

Œil et maladies auto- inflammatoires

Décembre 2018

Monsieur E. né en 1976

- Diagnostic d'une maladie auto-inflammatoire (probable déficit en MK) devant:
 - épisodes de fièvre récurrents depuis l'âge de 18 mois
 - éruptions cutanées maculo-papuleuses
 - aphtose buccale
 - arthralgies
 - adénopathies et hépato-splénomégalie
 - retard mental avec épilepsie
 - épisodes récidivants de méningite lymphocytaire aseptique
 - hétérozygotie composite gène MK (pas de mutation NLRP3)

A noter : Pas de signe digestif, pas d'aphtose génitale, pas d'événement vasculaire

- Pan-uvéite granulomateuse bilatérale évoluant depuis 1993 avec Œdème maculaire bilatéral et une vascularite veineuse rétinienne
- Au plan thérapeutique:
 - Traitement par corticothérapie générale depuis l'enfance
 - Corticoïdes locaux par collyres et injections intra-vitréennes
 - Imurel de 1999 à 2004 puis en 2014
 - Anakinra en 2015 devant rechute de méningite lymphocytaire sous imurel
 - Panuvéite évolutive avec un œdème maculaire sous Anakinra puis sous ILARIS : stratégie thérapeutique?

Format: Abstract

Send to

Pediatrics. 2003 Feb;111(2):258-61.

Mevalonate kinase deficiency: enlarging the clinical and biochemical spectrum.

Prietsch V¹, Mavatepek E, Krastel H, Haas D, Zundel D, Waterham HR, Wanders RJ, Gibson KM, Hoffmann GF.

Author information

Abstract

OBJECTIVE: Mevalonic aciduria as a result of mevalonate kinase deficiency is an inborn error of cholesterol biosynthesis characterized by dysmorphism, psychomotor retardation, progressive cerebellar ataxia, and recurrent febrile crises, usually manifesting in early infancy, accompanied by hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, arthralgia, and skin rash. The febrile crises are similar to those observed in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS). Pathogenic mutations in the mevalonate kinase gene in both disorders have demonstrated a common genetic basis. Our aim was to describe the clinical picture of adolescent patients with mevalonate kinase deficiency and to expand the clinical and biochemical spectrum of mevalonate kinase deficiency, particularly with regard to HIDS.

METHODS: We report the clinical history and biochemical findings of 3 patients with mevalonic aciduria.

RESULTS: In 2 siblings with mevalonic aciduria, a 15-year-old girl and a 14-year-old boy, the phenotype shifted with age. Ataxia has become the predominant clinical manifestation, whereas the febrile attacks occur less frequently but as yet have not disappeared. Both of them show marked elevations of immunoglobulin D (IgD). Psychomotor development is retarded but not regressive. Short stature developed in both patients. Additional findings include the development of retinal dystrophy and cataracts in both of them. The third patient is a 6-year-old boy who presented at the age of 5 years with cerebellar ataxia and retinal dystrophy. He is different from all known patients with mevalonic aciduria because of the mild neurologic involvement and because he has never developed febrile crises. In addition, levels of IgD were repeatedly normal.

CONCLUSION: The clinical and biochemical spectrum of patients with mevalonic aciduria is heterogeneous. Manifestations of the disease seem to be age dependent, as evident from this first report of adolescent patients. In patients who survive infancy, short stature, ataxia caused by cerebellar atrophy, and ocular involvement with retinal dystrophy become predominant findings. Recurrent febrile crises seem to diminish with increasing age and may not even be an obligatory finding. Elevation of IgD is most likely a secondary phenomenon that seems to be linked to recurrent febrile crises.

PMID: 12563048

[Indexed for MEDLINE]



Full text links

PEDIATRICS
FINAL VERSION

Services Biblioserm

Save items

Similar articles

Review Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to [Orphanet J Rare Dis. 2006]

Mevalonic aciduria: report of two cases. [J Inherit Metab Dis. 2007]

Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria. [Pediatrics. 1993]

Mevalonate kinase deficiency: Evidence for a phenotypic continuum. [Neurology. 2004]

Review [Identification of the gene for hyper-IgD syndrome: a mod [Ned Tijdschr Geneeskd. 2000]

See reviews...

See all...

Cited by 8 PubMed Central articles

Review The Broad-Ranging Panorama of Systemic Autoi [Mediterr J Hematol Infect Dis....]

Fast and accurate quantitative organic acid analysis with LC-QTOF [J Inherit Metab Dis. 2018]

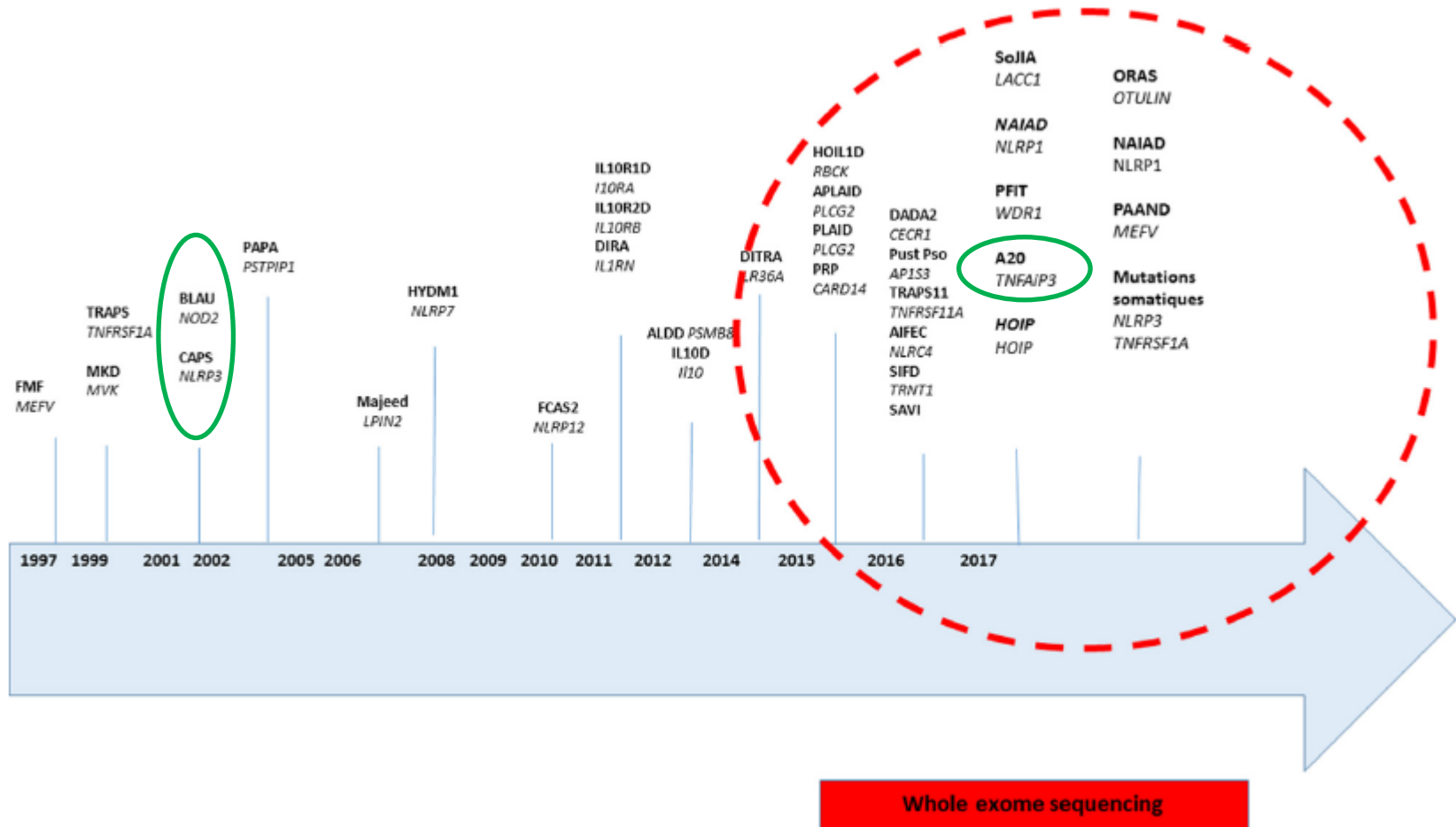
Homozygosity for the V377I mutation in mevalonate kinase causes dis [RMD Open. 2016]

See all...

Related information

Articles from mevalonate kinase deficiency

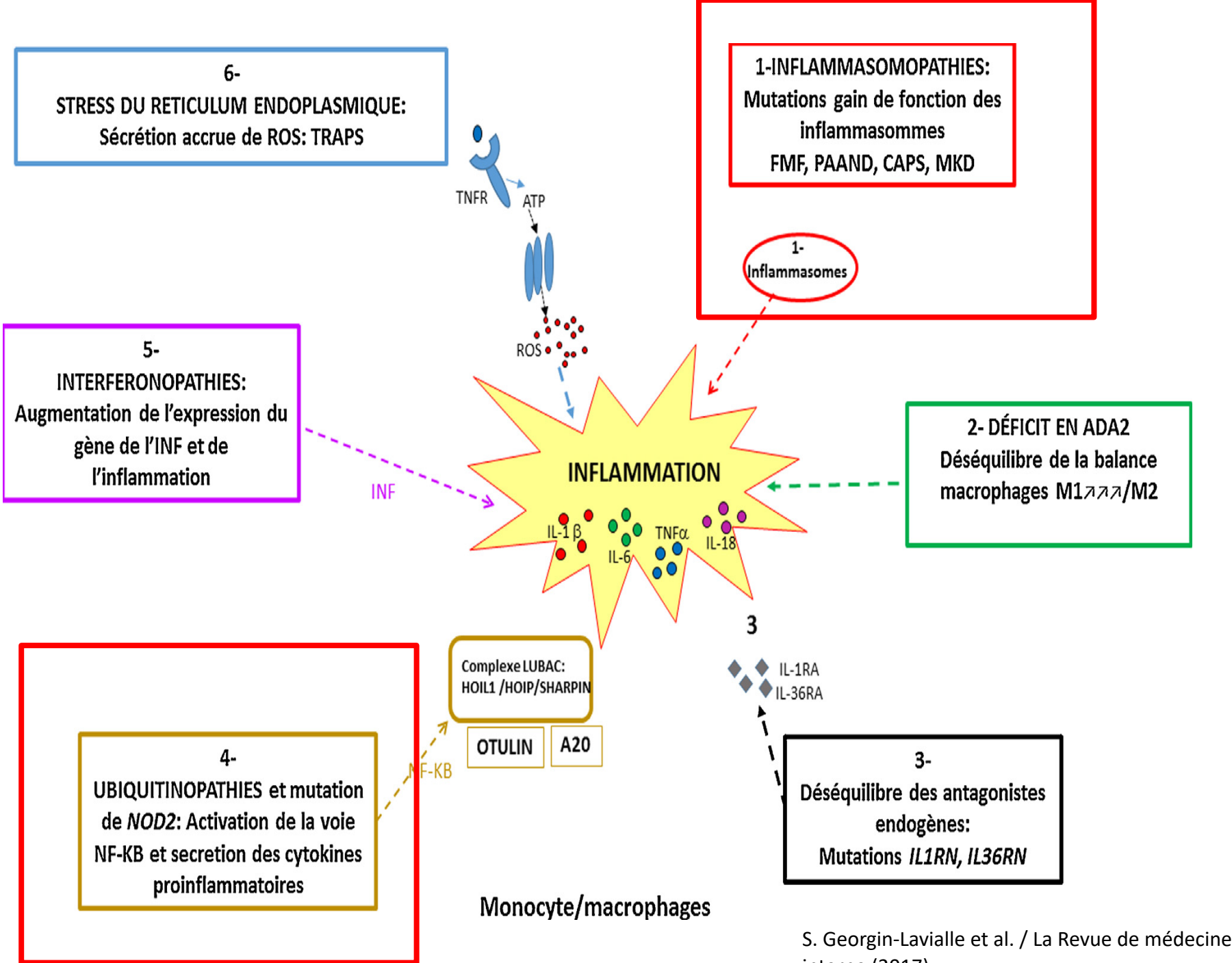
Maladies auto-inflammatoires et manifestations oculaires



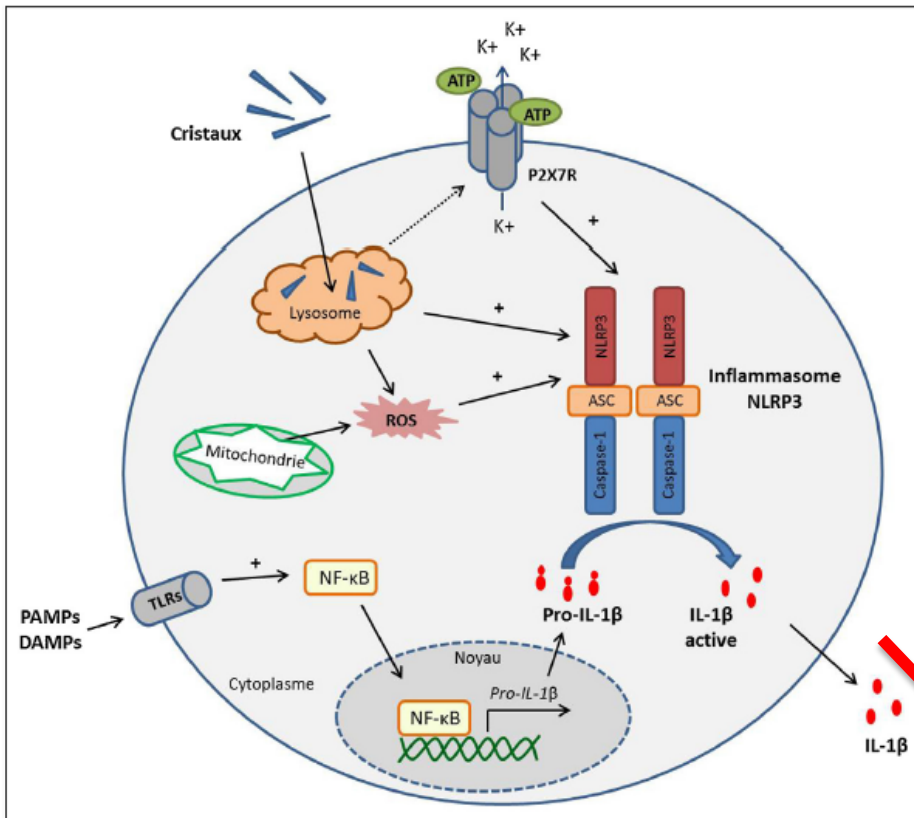
Regroupées selon:

1/ Médiateur pro-inflammatoire surexprimé

2/ Composant de la RI innée qui est affecté



Inflammasomopathies



Anakinra (Kineret®)

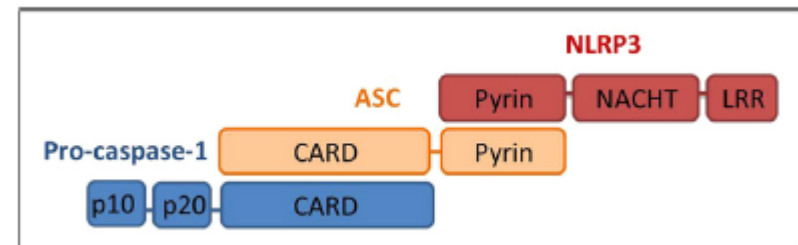
- Analogue du récepteur humain IL-1RA
- IL-1 β et IL-1 α
- ½ vie: 6h

Canakinumab (Ilaris®)

- Ac monoclonal humanisé IgG1
- Forte affinité pour IL-1 β
- ½ vie: 21-28 jours

- Une mutation dans le gène *NLRP3* est retrouvée :

- chez presque tous les patients FCAS
- Syndromes de MWS: 70%
- Syndromes CINCA: 50-60% (de novo)



Hoffman e al. Nat Genet. 2001.

Hoffman HM et al. Allergy Asthma Rep. 2010 Jul.

Toker O et al. Biologics. 2010.

CAPS: Cryopyrin-associated periodic syndrome

FSC, MWS, CINCA/NOMID



Proposition de critères diagnostiques de cryopyrinopathies (*cryopyrin-associated periodic syndromes* [CAPS]) ayant une sensibilité de 81 % et spécificité de 94 % (Kuemmerle-Deschner 2017).

Élévation des marqueurs de l'inflammation (critères obligatoires)
(CRP/SAA)

Plus ≥ 2 signes/symptômes typiques de CAPS parmi les 6

Éruption urticarienne

Épisodes déclenchés par le froid

Surdité neuro-sensorielle

Signes musculo-squelettiques (arthralgie, arthrite, myalgie)

Méningite chronique aseptique

Anomalies squelettique (hypertrophie des cartilages de croissance épiphysaire, bosse frontale)

CAPS: Cryopyrin-associated periodic syndrome

FSC, MWS, CINCA/NOMID



Urticaire familial au froid

- Induction par le froid
- **Conjonctivite**
- Urticaire



MWS

- Rythme circadian (24h)
- Céphalées
- Signes neurologiques +/-
- Surdité de perception



CINCA/NOMID

- Arthralgie/arthropathie
- Céphalées
- Surdité de perception
- Dysmorphie faciale
- Retard mental (50%)
- **Oedème papillaire / Uvéite**
- Méningite chronique

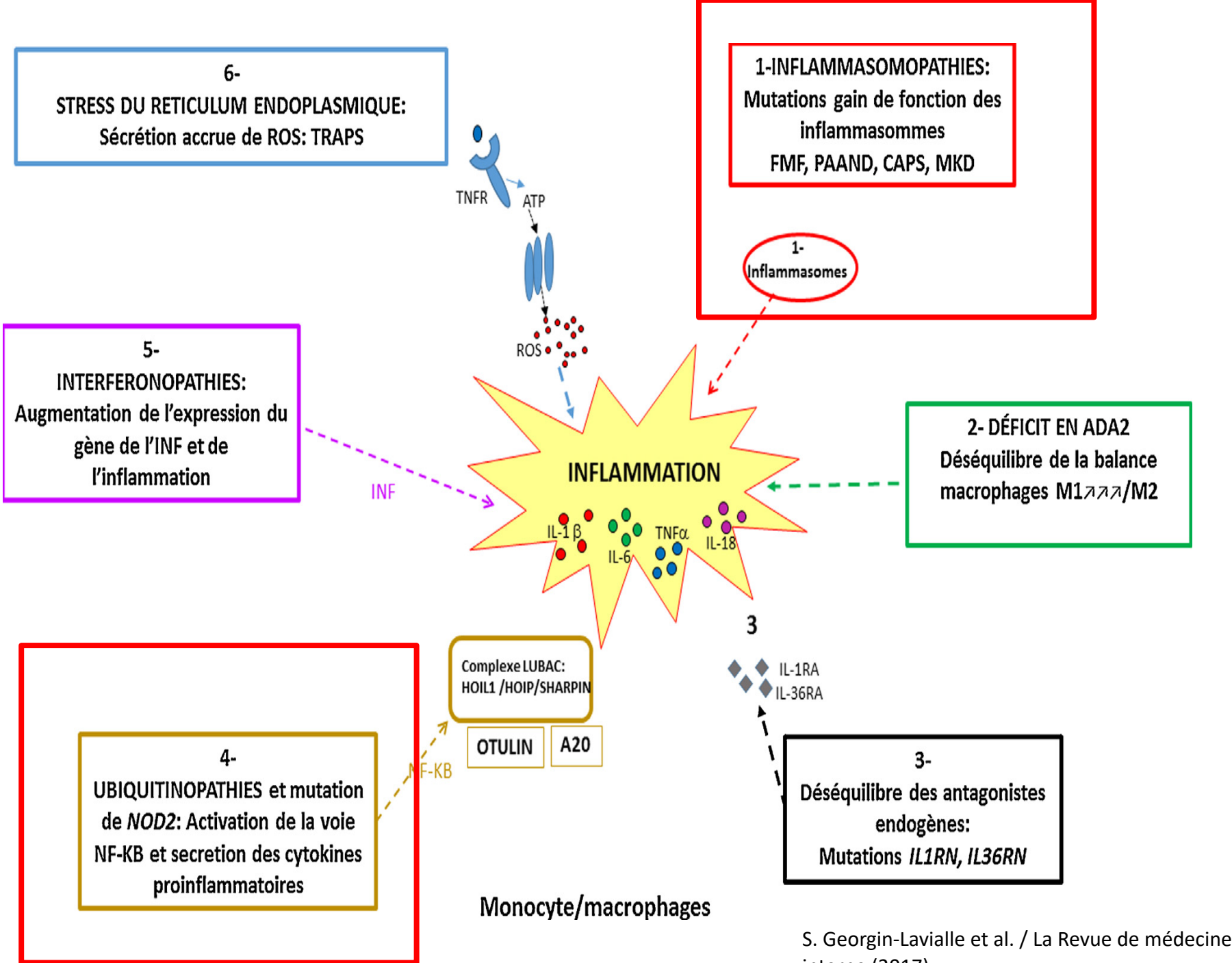
< 10 ans

< 1 an

Début n onatal

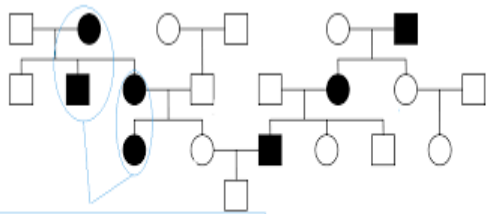
Atteinte ophtalmologique (67%)

FCS	MWS	CINCA/NOMID
<ul style="list-style-type: none">- Conjonctivite	<ul style="list-style-type: none">- Conjonctivite- Uvéite- Œdème papillaire- (Episclérite)	<ul style="list-style-type: none">- Conjonctivite- Uvéite- Œdème papillaire- Dystrophie/ Atrophie du nerf optique- (Kératopathie, épisclérite, chorioretinite, vascularite rétinienne)



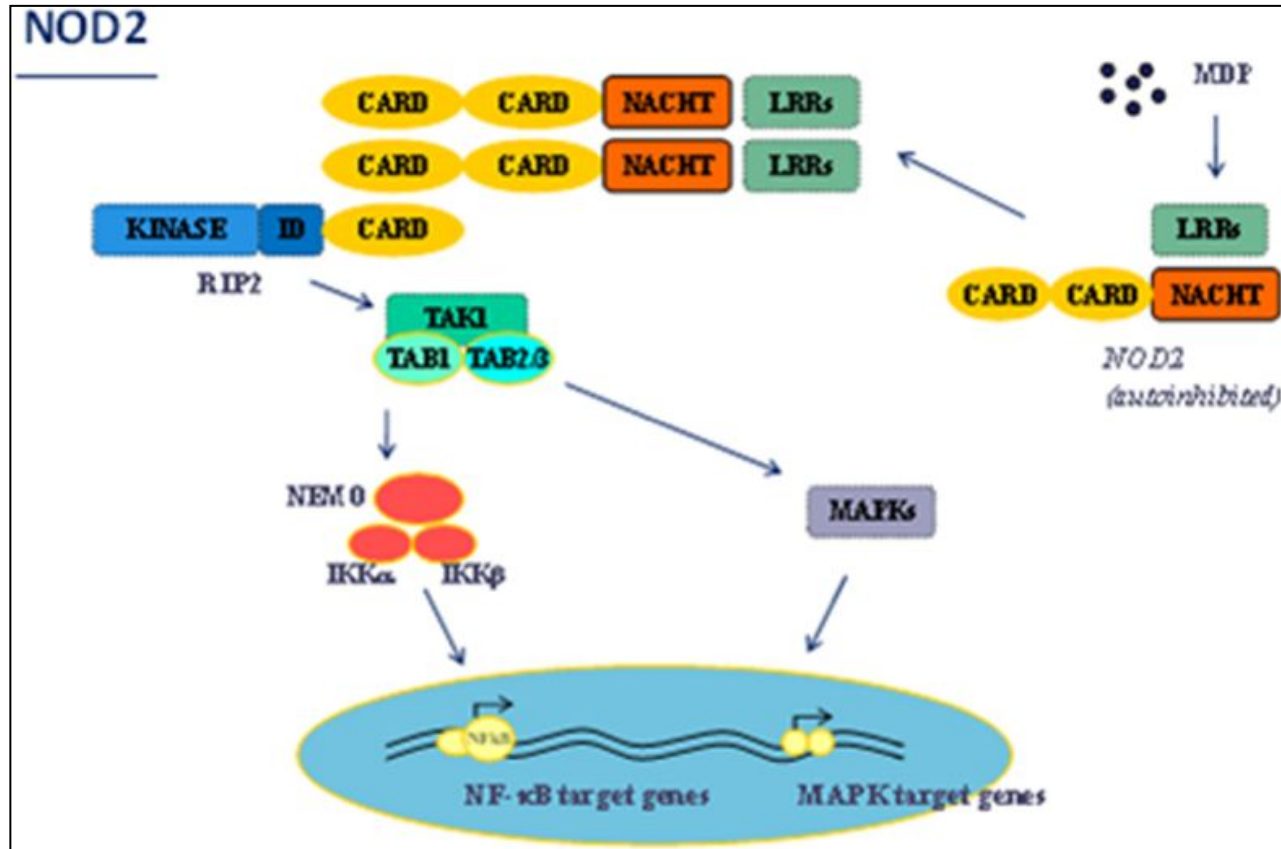


< 5 ans



- Autosomique dominant
- Mutations faux-sens *NOD2/CARD15*
- Réponse aux mycobactéries
- Sur-activation voie NFKB

Syndrome de BLAU



Syndrome de Blau

Anti-TNF
Anti-IL1?

Articulations

Polyarthrite
granulomateuse
(100%) 2-4 ans

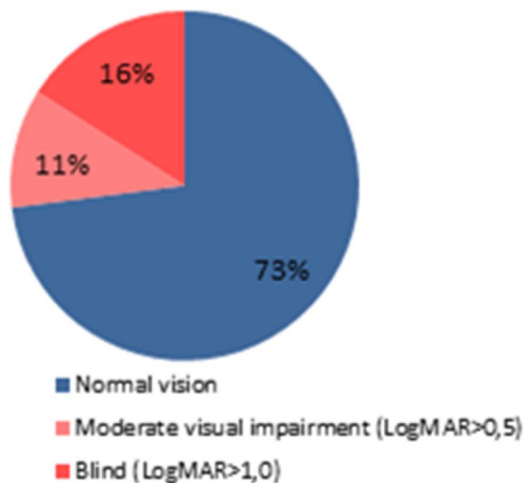
Peau



Ophthalmologique (84%)

Entre 7-12 ans

- Panuvéite granulomateuse bilatérale
- Choroidite multifocale

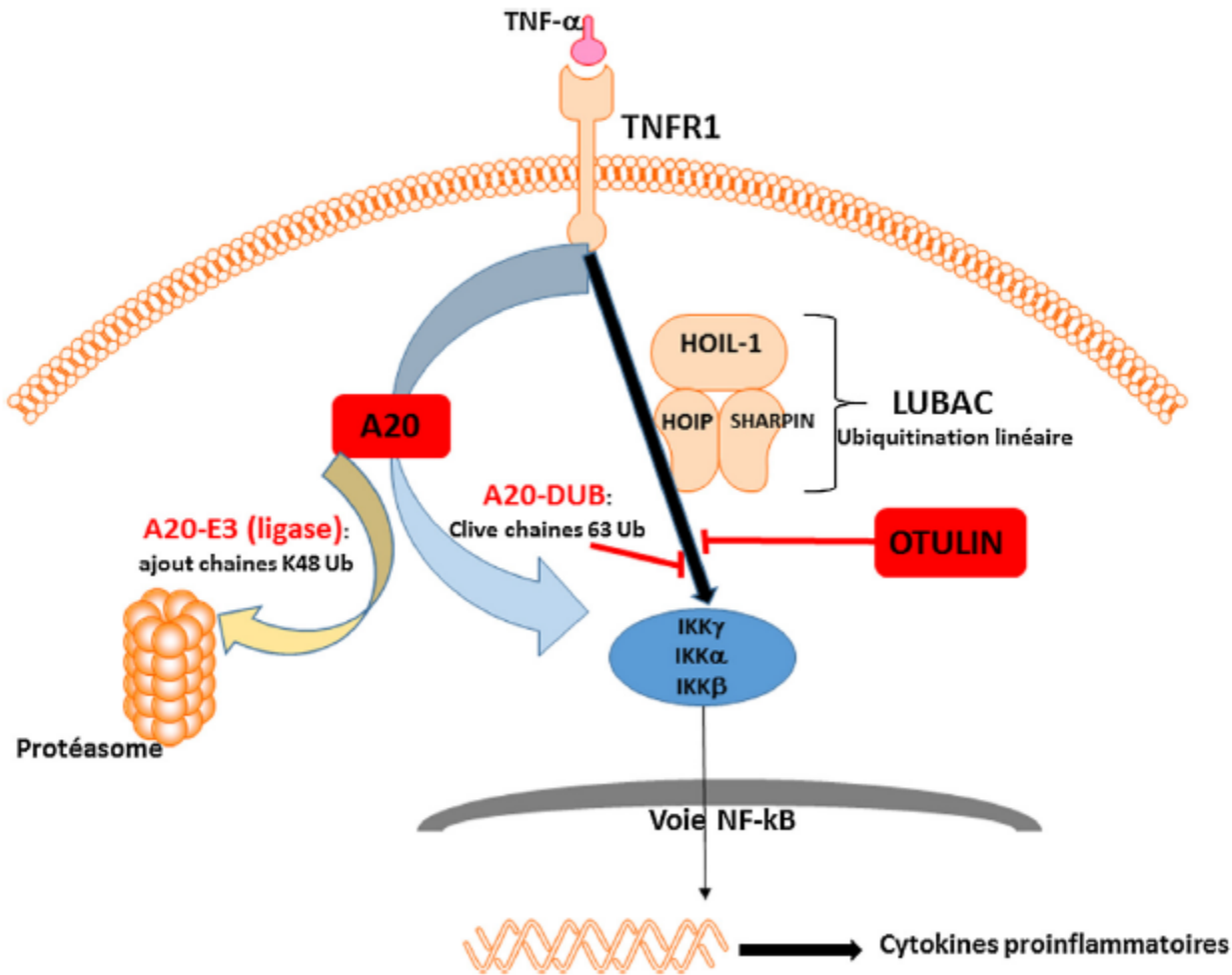


Evolution chronique

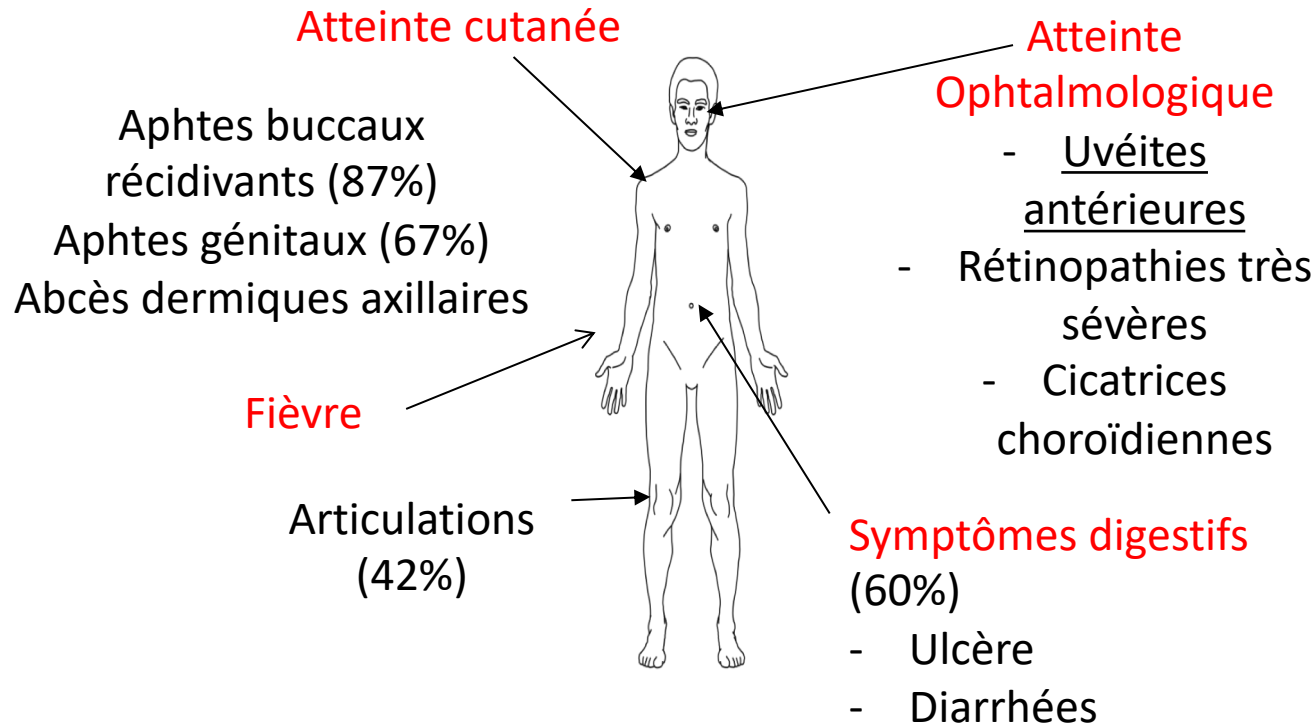
Complications:

- Cataracte
- Kératopathies en bandelettes
- Hypertonie oculaire
- Atrophie optique
- Œdème maculaire

HA20: haploinsuffisance de A20 (45 cas)



HA20: haploinsuffisance de A20 (45 cas)



< 10 ans

(1mois-10 ans)

- Autosomique dominant
- Gène *TNFAIP3* (TNF α Induced Protein 3)
- Déficit protéine A20
- Régulation négative voie NFK- B

Conclusions

- Il faut penser à évoquer une maladie inflammatoire, si:
 - Début précoce <10 ans
 - Fièvre récurrente ou syndrome inflammatoire
 - ATCD familiaux

Nouvelles biothérapies
→ Meilleure évolution