

Infantile Neuroaxonal Dystrophie: A Case Report

S. El Moudden, S. Chaouki, S. Abourazzak, M. Hida

Service De Pédiatrie, Chu Hassan Ii De Fes

Abstract: *Infantile neuroaxonal dystrophy is a rare, hereditary neurodegenerative disease that begins before the end of the second year of life, after an interval of normal psychomotor development. It is characterized by progressive motor and intellectual deterioration leading to a bedridden state and death before the end of the first decade. We report the case of a 2 and a half year patient who showed psychomotor regression with ophthalmological damage, axial hypotonia and impaired visual contact as the main neurological signs. Infantile neuroaxonal dystrophy is a rare and serious disease in children with a risk of generally fatal complications, but it remains a preventable disease thanks to genetic counselling.*

Keywords: Pediatrics, neurology, psychomotor development

Introduction:

Les dystrophies neuroaxonales (DNA) sont un groupe d'affections neurodégénératives cliniquement et génétiquement hétérogènes. Ces troubles présentent la caractéristique pathologique unique de la dystrophie neuroaxonale (DNA) : un gonflement axonal (sphéroïdes) localisé dans l'ensemble du système nerveux central et du système nerveux périphérique. Les NAD sont également caractérisées morphologiquement par une accumulation de fer dans les ganglions de la base et sont désormais incluses dans le groupe de maladies appelées neurodégénérescence avec accumulation de fer dans le cerveau (NBIA). Les NAD comprennent deux maladies principales : la neurodégénérescence associée à la pantothénate-kinase (PKAN) et la dystrophie neuroaxonale infantile (INAD). La PKAN est due à une mutation du gène PANK2. Dans la PKAN classique, la maladie se déclare au cours de la première décennie et les patients présentent une dystonie, une rigidité et une dysarthrie ; l'évolution est progressive et aboutit à la perte de l'autonomie

de la marche en l'espace de 15 ans. Dans la PKAN atypique, l'âge d'apparition est plus tardif et la progression plus lente. Les symptômes psychiatriques, les troubles obsessionnels compulsifs et le tourettisme peuvent être importants. Dans l'INAD classique, les patients présentent une régression psychomotrice entre 6 mois et 3 ans, suivie d'une détérioration neurologique conduisant à la tétra parésie, à l'atrophie optique et à la démence. La NAD atypique désigne tous les patients qui diffèrent du phénotype classique en termes d'âge d'apparition et de progression de la maladie. Des mutations du gène PLA2G6 sont observées à la fois chez les patients atteints de la NAD classique et de la NAD atypique.

Nous rapportons le cas d'une patiente de 2 ans et 6 mois, qui a présenté une régression psychomotrice avec une atteinte ophtalmologique, une hypotonie axiale et une dégradation du contact visuel comme principaux signes neurologiques chez qui la dystrophie neuroaxonale infantile a été confirmée par l'étude génétique.

La DNAI est une maladie rare et grave chez l'enfant avec un risque de complications généralement mortelles, mais elle reste une maladie évitable grâce au conseil génétique.

Case report:

Enfant âgé de 2 ans 6 mois, 2ème d'une fratrie de 2, issue de parents non consanguins, il n'y a pas de cas similaires dans la famille, les périodes péri et néonatales étaient sans particularité, qui présente depuis l'âge de 18 mois un trouble de comportement suivi d'une régression psychomotrice évoluant de façon progressive sans autres signes associés. A l'examen clinique présence d'une hypotonie axiale et périphérique, les réflexes ostéo-tandineux sont présents, contact présent, pas de signes cérébelleux, l'examen des paires crâniennes n'a objectivé aucune paralysie des nerfs, par contre l'examen ophtalmologique a montré une pâleur papillaire temporale plus marquée à droite sans atrophie, on note que l'examen dermatologique était normal, il n'y a pas de tache achromique ou des taches café au lait. Devant la notion de régression psychomotrice et l'atteinte ophtalmologique, on a évoqué des affections héréditaires en premier: la DNAI, qui a été prouvée par l'EMG : neuropathie axonale sensitive, l'étude génétique a objectivé une mutation homozygote de PLA2G6 : C1556G>C. Sur le plan radiologique l'IRM a montré une atrophie cérébelleuse avec hyper signal de la substance blanche, sur le plan thérapeutique la patiente est mise sous traitement symptomatique. En ce qui concerne l'évolution de la patiente, elle est en vie, avec persistance de la tétraparésie sans spasticité

Discussion:

La dystrophie neuro axonale infantile fait partie d'un groupe de recherche qui s'appelle NBIA (Neurodegeneration with brain iron accumulation). C'est un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives héréditaires rares caractérisées par des niveaux élevés de fer dans le cerveau. La forme la plus commune est la pantothénate Kinase associée à la neurodégénérescence (PKAN). Il s'agit de la forme la plus courante de la NBIA, qui représente 35 % de la population touchée. Elle est causée par des mutations du gène PANK2. La deuxième forme est la Dystrophie Neuro Axonale infantile (DNAI) [1].

C'est une maladie génétique transmise selon un mode autosomique récessif causée par des mutations du gène PLA2G6. Il est situé sur le chromosome 22q13.1 et contient 17 exons qui s'étendent sur plus de 70 kb [2]. La prévalence de la dystrophie neuroaxonale est inconnue, mais plus de 150 cas ont été rapportés dans le monde [3], c'est une maladie de la petite enfance, l'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 15 mois [4].

Les symptômes de la DNAI commencent généralement avant la fin de la deuxième année de vie après un intervalle libre où le développement psychomoteur est normal. La régression du développement représente la première manifestation de la maladie. Le symptôme initial est généralement un retard dans le développement psychomoteur ou une régression psychomotrice avec perte de la tenue de la tête, de la position assise, de la marche et du langage. La régression du développement psychomoteur n'est pas spécifique à la DNAI et se produit dans de nombreuses autres maladies neuro dégénératives. Les symptômes de la DNAI commencent souvent avant que l'enfant ne marche indépendamment. S'ils ont appris à marcher, on remarque des chutes fréquentes ou une marche inhabituelle. La maladie est évolutive, conduisant à une tétra parésie spastique ou hypotonique avec aréflexie et tractions distales. La vision est couramment affectée assez tôt dans la DNAI. L'enfant peut développer un nystagmus pendulaire, un strabisme voire une baisse de l'acuité visuelle par atrophie optique. Ils sont courants à un stade précoce de la maladie ou peuvent être des symptômes de présentation. (4). L'épilepsie avec crises complexes partielles ou généralisées est occasionnelle et apparaît habituellement au cours de la maladie, étant assez bien contrôlée par des médicaments antiépileptiques. Notre patiente n'a pas présenté de crises épileptiques. Comme la maladie progresse (au cours des mois et des années), le tableau clinique s'aggrave avec l'apparition d'un syndrome bulbaire caractérisé par des troubles de la déglutition et des crises d'encombrement laryngé. Des symptômes psychiatriques à type de pleurs incessants, de trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et un comportement agressif ont été rapportés dans la DNAI. (5). En raison de la neuro dégénérescence, il y a une régression intellectuelle. Dans la DNAI, cette détérioration intellectuelle se produit pendant l'enfance évoluant vers une véritable démence (4).

A l'EEG Une activité rapide caractéristique de grande amplitude est habituellement présente après l'âge de 2 ans. Mais il semble que ce constat de l'EEG n'est pas visible aux stades très précoces ou tardifs de la maladie. L'EMG peut révéler des signes de dénervation chronique avec des vitesses de conduction nerveuse normales (NCV). Un EMG normal n'exclut pas le diagnostic (6) par contre on peut trouver des poly neuropathie axonale sensitive et ou motrice, chez notre patiente l'EMG a objectivé une poly neuropathie axonale sensitive.

Sur le plan radiologique : Les principaux résultats neuroradiologiques rapportés dans la littérature sont une atrophie cérébelleuse marquée et une hyperintensité du signal T2 diffuse au niveau du cortex cérébelleux probablement en

rapport avec une gliose étendue et l'accumulation de fer. L'hypo intensité du globus pallidus, des noyaux sous-thalamiques et de la substance noire peut également être présente. L'atrophie cérébelleuse diffuse et progressive qui est généralement détectée à un âge très précoce implique principalement la partie inférieure du vermis. C'est le seul résultat d'IRM détecté chez presque tous les patients PLA2G6 porteurs de mutations rapporté dans la littérature (7). Il a été noté récemment que l'absence d'hyper intensité du cortex cérébelleux T2, initialement considérée comme « pathognomonique », est compatible avec le diagnostic [8]. L'hyperintensité cérébelleuse devient de plus en plus évidente avec la progression de la maladie soit au niveau de la deuxième ou troisième IRM. Chez notre patiente présence à l'IRM d'une atrophie cérébelleuse avec hyper signale de la substance blanche.

Sur le plan génétique : L'étude génétique, reste toujours la méthode diagnostique de référence de la DNAI [3]. La neurodégénérescence associée au PLA2G6 (PLAN) est un groupe complexe de maladies neurodégénératives qui résultent de mutations dans un gène connu sous le nom de PLA2G6.

Sur le plan thérapeutique : le traitement est actuellement symptomatique : rééducation psychomotrice, ergothérapie, antiépileptique

La DNAI est une maladie inexorablement progressive et le décès survient généralement entre l'âge de 5 et 10 ans, souvent par perte de la fonction bulbaire entraînant une pneumonie. L'âge moyen de décès selon la littérature et de 9 ans (4), notre patiente est toujours vivante.

Conclusion:

La DNAI est une pathologie génétique rare chez l'enfant. La majorité des cas développent la maladie au cours de la petite enfance. La consanguinité joue un rôle très important comme dans toutes les maladies à transmission autosomique récessive. Il est nécessaire que le diagnostic soit évoqué en cas de régression psychomotrice isolée ou associée à une atteinte ophtalmologique qui peut la précéder ou n'apparaître que secondairement. L'étude génétique constitue la clé du diagnostic. Les études neurophysiologiques et l'IRM cérébrale, bien que non spécifiques, peuvent soutenir le diagnostic clinique et la décision de dépister les mutations du gène PLA2G6 pour confirmer ce diagnostic. Il n'y a pas de remède pour la DNAI et aucun traitement ne peut arrêter la progression de la maladie. Le traitement est symptomatique. Il vise à la minimisation des symptômes et l'optimisation de la qualité de vie pour l'enfant et la famille.

Bibliographie :

- [1]. Susan J. Hayflick*, Manju A. Kurian , Hogarth P. ; Neurodegeneration with brain iron accumulation ;

- Handbook of Clinical Neurology ;2018 ; doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1
- [2]. Alessandro Iodice , Carlotta Spagnoli et al. Infantile neuroaxonal dystrophy and PLA2G6-associated neurodegeneration: An update for the diagnosis. The Japanese Society of Child Neurology. 2016 ; 10.1016/j.braindev.2016.08.012.
- [3]. Gregory A. ; Hayflick S. Infantile Neuro Axonal Dystrophy Orphanet encyclopedia [Internet].2010.Available from: https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10365
- [4]. Fadie D. Altuame et al. The natural history of infantile neuroaxonal dystrophy. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2020 ; 10.1186/s13023-020-01355-2
- [5]. Salih MA, Mundwiller E, Khan AO, AlDrees A, Elmalik SA, Hassan HH, et al. New findings in a global approach to dissect the whole phenotype of PLA2G6 gene mutations. PLoS ONE 2013;8:e76831
- [6]. Nardocci, N., & Zorzi, G. (2013). Axonal dystrophies. Pediatric Neurology Part III, 1919–1924. doi:10.1016/b978-0-444-59565-2.00062-9
- [7]. Gregory A, Kurian MA, Maher ER, Hogarth P, Hayflick SJ. PLA2G6-associated neurodegeneration. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 2017
- [8]. Biancheri R, Rossi A, Alpigiani G, et al. Cerebellar atrophy without cerebellar cortex hyperintensity in infantile neuroaxonal dystrophy (INAD) due to PLA2G6 mutation. European Journal of Paediatric Neurology. 2007; 11: 175-177