

Neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression

Auteur : Docteur Brigitte Gilbert¹

Date de création : mars 2000

Mise à jour : avril 2002

Editeur scientifique : Professeur Alexis Brice

¹Consultation de génétique, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers Hôpital Jean Bernard, Rue de la Milétrie BP 577, 86021 Poitiers Cedex, France. b.gilbert@chu-poitiers.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Nom des maladies exclues](#)

[Critères du diagnostic/Définition](#)

[Commentaires sur le diagnostic différentiel](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues](#)

[Référence](#)

Résumé

La neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression (HNPP) est une neuropathie sensitivomotrice héréditaire, focale et récurrente, à transmission autosomique dominante. Les premiers symptômes apparaissent rarement avant l'âge de 20 ans. Cette affection est caractérisée par la survenue d'accès paralytiques et paresthésiants dans le territoire bien défini d'un tronc nerveux. Ces accès, souvent secondaires à un traumatisme minime ou à une compression prolongée de la région, régressent le plus souvent mais les rechutes sont fréquentes, touchant le même territoire ou un territoire différent. Une paralysie peut s'installer de manière définitive. Sur le plan électrophysiologique, cette affection est caractérisée par un allongement des latences motrices distales supérieures à 3,8 millisecondes au niveau des zones de compression : canal carpien. La biopsie nerveuse, lorsqu'elle est réalisée, montre un aspect caractéristique de zones d'épaississement de la myéline en forme de saucisses (tomacula). La lésion génétique est, dans 80% des cas, une délétion de 1,5 mégabases dans la région 17p11.2 incluant le gène PMP22. La région délétée est la même que celle qui est dupliquée dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1A. La mise en évidence de cette délétion permet de confirmer le diagnostic. Une mutation ponctuelle de PMP22 a pu être mise en évidence dans de rares cas de HNPP. Le traitement est symptomatique et préventif : prévention des compressions nerveuses.

Mots-clés

Neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression, HNPP, neuropathie tomaculaire, tomacula, PMP22

Nom de la maladie et ses synonymes

Neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression (NHHP), neuropathie tomaculaire.

Nom des maladies exclues

Autres causes de paralysies tronculaires et récidivantes.

Critères du diagnostic/Définition

La NHHP est une neuropathie héréditaire sensitivomotrice (NHSM), à transmission autosomique dominante, caractérisée par des accès transitoires et récidivants de paralysie d'un tronc nerveux et/ou de paralysie brachiale. Le diagnostic est fait devant l'association de signes cliniques (accès paralytiques et paresthésiants tronculaires récidivants), électrophysiologiques (polyneuropathie diffuse avec allongement des latences distales motrices, ralentissement des vitesses de conduction au niveau des sites de compression nerveux habituels,...), anatomo-pathologiques (zones d'épaississement de la myéline en forme de saucisses (tomacula) sur la biopsie nerveuse) et/ou moléculaires (délétion en 17p11.2 ou mutation ponctuelle dans le gène PMP22). La notion d'antécédents familiaux, concordant avec une transmission autosomique dominante, est un élément en faveur du diagnostic.

Dans le cas d'une enquête familiale, un diagnostic « prédictif », en l'absence de tout signe clinique, peut être fait devant l'existence des signes électrophysiologiques caractéristiques ou de la délétion moléculaire.

Commentaires sur le diagnostic différentiel

La NHHP est une affection le plus souvent sous-diagnostiquée. La survenue d'un syndrome du canal carpien à un âge particulièrement jeune ou bilatéral ou d'autres paralysies tronculaires doit faire évoquer le diagnostic, rechercher des antécédents familiaux et conduire à une exploration physiologique qui infirmera ou sera en faveur du diagnostic.

Devant un tableau de paralysie brachiale, l'absence de douleur ayant précédé l'installation de la paralysie permet d'éliminer une névralgie amyotrophique familiale, dont le déterminisme génétique est différent.

Le caractère localisé et l'installation aiguë font la différence avec les NHSM lentement progressives, bien que de rares cas de NHHP avec phénotype identique à celui d'une NHSM chronique aient été rapportés, prouvés par l'étude moléculaire. Un facteur déclenchant est généralement retrouvé à l'interrogatoire, en cas de NHHP.

Incidence

L'incidence est méconnue. Aucun chiffre n'est retrouvé dans la littérature.

Description clinique

Les premiers symptômes surviennent rarement avant l'âge de 20 ans. Cette affection est caractérisée par la survenue d'accès paralytiques et paresthésiants, d'installation rapide, récidivants, à la fois moteurs et sensitifs,

dans le territoire bien défini d'un minime ou à une compression prolongée du nerf, régresse le plus souvent mais le tronc nerveux. Cet accès, souvent secondaire à un traumatisme, les rechutes sont fréquentes, touchant le même territoire ou un territoire différent.

La résolution spontanée de chaque épisode se fait en quelques jours ou quelques semaines.

Leur répétition dans un même territoire peut conduire à des séquelles. Une paralysie peut s'installer de manière définitive. Les troncs nerveux les plus touchés sont le nerf sciatique poplité externe par compression contre la tête du péroné, le nerf cubital par appui prolongé sur le coude, le nerf radial par compression dans la gouttière humérale. L'atteinte du plexus brachial est également fréquente et vient après l'atteinte du nerf cubital. Les manifestations motrices d'une atteinte du nerf médian sont rares. D'autres troncs nerveux peuvent être concernés lors de l'utilisation prolongée d'un outil ou d'une activité sportive intense ou inhabituelle.

Mode de prise en charge

Il n'existe pas de traitement curatif de la maladie. La prise en charge repose sur la kinésithérapie en cas de paralysie persistante afin d'éviter les rétractions musculaires. Un syndrome du canal carpien peut nécessiter une intervention chirurgicale. Le traitement préventif consiste à prévenir les compressions : éviter les positions d'appui prolongé, éviter un plâtre compressif en cas de fracture. En cas de paralysie due à l'utilisation prolongée d'un outil ou à une position prolongée liée à la profession, un reclassement professionnel peut être nécessaire.

Etiologie

Cette affection est due à un défaut de synthèse d'une protéine de la myéline : la protéine PMP22 (peripheral myelin protein 22). Ce défaut de synthèse est lui-même dû dans près de 90% des cas à une délétion de 1,5 mégabases dans la région 17p11.2 incluant le gène PMP22.

La région délétée est la même que celle qui est dupliquée dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1A. Ce phénomène de duplication/délétion d'une séquence génomique identique est dû à un crossing-over inégal favorisé par la présence de part et d'autre de la région en cause de séquences partageant une forte homologie, appelées CMT1A-REP.

Des mutations ponctuelles du gène PMP22 ont pu être mises en évidence dans de rares cas de NHHP.

Méthodes de diagnostic biologique

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de la délétion de la région 17p11.2 incluant PMP22. La détection de la délétion se

fait par Southern blot après double digestion EcoRI-SacI et hybridation avec une sonde des CMT1A-REP p57.8. Chez 75% des patients avec délétion, on observe un fragment de jonction de 7,8kb ; chez les 25% restants, un dosage entre 2 bandes de 5 et 6 kb. Ces réarrangements dans le CMT1A-REP témoignent d'une recombinaison inégale. Ces résultats sont confirmés par la co-hybridation du même Southern blot par la sonde VAW405 (qui se trouve dans la région délétée) et une sonde contrôle, SF85, qui est localisée sur le chromosome 21. L'observation d'un dosage ½ affirme la présence de la délétion. En cas d'absence de délétion, une mutation ponctuelle du gène PMP22 peut être recherchée par séquençage.

Conseil génétique

La NHHP est une affection autosomique dominante. Tout sujet atteint a 50% de risque de transmettre l'anomalie génétique à chacun de ses enfants, garçons et filles. L'expressivité est variable à l'intérieur d'une même famille. Certains sujets porteurs de la délétion de PMP22 ne manifeste aucun symptôme. En revanche, les anomalies électrophysiologiques sont toujours présentes chez les individus porteurs de la délétion.

Diagnostic prénatal

En raison de l'âge de survenue, du caractère généralement réversible des accès de paralysie, il n'y a pas d'indication de diagnostic prénatal pour cette maladie.

Questions non résolues

Dans 10% des cas de NHHP répondant aux critères cliniques, électrophysiologiques et anatomopathologiques de l'affection, il n'est retrouvé ni délétion ni mutation ponctuelle de PMP22. Ces cas pourraient être dus à des mutations dans des séquences régulatrices de PMP22 ou à des anomalies dans un ou d'autres gènes codant pour une ou des protéines interférant avec PMP22.

Référence

Chance P.F., Abbas N., Lensch M.W., Pentao L., Roa B.B., Patel P.I., Lupski J.R. Two autosomal dominant neuropathies result from reciprocal DNA duplication/deletion of a region on chromosome 17. *Hum. Mol. Genet.* 1994; 3: 223-8

Chance P.F., Alderson M.K., Leppig K.A., Lensch M.W., Matsunami N., Smith B., Swanson P.D., Odelberg S.J., Distèche C.M., Bird T. DNA deletion associated with hereditary neuropathy

with liability to pressure palsies. *Cell* 1993; 72: 143-51.

Dubourg O., Mouton P., Brice A., Le Guern E., and Bouche P. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromus. Disord.* 1999 (sous presse).

Haupt A., Schöls L., Przuntek H., Epplen J.T. Polymorphisms in the PMP22-gene region (17p11.2-12) are crucial for simplified diagnosis of duplications/deletions. *Hum. Genet.* 1997; 99: 688-91.

Le Guern E., Ravise N., Gouider R., Gugenheim M., Lopes J., Bouche P., Agid Y. et Brice A. Microsatellite mapping of the deletion in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP): new molecular tools for the study of the region 17p12-p11 and for diagnosis. *Cytogenet. Cell Genet.* 1996; 72: 20-5.

Le Guern E., Sturtz F., Gugenheim M., Gouider C., Bonnebouche C., Ravisé N., Gonnaud P.M., Tardieu S., Bouche P., Chazot G., Agid Y., Vandenberghe A. et Brice A. Detection of deletion within 17p11.2 in 7 french families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cytogenet Cell Genet* 1994; 65: 261-4.

Mayer M. Neuropathies sensitivomotrices héréditaires. dans Arthuis M., Dulac O., Ponsot G, Pinsard N., Mancini J : Neurologie pédiatrique, 2ème ed. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris 1998 : 837-47.

Nelis E., Van Broeckhoven C. et al. : Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a european collaborative study. *Eur. J. Hum. Genet.* 1996; 4: 25-33.

Nicholson G.A., Valentijn L.J., Cherrysson A.K., Kennerson M.L., Bragg T.L., DeKroon R.M., Ross D.A., Pollard J.D., McLeod J.G., Bolhuis P.A., Baas F. : A frame shift mutation in the PMP22 gene in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Nat. Genet.* 1994; 6: 263-6.

Reilly M.M. Genetically determined neuropathies. *J. Neurol.* 1998; 245 : 6-13. Smith GN, Higgins TS Jr. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Hand Surg.* 2002;27:362-3.

Stockton DW, Meade RA, Netscher DT, Epstein MJ, Shenaq SM, Shaffer LG, Lupski JR. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies is not a major cause of idiopathic carpal tunnel syndrome. *Arch Neurol.* 2001;58:1635-7.

Vallat J.M., Sindou P., Preux P.M., Tabaraud F., Milor A.M., Couratier P., Le Guern E., Brice A. Ultrastructural PMP22 expression in herited demyelinating neuropathies. *Ann. Neurol.* 1996; 39(6) : 813-7.