

**GLYCOGENOSES DE TYPE IV
CONGENITALES ET PERINATALES :
ETUDE DE CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE**

Magali PETTAZZONI
Praticien Hospitalier

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est
UM Pathologies métaboliques, Erythrocytaires et Dépistage Périnatal
Centre de Biologie et Pathologie Est
Hospices Civils de Lyon

le 8 décembre 2017

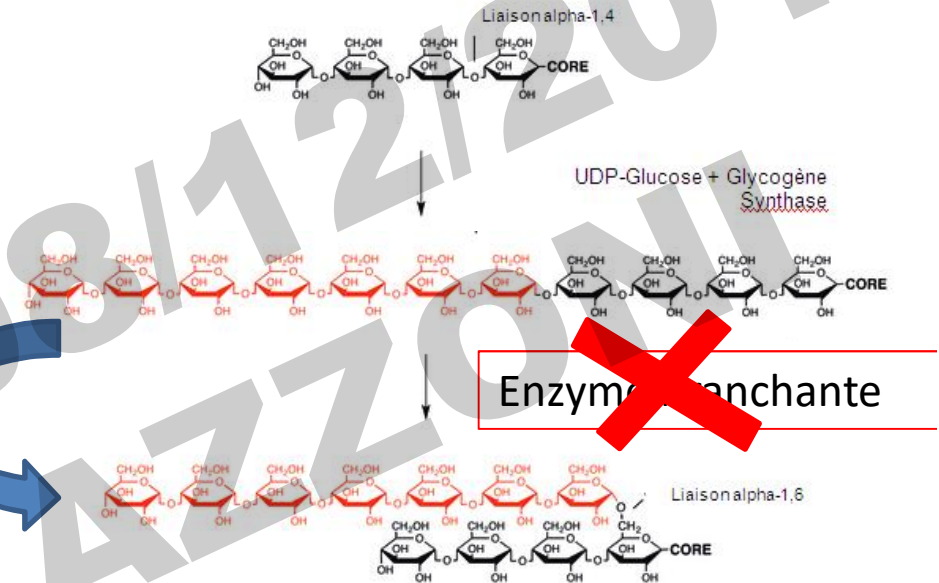
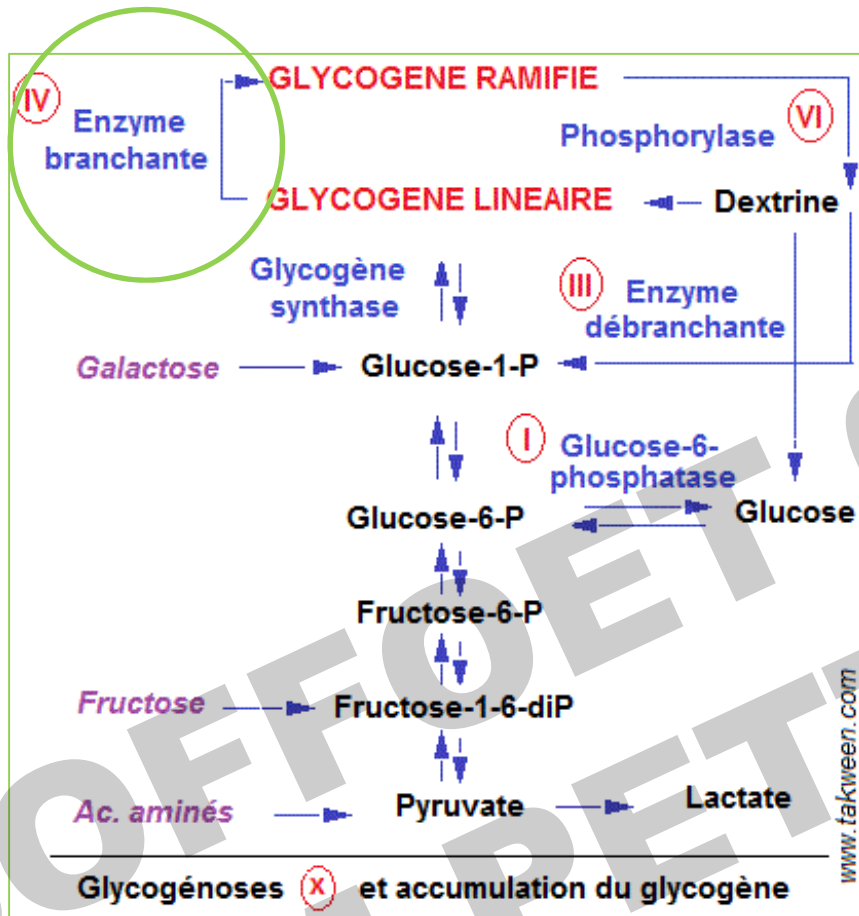
La glycogénose de type IV (GSD IV)

- OMIM : 232500
- **Maladie métabolique : Maladie d'Andersen (1952) - Amylopectinose**
- Transmission autosomique récessive
Incidence 0,3% soit 1:600 000 à 1:800 000
- Mutation gène *GBE1* (3p12)
- Déficit en **enzyme branchante GBE**

Accumulation de **glycogène de structure anormale**, rappelant celle de l'amylopectine (polyglucosan) dans différents tissus

- ✓ Foie
- ✓ Muscle squelettique
- ✓ Muscle cardiaque
- ✓ Système nerveux
- ✓ Peau
- ✓ Placenta...

Déficit en enzyme branchante GBE



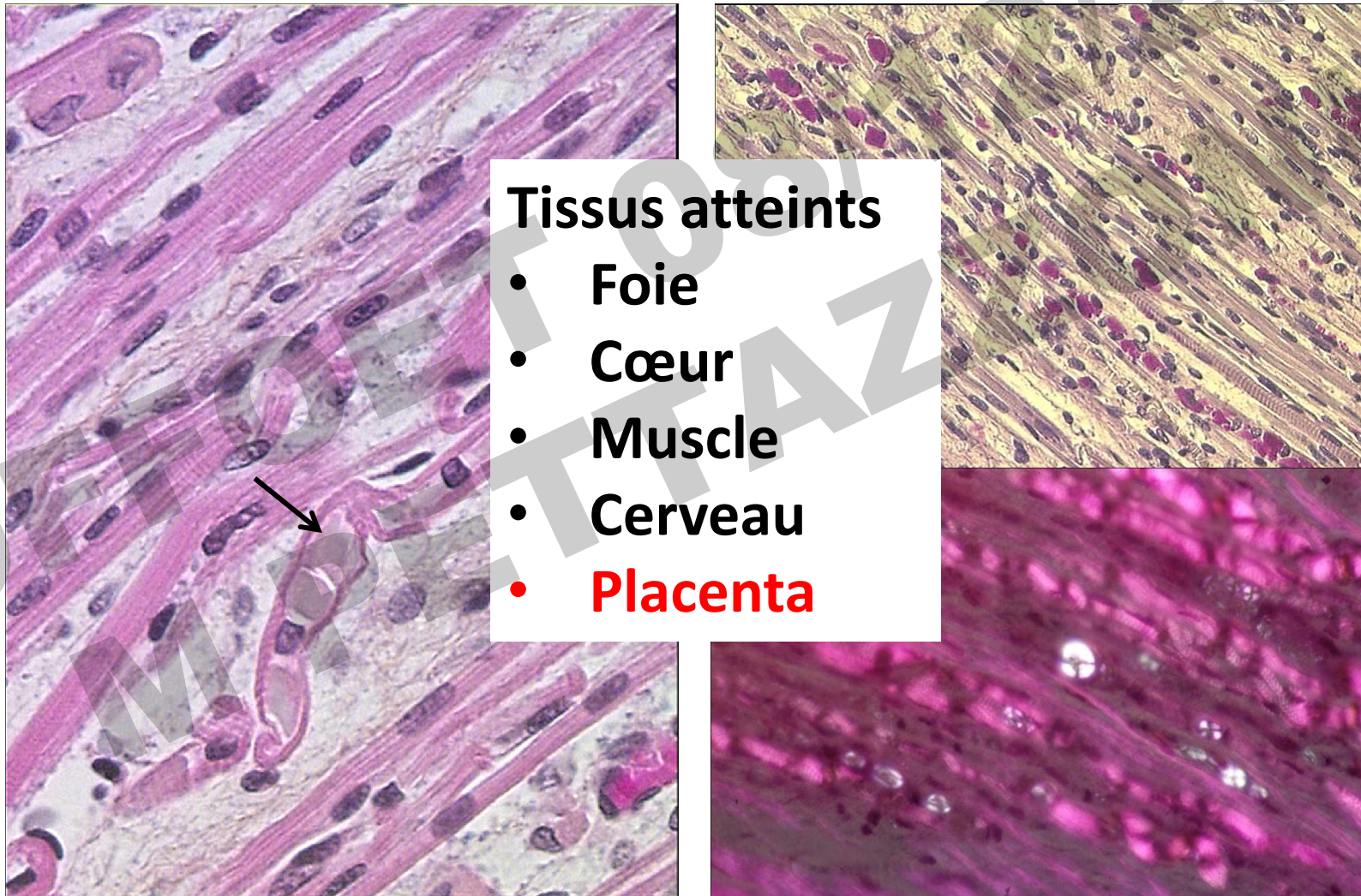
Déficit = absence de ramification, défaut de solubilité, glycogène anormal = corps de **polyglucosan**

Activité GBE:

Mesure indirecte via la mesure de l'activité de la Phosphorylase, stimulée par la GBE
Fibroblastes, Muscles, Foie, PVC, cellules amniotiques cultivées...

Histologie caractéristique : corps de Polyglucosan

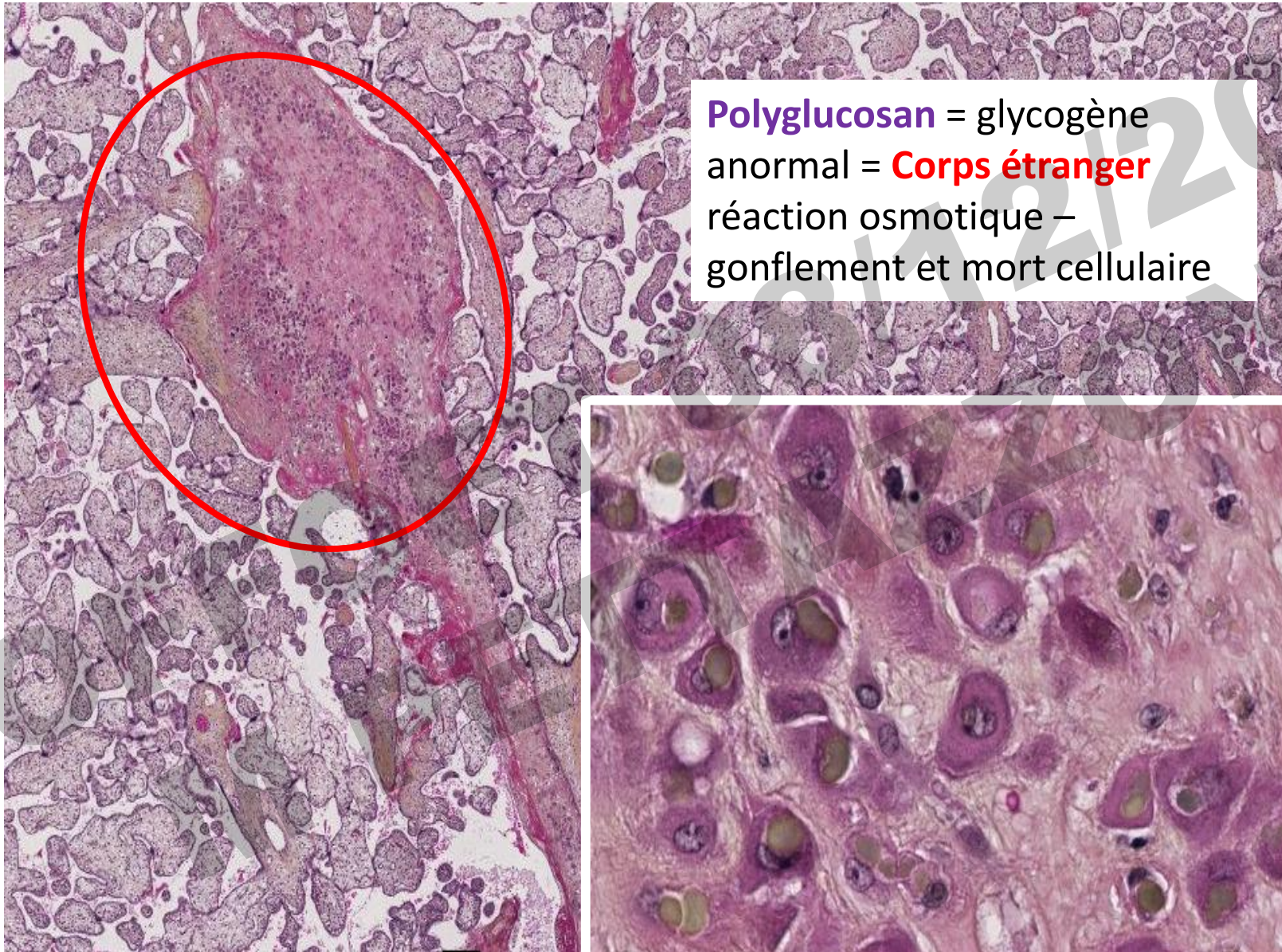
Stockage/accumulation intracytoplasmique
glycogène de structure anormale \leftrightarrow inclusions



Tissus atteints

- Foie
- Cœur
- Muscle
- Cerveau
- **Placenta**

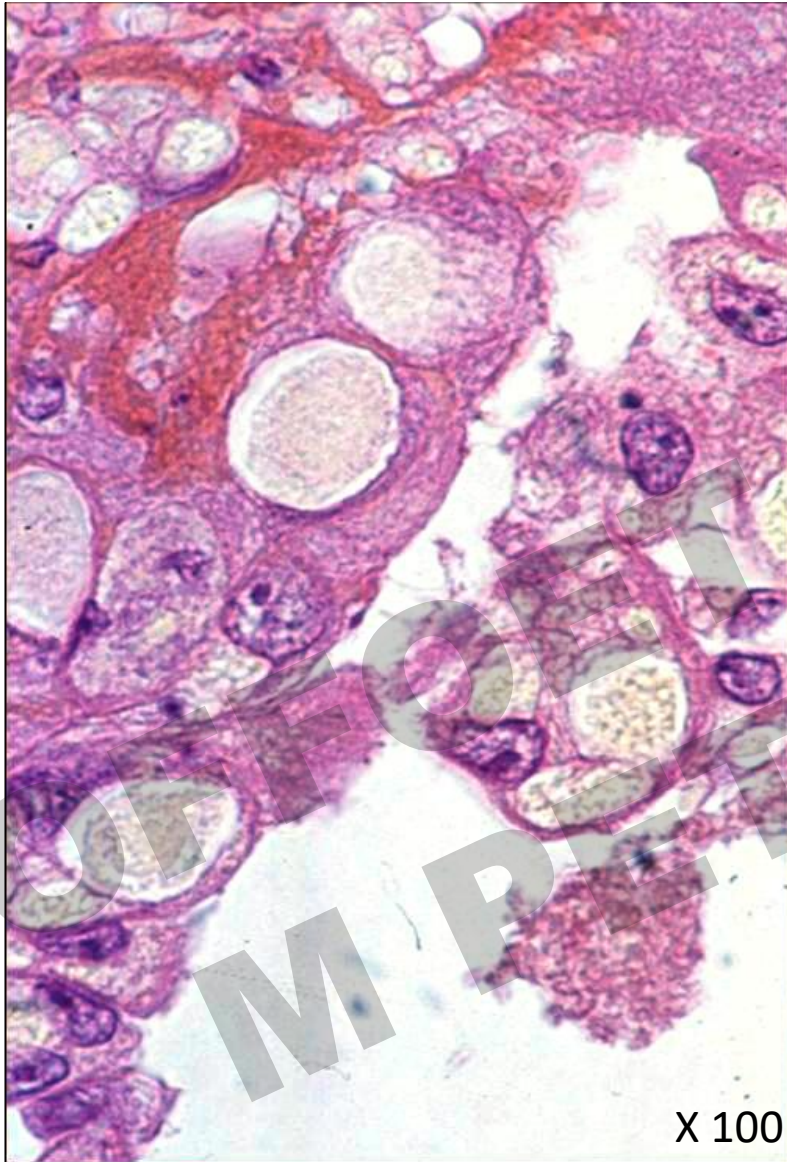
Histologie caractéristique : corps de Polyglucosan



Polyglucosan = glycogène anormal = **Corps étranger**
réaction osmotique – gonflement et mort cellulaire

Placenta, 32 SA.
Source : Pr S. Collardeau-Frachon, CBPE, HCL.

Histologie caractéristique : corps de Polyglucosan



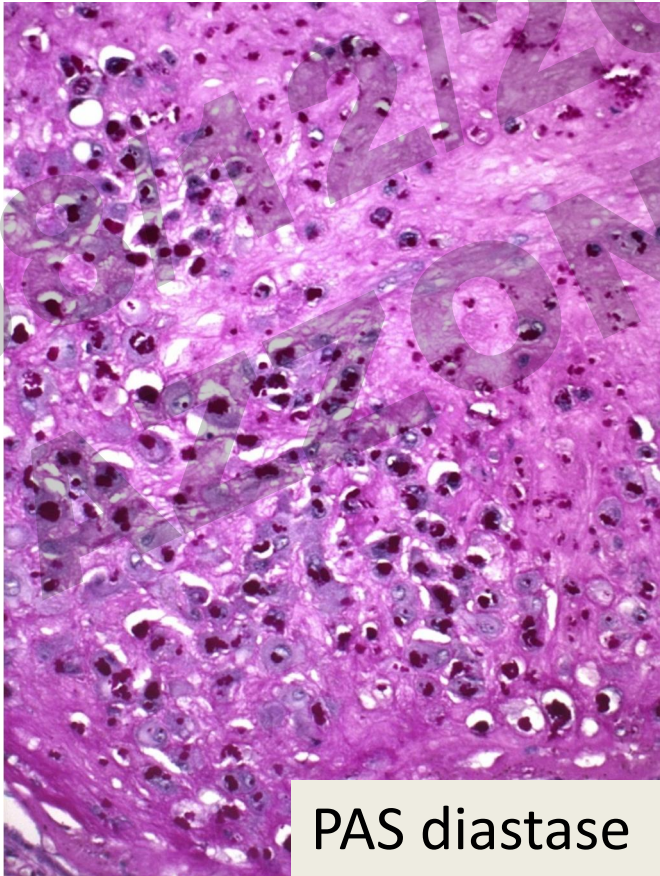
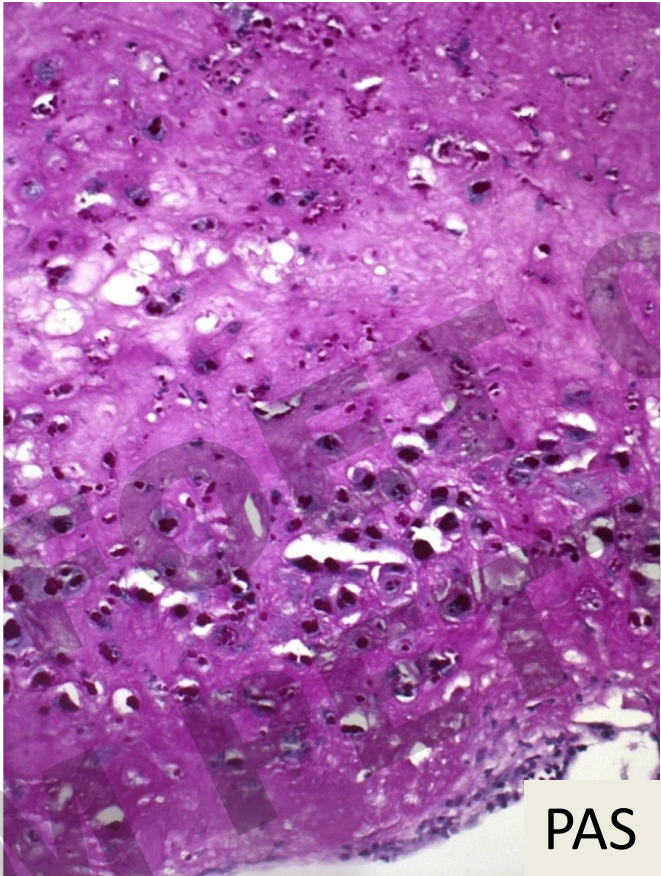
- **Inclusions** arrondies
 - éosinophiles, pâles, en verre dépoli ou jaunâtres
 - cernées par un halo clair
 - de taille irrégulière
- Dans le **cytoplasme**
 - des **cellules déciduales**
 - des **cellules trophoblastiques** (trophoblaste extravilleux)

Placenta, 32 SA.

Source : Pr S. Collardeau-Frachon, CBPE, HCL.

Histologie caractéristique : corps de Polyglucosan

Inclusions PAS + et résistantes à l'amylase



Placenta, 32 SA.
Source : Pr S. Collardeau-Frachon, CBPE, HCL.

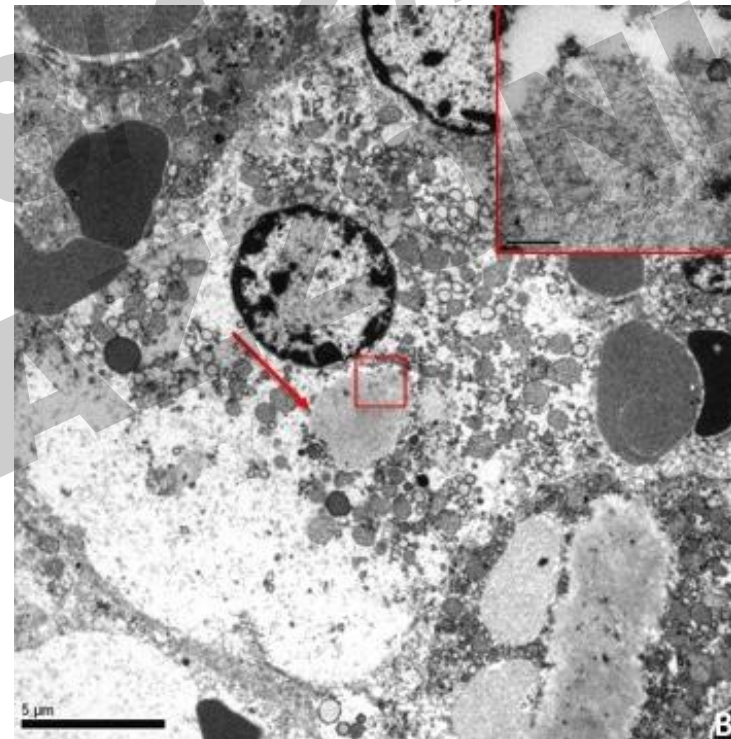
Histologie caractéristique : corps de Polyglucosan

En lumière polarisée :
aspect biréfringent caractéristique
en croix de Malte



Source : Pr S. Collardeau-Frachon, CBPE, HCL.

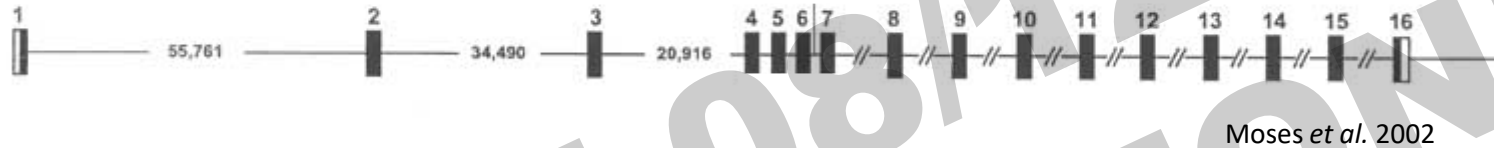
En microscopie électronique :
aspect filamenteux
et finement granulaire



Source : Dr A. Gelot, AP-HP, Paris.

Mutations du gène *GBE1*

- Le gène : *GBE1* 3p12.3
- 16 exons 272 kb



- 702 acides aminés (2106 paires de bases) de PM 80 kDa
- Plus de 40 mutations décrites dans la littérature
- Corrélations génotype phénotype commencent à être étudiées mais difficiles à établir

DPN possible

analyse génétique si cas familial / **mesure d'activité enzymatique** sur signes d'appels

- villosités chorales cultivées 12^{ème} SA
- cellules amniotiques cultivées 15^{ème} SA

GSD IV : Grande hétérogénéité clinique

FORMES HEPATIQUES POSTNATALES

Forme pédiatrique classique hépatique évolutive - *Maladie d'Andersen*

FOIE + MUSCLES SQUELETTIQUES + COEUR

décès < 5 ans

Forme Pédiatrique hépatique *non évolutive*

FOIE - regression

FORMES NEUROLOGIQUES DE L'ADULTE

APBD adult polyglucosan body disease

Atteinte SNC et SNP : tétraparésie pyramidale, anomalies cognitives, vessie neurologique, dystrophie musculaire, démence 50% des cas.

Population juive Ashkénaze +++

FORMES NEUROMUSCULAIRES = dont les formes ANTENATALES

Foie non atteint à modérément atteint



GSD IV : formes neuromusculaires

FORME PERINATALE LETALE

Décès *in utero* ou à la naissance - AKYNESIE FCÉTALE

T1 : Lethal Multiple Pterygium Syndrome

Ptérigia

T2 : Sd Pena-Shokeir de type 1

hypoplasie pulmonaire, hydramnios, hygroma kystique cervical, anasarque NI, amyotrophie, contractures des articulations, arthrogrypose, pterygia, RCIU, malformations craniofaciales

T3 : Arthrogrypose congénitale multiple



L'Herminé-Coulomb *et al.* 2005

FORME CONGÉNITALE LETALE

Hypotonie majeure, cardiomyopathie, insuffisance respiratoire, atteinte neurologique, contracture des articulations

Décès dans les premiers mois voire petite enfance



Fernandez *et al.* 2010

Objectifs du travail

- **Cas de GSD IV présentation périnatale et congénitale** diagnostiqués au laboratoire depuis 1989 - 10 familles dont 4 cas déjà publiés *
 - Données cliniques
 - Données histologiques
 - Données biologiques
 - Données génotypiques
- **Confrontation aux données de la littérature**

* L'herminé-Coulomb A, et al. Am J Med Genet A. 2005 Dec 1;139A(2):118-22.

Jimenez-Mallebrera C, et al. 2009 May;54(6):765-8.

Fernandez et al. Muscle Nerve. 2010 Feb;41(2):269-71.

Dainese , et al. Pediatr Dev Pathol. 2016 Nov/Dec;19(6):512-515. doi: 10.2350/14-09-1557-CR.1.

Résultats phénotypiques

FORMES CONGÉNITALES

FORMES MULTIVISCÉRALES : 6 cas

FORMES PÉRINATALES

Signes d'appel tardifs (dernier trimestre) : baisse des mouvements fœtaux + hydramnios

Signes d'appel : hygroma kystique cervical, anasarque, Hydramnios
Décès : *in utero* ou à la naissance

Atteinte musculaire avec hypotonie sévère et ventilation mécanique, décès < 1 mois dans tableau de grande hypotonie (sauf 1 cas)

Cas 4 (1998 – 32 SA): décès à la naissance avec cardiopathie hépatosplénomégalie avec surcharge multiviscérale et placentaire

Cas 1 (1989 – 35 SA) : hépatosplénomégalie, amyotrophie, rétrognatisme

Cas 5 (2017 – 7,5 SA): grossesse arrêtée atteinte placentaire

Cas 2 (2005 – 41,5 SA): convulsions, cardiopathie, palais ogival, arthrogrypose, syndactylies

Dainese et al. 2016 (10 SA) * grossesse arrêtée atteinte placentaire

Cas 3 (2014 – 32 SA): cardiopathie, insuffisance hépatocellulaire, amyotrophie, rétrognatisme, flexum des genoux, encéphalopathie convulsivante, coma



Données de la Littérature

- **Etude de 29 cas de GSD IV de présentation périnatale et congénitale létales**
Signes d'appels gestationnels et postnataux comparables à ceux de notre série

– Hydramnios	62%
– Baisse des mouvements fœtaux	52%
– Anasarque	41%
– Troubles neuromusculaires	66%
– Troubles respiratoires	76%
– Anomalies cardiaques	34%
– Dysmorphie	21%

Escobar et al.(2012)

= Atteinte multiviscérale +++

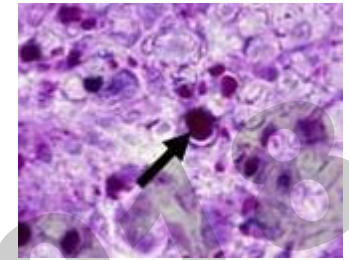
- **Phénotypes atténués - atteinte musculaire pure**

Nouveau né avec hypotonie importante

Tableau de myopathie à 2 ans

Burrow et al. (2006)

Histologie : rôle primordial d'orientation diagnostique de GSD IV



- **HISTOLOGIE**
 - Atteinte de plusieurs tissus « formes multiviscérales »
 - Atteinte musculaire pure
- **ATTEINTE PLACENTAIRE = inclusions trophoblaste vilieux et extravilleux**
 - Étude du placenta non systématique dans notre étude
 - Formes musculaires pures = placenta non atteint
 - L'Herminé-Coulomb *et al.* (2005)*
 - rarement mentionnée dans la littérature
 - Atteintes placentaires à 25 et 35 SA pour formes congénitales multiviscérales
 - Konstantinidou *et al.* (2008)
 - Atteinte précoce : produits de fausse couche
 - Dainese *et al.* (2016)* et Bendroth-Asmussen *et al.* (2016) dès 10 SA
 - **cas 5** de notre série **dès 7,5 SA**

Confirmation diagnostique : Activité GBE

- **Mise en évidence du déficit en enzyme branchante (7 cas sur 10)**
 - fibroblastes cultivés
 - cellules amniotiques cultivées
- **Pas de corrélation activité résiduelle / sévérité de la maladie**
 - méthode de mesure (indirecte)
 - variabilité en fonction du tissu étudié

Génotypes : Mutations *GBE1* de notre série

Patient	Localisation	Mutations	type	Mutation / Référence
TUTE (Cas 1)	Exon 13	c.1643 G>T homozygote	p.Trp548Leu Congénital	Non décrite
TURE (Cas 2)	Exon 7	del exon 7 homozygote	/ Congénital	Li <i>et al.</i> 2012
HIAN (Cas 3)	Exon 13	c.1694G>A homozygote	p.Arg565Gln Congénital	Non décrite
LE LU (Cas 4)	Intron 7 Intron 5	c.993-2A>G c.691+2T>G	/ Périnatal	Non décrite Non décrite
RO MA (Cas 5)	Exon 7 Exon 12	c.955 C>T c.1580C>T	p.His319Tyr p.Thr527Met Périnatal	Non décrite Non décrite
ME foetus (Cas 6)	Exon 8	c.1064G>A homozygote	p.Arg355His Périnatal	Colombo <i>et al.</i> 2015

Mutations sévères en accord avec Phénotype sévère

Mutations faux sens touchant AA hautement conservés

SOFFO ET AL 2018
M P E T T A Z Z O N I

Conclusion

- **Formes congénitales et périnatales neuromusculaires**
présentations rares de GSD IV **rapidement létales dans la majorité des cas**
Pas de traitement
- **Plus rarement atteintes musculaires pures**
 - **létales**
 - **phénotypes atténués** et survie de plusieurs mois
- **L'étude des cas de notre série**
 - signes cliniques très similaires à ce qui a été décrit dans la littérature
 - identification de **6 nouvelles mutations non décrites**

Conclusion

- Certains signes doivent conduire à évoquer le diagnostic de GSD IV malgré la rareté de cette maladie, encore **probablement sous-diagnostiquée**
 - **en anténatal :**
 - FCS à répétition
 - anasarque
 - hypomobilité ou immobilité fœtale
 - hydramnios
 - arthrogrypose
 - **à la naissance :**
 - hypotonie sévère difficultés respiratoires
 - Amyotrophie
- **Importance de l'examen fœtopathologique pour évoquer le diagnostic**
DONT Etude du placenta / étude des produits de fausse couche (+ dès 7.5 SA)



Hospices Civils de Lyon

Remerciements

Roseline Froissart

Catherine Boisson-Gaudin

Monique Piraud

Christine Saban

S Collardeau-Frachon

P Gaucherand

J Massardier

