



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Encéphalopathie mitochondriale neuro-gastro-intestinale (MNGIE) : quand et comment l'évoquer devant une anorexie mentale atypique ?

Mitochondrial Neuro-Gastro-Intestinal Encephalopathy (MNGIE): When and how to suspect it in front of an atypical anorexia nervosa?

M. Danjou^{a,*}, D. Guardia^b, P.-A. Geoffroy^{c,d,e}, D. Seguy^{e,f,g}, O. Cottencin^{e,h}

^a Clinique Aloïse-Corbaz, centre hospitalier d'Arras, boulevard Georges-Besnier, 62000 Arras, France

^b Clinique Lautréamont, 59120 Loos, France

^c Inserm, U1144, 75006 Paris, France

^d Pôle neurosciences, groupe hospitalier Saint-Louis-Lariboisière-Fernand-Widal, AP-HP, 75475 Paris cedex 10, France

^e Université Lille-Nord-de-France, 59000 Lille, France

^f Unité mobile de soutien nutritionnel, centre hospitalier universitaire de Lille (CHRU), 59037 Lille, France

^g Inserm, U995, université Lille-Nord-de-France, 59000 Lille, France

^h Psychiatry department, centre hospitalier universitaire de Lille (CHRU), 59037 Lille, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 3 septembre 2014

Accepté le 20 mai 2015

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

MNGIE

Anorexie

Diagnostic différentiel

Maladie génétique

Maladie orpheline

RÉSUMÉ

L'encéphalopathie mitochondriale neuro-gastro-intestinale (MNGIE) est une maladie rare débutant vers l'âge de 18 ans, dont le diagnostic est à évoquer devant un tableau d'anorexie mentale atypique. La MNGIE est une maladie autosomique récessive liée à la mutation du gène *TYMP* (ch22q13.32-qter) codant la thymidine phosphorylase. Cependant, cette pathologie est extrêmement méconnue des médecins et présente une moyenne de 12 ans d'errance diagnostique et thérapeutique. Une revue critique de la littérature a été réalisée en utilisant les bases de données électroniques PubMed et Google Scholar. Dans un contexte de dénutrition sévère, la mise en évidence d'une triade clinique doit faire évoquer le diagnostic de MNGIE : (1) dysmotilité intestinale symptomatique (nausées, vomissements, douleurs, syndrome subocclusif) (2), un ptosis ou une ophtalmoplégie externe et (3) une neuropathie périphérique mixte. Devant une suspicion clinique de MNGIE, la réalisation d'examens paracliniques peut aider à conforter cette hypothèse : (1) le gaz du sang artériel révèle une hyperlactacidémie à pH normal et (2) l'IRM cérébrale rend compte d'une leucoencéphalopathie, habituellement asymptomatique. La certitude du diagnostic de MNGIE s'obtient par la réalisation d'examens spécifiques : (1) activité thymidine phosphorylase inférieure à 10 % dans les leucocytes par rapport au contrôle, (2) augmentation de la thymidine (> 3 µmol/L) et de la déoxyuridine plasmatique (> 5 µmol/L), et (3) séquençage du gène *TYMP* à la recherche de mutations. La MNGIE est une maladie grave aux complications systémiques et qui nécessite une prise en charge précoce. La recherche de l'activité thymidine phosphorylase devrait être réalisée rapidement en présence d'une anorexie mentale atypique.

© 2016 L'Encéphale, Paris.

ABSTRACT

Introduction. – The Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy (MNGIE) disease is an extremely underrated syndrome beginning around the age of eighteen years. Because of its severity, this diagnosis should be considered when a patient presents an atypical anorexia nervosa. MNGIE disease is inherited in an autosomal recessive manner and related to mutations of the *TYMP* gene (ch22q13.32-qter), encoding the thymidine phosphorylase. The MNGIE is often misdiagnosed and is associated with a time to diagnostic of about 12 years after first symptoms. Thus this critical review aims to help clinicians better identify symptoms and paraclinical markers of the MNGIE as a differential diagnosis of atypical anorexia nervosa.

Keywords:

MNGIE

Anorexia

Differential diagnosis

Genetic disease

Orphan disease

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mdanjou@gmail.com (M. Danjou).

Methods. – A literature search was performed using PubMed and Google Scholar databases.

Results. – The clinical diagnosis of the MNGIE disease should be based on the association of severe loss of weight and some additional symptoms: (1) severe gastrointestinal dysmotility (nausea, vomiting, intestinal pseudo-obstruction), (2) ptosis or external ophthalmoplegia and (3) peripheral sensorimotor neuropathy. When MNGIE disease is clinically suspected, paraclinical testing can help to validate the MNGIE diagnostic: (1) Arterial blood test reveals lactic acidemia (e.g. an increased serum concentration of lactate without pH modifications), and (2) Brain MRI indicates leukoencephalopathy, usually asymptomatic. Direct evidence of MNGIE disease is based on specific testing of: (1) the thymidine phosphorylase enzyme activity in leukocytes is less than 10% of the control, (2) the increase of plasmatic thymidine (> 3 $\mu\text{mol/L}$) and the increase of plasmatic deoxyuridine (> 5 $\mu\text{mol/L}$), (3) the evidence of mutations of the *TYMP* gene by molecular genetic testing.

Conclusion. – The MNGIE disease is a severe trouble with multisystemic complications. The thymidine phosphorylase enzyme activity in leukocytes should be measured as soon as possible when a patient presents atypical anorexia nervosa.

© 2016 L'Encéphale, Paris.

1. Introduction

L'encéphalopathie mitochondriale neuro-gastro-intestinale (MNGIE pour Mitochondrial Neuro-Gastro-Intestinal Encephalopathy) est une maladie multisystémique méconnue et largement sous-diagnostiquée. C'est une maladie autosomique récessive liée à la mutation du gène *TYMP* (ch22q13.32-qter) codant la thymidine phosphorylase (TP).

L'âge moyen de début des symptômes est 18,5 ans [1] et de rares cas à début tardif (après 50 ans) ont été décrits [2]. L'âge moyen au diagnostic est 30,1 ans [3] soit une moyenne de 12 ans d'errance diagnostique et thérapeutique.

Dans le but d'aider à une meilleure identification de cette maladie face à une anorexie mentale atypique, une revue critique de la littérature a été réalisée en utilisant les bases de données électroniques PubMed et Google Scholar.

Physiopathologie : Il existe à ce jour plus de 60 mutations décrites, chez moins de 300 patients identifiés [4,5], d'origines ethniques variées. Une notion de consanguinité est retrouvée pour la moitié des cas [1]. La thymidine phosphorylase (TP) est une enzyme cytosolique essentielle à la régulation de la production des nucléotides pyrimidiques par le biais du catabolisme de la thymidine en thymine et 2-déoxy-D-ribose-1-phosphate. Les mutations sont responsables d'une perte de la fonction TP, ayant pour conséquences l'augmentation des taux plasmatiques de thymidine et de déoxyuridine. Le résultat étant une instabilité (délétions, mutations ponctuelles) de l'ADN mitochondrial (ADNmt) engendrant, à terme, une diminution qualitative (anomalies de réplication et/ou de réparation) et quantitative de l'ADNmt dans les tissus. Elle est exprimée à l'état physiologique dans la plupart des organes (tractus gastro intestinal, système nerveux central et périphérique, etc.) ce qui explique la diversité des signes cliniques observés en l'absence de production.

2. Aspects cliniques

2.1. Critères diagnostiques

L'expression symptomatique de la MNGIE peut être très variable d'un sujet à l'autre. Les critères définis par Hirano et al. [6] regroupent 3 critères cliniques :

- un ptôsis (chute de la paupière supérieure) ou une ophtalmoplégie externe (limitation progressive et symétrique de la motilité oculaire) ;
- un syndrome de pseudo-obstruction intestinale chronique ;

- et une neuropathie périphérique mixte (atteinte axonale et démyélinisation) objectivable à l'EMG.

À ces critères cliniques s'ajoute un critère histologique lors de l'analyse d'un prélèvement de biopsie musculaire : fibres rouges déchiquetées ou activité succinate déshydrogénase anormale. Ces critères ont été complétés par Nishino et al. par la notion d'une cachexie, d'une histoire familiale d'hérédité autosomique récessive, et par l'apparition d'une leucoencéphalopathie asymptomatique révélée par IRM [1].

2.2. Histoire de la maladie

La chronologie d'apparition des troubles est imprévisible et peu systématique. Les signes retrouvés à l'examen sont variablement associés ce qui contribue à la difficulté diagnostique. L'anamnèse retrouve le plus souvent un long passé de manifestations notamment digestives non spécifiques [7].

L'âge moyen au diagnostic est 30,1 ans [3] soit une moyenne de 12 ans d'errance diagnostique et thérapeutique, au cours de laquelle 25 % des patients ont eu une prise en charge chirurgicale à visée diagnostique (laparotomie exploratrice) ou « thérapeutique » (appendicectomie sur appendice sain).

2.2.1. Symptômes inauguraux

Dans la majorité des cas décrits (45 à 67 %) les symptômes gastro-intestinaux étaient inauguraux et constituaient le motif de consultation [3]. La perte de poids importante, de 15 kg en moyenne était constante [1]. Les signes associés sont variés avec fréquemment des nausées et des vomissements post-prandiaux, des épisodes de diarrhées répétés, des douleurs abdominales récurrentes, une sensation de satiété précoce ou des borborygmes, l'ensemble s'intégrant dans un tableau de pseudo-obstruction intestinale chronique.

Dans environ 20 % des cas [3], le ptôsis et l'ophtalmoplégie externe dominaient au diagnostic, sans conséquences fonctionnelles (absence de diplopie), les sujets n'ayant le plus souvent pas repéré l'anomalie. Une neuropathie sensitivomotrice des 4 membres est présente dans la majorité des cas, mais elle est souvent asymptomatique ou discrète initialement [3]. De prédominance distale, elle se manifeste par une diminution voire une abolition des réflexes ostéotendineux, une hypopallesthésie au diapason, une diminution de la sensibilité tactile, des paresthésies distales ou une faiblesse musculaire. La tachycardie de repos est constante. Elle peut s'accompagner d'un syndrome dysautonomique et d'hypotension orthostatique [3]. Plus rarement, la perte progressive de l'audition peut être au premier plan [3].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5721269>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5721269>

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