

# Variante Duarte dans la galactosémie congénitale : Difficultés diagnostiques

## Duarte variant in congenital galactosemia : Diagnosis difficulties

A. BEN CHEHIDA<sup>1</sup>, O. AZZABI<sup>2</sup>, H. Azzouz<sup>1</sup>, R. BEN ABDELAZIZ,  
H. BOUDABOUS, I. FETNI<sup>1</sup>, A. OMEZZINE<sup>3</sup>, A. BOUSLEMA<sup>3</sup>,  
H. BEN TURKIA<sup>1</sup>, A. MAHERZI<sup>2</sup>, N. TEBIB<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de Pédiatrie - Hôpital La Rabta

<sup>2</sup>Service de Pédiatrie et de Néonatalogie - Hôpital Mongi Slim

<sup>3</sup>Laboratoire de Biochimie - Hôpital Sahloul Sousse

### Résumé :

**But:** souligner les difficultés diagnostiques du déficit partiel en galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT).

**Observation :** Malek, originaire de la Libye, sans antécédents familiaux, présentait une diarrhée grasseuse à début néonatal associée à une mauvaise prise pondérale en rapport avec une insuffisance pancréatique exocrine documentée. La mucoviscidose était écartée. À l'âge de 2 mois et demi il présentait une pâleur, une hépatomégalie et des œdèmes. Le bilan biologique a révélé une insuffisance hépatique avec alpha-foeto-protéine peu élevée, une acidose métabolique et une protéinurie. La recherche de sucres réducteurs dans les urines était négative. L'examen ophtalmologique était normal. L'activité enzymatique de la GALT était à 50%. Seule la biologie moléculaire a permis d'établir le diagnostic de galactosémie en mettant en évidence la mutation N314D à l'état homozygote (variante Duarte D2).

**Conclusion :** La biologie moléculaire est parfois indispensable pour le diagnostic des déficits partiels en GALT.

### Abstract

**Aim:** to stress on diagnosis difficulties in galactosemia with partial enzyme deficiency.

**Case report:** Our patient, born from consanguineous Libyan parents, presented with prolonged neonatal fatty diarrhea and poor weight gain. Exocrin pancreatic insufficiency was documented and cystic fibrosis was ruled out. He presented later with hepatomegaly, edema, ascites and skin pallor. He had hepatic failure with slight elevation of alphafoetoprotein and renal tubular dysfunction. Residual activity of uridyl galactose-1-phosphate transferase was about 50% of normal. There were no cataract and no urine reducing substances. Galactosemia was confirmed by identification of homozygous N314 mutation (D2 variant).

**Conclusion:** Molecular study is sometimes mandatory to diagnose galactosemia with partial enzyme deficiency.

**Mots clés :** Galactosémie, hépatomégalie, insuffisance hépatocellulaire, syndrome de Fanconi, cataracte

**Key words :** Galactosemia, hepatomegaly, hepatic insufficiency, Fancony syndrome, cataract

---

Auteur correspondant :

**Dr Amel BEN CHEHIDA** / Service Pédiatrie - Hôpital La Rabta / Tel .: 98200823 /  
Mail : benchehida\_amel@yahoo.frcom

## Introduction :

L'absence de la galactose-1-phosphate uridyl-transférase (GALT) définit la galactosémie classique [3]. Le déficit enzymatique peut être partiel ce qui définit les variants de galactosémie. Nous soulignons à travers une observation les difficultés diagnostiques d'une variante de galactosémie.

## Observation :

Malek est un garçon originaire de la Libye, issu d'un mariage consanguin sans antécédents familiaux particuliers. Il a un frère âgé de 2 ans et une sœur âgée de 4 ans, en bonne santé. Il est né à terme avec un poids de naissance à 2860g. Depuis les premiers jours de vie, il présentait une diarrhée faite de 10 selles graisseuses par jour, associée à une mauvaise prise pondérale (Poids à l'âge de 26 jours était à 3040g soit 6,9 g/jour) malgré un appétit vorace, sous allaitement maternel exclusif. La coproculture a isolé une salmonelle pour laquelle il a reçu une antibiothérapie, mais sans amélioration clinique. A l'âge de 2 mois et demi, il a été hospitalisé pour exploration d'une diarrhée chronique associée à une hypotrophie. Le poids était à 3150g, la taille était à 50 cm et le PC était à 35,5 cm. Une pâleur et un syndrome œdémateux et ascitique ont été notés à l'inspection. Les selles étaient semi-liquides luisantes. Une hépatomégalie (flèche hépatique à 8 cm) et une matité déclive ont été objectivées, sans splénomégalie. La glycémie à la bandelette réactive était à 0,98 g/l, la protéinurie était positive à une croix. Le reste de l'examen physique était sans anomalies, en particulier pas de leucocorie.

Les explorations ont montré un taux d'Hb à 6,4 g/dl, VGM à 106,7 fl, TCMH à 31,3pg, plaquettes à 139000 El/mm<sup>3</sup>. Le bilan hépatique a montré : ASAT/ALAT à 115/54 UI/l,  $\mu$ GT à 13 UI/l, phosphatases alcalines à 675 UI/l, bilirubine totale/bilirubine conjuguée à 23,5/8,5  $\mu$ mol/l, cholestérolémie à 2,48 mmol/l, TP à 29%, la glycémie à jeun était à 0,44 g/l, la protidémie était à 45g/l, l'albuminémie à 29 g/l. Le dosage de l'élastase fécale était bas (158  $\mu$ g/g de selle, valeur normale > 200  $\mu$ g/g de selle), le test de la sueur était limite (45 meq/l), la biologie moléculaire de la mucoviscidose n'a pas retrouvé les mutations les plus fréquentes.

La calcémie à 86 mg/l (calcémie corrigée à 97mg/l), phosphorémie à 38 mg/l (40 -60 mg/l). Aux GDS : pH à 7,29, Pco<sub>2</sub> à 30,1 mmHg, PO<sub>2</sub> à 124,8 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> à 14,8 mmol/l. Le bilan urinaire a révélé un rapport calciurie/créatinurie urinaire à 0,21mg/mg (VN < à 0,8), un taux de réabsorption du phosphore à 82% (VN >85%), une fraction d'extraction du sodium à 0,6 % (VN 0,5 - 2%), une fraction d'extraction du potassium à 8,7 % (VN < 30%) et une protéinurie de 24 heures à 14 mg/Kg/j.

L'échographie abdominale a mis en évidence un épanchement abdominal de grande abondance et une hépatomégalie homogène. Une nutrition entérale à débit continu (NEDC) à base d'un hydrolysate des protéines du lait de vache a permis une bonne prise pondérale (90g/j). L'administration de la vitamine K1 n'a pas été suivie d'une correction du TP. Une tyrosinémie de type 1 était éliminée devant un taux d'alpha-fœtoprotéine peu élevé à 780,4 ng/ml (VN : 20 - 600 ng/ml), un taux normal du succinylacétone sanguin et du succinylacétone urinaire. Devant la suspicion de galactosémie, un lait dépourvu de lactose à type d'hydrolysate de protéine a été introduit. La recherche des sucres réducteurs dans les urines (faite sous un régime excluant le lactose) était négative. Avant la transfusion, un prélèvement de sang a été fait pour étude de l'enzyme galactose-1-phosphate uridyl-transférase (GALT) intra-érythrocytaire (sur tube hépariné) ainsi qu'un prélèvement pour biologie moléculaire chez le nourrisson et ses parents.

Une cytopathie mitochondriale type maladie de Pearson était évoquée devant l'insuffisance pancréatique exocrine et l'acidose métabolique mais les couples d'oxydo-réduction ne montraient pas d'hyperlactacidémie et les rapports d'oxydo-réduction étaient normaux. L'isoélectrofocalisation de la transferrine a montré un profil anormal (Carbohydre déficient transferrin CDT = 18,8%) évoquant un CDG syndrome de type IIb.

L'évolution sous régime d'exclusion et traitement symptomatique (albumine, diurétiques...) était favorable : la prise pondérale globale était de 100g en 25 jours et il y a eu une ascension du TP à 77% puis à 100% respectivement à huit et vingt jours d'exclusion. Il est sorti à domicile à l'âge de 4 mois avec une alimentation lactée à base d'hydrolysate des protéines du lait de vache.

Les résultats du dosage de la GALT étaient disponibles une semaine après la sortie de l'hôpital (Tableau I).

**Tableau I :** Résultats du diagnostic enzymatique et moléculaire chez le nourrisson et ses parents.

	Activité enzymatique de la GALT (VN=5-10 $\mu$ Kat/Kg)	Étude génétique
Père	5,4 (62,7%)	N314D/-
Mère	7,2 (83%)	N314D/-
Enfant	4,3 (50%)	N314D/N314D
Témoin	8,6	

L'activité enzymatique était peu diminuée (aux alentours de 50% de l'activité enzymatique du témoin), ce qui n'était pas en faveur d'une galactosémie classique. La reprise de l'allaitement maternel a été décidée, mais la montée laiteuse était insuffisante et le régime précédent a été maintenu. L'analyse en biologie moléculaire a permis de mettre en évidence la mutation N314D à l'état homozygote chez l'enfant et à l'état hétérozygote chez ses parents, confirmant le diagnostic de galactosémie congénitale, variante Duarte (Tableau I).

Le régime sans lactose a été maintenu et une diversification en évitant les aliments contenant du galactose a été débutée à l'âge de 6 mois. Malek est actuellement âgé de deux ans. Sous régime d'exclusion bien respecté, la diarrhée, l'hépatomégalie et l'ascite ont disparu au bout d'un mois. Les enzymes hépatiques (ALAT) sont restées à 1,5 à 4,7 fois la normale. Le TP est normal depuis la première semaine d'exclusion. La fonction tubulaire rénale et les anomalies hématologiques se sont corrigées. Les échographies abdominales annuelles sont normales.

Sur le plan neurologique, il a bon développement psychomoteur. Son évaluation cognitive et psychologique globale est normale à 2 ans. L'examen ophtalmologique semestriel de Malek est normal jusqu'à l'âge de 2 ans.

Le conseil génétique a été fait auprès des parents, en expliquant la possibilité d'un diagnostic prénatal moléculaire précoce sur trophoblastes.

## Discussion :

Notre malade s'est présenté par un tableau déroutant sous forme de diarrhée chronique graisseuse à début néonatal. Dans la littérature les signes digestifs sont fréquemment révélateurs de galactosmie. Néanmoins, la diarrhée est habituellement liquidienne dans la galactosémie, en rapport avec la fermentation intra-luminale du galactose [1]. Un taux d'élastase fécale bas chez notre patient a fait orienter vers les causes d'insuffisance pancréatique exocrine à cet âge notamment la mucoviscidose. A notre connaissance, il n'a pas été rapporté dans la littérature de cas d'insuffisance pancréatique exocrine associée à la galactosémie. Elle serait liée à une anomalie de la glycosylation des enzymes pancréatiques qui sont des glycoprotéines. Le profil anormal de l'électrophorèse de la transferrine chez cet enfant reconforte cette hypothèse, d'autant plus que plusieurs travaux ont montré que la galactosémie est associée à une altération de la synthèse des chaînes glycaniques de certains glycolipides et de glycoprotéines [2]. Cette insuffisance pancréatique exocrine expliquerait l'appétit vorace chez notre patient, contrairement à l'anorexie habituellement

observée dans cette pathologie.

La coproculture faite en raison de la présence d'une diarrhée avait isolé une salmonelle. Chez les patients porteurs d'une galactosémie congénitale, l'infection à E coli est classique. Une infection à d'autres germes Gram négatif, comme *Klebsiella pneumoniae* a été rapportée par Marcoux et al [3]. Cette susceptibilité aux infections bactériennes serait liée à un défaut de l'activité des polynucléaires neutrophiles ainsi qu'à un défaut de glycosylation des immunoglobulines [4].

Le diagnostic de galactosémie chez notre patient a été évoqué devant l'association d'une atteinte hépatique et tubulaire. La bandelette urinaire et la polydipsie étaient les points d'appel vers la tubulopathie, ce qui souligne l'intérêt du multistix dans l'insuffisance hépatocellulaire du nourrisson. L'absence de sucres réducteurs ne doivent pas éliminer le diagnostic surtout si le prélèvement d'urine est fait sous régime d'exclusion (comme chez notre patient), ou à distance d'une charge en galactose, ou sous perfusion. La présence de sucres réducteurs peut être intermittente et n'est pas spécifique de galactosémie [2]. De même, la cataracte, complication classique de la galactosémie, peut manquer. Notre malade avait une anémie macrocytaire profonde associée à une thrombopénie modérée. L'anémie est souvent hémolytique liée à un défaut de glycolyse érythrocytaire. Une pancytopenie avec un syndrome d'activation macrophagique était rapportée [3].

L'interprétation du dosage enzymatique de la GALT érythrocytaire n'était pas facile bien que nous avons pris la précaution de le réaliser avant toute transfusion. En effet, le dosage enzymatique avait retrouvé une activité enzymatique à 50% par rapport au témoin ce qui a amené, à tort, à écarter initialement le diagnostic de galactosémie et à réintroduire l'allaitement maternel. D'après Shin et ses collaborateurs, la mesure de l'activité résiduelle de la GALT érythrocytaire est importante, autant sur le plan diagnostique que pronostique. En effet il définit 3 types de déficits : le type I (galactosémie classique) avec zéro activité, type II (galactosémie modérée) avec 2 à 10 % d'activité résiduelle et le type III (variants et polymorphismes) avec 20 à 40 % de l'activité normale [5].

Selon Prestoz et ses collaborateurs la galactosémie classique sévère témoigne de la perte totale de l'activité enzymatique ; les variants symptomatiques ou galactosémie modérée correspondent à une activité résiduelle plus ou moins importante : de 1 % à 15 % de la normale, et les variants asymptomatiques correspondent à une activité pouvant atteindre 50 % à 150 % de la normale [6]. L'originalité de notre observation réside dans la sévérité du tableau malgré un déficit modéré à 50%. L'évolution favorable sous régime d'exclusion avec disparition de l'hépatomégalie, l'ascite, la diarrhée, la

normalisation du TP et des anomalies hématologique et tubulaires confortent le diagnostic.

Dans la littérature, les auteurs considèrent que la valeur normale de l'activité enzymatique est supérieure à 50% et qu'une activité nulle correspond à la forme classique. Ainsi, la difficulté réside dans la détermination du pourcentage d'activité résiduelle à partir duquel on passe de la galactosémie classique aux variants ou à la galactosémie modérée. Il est à noter que les parents hétérozygotes ont habituellement une activité enzymatique de 50% ce qui pourrait aider au diagnostic positif dans certains cas [7]. Les activités enzymatiques des parents de notre malade ne nous ont pas aidés au diagnostic puisqu'elles ont été de 62,7% et 83%. La biologie moléculaire a permis de redresser le diagnostic en mettant en évidence la mutation N314D à l'état homozygote.

La mutation N314D, induisant le remplacement d'une asparagine par un aspartate en position 314, est associée aux deux allèles Duarte D1 et D2 qui possèdent tous les deux la mutation N314D. Cependant, ils conduisent à des activités enzymatiques différentes : alors que l'allèle D2 réduit l'activité de GALT (50%), l'allèle Los Angeles D1 l'augmente (110-130% de l'activité normale). En effet, l'allèle D1 possède, en plus de la mutation N314D, une mutation silencieuse dans l'exon 7 en position 218 (L218L), mutation que ne possède pas l'allèle D2. Cette mutation silencieuse, remplaçant un codon leucine classique par un codon leucine rare, pourrait jouer un rôle dans l'augmentation du taux de traduction de la protéine [8]. Cependant l'allèle D2 comporte en plus de la mutation N314D, trois polymorphismes au niveau des introns (IVS4-27G>C, IVS5+62G>A, IVS5-24G>A), en plus d'une délétion c-119-4-116delGTCA du promoteur 5'. Ceci augmenterait la dégradation biologique et diminuerait la stabilité de la protéine, ce qui expliquerait la diminution de l'activité enzymatique [8]. Notre patient aurait très probablement l'allèle D2 puisque son activité enzymatique était basse. Cette mutation est à l'origine d'un déficit enzymatique partiel de la GALT et elle semble avoir un meilleur pronostic que les patients ayant d'autres mutations telles que la mutation Q188R [9].

## Conclusion :

A travers cette observation particulière par sa présentation clinique sévère avec une insuffisance pancréatique exocrine au premier plan, associée à une atteinte hépatique et tubulaire, une activité enzymatique subnormale de la GALT et une glycosylation anormale des protéines, nous avons illustré les difficultés diagnostiques des variants de galactosémie et nous soulignons l'intérêt de la biologie moléculaire. Le régime d'exclusion de galactose constitue un bon test diagnostique et thérapeutique.

## Références :

- [1] De Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, & al. -Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme. Paris : Springer ;2013.
- [2] Bennett M.J. -Galactosemia Diagnosis Gets an Upgrade. *Clinical Chemistry*, 2010;56:690-2.
- [3] Marcoux M.O., Laporte-Turpin E., Alberge C., & al. -La galactosémie congénitale : une révélation singulière. *Arch Pediatr*, 2005;12:160-2.
- [4] Bosch A.M. -Classical galactosaemia revisited. *J Inher Metab Dis*, 2006;29:516-25.
- [5] Shin Y.S., Zschocke J., Das A.M., Podskarbi T. -Molecular and biochemical basis for variants and deficiency forms of galactose-1-phosphate uridyltransferase. *J Inher Metab Dis*, 1999; 22:327-9.
- [6] Prestoz L.L.C., Petry K.G. -Un siècle d'étude de la galactosémie. *médecine/sciences*, 2000; 16:785-92.
- [7] Berry G.T., Segal S., Gitzelmann A. -Disorders of Galactose Metabolism in : Fernandes J, dir. *Inborn Metabolic Diseases*. Allemagne: Springer-Verlag ; 2006., p. 121-30.
- [8] Özgül R.K., Güzel-Ozantürk A., DüNDAR H., & al. -Galactosemia in the Turkish population with a high frequency of Q188R mutation and distribution of Duarte-1 and Duarte-2 variations. *J Hum Genet*, 2013;58:675-8.
- [9] Singh R., Thapa B.R., Kaur G., Prasad R.. -Frequency distribution of Q188R, N314D, Duarte 1, and Duarte 2 GALT variant alleles in an Indian galactosemia population. *Biochem Genet*, 2012;50:871-80.