



Déficit en transaldolase

SOFFOET 4/12/15

Vassili Valayannopoulos, Hôpital Necker Enfants malades, unité fonctionnelle
métabolisme, Paris

Marie Gonzales, Génétique et embryologie médicale hôpital Trousseau, Paris

Cécile Acquaviva-Bourdain, Service Maladies Héréditaires du Métabolisme, Centre de
Biologie Est, Bron

Estelle Dubruc (CHU Lyon)

Cas clinique

- Parents consanguins, Turc
- 1^{er} enfant décédé à 5 mois, hémorragie interne (insuffisance hépato-cellulaire)
 - néphrocalcinose
 - CIA
 - ostéopétrose



Autopsie : cholestase, fibrose hépatique, pas de stéatose.

2^{ème} grossesse :

A 27 SA : Sd polymalformatif, RCIU, hydrops

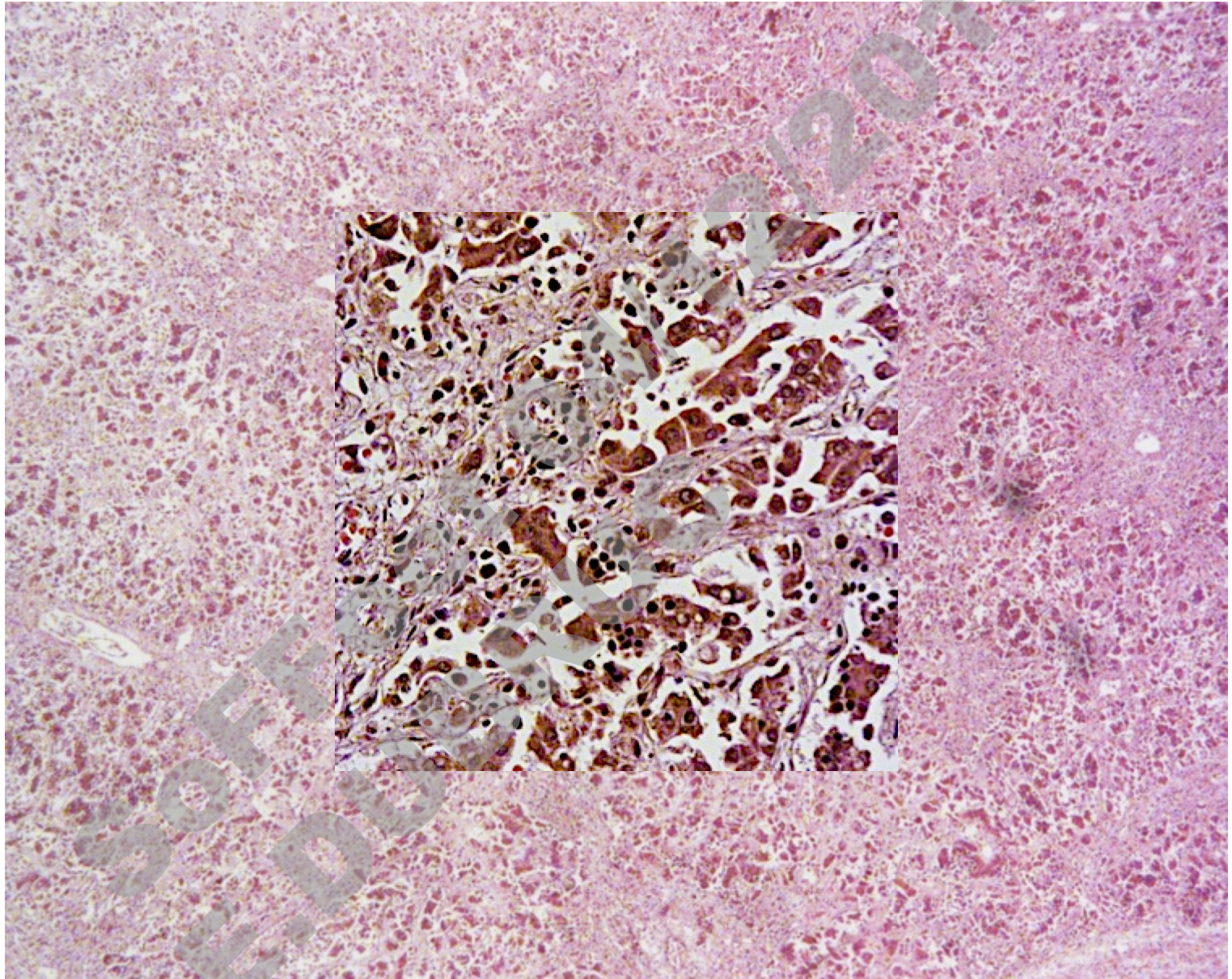
-> **IMG à 28SA**

-dysmorphie : dolichocéphalie, exophtalmie, ensellure nasale élargie, hirsutisme, implantation basse des cheveux.

-Hépatosplénomégalie

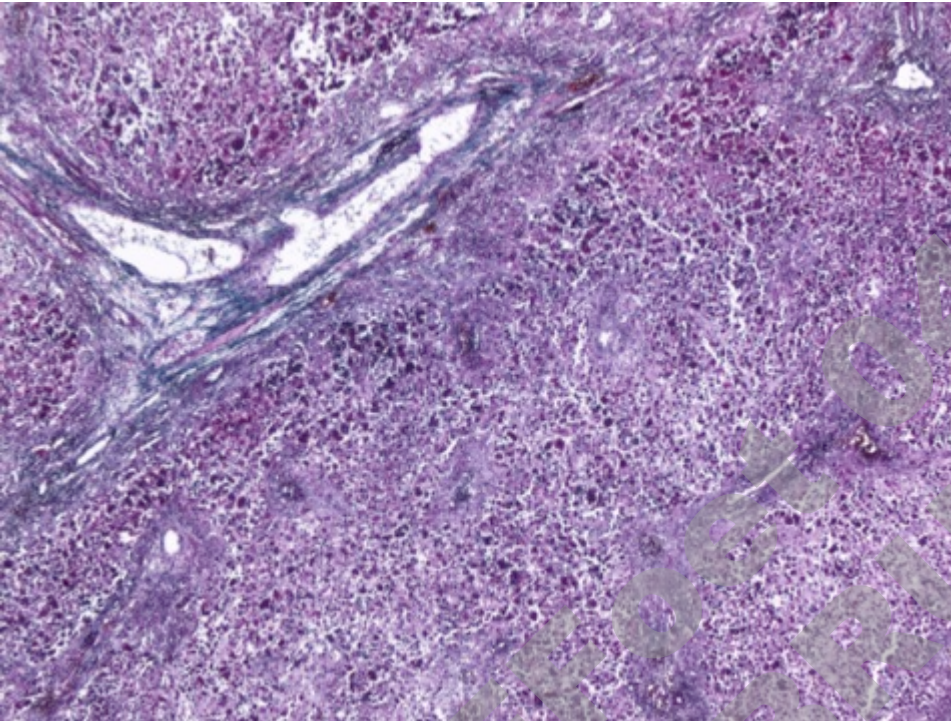
-OGE (micropénis)

Histologie Foie

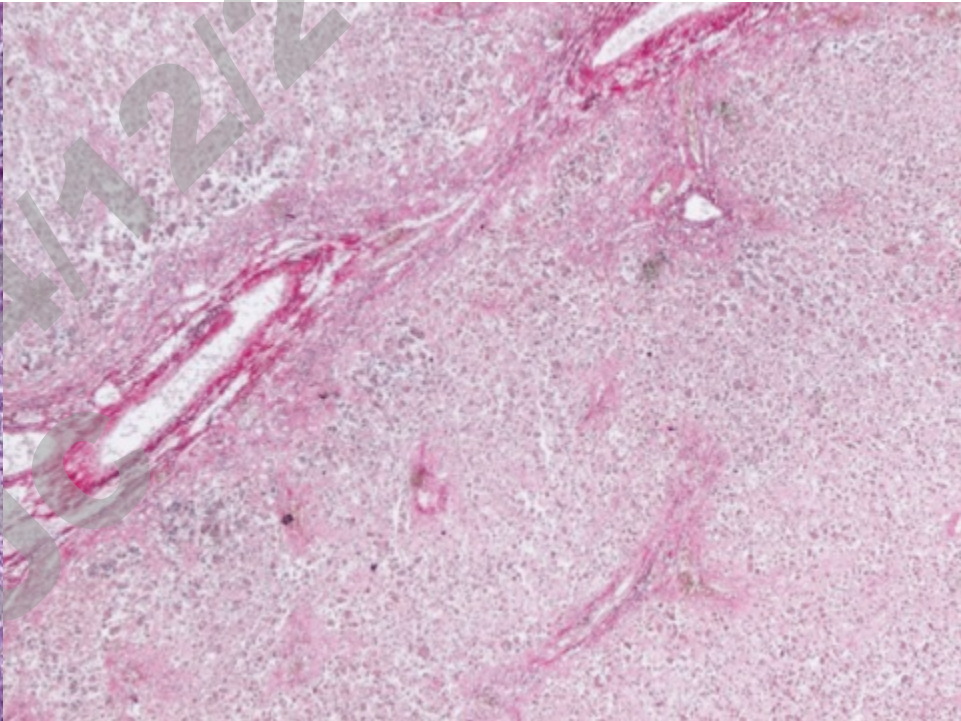


HES

Histologie Foie

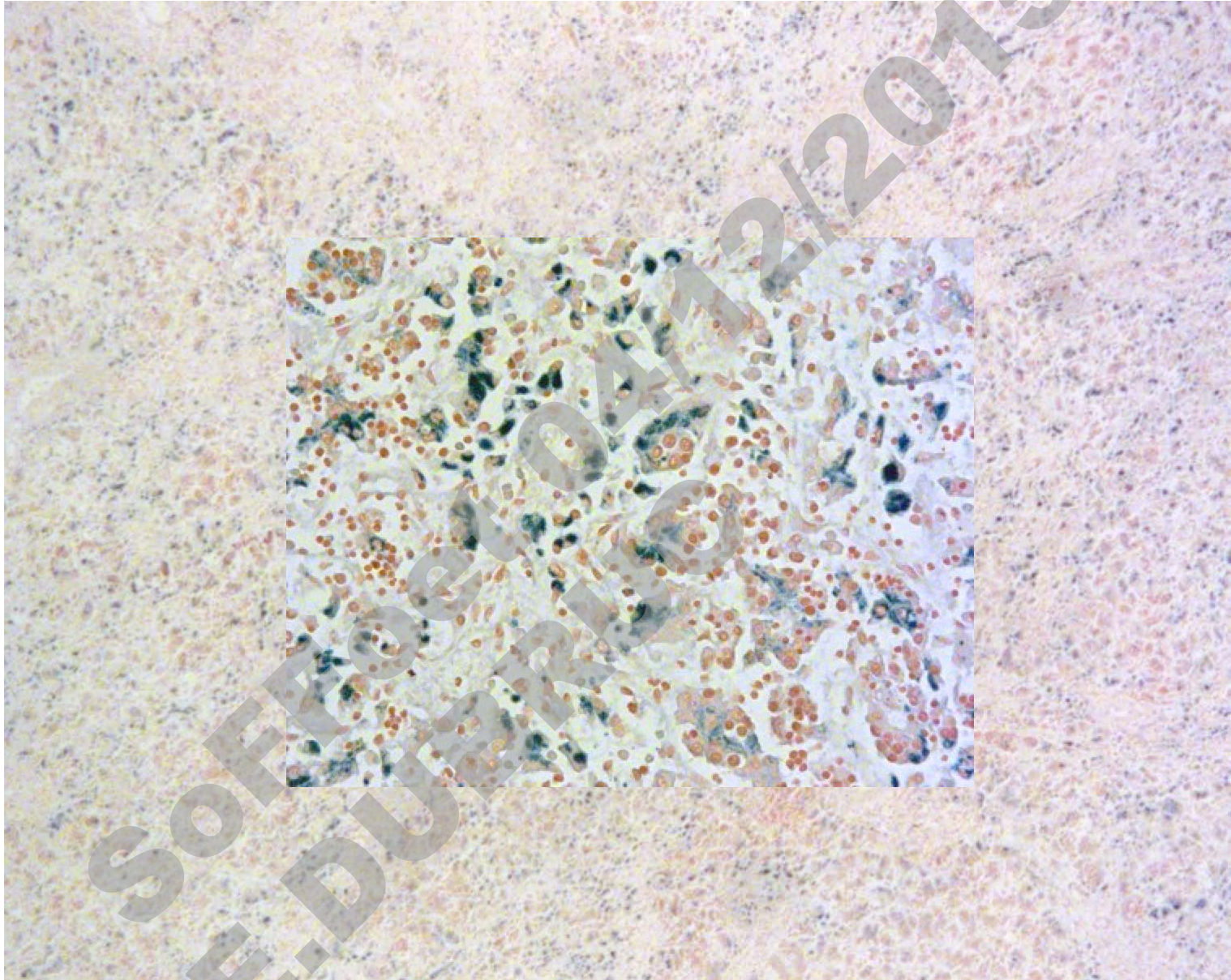


Trichrome



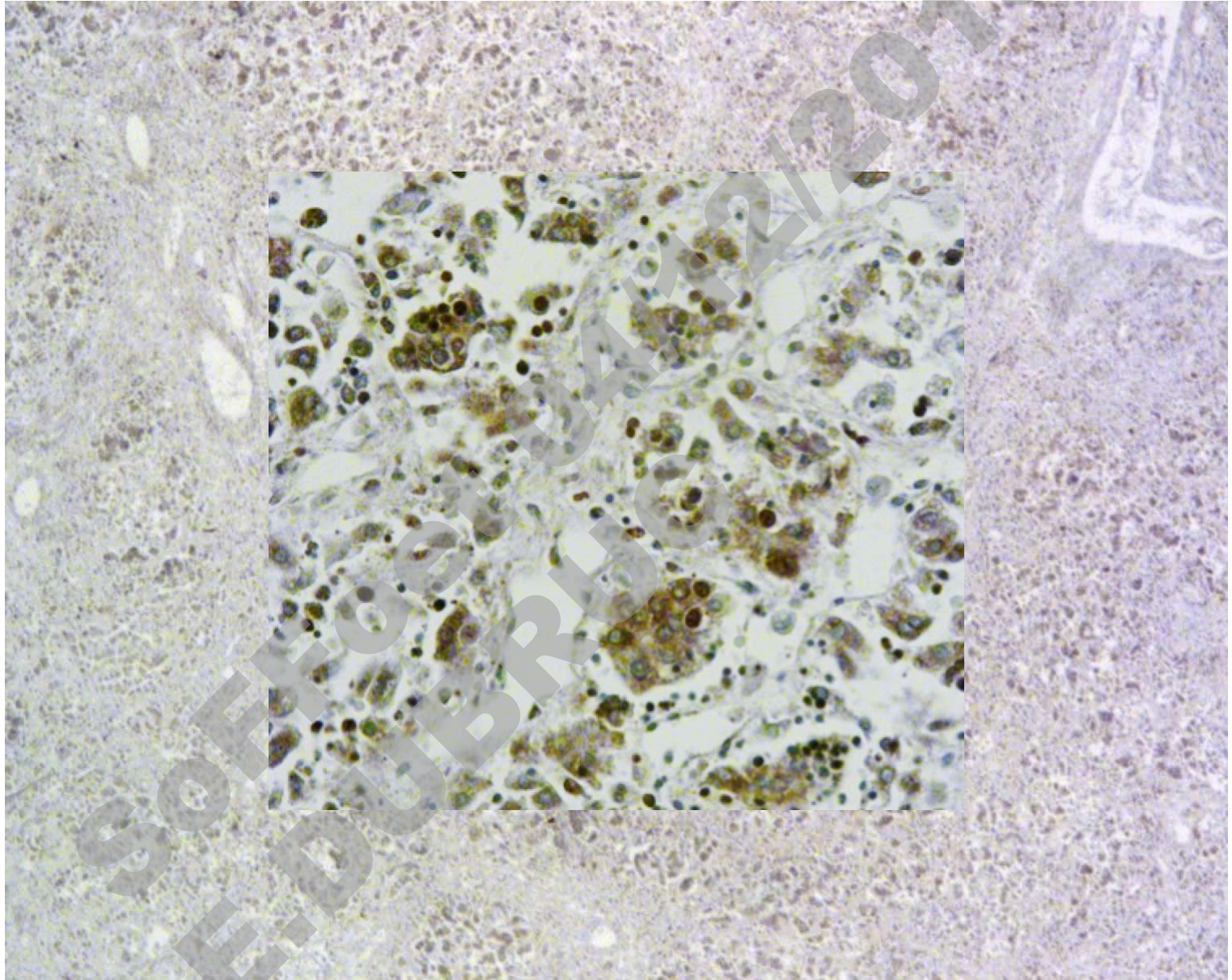
Rouge Sirius

Histologie Foie



Perls

Immunohistochimie C5b9 Foie 20%

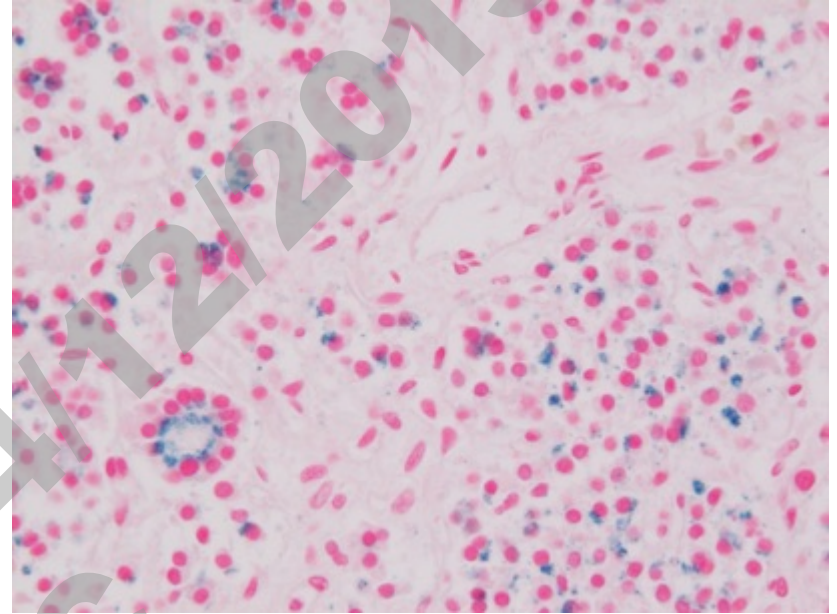
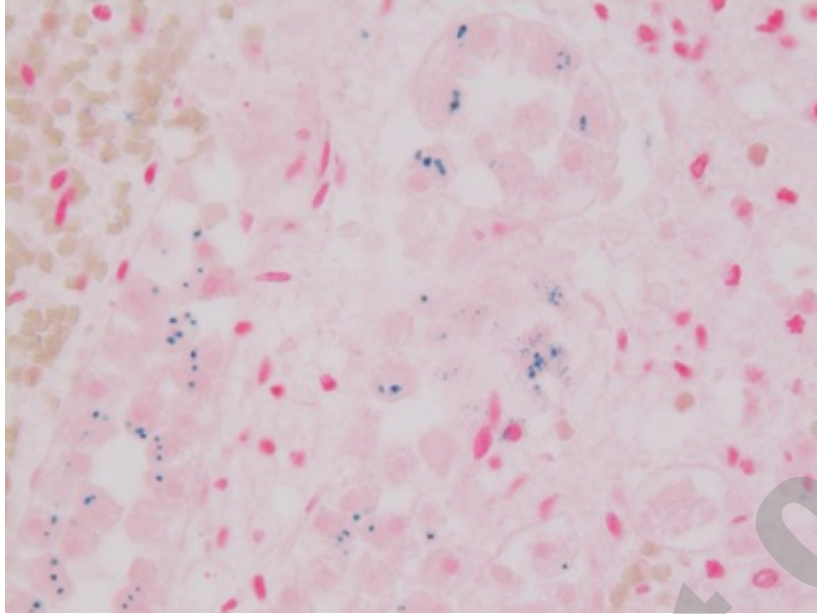


Surcharge extra-hépatique

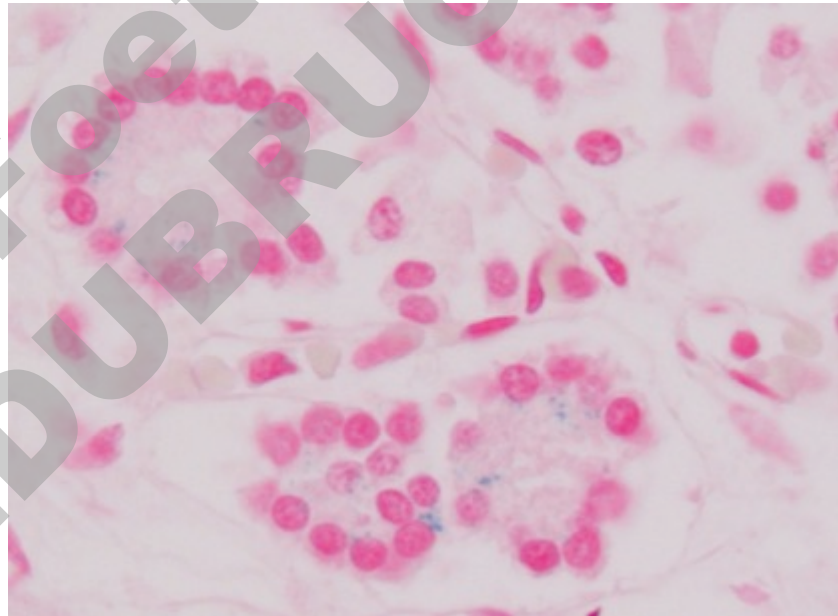
Rein

Perls

Thyroïde



Pancréas



Biologie :

- ASAT/ALAT : N
 - Albumine 15g/L, transferrine basse
 - **Ferritinémie ↑**

 - Dosage Fer hépatique : 75 $\mu\text{mol/g}$ (N pancréas, rate, glandes salivaires), contrôle : 31 $\mu\text{mol/L}$
- > hémochromatose néonatale ?

2 grossesses suivantes



■ 3^{ème} enfant :

Naissance :

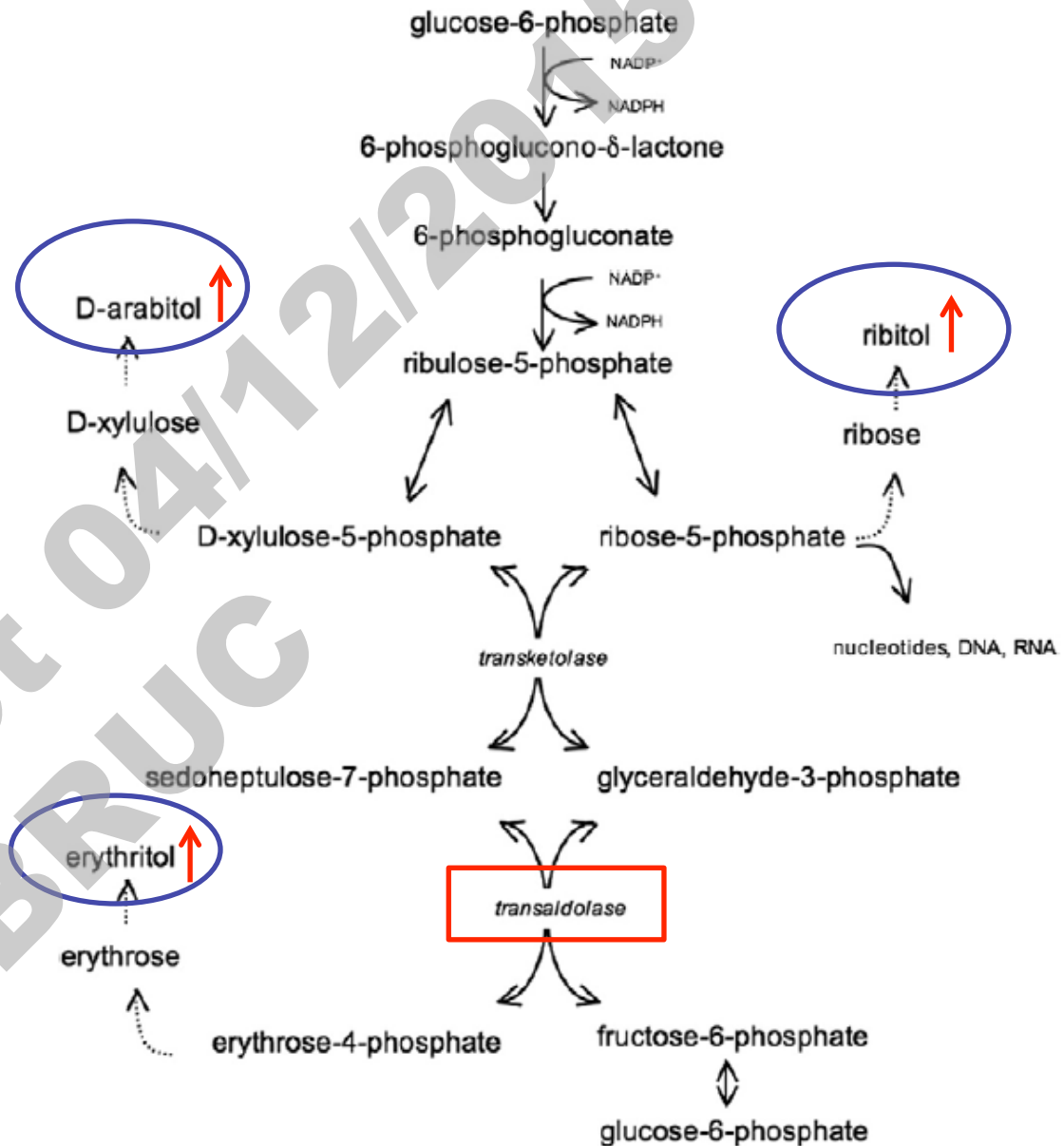
anémie hémolytique, schizocytes,
HSM, fibrose, stéatose et sidérose hépatique,
tubulopathie rénale,
FO persistant.

7 ans: va bien, Insuffisance rénale modérée

■ 4^{ème} enfant

21 mois : HSM, IHC, anémie, thrombocytopénie modérée, micropénis. FO persistant
Tubulopathie rénale

Voie des pentoses-phosphates



- Analyse sucres et polyols dans les urines (p. 3 et 4) : anomalie de la voie des pentoses-phosphates

augmentation erythritol, arabitol, and ribitol

-> Déficit en transaldolase

- Activité enzymatique transaldolase (p. 1, 3 et 4)

Fibroblastes et foie : activité résiduelle <2%

- Mutation du gène **TALDO1** : délétion homozygote 3pb (c. 512_514delCCT)

Déficit en transaldolase

- 1ere description = 2001

Am. J. Hum. Genet. 68:1086–1092, 2001

Transaldolase Deficiency: Liver Cirrhosis Associated with a New Inborn Error in the Pentose Phosphate Pathway

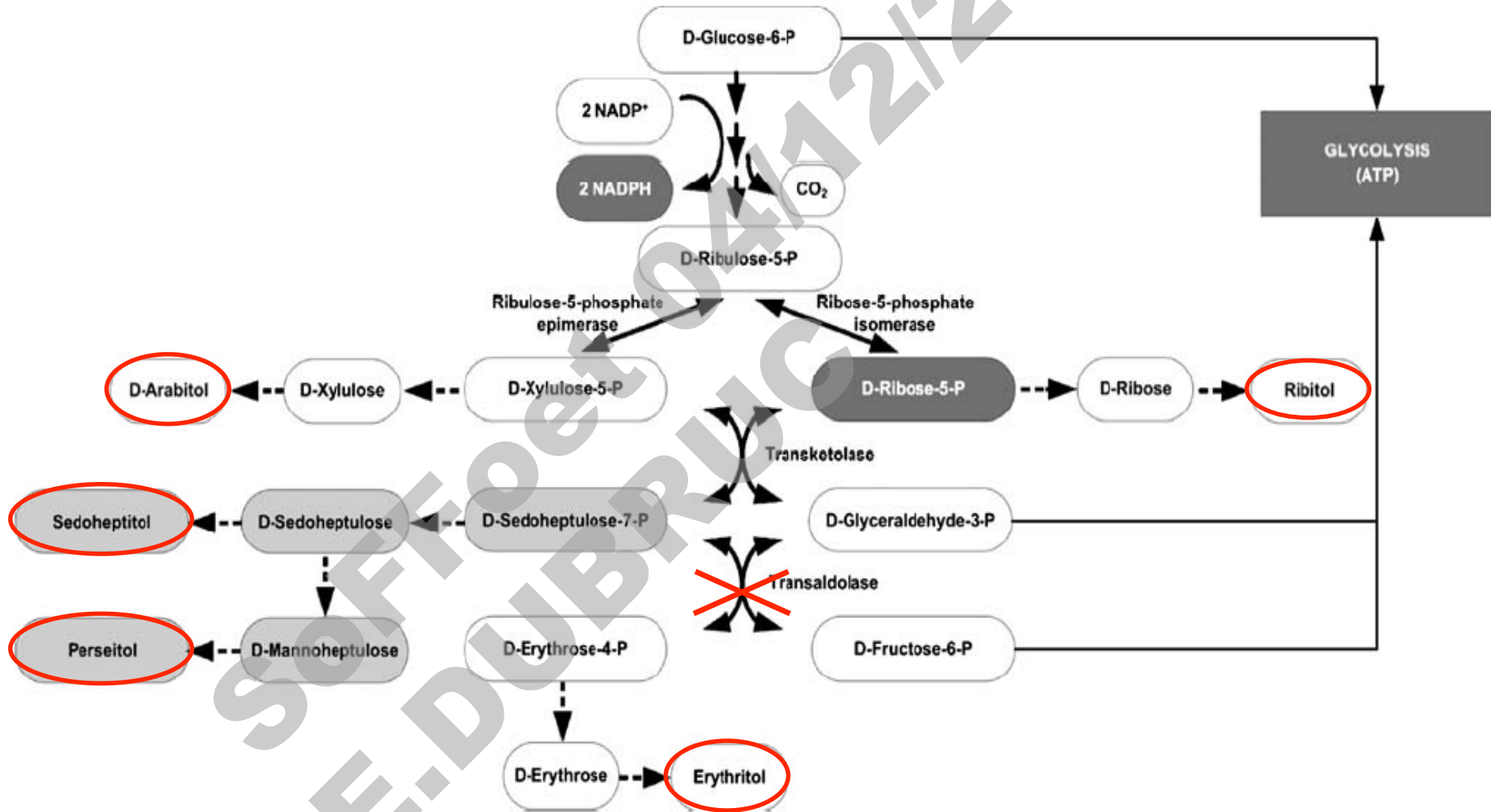
Nanda M. Verhoeven,¹ Jojanneke H. J. Huck,^{1,2} Birthe Roos,¹ Eduard A. Struys,¹
Gajja S. Salomons,¹ Adriaan C. Douwes,² Marjo S. van der Knaap,² and Cornelis Jakobs¹

¹Department of Clinical Chemistry, Metabolic Unit, and ²Department of Pediatrics, VU Medical Center, Amsterdam

Déficit en transaldolase

- Enzyme de la voie des pentoses phosphate
- Voie métabolique alternative d'oxydation du glucose
- 2 fonctions
 - Synthèse de NADPH, H⁺ : neutralisation des radicaux libres, réducteur dans certaines voies métaboliques (GSH ...)
 - Synthèse de ribose-5P : pour synthèse de nucléotides, ADN et ARN

Déficit en transaldolase



Déficit en transaldolase

- Signes constants
 - Hépatosplénomégalie antenatale et/ou néonatale
 - Fibrose hépatique
 - Anémie hémolytique
- Signes souvent associés
 - Syndrome dysmorphique : cutis laxa, oreilles bas implantées, hirsutisme
 - Œdème néonatal
 - Cardiopathie congénitale
 - Anomalies rénales : tubulopathie, nephrocalcinose
 - Hypoglycémie intermittente

Déficit en transaldolase : diagnostic

- Dosage des **polyols urinaires**
 - Biochimie métabolique Necker : érythritol, arabitol, ribitol
- *Mesure de l'activité enzymatique* : Amsterdam
- Etude du **gène *TALDO1*** : confirmation du diagnostic
 - Amsterdam
 - Transmission autosomique récessive
 - Conseil génétique et DPN possibles



Un phénotype hémochromatose néonatale

SOFFOET 4/12/15

Louise Devisme, Clinique de pédiatrie et service
d'anatomopathologie, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille

Madeleine Joubert, service ACP Hôtel-Dieu, Nantes

Cécile Acquaviva-Bourdain, Service Maladies Héréditaires du
Métabolisme, Bron

Estelle Dubruc, CHU Lyon

Cas clinique

- Parents non apparentés d'origine algérienne



- 1^{er} enfant : hépatomégalie, ictère, hypotonie, hypoglycémie

- **5^{ème} enfant, à 4j de vie :**

- Difficultés alimentaire, retard staturo-pondéral
- Hypotonie, Retard psychomoteur, Nystagmus
- Ictère, Hépatomégalie modérée
- Ascite

- **Biologie :**

Cytolyse (ASAT 5N, ALAT : 2,5N), cholestase
CIVD

Lactates : 5,8 mmol/L (N : 0,6-1,9) Ratio L/P : 37 (N : 10-15)

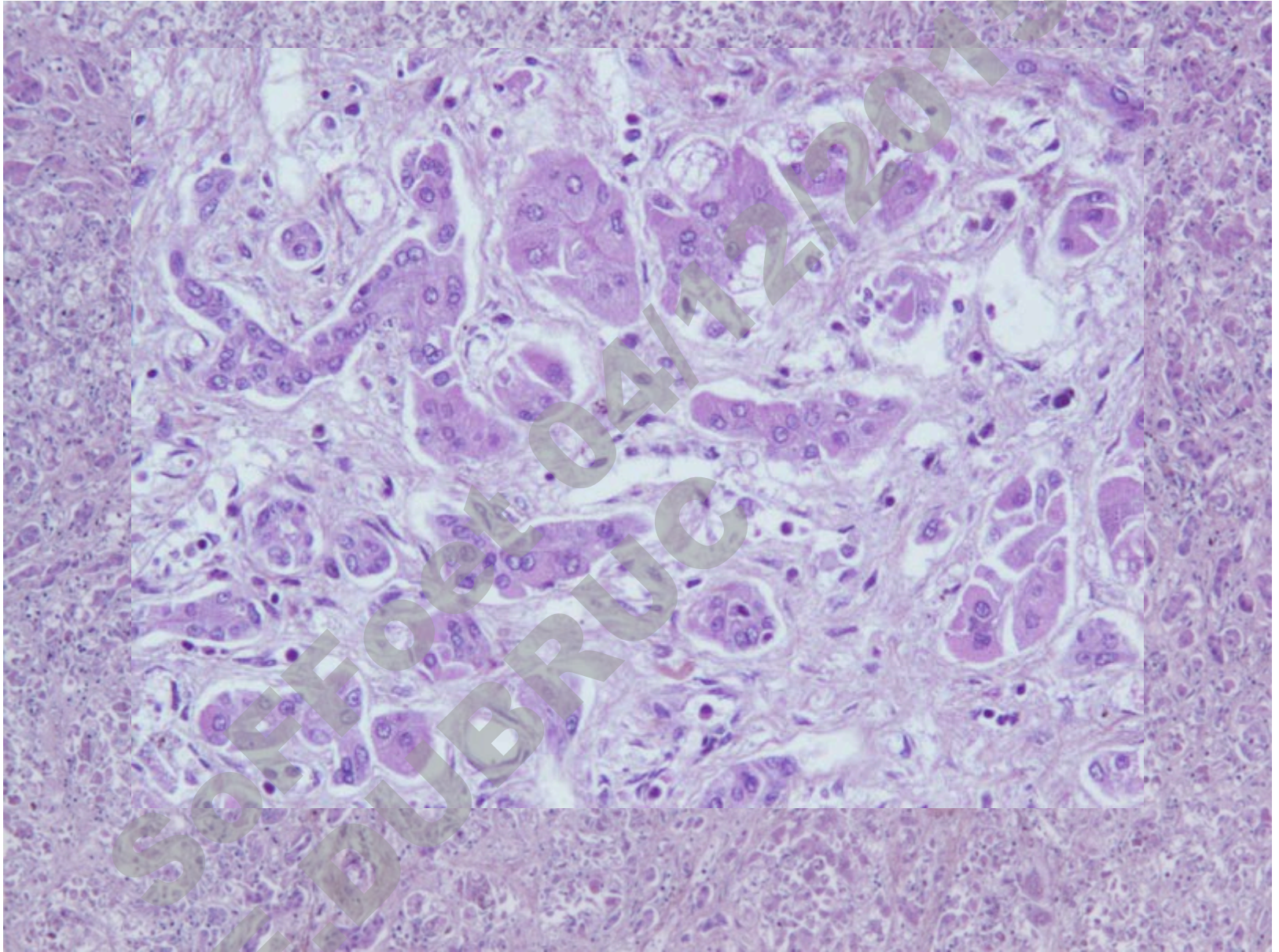
Ferritinémie augmentée (1990ng/mL) (N : 11-300)

➔ Hémochromatose néonatale ?

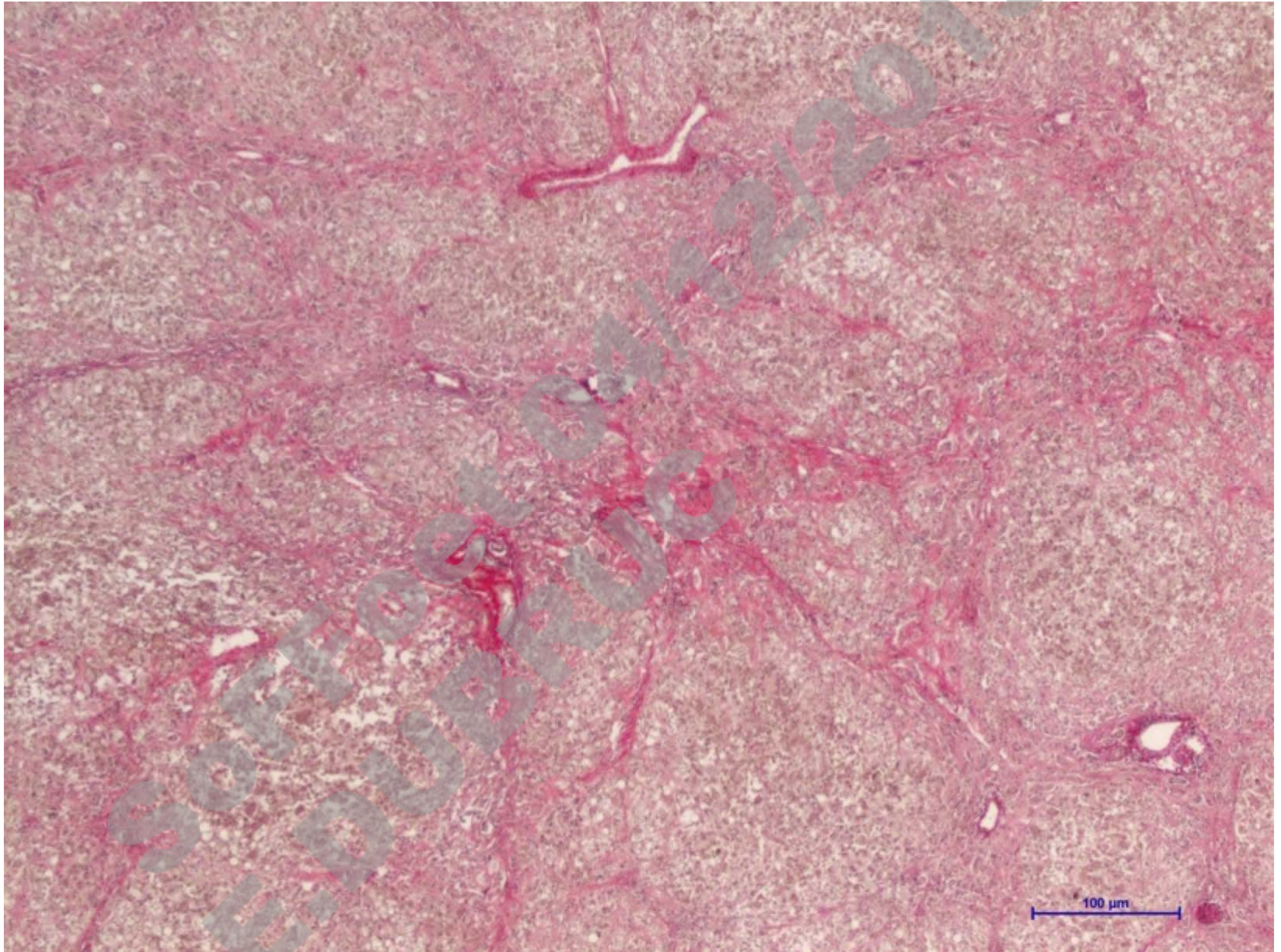
- **Décès à 3 mois,**

➔ Autopsie, Biopsie muscle post-mortem

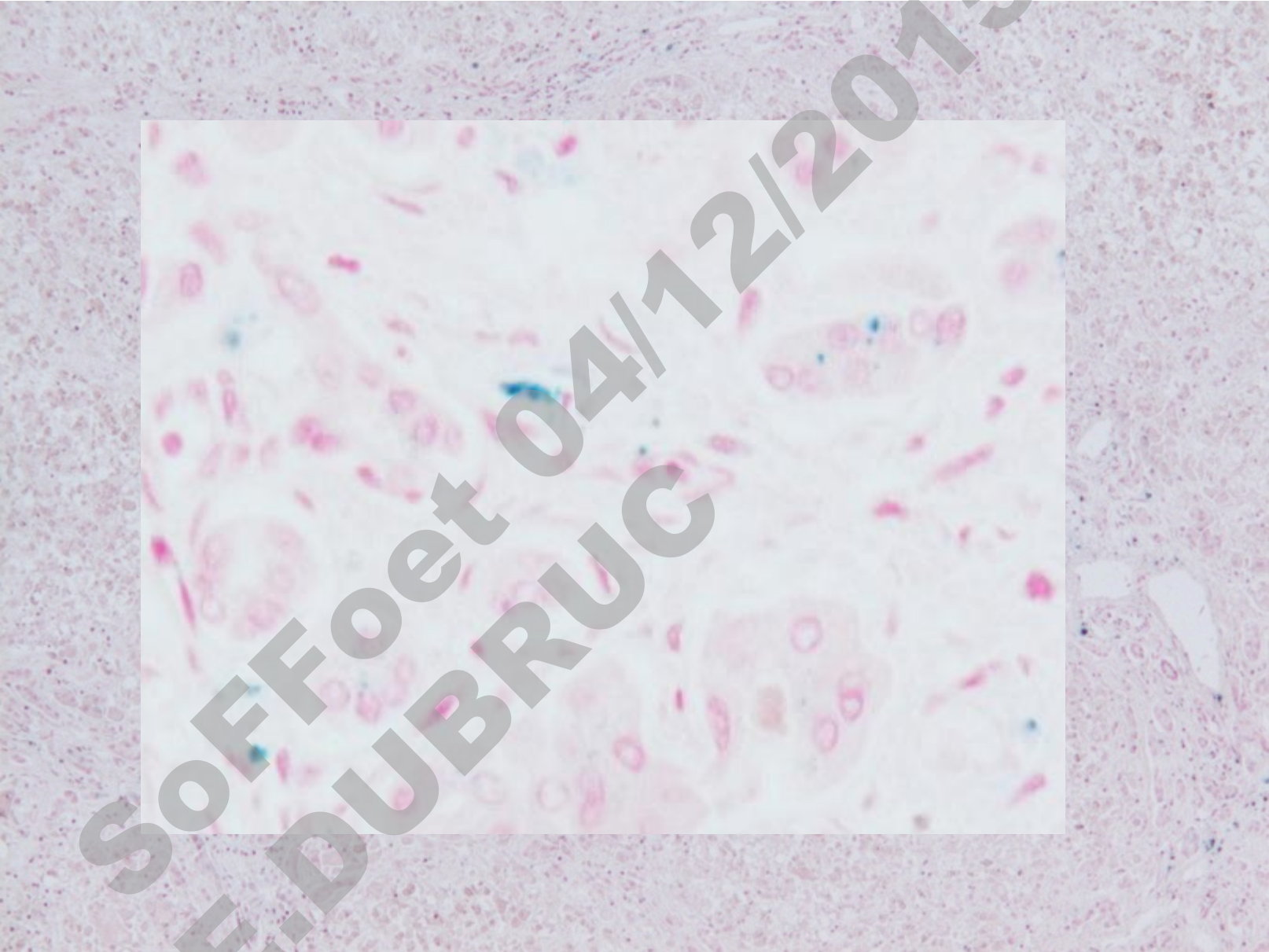
HES



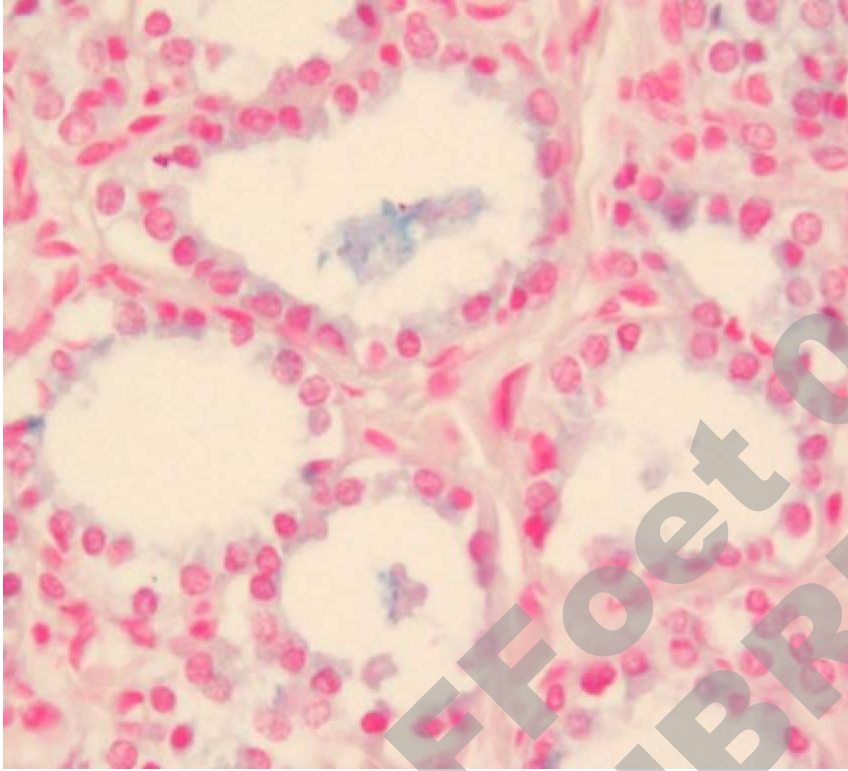
Rouge sirius



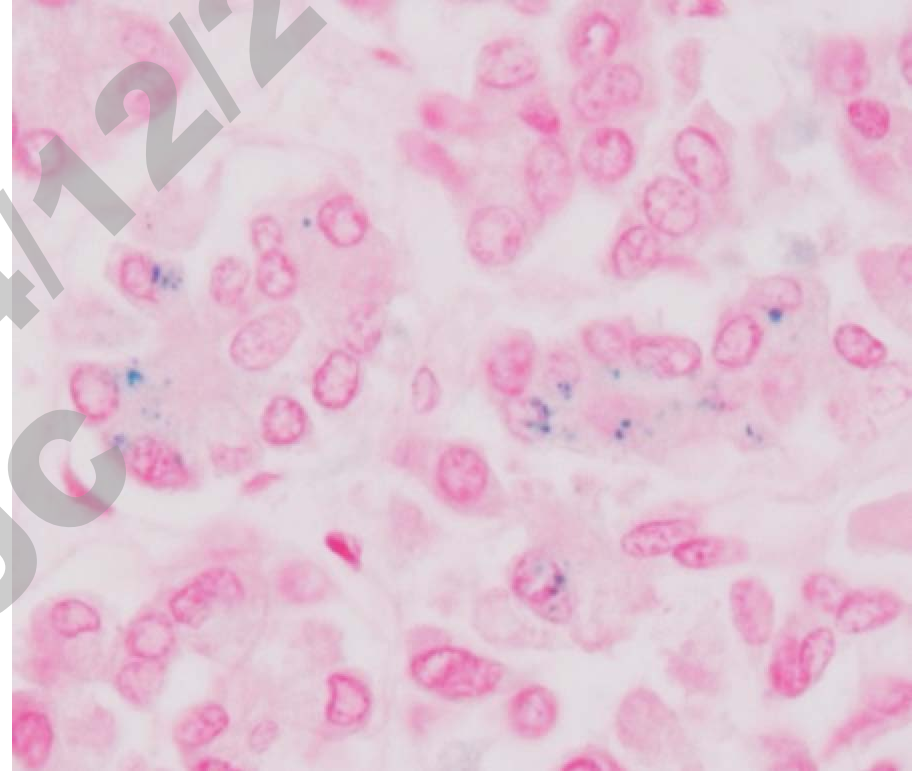
Perls



Surcharge en fer extra-hépatique

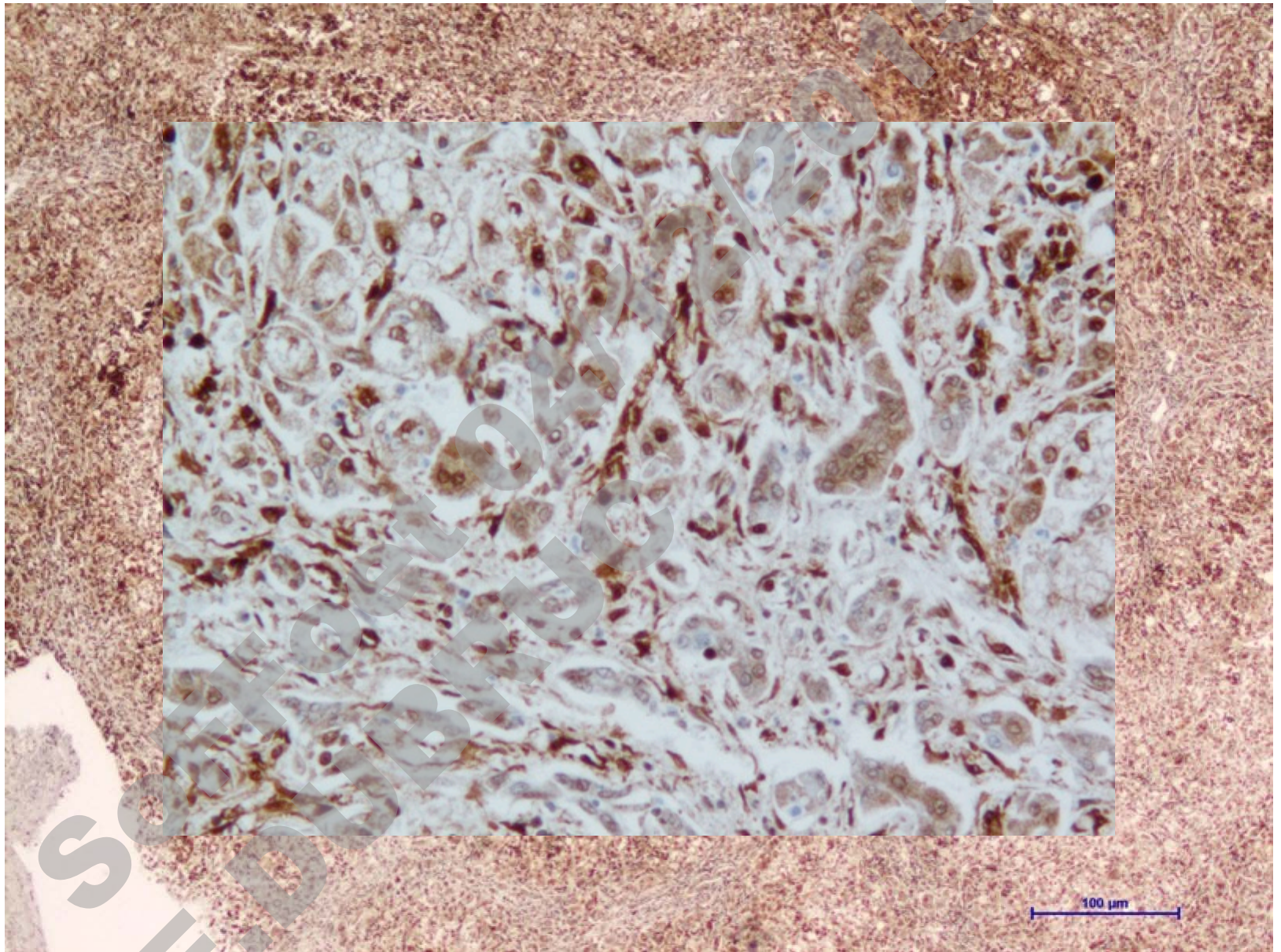


thyroïde



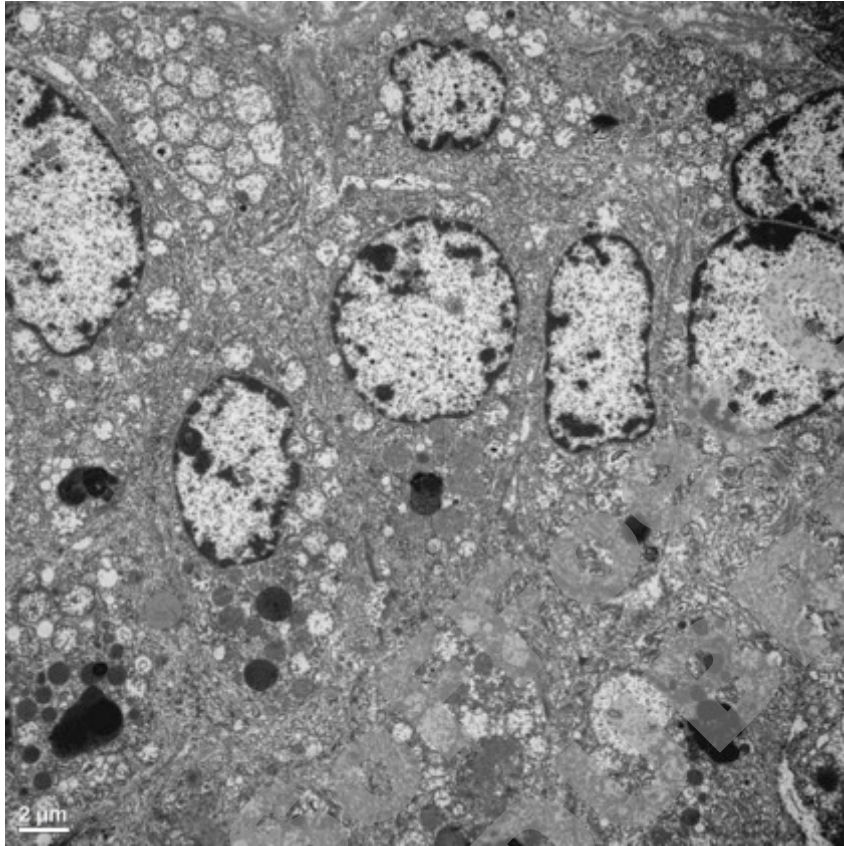
pancréas

Immunohistochimie C5b9 : 80%

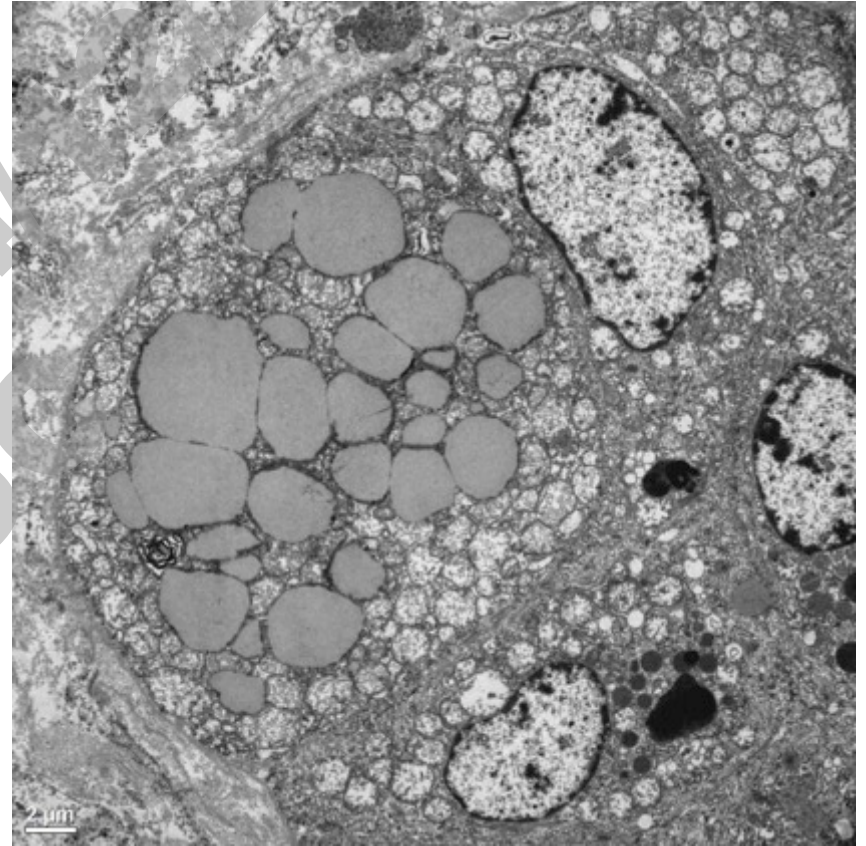


- ME Foie

- confirmation de la stéatose
- mitochondries élargies, à matrice hétérogène, de taille et de forme variable



Biopsie muscle : normale



- Etude de la chaine respiratoire (Foie, muscle, fibroblaste) : Déficit combiné des complexes I, III, IV
- Biologie moléculaire :
 - PCR : ADNmt diminué (Foie), ADNmt normal (muscle et fibroblaste)

Table 5
Quantification of the mitochondrial DNA in the patients with *DGUOK* mutation

Patient	1.2	1.4	2.5	3.2	Controls
Liver mtDNA	176	164	429	437	3659 ± 560 (<i>n</i> = 10) [1247–5495]
Muscle mtDNA	651	5492	2258	nd	3602 ± 689 (<i>n</i> = 7) [1619–5757]
Fibroblasts mtDNA	488	nd	556	3062	1564 ± 176 (<i>n</i> = 8) [988–2386]

- Séquençage gène *DGUOK* : duplication homozygote GATT (4pb) exon 6

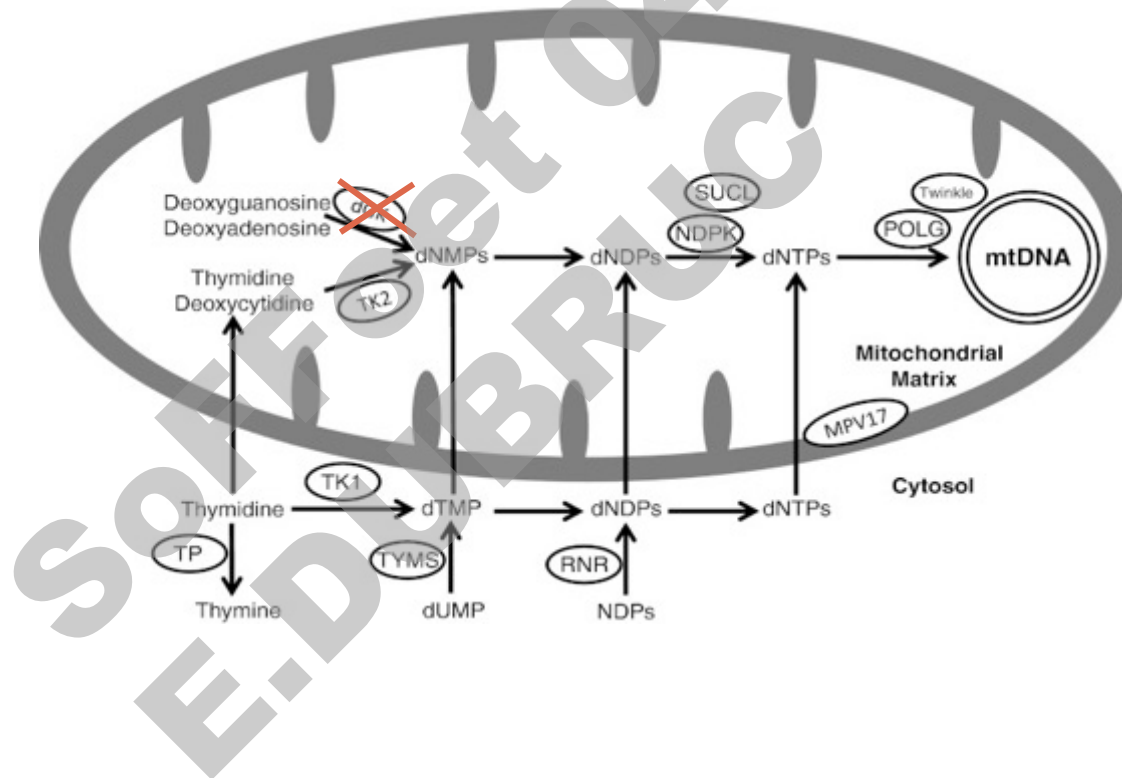
 **Cytopathie mitochondriale : Syndrome hépatocérébral par déficit en *DGUOK***

Syndrome de déplétion de l'ADNmt et *DGUOK*

- 2 phénotypes cliniques
 - Formes à **révélation néonatale** avec **atteinte multi-organes** : la plus fréquente
 - Atteinte hépatique précoce et progressive
 - Atteinte neurologique : hypotonie, nystagmus, retard psychomoteur
 - Formes avec atteinte hépatique isolée : enfance
 - Cholestase intrahépatique d'installation progressive
 - Insuffisance hépatocellulaire post-infection virale

Syndrome de déplétion de l'ADNmt et *DGUOK*

- *DGUOK* code la desoxyguanosine kinase
 - Protéine impliquée dans le recyclage de nucléotides (purines)
- ⇒ anomalie **quantitative** de l'ADNmt



Syndrome de déplétion de l'ADNmt et *DGUOK* : diagnostic

- Bilan biochimique standard
 - Cholestase : ASAT, ALAT, GGT, bilirubine conjuguée
 - Élévation de la ferritine
 - Acidose lactique
 - Hypoglycémie
- Bilan métabolique
 - **Mesure des activités des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale**
 - **Foie** : diminution de l'activité des complexes I, III et IV ou complexe IV isolé
 - Muscle : activités normales ou sub-normales
 - **Quantification de l'ADNmt dans le foie** : déplétion (hétéroplasmie)

Syndrome de déplétion de l'ADNmt et *DGUOK* : diagnostic

- Histologie hépatique
 - Cholestase microvésiculaire
 - Fibrose
 - Hépatite à cellules géantes
 - Cirrhose
- Histologie musculaire : souvent normale

SoFFoet 04/12/2015
E. DUBRUC

Syndrome de déplétion de l'ADNmt et *DGUOK* : diagnostic

- Confirmation diagnostique : **étude du gène *DGUOK***
 - ADN extrait des **leucocytes**
 - 98% = mutations ponctuelles ; 12 mutations « récurrentes »
 - 2% grandes délétions
- En pratique
 - Séquençage de la totalité des exons et jonctions intron-exons du gène *DGUOK*
 - Gène inclus dans le panel consensus de gènes étudiés en NGS des labo (Angers, Bordeaux, Caen, Grenoble, Lille, Lyon, Nice, Paris Bicêtre, Paris Necker, Paris Pitié, Reims) du « réseau national mitochondrie » (panel de 10 gènes de maintenance de l'ADNmt)
- Transmission autosomique récessive
- Conseil génétique

Syndrome GRACILE

- 1ère description dans la population finlandaise en 1998 (17 patients – 12 familles)

Iron-overload disease in infants involving fetal growth retardation, lactic acidosis, liver haemosiderosis, and aminoaciduria

Vineta Fellman, Juhani Rapola, Helena Pihko, Teppo Varilo, Kari O Raivio

Lancet 1998; **351**: 490–93

- Prévalence : 1/50 000 en Finlande ; qq cas en Suède et au Royaume Uni

Syndrome GRACILE

- **Association de signes dont aucun n'est spécifique**
 - **G**rowth **R**etardation
 - **A**minoaciduria (tubulopathie de type Fanconi)
 - **C**holestasis
 - **I**ron overload
 - **L**actacidosis
 - **E**arly death
- **Sans**
 - Signes neurologiques : convulsions, hypotonie ...
 - Dysmorphie
 - Atteinte ophtalmologique
- **Pronostic sévère**
 - 50% de décès avant J12
 - 50% de décès avant 4 mois

Syndrome GRACILE : diagnostic

Table 1
Clinical characteristics of the GRACILE infants.

	Patients					Reference
	P1	P2	P3	P 4	P5	
Gestational age (weeks)	38.4	37.9	42.1	39.9	41.5	-
Birth weight (g)	1795	1140	1890	1430	2400	-
SD score	-3.7	-5.2	-3.9	-4.7	-2.8	±2
Blood lactate (mmol/l)	11.5	22.2	5.9	9.2	26.7	0.7-1.8
Blood pyruvate (µmol/l)	141	119	81	164	220	40.0-70.0
Lactate/pyruvate ratio	82	186	80	56	121	25
Serum ferritin (µg/l)	2700	2230	1262	1170	981	<150.0
Serum transferrin (g/l)	0.72	0.63	0.76	1.15	ND	1.1-1.8
Serum conjugated bilirubin	26	ND	39	33	ND	<6
Serum ceruloplasmin (g/l)	0.03	ND	0.05	0.08	0.2	0.04-0.275
Liver iron content, 1st week (* autopsy) µg/g dry tissue	5474	ND	5700	5703	1500*	990-2800
Survival (days)	2	3	56	58	68	-

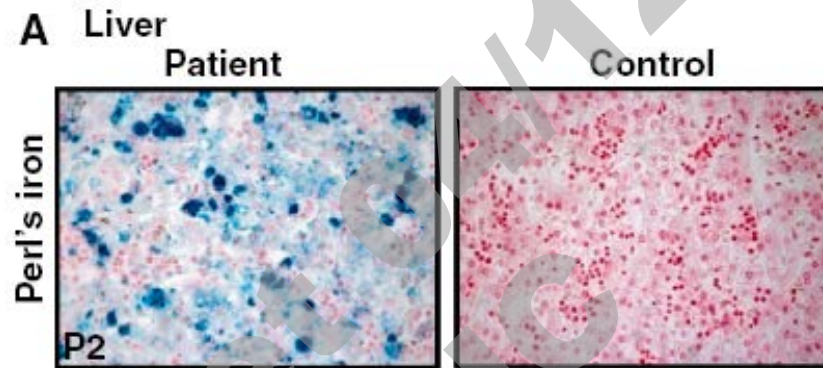
H. Kotarsky et al./ Mitochondrion 10 (2010) 497-509

Syndrome GRACILE : diagnostic

- **Acidose métabolique avec hyperlactacidémie**
- Anomalies discrètes du bilan hépatique : cholestase
- **Anomalies du métabolisme du fer**
 - augmentation ferritine (10X) et de la
 - élévation de la saturation de la transferrine
 - diminution de la transferrine
- **Hyperaminoacidurie non spécifique** : Fanconi
- **Activité des complexes de la chaîne respiratoire** : possible diminution de l'activité du complexe III dans le foie (non systématique)

Syndrome GRACILE : diagnostic

- Accumulation de fer +++ au niveau des hépatocytes et des cellules de Kupffer



Kotarsky H et al, Mitochondrion, 2010

- Pas d'accumulation dans les autres organes (rein, cœur)

Syndrome GRACILE : mutations du gène *BCS1L*

- Code une protéine mitochondriale, impliquée dans l'assemblage du complexe III : rôle de chaperone pour l'assemblage des protéines Qcr10p et FeS-Rieske (rôle +++ dans le transfert des électrons au niveau du complexe III)
- Initialement responsables de **déficit en complexe III** (de Lonlay et al., Nat Genet, 2001)
- Hétérogénéité phénotypique +++

Syndrome GRACILE : diagnostic

- Syndrome GRACILE : 1 mutation récurrente dans la population finlandaise c.232A>G (exon 2, p.Ser78Gly)
- **Mais** pas déficit majeur en complexe III chez les patients atteints de syndrome GRACILE et surcharge en fer → probable autre fonction de BCS1L : métabolisme du fer ?
- Transmission autosomique récessive (chromosome 2)
- Conseil génétique et DPN possibles

Suspicion de syndrome GRACILE

- *Mesure de l'activité des complexes de la chaîne respiratoire dans le foie*
- Chromatographie des acides aminés urinaires
- Etude du gène *BCS1L* : Necker, Kremlin Bicêtre, Nice

CONCLUSION

DIAGNOSTIC	DGUOK	GRACILE	TRANSALDOLASE
ORIENTATION	Mesure de l'activité des complexes de la chaîne respiratoire dans le foie : diminution activité I, III et IV +/- étude de la déplétion ADNmt (foie)	Chromatographie des acides aminés urinaires : hyperaminoacidurie Activité des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale dans le foie : complexe III	Dosage des polyols urinaires
CONFIRMATION	Recherche de mutations DGUOK : ADN extrait des leucocytes	Recherche de mutations BCS1L : ADN extrait des leucocytes	Recherche de mutation TALDO1 : ADN extrait des leucocytes