

Cas cliniques Neurologie

JUPSO 23 Novembre 2012

Dr Caroline Espil-Taris
Service de Neurologie Pédiatrique

Dr Delphine Lamireau
Centre de compétence Maladie Métabolique

Dr Jérôme Harambat
Centre de référence maladies rénales SORARE

CHU BORDEAUX

F...



Naissance terme , AVB eutocique

Hospitalisation 9j en néonatalogie pour troubles de la succion avec macroglossie

1 mois et demi

Dysmorphie faciale

Hypotonie discrète notée

Hypothèses diagnostiques?



F...



GENETIQUE:

Caryotype normal

ENDOCRINIENNE:

T4-TSH normales

F. 7 mois

Cassure pondérale de -1 à -3 DS, alimentation difficile, hépatom

TGO > TGP: à 8N puis 5N

CK: 3N

Echographie cardiaque normale

Hypothèse diagnostique: Maladie métabolique
enzymes lysosomiales, oligosaccharides urinaires



F. 8 mois



Poids: - 3DS

AEG franche dans un contexte de virose

CK 2N, TGO > TGP 6N

Radio pulmonaire: cardiomégalie avec index cardiothoracique à 0.6

Echographie cardiaque:

Hypertrophie ventriculaire gauche

Cinétique globale altérée F éj 50%

ECG: PR court, QRS large

Présence d'oligosaccharides urinaires

Glc4 élevé



- Mesure activité GAA leucocytes et culture fibroblastes < 1%
- ➔ **DIAGNOSTIC MALADIE DE POMPE INFANTILE ATYPIQUE**

Présentation clinique de la forme infantile



- Début des signes avant 12 mois
- CK élevées 2 à 5N (1 cas CK normales)
- Activité résiduelle GAA < 1%

la forme infantile: atteinte musculaire



- Hypotonie globale majeure rapidement progressive



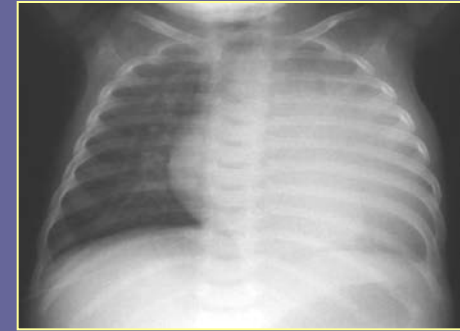
Retard dans les acquisitions motrices

la forme infantile: atteinte cardiaque

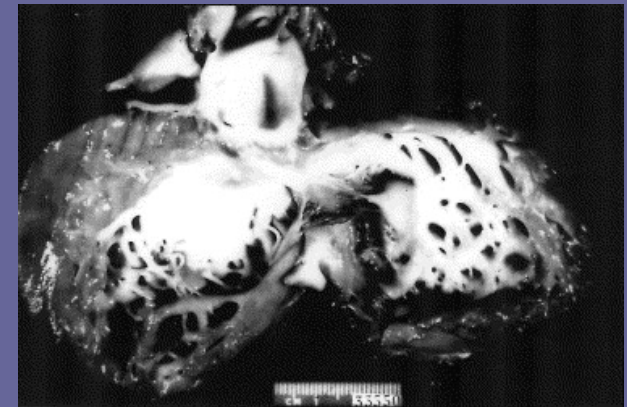


Anomalies visibles dès 4 à 8 semaines

- Radiographie du thorax et échocardiographie :
 - cardiomégalie
 - cardiomyopathie hypertrophique biventriculaire/SIV→ diminution de la fraction d'éjection
- Anomalies à l'ECG :
 - intervalle PR court
 - complexe QRS large



Avec l'autorisation de B. Byrne, MD



Avec l'autorisation de McGraw Hill Co.



Risque d'arrêt cardiaque à l'anesthésie

la forme infantile: atteinte digestive



- **Macroglossie**
- **Difficultés à l'alimentation** (suction difficile...)
→ retard staturo-pondéral
- **Hypotonie du carrefour oro-pharyngé**
→ fausse-route
- **Reflux gastro-oesophagien**
- **Hépatomégalie modérée**



envisager une
alimentation
entérale par
sonde gastrique



la forme infantile: atteinte respiratoire

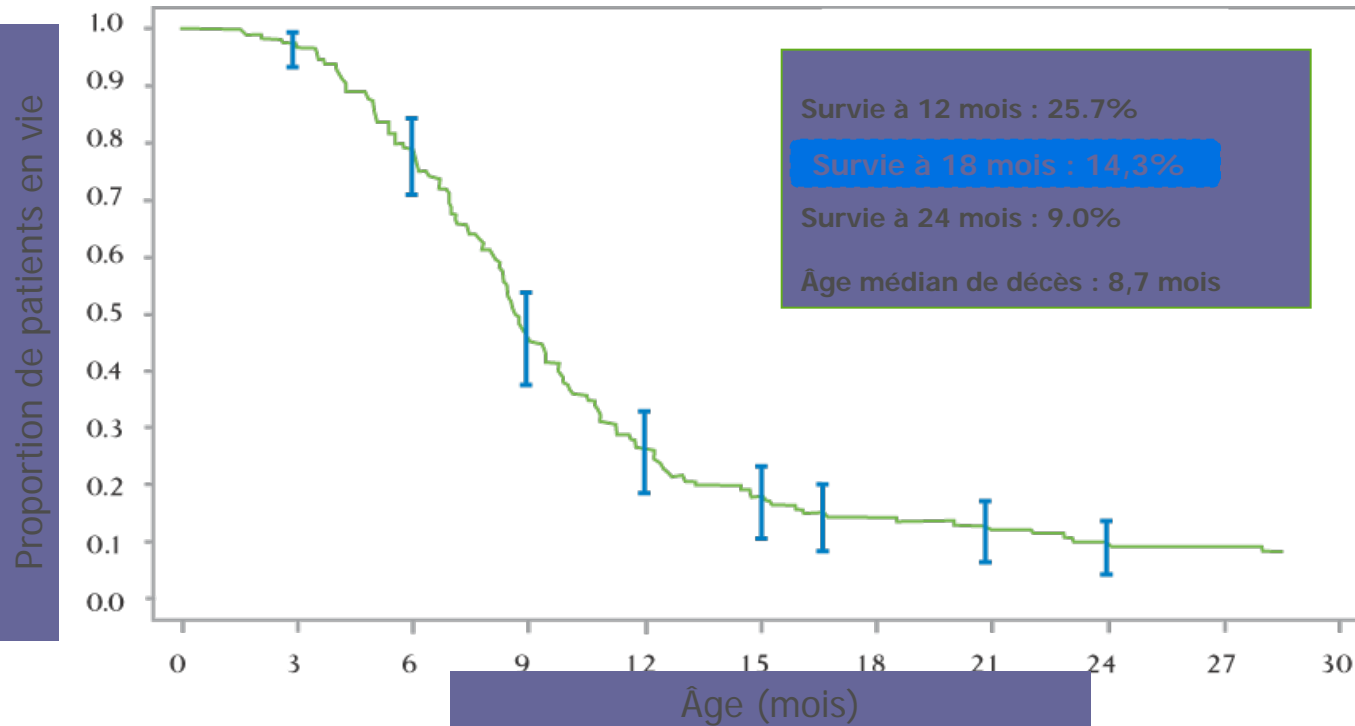


- Faiblesse progressive des muscles respiratoires
 - insuffisance respiratoire
 - mise en place ventilation âge moyen 5,9 mois
- Infections respiratoires fréquentes
- Atélectasie du lobe inférieur gauche sur cardiomégalie

Pronostic de la forme infantile



- Etude d'histoire naturelle sur une cohorte historique :
168 patients atteints d'une forme infantile (1^{ers} signes avant l'âge d'1 an)
Survie globale



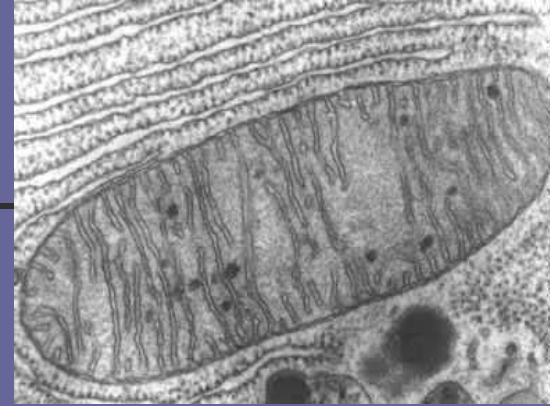
Analyse Kaplan Meier de la survie chez les patients avec une forme infantile de la maladie de Pompe
(intervalle de confiance = 95%)

2006: Enzymothérapie Substitutive



- Enzyme recombinante humaine de GAA (RhGAA):MYOZYME
- Résultats forme infantile (Kishnani PS *et al.* *Pediatr Res* 2009)
 - Réduction mortalité et du recours à la ventilation
 - Amélioration de la cardiomyopathie
 - Amélioration de la fonction motrice
- Résultats forme juvénile (C.I Van Capella *et al* *Neuromuscul Disord* 2010)
 - Stabilisation paramètres ventilatoires
 - Amélioration significative fonction motrice et force musculaire

Louis diagnostic



- tableau de gastro entérite: diarrhées depuis 48h dans un contexte fébrile
- Myalgies importantes depuis 24h
- Coloration très foncée des urines
- Examen clinique normal
- Données de interrogatoire à rechercher?
- Douleurs à type de crampes à l'effort? Au jeûne?
- Difficultés motrices? Fatigabilité?

Les examens complémentaires



■ Sang:

■ CK 320 000 UI/l, urée à 18.3, créatinine à 214 micromol/l

■ Urines:

■ myoglobinurie, protéinurie hématurie

■ Élévation des acyl carnitine à chaîne longue

■ Dosage leucocytaire de CPT 2 : 10% activité résiduelle

■ Évolution vers une oligoanurie justifiant d'une dialyse sur tubulopathie

Le déficit en CPT2



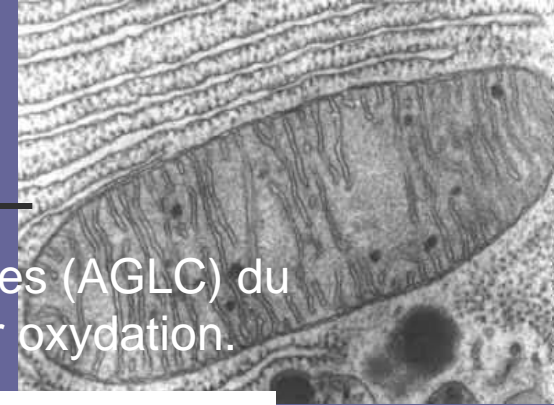
Transmission: autosomique récessif.

gène: localisé sur le chromosome 1 dont le produit est une enzyme présente dans tous les tissus et localisée au niveau de la membrane mitochondriale interne.

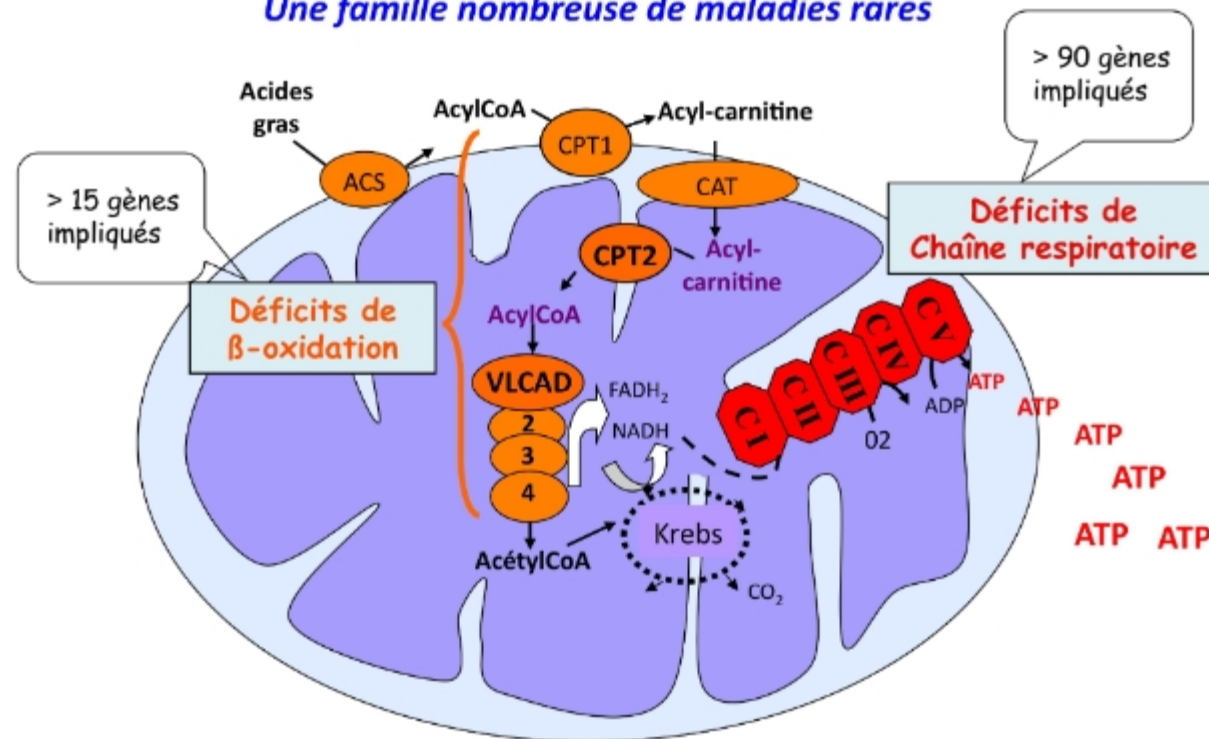


Le déficit en CPT2

une anomalie du transfert des acides gras à chaînes longues (AGLC) du cytoplasme de la cellule vers la mitochondrie, siège de leur oxydation.



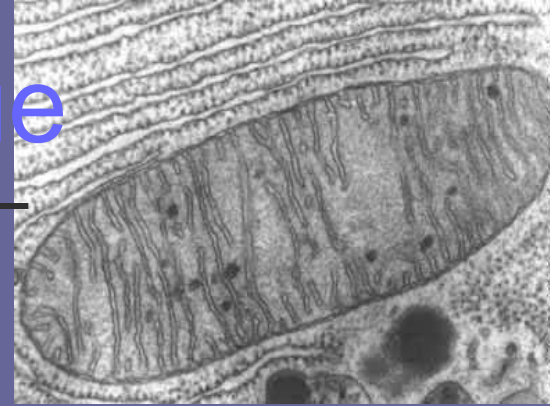
Les déficits génétiques du métabolisme oxydatif mitochondrial: Une famille nombreuse de maladies rares



= déficit d'une des étapes enzymatiques de la β -oxydation des acides gras (en orange),
ou d'un des 5 complexes de la chaîne respiratoire (en rouge)

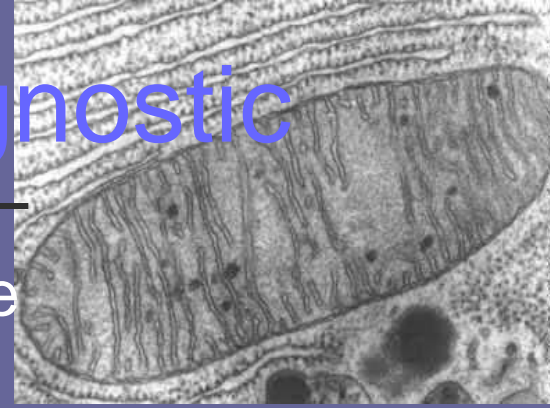
Figure 1

Le déficit en CPT2: la clinique



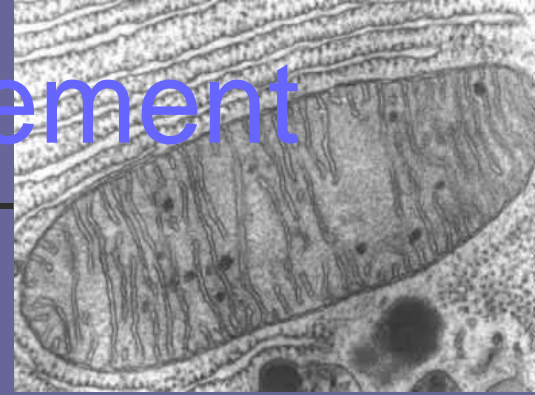
- adolescent / adulte jeune
- épisodes aigus myoglobinuriques /exercice prolongé, non nécessairement important.
- Les facteurs favorisants
 - le jeûne
 - l'exposition au froid
 - le manque de sommeil (enfant)
 - maladie infectieuse avec fièvre
- Entre les crises, l'examen clinique est normal.
- Les épisodes myoglobinuriques ne sont pas toujours caractérisés par des contractures douloureuses, dans certains cas la manifestation principale est une détresse respiratoire post-effort.
- Il n'y a aucun signe de rhabdomyolyse entre les épisodes aigus.

Le déficit en CPT2: le diagnostic



- Carnitine normale ou modérément abaissée
- Profil acyl carnitine: augmentation des acyl carnitine à longue chaîne (C 16, 18:1, C18)
- épreuves de jeûne peuvent entraîner une augmentation des créatines phosphokinases (CPK) alors qu'il n'y a pas de cétose marquée.
- activité CPT II sur un échantillon leucocytaire
- mutation pathogénique prédominante nettement dans les populations européennes et nord-américaines: transition sérine-leucine en position 113 (SH32) du gène de la CPT II situé en 1p32.

Déficit en CPT 2: Le traitement



- Eviter le jeûne et effort prolongé
- Carnitine orale
- petites collations sucrées à base de sucres d'absorption lente (farine, pain, gâteaux, biscuits, etc.)
- régime spécifique enrichi en acides gras à chaîne moyenne permet parfois d'améliorer la tolérance à l'exercice et d'espacer les crises myoglobinuriques

MERCI