

MALADIE DE REFSUM ET SYNDROME DE REFSUM

H. PETIT

Clinique Neurologique, Hôpital Régional, Lille, France

Refsum's Disease and Refsum's Syndrome

Three observations of hereditary ataxic polyneuritis are reported. Two of these correspond to cases of Refsum's disease, though showing a very different evolution. The third one also seems to be a case of Refsum's syndrome, though showing different contradictory clinical and biochemical features.

Dix années après les travaux de Klenk et Kahlke (1963) et Kahlke et Richterich (1965) isolant l'acide phytanique dans les tissus et le sérum d'un enfant atteint de maladie de Refsum, les observations d'hereditary ataxic polyneuritis restent rares et ne dépassent pas une trentaine de cas avec confirmation biochimique. Le neurologue est amené à évoquer exceptionnellement ce diagnostic devant un ensemble de signes cliniques maintenant bien connus et nous résumons ici brièvement trois observations, qui, malgré leur diversité d'évolution, nous orientaient vers cette affection.

Observation 1

H. J., née en 1923. A partir de 7 ans, baisse d'acuité visuelle héméralopie, rétrécissement concentrique du champ visuel et hypoacousie. A 16, puis 20 ans, épisodes déficitaires des membres inférieurs régressifs en quelques mois. Nouvelles poussées à 32 ans et 46 ans. Hospitalisée en 1969, elle présente polynévrite ataxique majeure, cécité, surdité, anosmie, ichtyose, orteils en marteau.

L'examen ophtalmologique montre rétinite pigmentaire, cataracte bilatérale, myosis; l'ERG est éteint. La vitesse de conduction nerveuse est très ralentie (30 m/sec au sciatique poplité externe). Il y a une dissociation albumino-cytologique du L.C.R. (albumine 100 mg, puis 180 mg/100 ml). Quelques troubles de la repolarisation à l'ECG.

La chromatographie en couche mince des lipides sériques montre deux taches supplémentaires de triglycérides et la chromatographie gazeuse met en évidence l'acide phytanique (Sezille et al. 1971). Une certaine amélioration se manifeste après un régime pauvre en phytol et aussi à la suite d'une intervention sur la cataracte. Il n'y a pas de consanguinité connue mais une soeur de la malade décédée à 60 ans aurait présenté cécité, surdité, myosis, mais n'aurait pas eu de troubles de la marche.

Observation 2

B. T., née en 1931, ne signale des troubles qu'à partir de l'âge de 26 ans. Elle constate alors une héméralopie et un rétrécissement concentrique du champ visuel. A 35 ans apparaissent des troubles de la marche avec instabilité; la malade se plaint de paresthésies. Quand elle est hospitalisée en 1972, elle présente steppage bilatéral, aréflexie et amyotrophie, troubles de la sensibilité profonde mais pas de troubles cérébelleux.

Il y a une rétinite pigmentaire avec acuité visuelle à 3/10^e et champ visuel tubulaire. Il y a une hyposmie ancienne et une hypoacousie récente. Le liquide céphalorachidien est peut modifié; légère

Proc. 4th Int. Congr. Neurogenet. Neuroophthalmol. (1973)

Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma), 23: 329-331

© 1974

albuminorachie à 60 mg/100 ml. Il n'y a pas d'ichtyose mais des troubles vasomoteurs des extrémités avec cyanose. A noter des reins doubles bilatéraux.

L'ECG est normal, l'EMG montre des signes d'atteinte neurogène majeure, l'ERG est éteint.

En 1972 et 1973 les chromatographies en couche mince des lipides sériques montrent la présence de triglycérides à acide phytanique confirmée en chromatographie gazeuse. L'état actuel n'est pas évolutif. S'il n'y a pas d'antécédents similaires dans la famille on note un coefficient de consanguinité de 1/8 avec mariages consanguins chez les parents et grands-parents paternels eux-mêmes issus d'un mariage de membres de deux fratries.

Observations 3

D. R., né en 1913, se plaint vers 32 ans de troubles de la marche d'installation insidieuse avec tendance à l'instabilité. Il y a une aggravation lente, très progressive dans la gêne de la marche: on constate une polynévrite ataxique importante chronique avec steppage, amyotrophie, aréflexie, troubles de la sensibilité profonde, troubles cérébelleux modérés. Une rétinite pigmentaire avec atrophie jaune cirreuse s'accompagne d'une acuité visuelle à 5/10°, d'un rétrécissement concentrique du champ visuel et d'une héméralopie. Il y a une hypoacousie récente mais pas d'anosmie. Pas d'ichtyose mais des troubles vasomoteurs des extrémités chez ce malade qui présente des pieds creux. L'atteinte neurogène des extrémités est majeure à l'EMG avec vitesse de conduction à 34 m/sec au sciatique poplité externe. Le liquide céphalorachidien est normal (albumine 40 mg/100 ml). La recherche d'acide phytanique dans les lipides sériques est négative à 3 reprises en 1970, 1971 et 1973, le bilan lipidique ne montrant qu'une hypercholestérolémie avec augmentation des bêta-lipoprotéines. Les signes neurologiques restent importants mais sans accentuation nette, alors que la baisse d'acuité visuelle est aggravée (2/10° actuellement).

Il n'y a pas de consanguinité connue, mais la soeur du malade aurait des pieds creux et un oncle maternel, décédé à 69 ans, a présenté des troubles de la marche avec pieds creux et une cécité à l'âge de 56 ans.

COMMENTAIRES

Nos deux premières observations appellent peu de remarques: elles illustrent seulement la variété des types cliniques et évolutifs qu'on peut rencontrer dans la maladie de Refsum. Notre première malade présente un syndrome très complet, une évolution dès l'enfance et des poussées spectaculaires. Notre deuxième malade, chez laquelle a été mise en évidence une consanguinité importante, a un tableau moins riche, pas de trouble cérébelleux, pas d'ichtyose, pas de cataracte ou d'anomalies pupillaires, pas de troubles morphologiques osseux. L'installation des troubles s'est faite tardivement vers la trentaine avec une évolution lente. C'est à propos du troisième malade que nous voulons faire quelques remarques cliniques.

L'association d'une polynévrite ataxique avec steppage, gros troubles de la sensibilité profonde et légers troubles cérébelleux, d'une rétinite pigmentaire avec une baisse d'acuité visuelle, héméralopie et rétrécissement concentrique du champ visuel, d'une hypoacousie et de pieds creux, est très évocatrice d'une maladie de Refsum.

Sans doute l'existence de pieds creux chez le malade, sa soeur et un oncle maternel peut évoquer une hérédodégénérescence telle que la maladie de Friedreich. Boyzis et al. (1968) rappellent le caractère exceptionnel de l'association de cette maladie avec une rétinite pigmentaire. Il n'y a, chez notre malade, ni signes pyramidaux, ni signes vestibulaires: on ne trouve pas non plus les choroïdites, troubles mentaux ou même endocriniens rencontrés dans les quelques cas publiés. D'ailleurs, les pieds creux sont une anomalie décrite dans la maladie de Refsum; citons, par exemple, les cas de Dereux (1963), de Bonduelle et al. (1966), le cas 1 de Nevin et al. (1967), le cas 1 d'Alexander (1966). Parmi les signes cardinaux de l'affection manque la dissociation albumino-cytologique. Mais on connaît les fluctuations de l'albumi-

norachie et les taux parfois à la limite de la normale dans la maladie de Refsum: notre deuxième malade n'a qu'un taux de 60 mg/100 ml; celui de Dereux de 55 mg; le deuxième malade de Schott et al. (1968) de 40 mg, comme notre 3^e malade qui n'a pas d'acide phytanique.

Comme le suggérait Refsum en 1969, quelques auteurs ont rapporté des cas cliniques évocateurs, mais sans anomalie biologique, sous la dénomination de " syndrome de Refsum ".

Kolodny et al. (1965) présentent le cas d'un malade ayant, outre la polynévrite ataxique avec rétinite pigmentaire et dissociation albumino-cytologique, une atrophie testiculaire, un diabète, une dystrophie cornéenne et une dysarthrie. Le malade de Shy et al. (1967) a une neuropathie périphérique, une ataxie et une rétinite pigmentaire, mais aussi une ophtalmoplégie, une infiltration cornéenne, une atteinte cardiaque importante et une détérioration mentale. Plus proches de notre cas sont le malade de Ron et Pierce (1971) et celui de Curcio et al. (1971), tous deux sans hyperalbuminorachie, mais sans signes surajoutés à ceux habituellement décrits dans la maladie de Refsum.

BIBLIOGRAPHIE

- Alexander W.S. 1966. Phytanic acid in Refsum's syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 29: 412-416.
- Bonduelle M., Bouygues P., Lormeau G., Deloux G., Laudat P., Wolf L.M. 1966. Maladie de Refsum - Etude des lipides du sérum et des urines. *Rev. Neurol. (Paris)*, 155: 933-942.
- Boyazis R.M., Hariga J., Myle G. 1968. Hérédo-ataxies et dégénérescences tapéto-rétiniennes (relations génétiques). *L'Encéphale*, 57: 495-514.
- Curcio F.I., Lambre J.P., García Carrasco M.A., Curcio H.F. 1971. Síndrome de Refsum. *Prensa Med. Argent.*, 58: 1783-1788.
- Dereux J. 1963. La maladie de Refsum. *Rev. Neurol. (Paris)*, 109: 599-608.
- Kahlke W., Richterich R. 1965. Refsum disease: an inborn error of lipid metabolism with storage of 3,7,11,15 tetramethyl-hexadecanoic acid. *Am. J. Med.*, 39: 237-241.
- Klenk E., Kahlke W. 1963. Ueber das Vorkommen der 3,7,11,15 tetramethyl-hexadecansaure (phytan saure) in den cholesterinestern und anderen lipid-Fractionen der Organe bei einem Krankheitsfall unbekannter Genese. Verdacht auf Heredopathia atactica polyneuritiformis (Refsum Syndrome). *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.*, 333: 133-139.
- Kolodny E.H., Hass W.K., Lane B., Drucker W.D. 1965. Refsum's syndrome. *Arch. Neurol.*, 12: 583-596.
- Nevin N.C., Cumings J.N., McKeown F. 1967-Refsum's syndrome. *Heredopathia atactica pol yneuritiformis. Brain*, 90: 419-428.
- Refsum S. 1969. Diagnose und Differentialdiagnose der Heredopathia atactica polyneuritiformis. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 195: 257-262.
- Ron M.A., Pierce J. 1971. Refsum's syndrome with normal phytate metabolism. *Arch. Neurol. Scand.*, 47: 646-649.
- Schott B., Masson R., Quincy C., Hosotte P., David M. 1968. Etude clinique et biologique d'une maladie de Refsum-Thiébaud. *Rev. Neurol.*, (Paris), 118: 230-236.
- Sezille G., Jaillard J., Scherpereel P., Fruchart J.C. 1971. A propos d'un cas de maladie de Refsum: étude biochimique. *Lille Med.* 16: 575-581.
- Shy G.M., Silberberg D.H., Appel S.H., Mishkin M.M., Godfrey E.H. 1967. A generalised disorder of the nervous system skeletal muscle and heart resembling Refsum's disease and Hurler's syndrome. Clinical, pathological and biochemical characteristics. *Am. J. Med.*, 42: 163-168.

Dr. Henri Petit, 149 rue de la Bassée, Lille, France.