Staff Pinel

Salle Gustave Roussy et service de génétique

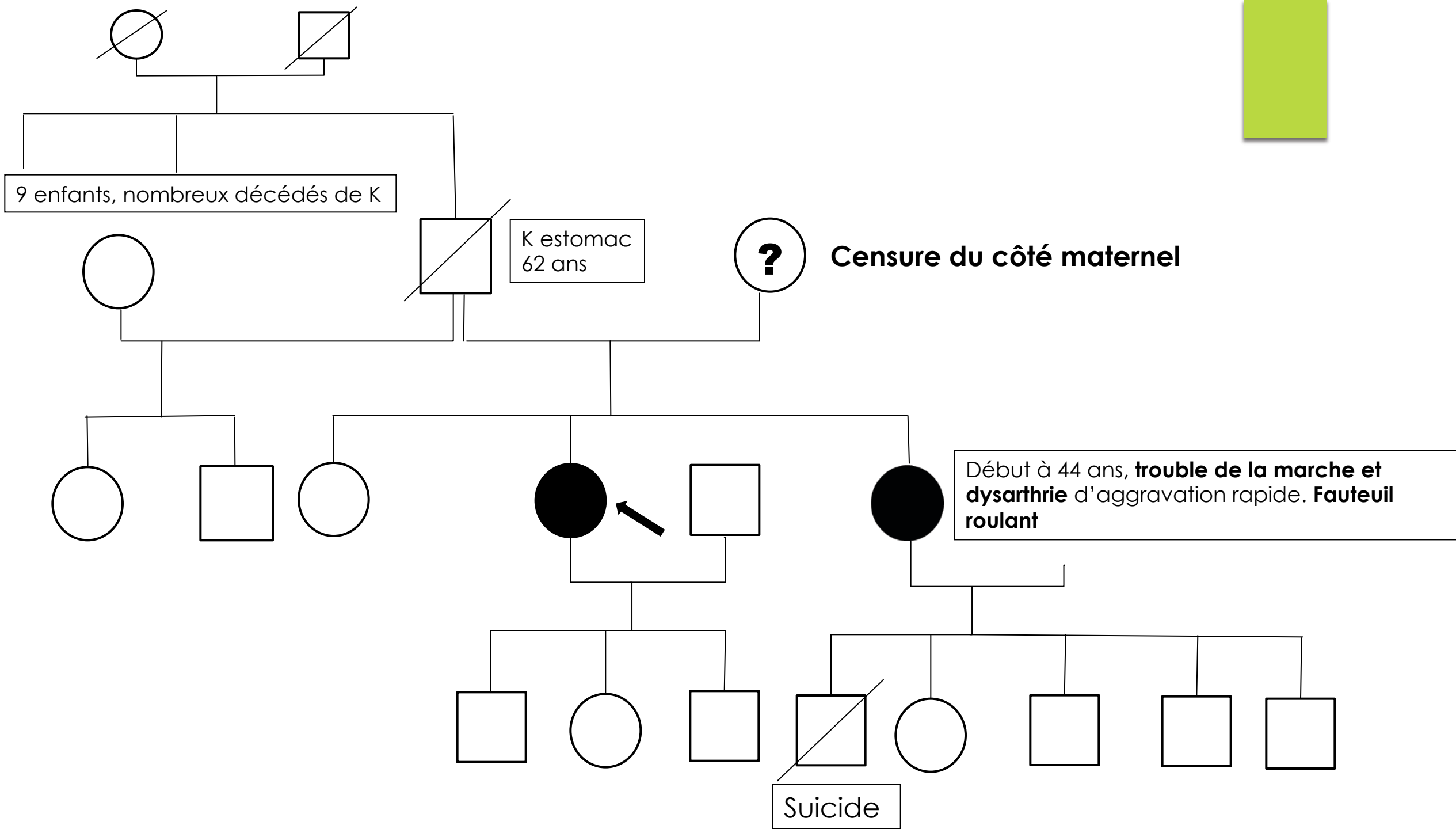
11 SEPTEMBRE 2014

Jennifer YEUNG/ Claire EWENCZYK

Histoire de la maladie

- **Mme L., 51 ans,**
- Depuis 2009 (46 ans), installation progressive d'une **dysarthrie**, puis de **troubles de la marche** avec des chutes à répétition d'aggravation rapidement progressive :
  - 2012 : canne
  - 2013 : déambulateur puis fauteuil roulant
  - 2014 : perte d'autonomie totale de la marche et pour les activités de la vie quotidienne

- **ATCD personnel :**
  - Syndrome dépressif ;
  - Hernie discale lombaire opérée en 2002 ;
  - Canal carpien droit opéré en 2006 ;
  - Arthrose des genoux ;


9 enfants, nombreux décédés de K
K estomac
62 ans
?
Censure du côté maternel
Début à 44 ans, **trouble de la marche et dysarthrie** d'aggravation rapide. **Fauteuil roulant**
Suicide

Video

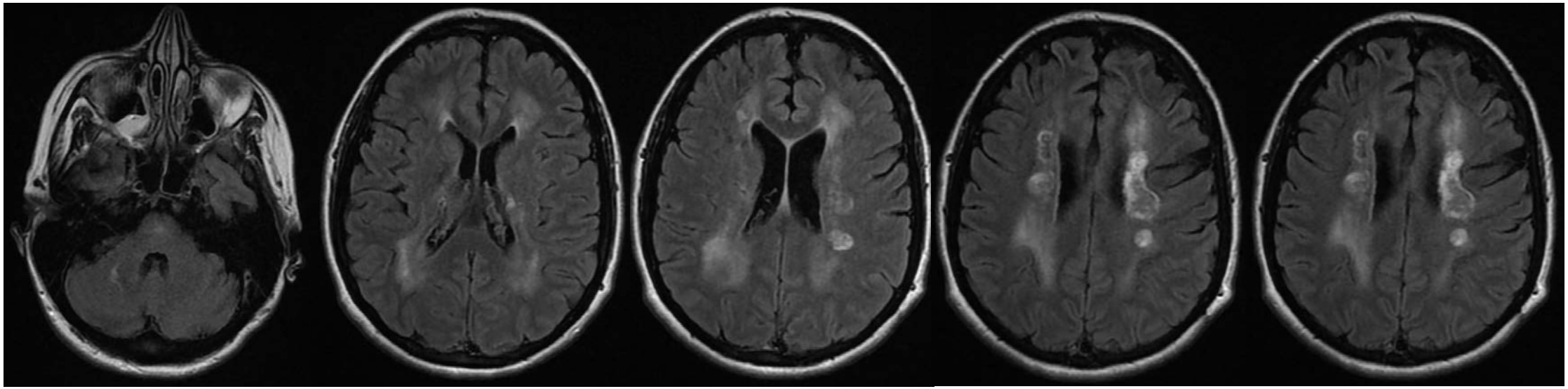
Examen Clinique

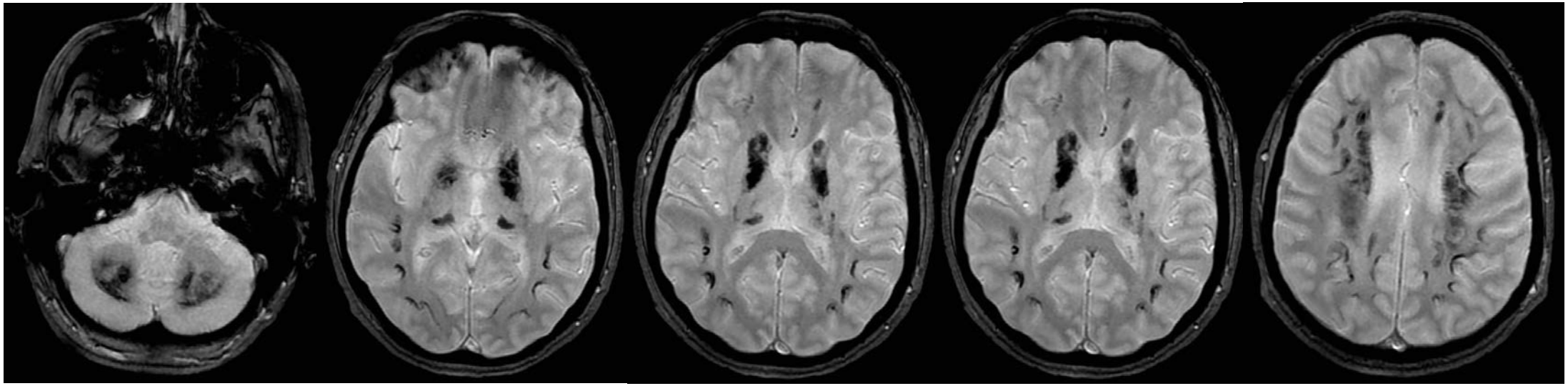
- **Dystonie généralisée à prédominance oro-facial > MI**
- **Syndrome frontal comportemental**
- **Syndrome tétra pyramidal**

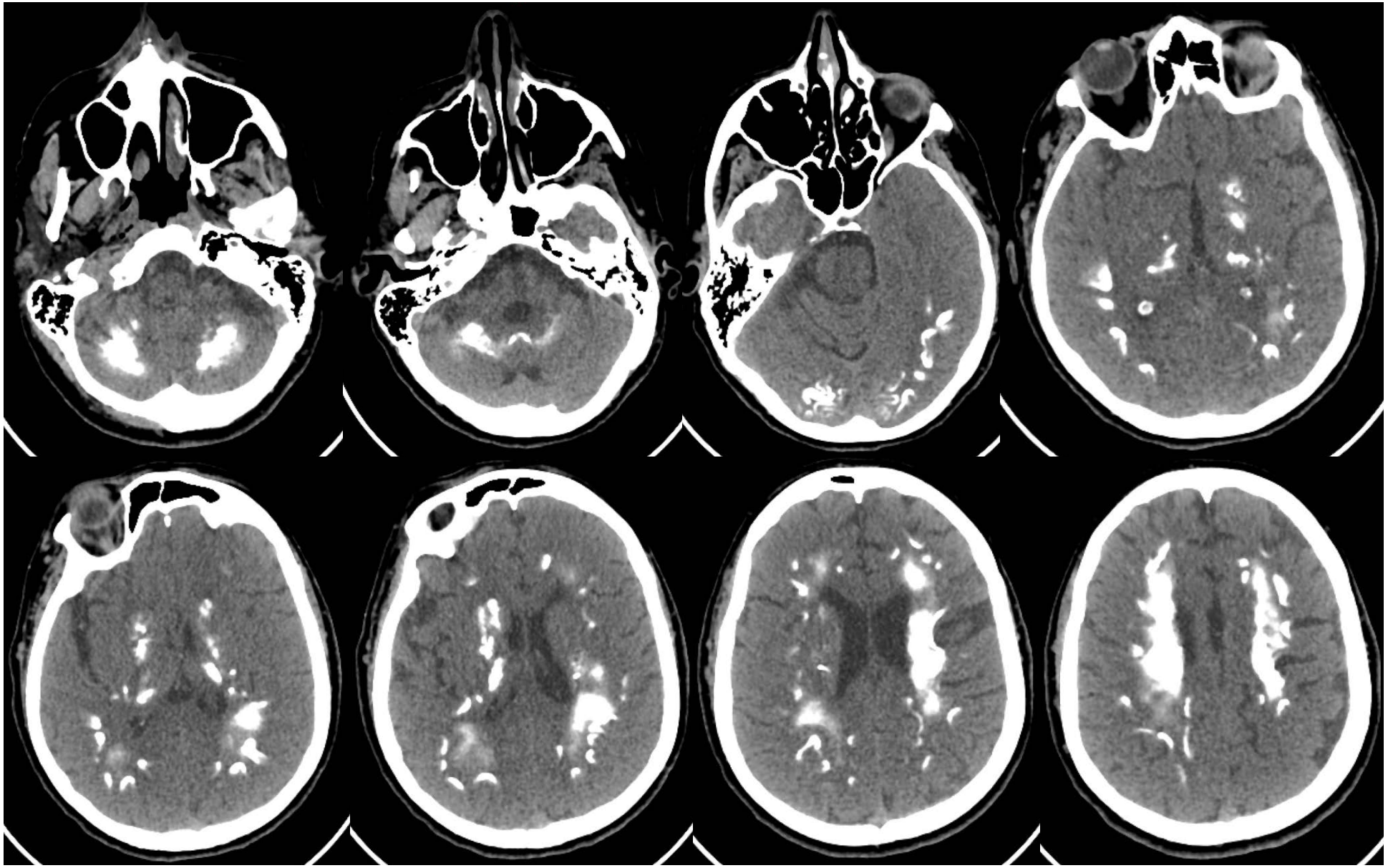
- **Installation progressive**
- **Histoire familiale**

Quel bilan complémentaire ?

IRM cérébrale







TDM cérébrale

Bilan biologique

- NFS, ionogramme, urée, créatinine, BHC : normal
- Bilan phosphocalcique et PTH : normal
- Vitamine D = 17 ng/ml (N : 30 – 100)
- Amoniémie : normal
- Lactate, pyruvate : normal
- Bilan martial : normal
- Anticorps anti nucléaires : négatifs
- Sérologie syphilis, VIH : négatives
- Chromatographie des acides aminés sanguin et acides organique urinaires : normale
- Ponction lombaire : normale (standard, lactate/pyruvate, neurotransmetteurs, ptérines)

Au total

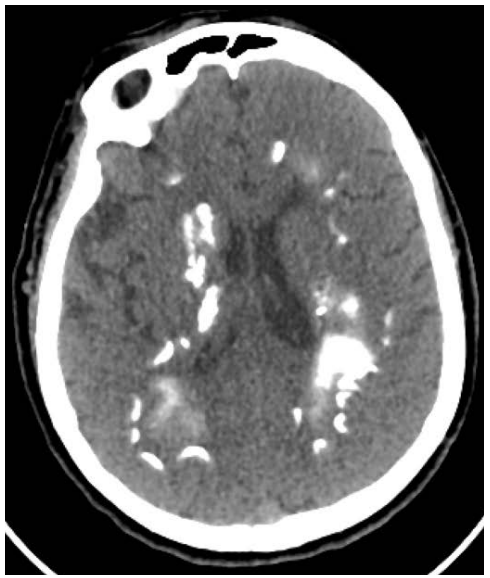
- **Dystonie généralisée** associée à un **syndrome frontal**, révélant des **calcifications intra cérébrales sus et sous tentorielles, sans cause identifiée.**

⇒ **calcifications des noyaux gris centraux** de forme **idiopathique** ou **Maladie de Fahr**

3 gènes ont été décrits dans ce contexte de **calcifications idiopathiques des noyaux gris centraux**

Maladie de Fahr

- **Entité clinico-radiologique**
  - **Dépôts phosphocalciques dans les NGC** (striato-pallidaux)
  - **Diversité d'expression clinique**
- **Prévalence inconnue**



Expression clinique très hétérogène

- Début : 40 ± 20 ans (3 – 80 ans)
- **Asymptomatique** (30%)
- **Symptomatique** (70%) :
  - Troubles cognitifs (59%)
  - Troubles psychiatriques (57%)
  - Mouvements anormaux (55%) : syndrome akinéto-rigide, dystonie ou mouvements hyperkinétiques (chorée, dyskinésies)

Nicolas et al, Brain, 2013

Bilan étiologique de calcifications des NGC

- **Troubles du métabolisme phosphocalcique** (hyper, hypoparathyroidie, pseudo hypoparathyroidie)
- **Maladies mitochondriales** (MELAS, MERRF …)
- **Maladies métaboliques** (leucodystrophie métachromatique, déficits en hexosaminidase A et B, maladie de Krabbe …)
- **Maladies acquises** (encéphalites infectieuses, ischémie, hématome, cavernome, radio-chimiothérapie, tumeurs cérébrales, MAI, …)

Bilan étiologique des calcifications des NGC

- **Bilan biologique** :
  - Bilan phosphocalcique sang et urine, Vitamine D, PTH
  - Lactates, pyruvates sang et LCR, Biopsie musculaire/chaine respiratoire, Mutation ADN mitochondriale
  - NFS, iono sang, Ferritinémie
  - AA sg, AO urinaires, oligo et mucopolysaccharides urinaire
  - VIH, VDRL-TPHA, AAN, …
- **Examen ophtalmologique** : Cataracte ; FO : rétinite pigmentaire, tortuosités rétiniennes
- **IRM cérébrale** +/- spectroscopie

Génétique : Découverte de 3 gènes causaux

La maladie de Fahr se présente soit comme des **cas sporadiques** soit sous la forme de famille avec **transmission autosomique dominante** à pénétrance clinique faible

2012

SLC20A2

Chromosome 8

Codant pour le **transporteur de phosphate inorganique** PiT2

⇒ Trouble du métabolisme du phosphate inorganique au niveau des petits vaisseaux intracérébraux et des espaces péri vasculaires

Wang et al, Nat Genet, 2012

2013 (Rouen)

PDGFRB

Chromosome 5

Codant pour **le récepteur transmembranaire PDGFR β** (*platelet derived growth factor receptor β*)

⇒ Altération BHE

Nicolas et al, Neurology, 2013

2013

PDGFB

Chromosome 22

Codant pour le **facteur de croissance PDGF-B** (*platelet derived growth factor B*) = facteur de croissance pour les cellules de la lignée mésenchymateuse et dont le récepteur principal est PDGFR β

⇒ Altération BHE

Keller et al, Nat Genet, 2013

Certains cas restent inexpliqués ⇒ **hétérogénéité génétique** de la maladie

doi:10.1093/brain/awt255 Brain 2013: 136; 3395–3407 | 3395

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Phenotypic spectrum of probable and genetically-confirmed idiopathic basal ganglia calcification

Gaël Nicolas,[1,2,3,4,5] Cyril Pottier,[1,3,4] Camille Charbonnier,[4] Lucie Guyant-Maréchal,[5] Isabelle Le Ber,[6] Jérémie Pariente,[7] Pierre Labauge,[8] Xavier Ayrignac,[8] Luc Defebvre,[9] David Maltête,[1,2,3] Olivier Martinaud,[2,4] Romain Lefaucheur,[2] Olivier Guillin,[1,3,10] David Wallon,[1,2,3,4] Boris Chaumette,[10] Philippe Rondepierre,[11] Nathalie Derache,[12] Guillaume Fromager,[12] Stéphane Schaeffer,[12] Pierre Krystkowiak,[13] Christophe Verny,[14] Snejana Jurici,[15] Mathilde Sauvée,[16] Marc Vérin,[17] Thibaud Lebouvier,[18] Olivier Rouaud,[19] Christel Thauvin-Robinet,[20] Stéphane Rousseau,[1,3,4] Anne Rovelet-Lecrux,[1,3,4] Thierry Frebourg,[1,3,5] Dominique Campion,[1,3,4,21] Didier Hannequin[1,2,3,4,5] and the French IBGC study group[§]