

Fait clinique

Déficit en glutathion synthétase (à propos d'un cas)

Glutathion synthetase deficit in a newborn infant

A. Fily^a, C. Vaillant^a, P. Truffert^a, V. Rouland^a, D. Dobbelaere^b, N. Kacet^{a,*}

^a Service de médecine néonatale, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU Lille, 59037 Lille cedex, France

^b Unité des maladies métaboliques, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU Lille, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 25 juillet 2003 ; accepté le 17 juin 2004

Disponible sur internet le 31 juillet 2004

Résumé

Observation. – Nous rapportons l'observation d'un nouveau-né issu d'une grossesse triple, présentant une anémie hémolytique et une acidose métabolique non lactique révélatrices d'un déficit en glutathion synthétase, associé à un syndrome malformatif (RCIU, hypoplasie des orteils et anomalies des ventricules cérébraux à l'échographie transfontanellaire) non décrit dans cette affection.

Conclusion. – Il s'agit d'une maladie rare dont le diagnostic est confirmé par le dosage urinaire de la 5-oxoproline qui est augmentée. Le pronostic semble dépendre de la précocité du diagnostic et du traitement. Nous n'avons pas d'argument pour penser que l'association malformative retrouvée chez notre patiente soit à attribuer au déficit en glutathion synthétase. Cependant étant donné la fréquente évolution neurologique défavorable, les explorations neuroradiologiques pourraient permettre d'apporter des informations sur la localisation et l'importance d'éventuelles lésions cérébrales associées.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Case report. – We report an observation of a triplet newborn presenting with haemolysis, metabolic acidosis with no lactic acidosis revealing a glutathione synthetase deficiency. These biological signs were associated with multiple malformations (IUGR, toes hypoplasia and cerebral ventricular anomalies), not described in this disease

Conclusion. – This rare diagnosis can be confirmed by elevation of urinary 5-oxoproline. Prognosis is linked to diagnosis and treatment precocity. We have no argument to think that the malformations we found are related to a glutathione synthetase deficiency. However, as the neurological evolution is often unfavourable, neuroradiological explorations could give information about the location and severity of potential cerebral lesions.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Anémie hémolytique ; Acidose métabolique ; Nouveau-né ; Glutathion synthétase (déficit en)

Keywords: Anemia, hemolytic, congenital; Acidosis; Infant, newborn; Gutathione synthetase deficiency; Abnormalities, multiple, congenital

1. Observation

EC est née le 8 juillet 2002 d'une grossesse triple obtenue après insémination artificielle avec sperme du conjoint chez une femme de 31 ans, G1P3. Les parents sont non consanguins, sans antécédents médicaux. La naissance a été provo-

quée par césarienne pour arrêt de croissance et anomalies du rythme cardiaque fœtal chez EC à 32 semaines et cinq jours. Elle pesait 1290 g (10^e percentile) pour une taille de 39 cm (10^e percentile) et un périmètre crânien de 30 cm (25^e percentile). Les deux autres enfants étaient eutrophiques (poids de naissance 1620 et 1600 g). À l'admission, l'examen clinique retrouvait une hypoplasie bilatérale des orteils, sans autre anomalie morphologique et clinique associée en dehors du RCIU. L'échographie transfontanellaire montrait des ventri-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nkacet@chru-lille.fr (N. Kacet).

cules ballonnés avec la présence de cloisons et de filaments intraventriculaires. L'électroencéphalogramme était normal. Les radiographies de squelette montraient l'absence d'os au niveau des orteils sans autre anomalie visible, éliminant une maladie des brides amniotiques. EC présentait biologiquement à la naissance une anémie isolée à 9,6 g d'hémoglobine/dl, avec un hémocrite à 28 %. Le reste du bilan hématologique et biologique était normal, notamment le pH capillaire. Au quatrième jour de vie, le pH capillaire, réalisé devant la survenue de nombreuses apnées, révélait une acidose métabolique importante : pH à 7,16, PCO_2 à 24 mmHg, bicarbonates à 9 mEq/l, un BE à -20. Le taux de lactates était normal. Le taux d'hémoglobine était à 5,8 g/dl, avec un hémocrite à 17 % et 385 000 réticulocytes/mm³. La bilirubine libre était à 109 mg/l et l'haptoglobine était indétectable. Il s'agissait donc d'un nouveau-né prématuré à 32 semaines qui présentait une anémie hémolytique et une acidose métabolique non lactique. Devant cette association, un déficit en glutathion synthétase ou acidurie pyroglutamique était suspecté et confirmé par le dosage urinaire de la 5-oxoproline ou acide pyroglutamique (dosage par chromatographie et confirmation par spectrométrie de masse). Le taux obtenu était de 73 264 mmol/mol de créatinine pour une normale du laboratoire inférieure à 115 mmol/mol de créatinine, affirmant le diagnostic. Une biopsie de peau pour dosage de l'activité enzymatique a été faite, ainsi que la recherche de mutation sur fibroblastes (Laboratoire du docteur Ristoff, institut Karolinska, Stockholm). Le bilan réalisé associant fond d'œil, échographie rénale et cardiaque devant le syndrome malformatif (RCIU, hypoplasie des orteils et anomalies ventriculaires à l'échographie transfontanelle) était normal. L'évolution clinique a été favorable avec un examen neurocomportemental satisfaisant. Le traitement a associé aux bicarbonates (7 mEq/kg par jour) un traitement antioxydant comprenant 100 mg/kg par jour de vitamine C, 10 mg/kg par jour de vitamine E et 150 mg/jour de carbocystéine. EC est rentrée à domicile le même jour que son frère et sa sœur, à 37 semaines d'aménorrhée avec un poids de 2035 g pour une taille de 44 cm et un périmètre crânien de 33 cm. EC avait un pH à 7,42 avec des bicarbonates à 25 mEq/l et + 1 de BE. Son développement staturopondéral était satisfaisant.

À 15 mois d'âge corrigé, elle pesait 8650 g (10^e percentile) pour une taille de 76 cm (50^e percentile), un périmètre crânien de 46,5 cm (50^e percentile). L'examen neurocomportemental montrait un développement moteur évalué à 12 mois, un développement psycho-intellectuel et psychoaffectif à 17–18 mois. Elle n'a pas présenté d'épisode infectieux, ni de crise hémolytique et son pH était normal avec des apports de 3 mEq/kg par jour de bicarbonates. L'IRM faite à cinq mois d'âge corrigé, a montré une augmentation des espaces péricérébraux et du sillon interhémisphérique ainsi que des kystes sous-épendymaires bilatéraux.

Le dosage de l'activité de la glutathion synthétase sur fibroblastes a montré une activité à 8,2 % par rapport au témoin. L'analyse moléculaire a retrouvé la mutation homozygote sur l'exon 9 du gène de la glutathion synthétase, affirmant le diagnostic.

2. Discussion

Le déficit en glutathion synthétase ou acidurie pyroglutamique est une maladie hétérogène. Bien que le diagnostic soit probablement sous-estimé, sa fréquence reste très rare (50 cas décrits dans la littérature). Il est confirmé par un taux urinaire de 5-oxoproline augmenté. Le glutathion est un tripeptide présent dans tous les tissus de l'organisme [1,2]. Il joue un rôle important dans l'élimination des radicaux libres, le transport des acides aminés, la protection des cellules face au stress oxydatif, la synthèse protéique des acides nucléiques et des leucotriènes, le maintien d'un état d'oxydoréduction stable et la détoxification des xénobiotiques. Il est également cofacteur de nombreuses enzymes et jouerait un rôle de neuromodulateur du système nerveux central [1–6]. Le glutathion est synthétisé à partir du glutamate, de la cystéine et de la glycine [5]. C'est le déficit en glutathion synthétase qui est à l'origine de ce syndrome. La concentration de glutathion intracellulaire est très basse alors que le métabolite en amont de l'enzyme déficiente, produit en excès, est converti en 5-oxoproline qui s'accumule et induit une oxoprolinurie et une acidose métabolique. La diminution de l'activité de la glutathion synthétase est démontrée dans les leucocytes, les érythrocytes et sur des cultures de fibroblastes. Il existe trois présentations cliniques de ce déficit : une forme généralisée qui associe une anémie hémolytique, une acidose métabolique et une atteinte neurologique à type de retard mental, ataxie, spasticité et convulsions (déficit sévère) ; une forme généralisée avec anémie hémolytique et acidose métabolique sans atteinte neurologique (déficit modéré) ; une forme d'expression uniquement érythrocytaire avec une anémie hémolytique isolée (déficit léger). Les patients ayant un déficit léger ont une glutathion synthétase mutée, mais arrivent néanmoins à maintenir des taux de glutathion suffisants [6]. Dans les formes généralisées, il n'existe pas de relation entre l'activité de la glutathion synthétase, le taux de glutathion et l'évolution clinique de la maladie [6]. Le diagnostic différentiel devant une élévation de la 5-oxoprolinurie est aisé chez un enfant présentant une anémie hémolytique et une acidose métabolique. Mayatepek et al [7] ont analysé 20 patients présentant un taux d'oxoprolinurie > 150 mmol/mol (taux compris entre 150 mmol et 7140 mmol/mol). Parmi les sept sujets qui avaient un taux supérieur ou égal à 1000 mmol/mol, seuls deux enfants avaient une anémie hémolytique et une acidose métabolique : il s'agissait dans les deux cas d'un déficit en glutathion synthétase. Ristoff et al. [6] ont repris en 2001 les 46 cas de déficit en glutathion synthétase rapportés à cette date dont 28 ont été étudiés. L'analyse de ces 28 sujets révélait l'absence de prédominance géographique, un sex ratio à 1,5. Ces auteurs rapportaient quatre déficits légers, huit déficits modérés et 16 formes sévères. Les sept sujets décédés avaient tous une forme sévère. Tous les patients décédés sauf un présentaient à la période néonatale des symptômes neurologiques à type de convulsions ou d'anomalies du développement psychomoteur. Aucune imagerie cérébrale n'a été rapportée dans

ces observations. Trois de ces patients ont eu une étude anatomopathologique du cerveau et aucune ne montrait de malformation cérébrale. Au-delà de la période néonatale, l'état clinique se stabilise. Durant les épisodes infectieux, il peut exister des déséquilibres hydroélectrolytiques et acido-basiques pouvant entraîner le décès. Certains patients vont présenter des anomalies neurologiques progressives [1]. Les anomalies associées chez notre patiente n'ont jamais été décrites et l'on peut s'interroger sur le caractère fortuit de l'association des malformations qu'elle présente et du diagnostic de déficit en glutathion synthétase. Cette maladie est de transmission autosomique récessive ; il existe une seule copie du gène. La glutathion synthétase est un homodimère de 52 kDa dont le gène a été localisé en 20q11.2 [6]. Le déficit complet de la fonction enzymatique est probablement létal [5] car tous les sujets chez qui le dosage a été fait ont une activité mesurable mais faible de glutathion synthétase. Le diagnostic prénatal est possible par l'analyse de la mutation sur les villosités chorales dans les familles informatives, par le dosage de l'oxoprolinurie dans le liquide amniotique ou par l'analyse de l'activité de la glutathion synthétase dans les amniocytes et les villosités chorales [3]. Le traitement dans les formes généralisées associe l'apport de bicarbonate de sodium (10 mmol/kg par jour) pour corriger l'acidose métabolique, de vitamine E (10 mg/kg par jour) pour corriger le déficit des fonctions granulocytaires et de vitamine C (100 mg/kg par jour) pour ses propriétés antioxydantes. Dans la série rapportée par Ristoff et al. [6], aucun des sujets décédés n'avait reçu ce traitement durant la période néonatale. Les médicaments qui entraînent des crises hémolytiques chez les sujets atteints de déficits en G6PD doivent être proscrits. Des essais ont été réalisés de substitution du glutathion par l'administration orale de mercaptopropionylglycine, de glutathion et de N-acétylcystéine. Leurs effets ont été évalués par le dosage du glutathion intracellulaire et de l'oxoprolinurie. Seule la N-acétylcystéine augmenterait les taux intraleucocytaires de glutathion [1]. Elle pourrait également protéger les cellules du stress oxydatif [3]. D'autres études semblent nécessaires avant de la recommander [1]. Dans la forme I avec déficit léger, aucun traitement n'est

proposé, l'évolution spontanée étant toujours favorable, marquée seulement par une anémie hémolytique modérée [1].

3. Conclusion

Il convient d'évoquer ce diagnostic rare chez un nouveau-né présentant une acidose métabolique non lactique et une anémie hémolytique car un traitement précoce semble en améliorer le pronostic. L'évolution dans les formes généralisées est souvent marquée par une évolution neurocomportementale défavorable dont le substratum anatomique n'est pas décrit dans la littérature. Les explorations neuroradiologiques devraient permettre de mieux appréhender la localisation et l'importance d'éventuelles lésions cérébrales. Nous n'avons pas d'argument pour penser que l'association malformative retrouvée chez notre patiente soit à attribuer au déficit en glutathion synthétase.

Références

- [1] Larsson A, Anderson M. Glutathione synthetase deficiency and other disorders of the gamma-glutamyl cycle. 8 edn. New York: Mc Graw Hill; 2001.
- [2] Ristoff E, Augustson C, Geissler J, De Rijk T, Carlsson K, Luo JL, et al. A missense mutation in the heavy subunit of gamma-glutamylcysteine synthetase gene causes hemolytic anemia. *Blood* 2000;95:2193–6.
- [3] Ristoff E, Larsson A. Glutathione synthetase deficiency. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-glutathione.pdf> Orphanet encyclopedia.
- [4] Luo JL, Hammarqvist F, Andersson K, Wernerman J. Surgical trauma decreases glutathione synthetic capacity in human skeletal muscle tissue. *Am J Physiol* 1998;275:E359–E365.
- [5] Polekhina G, Board PG, Gali RR, Rossjohn J, Parker MW. Molecular basis of glutathione synthetase deficiency and a rare gene permutation event. *EMBO J* 1999;18:3204–13.
- [6] Ristoff E, Mayatepek E, Larsson A. Long-term clinical outcome in patients with glutathione synthetase deficiency. *J Pediatr* 2001;139:79–84.
- [7] Mayatepek E. 5-Oxoprolinuria in patients with and without defects in the gamma-glutamyl cycle. *Eur J Pediatr* 1999;158:221–5.