Troubles neurologiques au cours de maladie de Gaucher chez l'adulte

Dr Frédéric Sedel

•Fédération des maladies du système nerveux Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris
•Centre de référence « maladies lysosomales à expression neurologique»

Maladie de Gaucher de type 3

(étude de 11 cas français+150 cas publiés)

(Kraoua, Sedel, Stiernemann, Belmatoug, Billette, Mignot)

Fréquence: 5 à 7% des patients atteints de maladie de Gaucher

Mutation L444P dans 70% des cas (homozygote dans 50%), jamais N370S

<u>3 formes cliniques:</u>

1) Forme précoce (type 2 tardif): 4 patients
2) Forme commune « Norbotnienne): 135 patients
3) Epilepsie myoclonique progressive: 22 patients

Maladie de Gaucher de type 3

Forme classique « Norbotnienne » (mutation L444P)

Age moyen de début: 5,5 ans

Age moyen de début: 6,6 ans

Age moyen: 8,1

Temps

Phase systémique:
Hépatosplénomégalie: 63%
Troubles hématologiques: 22%

Phase neurologique Inaugurale:
Apraxie oculomotrice: 52%
Retard psychomoteur: 25%
Epilepsie: 17%
Mouvements anormaux 11%

Phase neurologique d'état:

Apraxie oculomotrice: 89%

Epilepsie 55%

Atteinte des fonctions supérieures: 43%

Atteinte des voies longues: 25%

Atteinte du tronc cérébral: 15%

Enzymothérapie efficace sur les signes systémiques et neurologiques

Maladie de Gaucher de type 3

Forme « épilepsie myoclonique progressive »

•Age de début tardif (11 ans en moyenne)

•Absence de génotype L444P/L444P (allèle L444P dans 2 cas seulement)

-atteinte systémique très modérée (absence d'organomégalie initiale)

-Absence d'effet de l'enzymothérapie

Monsieur C., 28 ans.

Antécédents :

-discret retard mental

13 ans: apparition d ’une épilepsie associant :

-crises tonico-cloniques généralisées

-myoclonies matinales.

-ruptures de contact

Difficile à contrôler (plusieurs états de mal) malgré l’association :
Dépakine+Keppra+rivotril+alepsal+urbanyl

Examens complémentaires (25 ans) :

IRM : normale

NFS : 128000 plaquettes/mm3, ASAT=2X la normale

26 ans : aggravation de l'épilepsie :

- rapprochements des états de mal
- apparition de crises versives
- aggravation du ralentissement intellectuel

PL normale
Echographie abdominale normale
Biopsie musculaire normale

A l'examen:

Nystagmus horizontal bilatéral
Ralentissement de la poursuite occulaire horizontale.
Syndrome cérebelleux cinétique gauche

→ β glucosidase leucocytaire (1,17 pour N>6,5)
Confirmation sur fibroblastes et par biologie moléculaire

Manifestations neurologiques au cours de la maladie de Gaucher de type 1

Biegstraaten et al., JNNP, 2008: 34/75 (45,3%)
Capablo et al., JNNP, 2008: 8/26 (30%)
Cherin et al., JIMD, 2010: 51/105 (49%)
Biegstraaten et al., 2010: 11/103 (10,7%)=neuropathie

Remise en cause de la classification??

Table 1 Characteristics of the Dutch cohort, *n*=75

Sex, M/F	38/37
Age (years) [mean (median)]	52 (52) range 20–82
Splenectomized (*n*)	24
Untreated (*n*)	16
Enzyme replacement therapy (*n*)	57
Substrate inhibition therapy (*n*)	2
Follow-up time (years) [mean (median)]	10 (11) range 1–16
Possible type 3 disease (*n*)	1
Parkinsonism (*n*)	1
Spinal cord compression (*n*) due to plasmacytoma (1) and vertebral collapse (1)	2
Dementia (*n*)	3
Confusion during illness (*n*)	2
Epilepsy (*n*)	2
Infection (*n*): encephalitis (1), meningitis (2)	3
Syringomyelia (*n*)	1
Basal skull fracture (*n*)	1
Polyneuropathy (*n*)	4
Mononeuropathy (*n*)	3
Plexopathy (*n*): neuralgic amyothrophy (1), ischemia brachial plexus (1)	2
Radiculopathy due to lumbar disc protrusion (*n*)	3
Radiculopathy due to cervical stenosis (*n*)	1
Radiculopathy due to spondylodiscitis (*n*)	1
Lumbar stenosis, low back pain (*n*)	1
Bell's palsy (*n*)	2
Sixth-nerve palsy (*n*)	1

Biegstraaten et al., 2008

Patient No	Sex	Genotype	Age (y)	Age at diagnosis (y)	ERT years (U/kg/2w)	Spleen removal	Bone disease	Neurological findings	Neuro-physiological findings	Comorbidity	Reclassificati
1	M	[N370S]+[R120W]	5	3	No	No	No	Saccadic pursuit	ND	No	No
2*	F	[N370S]+[L444P]	11	5	4 (60)	No	No	Normal	Normal	No	No
3*	M	[N370S]+[L444P]	9	3	4 (60)	No	No	Normal	ND	No	No
4*	F	[N370S]+[N370S]	68	49	No	No	Yes	Normal	ND	No	No
5	F	[N370S]+[L444P]	53	19	No	Yes	Yes	Normal. Hypoacusia	Normal	No	No
6	F	[N370S]+[L444P]	46	36	No	No	Yes	Normal	Abnormal (mild)	No	No
7	M	[N370S]+[G202R]	43	3	11 (60)	Yes	Yes	Normal	Abnormal (mild)	No	No
8	F	[N370S]+[IVS4-2A>G;(-203)A>G]	77	49	10 (30)	Yes	Yes. HR	Parkinson, dementia, cognitive impairment, stroke	Abnormal (severe)	HT, diabetes, atherosclerosis	GD1?
9	F	[N370S]+[IVS4-2A>G;(-203)A>G]	74	60	No	No	Yes	Parkinson, bilateral absence of DATs uptake in the basal ganglia	Abnormal (moderate)	No	GD1?
10	F	[N370S]+ [T134P]	52	23	12 (60)	Yes	Yes	Normal	Normal	No	No
11	M	[N370S]+ [L336P]	42	32	7 (60)	Yes	Yes	Migraine	ND	No	No
12	M	[N370S]+[L336P]	45	38	7 (60)	Yes	Yes	Normal	ND	No	No
13	M	[N370S]+[L444P]	32	12	7 (30)	No	Yes	Normal	ND	No	No
14	M	[R463C]+[G377S]	9	1	8 (60)	No	No	Saccadic pursuit, hypoacusia psychomotor delay	ND	No	GD3
15	F	[N370S]+[N370S]	62	59	No	No	Yes	Normal	Abnormal (mild)	No. MGUS	No
16*	F	[N370S]+[R47X]	6	4	4 (60)	No	No	Normal	Abnormal (mild)	No	No
17*	F	[N370S]+[G202R]	65	60	No	No	No	Normal	ND	No	No
18	F	[N370S]+[c500ins T]	70	53	No	Yes	No	Stroke previous	Abnormal (moderate)	Atherosclerosis	No
19	F	[N370S]+[c.708delC]	18	7	6 (60)	No	Yes. AVN	Subcortical myoclonia	ND	Gilbert syndrome	GD1?
20	F	[N370S]+[c.84insG]	10	4	5 (60)	No	No	Normal	ND	No	No
21*	F	[N370S]+[L444P]	38	36	5 (60)	No	Yes. VI	Migraine, distal hypoesthesia, Achilles reflexes decreased	Abnormal (mild)	Hepatitis A	GD1?
22*	M	[N370S]+[V398I]	26	23	3 (40)	No	Yes	Normal	Abnormal (mild)	No	No
23	M	[L444P]+[D409H]	49	10	5 (30)	Yes	Yes. VI	Myoclonias, rigidity, central hyperpnoea, ocular movement impairment, parkinsonism, polyneuropathy, no DATs uptake in left and decreased uptake in right striatum	Abnormal (severe)	No	GD 3
24	F	[N370S]+[L444P]	39	21	4 (60)	No	Yes	Normal	ND	No	No
25	F	[N370S]+[L444P]	42	13	7 (60)	Yes	Yes	Migraine	Abnormal (mild)	Mioma	No
26	M	[L444P]+[L444P]	6	2	4 (60)	No	Yes	Hypoacusia	ND	No	GD3
27	M	[N370S]+[N370S]	63	50	7 (60)	Yes	Yes	Normal	ND	HTA, diabetes	No
28	F	[N370S]+[G195W]	44	14	6 (30)	Yes	Yes. VI	Neuropathy: bilateral paresthesias and distal hypoesthesia. Loss of pinprick sensation on distal legs	Abnormal (moderate)	VHC	GD1?
29	F	[N370S]+[RecNcil]	22	21	No	No	No	Normal	Normal	No	No
30	M	[N370S]+[L444P]	35	28	3 (30)	Yes	Yes	Normal	ND	No	No
31	F	[N370S]+[c1263-1317del55]	62	56	5 (60)	No	Yes	Normal	ND	No	No

*Patients with relatives diagnosed as Parkinson disease (detailed in the text).
GD1? Patients that had developed neurological manifestations difficult to reclassify.
AVN, avascular necrosis; DATs, DAT scan; ERT, enzyme replacement therapy; HR, hip replacement by AVN; HTA, arterial hypertension; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; ND, not determined; VHC, virus hepatitis vertebral infiltration.

Capablo et al., 2008

The neurological manifestations of Gaucher disease type 1: the French Observatoire on Gaucher disease (FROG)

P. Chérin · C. Rose · C. de Roux-Serratrice · D. Tardy · D. Dobbelaere · B. Grosbois · E. Hachulla · R. Jaussaud · R.-M. Javier · E. Noël · P. Clerson · A. Hartmann

Table 1 Main neurological and psychiatric history in French GD1 patients

Parameter	Number (%) patients (n=105)
Sex, M/F	48/57
Age (years) [mean (SD)]	45.6±13.7 years
Splenectomized	31 (29.5%)
Patients with a history of one or more neuropsychiatric disorder	36 (34%)
Patients with abnormal neurological findings[a]	51 (49%)
Specific diagnoses	
Depression	21 (20%)
Myoclonus	6 (6%)
Carpal tunnel syndrome	6 (6%)
Peripheral neuropathy	5 (5%)
Parkinson's disease	4 (4%)
Parkinsonian symptoms	22 (21%)
Epilepsy	2 (2%)
Perceptual deafness	2 (2%)
Spinal cord compression	1 (1%)
Paraesthesias	39 (37%)
Cramps	20 (19%)

[a] Epilepsy, Parkinson's disease, myoclonia, peripheral neuropathy, motor testing disorder, sensitivity troubles, or reflex abolition

rest tremor (n=5), extrapyramidal
rigidity (n=4), akinesia (n=2), bradykinesia (n=1);
movements
during probable REM sleep (n=8), restless legs
syndrome (n=3); olfactory impairment (n=2).

Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study

Marieke Biegstraaten,[1] Eugen Mengel,[2] Laszlo Maródi,[3] Milan Petakov,[4] Claus Niederau,[5] Pilar Giraldo,[6] Derralyn Hughes,[7] Mirando Mrsic,[8] Atul Mehta,[7] Carla E. M. Hollak[1] and Ivo N. van Schaik[1]

103 patients Gaucher, 25 contrôles

Polyneuropathie sensitivo-motrice (clinique+EMG): 11/103 (10,7%) à la baseline. 4 s'aggravent durant le suivi
6 nouveaux cas pendant la période de follow up (3 cas/an)

Total=17/103 (16,5%) dont 2 ont une gammapathie monoclonale +histoire de carence en B1, 2 ont un diabète

Au total: 13/103 (12,6%) n'ont pas d'autre cause identifiée que le Gaucher

Population contrôle: 0 cas de polyneuropathie, 0,09% à 1,3% dans la littérature

Parkinsonism in Gaucher's Disease Type 1: Ten New Cases and a Review of the Literature

n=59

Ichraf Kraoua, MD,[1] Jérôme Stirnemann, MD,[2]
Maria João Ribeiro, MD, PhD,[3] Tiphaine Rouaud, MD,[4]
Marc Verin, MD, PhD,[4] Agnès Annic, MD,[5]
Christian Rose, MD, PhD,[6] Luc Defebvre, MD, PhD,[5]
Liliane Réménieras, MD,[7] Michaël Schüpbach, MD,[1]
Nadia Belmatoug, MD,[8] Marie Vidailhet, MD,[1,9]
and Frédéric Sedel, MD, PhD[1]*

	Parkinson+gaucher	Maladie de parkinson idiopathique
prévalence	1,33 à 7% (2% dans le registre français)	0,3% (population générale), 1 % après 60 ans
Mutations	N370S (80%) L444P (34,4%)	
Âge de début moyen	49 ans	60-71 ans
Dopa sensibilité	5/8 (série française); 22% (littérature)	90%
Signes associés	Démence:38,5% (littérature), 6/10 (série française)	Démence 30-60%

PET-Scan patients Gaucher/parkinson

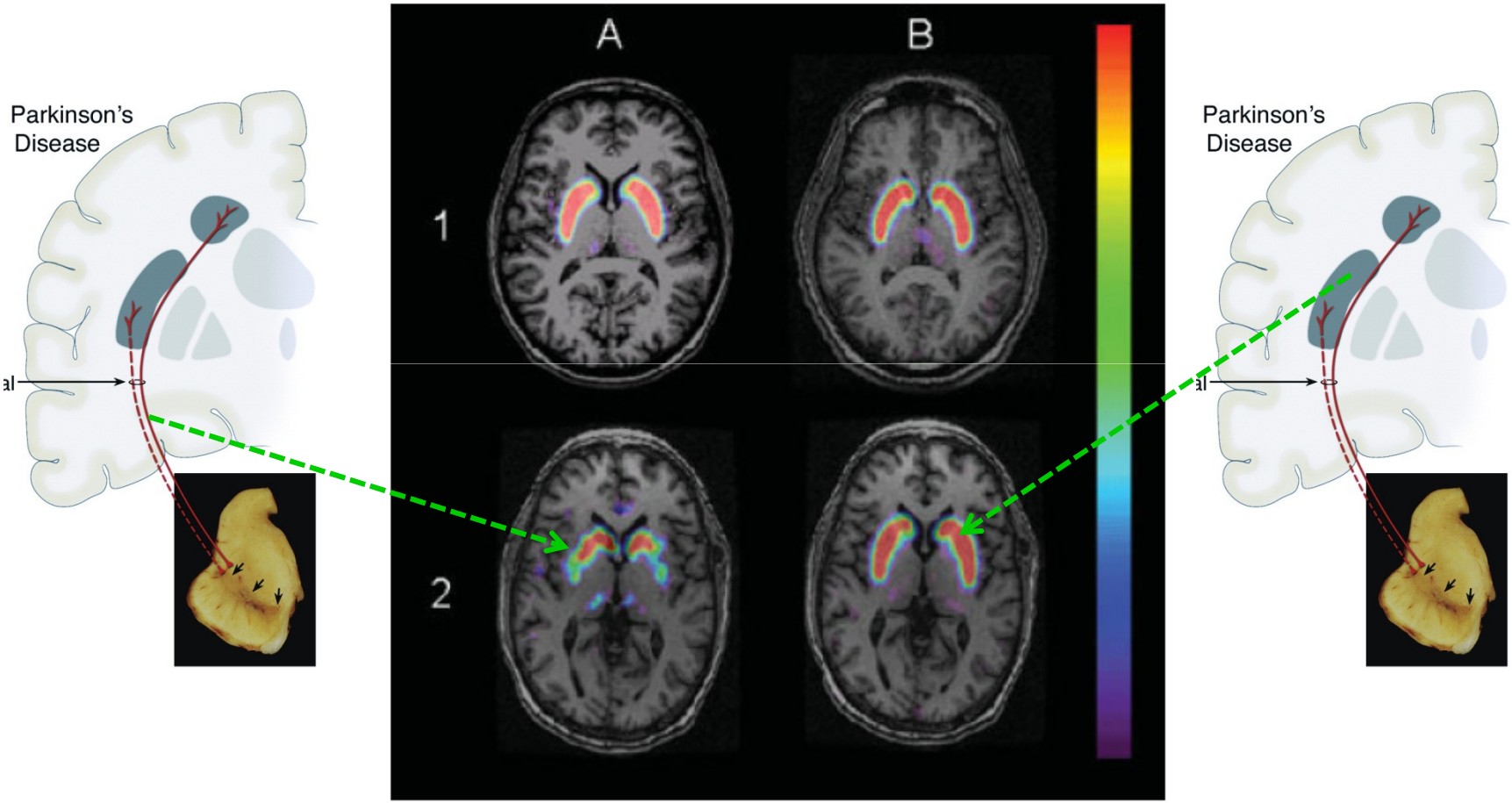


FIG. 1. Fusion of MRI and ^{18}F-fluoro-L-dopa images (A), and ^{11}C-raclopride (B) in a control (1) and in patient #1 (2). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

Mutations de la glucocérébrosidase au cours de la Maladie de Parkinson

ref	Lwin et al., 2004, Mol Gen Met	Aaron-Peretz et al., 2004, NEJM	Sato et al., 2004, Mov Dis	Clark et al., Mov Dis	Zimran et al., 2005, NEJM	Eblan et al., 2005, NEJM	Aaron Peretz et al., 2005, Ann Neur	Eblan et al.,2005, Mov dis
population	New york	Ashkénases (Israël)	Canada caucasiens	Juifs américains	Ashkénases (Israël)	Anglais	Ashkénases	Venezuela
Type de mutations cherchées	toutes	N370S, L444P, 84GG, IVS+1, V394L, R496H	N370S, L444P, 84GG, IVS+1, V394L, R496H	N370S	N370S	toutes	N370S, L444P, 84GG, IVS+1, V394L, R496H	toutes
Nombre de Parkinson	57	99	88	160	160	26	148	33
% de mutations	**14% (8)**	**31% (30)**	**5,6% (5)**	**10,7% (17)**	**10,7% (17)**	**8% (2)**	**27% (40)**	**12% (4)**
Nombre de contrôles	44	1543	122	92	?	?	?	31
% de mutations chez les contrôles	**0%**	**6,2% (95)**	**0,8% (1)**	**4,3% (4)**	**?**	**?**	**?**	**1 patient D443N**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Multicenter Analysis of Glucocerebrosidase Mutations in Parkinson's Disease

E. Sidransky, M.A. Nalls, J.O. Aasly, J. Aharon-Peretz, G. Annesi, E.R. Barbosa, A. Bar-Shira, D. Berg, J. Bras, A. Brice, C.-M. Chen, L.N. Clark, C. Condroyer, E.V. De Marco, A. Dürr, M.J. Eblan, S. Fahn, M.J. Farrer, H.-C. Fung, Z. Gan-Or, T. Gasser, R. Gershoni-Baruch, N. Giladi, A. Griffith, T. Gurevich, C. Januario, P. Kropp, A.E. Lang, G.-J. Lee-Chen, S. Lesage, K. Marder, I.F. Mata, A. Mirelman, J. Mitsui, I. Mizuta, G. Nicoletti, C. Oliveira, R. Ottman, A. Orr-Urtreger, L.V. Pereira, A. Quattrone, E. Rogaeva, A. Rolfs, H. Rosenbaum, R. Rozenberg, A. Samii, T. Samaddar, C. Schulte, M. Sharma, A. Singleton, M. Spitz, E.-K. Tan, N. Tayebi, T. Toda, A.R. Troiano, S. Tsuji, M. Wittstock, T.G. Wolfsberg, Y.-R. Wu, C.P. Zabetian, Y. Zhao, and S.G. Ziegler

-5691 Parkinson (780 Ashkénazes)
-4898 contrôles(387 Ashkénazes)

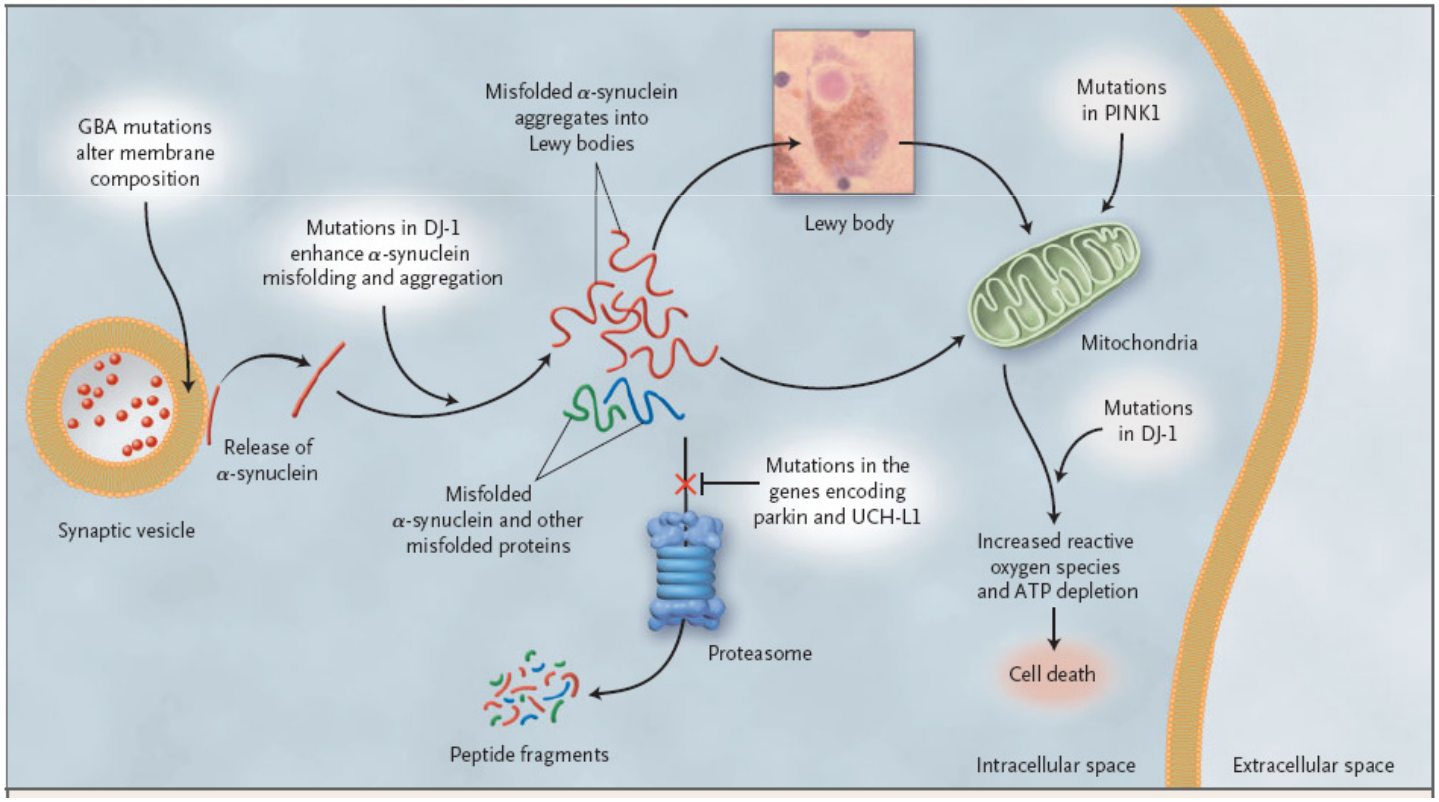
Odds ratio mutation GCB=5,43

	Parkinson	Contrôles
% mut N370S/L444P ashkénases	15%	3%
% mut N370S/L444P non ashkénases	3%	1%
% mut full sequence	7%	?

	Parkinson Mutés	Parkinson Non mutés
Age de début	54,9%	58,8%
ATCD familiaux Park	24%	18%
Troubles cognitifs	26%	19%

Conséquences des mutations de la glucocérébrosidase?

-Gain de fonction?
-Perte de fonction?
-Autres facteurs génétiques ou environnementaux?



Conclusions

-Association Parkinson/ Gaucher type 1 =démontrée

-Association Parkinson/mutations GCB = démontrée

-Association polyneuropathie/Gaucher type 1 à confirmer…

- Autres symptômes: nécessité de faire des études comparatives avec groupes contrôles!