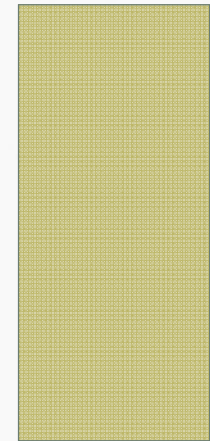


# MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

Journée SOFFOET 8 décembre 2017- LYON

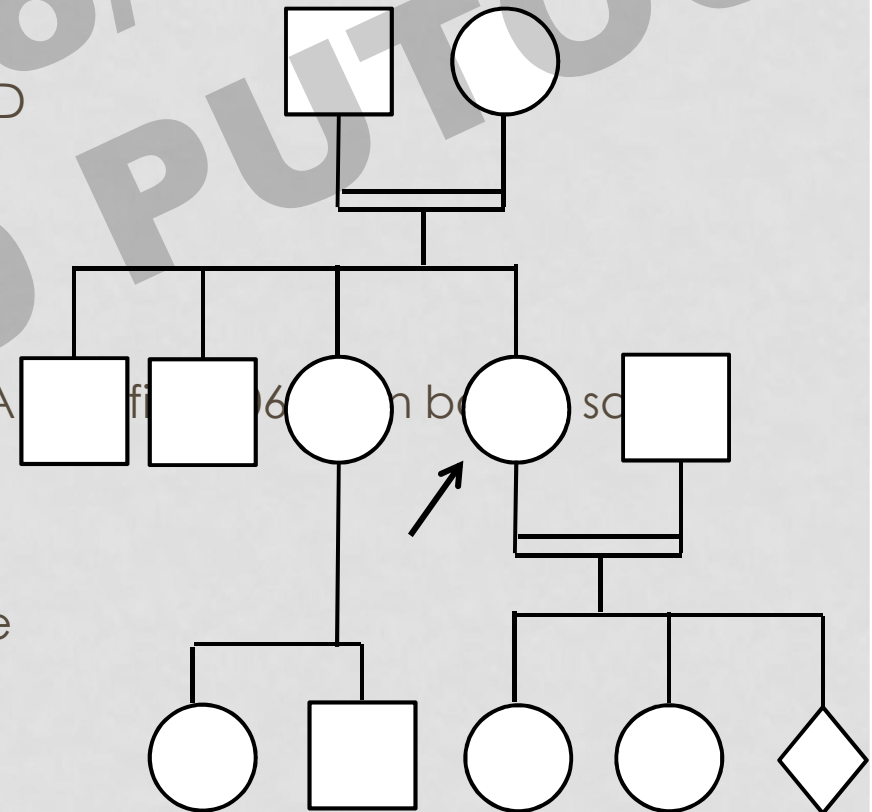
PRONOSTIC, SURVEILLANCE,  
CONSEIL GÉNÉTIQUE

MONA MASSOUD – AUDREY PUTOUX  
CPDPN HFME



# MME OZC

- 23 ans, adressée suite à l'échographie du 2<sup>nd</sup> trimestre pour anomalies osseuses
- ATCDs
  - Médicaux: asthme sous ventoline ALD
  - Chirurgicaux: double arche aortique
  - Familiaux:
  - G3P2
    - 2013 : césarienne en urgence pour A...
    - 2015: AVB fille 2600g qui va bien
  - Grossesse actuelle
    - Echographie du 1<sup>er</sup> trimestre: CN fine
    - MS T21 non souhaités
    - Echographie T2: anomalies osseuses





Crâne en trèfle

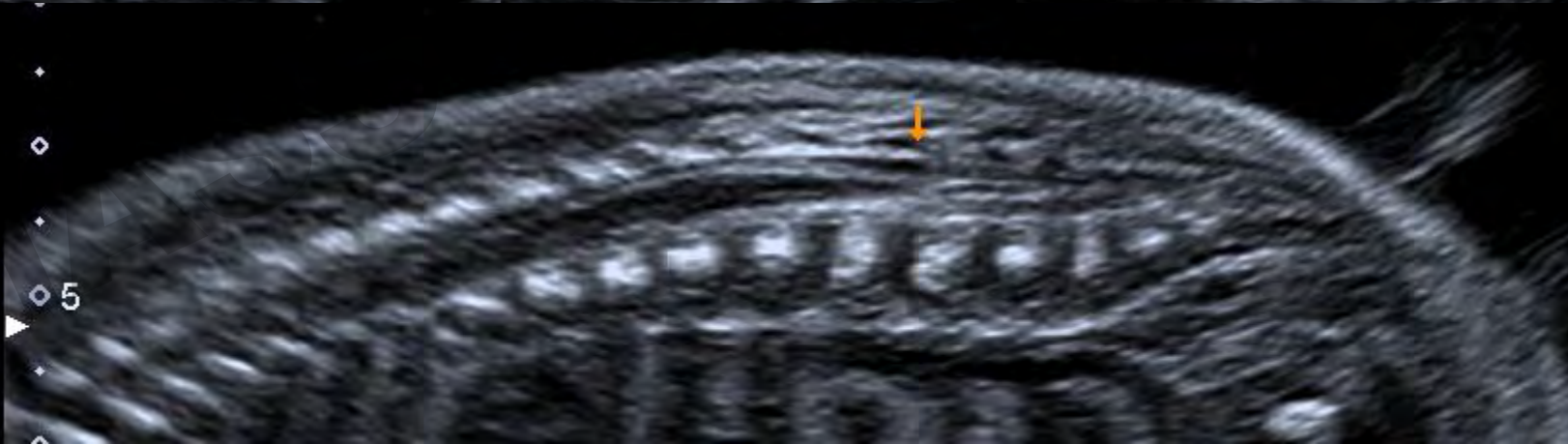


Faciès aplati

23SA



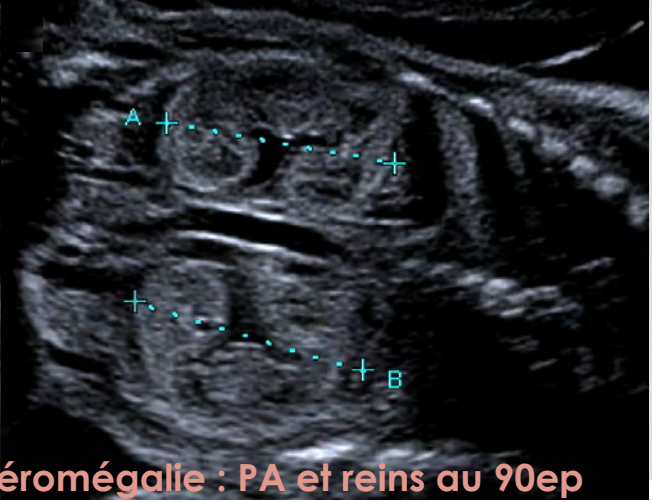
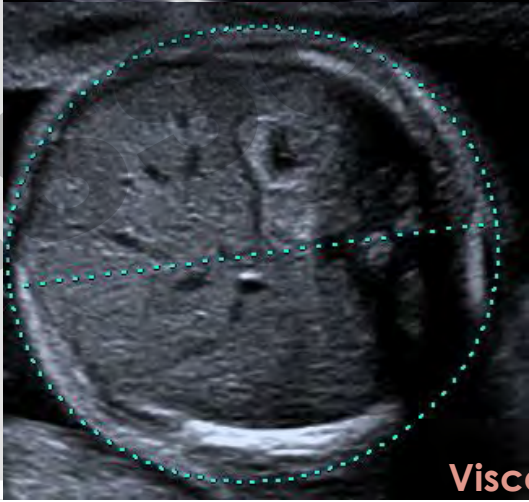
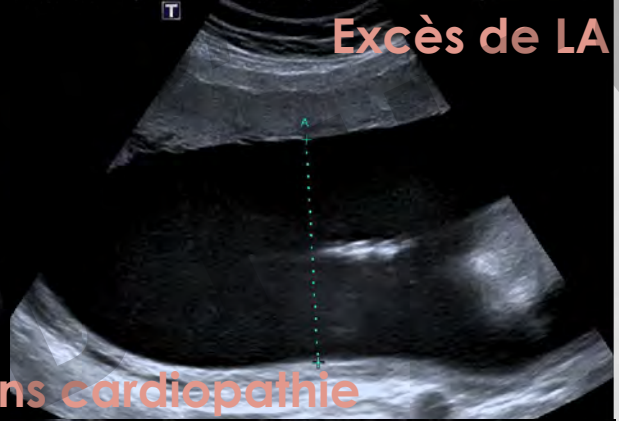
Pas d'anomalies cérébrales



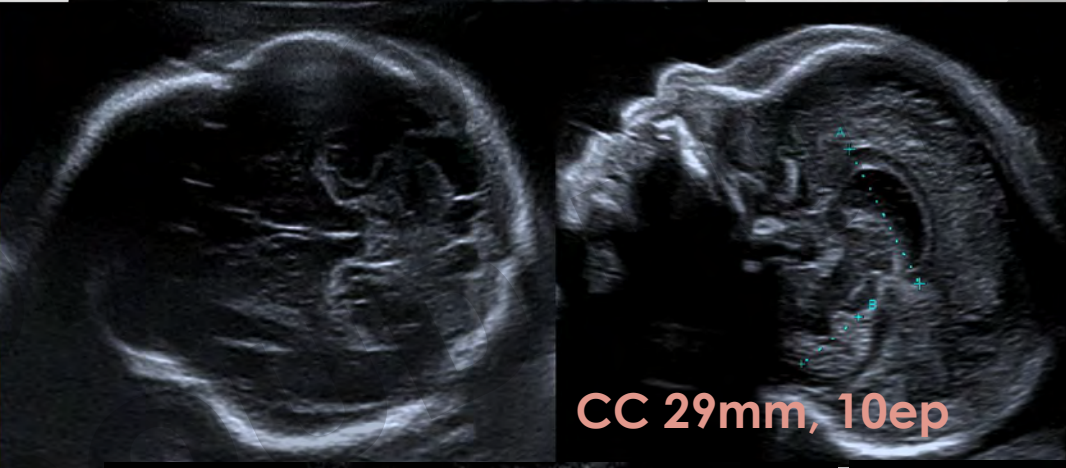
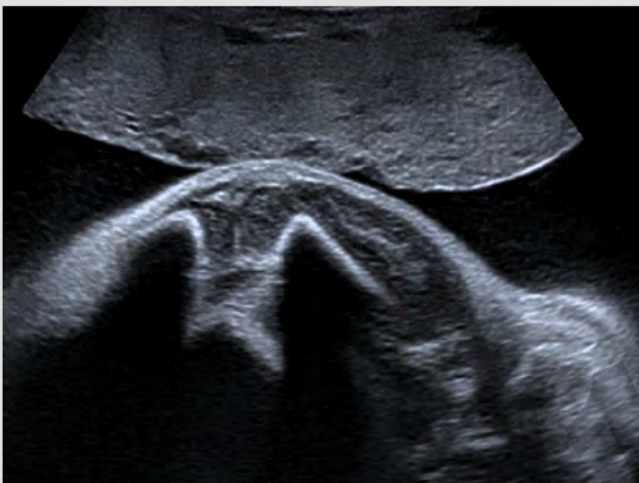
5



23SA



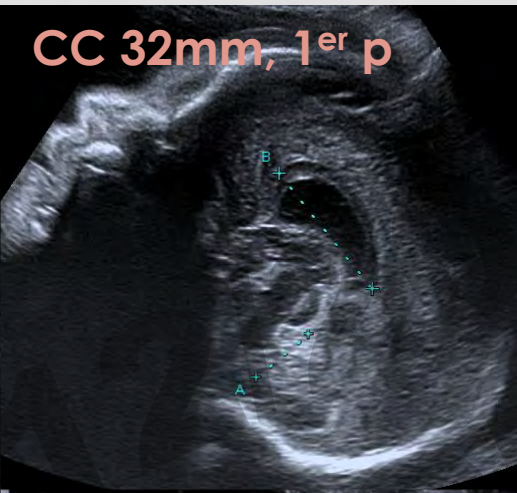
SOFF  
MA



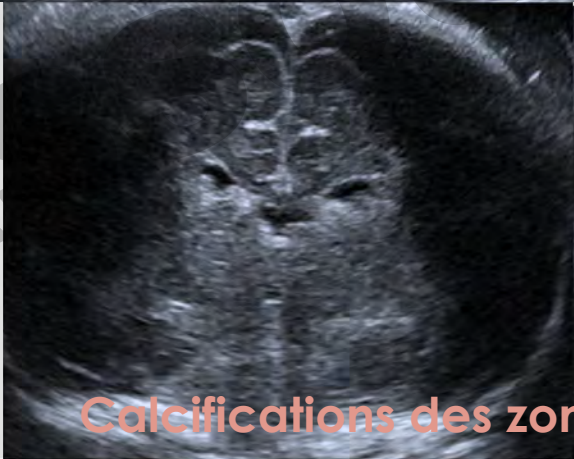
CC 29mm, 10ep

25SA





Gyration pauvre



Calcifications des zones germinatives

- Hydramnios
- Micromélie
- Viscéromégalie

30SA

18  
JX

# EVOLUTION

- **Syndrome cérébro-hépatorenal?**
- Le couple refuse toutes les investigations
- Amniodrainage pour soulager la mère à 30SA + 5j devant l'hydramnios majeur et la mauvaise tolérance maternelle
- Travail spontané et échappement à la tocolyse
- Naissance d'une fille de 1840g, APGAR 1/4/7/7 prise en charge immédiatement par les pédiatres néonatalogues

# APRÈS LA NAISSANCE

- Maladie des membranes hyalines avec **hypoxémie refractaire**
- Enfant **peu réactive**, membres en quadriflexion
- Instabilité hémodynamique, canal artériel large
- Echo médullaire: cône médullaire en L3 et suspicion de moelle attachée basse
- ETF: immaturité cérébrale, **gyration pauvre, hyperéchogénités périventriculaires et kystes temporo-occipitaux bilatéraux**
- Pas d'IRM réalisée du fait de l'instabilité hémodynamique du NN





Pr Edery



SOFFOFT 08/12/2018  
MASSOUD PUTOUX

## BILAN POST-NATAL

- Décès à J10 d'une hypoxémie refractaire hypercapnique
- Refus des parents de toute biopsie ou examen foetopathologique
- CGH array normale
- Recherche mucopolysaccharidose neg
- **Dosage des AG à très longues chaînes neg**, panel de gène fait devant la forte suspicion de pathologie peroxysomale

# DIAGNOSTIC

- **Déficit en AcylCoA oxydase 1** par mutation homozygote du gène ACOX1
- Pathologie très rare: 2 diagnostics à Lyon, une 30aine de patients décrits
- Maladie AR, risque de récurrence:  $\frac{1}{4}$
- **Pronostic sombre**: décès avant 5 ans

# SANA

- Parents cousins germains, 3<sup>ème</sup> enfant, pas d'ATCD familial informatif
- Grossesse: pas d'anomalie décelée
- Naissance à 40 SA, PN: 2,630, TN: 50 cm, PCN: 35
- **Hypotonie néonatale majeure:** mutation en réa néonatal
- **ETF, écho cardiaque et écho abdo normale**





SOFFOET 08/12/2018  
WASSOUD PUTOUTK

# SANA

- CGH array normale
- Bilan peroxysomal

SOFFOET 08/12/2018  
MASSOUD PUTOUX





# SANA

- Mutation homozygote du gène *HSD17B4*: **déficit en enzyme bifonctionnelle**
- Evolution: épilepsie rebelle sous bi-thérapie, retour à domicile avec SNG

SOFFOET 08/12/2018  
MASSOUD PUTOUX



## MME NAH.

- Couple de cousins germains, 3<sup>ème</sup> grossesse
- Grossesse: **dilatation ventriculaire à 27 SA**
- IRM : ventricules 11 et 12 mm, **RAS par ailleurs**
- PLA: FISH 13, 18, 21 normale, échec de culture, CGH array non réalisable (contamination maternelle)
- Naissance à 33 SA + 4j; PN: 2130g

# APRÈS LA NAISSANCE

- Trouble de résorption avec détresse respiratoire; oxygénodépendance
- **Hypotonie ++, peu de mobilité spontanée**, pieds bots, pas d'accroche du regard
- Opacités cornéenne bilatérales, glaucome congénital bilatéral
- Pas d'HSMG, écho abdo normale
- ETT: CIA, sténose des branches de l'AP
- EEG: tracé pauvre, quelques pointes
- ETF: **confirmation dilatation ventriculaire**
- Mise sous Keppra à 5 mois pour des manifestations épileptiques
- DC à quelques mois de vie

# BILAN POST-NATAL

## PROFIL DES ACIDES GRAS A TRES LONGUE CHAINE PLASMATIQUE

Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

	Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antériorités
C26:0 (acide hexacosanoïque) :	*4.52	µmol/L	0.43-1.06	
C22:0 (acide docosanoïque) :	*21	µmol/L	40-119	
C24:0 (acide tetracosanoïque) :	*26	µmol/L	33-84	
Ratio C26:0/C22:0	*0.215		0.006-0.019	
Ratio C24:0/C22:0	*1.24		0.69-0.99	

**Conclusion :** Nette augmentation du taux d'acide hexacosanoïque (C26:0) et des ratios C26:0/C22:0 et C24:0/C22:0.

Ce profil associé au tableau clinique est très évocateur d'une peroxysomopathie de type syndrome de Zellweger. Une étude moléculaire des gènes responsables de ce syndrome devra être réalisée pour caractériser le déficit.

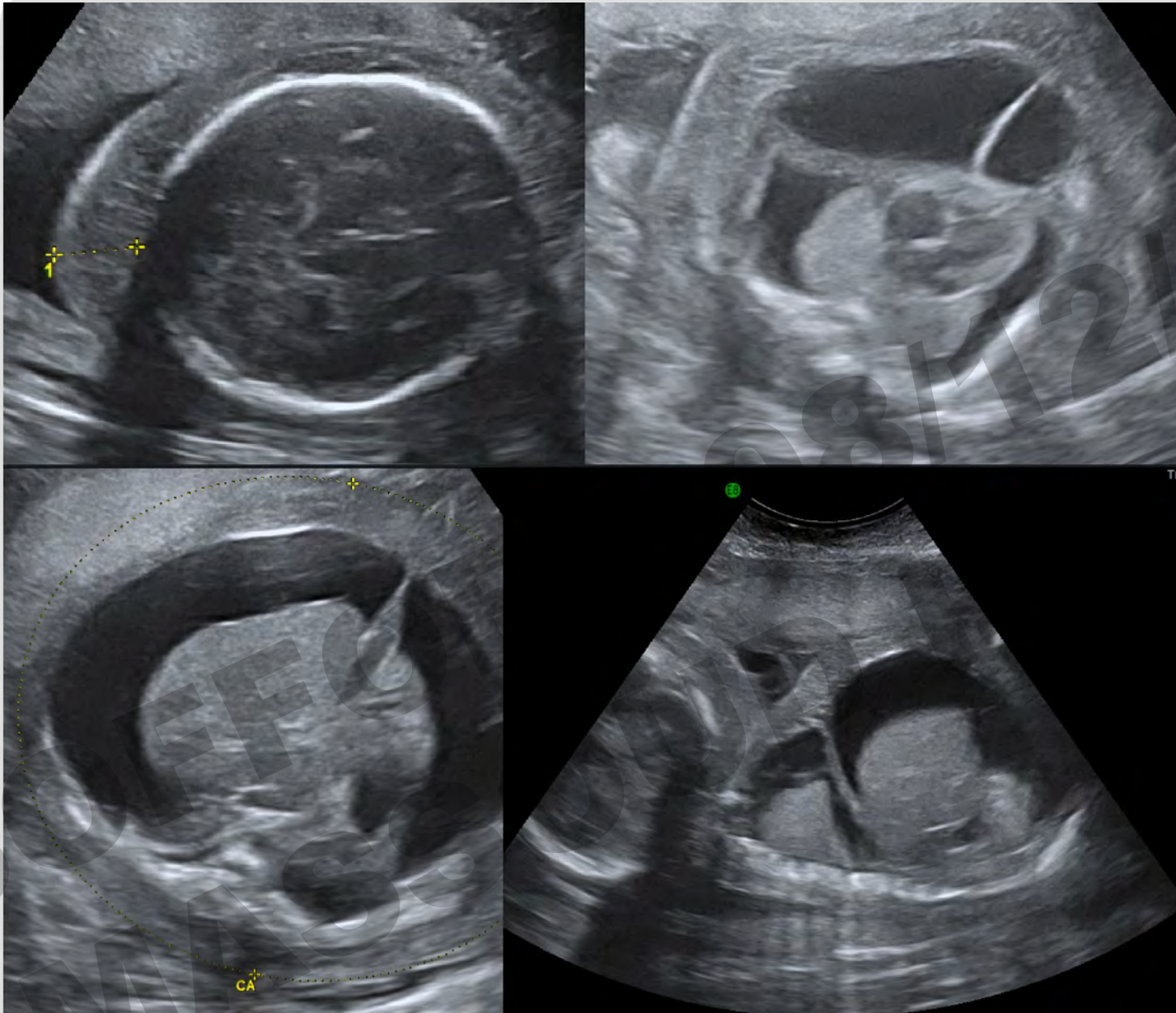
- **Syndrome de Zellweger** par mutation homozygote du gène *PEX2*

# PEROXYSOMES: A RETENIR

- Pas toujours syndrome cérébro-hépatato-rénal
- **Présentation anténatale peut être pauvre.** Revoir le cerveau à 28 SA
- Diagnostic post-natal: **hypotonie majeure,** dysmorphie
- **Pronostic sombre**
- **L'absence d'anomalie des AGTLC n'élimine pas une pathologie peroxysomale**
- La consanguinité est presque la règle: **conseil génétique++**

## MME BOU.

- Parents cousins germains
- G1P1
- Echo T1: hygroma colli 9mm
- MST1: non fait
- Echo T2: mise en évidence d'un **anasarque foetal**



- Anasarque
- Œdème sous-cutané



## MME BOU.

- Recherche de virus, Test de Kleihauer, caryotype normal
- Screening métabo: **activité très abaissée de la beta-glucuronidase en faveur d'une MPS de type VII**
- IMG à 28 SA
- Autopsie refusée
- Confirmation moléculaire par identification d'une **mutation de GUSB à l'état homozygote**, chacun des parents étant porteurs à l'état hétérozygote.

# EXAMEN PEDIATRIQUE



Pds >> 95<sup>ème</sup> p.

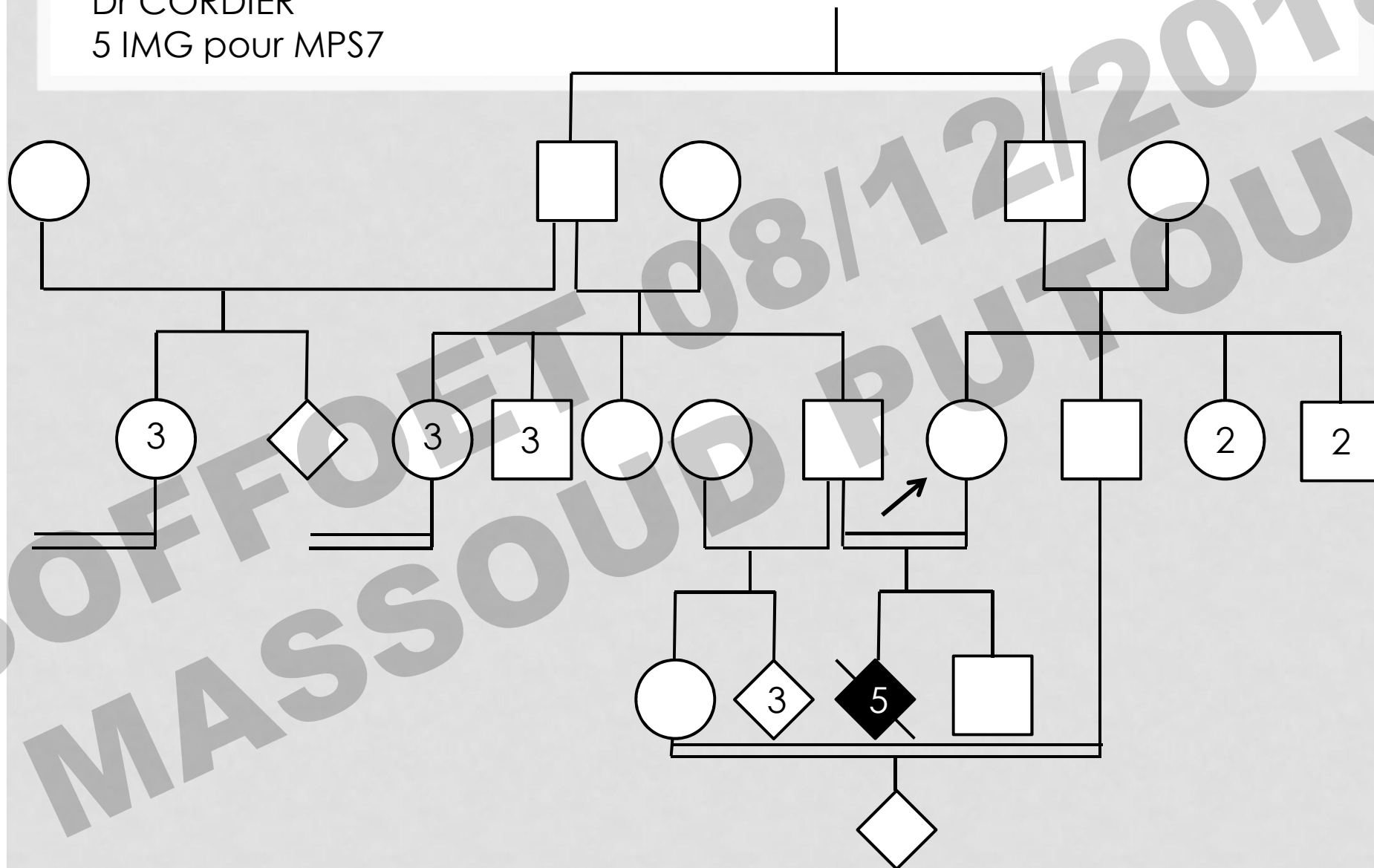
**Anasarque** (ascite ++), dysmorphie faciale avec profil de **Binder**, grosse langue

Radios: non visualisation des OPN; absence d'épiphyes ponctuées

Placenta: surcharge des cellules de Hofbauer et rares thromboses intervilleuses

A.Vasiljevic, R.Bouvier

FAMILLE BOU.  
Dr CORDIER  
5 IMG pour MPS7



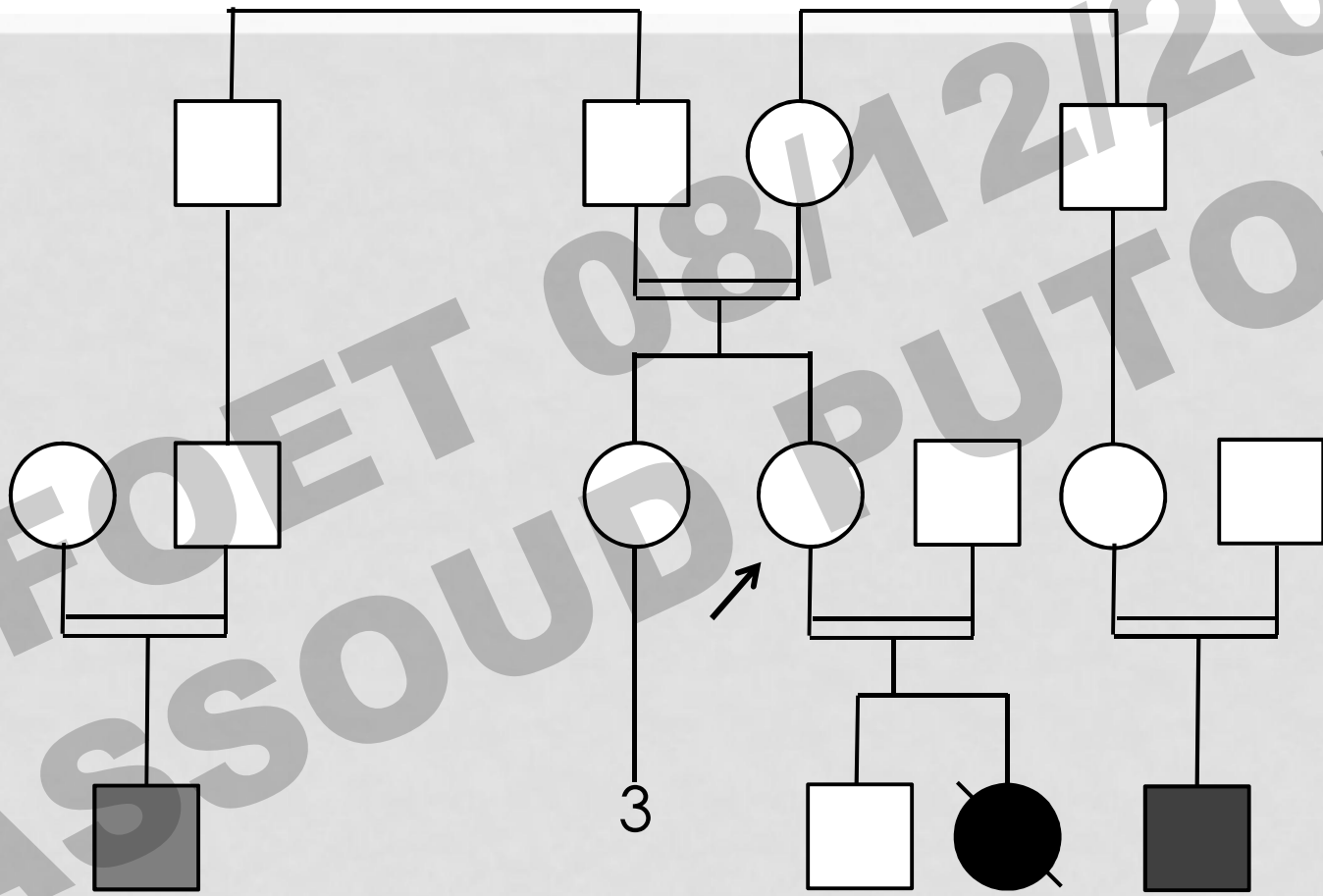
# DEVANT UN ANASARQUE

- **Arguments en faveur d'une MHM:**
  - Signes associés
  - Consanguinité parentale
    - Hérité récessive autosomique +++
  - Antécédents de FCS, MFIU
  - IMG pour anasarque inexpliquée dans la fratrie
  - Bilan standard d'anasarque négatif
    - Sérologies CMV, parvovirus B19; test de Kleihauer négatif
    - Caryotype normal, pas de cardiopathie ni troubles du rythme

# CONCLUSION

- MHM à révélation anténatale
  - Signes **peu spécifiques**
  - Evoquées sur un ensemble de signe
  - **Pronostic le plus souvent sévère**
- Importance d'essayer de faire le diagnostic en anténatal
  - **Etudes biochimiques préférables avant IMG**
  - **Conseil génétique**: AR++, possibilité de DAN (PVC) et de DPI
  - **Pathologie traitable**: cystinurie (colon hyperéchogène), acidurie glutarique de type I
- Consanguinité multiple: **conseil génétique étendu +++**

Blank box for identification or notes.



Déficit en biotinidase

Glycogénose de type 4

Glycogénose de type 3

SOFFROET 08/12/2018  
MASSOUD PUTOUX