CAS CLINIQUE

Syndrome de Leigh à début tardif: à propos d'une observation

Late onset Leigh syndrome: about an observation

Zahira BARKA-BEDRANE, Djaoued BOUCHENAK-KHELLADI ,Cherifa LOUHIBI,Hakim CHIALI,

Service de neurologie Centre hospitalo universitaire Dr Tidjani Damerdji Tlemcen
Faculté de médecine, université Abou Bekr Belkaid Tlemcen

Auteur correspondant:E-mail :barka_ zahira @yahoo.com Soumis le 28/03/2020 ; accepté 30/10/2020 ; publié le 21/12/2020

Citation: BARKA BEDRANE,Z. Syndrome de Leigh à début tardif: à propos d'une observation.(2020) J Fac Med Or 4(2):625-628.

DOI:10.5281/zenodo.4282506

MOTS CLÉS

syndrome de Leigh, début tardif, affection mitochondriale rare

Résumé

Le Syndrome de Leigh(SL) est une mitochondriopathie rare de l'enfant caractérisée par un polymorphisme clinique. La maladie apparait généralement avant l'âge de 2 ans. Dans cette observation, nous rapportons une forme juvénile de SL. Il s'agit d'une patiente âgée de 13 ans, issue d'un mariage consanguin, qui a présenté une baisse importante de l'acuité visuelle à l'âge de 9 ans.

A 13 ans, elle a présenté des troubles bulbaires et de la marche. L'examen neurologique a retrouvé un syndrome pyramidal, un syndrome extrapyramidal, un syndrome neurogéne et une cyphoscoliose. L'IRM cérébrale a objectivé un hyper signal bilatéral et symétrique au niveau du tronc cérébral, des noyaux gris centraux et de la région périaqueducale. La spectro-IRM cérébrale a retrouvé un pic de lactates.

KEY WORDS

Leigh syndrome, late onset,rare mitochondrial disorder

Abstract

Leigh Syndrome (LS) is a rare childhood mitochondriopathy characterized by clinical polymorphism. Generally, it begins at the age of 2 years .We report the case of a 13 year old patient, born from on inbred marriage,she resented a significant decrease of visual acuity at the age of 9 years.

Towards the age of 13 years, she presented bulbar and walking disorders. The neurological examination found a ppyramidal, an extrapyramidal, a neurogenic syndromes and a kyphoscoliosis. Brain MRI objectified a bilateral and symmetrical hyper signal in the brainstem, the basal ganglia and the periaqueductal region. Brain spectro-MRI found a peak in lactates.

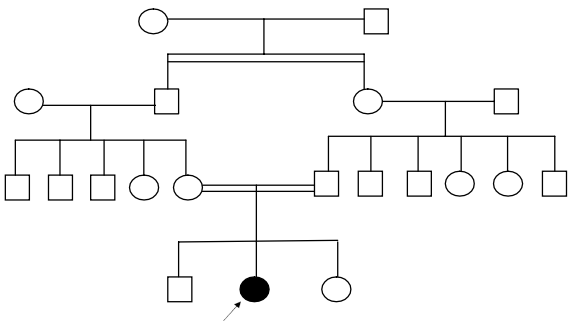
Introduction

Le syndrome de Leigh (SL) également appelé encéphalopathie subaigüe nécrosante, a été décrite pour la première fois par le psychiatre et neuropathologiste britannique Denis Archibald Leigh en 1951[1]. C'est une mitochondriopathie rare de l'enfant caractérisée par un polymorphisme clinique due à une mutation génétique qui est à l'origine d'un déficit énergétique situé au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale ou du carrefour du pyruvate [1]. L'âge de début est généralement moins de 2 ans mais peut se voir dans l'enfance et exceptionnellement à l'âge adulte [1]. Le décès survient généralement précocement suite à une défaillance respiratoire.

Observation

La patiente AW âgée de 13 ans, deuxième d'une fratrie de trois individus, issue d'un mariage consanguin , sans cas similaires dans la famille (Figure 1), qui a consulté le 28 septembre 2017 pour des troubles de la marche associé à des troubles de la phonation et de la déglutition. On note que vers l'âge de 09 ans la patiente a présenté une baisse importante de l'acuité visuelle qui s'est installée progressivement en quelques mois et sans facteurs déclenchants. La baisse de l'acuité visuelle était corrigée sans amélioration. Par ailleurs, les parents avaient constaté une régression psychomotrice avec troubles de la compréhension, de l'expression, de la concentration et un faible rendement scolaire alors que son niveau était excéllent auparavant.

Figure 1. Arbre généalogique



Ce tableau clinique s'est installé progressivement en une année et évolua progressivement vers l'aggravation. L'examen neurologique a mis en évidence une atteinte du nerf optique (amblyopie et atrophie optique à droite), un syndrome bulbaire avec troubles de la phonation et de la déglutition ,le reflexe nauséeux et du voile diminués, un syndrome tétra pyramidal (des reflexes ostéo-tendineux vifs ,diffus poly cinétiques et un signe de Babinski bilatéral), un syndrome extra-pyramidal (une rigidité bilatérale associée à une dystonie des mains et du tronc en rétro pulsion), un syndrome neurogéne avec un déficit distal coté globalement à 2+ au testing manuel (réalisé avec l'échelle MRC pour Medical Research Council) et un syndrome dysmorphique (cyphoscoliose). L'examen somatique retrouve une patiente dyspnéique et une auscultation cardiaque normale. L'IRM cérébrale a mis en évidence un hyper signal bilatéral et symétrique au niveau du tronc cérébral, des noyaux gris centraux et de la région périaqueducale (Figure 2,3). La spectro IRM cérébrale a révélé un pic de lactates (Figure 4).

Figure 2. IRM cérébrale : hyper signal au niveau du tronc cérébral

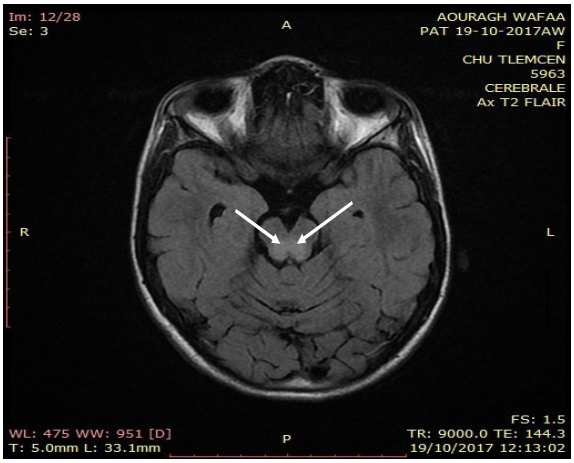
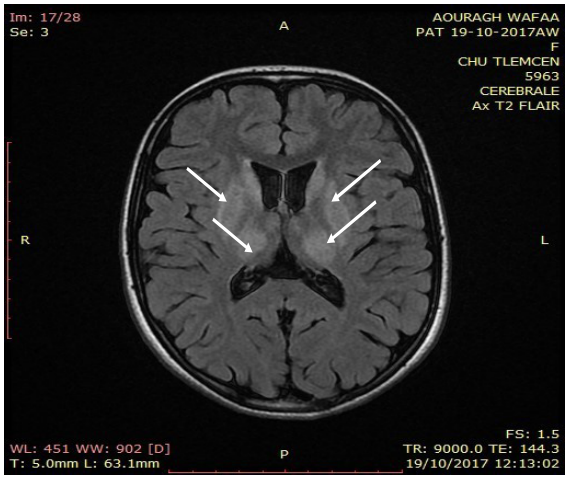
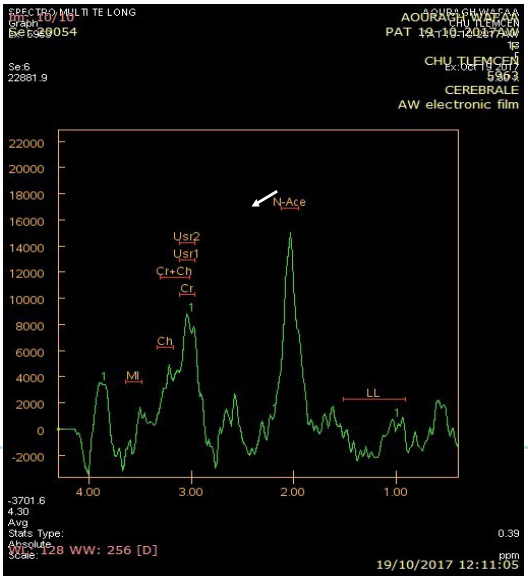


Figure 3. IRM cérébrale : hyper signaux au niveau des noyaux gris centraux et de la région périaqueducal



L'éléctroneuromyogramme (ENMG) a objectivé une atteinte neurogéne. Le bilan métabolique a révélé une augmentation dans le sang du taux de lactates (5.05 mmol/, valeur de référence< 2.85 mmol/l), et du taux de pyruvate (123 µmol/l. valeur de référence 40 à 68 µmol/l).

Figure 4. Spectro IRM cérébrale présence d'un pic de lactates



Le rapport Lactates/Pyruvate = 41 (valeur référence < 10). L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) a révélé un syndrome restrictif très grave. Une échographie cardiaque a montré une hypertrophie concentrique des parois du ventricule gauche. L'examen ORL et l'EEG étaient sans particularités.

Discussion

Le syndrome de Leigh à début tardif qui se définit par un début à l'adolescence ou à l'âge adulte [1], est considéré comme rare. La forme présentée par notre patiente est tardive juvénile, puisque le début s'est fait vers l'âge de 09 ans. Une étude multicentrique Suédoise portant sur 130 patients atteint de SL a montré que chez 19.2% des patients les symptômes ont débutés après 2 ans, et 10% après l'âge de 4,9 ans [2]. La présentation clinique était variable d'une étude à l'autre .Les anomalies motrices étaient présentes chez la grande majorité des patients (82,8%). Les autres caractéristiques communes étaient dominées par les anomalies oculaires (25,0%), les troubles de la phonation et de la déglutition (14,1% et la dystonie (44,6%). Chez notre patiente l'atteinte oculaire s'est manifestée par une baisse de l'acuité visuelle et une atrophie optique à droite. Dans l'étude multicentrique [2], les anomalies oculaires étaient présentes dans 60,8%, le plus fréquent était le nystagmus (23,8%), suivi par le strabisme (19,2%), la baisse de l'acuité visuelle (16,2%), l'atrophie optique (14,6%), le ptosis (13,1%) et l'ophtalmoplégie (12,3%).

Selon une autre étude, qui a porté sur cinq cas de SL de présentation atypique. Le SL était à début tardif, associé à des signes extrapyramidaux prédominants, une progression lente et une détérioration aiguë, mais des présentations atypiques ont également été décrites [3]. McKelvie P et al, ont rapporté 13 cas âgés de 17 à 74 ans qui ont présenté des manifestations cliniques très variables, les plus importantes étant l'ataxie, la spasticité, la dysarthrie et les anomalies oculaires[4].

Dans notre observation, l'échographie cardiaque a montré une hypertrophie concentrique des parois du ventricule gauche, alors que l'examen ORL était normal (audiométrie). Dans l'étude multicentrique Suédoise, une dysfonction cardiaque était présente dans 17,7% des cas, dont plus de la moitié avait une cardiomyopathie hypertrophique (9,2%). Des troubles du rythme ou de la conduction ont été signalés chez cinq patients et une cardiomyopathie dilatée a été signalée chez deux patients. Une atteinte auditive a été identifiée chez 18% des patients et était neurosensorielle Chez 96% d'entre eux, conductrice chez 2%, mixte dans 4% [2]. 45,4% présentaient des troubles de la phonation et de la déglutition .Un retard mental 36,9%, dont la sévérité était variable. Notre patiente a présenté un syndrome neurogéne périphérique clinique confirmé par l'ENMG, dans la littérature cette atteinte est retrouvée dans 6,9%.[2].

Notre patiente n'a pas présenté de crises d'épilepsie et l'électroencéphalogramme était normal. Bien que le SL ne soit pas principalement une maladie affectant le cortex cérébral, 40% à 79% des patients développeraient des crises d'épilepsie essentiellement dans les formes infantiles [5].

Dans notre observation, la patiente était dyspnéique et l'EFR a mis en évidence un syndrome restrictif très grave. Une dysfonction respiratoire était présente dans 37,7 % des cas, à type d'hyperventilation et / ou de respiration anormale (20,0%), d'apnée (16,1%), d'atteinte respiratoire obstructive ou restrictive (13,8%) et d'hypoventilation centrale (10,0%) [2].

Les taux de lactates (5.05 mmol/l), et de pyruvate étaient élevés chez notre patiente. Rahman et al [6], ont inclus la présence d'une augmentation des lactates dans le sang ou le LCR parmi les critères diagnostiques du syndrome de Leigh, un critère qui a été remis en question [7].

Dans l'étude suédoise de Sofou et al [2], 25% des patients avaient des taux normaux de lactates dans le sang ou le LCR tout au long de l'évolution de la maladie. Parmi eux 10 avaient un SL génétiquement confirmé. Ils ont conclu, par conséquent, que les critères diagnostiques du SL étaient cliniques et pathologiques et n'incluaient pas les critères biologiques.

L'augmentation des lactates dans le LCR était significativement corrélée à une évolution plus sévère de la maladie, des exacerbations aiguës et / ou des rechutes, ainsi qu'une atteinte du tronc cérébral. Ils ont conclu que l'élévation des lactates dans le LCR peut être utilisée comme facteur pronostique de gravité du SL [2].

Chez notre patiente, l'IRM cérébrale a mis en évidence un hyper signal bilatéral et symétrique au niveau du tronc cérébral, des noyaux gris centraux et de la région périaqueducale. La spectro IRM cérébrale a révélé un pic de lactates. La neuroimagerie joue un rôle important dans le diagnostic des patients atteints du syndrome de Leigh. A l'IRM cérébrale les lésions les plus caractéristiques sont des hyper signaux bilatéraux et symétriques qui siègent au niveau des noyaux gris centraux, du thalamus, de la substance grise et des noyaux du tronc cérébral en séquences pondérées T2 [8]. Dans les noyaux gris centraux, le putamen est particulièrement impliqué. La spectroscopie IRM cérébrale, en cas de syndrome de Leigh révèle la présence de lactate dans les tissus cérébraux au niveau de la substance blanche et grise et des niveaux de choline relativement élevés dans la substance blanche. Ceci est probablement lié à un processus de démyélinisation en cours, La spectroscopie par résonance magnétique pourrait donc être utile pour différencier le SL des autres maladies mitochondriales [9].

Dans 80% des cas, le SL est causé par une Mutation dans l'ADN nucléaire, avec une anomalie du complexe IV, également appelé cytochrome c oxydase ou COX. Le gène muté dans le SL déficient en COX s'appelle SURF1 et est situé sur le bras long du chromosome 9[10]. A l'heure actuelle aucun traitement spécifique des troubles mitochondriaux chez l'enfant n'est disponible.

L'objectif des traitements qui sont encore a l'essai est d'améliorer la production d'ATP ainsi que d'abaisser les niveaux de lactates.

Conclusion

Le syndrome de Leigh est une mitochondriopathie rare de l'enfant dont la clinique peut être polymorphe. Il doit être suspecté devant une régression psychomotrice .Le diagnostic doit être posé devant des signes neurologiques polymorphes et radiologiques notamment la présence à l'IRM d'hyper signaux bilatéraux en T2 au niveau du tronc cérébral et des ganglions de la base. Même si le pronostic de cette maladie est très mauvais, une thérapie de soutien est prescrite pour améliorer la qualité et l'espérance de vie du patient.

Conflits d'intérêt

les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Références bibliographiques

[1]. Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1951;14(3):216–221.

[2]. Sofou K, De Coo IFM, Isohanni P, et al. A multicenter study on Leigh syndrome: disease course and predictors of survival. Orphanet J Rare Dis. 2014

[3]. Huntsman RJ, Sinclair DB, Bhargava R, Chan A: Atypical presentations of leigh syndrome: a case series and review. Pediatr Neurol 2005, 32(5):334–340.

[4]. McKelvie P, Infeld B, Marotta R, Chin J, Thorburn D, Collins S: Late-adult onset leigh syndrome. J Clin Neurosci 2012, 19(2):195–202.

[5]. Lee HF, Tsai CR, Chi CS, Lee HJ, Chen CC: Leigh syndrome: clinical and neuroimaging follow-up. Pediatr Neurol. 2009, 40 (2): 88-93. 10.1016/j.pediatrneurol.2008.09.020.

[6]. Rahman S, Blok RB, Dahl HHM, et al. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. Ann Neurol. 1996;39(3):343–351.

[7]. Naess K, Freyer C, Bruhn H, Wibom R, Malm G, Nennesmo I, von Döbeln U, Larsson NG: MtDNA mutations are a common cause of severe disease phenotypes in children with Leigh syndrome. Biochim Biophys Acta. 2009, 1787 (5): 484-490.

[8]. Medina L, Chi T, DeVivo D. et al.MR findings in patients with subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome): correlation with biochemical defect. Am J Neuroradiol. 1990;11:379–384

[9]. Sijens PE, Smit GP, Rodiger LA, et al. MR spectroscopy of the brain in Leigh syndrome.Brain Dev 2008;30:579–83.

[10]. Salviati L, Freehauf C, Sacconi S, et al. Novel SURF1 mutation in a child with subacute encephalopathy and without the radiological features of Leigh Syndrome. Am J Med Genet A 2004;128A:195–8.