

ACROSYNDROMES



Jean Cabane

Service de médecine interne

Hôpital Saint Antoine APHP 75012 – PARIS

Faculté de médecine Pierre & Marie Curie

Paris 6

Les extrémités comme porte d'entrée possible vers des maladies héréditaires à révélation tardive

- Modifications du système locomoteur: articulations, tendons, muscles
- Atteintes vasculaires
- Atteintes nerveuses
- Atteintes cutanées

Des mains accrocheuses

- Un homme de 35 ans est hospitalisé, d'un retour d'un long voyage à Madagascar, pour troubles digestifs chroniques (diarrhées) et douleurs abdominales sévères.
- Le patient se plaint également de douleurs aux articulations et l'examen clinique révèle une déformation des mains en « griffe »
- Le bilan sanguin et les examens bactériologiques mettent en évidence l'absence d'infection et l'absence de syndrome inflammatoire.



Les résultats de l'échographie demandée suite à la détection d'un souffle cardiaque montrent une insuffisance mitrale et aortique (épaississement des 2 valves). La capillaroscopie ne révèle aucune anomalie capillaire. Après interrogatoire, le patient évoque un antécédent de hernie inguinale.

Syndrome de Scheie

Le patient en question est atteint d'un syndrome de Scheie (forme bénigne de la Mucopolysaccharidose de type I, dont la forme sévère de l'enfant est la maladie de Hurler).

Autres manifestations cliniques caractéristiques du syndrome de Scheie:

- Opacités cornéennes
- Syndrome du canal carpien
- Compression médullaire par dépôts de GAG

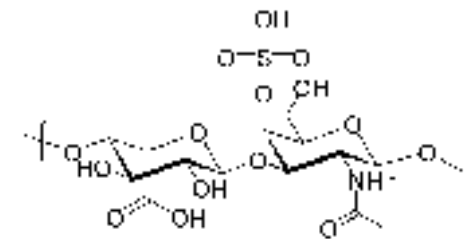
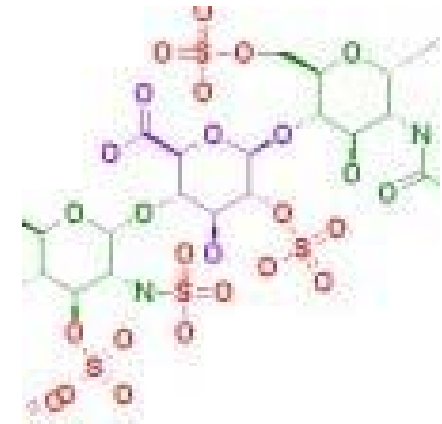
Maladie autosomique récessive 1/500.000

Autres phénotypes de la MPS I:

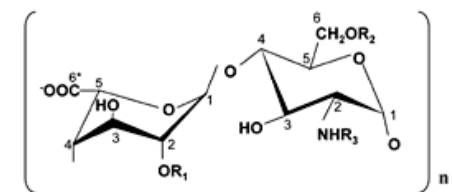
- Maladie de Hunter
- Maladie de Sanfilippo
- Maladie de Hurler
- Syndrome de Maroteaux-Lamy
- Syndrome de Morquio

Diagnostic et traitement du syndrome de Scheie

- Il s'agit d'un déficit partiel en alpha L-iduronidase (gène sur le chromosome 16 au site 4p16.3) d'où une accumulation de glycosaminoglycanes (dermatane – sulfate et héparane - sulfate) dans les tissus.
- Diagnostic par excrétion accrue de dermatan sulfate et héparane sulfate dans les urines et dosage de l'enzyme dans les cellules (fibroblastes, leucocytes, etc)
- **Traitement spécifique de la Mucopolysaccharidose de type I: Aldurazyme^o**
- Perf hebdomadaire qui améliore les fonctions pulmonaires et somatiques autres mais pas les pbs neurologiques .

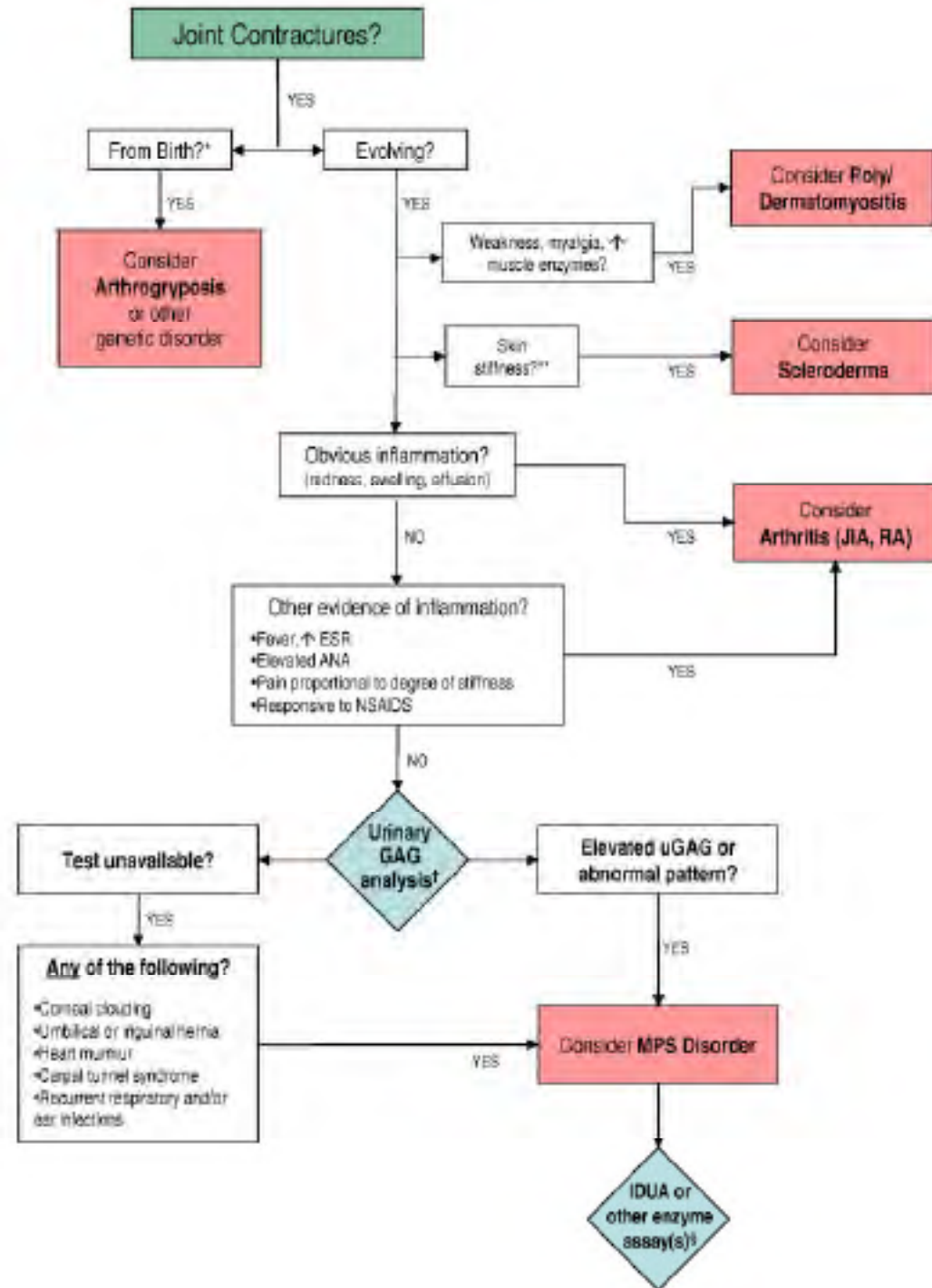


Uronic acid Glucosamine



$R_1 = SO_3^-/H$ $R_2 = SO_3^-/H$ $R_3 = SO_3^-/H/COCH_3$

Démarche face à des contractures



Atteintes vasculaires des extrémités

- Patient de 25 ans se plaignant de douleurs du pied à l'effort: claudication intermittente à 250 m de marche depuis trois mois
- Aucun facteur de risque athéromateux
- Connus pour une maladie exostosante



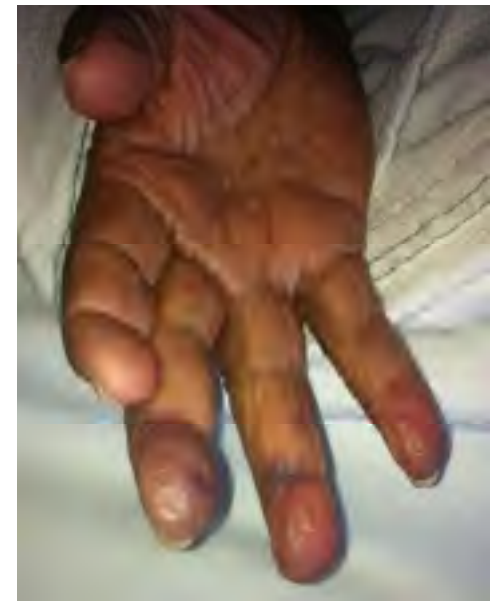
Hématome digital spontané

- Jeune femme de 19 ans vue pour hématome spontané de l'orteil survenu 2 semaines auparavant
- Syndrome d'Achenbach ?
- Examen normal sauf:
 - peau trop fine
 - Artère fémorale controlatérale et poplitée ectasiques



Syndrome d' Ehlers - Danlos (SED) de type IV

- À la différence des autres types de SED, l'hyperélasticité cutanée et l'hyperlaxité articulaire sont absentes ou modérées.
- Le diagnostic est évoqué devant la finesse de la peau, dont la transparence rend visible le réseau veineux sous-jacent.
- Il existe une tendance ecchymotique avec un retard à la cicatrisation des plaies. Dans la forme acrogérique, l'aspect du visage est particulier avec un nez fin et pincé, des lèvres minces, des joues creuses, des yeux proéminents.
- La peau des mains et des pieds est alors particulièrement amincie et flétrie, avec disparition du tissu adipeux sous-cutané.
- Les complications vasculaires et digestives dominent le pronostic: décès précoce par rupture artérielle spontanée ou traumatique, perforation intestinale ou hémorragie digestive.
- Le diagnostic est essentiellement clinique.
- Le dosage du propeptide aminoterminal du procollagène de type III, indicateur de la synthèse du procollagène de type III, a une mauvaise sensibilité mais une grande spécificité lorsqu'il est effondré.
- L'analyse moléculaire du gène du collagène de type III (COL3A1), localisé sur le bras long du chromosome 2, a permis de caractériser plus d'une vingtaine de mutations.
- La transmission du SED de type IV est essentiellement autosomique dominante.



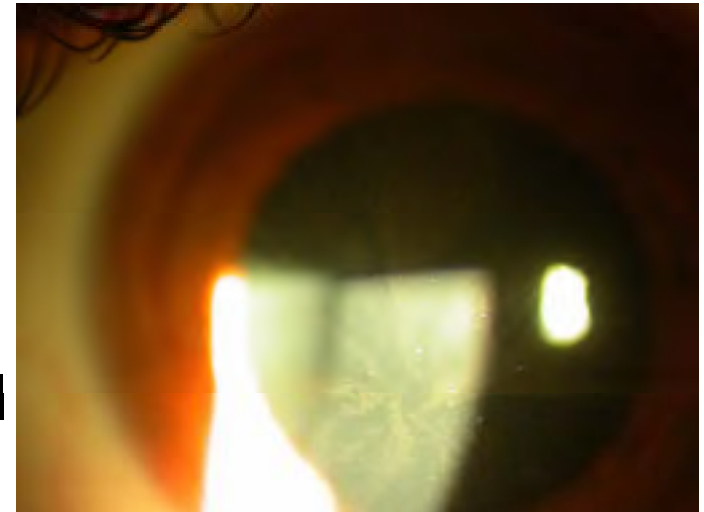
ATTEINTES NERVEUSES

- Jeune femme de 22 ans vue pour troubles trophiques des mains et pieds
- Depuis l'enfance, plaies torpides ayant abouti à des suppurations et amputations des doigts
- Pas de diabète ni de lèpre mais hypoesthésie distale à la douleur
- Imagerie: pas de syringomyélie
- Neuropathie sensitive pure congénitale (consanguinité des parents)



Neuropathie douloureuse

- Jeune homme de 30 ans vu pour douleurs des mains et des pieds
- Crises douloureuses aiguës à type de décharges électriques sur un fond permanent d'acroparesthésies chroniques à type de brûlures, picotements
- Echec des antalgiques et succès du clonazepam
- Légère hypoesthésie au tact et thermoalgique et défaut de sudation
- Episodes fébriles inexplicables
- Examen vasculaire et somatique normal
- Protéinurie ++
- Pas de diabète ni d'amylose
- Antécédent d'infarctus cérébral à 40 ans (père)



Douleurs de la maladie de Fabry

- Acroparesthésies chroniques: brûlures, picotements des pieds & mains
- Défaut de sensibilité au froid/chaud et hypo/anhidrose
- Crises douloureuses hyperalgiques de qq minutes à qq jours, déclenchées par effort/stress
- Crises fébriles avec arthralgies et syndrome inflammatoire
- Crises douloureuses abdominales
- Age médian d'apparition: 7 ans (H), 9 ans (F)
- Intensité et fréquence croissantes jusqu'à 20 ans puis disparition progressive. Evaluation possible par inventaires *ad hoc*
- Echec des antalgiques
- Efficacité des antiépileptiques et du traitement substitutif



Germain DP : Fabry disease Orphanet J Rare Dis 2010;5:30

Hilz MJ Enzyme replacement therapy improves function of c-,A δ - and A β nerve fibers in Fabry neuropathy Neurology 2004;62:1066

Bouhassira D & al.: Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory Pain2004;108:248-57

Evaluation des douleurs neuropathiques

- Clinique
- Questionnaires
 - Autoquestionnaire DM4
 - Questionnaire médical NSPI
- Suivi sous traitement

Questionnaire DM4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1 La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?

Q1. Votre douleur est-elle comme une brûlure?

Aucune brûlure	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Brûlure maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Q2. Votre douleur est-elle comme un étai?

Aucun étai	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Etai maximal imaginable
------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------------

Q3. Votre douleur est-elle comme une compression?

Aucune compression	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Compression maximale imaginable
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---------------------------------

Q4. Au cours des dernières 24 heures, vos douleurs spontanées ont été présentes:

Veillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état

En permanence	<input type="checkbox"/>
Entre 8 et 12 heures	<input type="checkbox"/>
Entre 4 et 7 heures	<input type="checkbox"/>
Entre 1 et 3 heures	<input type="checkbox"/>
Moins d' 1 heure	<input type="checkbox"/>

CONCLUSION - ACROSYNDROMES

- Les symptômes d'appel qui peuvent être en rapport avec une pathologie héréditaire pouvant se révéler à l'âge adulte:
 - Contractures articulaires
 - Atrophie cutanée
 - Hyperélasticité tendineuse/cutanée
 - Déficit neurologique ou crises de douleurs neuropathiques
 - Hémorragies
- Non en rapport: ischémie, Raynaud, sclérose cutanée