

## La dystrophie neuroaxonale infantile

### [ Infantile neuroaxonal dystrophy ]

*K. Elmkaddem<sup>1</sup>, S. Chaouki<sup>1</sup>, L. Bouguenouch<sup>2</sup>, M. Boubou<sup>3</sup>, and M. Hida<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Service de pédiatrie, Hôpital Mère-Enfant, CHU Hassan II, Fès, Morocco

<sup>2</sup>Unité de génétique médicale, Laboratoire centrale d'analyses médicales, CHU Hassan II, Fès, Morocco

<sup>3</sup>Service de radiologie, Hôpital Mère-Enfant, CHU Hassan II, Fès, Morocco

Copyright © 2023 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ABSTRACT:** Infantile neuroaxonal dystrophy is a rare neurodegenerative disorder, with onset in the first or second year of life, after an interval of normal psychomotor development. It is characterized by rapid motor and cognitive regression and hypotonia evolving into spasticity. This is a retrospective and descriptive study realized over a period of 10 years [January 20-October 2023], including all patients diagnosed with Infantile neuroaxonal dystrophy in the neurology unit of the Paediatric Department of the Hassan II University Hospital of Fez. We report 7 patients with Infantile neuroaxonal dystrophy, three girls and four boys. Earliest symptoms presented between 10 and 18 months of age. The first manifestations were a psychomotor regression in all cases and psychomotor developmental delay in 5 cases. Fast rhythms on electroencephalogram (EEG) were observed in all patients. Brain imaging studies showed cerebellar atrophy, with signal hyper-intensity in the cerebellar cortex on T2-weighted images in six patients. Mutations in the PLA2G6 gene were identified in the four patients studied. Infantile neuroaxonal dystrophy is a rare and serious disease in children with a risk of generally fatal complications, but it remains a preventable disease thanks to genetic counselling.

**KEYWORDS:** INAD, child, PLA2G6, MRI, cerebellar atrophy.

**RESUME:** La dystrophie neuro-axonale infantile est une maladie neurodégénérative rare, héréditaire, qui débute avant la fin de la deuxième année de vie après un intervalle libre où le développement psychomoteur est normal. Elle se caractérise par une dégradation motrice et intellectuelle progressive qui conduit à un état grabataire et au décès avant la fin de la première décennie. Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les cas de DNAI suivis au sein de l'unité de neurologie Pédiatrique du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 10 ans, allant de Janvier 2013 à octobre 2023. Nous rapportons les cas de 7 patients atteints de dystrophie neuroaxonale infantile, trois filles et quatre garçons. L'âge moyen d'apparition de la maladie est de 15 mois. Les premières manifestations étaient une régression psychomotrice chez tous les cas et un retard de développement psychomoteur chez 5 cas. Des rythmes rapides sur l'électroencéphalogramme (EEG) ont été observés chez tous les patients. L'imagerie cérébrale ont objectivé une atrophie cérébelleuse, avec une hyperintensité du signal dans le cortex cérébelleux sur des images pondérées en T2 chez six patients. Des mutations du gène PLA2G6 ont été identifiées chez les quatre patients étudiés. La dystrophie neuroaxonale infantile est une maladie rare et grave chez l'enfant avec un risque de complications généralement mortelles, mais elle reste évitable grâce au conseil génétique.

**MOTS-CLEFS:** DNAI, enfant, PLA2G6, IRM, atrophie cérébelleuse.

## 1 INTRODUCTION

La dystrophie neuro-axonale infantile (DNAI), également connue sous le nom de maladie de Seitelberger, est une maladie neurodégénérative rare, de transmission autosomique récessive, qui débute avant la fin de la deuxième année de vie après un intervalle libre où le développement psychomoteur est normal [1]. L'expression clinique de la maladie est marquée par une régression psychomotrice et une atteinte neurologique progressive qui conduit à un état grabataire et au décès avant la fin de la première décennie [2-3]. La méthode diagnostique de référence est l'étude génétique qui permet d'observer une mutation au niveau du gène PLA2G6 (Phospholipase A2 Group VI). Les examens électro physiologiques et radiologiques sont utiles au diagnostic. Ils permettent de réduire la nécessité de procédures plus invasives, telles que la biopsie périphérique, pour exclure d'autres maladies et orienter le choix d'une analyse moléculaire plus appropriée [1]. Le dépistage prénatal pour la DNAI est désormais possible grâce aux progrès récents dans les études génétiques [4]. Il n'y a pas de traitement spécifique à l'heure actuelle [3].

Notre travail est une étude portant sur tous les enfants atteints de DNAI colligés au sein de l'unité de neurologie pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès, sur une période de 10 ans, allant de janvier 2013 à Octobre 2023.

## 2 MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les enfants atteints de DNAI, colligés au sein de l'unité de neurologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès. Cette étude a été menée sur une période de 10 ans allant de Janvier 2013 à Novembre 2023.

## 3 RESULTATS

Sur un total de 10 ans, il a été répertorié 7 cas de DNAI. L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 15 mois. La répartition des sexes est presque égale, 3 filles et 4 garçons. Le sexe ratio est de 1,33. La consanguinité a été retrouvée chez 6 cas. Le motif de consultation le plus fréquent dans notre série est la régression psychomotrice, retrouvée chez tous les patients. Elle est suivie par le retard cognitif et global du développement psychomoteur, retrouvé chez 5 patients. Concernant les manifestations cliniques, une régression psychomotrice et une atteinte neurologique progressive avec des signes pyramidaux symétriques et une hypotonie marquée au niveau du tronc a été retrouvée chez les 7 patients. La maladie a progressé par la suite vers une tétraplégie spastique. Des signes visuels ont été décrits à type de nystagmus pendulaire chez 2 patients et une atrophie optique chez 7 patients. Des enregistrements EEG ont été effectués pour tous les patients. Six patients présentaient un rythme de fond rapide et 1 seul patient avait un EEG normal, à noter que celui-ci a été fait à un stade précoce de la maladie (Figure 1).

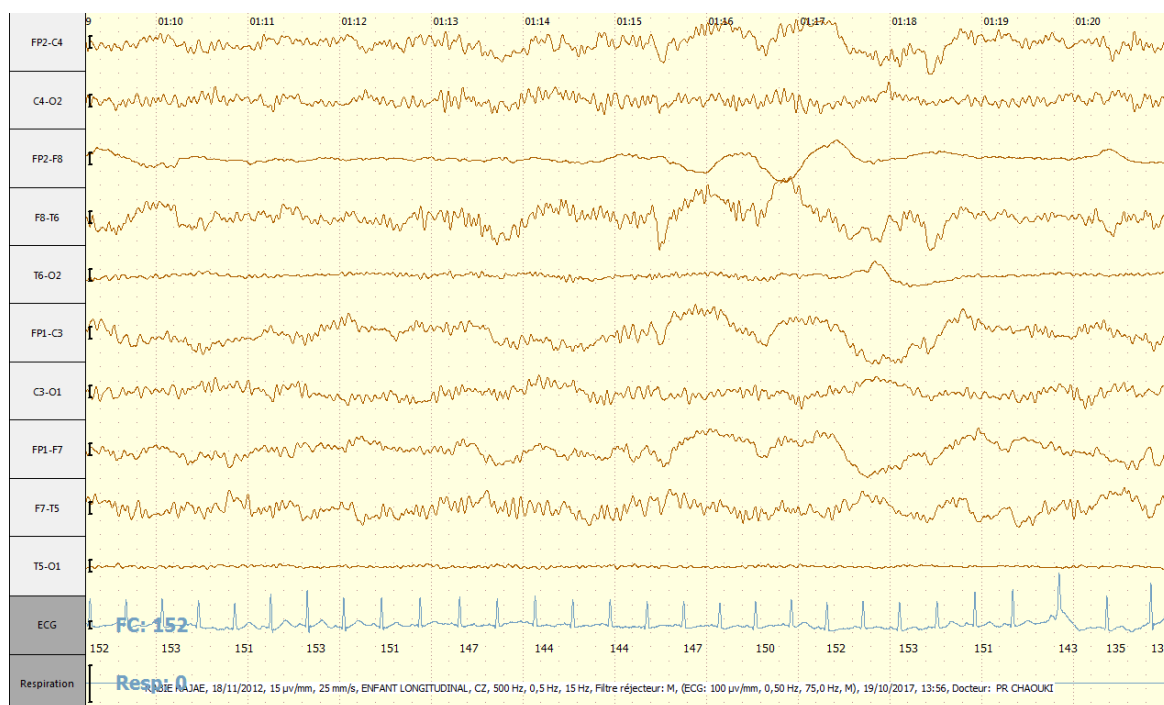
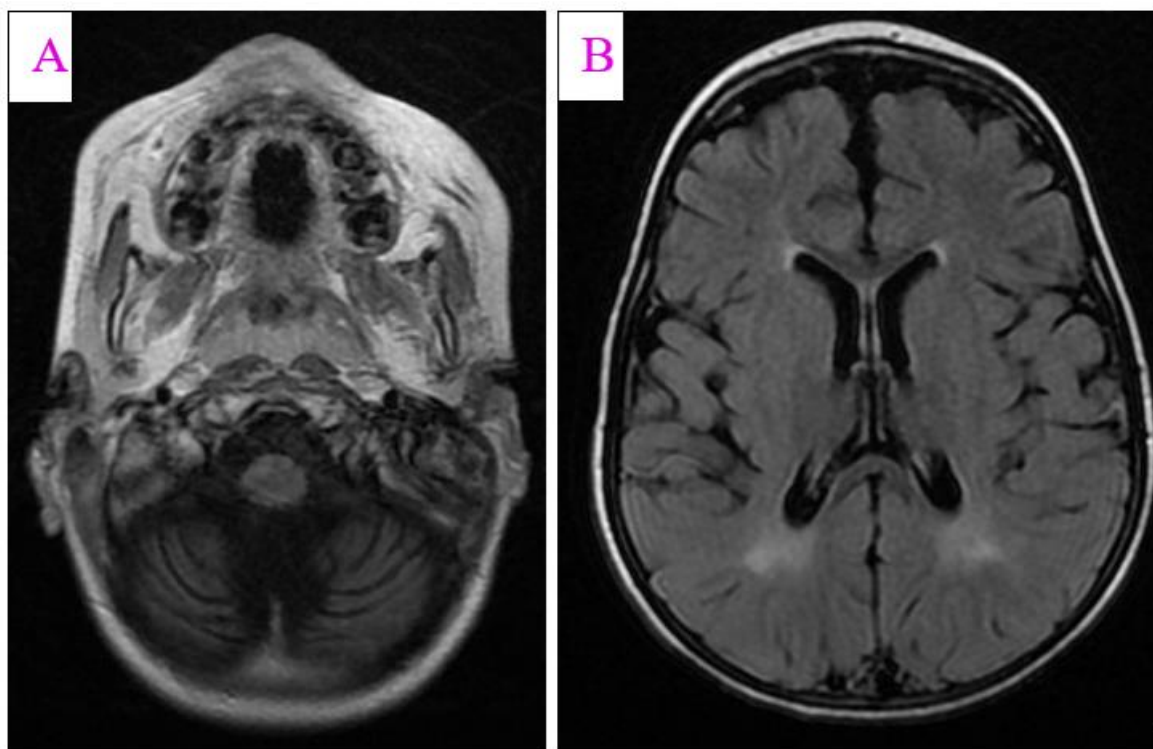


Fig. 1. EEG d'un des patients révélant un excès de rythme à 11 Hz

Un EMG a été réalisé chez 4 patients révélant une polyneuropathie axonale sensitive et /ou motrice. Une IRM cérébrale a été réalisée chez tous les patients, révélant une atrophie cérébelleuse marquée et une hyperintensité du signal T2 diffuse au niveau du cortex cérébelleux (Figure 2).



**Fig. 2.** IRM cérébrale d'un de nos patients montrant une Atrophie cérébelleuse (A) et un Hypersignal de la SB (B)

Vu la non disponibilité de l'étude génétique au Maroc, seulement 4 patients de notre série ont pu bénéficier de cette étude. Trois prélèvements ont été envoyés à des laboratoires étrangers (Espagne et Pays-Bas). Une quatrième étude génétique a été réalisée au CHU HASSAN II de Fès. Celle-ci étant devenue disponible depuis l'année 2021. Deux variants pathogènes du gène PLA2G6 ont été retrouvés dans notre série. Une mutation homozygote faux-sens C1442T>A chez 3 patients et une mutation homozygote de signification incertaine (VUS) C1556g>C chez 1 patient.

Concernant la prise en charge thérapeutique, tous nos patients ont reçu un traitement symptomatique en fonction de leur état clinique (Physiothérapie, traitement orthopédique, psychothérapie, sonde gastrique...). Il représente actuellement la seule façon de répondre à la DNAI, car il n'y a pas de traitement clinique disponible pour cette affection. Le suivi de nos patients se fait par une consultation trimestrielle permettant d'évaluer leur état clinique, radiologique et électrophysiologique. Sur les 7 enfants, 2 cas sont décédés à l'âge de 4 et 8 ans. Les 5 autres patients sont perdus de vue.

#### 4 DISCUSSION

La dystrophie neuro axonale infantile fait partie d'un groupe de recherche qui s'appelle NBIA (Neurodegeneration with Brain iron accumulation). C'est un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives héréditaires rares caractérisées par des niveaux élevés de fer dans le cerveau. La forme la plus commune est la pantothénate Kinase associée à la neurodégénérescence (PKAN). La deuxième forme est la Dystrophie Neuro Axonale infantile (DNAI), causée par des mutations du gène PLA2G6 localisé sur le chromosome 22q13.1 [4].

La DNAI est un trouble neurodégénératif rare de transmission autosomique récessive. Sa prévalence est inconnue, mais plus de 150 cas ont été rapportés dans le monde [5]. Dans la plupart des cas la DNAI ne se déclare que rarement avant l'âge de 6 mois ou après l'âge de 2 à 3 ans. Ce résultat correspond pratiquement à l'âge moyen dégagé dans notre étude qui est de 15 mois. La littérature compte quelques rares cas d'âges de découverte extrême [6-7-8] (Tableau 1).

**Tableau 1. Données épidémiologiques de la DNAI selon différentes études.**

Études/Année	Nombre de cas	Consanguinité	Moyenne d'âge (mois)
Fadie D. et al (2020)	28	15 cas	15 (6-36)
Carrilho I. et al (2008)	10	1 cas	15 (6-18)
Notre étude (2023)	7	6 cas	15 (10-18)

Comme pour toutes les maladies récessives, la fréquence de la DNAI augmente en cas de consanguinité. Dans une étude faite en arabie saoudite par Fadie D. et al, la consanguinité a été notée dans 53,6% des cas soit 15 cas sur 28 [8]. Une étude portugaise réalisée par Carrilho portant sur 10 cas a trouvé seulement 10% de consanguinité [9]. Une autre étude faite aux pays bas par Martin L. à propos de 4 cas, le taux de consanguinité est de 50 %. Dans notre série, la consanguinité est retrouvée chez 6 cas soit 85,7% des cas (Tableau 1).

Concernant les manifestations cliniques, la régression psychomotrice représente la circonstance de découverte prédominante dans notre étude ainsi que dans la littérature. Elle est suivie par le retard cognitif et global du développement psychomoteur [8-10]. Le tableau classique associe une régression psychomotrice et une atteinte neurologique progressive avec des signes pyramidaux symétriques et une hypotonie marquée au niveau du tronc. La maladie progresse vers une tétraplégie spastique, un nystagmus pendulaire avec atrophie optique. Les résultats dégagés par notre travail sont pratiquement à l'image de ceux de la série de Fadie [8]. L'épilepsie est rare et survient généralement dans les stades avancés de la maladie. Dans notre étude aucun cas d'épilepsie n'a été rapporté (Tableau 2).

**Tableau 2. Manifestations cliniques de la DNAI**

Signes	Fadie D	Notre étude
Régression développement	12	7
Signes visuels:		
-Strabisme	8	2
-Nystagmus	17	2
-pâleur-atrophie papillaire	1	7
Crises convulsives	12	0
Microcéphalie	5	2
Troubles psychiatriques	5	1

Concernant les résultats de l'EEG, une activité rapide caractéristique de grande amplitude est habituellement présente après l'âge de 2 ans. Mais il semble que ce constat n'est pas visible aux stades très précoces ou tardifs de la maladie. Dans la série de Ines C. à propos de 10 cas, des rythmes rapides à haute tension, localisés ou généralisés sur l'EEG (à la fois éveillé et pendant le sommeil) ont été observés chez tous les patients à partir du premier enregistrement, qui a été effectué entre 14 mois et 3 ans. Une augmentation tant en nombre qu'en amplitude a été constatée avec l'âge [9]. Dans la série de Nardocci à propos de 13 cas, l'EEG a été réalisé chez tous les patients. Le résultat était en faveur d'un rythme de fond rapide [6 10]. Dans notre série, des enregistrements EEG ont été effectués pour tous les patients. Le résultat était normal chez 1 patient vu qu'il a été fait à un stade précoce de la maladie. Cinq patients présentaient un rythme de fond rapide.

L'Electromyogramme (EMG) peut révéler des signes de dénervation chronique avec des vitesses de conduction nerveuse normales (NCV). Dans notre série, tous les patients ont une polyneuropathie axonale sensitive et/ou motrice. Ce qui est de même pour les patients des autres séries qui ont un EMG pathologique [8]. Un EMG normal n'exclut pas le diagnostic.

L'utilité diagnostique de l'IRM dans la DNAI a été soulignée dans la littérature. Les principaux résultats neuroradiologiques rapportés sont une atrophie cérébelleuse marquée et une hyper intensité du signal T2 diffuse au niveau du cortex cérébelleux [8]. Le tableau ci-dessous montre les différents résultats de l'IRM selon différentes études (Tableau 3).

Tableau 3. Récapitulatif des résultats d'imagerie cérébrale des patients atteints de DNAI selon les études

ETUDES	Imagerie cérébrale
<b>Bernardi (8 cas)</b>	Atrophie cérébelleuse diffuse Hypersignal T2 du cortex cérébelleux Hyposignal T2 dans le GP
<b>Sener (6 cas)</b>	Hypersignal T2 du cortex cérébelleux
<b>Fadie (28 cas)</b>	Atrophie cérébelleuse diffuse
<b>Carrilho (10 cas)</b>	Atrophie cérébelleuse Hypersignal T2 du cortex cérébelleux Hyposignal T2 dans le GP L'atrophie cérébrale
<b>Nardocci (13 cas)</b>	Atrophie cérébelleuse diffuse Hypersignal T2 du cortex cérébelleux Hyposignal T2 dans le GP
<b>Morgan (24 cas)</b>	Hyposignal T2 dans le GP
<b>Notre étude (7cas)</b>	Atrophie cérébelleuse diffuse Hypersignal T2 du cortex cérébelleux

L'étude génétique, reste toujours la méthode diagnostique de référence de la DNAI [11]. Les variants de PLA2G6 sont généralement identifiés chez les patients à l'aide de tests monogéniques. Les variants sont classés selon les lignes directrices de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [12]. Dans l'étude de Fadie D, 16 variants pathogènes individuels uniques de PLA2G6 ont été trouvés [11]. Dans la série de Carrilho à propos de 10 cas, une mutation homozygote (2370T4G, Y790X) non-sens a été identifiée chez 3 patients. Une mutation hétérozygote (2370T4G, Y790X 1442T4A, L481Q) a été identifiée chez un seul patient. Une mutation hémizygote faux-sens (665C4T, T222I) a été retrouvée chez un patient [4 9]. Dans notre série, seulement 4 patients ont pu bénéficier de cette étude. Deux variants pathogènes du gène PLA2G6 ont été trouvés. Une mutation homozygote faux-sens: C1442T>A chez 3 patients et une mutation homozygote de signification incertaine (VUS) C1556g>C chez 1 patient.

La dystrophie neuroaxonale infantile (DNAI) est caractérisée sur le plan neuropathologique par la présence de corps sphéroïdes traduisant une dégénérescence axonale dans le système nerveux central et périphérique. Elle est réalisée le plus souvent à partir d'une biopsie cutanée. Avec la possibilité récente de tests génétiques moléculaires, la biopsie n'est nécessaire que dans le cas où les tests génétiques sont négatifs ou pas facilement disponibles, ou dans les cas atypiques [13]. Dans une étude chinoise à propos de 10 cas atteints de DNAI, des corps sphéroïdes axonaux ont été découverts dans les échantillons de biopsie cutanée chez tous les patients [14]. Dans notre étude, la biopsie n'a été réalisée chez aucun des patients.

Le traitement symptomatique est actuellement la seule façon de répondre à la DNAI, car il n'y a pas de traitement clinique disponible pour cette affection [3]. La plupart des thérapies qui existent pour les maladies rares comme la DNAI impliquant une enzyme défectueuse sont le remplacement d'enzyme, le remplacement de gène ou la correction de gène. Des médecins du monde entier étudient des traitements et des remèdes possibles pour la DNAI. Une équipe de l'Université de Washington à St.Louis effectue des recherches sur la thérapie de remplacement enzymatique [15]. Une équipe du University College de Londres effectue des recherches sur la thérapie de remplacement génique [16]. Une équipe du Baylor College of Medicine de Houston étudie l'efficacité de certains médicaments à soulager le stress lysosomal et supprimer la neurodégénérescence [17]. La FDA (Food and Drug Administration) a déjà approuvé l'essai de son équipe sur l'antidépresseur Desipramine, qui pourrait avoir des avantages thérapeutiques importants chez les enfants atteints de DNAI. En février 2019, la Commission européenne a accordé la désignation orpheline (EU/3/19/2134) à un médicament connu sous le nom de RT001 pour le traitement de la DNAI. Celui-ci bloque la production des substances qui s'accumulent dans les terminaisons nerveuses des patients atteints. Il a démontré une stabilisation de l'évolution clinique, sans progression des acquisitions psychomotrices [18].

La DNAI est une maladie inexorablement progressive et le décès survient généralement entre l'âge de 5 et 10 ans, souvent par perte de la fonction bulbaire entraînant une pneumonie. L'âge moyen de décès dans l'étude de Fadie et al était de 9,9 ans et les causes respiratoires étaient prédominantes, probablement secondaires à la dysfonction bulbaire [8]. Ce qui est de même pour l'étude de Carrilho, où l'âge moyen de décès est de 9,15 ans [9]. Dans notre série, 2 patients sont décédés à l'âge de 4 et 8 ans et 5 patients sont perdus de vue.

## 5 CONCLUSION

A l'issu du présent travail, nous concluons que la DNAI est une pathologie génétique rare chez l'enfant qui se développe principalement au cours de la première décennie de vie. La consanguinité joue un rôle très important comme dans toutes les maladies de transmission autosomique récessive. Les études neurophysiologiques et l'IRM cérébrale, bien que non spécifiques, peuvent soutenir le diagnostic clinique et la décision de dépister les mutations du gène PLA2G6 qui constitue la clé du diagnostic. Ce qui permet d'éviter des procédures plus invasives telle que la biopsie périphérique. Le traitement symptomatique donne une part de répit transitoire mais la thérapie génique représente le seul espoir dans la prise en charge de la DNAI.

## REFERENCES

- [1] Aicardi J, Castelein P. Infantile neuroaxonal dystrophy. *Brain* 1979; 102 (4): 727–48.
- [2] Gregory A, Westaway S, Holm IE, Kotzbauer P, Hogarth P, Sonek S, et al. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A2. *Neurology*. 2008; 71 (18): 1402–1409.
- [3] Gregory A, Kurian MA, Maher ER, Hogarth P, Hayflick SJ. PLA2G6-associated neurodegeneration. *GeneReviews*<sup>®</sup>. Seattle: University of Washington; 2017.
- [4] Susan J. Hayflick\*, Manju A. Kurian, Hogarth P.; Neurodegeneration with brain iron accumulation; *Handbook of Clinical Neurology*; 2018; doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1.
- [5] Gregory A.; Hayflick S. Infantile Neuro Axonal Dystrophy Orphanet encyclopedia [Internet]. 2010. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=10365](https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10365).
- [6] Fusco Carlo, Daniele Frattini, Celeste Panteghini, Rosario Pascarella and Barbara Garavaglia *J Child Neurol* published online 27 May 2014 DOI: 10.1177/0883073814535493.
- [7] Matthew A Bower, Khalaf Bushaa, Melissa A Dempsey, Soma Das, Paul J Tuite; Novel Mutations in Siblings with Later-Onset PLA2G6-Associated Neurodegeneration (PLAN); 2011; 10.1002/mds.23617.
- [8] Fadie D. Altuame et al. The natural history of infantile neuroaxonal dystrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020; 10.1186/s13023-020-01355-2.
- [9] Carrilho I, Santos M, Guimarães A, Teixeira J, Chorão R, Martins M, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy: what's most important for the diagnosis? *Eur J Paediatr Neurol*. 2008; 12 (6): 491–500.
- [10] Nardocci, N., & Zorzi, G. (2013). Axonal dystrophies. *Pediatric Neurology Part III*, 1919–1924. doi: 10.1016/b978-0-444-59565-2.00062-9
- [11] Ma Z and Turk J: The molecular biology of the group VIA Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A2. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 67: 1-33, 2001.
- [12] Engel LA, Jing Z, O'Brien DE, Sun M and Kotzbauer PT: Catalytic function of PLA2G6 is impaired by mutations associated with infantile neuroaxonal dystrophy but not dystonia-parkinsonism. *PLoS One* 5: e12897, 2010.
- [13] Goebel HH, Lehmann J. (1993) An ultrastructural study of the retina in human late infantile neuroaxonal dystrophy. *Retina* 13: 50–5.
- [14] Wu Y, Jiang Y, Gao Z, Wang J, Yuan Y, Xiong H, et al. Clinical study and PLA2G6 mutation screening analysis in Chinese patients with infantile neuroaxonal dystrophy. *Eur J Neurol*. (2009) 16: 240–5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02397.x
- [15] Yamasaki TR, Holmes BB, Furman JL, Dhavale DD, Su BW, Song ES, Cairns NJ, Kotzbauer PT, Diamond MI. *J Biol Chem*. 2019 Jan 18; 294 (3): 1045-1058. doi: 10.1074/jbc.RA118.004471
- [16] Kurian MA, Meyer E, Hayflick SJ. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2015; 16: 257-79. doi: 10.1146/annurev-genom-090314-025011
- [17] Lin G., Lee P.-T., Chen K., Mao D., Tan K. L., Zuo Z., Bellen H. J. (2018). Phospholipase PLA2G6, a Parkinsonism-Associated Gene, Affects Vps26 and Vps35, Retromer Function, and Ceramide Levels, Similar to  $\alpha$ -Synuclein Gain. *Cell Metabolism*. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.019
- [18] Firsov AM, Fomich MA, Bekish AV, et al. Effet protecteur de seuil des acides gras polyinsaturés deutérés sur la peroxydation des bicouches lipidiques. *FEB J*. 2019 juin; 286 (11): 2099-2117.