

Syndromes parkinsoniens rares de causes héréditaires



Rare hereditary parkinsonism diseases

Service de neurologie, unité des pathologies du mouvement, hôpital de Hautepierre, 1, avenue Molière, 67000 Strasbourg, France

C. Tranchant

RÉSUMÉ

Un syndrome parkinsonien isolé ou le plus souvent associé à d'autres signes neurologiques, peut révéler de nombreuses maladies héréditaires rares. Les antécédents familiaux ou la notion de consanguinité, le jeune âge des patients, l'existence de certains signes neurologiques associés (spasticité, dystonie, ophtalmoplégie, ataxie, troubles cognitifs), la présence d'anomalies neuroradiologiques (dépôts de fer, calcifications, atrophie cérébelleuse ou du corps calleux...), l'absence de réponse à la L-Dopa, ou l'apparition précoce de complications de la L-dopa sont des éléments qui vont orienter le diagnostic étiologique. Les objectifs de cette enquête sont de ne pas méconnaître une maladie potentiellement traitable (Maladie de Wilson, dystonie dopa-sensible, xanthomatose cérébrotendineuse, maladie de Niemann-Pick C, maladie de Gaucher, hypermanganésémie...), de permettre un conseil génétique adapté et d'apporter des éléments de pronostic.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Parkinsonism has been found in numerous hereditary metabolic or rare diseases. Familial history, young age of onset, associated neurological signs (spasticity, dystonia, ophthalmoplegia, ataxia, cognitive decline...), neuroradiological abnormalities (metallic deposits, calcifications, cerebellar atrophy...), dopa-resistance or early dopa-intolerance, can lead to the diagnosis. The main objectives are to detect treatable diseases (Wilson disease, cerebrotendinous xanthomatosis, Niemann-Pick disease, Gaucher disease, hypermanganesemia...), so genetic and prognostic advice can be proposed.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les causes rares de syndromes parkinsoniens sont paradoxalement nombreuses. À côté des exceptionnelles causes lésionnelles (lésions frontales, hydrocéphalie chronique de l'adulte), infectieuses (encéphalites), traumatiques (hématomes sous-duraux, syndromes parkinsoniens post-traumatiques), ont été individualisées, notamment chez les sujets jeunes, grâce aux progrès de la génétique, de plus en plus de causes héréditaires qui font l'objet de cette présentation.

Les drapeaux rouges qui peuvent orienter vers ces diagnostics sont : les antécédents familiaux ou la notion de consanguinité, le

jeune âge des patients, l'existence de certains signes neurologiques non parkinsoniens associés, la présence éventuelle d'anomalies neuroradiologiques, l'absence de réponse à la L-Dopa ou l'apparition précoce de complications de la L-Dopa. Aucun de ces éléments, isolé, n'est en principe suffisant pour aboutir au diagnostic, et c'est leur analyse combinée qui permet d'orienter le diagnostic génétique. Les enjeux de ce diagnostic sont de plusieurs ordres : traitement spécifique éventuel, conseil génétique et avis pronostic. Sont exclues de cette revue les formes génétiques de maladie de Parkinson typique de transmission autosomique dominante (gènes de

Mots clés

Parkinson
Parkinson juvénile
Génétique
Dystonie
Spasticité
Démence

Keywords

Rare parkinsonism
Juvenile parkinsonism
Genetic
Dystonia
Spasticity
Dementia

Adresse e-mail :
christine.tranchant@chru-
strasbourg.fr

l'alphasynucléine, *LRRK2*, *VPS35*) ou récessive (Parkine, *DJ1*, *PINK1*).

Le mode de transmission n'étant pas toujours connu, et les formes d'allure sporadique n'étant pas exceptionnelles, une démarche diagnostique prenant en compte les signes neurologiques associés au syndrome parkinsonien (dystonie, spasticité, signes ophtalmologiques, troubles cognitifs, troubles psychiatriques.) nous semble la plus adaptée à la pratique clinique.

SYNDROME PARKINSONNIEN ASSOCIÉ À UN SYNDROME PYRAMIDAL

La présence de signes pyramidaux, et notamment d'une marche spastique associée, oriente vers certaines formes autosomiques récessives (AR) de paraplégie spastique héréditaire avec atrophie du corps calleux, liées à une mutation soit du gène *SPG11* (spatacsin), soit du gène *SPG15* (spatizine) (Fig. 1). La maladie débute à l'adolescence, des signes parkinsoniens (tremblement de repos notamment), partiellement dopasensibles, peuvent apparaître de manière précoce dans l'évolution et il existe une détérioration cognitive associée [1,2]. Un corps calleux fin, associé à des anomalies de la substance blanche, voire à des dépôts de fer au niveau du pallidum, peut également être observé au cours de *SPG35*, de transmission AR, liée à des mutations du gène *FA2H* : le tableau clinique est dominé par la spasticité, mais des signes extrapyramidaux (plutôt une dystonie) et une ataxie cérébelleuse semblent fréquents [3].

Parmi les autres causes de syndrome pyramido-parkinsonien, citons :

- les mutations du gène *FBXO7* (*FBox only protein7*), de transmission AR (*PARK15*) [4,5]. Le syndrome pyramidal se manifeste par une hyperréflexie ostéotendineuse et des réflexes cutanés plantaires en extension. Une limitation du

regard vers le haut est décrite chez certains patients. Le DAT scan révèle une dénervation dopaminergique tandis que l'IRM cérébrale est en général normale. Il existe une dopasensibilité et des complications motrices et psychiatriques de la L-Dopa précoces ;

- le syndrome SENDA (*static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood*) ou (*beta-propeller protein-associated neurodegeneration*) BPAN [6], de transmission dominante liée à l'X (gène *WDR45*) caractérisé par une paraparésie spastique et un retard mental stables jusqu'à l'âge de 20 ou 30 ans, avant que n'apparaisse un syndrome parkinsonien et une dystonie ; l'IRM révèle des hypodensités du pallidum et de la substance noire.

SYNDROME PARKINSONNIEN ASSOCIÉ À UNE DYSTONIE

La dystonie dopasensible (*DYT5*) [7] est à la frontière de la dystonie et des syndromes parkinsoniens. Il n'est pas rare que son diagnostic soit retardé et qu'un diagnostic abusif de paraplégie spastique, voire de maladie de Parkinson soit posé. Le diagnostic différentiel de la forme autosomique dominante (AD) liée au gène *GCH1* (*DYT5a*), correspond aux maladies de Parkinson (MP) liées aux gènes de la parkine (*PARK2*), *DJ1* ou *PINK1* au cours desquelles une dystonie initiale est possible. *DYT5a* débute au cours de la première décennie, par une dystonie des membres inférieurs, fluctuante au cours de la journée, puis peuvent s'installer un syndrome parkinsonien et/ou un tremblement dystonique parfois de début plus tardif et pouvant être au premier plan. Il est important de noter que le DAT scan ne décèle pas de dénervation dopaminergique. Les formes récessives liées soit au gène *TH* de la tyrosine hydroxylase (*DYT5b*), soit au gène de la sepiapterine (*DYT5c*) sont à l'origine de tableaux d'encéphalopathie plus diffuse ou des syndromes parkinsoniens débutant avant l'âge de 1 an. Plusieurs affections peuvent se manifester par un syndrome dystonique et parkinsonien, parfois associés à des signes pyramidaux.

Les mutations du gène *PLA2G6* (*PLAN: PLA2G6 associated neurodegeneration*), de transmission AR, ont un phénotype variable en fonction de l'âge de début [8]. Les formes de l'adulte jeune peuvent prendre le masque d'une MP classique avec une bonne dopasensibilité et des dyskinésies dopa induites précoces ; l'installation est souvent subaiguë ; la présence initiale d'une dystonie (éventuellement dopasensible), de troubles cognitifs ou psychiatriques sont classiques. L'IRM est souvent normale dans les formes de l'adulte. Chez l'enfant, le tableau est plus sévère correspondant au syndrome de Karak ou *INAD* (*infantile neuroaxonal dystrophy*) avec à l'IRM une atrophie cérébelleuse et des dépôts de fer localisés au pallidum (hyposignaux T2 et T2*).

Les mutations du gène *PANK2* ou *PKAN* (*pantothenate kinase-associated neurodegeneration*) ou *NBIA1* (*Neurodegeneration with brain iron accumulation 1*), de transmission AR, sont associées à l'aspect IRM en « œil de tigre » : hyposignal en T2* du pallidum (dépôts de fer) centré par un hypersignal. La maladie débute le plus souvent vers 3 ans, mais les formes débutant après 20 ans peuvent être révélées par un syndrome parkinsonien [9] dopasensible. Une dystonie de la langue, un tremblement d'action, des troubles psychiatriques, une altération cognitive, plus rarement une rétinite pigmentaire ou une atrophie optique vont compléter le tableau.

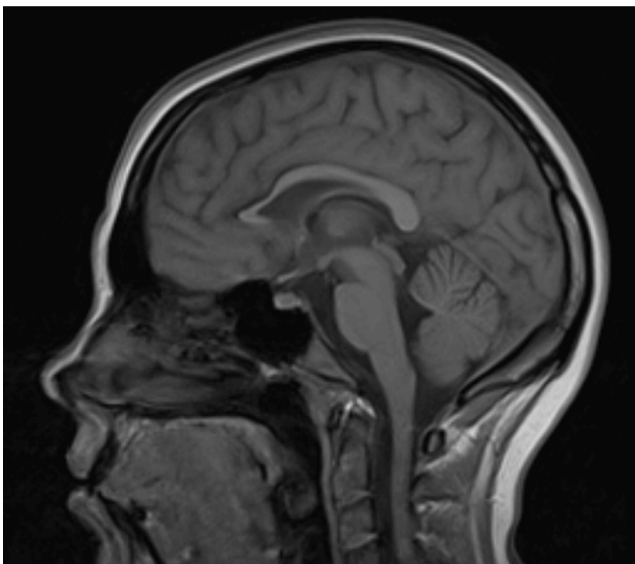


Figure 1. IRM cérébrale. Atrophie du corps calleux chez un patient atteint de paraplégie spastique *SPG15*.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3087169>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3087169>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)