



Homocystinurie révélée par des accidents vasculaires à répétition

Homocystinuria discovered by repetition of cerebrovascular thrombosis

البيلة الهوموسستينية، تم اكتشافها بتكرار حدوث خثار مخي وعائي

E. Ait Benhaddou, S.Houachi, S.Lahbouje, M.Benramdan, A.Benomar, M.Yahyaoui

الملخص : البيلة الهوموسستينية هو مرض وراثي جسدي متنحي، الجين المسؤول عن حدوثه يوجد بالصبغي 21، وينتشر بفرنسا بمعدل حالة من بين 60.000 شخص، ظواهره العصبية نادرة ومتنوعة، كما أن السكتات (الحوادث) المخية الوعائية والوريدية تعتبر اعتيادية لدى الأطفال المتابعين المصابين بمرض البيلة الهوموسستينية، وهذه الظواهر تعتبر في بعض الأحيان المؤشر الرئيسي لهذا المرض.

نحن نسجل هنا حالة بيلة الهوموسستينية اكتشفت عن طريق حدوث سكتات مخية وعائية إقفارية متكررة لدى مريض يبلغ من العمر 22 عاما عانى منذ أن كان عمره 17 إلى 22 عاما من خمسة عوارض عصبية إثر سكتات مخية وعائية إقفارية، مصاحبة بنوبات صرعية والتهاب وريدي للساق اليمنى، ارتباط السكتات الختارية الوريدية والشرائية بشكل خاص أدت إلى اكتشاف مرض البيلة الهوموسستينية، حالتنا المرضية هذه نبهت وأشارت إلى مدى أهمية البحث التلقائي عن البيلة الهوموسستينية لدى كل طفل عانى من أول سكتة مخية وعائية وخصوصا إذا كان مصاحبا بهيئة متلازمة مرتان.

الكلمات الأساسية : الأساسية البيلة الهوموسستينية - فرط البيلة الهوموسستينية - الخثار المخي الوعائي الصغير البالغ.

Résumé : L'homocystinurie est une maladie génétique autosomique récessive. Le gène responsable se trouve sur le chromosome 21. Sa prévalence en France est estimée à un cas/60000 personnes. Les manifestations neurologiques sont rares et diverses. Les accidents vasculaires cérébraux et veineux sont habituels chez les enfants suivis pour une homocystinurie. Ces manifestations sont parfois révélatrices de la maladie.

Nous rapportons un cas d'homocystinurie révélé par des accidents vasculaires cérébraux ischémiques à répétition. C'est un patient de 22 ans qui a présenté entre l'âge de 17 ans et de 22 ans cinq épisodes neurologiques des accidents vasculaires cérébraux ischémiques associés à des crises épileptiques et une phlébite du membre inférieur droit. L'association d'accidents thrombotiques veineux et artériels est particulièrement évocatrice d'homocystinurie. Notre cas clinique souligne l'importance de rechercher systématiquement une homocystinurie devant tout enfant présentant un premier AVC d'autant plus s'il est associé à un aspect marfanoid.

Mots clés : Homocystinurie accident vasculaire cérébral.

Abstract : Homocystinuria is genetic autosomal recessive disease. The responsible gene of this disease is found in chromosome 21. Its prevalence in France is estimated at one case /60000 persons. The neurological manifestations of this disease are rare and diverse. Venous and cerebrovascular accidents are frequent among children who suffer from homocystinuria. These manifestations reveal sometimes the existence of the disease.

We report a case of homocystinuria discovered through repeated ischemic cerebrovascular accidents from which a 22 year-old patient suffers. The patient suffered at the age of 17 and 22 from five neurological episodes of ischemic cerebrovascular accidents associated with epileptic crises and right lower limb phlebitis. The association of venous and arterial thrombotic accidents evokes homocystinuria, particularly. Our clinical case highlights the importance of examining systematically every child suffering from a first cerebrovascular accident for homocystinuria, especially if it is associated with a marfanoid aspect.

Key Words : Homocystinuria; cerebrovascular thrombosis.

Tiré à part : E. Ait Benhaddou : Service de neurologie B et de neurogénétique, Hôpital des spécialités .CHU de Rabat - Salé, Maroc.

Introduction

Décrite pour la première fois par Carson et Neil [1], l'homocystinurie est la deuxième encéphalopathie métabolique par ordre de fréquence, après la phénylcétonurie. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, sa fréquence dans la population se situe entre 1/60.000 et 1/ 300 000 personnes, avec des variations selon les pays (1/50.000 en Irlande et 1/1.000.000 au Japon). Elle est due à un déficit d'une enzyme, la cystathionine bêta-synthase (CBS), qui va provoquer l'accumulation (thésaurismose) dans l'organisme de produits toxiques que sont l'homocystéine et la méthionine. Elle est classiquement détectée dans l'enfance par la présence de signes cliniques caractéristiques tels qu'une ectopie du cristallin, un syndrome marfanoïde, des manifestations thromboemboliques précoces et quelques fois un retard mental [2,3]. La prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les enfants qui développent des thromboses artérielles et veineuses est inconnue vue la rareté de cette pathologie [4]. En effet les complications thrombotiques surviennent chez un tiers des patients homocystinuriques entre la seconde et la troisième décennie. Le traitement est basé sur la vitaminothérapie et un régime spécifique qui doivent être instaurés le plus précocement possible. En absence de traitement, l'évolution se fait vers des complications graves et irréversibles.

Nous rapportons un cas d'homocystinurie révélé par des accidents vasculaires artériels à répétitions associés à des crises épileptiques partielles et une phlébite du membre inférieur.

Observation

Un patient âgé 22 ans, a dans ses antécédents médicaux un retard mental et une monoparésie crurale droite constaté depuis l'âge de la marche.

Il a présenté, entre l'âge de 17 ans et 22 ans, cinq épisodes neurologiques d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI) associés à des crises épileptiques partielles.

A l'âge de 17 ans, il est victime d'une hémiparésie droite avec des crises épileptiques partielles. Le patient a été mis sous phénobarbital avec récupération du déficit moteur en une semaine.

A l'âge de 19 ans, il a présenté un accident vasculaire cérébrale ischémique droit. Le bilan étiologique de l'AVCI sujet jeune notamment inflammatoire, l'étude du LCR et un bilan immunologique étaient sans anomalies notamment les anticorps antinucléaires, les anticardiolipines anticorps anti DNA et les ANCA. L'artériographie a montré des signes en faveur d'une vascularite. Le malade a été mis sous antiagrégant plaquettaire avec récupération partielle du déficit moteur.

A l'âge de 22 ans, le patient a présenté quatre épisodes neurologiques d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques associés à des crises épileptiques partielles.

L'examen clinique de décembre 2006 a montré une hémiparésie gauche spastique, une apraxie bucco faciale, une arachnodactylie et un aspect marfanoïde. Le scanner cérébral a objectivé de multiples AVCI d'âges et de sièges différents. Le bilan biologique a objectivé une homocystinurie à 19.52mmol/l (inf à 5) et une hyperhomocystinémie à 21 μ mol/l (inf à 10) avec un dosage de vitamine B6 normal à 19 nmol/l.

Le diagnostic d'homocystinurie fut retenu. Le patient était mis sous complément vitaminique à base de vitamine B6 (500mg par jour) et un apport complémentaire en folates, qu'il reçoit toujours.

L'évolution était marquée par une amélioration clinique partielle, mais le patient a développé au cours de son hospitalisation une thrombophlébite du membre inférieur droit et il a été mis sous héparinothérapie (0,6ml deux fois par jour) puis un relais par les antivitamines K pendant 6 mois avec une bonne évolution clinique.

Discussion

Notre patient a présenté cinq accidents vasculaires cérébraux ischémiques à répétition associés à des crises épileptiques et une thrombophlébite du membre inférieur droit dans le cadre d'une homocystinurie diagnostiquée tardivement. En dehors de l'ectopie du cristallin, notre malade avait des signes généraux évocateurs de ce diagnostic notamment un retard mental, des déformations squelettiques et un aspect marfanoïde.

Dans la littérature, le diagnostic d'homocystinurie est généralement posé tardivement devant la méconnaissance de ce syndrome et l'hétérogénéité de sa présentation [1-3]. Aline et al ont rapporté le cas d'un enfant de 7 ans dont

le diagnostic d'homocystinurie n'a été posé qu'après cinq accidents thrombotiques artériels et veineux, alors que le malade présentait un aspect marfanoïde [2].

Les complications thrombotiques concernent un tiers des patients homocystinuriques au cours de la seconde ou troisième décennie. Elles sont plus précoces si l'homocystinurie s'associe à d'autres facteurs de risque constitutionnels de la maladie thromboembolique [6].

Selon les données de la littérature, l'atteinte vasculaire est présente dans 41% des cas et révélatrice dans 11% des cas [7]. Dans 26% des cas le diagnostic est posé après un dépistage dans la famille qui ont été dépistés en raison d'un diagnostic dans la fratrie.

Les complications thrombotiques touchent aussi bien le réseau veineux que le réseau artériel de façon égale [8]. L'atteinte vasculaire conditionne la gravité de cette thésaurismose [9] d'où l'intérêt du dosage de l'homocystéine totale plasmatique devant tout accident vasculaire chez l'enfant et l'adulte jeune. En effet un diagnostic précoce et donc un traitement vitaminique précoce peuvent éviter ces complications [9,10].

La particularité de notre cas réside dans le fait que l'atteinte neurologique était dominée par des accidents vasculaires cérébraux et aussi par la fréquence de leurs récives pendant une période de 5 ans. Dans la littérature les complications vasculaires cérébrales ne représentent que 20% des complications vasculaires thrombotiques. Dans la plupart des observations rapportées, la fréquence des AVC et de leurs récives est faible.

Dans une série de 624 patients non traités, Mudd et al. [8] ont rapportés que 25,1 % de complications thrombotiques sont survenues, parmi ces patients, 51 % avaient présenté une thrombose veineuse et 49 % avaient présenté une thrombose artérielle. Schmike [11] retrouvait 16 patients sur 38 (42 %) avec une atteinte vasculaire dont la moitié de thrombose veineuse [3]. Notre malade a présenté à la fois des épisodes d'AVC et un épisode veineux de phlébite du membre inférieur ce qui souligne la gravité de son tableau clinique.

Habituellement, l'âge moyen de survenue du premier événement thrombotique artériel est de 27,4 ans contrairement à notre malade qui a eu son premier AVC probablement depuis la naissance, puisqu'il avait une monoparésie crurale constatée depuis l'âge de la

marche. Dans la littérature, les événements thrombotiques veineux rapportés étaient souvent consécutifs à un facteur déclenchant notamment chirurgical, alitement ou grossesse et répondent bien à un traitement anticoagulant classique. Chez notre patient, l'alitement était le facteur déclenchant surajouté de sa thrombophlébite du membre inférieur droit. Dans une étude rétrospective multicentrique [5], les auteurs ont constaté que la plus grande fréquence des complications vasculaires était observée chez les patients homocystinuriques dont le phénotype est un déficit en cystathionine bêta-synthase (CBS) sensible à la vitamine B6. Aucun élément physiopathologique ne permet d'étayer cette constatation. En effet la prévalence de la thrombose est de 66 % dans le groupe des patients CBS vit B6+ et seulement de 20 % dans le groupe des patients résistants à la vitamine B6 [5]. Aucun patient déficientaire en 5-méthyltétrahydrofolate (MTHFR) n'a présenté de thrombose dans cette série [4]. Le lien entre la mutation du gène de la MTHFR et le risque de thrombose n'est pas complètement élucidé. Dans la méta-analyse de Mudd et al, le risque thromboembolique veineux était faible et estimé à 1,20 (IC 95 % : 1,08–1,32). Alors qu'une étude franco-suisse avait montré que ce risque existait surtout chez les patients ayant une mutation de MHTFR associé à un taux faible de folates intra-érythrocytaires. Chez notre patient le dosage enzymatique n'a pas été fait, mais le diagnostic d'un déficit en CBS sensible à vitamine B6 a été retenu devant l'association d'un aspect marfanoïde, d'une répétition des AVC, de la présence d'une homocystinurie et d'une hyperhomocystinémie et de la réponse au traitement.

Au cours des homocystinuries avec déficit en CBS le diagnostic est fait tardivement en cas de (phénotypes modérés et donc d'apparition plus tardive) durée d'exposition à l'hyperhomocystéinémie plus longue [5]. En effet, la durée moyenne d'exposition à une hyperhomocystéinémie non traitée est de 22,3 ans (extrêmes : 6-45), elle est plus importante chez les patients qui développent une complication thrombotique artérielle ou veineuse, contre 6,2 ans (extrêmes : 1-20) en l'absence de thrombose. C'est le cas de notre patient dont la durée d'exposition à l'homocystinurie était longue et pourrait alors expliquer la fréquence élevée des événements thrombotiques.

Cependant les résultats des études rapportées sont contradictoires et restent difficilement comparables. Cer-

tains ont constaté que lorsque le traitement est instauré précocement ; et malgré une hyperhomocystéinémie résiduelle modérée ; l'incidence des complications thrombotiques était rare en dehors des complications d'une chirurgie orthopédique lourde [6,12]. D'autres ont rapporté qu'inversement, le risque de récurrence est élevé même avec un traitement bien conduit. En effet, Quéré et al [5] ont rapporté dans leur série, qu'après une année de suivi de 185 malades homocystinuriques sous traitement, le taux de récurrence était de 80 %.

La plupart des cas rapportés dans la littérature ont des taux d'homocystinurie très élevés. Par ailleurs, et comme c'est le cas de notre patient, de rares observations rapportées ont des taux d'homocystinurie faiblement augmentés. En effet, Calaf et al [13] ont rapporté l'observation d'une patiente âgée 36 ans qui a présenté une thrombose veineuse profonde du membre inférieur gauche à l'âge de 21 ans et une embolie pulmonaire à 32 ans, avec un taux d'homocystinurie à 12,1 mmol/l.

Notre malade a été mis sous apport quotidien de vitamine B6 de 500 mg /j et un complément en folates avec récupération partielle du déficit. Le contrôle du taux d'homocystinurie sous traitement n'a pas été fait, mais le malade après un recul de deux ans, n'a pas eu de récurrence thrombotique.

Conclusion

Une des étiologies des AVC du sujet jeune est l'homocystinurie. Le diagnostic doit être évoqué systématiquement et plus particulièrement si d'autres anomalies cliniques sont retrouvées (anomalies oculaires, retard mental et aspect marfanoïde). Le traitement fait appel à la vitamine B6, mais son efficacité semble incomplète. Des études randomisées et contrôlées sont essentielles pour étudier le rôle exact d'une supplémentation vitaminique dans la prévention des accidents thrombotiques artérielles et veineuses dans cette maladie.

Références

1. Carson N, Neil D. Metabolic abnormalities detected in survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child* 1962; 37: 505-513
2. Cano A, Chabrol B. Homocystinurie : à propos d'un accident vasculaire cérébral chez un enfant : *Ann Biol Clin* 2007; 65. p ?
3. Caruba C; Millasseau E; Candito M; Brustié C; Fuzibet JG. Découverte d'une homocystinurie chez des jumelles homozygotes : *Ann Biol Clin* 2007 ; 65(2)
4. Lefaucheur R; Triquenot-Bagan A; Quillaud M; Genevois O; Hannequin D. Stroke and iridodilation revealing an homocystinuria caused by a compound heterozygous mutation of cystathionine beta-synthetase : *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164(8-9): 728-732
5. Simorre B; Quéré I; Berrut G. Les manifestations vasculaires de l'homocystinurie : étude rétrospective multicentrique : *La revue de médecine interne* 2002; 23 : 267-272
6. I. Quere, T.V. Perneger, J. Zittoun, H. Bellet, J.C. Gris and J.P. Red blood cell methylfolate and plasma homocysteine as risk factors for venous thromboembolism: a matched case-control study : *Lancet* 2002 : 747-752.
7. Saudubray J.M. Homocystinurie : *Encyclopédie Orphanet* 2002
8. Mudd S.H; Skovby F; Levy H.L; Pettigrew K.D; Wilcken B. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1-31
9. Yap. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention : *J. Inherit. Metab. Dis.* 2003; 26: 259-265
10. David M; Andrew M. Venous thromboembolic complications in children: *J Pediatr* 1993; 123: 337-346
11. Schimke RN; McKusick VA; Huang T; Pollack A. Homocystinuria studies of 20 families with 38 affected members: *JAMA* 1965; 193:711-719.
12. Lonn E. Homocysteine in the prevention of ischemic heart, stroke and venous thromboembolism: therapeutic target or another distraction: *Curr Opin Hematol* 2007;14: 481-487