

201. PCH2 (Hypoplasie Pontocérébelleuse)

Synonymes :

Hypoplasie pontocérébelleuse de type 2.

PCH2

Nom le plus commun :

PCH2 (Hypoplasie Pontocérébelleuse).

Introduction

L'hypoplasie pontocérébelleuse de type 2 (PCH2) est une maladie métabolique héréditaire. Le métabolisme fait référence à la conversion et au traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire à la construction des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et à la libération d'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme est défectueuse, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être transformée et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit éventuellement important ne se forme pas assez ou parfois pas du tout. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. On appelle cela une maladie métabolique.

Contexte

En 1978, le professeur Barth, neurologue pédiatrique néerlandais, a vu pour la première fois un bébé atteint de PCH2. Bien que le patient souffrait d'une maladie inconnue, il est rapidement apparu que les mêmes symptômes se manifestaient dans plusieurs familles néerlandaises, qui étaient en partie liées. À l'époque, les techniques médicales courantes n'offraient pas de possibilités suffisantes pour remonter à la cause de la maladie. Après la mort du premier patient, Barth a examiné le cerveau. Il a découvert que le cervelet et le pont du tronc cérébral étaient beaucoup trop petits (hypoplasie). La maladie a donc été décrite par le terme "hypoplasie pontocérébelleuse".

Formes multiples d'hypoplasie pontocérébelleuse

Plusieurs formes d'hypoplasie pontocérébelleuse ont maintenant été décrites. La distinction se fait sur la base du tableau clinique (les symptômes) et de l'évolution pathologique du cerveau.

PCH1 - des modifications du cerveau et de la moelle épinière entraînent une faiblesse musculaire et un décès prématuré, généralement avant la première année de vie.

PCH2 - cerveau plus petit que la normale, qui rétrécit au cours de la vie, entraînant un retard croissant du périmètre crânien. Les patients se développent très peu, tant sur le plan moteur que mental. Spasticité caractéristique, mouvements incontrôlables des bras et des jambes, troubles de la déglutition et crises d'épilepsie.

PCH3 - similaire à la PCH2 sans la spasticité caractéristique, mais avec des anomalies du nerf optique.

PCH4 - similaire à la PCH2, mais plus grave, nécessitant une ventilation immédiatement après la naissance. À la naissance, il y a souvent trop de liquide amniotique (polyhydramnion) en raison d'un trouble de la déglutition qui existe déjà avant la naissance, il y a des articulations raides et déformées (arthrogrypose) et un trouble respiratoire qui

entraîne souvent la nécessité immédiate d'une respiration artificielle. En raison de tous ces facteurs, le taux de survie est très faible.

PCH5 - comme PCH4, mais commence avant la naissance. Entraîne une mort prématurée.

PCH4 et PCH5 ont été décrites indépendamment par différents chercheurs, mais sont identiques selon les dernières découvertes.

PCH6 - la chaîne respiratoire mitochondriale (alimentation en énergie de la cellule) est affectée dans les muscles et dans le cerveau. La PCH6 peut donc également être classée parmi les maladies mitochondriales. Cette forme est également grave et entraîne une mort prématurée.

PCH7 - forme très rare de PCH, dans laquelle le développement du sexe masculin est perturbé.

PCH8 forme très rare de PCH, cette affection peut ne pas évoluer ou n'évoluer que lentement.

PCH9 - rare, reconnaissable à la forme particulière du tronc cérébral sur l'IRM.

PCH10 - rare, la moelle épinière est également touchée chez ces patients.

Seule l'hypoplasie pontocérébelleuse de type 2 est décrite ici. L'abréviation est PCH2.

Comme la PCH2 est présente de manière frappante dans un certain nombre de familles de Volendam, cette maladie était également appelée maladie de Volendam, mais il vaut mieux éviter ce terme car nous savons maintenant que la PCH2 est présente partout dans le monde.

L'enzyme défectueuse dans le PCH2

En 2008, on a découvert des mutations dans trois gènes différents qui causent tous la PCH2. Sur la base de ces gènes, la PCH2 est également divisée en PCH2a (TSEN54), PCH2b (TSEN2) et PCH2c (TSEN34). Les gènes TSEN codent pour différentes parties d'un grand complexe enzymatique : l'endonucléase d'épissage des ARNt. Cette enzyme est nécessaire à la fabrication active de l'ARN de transfert, en abrégé : ARNt. Les ARNt sont importants pour la fabrication des protéines. Au cours du développement, le cerveau est probablement plus sensible à un manque d'ARNt, le produit de l'enzyme manquant ici, que d'autres organes.

Rareté

La PCH2 est une maladie métabolique relativement courante. En Belgique, plusieurs dizaines de familles sont connues pour être atteintes de la maladie, et en dehors de la Belgique également. Cependant, il est possible que de nombreux patients passent inaperçus, car on sait peu de choses sur ce trouble.

Symptômes

De nombreux enfants atteints de PCH2 développent des problèmes peu après la naissance en raison de leur maladie. Les premiers symptômes qui se manifestent sont des problèmes de déglutition et un comportement agité. Ils sont également souvent faibles, notamment au niveau du dos et du cou. Les enfants présentent un développement très faible, tant sur le plan mental que moteur. Ils développent peu ou pas de contrôle sur leurs mouvements et la plupart des patients n'apprennent jamais à s'asseoir de manière autonome. Les patients font presque toujours des mouvements saccadés involontaires et présentent généralement une spasticité dans les bras et les jambes. Des crises d'épilepsie se produisent également. Les enfants atteints de PCH2 ont du mal à entrer en contact avec leur environnement. Ils ont

une petite tête et les images IRM montrent un sous-développement de certaines parties du cerveau.

Certains enfants meurent en bas âge, par exemple lorsque leur température corporelle devient trop élevée en raison d'une infection. Les enfants qui grandissent ont également une espérance de vie limitée, notamment en raison des complications liées à leurs multiples handicaps. Dans le passé, la plupart des enfants atteints de PCH2 mouraient de pneumonie, causée par un étouffement. Aujourd'hui, presque tous les enfants atteints de PCH2 sont équipés d'un tube PEG (un tube placé dans la paroi abdominale, permettant de faire passer les aliments directement dans l'estomac) par lequel ils sont nourris. Cela a considérablement amélioré l'espérance de vie.

Diagnostic

Les symptômes de la maladie peuvent conduire à une suspicion de diagnostic. Le diagnostic de PCH en général peut être confirmé par un examen IRM du cerveau. Un test ADN dans le sang pour les gènes TSEN est nécessaire pour compléter le diagnostic. Une mutation du TSEN54 est la cause la plus fréquente de la PCH2, mais aussi de la PCH4. En outre, des analyses de sang et d'urine sont effectuées sur le patient et ses parents afin d'exclure d'autres maladies métaboliques, car l'image de l'IRM de la PCH2 peut également ressembler à certaines maladies métaboliques. Si des mutations dans l'un des gènes TSEN sont trouvées, un test ADN est effectué pour déterminer si les parents sont porteurs de la maladie.

Comme la maladie se manifeste à un jeune âge, il est peu probable que des frères et sœurs plus âgés que le patient soient atteints de la même maladie. Cependant, les frères et sœurs en bonne santé d'un enfant atteint de PCH2 ont 67 % de chances d'être porteurs. Cela peut être démontré par un test ADN pour la mutation trouvée dans la famille.

Le diagnostic prénatal peut être utilisé pour vérifier si un enfant sera atteint de la même maladie lors d'une grossesse ultérieure.

Traitement

Il n'y a pas de traitement pour la PCH2. Malheureusement, il n'existe aucun traitement pour soulager les symptômes. Toutes les formes de traitement visent à permettre aux patients de mener une vie aussi agréable que possible. Presque tous les patients utilisent un fauteuil roulant. La physiothérapie ou l'ergothérapie peuvent atténuer les symptômes physiques. Si le patient a des problèmes de déglutition, l'alimentation par sonde et éventuellement une sonde PEG offrent une solution. L'épilepsie et les problèmes musculaires peuvent être atténués par des médicaments.

Hérédité

La PCH2 est une maladie héréditaire, et l'hérédité est "autosomique récessive". Cela signifie que vous êtes né avec la maladie et que vous ne pouvez pas en guérir. Cela signifie généralement que les parents ne pouvaient pas savoir à l'avance que leur enfant tomberait malade. Dans la plupart des cas, les deux parents ne sont pas affectés. Ils sont alors "porteurs sains" d'un gène anormal et possèdent également le gène normal.

Autosomique récessif

Dans chaque cellule du corps, le matériel héréditaire est présent en double et divisé en paires de chromosomes. Il y a 22 paires égales (autosomes) par cellule, tandis que la 23^e paire est déterminante pour le sexe et diffère entre une femme qui a deux chromosomes X et un homme qui a un chromosome X et un chromosome Y.

Cette maladie métabolique est transmise de manière autosomique récessive. Autosomique signifie que le gène anormal est situé sur l'un des 22 chromosomes normaux. Les garçons comme les filles peuvent être touchés. En outre, un gène anormal sur l'un des deux chromosomes est subordonné au gène normal sur l'autre chromosome (récessif), qui compense alors. Cela se produit chez un "porteur sain", qui ne contractera donc pas la maladie. Ainsi, deux gènes différents sont nécessaires pour contracter la maladie. Un enfant atteint d'une maladie métabolique a hérité d'un gène anormal de ses deux parents.

Les parents ne sont pas malades, mais sont porteurs du gène anormal. Elles ont donc 25 % de chances (1 sur 4) d'avoir un enfant atteint de la maladie à chaque grossesse. Ils ont également 75 % (3 sur 4) de chances d'avoir un enfant qui n'est pas malade. Parmi ceux-ci, 2/3 seront des porteurs sains, tout comme les parents. Ces enfants ne peuvent transmettre la maladie que si leur partenaire présente également la même anomalie dans son ADN.