B	oligosaccharide urinaire
Tay-Sachs	+	-	-	-	-	hexosaminidase A	-
Wolman	-	-	hépatosplénomégalie	-	-	lipase acide	-
Mucopolysaccharidose (type 2)	+	-	Hernie par hypotonie abdominale	+	-	® de toutes les enzymes dans le sérum	-
DE 1 AN A 2 ANS							
Leucodystrophie métagchromatique Austin	+	+	- hépatomégalie	-	-	arylsulfatase A	sulfatidurie
Niemann-Pick (type C)	+	-	hépatosplénomégalie	+	-	arylsulfatase A, B, C	sulfatidurie et mucopolysaccharidurie surcharge en cholestérol
DE 2 ANS A 15 ANS							
Gangliosidose à GM1 (type 2)	+	-	hépatosplénomégalie discrète	+	-	-galactosidase	oligosaccharide urinaire
Gangliosidose à GM2	+	-/+	-	-	-	Hexosaminidase A	-
Fabry	+	+	Angiokératomes	-	-	-galactosidase	céramide plasmaticque ®
Gaucher (type 1)	-	-	hépatosplénomégalie	+	+	-glucosidase	cellules de Gaucher
Gaucher (type 3)	+	-	hépatosplénomégalie parfois discrète	+	-	-glucosidase	cellules de Gaucher
Niemann-Pick (type B)	-	-	hépatosplénomégalie	-	-	sphingomyélinase	cellules de Niemann-Pick
Niemann-Pick (type C)	+	-	hépatosplénomégalie parfois discrète	-	-	-	surcharge en cholestérol
DE L'ADOLESCENT A L'ADULTE JEUNE							
Gangliosidose à GM1 (type 3)	+	-	+/-	-/+	-	-galactosidase	oligosaccharide urinaire
Leucodystrophie métagchromatique Fabry	+	+	-	-	+	arylsulfatase A	sulfatidurie
Gaucher (type I)	+	+	coeur, vaisseaux (cerveau, rein)	+	-	-galactosidase	céramide trihexoside plasmaticque ®
Krabbe	+	-	hépatosplénomégalie	+	-	-glucosidase	cellules de Gaucher
Niemann-Pick (type C)	+	-	hépatosplénomégalie parfois discrète	-	+	cérébrosidase / -galactosidase	biopsie nerveuse
Niemann-Pick (type C)	+	-	hépatosplénomégalie parfois discrète	-	-	-	cellules de Niemann-Pick surcharge en cholestérol