

Une neuropathie expansive

Journées de la SFNP

22 janvier 2022

Jean-Baptiste Chanson

PH service de neurologie, CHU de Strasbourg

Centre de référence neuromusculaire Nord/Est/Ile de France



Liens et conflits d'intérêts

- Liens:
 - Consultant: Alnylam
 - Remboursement frais de congrès/ sondages: Alnylam, Biogen, CSL-Behring, Sanofi-Genzyme, LFB
 - Organisation réunions (bénévole): LFB, Genzyme, Novartis et Pfizer
- Conflits éventuels en rapport avec la présentation: LFB, CSL Behring

Cas clinique

- Patient âgé de 74 ans lors du premier contact (en 2014)
- ATCD
 - HTA
 - Consommation OH: 2 verres de rhum/j pendant 5 ans
 - Syndrome des jambes sans repos
 - Hypoacousie (liée au travail?)
 - Asthme allergique
 - Syndrome anxio-dépressif
 - Troubles de l'équilibre depuis 6 ans (IRMc: hypersignaux vasculaires)
 - Familial: aucun ATCD neurologique
- Traitement: ZANIDIP, TEMESTA, SIFROL

Historique récente

- Survenue brutale d'un flou visuel de l'œil droit et de vertiges sans déficit moteur
- IRMc: AVC ischémique temporal interne g (artère choroïdienne antérieure)
- Hospitalisation en neurologie vasculaire: bilan vasculaire négatif (ETSA, ETT, Holter): mise sous aspirine + adaptation anti-HTA
- Demande EMG à cause d'une hypopallesthésie marquée avec ROT achilléens faibles

Examen clinique

- Hypopallesthésie nette aux 4 membres prédominant aux MI
- Hypoesthésie épicrotique prédominant aux MI
- Pas de déficit moteur
- ROT vifs et symétriques sauf achilléens abolis
- Oscillations à la manœuvre de Romberg
- Tremblement d'attitude +/- d'action sans dysmétrie franche à la manœuvre doigt-nez
- Pas de syndrome extrapyramidal franc
- Nerfs crâniens normaux sauf saccades retardées notamment verticales

Nerf moteur	Latence (ms)	Amplitude (mV)	Vitesse (m/s)
Tibial d	5	15,7	44
		11,9	
Tibial g	4,3	10,3	43,2
		11,9	
Fibulaire d	4,8	10,5	42,2
		9,3	
Fibulaire g	3,9	10,1	40,7
		8,3	
Ulnaire g	2,7	12,3	57
		12,2	
		11,2	

Nerf sensitif	Amplitude (uV)	Vitesse (m/s)
Sural d	0	
Sural g	0	
Ulnaire d	0	
Ulnaire g	0	
Radial d	2,2	63
Radial g	11	60
Cutané médial AB d	0	
Cutané médial AB g	0	

Muscle	Activité spontanée	Activité volontaire
Long extens orteils g	0	Interférentielle
Long extens orteils d	0	Interférentielle
Triceps sural d	0	Interférentielle
1 ^{er} IO dorsal main g	0	Interférentielle

Reflexes H des nerfs fibulaires
présents avec index
légèrement diminués

Quizz 1

- Quel est le syndrome le plus probable à partir des données cliniques et ENMG?
 - Polynéuropathie axonale
 - Neuronopathie sensitive
 - PIDC à prédominance sensitive
 - DADS/neuropathie aux anti-MAG

Quizz 1

- Quel est le syndrome le plus probable à partir des données cliniques et ENMG?
 - **Polynéuropathie axonale**
 - **Neuronopathie sensitive**
 - **PIDC à prédominance sensitive**
 - **DADS/neuropathie aux anti-MAG**

Neuronopathie sensitive

A In a patient with a clinically pure sensory neuropathy a diagnosis of SNN is considered as possible if score >6.5

	Yes	Points
a—Ataxia in the lower or upper limbs at onset or full development	<input type="checkbox"/>	+3.1
b—Asymmetrical distribution of sensory loss at onset or full development	<input type="checkbox"/>	+1.7
c—Sensory loss not restricted to the lower limbs at full development	<input type="checkbox"/>	+2.0
d—At least 1 SAP absent or 3 SAP $<30\%$ of the lower limit of normal in the upper limbs, not explained by entrapment neuropathy	<input type="checkbox"/>	+2.8
e—Less than two nerves with abnormal motor nerve conduction studies in the lower limbs	<input type="checkbox"/>	+3.1

If >6.5 , a diagnosis of SNN is possible

Total

B A diagnosis of SNN is probable if the patient's score is >6.5 and if:

1. The initial workup does not show biological perturbations or ENMG findings excluding SNN and
2. The patient has one of the following disorders: onconeural antibodies or a cancer within 5 years (Graus *et al.*, 2004), cisplatin treatment, Sjögren's syndrome (Vitali *et al.*, 2002).
3. Or MRI shows high signal in the posterior column of the spinal cord

(Critères diagnostiques de Camdessanché et al., 2009)

- Pas de démyélinisation distale ou proximale donc pas d'argument pour PIDC ou DADS
- Prédominance sensitive trop franche pour être une neuropathie axonale

Examens complémentaires

- Bilan de base normal incluant
 - NFS
 - créatinine, CRP, ASAT-ALAT-gamma-GT,
 - TSH
 - folates, vitamine B12
 - sérologies VIH, VHC, Lyme
 - EPP-IEPP

Résultat du bilan

- BGSA : **inflammation de grade 3**, pas d'amylose (sécheresse subjective bouche et yeux + test de Schirmer anormal)
- Ac anti-nucléaires, anti-transglutaminase, anti-neurones, anti-gangliosides, anti-myéline négatifs
- Scan TAP et PET-scan normaux
- PL normale
- Pas de mutation dans le gène TTR
- Vit B1, B6, E, enzyme de conversion de l'angiotensine normaux

Evolution dans les mois suivants (fin 2014- début 2015)

- Apparition akinesie ++ , rigidité et composante de repos du tremblement
- Dat-scan anormal
- Hypotension orthostatique
- Symptomatologie légèrement améliorée par la L-DOPA

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Quizz 2

- Quel(s) diagnostic(s) pourraient être évoqués?
 - Syndrome de Gougerot-Sjögren
 - Syndrome parkinsonien plus (type PSP ou MSA)
 - Maladie de Kennedy
 - Cytopathie mitochondriale
 - Syndrome CANVAS

Quizz 2

- Quel(s) diagnostic(s) pourraient être évoqués?
 - **Syndrome de Gougerot-Sjögren**
 - **Syndrome parkinsonien plus (type PSP ou MSA)**
 - **Maladie de Kennedy**
 - **Cytopathie mitochondriale**
 - **Syndrome CANVAS**

Syndrome de Gougerot-Sjogren

- **Critères diagnostiques remplis**
- Une neuropathie sensitive est fréquemment associée à ce diagnostic

I. Symptômes oculaires	Sensation d'œil sec, quotidienne et gênante depuis plus de trois mois Impression fréquente de sable ou gravier dans les yeux Utilisation de larmes artificielles plus de trois fois par jour
II. Symptômes buccaux	Sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de trois mois Épisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien à l'âge adulte Nécessité de boire fréquemment pour avaler des aliments secs
III. Signes oculaires objectifs	Test de Schirmer ≤ 5 mm en 5 minutes Test au rose Bengale positif ≥ 4 selon le score de Van Bijsterveld
IV. Signes histologiques	Focus score ≥ 1 sur la biopsie de glande salivaire accessoire c'est-à-dire ≥ 1 agglomérat de 50 cellules mononucléées/4 mm ² de glande
V. Signes salivaires objectifs	Scintigraphie salivaire positive Sialographie parotidienne positive Flux salivaire non stimulé $\leq 1,5$ mL en 15 minutes
VI. Autoanticorps	Anti-SSA et/ou anti-SSB
Critères d'exclusion : antécédent de radiothérapie cervicocéphalique, infection par le virus de l'hépatite C, Sida, lymphome préexistant, sarcoïdose, maladie du greffon contre l'hôte, utilisation de médicament anticholinergique (depuis moins de quatre demi-vies dudit médicament)	
SGS primitif : absence de maladie auto-immune et soit 4 des 6 items (dont au moins IV ou VI), soit 3 des 4 critères objectifs (III, IV, V, VI)	
SGS secondaire : maladie auto-immune + item I ou II + 2 items parmi III, IV et V	

- Traitement par corticoïdes: efficacité modérée avec corticodépendance en dessous de 20 mg/j
- Essai Ig IV arrêtés pour intolérance
- Essai mycophénolate mofétil pas très concluant

Syndrome parkinsonien plus

- Syndrome extrapyramidal symétrique, peu DOPA sensible
- Altération de la verticalité du regard et légère altération cognitive en faveur de PSP
- Dysautonomie et doute sur syndrome cérébelleux en faveur MSA
- N'explique pas vraiment la neuronopathie sensitive

Cytopathie mitochondriale

- Hypoacousie + atteinte de plusieurs parties du système nerveux
- Recherche de mutation de POLG négative
- Biopsie musculaire sans anomalie franche

Syndrome CANVAS

- Cerebellar ataxia, Neuropathy, Vestibular areflexia Syndrome
- Possible d'autant que l'examen ORL retrouve une aréflexie vestibulaire
- Mais pas de syndrome cérébelleux franc
- Ne semble pas expliquer clairement le syndrome extrapyramidal et pyramidal

Evolution

- Aggravation lente avec nécessité aide d'une personne pour sortir mais autonomie à l'intérieur
- Le score INCAT reste stable à 2 pour les membres supérieurs et 3 pour les membres inférieurs:
- Aggravation plus nette après séjour au sol, pneumopathie, passage en réanimation

Quizz 3

- Une analyse a permis d'avancer
 - Recherche génétique d'ataxie de Friedreich
 - Recherche génétique de SCA7
 - Mutation de RFC1
 - Mutation de FXTAS

Quizz 3

- Une analyse a permis d'avancer
 - Recherche génétique d'ataxie de Friedreich
 - Recherche génétique de SCA7
 - **Mutation de RFC1**
 - Mutation de FXTAS

Analyse complémentaire

- Mise en relation en 2020 d'une expansion biallélique intronique de AAGGG dans le gène RFC1 avec le syndrome CANVAS
- Redéfinition du syndrome CANVAS/syndrome associé aux mutation RFC1 (en cours)
 - Ataxie cérébelleuse et aréflexie vestibulaire pas systématiques
 - Présence d'autres symptômes notamment toux chronique, stigmates d'auto-immunité, dysautonomie, syndrome pyramidal (ROT vifs) et même extrapyramidal

CANVAS et dysimmunité

doi:10.1093/brain/awab072

BRAIN 2021; 144: 1542–1550 | 1542

BRAIN
ORIGINAL ARTICLE

RFC1 expansions are a common cause of idiopathic sensory neuropathy

Riccardo Currò,^{1,2} Alessandro Salvalaggio,³ Stefano Tozza,⁴ Chiara Gemelli,^{5,6} Natalia Dominik,⁷ Valentina Galassi De Fede,^{8,9} Francesca Magrinelli,^{8,9} Francesca Castellani,³ Elisa Vegezzi,^{1,2} Pietro Businaro,^{1,2} Ilaria Callegari,^{1,2} Anna Pichiecchio,^{1,2} Giuseppe Cosenza,^{1,2} Enrico Alfonsi,² Enrico Marchioni,² Silvia Colnaghi,² Simone Gana,² Enza Maria Valente,^{2,10} Cristina Tassorelli,^{1,2} Stephanie Efthymiou,⁷ Stefano Sacchini,⁷ Aisling Carr,⁷ Matilde Laura,⁷ Alexander M. Rossor,⁷ Hadi Manji,⁷ Michael P. Lunn,⁷ Elena Pegoraro,³ Lucio Santoro,⁴ Marina Grandis,^{5,6} Emilia Bellone,^{5,6,11} Nicholas J. Beauchamp,¹² Marios Hadjivassiliou,¹³ Diego Kaski,^{14,15} Adolfo M. Bronstein,¹⁴ Henry Houlden,⁷ Mary M. Reilly,⁷ Paola Mandich,^{5,6,11} Angelo Schenone,^{5,6} Fiore Manganelli,⁴ Chiara Briani³ and Andrea Cortese^{1,7}

- Recherche de mutation RFC1 chez 125 patients avec neuropathie sensitive « idiopathique »
- 43 patients (34%) porteurs de la mutation
- Pour 11 cas un autre diagnostic avait été évoqué dont une maladie auto-immune dans 7 cas (1 vascularite, 3 PIDC, 1 Gougerot-Sjögren, 1 syndrome post-infectieux, 1 syndrome paranéoplasique)

- Kumar et al (2020) : un cas de CANVAS auparavant diagnostiqué comme Gougerot-Sjögren
- Faux diagnostic de SGS? Coïncidence fortuite? Lien physiopathologique?

2022 © 26ème Journées de la SFNP

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés

Autres éléments associés aux mutations RFC1

- Syndrome extra-pyramidal:

- Bradykinésie dans 28% des cas avec ralentissement des saccades oculaires verticales dans 17% des cas (Traschütz et al, 2021)
- Parkinsonisme chez 10% des sujets (Huin et al., 2021)
- 1 cas de parkinsonisme sensible à la L-DOPA chez une femme de 63 ans avec Datenscan anormal (Da Silva Schmitt et al, 2020)

- Dysautonomie:

- 35% parmi une cohorte de 34 patients (Taglipietra et al, 2021)
- 50% des cas (Huin et al., 2021)

- Anomalies du neurone moteur central (notamment réflexes vifs, spasticité) chez 55% des patients (Huin et al., 2021)

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Conclusion

- Redéfinition en cours du CANVAS
- Y penser devant une neuropathie sensitive
 - avec possible syndrome de Gougerot-Sjögren
 - avec syndrome extra-pyramidal
 - avec ROT vifs

Merci de votre attention

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.