

# La chondrodysplasie pseudorhumatoïde progressive. A propos d'un cas

## *Progressive pseudorheumatoid chondrodysplasia. About one case*

**N. Pedini et P. Putz**

Département de Chirurgie Orthopédique, C.H.U. Brugmann, Site Victor Horta

### RESUME

*Nous présentons le cas d'un jeune patient de 17 ans atteint de chondrodysplasie pseudorhumatoïde progressive chez qui la mise en place de 4 prothèses totales s'est avérée nécessaire. Il s'agit d'une pathologie génétique autosomique récessive caractérisée par une lyse du cartilage articulaire. Elle amène ensuite à une dégénérescence précoce des articulations. La clinique se caractérise principalement par différentes plaintes articulaires comme une douleur, une raideur, une limitation ou une tuméfaction entraînant un handicap moteur important dès l'enfance. Les premières articulations touchées se situent au niveau des mains, suivent ensuite les hanches, les coudes et les genoux. Les clichés radiologiques montrent des remaniements dégénératifs articulaires sévères, multifocaux et inhabituels pour l'âge. La mutation génétique concerne le gène WISP 3, qui est exprimé activement par les chondrocytes articulaires, et situé sur le chromosome 6. Le diagnostic différentiel se fait avec une série de désordres rhumatologiques de l'enfant et de maladies auto-immunes. On retiendra principalement la polyarthrite rhumatoïde juvénile. Un traitement médical symptomatique peut être entrepris dans un premier temps. Cependant, au vu du caractère évolutif de la pathologie, un traitement chirurgical consistant en la mise en place de prothèses articulaires est nécessaire une fois la croissance de l'enfant terminée (seconde décennie de la vie).*

*Rev Med Brux 2010 ; 31 : 533-7*

### ABSTRACT

*We present the case of a 17 year-old patient suffering from progressive pseudorheumatoid chondrodysplasia from whom 2 total hip prostheses and 2 total knee prostheses were necessary. We have to do with a recessive autosomal genetic disorder characterized by a lysis of the articular cartilage. This leads to an early degeneration of the joints. The clinic is mainly characterized by various complaints such as joint pain, stiffness, limitation or swelling causing a significant motor disability from childhood. The first joints affected are situated in the hands, later followed by the hips, elbows and knees. The X-rays show severe, multifocal articular degenerative modifications which are unusual for the age. The genetic mutation concerns the WISP 3 gene actively expressed by articular chondrocytes and located on chromosome 6. The differential diagnosis is done with a series of rheumatologic disorders in children and autoimmune diseases. We mainly retain the juvenile rheumatoid arthritis. A symptomatic medical treatment can be undertaken first. However, given the evolving nature of the pathology, a joint replacement surgery is needed once the child's growth is finished (second decade of life).*

*Rev Med Brux 2010 ; 31 : 533-7*

*Key words : progressive pseudorheumatoid dysplasia, childhood arthropathy, rheumatologic disorder*

## PRESENTATION DU CAS CLINIQUE

Notre patient est un adolescent de 17 ans, d'origine roumaine, atteint de chondrodysplasie pseudorhumatoïde progressive. Il présente depuis l'âge de 4 ans un handicap moteur qui s'est fortement aggravé au fil du temps, à savoir une régression de la marche et de la mobilité en général. Il marche avec beaucoup de difficultés d'autant plus que c'est douloureux. Il se déplace en s'asseyant sur son petit vélo qu'il utilise à la manière d'une trottinette. Il est le plus jeune d'une famille de 4 enfants dont il est le seul membre touché par cette symptomatologie.

Le jeune homme consulte pour une raideur des hanches et des genoux. Au niveau des hanches, la rotation externe importante est fixée et il n'y a aucune adduction. Les hanches fléchissent de 50° avec un *flexum* de 30° à droite et de 35° à gauche. Au niveau des genoux, on note un déficit d'extension avec un *flexum* de 30° à droite et de 35° à gauche alors que la flexion est normale. Ces différentes anomalies articulaires sont responsables de sa petite taille et de sa dysmorphie.

Son traitement actuel comporte de la kinésithérapie et une médication à base d'ibuprofène et de paracétamol.

Les radiographies des hanches et des genoux montrent une arthrose très sévère inhabituelle pour l'âge (figures 1, 2 et 3) et évolutive par rapport à de précédents clichés.

Devant ces tableaux clinique et radiologique, ainsi que leur caractère évolutif, la mise en place de prothèses articulaires est décidée.

Le patient a bénéficié à ce jour de 4 interventions chirurgicales : 2 prothèses totales de hanches et 2 prothèses totales de genoux (figures 4 et 5). Les



**Figure 1** : Radiographie de face du bassin et des hanches (12/2008) montrant une arthrose sévère de l'articulation coxo-fémorale et une dysplasie osseuse importante notamment de la surface articulaire de la tête fémorale. A noter la présence de cartilage de croissance au niveau des crêtes iliaques.



**Figure 2** : Radiographie de face du genou gauche (12/2008) montrant une arthrose sévère de l'articulation fémoro-tibiale avec élargissement épiphysaire des deux os.

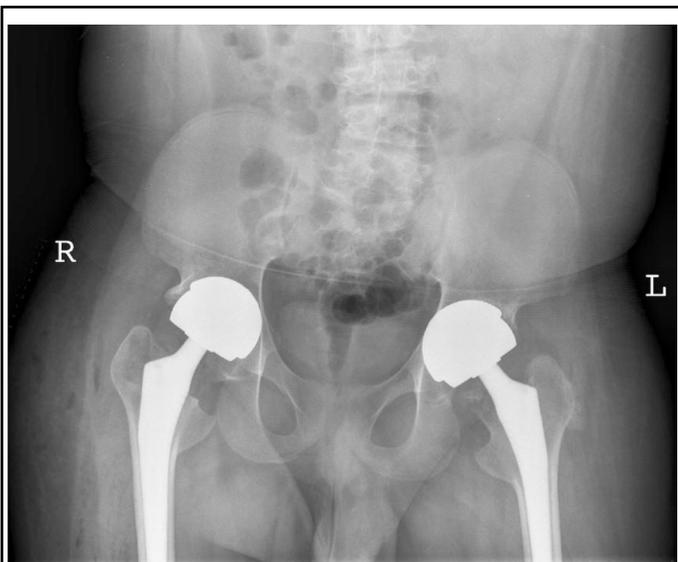
suites opératoires ont été simples (fauteuil, marche au cadre, béquilles) et sans complication particulière. A présent, les hanches fléchissent à 90° avec un *flexum* de 20°. On note également une amélioration du *flexum* des genoux à 20°. La prise en charge par kinésithérapie quotidienne paraît indispensable afin d'optimiser la mobilité articulaire. Une compliance non optimale vis-à-vis de ces séances retarde la bonne évolution.

## DISCUSSION

La chondrodysplasie pseudorhumatoïde progressive (CPP) (encore appelée arthropathie progressive pseudorhumatoïde de l'enfant ou dysplasie spondylo-épiphysaire tardive avec arthropathie progressive ou dysplasie spondylo-épiphysaire pseudorhumatoïde progressive) est une pathologie génétique autosomique récessive caractérisée par une anomalie de l'homéostasie et de la maintenance du cartilage articulaire. Elle amène ensuite à une dégénérescence articulaire multifocale. On parle également de chondropathie progressive héréditaire non inflammatoire affectant le cartilage de manière primaire avec atteintes caractéristiques de la colonne.



**Figure 3 : Radiographie de face du genou droit (12/2008) montrant une arthrose sévère de l'articulation fémoro-tibiale avec élargissement épiphysaire des deux os.**



**Figure 4 : Radiographie de face du bassin et des hanches : statut post prothèses totales de hanches gauche et droite.**

On se réfère encore à une dysplasie squelettique combinant des anomalies radiologiques de la maladie de Scheuermann ou de la dysplasie spondylo-épiphyssaire tardive avec des anomalies cliniques de la polyarthrite rhumatoïde juvénile. L'incidence de la



**Figure 5 : Radiographie de face des genoux : statut post prothèses totales de genoux gauche et droit.**

maladie est de 1 sur 1 million au Royaume-Uni. Cependant, la majorité des cas rapportés dans la littérature sont originaires des pays Arabes, du Golfe et du Moyen-Orient où l'incidence est donc sans doute plus importante. Celle-ci est aussi généralement sous-estimée en raison du diagnostic de polyarthrite rhumatoïde juvénile qui est fréquent en première intention. D'autres cas sont également retrouvés en Grèce et dans les pays du bassin méditerranéen<sup>1-3</sup>.

Dans l'évolution classique de la pathologie, le patient apparaît normal à la naissance, présente quelques symptômes assez constants vers 3 ans (cf. liste des éléments symptomatologiques ci-après) et des changements radiologiques manifestes du squelette axial et appendiculaire vers 5 ans (cf. liste des éléments radiologiques ci-après). Il développe finalement une pathologie dégénérative sévère du cartilage articulaire, type arthrose, nécessitant un traitement chirurgical par mise en place de prothèses une fois la croissance terminée (généralement durant la seconde décennie de la vie)<sup>2,4</sup>.

Le diagnostic se fait sur base du phénotype clinique, de caractéristiques radiologiques et d'une anomalie génétique.

Au niveau symptomatologique, on note différentes plaintes articulaires comme une douleur, une raideur, une limitation, un engourdissement, une tuméfaction ou un gonflement commençant au niveau des métacarpophalangiennes (MP) et des interphalangiennes proximales (IPP) avant d'entreprendre les hanches, les coudes et les genoux. On décrit également une fatigue, une faiblesse et une atrophie musculaire, une difficulté à la marche, une déformation osseuse (*genu varum*, *genu valgum*, etc.), une petite taille prédominant au tronc et une dysmorphie (scoliose, cyphose, lordose). Il n'y a pas d'anomalie du faciès. On n'observe pas de manifestation extra-squelettique (intelligence normale notamment)<sup>1,3</sup>.

Au niveau radiologique, on met généralement en évidence une dysplasie spondylo-épi métaphysaire consistant en un élargissement et un aplatissement épi métaphysaire principalement au niveau des MP, des IPP, des hanches, des coudes et des genoux. On retrouve également des remaniements dégénératifs articulaires sévères avec des pincements articulaires, des anomalies de toute la colonne (arthrose, discopathies, irrégularité des corps vertébraux, corps vertébraux ovoïdes sans déformation postérieure, platyspondylie, scoliose, cyphose, lordose), des anomalies de la maladie de Scheuermann, une chondropénie (diminution progressive du cartilage), une dysplasie osseuse, une ostéoporose péri-articulaire, une *coxa vara*, une irrégularité de la surface articulaire coxo-fémorale<sup>1,3</sup>, un méga os trigonum<sup>5</sup>, une synchondrose ischio-pubienne et odontoïde (risque de mort subite)<sup>6</sup>, etc.

Le diagnostic différentiel se fait avec une série de désordres rhumatologiques de l'enfant et de maladies auto-immunes. La polyarthrite rhumatoïde juvénile doit être évoquée sur base de la clinique mais peut être exclue par l'absence de paramètres inflammatoires à la biologie et de destructions osseuses sur les radiographies. De plus, dans le cas de la CPP, on note une absence de réponse à un traitement anti-rhumatoïde par corticoïdes et/ou AINS avec seulement un léger effet antalgique de ces derniers en association le plus souvent avec des opiacés. Ensuite, la dysplasie spondylo-épiphyse tardive, le *Stickler syndrome*, le *kniest syndrome* et la maladie de Scheuermann sont autant de pathologies ostéo-chondrodysplasiques à prendre en considération lors de ce diagnostic différentiel. Finalement, d'autres pathologies peuvent être mentionnées. La polymyosite peut être suggérée par une faiblesse musculaire et une augmentation occasionnelle de la créatinine phosphokinase. Cependant, l'électromyographie revient la plupart du temps normale, l'histologie musculaire est non caractéristique et il n'y a pas de réponse aux corticoïdes. La turgescence de la peau permet d'évoquer une sclérodémie mais il n'y a pas d'autres signes de la maladie et la biopsie cutanée est souvent négative. Le lupus érythémateux disséminé est exclu par une biologie négative et l'absence d'atteinte viscérale. La spondylarthrite ankylosante ne se déclenche généralement pas avant 8 ans. L'absence de sacro-iliite, un typage HLA B27 négatif et une atteinte de toute la colonne sont autant d'éléments permettant d'infirmier une spondylarthrite. Il n'y a pas de signes cliniques évocateurs d'un syndrome de Reiter, d'une arthrite psoriasique, d'une arthrite liée à une *inflammatory bowel disease*<sup>1,5,7</sup>, etc.

Au niveau génétique, une mutation autosomique récessive par perte de fonction (il en existe plusieurs : délétion, *frameshift*, *nonsense*, *missense*, ...) sur le gène WISP 3 (*Wnt 1 inducible signaling pathway protein 3*) est à l'origine de la chondrodysplasie pseudorhumatoïde progressive. WISP 3 est exprimé activement par les chondrocytes articulaires et est situé sur le chromosome 6 au niveau des *loci* q21-q22. Il

présente une structure à 4 domaines : *Insuline like growth factor binding protein* (IGFBP), *Von Willebrand factor type C* (VWC), *Thrombospondin type 1* (TSP1) et *Cysteine knot heparin binding* (CT). Ceux-ci codent pour des protéines qui, associées à la matrice cellulaire, modifient l'action de molécules de la matrice extracellulaire, qui elles-mêmes modulent les différents processus biologiques du cartilage articulaire (régulation, homéostasie, maintenance). Ces protéines agissent comme des contrôleurs de la communication entre les chondrocytes articulaires et leur environnement extracellulaire. WISP 3 joue donc un rôle dans le contrôle de molécules extracellulaires (actives et spécifiques du cartilage articulaire) qui interviennent dans la régulation, l'homéostasie, la maintenance des chondrocytes articulaires et donc dans l'intégrité du cartilage articulaire<sup>8,9</sup>.

Voici une hypothèse d'action moléculaire retrouvée dans la littérature : lorsque le gène WISP 3 est muté, IGFBP n'est plus exprimé, augmentant ainsi la fraction libre active d'*Insuline like growth factor 1* (IGF 1) au niveau des chondrocytes articulaires. En réponse à ce stimulus, ceux-ci vont alors s'hypertrophier et diminuer leur synthèse en collagène. L'évolution finale se fait vers l'apoptose des chondrocytes hypertrophiés. Il en résulte moins de chondrocytes articulaires et donc des anomalies de l'homéostasie et de la maintenance du cartilage articulaire<sup>10</sup>. En remarque, il est noté également qu'une mutation de WISP 3 provoque une anomalie de communication entre les chondrocytes articulaires et la *Bone Morphogenic Protein* qui est impliquée dans la différenciation du cartilage et l'homéostasie du squelette<sup>11</sup>. En conclusion, WISP 3 apparaît comme un élément essentiel de la régulation, l'homéostasie et la maintenance du cartilage articulaire en période postnatale (il n'y a pas de modification de la croissance et de la morphogenèse du squelette en période prénatale en cas de mutation de WISP 3).

## CONCLUSION

Nous avons présenté le cas d'un adolescent de 17 ans atteint de chondrodysplasie pseudorhumatoïde progressive chez qui la mise en place de 4 prothèses totales s'est avérée nécessaire. En dépit de sa rareté, cette entité pourrait constituer un véritable " *jackpot* " diagnostique dans le cas où une telle symptomatologie se présentait fortuitement.

## BIBLIOGRAPHIE

1. El Shanti HE, Omari HZ, Qubain HI : Progressive pseudorheumatoid dysplasia : report of a family and review. *J Med Genet* 1997 ; 34 : 559-63
2. Hurvitz JR, Suwairi WM, Van Hul W *et al.* : Mutations in the CCN gene family member WISP 3 cause progressive pseudorheumatoid dysplasia. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 94-8
3. Davies RW, Hall C, Ansell BM : Spondyloepiphyseal dysplasia tarda with progressive arthropathy : A new disorder of autosomal recessive inheritance. *J Bone Joint Surg* 1982 ; 64 : 442-5

4. Kutz WE, Gong Y, Warman ML : WISP3, the gene responsible for the human skeletal disease progressive pseudorheumatoid dysplasia, is not essential for skeletal function in mice. *Mol Cell Biol* 2005 ; 25 : 414-21
5. Ehl S, Uhl M, Berner R, Bonafé L, Superti-Furga A, Kirchhoff A : Clinical, radiographic, and genetic diagnosis of progressive pseudorheumatoid dysplasia in a patient with severe polyarthropathy. *Rheumatol Int* 2004 ; 24 : 53-6
6. Al Kaissi A, Ben Chehida F, Ben Ghachem M, Grill F, Klaushofer K : Ischiopubic and odontoid synchondrosis in a boy with progressive pseudorheumatoid chondrodysplasia. *Pediatr Rheumatol Online J* 2007 ; 5 : 19-24
7. Spranger J, Albert C, Schilling F, Bartsocas C, Stöss H : Progressive pseudorheumatoid arthritis of childhood. *Eur J Pediatr* 1983 ; 140 : 34-40
8. Holbourn KP, Acharya KR, Perbal B : The CCN family of proteins : structure-function relationships. *Trends Biochem Sci* 2008 ; 33 : 461-73
9. Yeger H, Perbal B : The CCN family of genes : a perspective on CCN biology and therapeutic potential. *J Cell Commun Signal* 2007 ; 1 : 159-64
10. Yang Y, Liao E : Mutant WISP 3 triggers the phenotype shift of articular chondrocytes by promoting sensitivity to IGF-1 hypothesis of spondyloepiphyseal dysplasia tarda with progressive arthropathy. *Med Hyp* 2007 ; 68 : 1406-10
11. Nakamura Y, Weidinger G, Liang JO *et al.* : The CCN family member WISP3, mutant in progressive pseudorheumatoid dysplasia, modulates BMP and Wnt signaling. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 3075-86

**Correspondance et tirés à part :**

N. PEDINI  
Rue des Pommiers 68  
6110 Montigny-le-Tilleul  
E-mail : nicolas.pedini@ulb.ac.be

Travail reçu le 28 janvier 2010 ; accepté dans sa version définitive le 21 septembre 2010.