

Syndrome de Zellweger par une nouvelle mutation du gène PEX 26

Hadhami Ben Turkia*, Mohamed Yangui*, Hatem Azzouz*, Amal Ben Chehida*, Rim Ben Abelaziz *, Mohamed Slim Abdelmoula*, Fehmi Nasrallah**, Naziha Kaabachi**, Ronald Wanders***, Neji Tebib*, Marie Françoise Ben Dridi*

* Service de Pédiatrie, Hôpital La Rabta, Tunis

** Laboratoire de biochimie, Hôpital La Rabta, Tunis

*** Laboratoire de génétique des maladies métaboliques, centre académique médical, Amsterdam, Hollande
Université Tunis El Manar

H. Ben Turkia, M. Yangui, H. Azzouz, A. Ben Chehida, R. Ben Abelaziz, M. S. Abdelmoula, F. Nasrallah, N. Kaabachi, R. Wanders, N. Tebib, M. F. Ben Dridi

H. Ben Turkia, M. Yangui, H. Azzouz, A. Ben Chehida, R. Ben Abelaziz, M. S. Abdelmoula, F. Nasrallah, N. Kaabachi, R. Wanders, N. Tebib, M. F. Ben Dridi

Syndrome de Zellweger par une nouvelle mutation du gène PEX 26

A novel mutation in PEX 26 gene in Zellweger syndrome: a case report

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°03) : 288 - 291

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°03) : 288 - 291

R É S U M É

Prérequis : Le syndrome de Zellweger est le prototype le plus sévère des anomalies de biogenèse du peroxysome (ABP) résultant de mutations des gènes PEX. Trois gènes (PEX 1, 6, 26) sont fréquemment impliqués ; cependant le tableau clinique ne permet pas d'assigner le gène muté.

But : Rapporter une observation type de syndrome de Zellweger en rapport avec une nouvelle mutation du gène PEX 26.

Observation : Le nourrisson était le 2ème enfant d'un couple apparenté, sa sœur est décédée dans un tableau d'hypotonie néonatale. A l'âge de 2 mois, on a noté une hypotonie sévère, une dysmorphie faciale évocatrice, une hépatomégalie, une cryptorchidie et des calcifications patellaires. Le fond d'œil a montré une atrophie optique et le scanner cérébral une hypodensité diffuse de la substance blanche. La chromatographie des acides gras à très longue chaîne a montré une augmentation des rapports C24:0/C22:0 et C26:0/C22:0 et une diminution du pic de l'acide docosanoïque C22:0. L'activité enzymatique de la dihydroxyacetone-phosphate acyltransferase (DHAP-AT) sur fibroblastes est effondrée, L'étude ultrastructurale a montré la présence de peroxysomes fantômes. L'étude en biologie moléculaire a permis d'identifier une nouvelle mutation du gène PEX26. Le décès est survenu à l'âge de 8 mois dans un tableau de convulsions rebelles et d'apnées.

Conclusion : L'issue rapidement fatale du SZ, incite à envisager ce diagnostic devant une hypotonie précoce. Le diagnostic biochimique, possible en Tunisie permet un diagnostic prénatal dans les familles à risque.

S U M M A R Y

Background : Zellweger syndrome is the most severe phenotype of the peroxisome biogenesis disorders caused by mutations in PEX genes. PEX 1, 6 and 26 genes are most frequently implicated. Clinical phenotype can't predict the mutated gene.

Aim: To report a novel mutation in the PEX 26 gene in infant with typical Zellweger syndrome.

Case report: the infant was the second child to consanguineous parents; the 1st child was dead with neonatal hypotonia. At two month of age, we noted a severe hypotonia and growth failure, characteristic facial dysmorphic features and cryptorchidism. Sensorial investigations showed optic atrophy. Cerebral tomography revealed white matter hypodensity. Radiological examination revealed calcific stippling of the patellas. The clinical diagnosis was supported by measurement of plasma very-long-chain fatty acids, with elevated C24:0/C22:0, C26:0/C22:0 ratios and decreased docosanoic acid peak. The diagnosis was confirmed by dosage of DHAP-AT activity in fibroblasts which was very low. Ultrastructural examinations showed the presence of peroxisomal ghosts. Genetic analysis demonstrated a new mutation in PEX 26 gene. The death occurred at the age of 8 months of refractor epilepsy and apneas.

Conclusion: The poor prognosis of SZ incites paediatricians to consider this disorder in etiological investigations of precocious hypotonia. Biochemical diagnosis, available in Tunisia, offers opportunity of prenatal diagnosis in affected families.

Mots-clés

Peroxisome ; syndrome de Zellweger ; gène PEX 26

Key- words

Peroxisome; Zellweger syndrome; PEX 26 gene

Les anomalies de biogenèse du peroxyssome (ABP) constituent un groupe hétérogène d'affections autosomiques récessives subdivisé en deux spectres cliniques distincts ; le spectre du syndrome de Zellweger (SZ) et celui de la chondrodysplasie ponctuée rhizomélique (CPR). Ces anomalies sont la conséquence de la mutation d'un des gènes (gènes PEX) codant pour les protéines, appelés peroxines, impliquées dans le transport des enzymes matricielles et membranaires vers l'organelle [1]. Le syndrome de Zellweger ou syndrome cérébro-hépaté-rénal est la forme la plus sévère du spectre du SZ par rapport aux variantes plus modérées qui sont l'adrenoleucodystrophie néonatale (ALDN) et la maladie de Refsum infantile (MRI) [1]. A ce jour 14 gènes PEX sont connus à l'origine des ABP ; les plus fréquemment impliqués sont les gènes PEX 1, 6 et 26 [2,3]. En dehors de la CDR, Le tableau clinique et les perturbations biochimiques ne permettent pas d'assigner le gène muté. [4]

Nous rapportons une observation de syndrome de Zellweger liée à une nouvelle à une nouvelle mutation du gène PEX 26.

OBSERVATION

M.A né en 2007, est le 2ème d'une fratrie d'un couple consanguin de premier degré. Sa sœur aînée est décédée à l'âge de 30 jours dans un tableau d'hypotonie néonatale avec hydrocéphalie à l'imagerie. Après une naissance à terme sans incidents, il est hospitalisé à l'âge de 2 mois pour une hypotonie de début néonatal.

L'examen clinique a noté une hypotrophie majeure, une microcéphalie, une cryptorchidie bilatérale et une dysmorphie faciale faite d'un front large proéminent et des bosses pariétales, une fontanelle antérieure large et postérieure encore perméable, des oreilles bas implantées, un aplatissement de la racine du nez et un nez bulbeux, une mégalocornée et un micrognathisme (Fig. 1).

Figure 1 : Dysmorphie faciale typique du syndrome de Zellweger



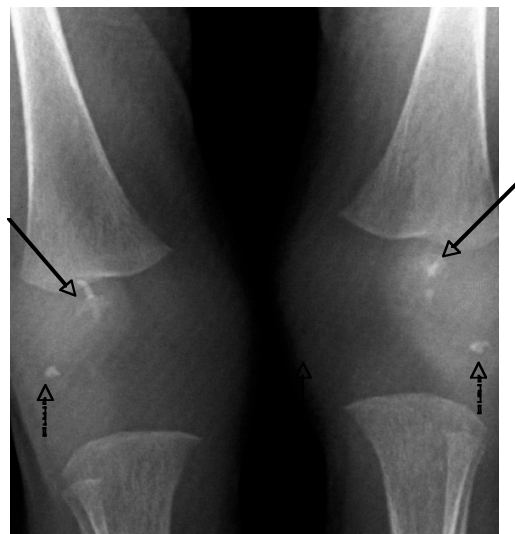
Il présentait une hypotonie massive axiale et périphérique, une absence de poursuite oculaire et un nystagmus (Fig. 2).

Figure 2 : Hypotonie sévère



Le scanner cérébral a montré une hypodensité diffuse de la substance blanche avec dilatation modérée du système ventriculaire. Le fond d'œil a montré une atrophie optique bilatérale. L'échographie abdominale a montré une hépatomégalie homogène sans autres anomalies associées et la radiographie des genoux a montré un aspect de chondrodysplasie ponctuée (Fig. 3).

Figure 3 : Calcifications ponctuelles des épiphyses fémorales inférieures et des patellas



Le dosage des acides gras à très longue chaîne plasmatique a révélé une augmentation des rapports C24:0/C22:0 (2.24, VN : 0.5-0.98) et C26:0/C22:0 (0.26, VN : 0.002-0.018) et une diminution du pic de l'acide docosanoïque (C22:0) caractéristique de ce syndrome.

L'étude enzymatique sur culture de fibroblastes a confirmé le diagnostic de SZ en montrant une déficience de l'activité de la dihydroxyacetonphosphate-acyltransferase (DHAP-AT), la première enzyme impliquée dans la biosynthèse des

plasmalogènes, un déficit de la β -oxydation du C26:0 et de l'acide pristanique ainsi qu'un déficit de l' α -oxydation de l'acide phytanique. L'étude ultrastructurale a montré l'absence complète de peroxysome et la présence de peroxysomes fantômes. L'étude par biologie moléculaire a permis d'identifier la mutation W105X à l'état homozygote au niveau du gène PEX26.

L'évolution a été marquée par l'apparition d'apnées fréquentes probablement d'origine centrale, répondant peu au traitement par la caféine, puis le décès à l'âge de 8 mois dans un tableau de convulsions rebelles.

DISCUSSION

Le peroxysome est un organelle présent dans la majorité des cellules eucaryotes, il catalyse différentes fonctions cellulaires essentiellement la biosynthèse des esters de phospholipides et la β -oxydation des acides gras à très longue chaîne.

Comme il est dépourvu de matériel génétique, les protéines de la matrice peroxysomale sont synthétisées au niveau des ribosomes et sont ensuite adressées au peroxysome grâce à une séquence peptidique d'adressage appelés peroxysomal targeting signal « PTS » ; PTS1 est identifié sur la majorité des enzymes matricielles (exemple Acyl Co A oxydase). La séquence d'adressage PTS2 sur d'autres protéines telles que la thiolase [1, 4, 5]. Les peroxines (PEX) sont des protéines codées par une famille de gènes PEX qui sont impliquées dans des fonctions variables allant de la synthèse membranaire, l'import des protéines de la matrice et la division de l'organelle. PEX5 et PEX7 sont respectivement les récepteurs de PTS1 et PTS2 et présentent les protéines entrantes à un site de fixation localisé sur la membrane du peroxysome (constitué de PEX 13, 14 et 17) [1, 2, 5, 6]. PEX 1 et PEX 6, des protéines de la famille des ATPases, forment des hétérodimères sur le versant cytoplasmique de la membrane peroxysomale et assurent l'importation normale des protéines PTS1 et PTS2 et la stabilité de PEX5. La PEX 26, une protéine membranaire de 305 acides aminés avec un domaine trans-membranaire et un domaine cytosolique, permet de recruter vers le peroxysome le complexe PEX1-PEX6. PEX1, PEX 6 et PEX 26 interviennent après dans le recyclage des récepteurs matriciels des protéines [2, 6-9].

Le SZ se présente par un syndrome dysmorphique assez caractéristique avec front haut et large, épicanthus bilatéral, ensellure nasale et narines antéversés, philtrum long et microretrognathisme. En raison de l'hypotonie et la dysmorphie faciale, certains enfants sont suspects de syndrome de Down [1, 10, 11].

Sur le plan neurologique, il est caractérisé par un retard des acquisitions psychomotrices, une hypotonie sévère, une faible succion, des convulsions à début néonatal et des troubles neurosensoriels.

Le défaut de synthèse des plasmalogènes, constituant essentiel pour la synthèse de la myéline, est à l'origine d'un défaut de migration neuronale pendant la vie fœtale avec défaut de maturation postnatale et démyélinisation. L'imagerie cérébrale met souvent en évidence ce trouble, sous forme d'une anomalie

de la gyration localisée surtout au niveau des régions frontales et pariétales [1, 12].

Il se caractérise aussi par un retard de croissance avec des calcifications ponctuelles des patella et des épiphyses des os longs dans 50 % des cas, cet aspect correspond à la calcification prématurée des patella dont la minéralisation physiologique débute normalement entre 2 et 4 ans. Au niveau rénal, des kystes de taille variable sont habituels et peuvent être de petite taille non repérables à l'échographie. La présence de ces kystes permet de distinguer le SZ de l'ADLN [1].

Pour notre patient, nous n'avons pas retrouvé les autres anomalies classiquement décrites à savoir les kystes rénaux, la cirrhose micronodulaire et la cataracte, probablement en raison de la courte évolution.

Sur le plan biologique, le dosage des acides gras à très longue chaîne plasmatiques permet un dépistage fiable des maladies peroxysomales. Dans le syndrome de Zellweger, outre l'augmentation de ces acides gras, on observe également une augmentation des acides pipicolique, phytanique, pristanique, et les précurseurs des acides biliaires et surtout une diminution des plasmalogènes érythrocytaires [1, 13, 14].

L'étude ultrastructurale par immunofluorescence sur culture de fibroblastes ou biopsie hépatique permet de montrer la localisation cytosolique et non peroxysomale de la catalase et la disparition quasi totale des peroxysomes ou un aspect de peroxysomes fantômes. Le déficit d'activité enzymatique la dihydroxyacétone-phosphate acyltransférase (DHAP-AT), enzyme clé de la synthèse des plasmalogènes permet de confirmer l'anomalie de biogénèse du peroxysome [1, 13].

Les ABP sont génétiquement hétérogènes ; le phénotype clinique et les perturbations biochimiques du spectre Zellweger ne permettent pas d'assigner le gène muté en cause ; à ce jour 12 gènes PEX humains sont identifiés dans le spectre du SZ : PEX 16, 19 et 3 impliqués dans la synthèse des protéines membranaires ; PEX 1, 5, 12, 6, 10, 2, 13, 14 et le dernier identifié PEX 26 intervenant dans l'import des protéines matricielles [2, 15]. Une anomalie du gène PEX 26 peut s'exprimer comme un SZ, une ADLN ou une MRI ; cette différence d'expression dépend du type de protéines non importées. Chez les patients SZ, les fibroblastes des patients atteints de SZ présentaient un défaut majeur d'importation de la catalase et des protéines PTS2 alors que l'importation des protéines PTS1 était normale ; ces anomalies étaient moindres chez les patients ADLN et MRI [4].

Les mutations des gènes PEX 1, 6, 10, 12 et 26 représentent 90% des mutations rencontrées dans les ABP, et les mutations du gène PEX 1 représentent à elles seules 70 % [15]. Le diagnostic moléculaire permet le dépistage des hétérozygotes et un diagnostic anténatal plus rapide, cependant la multiplicité des gènes candidats et le coût a incité certaines équipes à adopter un algorithme d'investigation moléculaire basé sur la fréquence des gènes impliqués et des mutations déjà décrites permettant de retrouver au moins une mutation dans une proportion de 80 % des cas [3].

Le diagnostic prénatal, totalement justifié par la sévérité du pronostic, repose sur l'étude de l'accumulation des AGTLC sur les villosités chorales fraîches au premier trimestre de

grossesse et plus spécifiquement des vrais Zellweger repose sur l'étude de l'activité de la DHAP-AT, après biopsie chorale ou ponction de liquide amniotique [16].

Cependant, certains auteurs proposent de compléter le diagnostic prénatal par une étude en biologie moléculaire pour éviter le risque de faux négatif lié à la contamination par des cellules maternelles [16]. La localisation de la mutation en cause offre aussi la possibilité de proposer aux parents l'opportunité de faire un diagnostic génétique de pré implantation pour augmenter les chances d'avoir un enfant sain

CONCLUSION

Le syndrome de Zellweger est une pathologie rare au pronostic fâcheux, en effet le décès survient en général au cours de la première année de vie et il n'existe aucune thérapeutique efficace, d'où l'intérêt du diagnostic prénatal chez les familles ayant un cas index.

Les progrès faits ces dernières années ont permis de mettre en évidence plusieurs mutations dans les troubles de la biogenèse du peroxysome, mais les mécanismes physiopathologiques de ces troubles ne sont pas encore bien élucidés, des études dans ce sens sont actuellement en cours.

Références

- Gould SJ, Raymond GV, Valle D. The peroxisome biogenesis disorders. In Scriver C, Beaudet A, Valle D, Sly W editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. 2001 New York: McGraw-Hill: 3181-95
- Steinberg S, Chen L, Wei L et al. The PEX Gene Screen: molecular diagnosis of peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger syndrome spectrum. *Mol Genet Metab.* 2004; 83: 252-63
- Krause C, Rosewich H, Gärtner J. Rational strategy diagnosis for Zellweger syndrome spectrum patients. *Eur. J. Hum. Genet* 2009; 17: 741-8
- Matsumoto N, Tamura S, Furuki S, et al. Mutations in novel peroxin gene PEX26 that cause peroxisome-biogenesis disorders of complementation group 8 provide a genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2003;73 :233-46
- Furuki S., Tamura S., Matsumoto N. et al. Mutations in the peroxin PEX26p responsible for peroxisome biogenesis disorders of complementation group 8 impair its stability, peroxisomal localization, and interaction with the PEX1p-PEX6p complex. *J. Biol. Chem.* 2006; 281:1317-23
- Steinberg S.J., Dodt G., Raymond G.V. et al. Peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1763:1733-48
- Geisbrecht B., Collins C., Reuber B., Gould S. Disruption of a PEX1-PEX6 interaction is the most common cause of the neurologic disorders Zellweger syndrome, neonatal adrenoleukodystrophy, and infantile Refsum disease. *Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95: 8630-35
- Weller S., Cajigas L., Morrell J. et al. Alternative splicing suggests extended function of PEX26 in peroxisome biogenesis. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76: 987-1007
- Tamura S, Yasutake S, Matsumoto N, Fujiki Y. Dynamic and functional assembly of the AAA peroxins, PEX1p and PEX6p, and their membrane receptor Pex26p. *J Biol Chem.* 2006;281:27693-704
- Theil AC, Schutgens RBH, Wanders RJA, Heymans HSA. Clinical recognition of patients affected by a peroxisomal disorder: a retrospective study in 40 patients. *Eur. J. Pediatr.* 1992; 151: 117-20
- Moser AB, Rasmussen M, Naidu S, et al. Phenotype of patients with peroxisomal disorders subdivided into sixteen complementation groups. *J. Pediatr.* 1995; 127: 13-22
- Weller S, Rosewich H, Gärtner J. Cerebral MRI as a valuable diagnostic tool in Zellweger spectrum patients. *J. Inher. Metab. Dis.* 2008; 31: 270-80
- Wanders RJ. Metabolic and molecular basis of peroxisomal disorders. *Am. J. Med. Genet.*, 2004, 26A: 355-75
- Schutgens RB, Bouman IW, Nijenhuis AA et al. Profiles of very-long-chain fatty acids in plasma, fibroblasts, and blood cells in Zellweger syndrome, X-linked adrenoleukodystrophy, and rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Clin Chem.* 1993 ; 39 : 1632-1637
- Yan Yik W., Steinberg S.J., Moser A.B. et al. Identification of Novel Mutations and Sequence Variation in the Zellweger Syndrome Spectrum of Peroxisome Biogenesis Disorders. *Hum Mutat.* 2009; 30:E467-E480
- Steinberg S., Katsanis S., Moser A., Cutting G. Biochemical analysis of cultured chorionic villi for the prenatal diagnosis of peroxisomal disorders: biochemical thresholds and molecular sensitivity for maternal cell contamination detection. *J. Med. Genet.* 2005; 42 :38-44