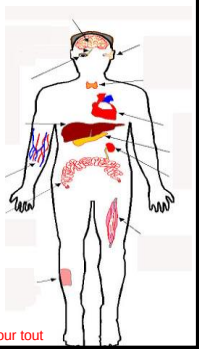
Diagnostics différentiels des déficits de la chaîne respiratoire

P de Lonlay / R Garnotel

Présentations cliniques

Mitochondries dans toutes les cellules

Double origine génétique



1) N'importe quel symptôme
2) N'importe quel organe ou tissu
3) N'importe quel âge
4) N'importe quel mode d'hérédité
- Sporadique (mutation nouvelle)
- Autosomique dominant
- Autosomique récessif
- Liée au chromosome X
- Hérédité maternelle

On y pense donc pour tout

Diagnostic de cytopathie mitochondriale chez l'enfant

Suspecté

Sur des signes cliniques / biologiques / IRM cérébrale

Basé

Sur les résultats de l'investigation enzymologique de la chaîne respiratoire mitochondriale avec identification d'un ou des complexes déficitaires

Confirmé

Par une étude moléculaire

Diagnostic de cytopathie mitochondriale chez l'enfant

Suspecté

Sur des signes cliniques / biologiques / IRM

Basé

Sur les résultats de l'investigation enzymologique de la chaîne respiratoire mitochondriale avec identification d'un ou des complexes déficitaires

Secondaires ?

Confirmé

Par une étude moléculaire

Diagnostic confirmé

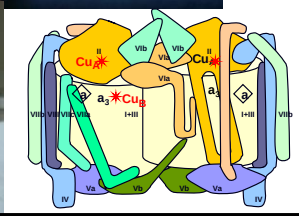
Attention, panels de gènes: sans les diagnostics secondaires > Clinique/Biochimie

Clinique

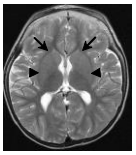
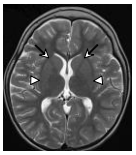
Hypotonie
Contact médiocre
convulsions

Déficit CIV dans le muscle

ATP7A



Retard psychomoteur
Diarrhée/constipation
(atrophie villositaire partielle)
Surdité
Ichtyose
Hépatomégalie, cytolyse hépatique

Atrophie cérébrale,
Hyperintensité noyaux caudés
et putamen en T2

Foie: déficit CIV

Examens biologiques ?

Cheveux : trichorexis nodos (Menkes)
Entre Wilson et Menkes

- Cuivre 1,20 µmol/l (N :12,7 et 22,2)
- Céruloplasmine 0,15 µmol/l (effondrée, N< 3,15+/- 1,15).
- **Biopsie hépatique :** architecture n
  inférieure à 5%, avec cholestase h
- **Dosage du cuivre intra-hépatiqu**
  (N<0,40)

Déficit secondaire CIV CRM

Nom de la protéine	Fonction biologique
Cu/Zn SOD	Détoxification des radicaux libres
Cytochrome C oxidase	Transporteur d'électron dans la mitochondrie
Lysyl oxidase	Cross-link du collagène, de l'élastine
Dopamine-beta-hydroxylase	Synthèse des catécholamines
Tyrosinase	Synthèse de mélanine
Céruloplasmine	Ferroxydase – transport du cuivre
Facteurs de coagulation V et VIII	Facteur de coagulation sanguine
Angiogénine	Formation des vaisseaux sanguins
Metallothionéines	Séquestration du cuivre

Syndrome de MEDNIK

- MEDNIK syndrome (AP1S1) : Surdité – Ichtyose
  - Anomalie du cuivre non connue
- Le métabolicien l'a pris pour une anomalie du cuivre (±Menkes)
  - **> approche biochimique, maladie traitable**
- AP1S1 régule la localisation intracellulaire de ATP7A (Menkès)
  - code pour une petite sous-unité de *adaptor protein 1 complex*, impliquée dans le trafficking entre le Golgi, endosomes et membranes cellulaires
- Traitement : amélioration clinique et biologique
  - Acétate zinc 50 mg/j pour réduire la surcharge en fer hépatique

Cuprémie, céruloplasmine

C Dionisi-Vicci, Brain 2013

Clinique et biologie

Hyperlactacidémie

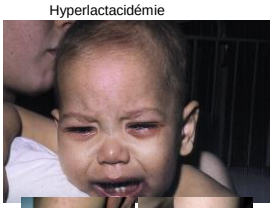
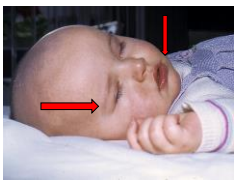
Biologie

Bilan métabolique à 3 mois : RAS
A 15 mois :
Chromatographie des acides organiques
- Lactates +++
- Acide 3-OH-isovalérique +++
- Méthylcrotonylglycine +
- Acide méthylcitrique +

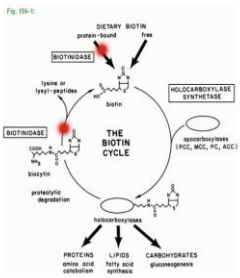
Renseignements cliniques ?

Maladie métabolique

Hyperlactacidémie

Activité biotinidase : effondrée



Clinique

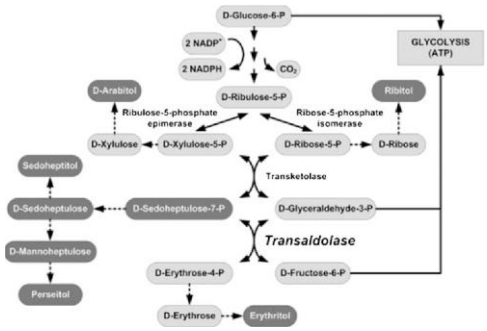
- A la naissance:
  - Splénomégalie
  - Thrombopénie
  - Cutis laxa
- A 1 mois:
  - Splénomégalie
  - Hépatomégalie avec cytolyse et insuffisance hépato-cellulaire
  - Hypotonie axiale
  - Thrombopénie persistante (centrale)

- PBH: cholestase avec fibrose intra-lobulaire disséquante, minime stéatose microvacuolaire compatible avec maladie mitochondriale
- CR: Activités faibles sur lymphocytes

Maladie Mitochondri

- Anomalies des polyols urinaire augmentation du ribitol, arabito erythritol

Déficit en transaldolase

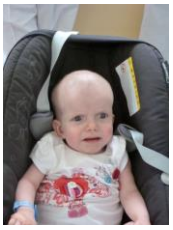


Dosage des polyols par MS/MS

Syndrome génétique > Clinique

- Myocardiopathie hypertrophique très sévère
- Hyperlactatémie
- Lactate et intermédiaires du Krebs urines
- Déficit CRM

Clinique



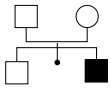
Diagnostic différentiel

CFC
CARDIOFACIOCUTANEOUS SYNDROME

Noonan – like

Toujours appeler le généticien pour une CMP

Maladie hépatique



Clinique non pathognomonique

Adam

RCIU

Insuffisance hépato-cellulaire majeure à J1 avec cytolyse modérée

Insuffisance rénale à J1

Hépatomégalie puis foie petit dur et bosselé

Décès à J10

Déficit II+V foie / IV fibroblastes

Cytopathie mitochondriale

Diagnostic différentiel insuffisance hépatique néonatale

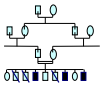
Autopsie (ou IRM corps entier)

Cirrhose / fibrose hépatique / nodules de régénération

Surcharge en fer massive foie + pancréas et thyroïde

Hémochromatose néonatale

Maladie métabolique



Parents algériens, consanguins

Insuffisances hépatiques répétées (Facteur V : 8%, Transaminases : 5300 UI/L) sans déclencheur identifié

+/- hyperammoniémie (118 µM), note d'encéphalopathie

Développement psychomoteur normal

Stéatose hépatique (douleurs musculaires)

Syndrome de Reye

Encéphalopathie hyperammoniémique

Cytolyse hépatique sans cholestase

Stéatose hépatique

OTC
OAG
Mito ?

Biochimie N (lactate, pyruvate, CAA, CAO)
Discrète stéatose hépatique
Déficit modéré dans le foie

Cartographie d'homozygotie

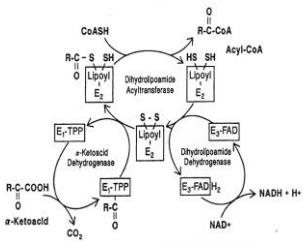
Région d'homozygotie : chromosome 7q31.1-32.3
gène de dihydrolipoamide déshydrogénase (DLD)

Activités enzymatiques
(Spectrophotométrie)

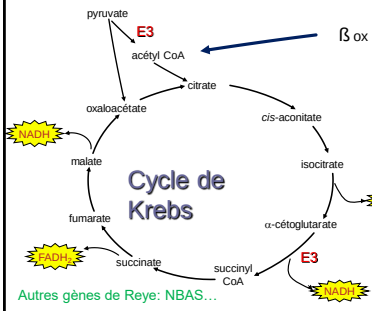
	Valeurs du patient	Valeurs contrôles Min	Max
	(nmol/min/mg protéine)		
Dihydro-lipoyl déshydrogénase (E3)	9	32	41
Citrate Synthase (CS)	63	52	101
Succinate déshydrogénase (SDH/complexe II)	16	17	24
Fumarase (FUM)	230	347	535
Total CS+FUM+SQDR+E3	318	746	890

Déficit en DLD

Le complexe de la pyruvate déshydrogénase



- **sous unité E3 de : PDH, αKGDH et BCKDH**
  sous unité L du système de clivage de la glycine



- Dihydrolipoamide déshydrogenase (DLD or E3)
  - Neuro, foie, coeur, muscle
  - CAOu, AA ramifiés
- Même mutation p.G229C > Reye (population arabe)
- Sous-diagnostiqué

Autres gènes de Reye: NBAS…

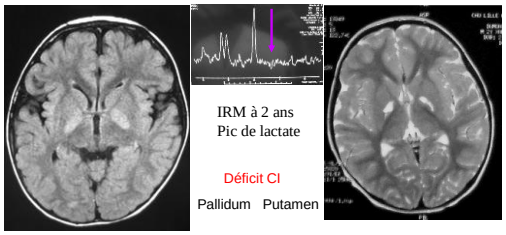
Syndrome de Leigh

Sacha

Développement psychomoteur # normal
5 épisodes de régression
Hyperlactacidémie

Baptiste

Développement psychomoteur normal
2 ans ½ virose, régression
Hyperlactacidémie et hyperlactatorrachie



IRM à 2 ans
Pic de lactate

Déficit CI

Pallidum Putamen

OXIDO REDUCTION RATIOS

	11h30 (meal)	12h30	14h30 (meal)	15h30	control
LACTATE	9.7	11.1	7	8.5	<2mmol/l
PYRUVATE	0.2	0.26	0.2	0.21	<0.15 mmol/l
L/P	48	43	34	40	<20
3-OHBUT	0.26	0.40	0.28	0.29	<0.1 mmol/l
AC ACETATE	0.07	0.08	0.08	0.07	<0.1 mmol/l
ΣKB	0.33	0.48	0.36	0.36	<0.2 mmol/l
3-OHBUT/AC AC	3.7	4.8	3.4	4.3	<1.5

SANG		**Avant déjeuner**	**Après déjeuner**	**Avant gouter**	**Après gouter**
Glucose	**mM**	**4,5**	**5,2**	**4,2**	**4,5**
Lactate < 1.8	**mM**	**2,74**	**3,21**	**2,16**	**2,42**
Pyruvate < 0.170	**mM**	**0,23**	**0,30**	**0,24**	**0,25**
L/P 8 à 15		**11,9**	**10,6**	**9,0**	**9,7**

LCR lactate : 4,05 mM
pyruvate : 0,380 mM L/P = 10,7

Syndrome de Leigh > IRM cérébrale

- Pallidum > PDH
- Autres NGC > Mito
- Atteinte du tronc > Mito et PDH
- Spectroscopie cérébrale: Lactate
- Examen important ?
- PL: pyruvate

NGC

- Leigh « froid »
- Sans hyperlactatémie
- Pas de marqueir biologique
- B1 B8 SLC19A3 (SLC25A19, TPK1)
- Cocktail vitaminique
- (Thalamus)

Florian

- Grossesse / accouchement RAS
- Développement psychomoteur normal
- 3 ans: vomissements, hallucinations coma dans un contexte de fièvre

  IRM : hypersignaux bilatéraux du tronc cérébral, thalami, putamen capsule externe

  Bilan infectieux et métabolique négatif **LCR : Lact 2,49 mmol/L Prot 1g/L**

Evolution favorable: diagnostic encéphalite post infectieuse

- 4 ans: coma aréactif au décours d'un épisode fébrile

  IRM : hypersignaux du tronc cérébral et noyaux gris centraux

  Bilan métabolique négatif **LCR: Lact 2,65 mmol/L Prot 2,34g/l**

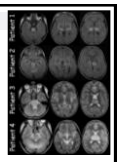
  Décès

Hyperlactatorrachie / Anomalies radiologiques / Biopsie musculaire: activités faibles de la chaîne respiratoire > Dg: maladie mitochondriale

Diagnostic différentiel Mito

Résultats :

Cytopathie mitochondriale ?



Clinique — Coma fébrile d'évolution rapide à bilan infectieux et métabolique normal Récidivant (3/4) avec récupération entre les accès

PL — Hyperprotéinorachie

IRM — Atteinte du tronc et thalami sans les noyaux lenticulaires

→ Remise en cause du diagnostic de cytopathie mitochondriale

→ Encéphalopathie nécrosante aiguë récidivante

→ Génétique moléculaire : c.1880 C>T exon 12 RANBP2 (4/4)

Discussion : RANBP2 ENA

Facteur déclenchant

Agent infectieux — Influenzae A,B, Parainfluenzae II, Mycoplasme Pneumoniae

IL6, TNFα ?

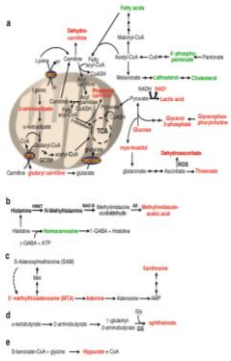
Mutation RANBP2 → ENA

Corticoides

Recurrence ? → 50% → 50 % des RANBP2+ récidivent

Transmission ? → autosomique dominant → Mutation transmise 1 fois sur 2

Transmission ? → pénétrance variable ≈ 40% → 40 % des RANBP+ font une ANE



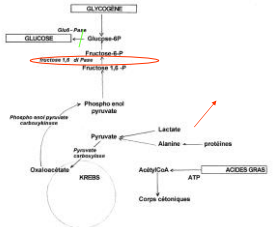
Hyperlactatémie

- Episodes aigus récurrents d'acidose lactique avec cétose
  - Acidose métabolique majeure
  - Lactate 15 mmol/L
- Hyperlactatémie chronique
  - Lactate 4 mmol/L

- Autre symptôme ? Hypoglycémie

Déficit en fructose-1,6-diphosphatase Glycogénoses

Hypoglycémie de jeûne avec acidose lactique, cétose variable
cytolyse modérée (insuffisance hépatocellulaire possible)
Urine: lactate, OH-butyrique, glycérol, glycérol-3P, 3-phosphoglycérate
100 cas décrits



Et Glycogénose I

Hyperlactacidémie…hypoglycémie - foie

Hyperammoniemia: parfois penser à la mito!

- TMEM70 deficiency is known to cause a syndrome of neonatal mitochondrial encephalocardiomyopathy, accompanied by elevated lactate and hyperammonemia

Hyperglycinémie…

- 1ère enfant , développement psychomoteur normal jusqu'à 14 mois
- **1er épisode de régression psychomotrice progressive**
  - Perte de la station debout, puis assise
  - Hypotonie axiale, tétraparésie spastique, syndrome extrapyramidal avec opisthotonos, syndrome douloureux
- **2e épisode : acidose métabolique**
  - 5 mois : contexte de vomissement et de déshydratation, lactatémie : 2,7 mmol/L, cytolyse hépatique, **HTAP réversible sous traitement**
  - 18 mois : épisode fébrile, déficit moteur transitoire du MS droit, lactatémie : 6,9 mmol/L, hypoglycémie 2,6 mmol/L, syndrome douloureux aigu

Bicarbonatémie :15 mmol/L

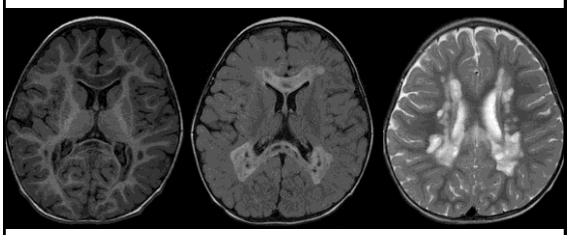
Lactate/Pyruvate sang et LCR normaux

CAA : Augmentation de la glycine:
Sang : 1178 µmol/L (N< 264 µmol/L)
Urine : 3395 µmol/mmol de créatinine (N< 356 µmol/mmol de créatinine)
LCR : 20 µmol/L

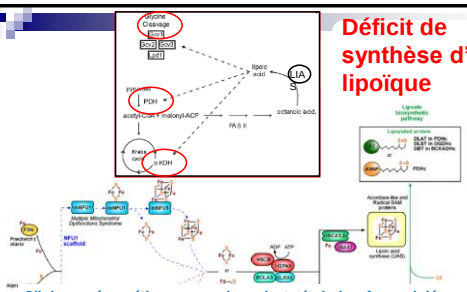
CAO urinaire
Augmentation d'acide α-cétoglutarique

Muscle: CII - CIII

IRM cérébrale
leucodystrophie kystique périventriculaire et du corps calleux progressive



Clinique « énergétique » sans hyperlactatémie (sauf quand décompensation)
+ hyperglycinémie
= déficit en acide lipoique



Déficit de synthèse d'acide lipoïque

Clinique « énergétique » sans hyperlactatémie (sauf quand décompensation)
+ Hyperglycinémie
= déficit en acide lipoique

Doser PDH et alphaKGD (+ CRM) (? Panels de gènes)

LIAS: Lipoic acid synthetase : PMR, ataxia, hypotonia
NFU1: (Fe-S) clusters: regression, cystic leucodystrophy, pulmonary hypertension, failure to thrive
BOLA3 (Fe-S) clusters: neonatal encephalopathy, cardiomyopathy, fatal, CI + CII deficiency+ PDH

Mayr
Navas

Un nx cette sem, un ds notre groupe...

THIONDY né le 24/05/2006

1er enfant de parents d'origine sénégalaise
Choc à 9 mois de vie au décours d'une GEA
Cardiomyopathie
Insuffisance cardiaque
Décès par arrêt cardiaque (poussée d'HTAP)

Bilan

pH : 7,16	**Dextro : 1,5mmol/L**
Na: 145 mmol/L	**Cl : 105 mmol/L**
K: 3,6 mmol/L	**HCO_3: 11 mmol/L**
	lactates: 11,6 mmol/L

CPK normales, transaminases à 2N, pas d'insuffisance hépatocellulaire
NH_3 : 250 µmol/L

Biopsie de cœur: déficit de la chaîne respiratoire

Eléments	URINE µmol/mmol.Cr Concentration	Pourcentage du groupe *	Valeurs de référence : Inférieur à 1 mois Minimum	Moyenne	Maximum	Ecart Type	Moyen %
*ACIDE LACTIQUE	7 636				217		
*ACIDE GLYCOLIQUE	42				28		
*ACIDE 3-HYDROXYPROPIONIQUE	Indétectable				7		
*ACIDE 3-HYDROXYBUTYRIQUE	670				66		
*ACIDE 3-HYDROXYISOVALERIQUE	104				19		
*ACIDE METHYLMALONIQUE	Indétectable				10		
*ACIDE 2-ETHYLHYDRACRYLIQUE	Indétectable				16		
*ACIDE ETHYLMALONIQUE	91				Non détectable		
*ACIDE SUCCINIQUE	33				124		
ACIDE 2-METHYLSUCCINIQUE	13				26		
*ACIDE FUMARIQUE	23				20		
ISOBUTYRYLGLYCINE	18				Non détectable		
*ACIDE GLUTARIQUE	6 507				10		
N-BUTYRYLGLYCINE	4				Non détectable		
2-METHYLBUTYRYLGLYCINE	4				Non détectable		
ISOVALERYLGLYCINE	139				Non détectable		
ACIDE MALIQUE	113				20		
*ACIDE ADIPIQUE	700				18		
*ACIDE 2-HYDROXYGLUTARIQUE	803				19		
*ACIDE 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARIQUE	130				54		
*ACIDE 2-CETOGLUTARIQUE	333				87		
HEXANOYLGLYCINE	7				Non détectable		
*ACIDE 4-HYDROXYPHENYLACETIQUE	32				73		
ACIDE 3-HYDROXYADIPIQUE	84				1		
*ACIDE SUBERIQUE	122				3		
*ACIDE CIS-ACONITIQUE	Indétectable				68		
ACIDE DECENEDIOIQUE	163				Non détectable		
*ACIDE SEBACIQUE	720	3,86%			Non détectable		
*ACIDE 4-HYDROXYPHENYLLACTIQUE	1 444				7		
*ACIDE 4-HYDROXYPHENYLPYRUVIQUE	168	0,90%			Non détectable		
*ACIDE 3-HYDROXYSEBACIQUE	Indétectable				Non détectable		
*CREATININE (MMOLES/L)	0,9		1,0		3,4		

Th.

- Née à terme, Apgar 1/10
- PN 2,7 kg, TN 47,5 cm, PC 34,5 cm

- A 3 heures :
Polypnée, déshydratation (>10%),
Hypotonie axiale - Conscience normale

- A 20 heures : Acidose métabolique
pH 7,0 ; Lactate 17 mmol/L ; Cétonurie +++

		AJ	PP
Glucose	mM	1,7	4,9
Lactate	mM <1,8	10,1	11,5
Pyruvate	mM <0,17	0,25	0,27
L/P	<15	40	43
BOB	mM	0,40	0,75
AA	mM	0,60	1,25
BOB/AA	1-3	0,6	0,6

- Acides Aminés
  - Alanine : 958 µmol/L
  - Proline : 801 µmol/L
  - Citrulline :158 µmol/L

  Elevés +++

  - Glutamine : 264 µmol/L — Basse

Déficit en pyruvate carboxylase

- Hépatomégalie, ictére
  Bilirubine : 350 µmol/L
  Transaminases : ASAT 40 x N, ALAT 10 x N
  Factor V < 5% - TP < 5%

- pH 7,15 ; bicarbonates :11 mmol/L ;
  lactate 17 mmol/L
  L/P 110 ! Total CC : 0,9 mmol/L
  3OHB/AA 0,04 ! NH_3 : 268 µmol/L

- Acides organiques : lactate, CC
  Pas d'intermédiaires du cycle de Krebs

En Conclusion

- L'identification d'un dysfonctionnement de la CR:

N'implique pas que le défaut de phosphorylation oxydative soit primaire

N'affirme pas le diagnostic de cytopathie mitochondriale

- Le défaut de phosphorylation oxydative peut être ***secondaire***
  - à une autre erreur innée du métabolisme
  - à une maladie à expression hépatique
  - à une maladie du SNC
  - à une anomalie chromosomique
  - à ….

Clinique/Biologie/IRM… attention aux panels de gènes