

**UNIVERSITE
PARIS-SUD XI**

Phénotypes des Neuropathies Amyloïdes Familiales à TTR

David ADAMS

Neuropathies Amyloïdes Familiales à TTR

- Neuropathies **rare**s : prévalence 1×10^{-6} hbts (au Japon)
- Progressives Sévères Invalidantes
- Liées à des dépôts pathogènes endoneuraux de substance amyloïde composée de TTR mutée (photo)
- Evolution en moyenne sur **~10 ans**
- Absence d'antécédents familiaux : **50%**
- 40 mutations du gène de la TTR amyloïdogènes (NAF)
- Retard diagnostique : **Délai 2-4 ans** / 1^{ers} symptômes



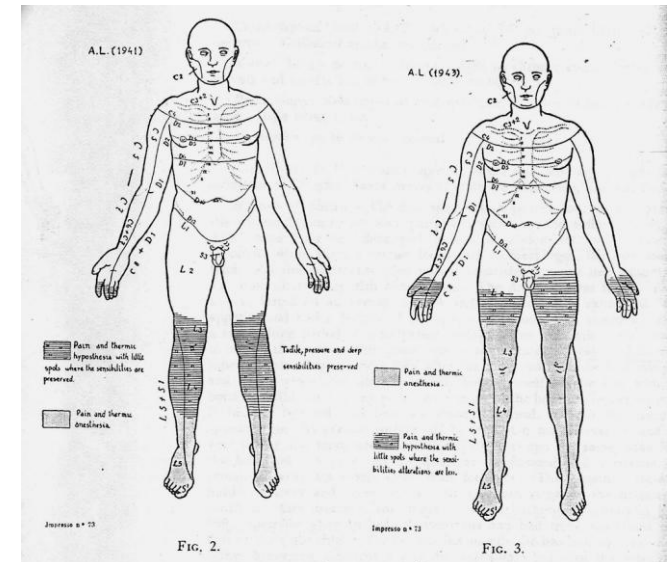
Quels phénotypes pour NAF à TTR ?

- **Phénotypes** : ensemble des caractères observables chez un individu, résultant de l'interaction entre son génotype et les effets de son environnement. NAF comme « une collection de phénotypes différents » à partir d'une définition clinique commune ?
 - **Neuropathie périphérique**
 - **Mutation du gène de TTR**
 - **Dépôt amyloïde endoneural**
- Existe-t-il 1 ou plusieurs phénotypes concernant la neuropathie ?
- Cela contribue-t-il au retard diagnostique ?



I. Phénotype Atteinte des petites fibres

- **Douleurs**, perte de sensibilités thermoalgiques, troubles végétatifs
- Mode de révélation :
 - Douleurs neurogènes ou troubles trophiques des pieds
 - Troubles végétatifs
- **Ex clinique**
 - Perte de sensibilité superficielle dissociée distale **thermoalgique**
 - Reflexes OT préservés ; achilléens diminués ou abolis
 - Force normale



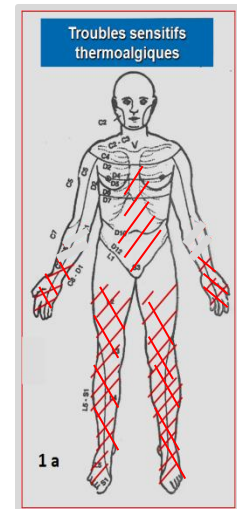
I.b. Phénotype Atteinte des petites fibres

Troubles trophiques

- Torpide (pas de douleurs, ni troubles végétatifs)
- **Révéle par :**
 - Mal perforant plantaire, infection pied ou systémique
 - Déformation pieds
- **Ex clinique :**
 - Les troubles trophiques : maux perforants-déformations articulaires.
 - Peu troubles moteurs, ou végétatifs
- Diagnostic différentiels
 - Artériopathie OMI, Neuropathies du diabète, Neuropathie Thévenard
- **EMG : atteinte axonale**
- Risques :
 - Amputations, septiques (gangrène, septicémie, ...)
 - Infections chroniques : traitements antibiotiques prolongés
- **Médecins consultés :**
 - Dermatologues, Chirurgien Orthopédiste, ou vasculaire, Médecin Interniste
- **Corrélations phénotype-génotype : TTRmet30 (+++), sujet adulte 50 ans**



- Mme O. 49 ans, origine portugaise développé un mal perforant plantaire pied droit, ostéite, infections répétés
- Amputation du pied droit (2006)
- 2008 : ostéite pied G
- Pas de diabète
- Echodoppler artériel RAS
- EMG début 2009 : pas de pot sensitifs MI, axonal
- Mère décédée à 54 ans
- Diagnostic NAF porté 2009 (6 ans)
- Aucune douleur, alternance diarrhée constipation 2009; pas d'hypotension orthostatique; ECG BAVII → pace maker



I.c Phénotype Atteinte des petites fibres

- **Troubles végétatifs révélateurs prédominants**
 - 40% NAF portugaise (P. Coutinho et al, 1980)
 - Troubles digestifs
 - Troubles du transit intestinal
 - Constipation récente, parfois occlusion intestinale
 - Alternance diarrhée-constipation
 - Gastroparésie,
 - diminution et ralentissement des mouvements de l'estomac qui entraîne un retard à la vidange gastrique.
 - Perte d'appétit
 - Nausées
 - Vomissements épisodiques
 - Tr sexuels



- Mr D. origine zairoise, 29 ans, perte d'appétit, amaigrissement 22 kilos en **4 ans** ; douleurs épigastriques. Père décédé à 47 ans (cause ?).
- Apparition de vomissements matinaux.
- Paresthésies des jambes, sensation électrique sur le torse ; sueurs nocturnes depuis 1 an
- Dysurie depuis 6 mois.
- **Bilan digestif :**
 - Examen parasitologique des selles : normal
 - Echographie abdominale, scanner abdominopelvien : NI
 - Coloscopie, biopsies iléales et coliques : RAS
 - Fibroscopie oesogastroduodénale : RAS
 - Avis Gastroentérologue : Problème fonctionnel ?
- Avis psychiatrique : syndrome anxiodépressif
 - Biopsie duodénale : **dépôt amyloïde**
- Examen : Polynévrite thermoalgique étendue → cuisses, coude, tablier, achilléens abolis
- EMG : atteinte axonale M Inf.
- Etude du gène de TTR : mutation Val30Met



II. Phénotype Atteinte de toutes fibres LD

- Manifestations révélées par
 - Troubles de la marche,
 - Engourdissement M. inférieurs
- Examen clinique :
 - Neuropathie Sensitive longueur-dépendante à tous les modes progressive idiopathique
 - Avec Déficit moteur distal Loge AE, muscles des mains
 - Aréflexie membres inférieurs ou diffuse
 - Erreurs au sens de PGO, tr. sensitifs superficiels
- EMG :
 - Altéré : perte axonale, amplitudes effondrées voire abolies des Potentiels d'action Sensitifs ou Moteurs
- Ponction Lombaire :
 - Dissociation albuminocytologique fréquente ...

- Mr D. 70 ans développe des paresthésies des pieds, plante + bord externe (G>Dt)
- Fourmillement des bords internes des mains
- Troubles d'équilibre, baisse de force, ROT abolis M Inf
- Troubles sensitifs à tous les modes en chaussettes et gants
- PL : protéines : 0.58 g/L, pas d'éléments
- Juillet 02 :
 - BNM : disparition des fibres myélinisées, doute « bulbe d'oignon »
 - Diagnostic retenu : PRNC : 1 cure IgIV → mieux ?
- Sept. 02 : moins bien
 - Corticothérapie 1mg/kg + Imurel
- Janv 03 : 2è cure IgIV
- Mars 03 : apparition de chutes → 3è cure IgIV
- Mai 03 au CHU Bicêtre : → avis neurologique
 - Examen : score fonctionnel 58/81, marche 1 canne 400 m
 - Ex Tr sensitifs Thermoalgiques mi cuisses coude tablier, erreurs SPGO bilatéral, ROT abolis Minférieurs
 - **Relecture de biopsie nerveuse : dépôts amyloïdes**
 - **Etude génétique : Val30Met TTR**



III. Phénotype Ataxiant

- **Manifestations révélatrices :**
 - Paresthésies des membres inférieurs, sensation de striction
 - Tr marche équilibre; Maladresse mains
- **Examen clinique :**
 - ROT abolis; Tr sensitifs proprioceptifs (+++), erreurs Romberg, astéréognosie,
 - +/- discret déficit distal moteur
- **EMG :**
 - atteinte axonale, parfois I VCN basse
- **PL :** hyperprotéinorrachie
- **Diagnostics différentiels :**
 - Canal lombaire ou cervical étroit, Carence VitB12, Ganglionopathie, PRNC ataxiante,
- **Risques :**
 - perte fonctionnelle majeure (score de Norris → 50%), chutes traumatisantes
- **Corrélation Phénotype-génotype :**
 - Sujets âgés >60 ans antécédents familiaux rares, origine française ou portugaise
 - Met30TTR



IV. Phénotype Atteinte Multifocale

- Tableaux déficitaires asymétriques ou débutant aux Membres supérieurs
- Manifestations révélatrices :
 - Douleurs membres supérieurs ou mains, déficit moteur des mains
- Ex clinique :
 - Déficit moteur petits muscles des mains; membres sup > Inf; asymétriques
 - troubles sensitifs non longueur-dépendants
 - ROT : +/- présents
- EMG :
 - axonal asymétrique +/- Syndrome du canal carpien

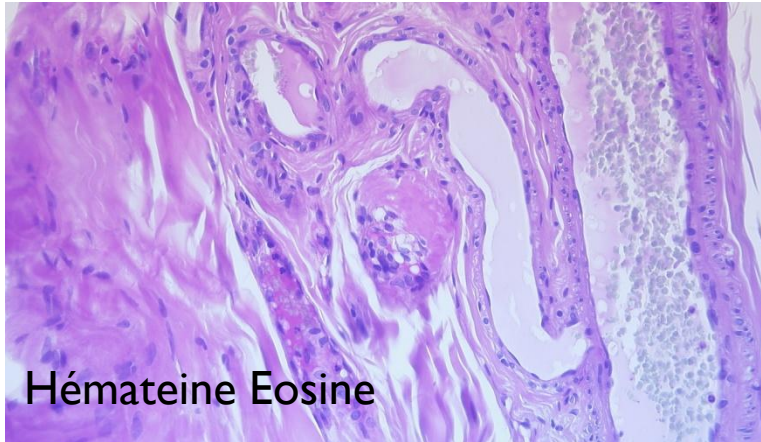


- En 1999, Mr S. 58 ans, gonflement de main droite, syndrome du canal carpien, opéré à 3 reprises ..., plus tard main gauche
- En 2002, douleurs du dos de la main droite , irradiation vers le coude, puis épaule, puis vers régions scapulaires bilatérales
- Interruption activités professionnelles (2003)
- 2006 : maladresse membres supérieurs
- 2007 : manque de force
- Troubles d'équilibre
- Amaigrissement 21 kilos; Score Norris 52/75
- Examen : déficit moteur Mb Sup asymétrique; distal 2-4/5 à g; biceps G 4/5; M Inf RAS
- Trouble sensitif superficiel (thermoalgique) erreurs pic touche
→ coude ; RAS Minf
- Aréflexie diffuse

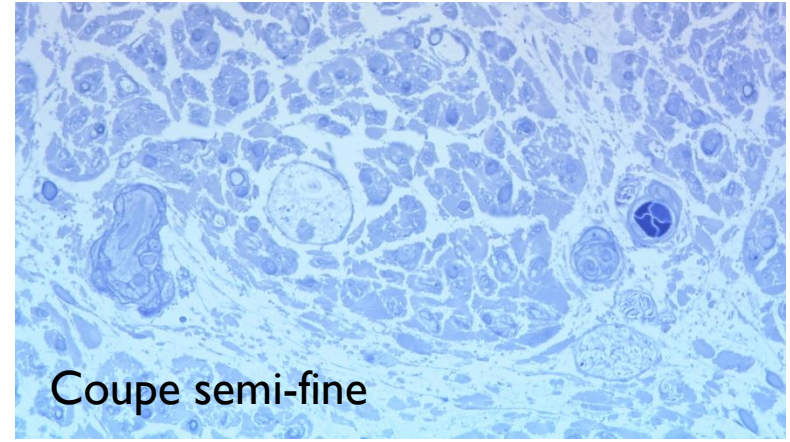
Phénotype Atteinte Multifocale



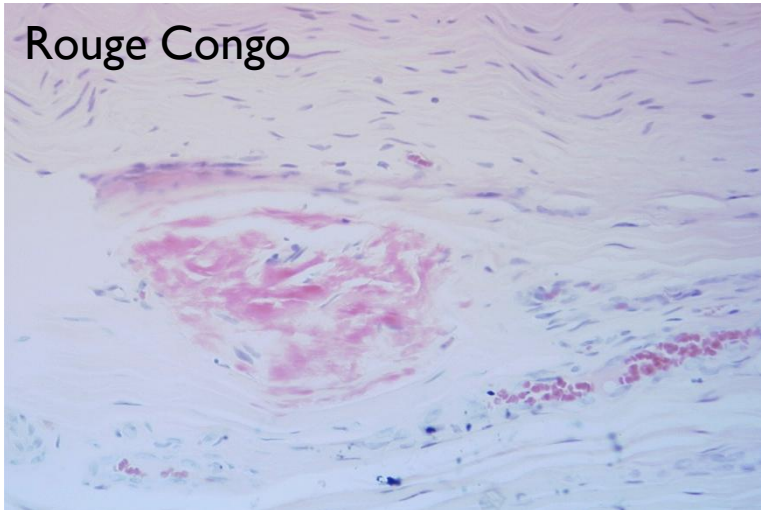
Phénotype Atteinte Multifocale



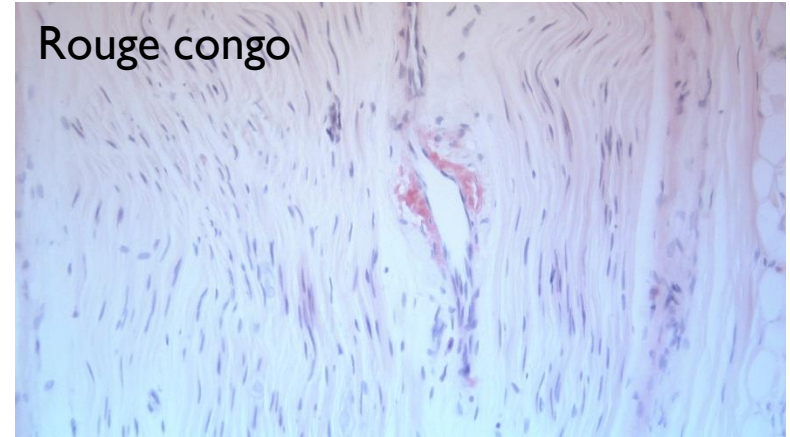
Hémateine Eosine



Coupe semi-fine



Rouge Congo



Rouge congo

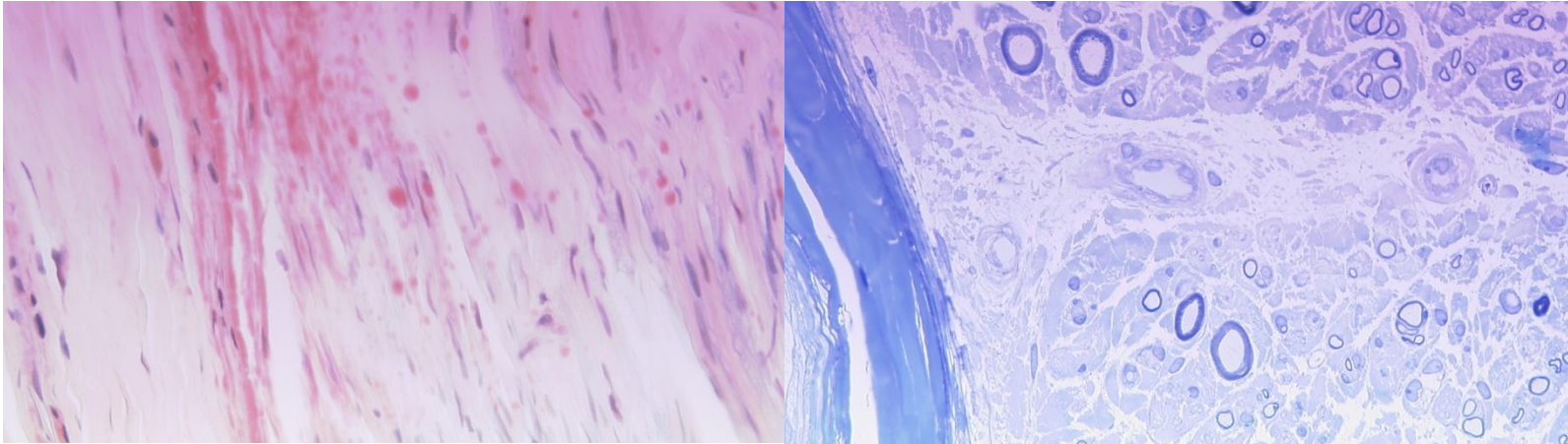
Branche sensitive nerf radial

V. Phénotype Atteinte Motrice

- Mr M. , malien âgé de 50 ans, adressé pour neuropathie motrice; pas d'atcd familial;
- Il a développé fasciculations linguales , douleurs fugaces MS.
- Amyotrophie des muscles des mains progressive sur 1 an, dysarthrie.
- Diagnostic de SLA porté : → riluzole 100 mg/j
- Ex amyotrophie + fasciculations petits muscles des mains et langue
- Déficit moteur distal des membres inf (4/5 MRC)
- Proximal et distal Msup
- ROT tous abolis
- Etude sensitive à tous les modes RAS
- EMG : Pas de potentiel sensitifs Msup médian cubitiaux; diminution VCN radial Dt et suraux 27-28 m/s
- Amplitude pot sensitifs saphènes externes 16 et 14 μ V

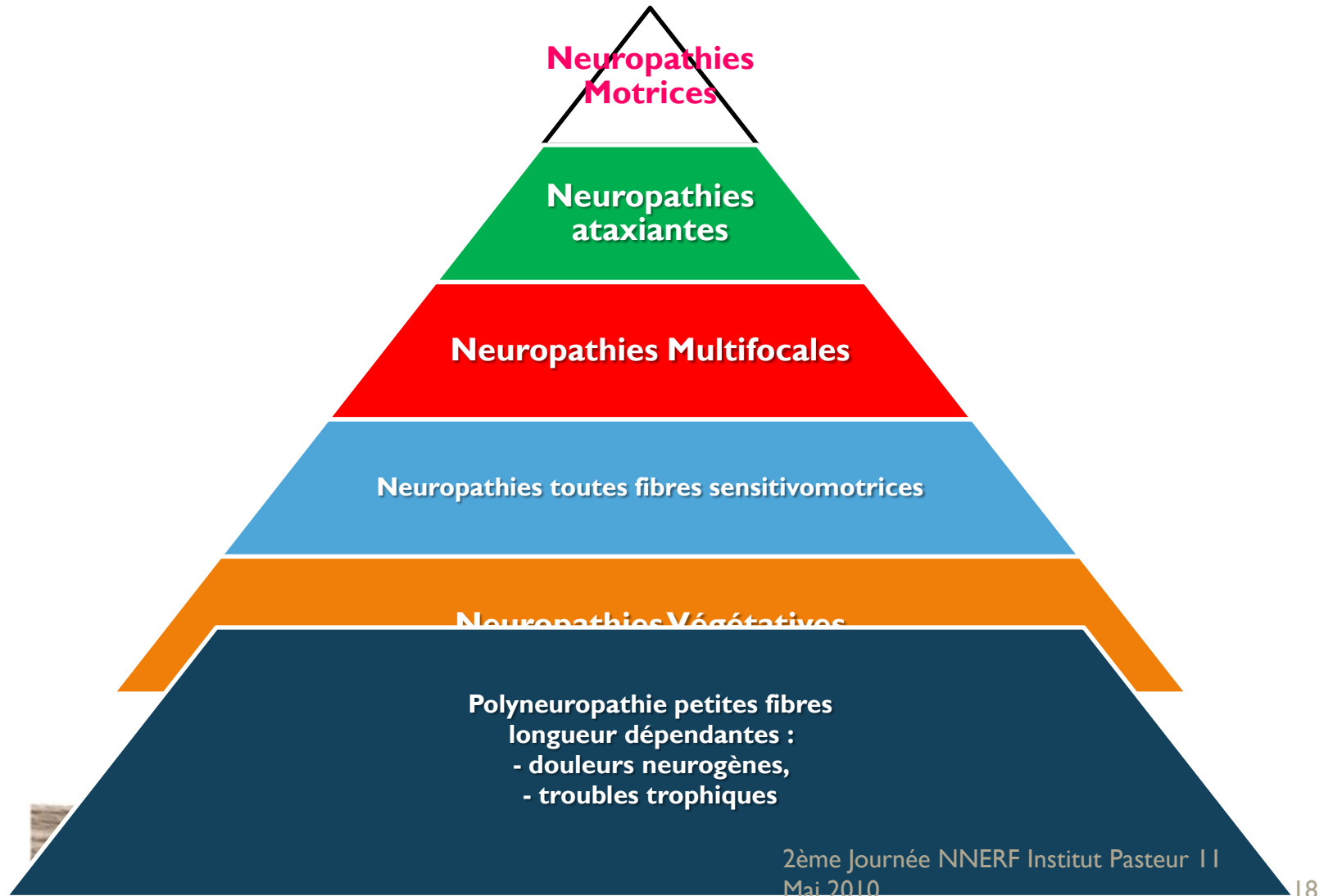
Phénotype Atteinte Motrice

Biopsie nerveuse



Etude du gène de la transthyréine : **mutation nouvelle Val93Met**

Phénotypes Neuropathies Amyloïdes à transthyrétine



Phénotype	Médecin(s) Consulté(s)	Diagnostics Différentiels	Méthode diagnostique	Génotype
Petites fibres	Neurologue	Diabète Neuropathies douloureuses	Biopsie nerveuse BGSA (Rouge Congo-RC)	Met30 portugais++ Arg 50
Tr végétatifs	Gastro Entérologue Interniste Psychiatre	Maladies digestives Tr. Fonctionnels	Biopsie tube digestif (RC)	Met 30 jeune
Toutes fibres	Neurologue	Autres neuropathies		
Toutes fibres sensitivo- motrices	Neurologue	PRNC	Biopsie nerveuse (RC)	Met 30 âgé Autres mutations
Ataxiques	Neurologue	PRNC Ganglionopathie	Biopsie nerveuse (RC)	Met30 âgés
Multifocal	Neurologue Rhumatologue	Radiculopathie, Multinévrite, SCC	Biopsie nerveuse (RC)	Tyr 77 Ala 49
Moteur	Neurologue	SLA	B. Nerveuse (RC)	Met93

SCC : syndrome canal carpien

RC : rouge Congo



Conclusions

- Le mode de présentation des NAF est plus hétérogène qu'on le pensait, expliquant en partie le retard diagnostique en particulier des cas sporadiques.
- Il est nécessaire d'évoquer ce diagnostic de NAF, devant une polyneuropathie sensitive à petites fibres ascendante progressive mais également dans d'autres phénotypes tels que sensitivomotrices à toutes fibres, ataxiant, multifocaux, voire moteur
- Les méthodes diagnostiques sont la Biopsie neuromusculaire, la BGSA, et la génétique moléculaire. Le recours précoce doit permettre d'en faire un diagnostic précoce à un stade où la TH a un intérêt;
- La description de ces nouveaux phénotypes et de leur histoire naturelle est majeure pour permettre de juger de l'efficacité des nouveaux traitements en cours de développement.

Remerciements

- Réseau national des NAF Cornamyl
- SFNP,
- SF Neuropathologie,
- SFN
- Neurologues CHG,
- Neurologues libéraux,
- Neurologues des CHU
- Laboratoire neuropathologie (Dr Lacroix)
- CRMR : C Lacroix, C Adam
- DHOS : moyens alloués
- Laboratoire de biologie moléculaire

