

Une régression psycho motrice chez une adolescente révélatrice d'une acidurie méthyl- malonique : à propos d'un cas

Werdani. A, Jemmali. N, Rassas. A, Boussouffara. R, Mahjoub. B

Service de pédiatrie de Mahdia
Faculté de médecine de Monastir. Université de Monastir

RÉSUMÉ

On connaît désormais plusieurs maladies héréditaires du métabolisme (MHM) à révélation tardive. La diversité des âges et des circonstances de révélation de ces MHM, associée au caractère souvent peu spécifique des signes révélateurs, rend le diagnostic parfois difficile et aggrave les séquelles. Nous rapportons l'observation d'une fille âgée de 14 ans qui a consulté pour trouble de la marche associé à une dysarthrie évoluant depuis 4 mois. Son développement psychomoteur était normal avec néanmoins une scolarité décrite par les parents comme difficile. A l'examen, elle avait un retard de croissance staturale ainsi qu'un retard pubertaire, un ralentissement psycho moteur manifeste ainsi qu'un syndrome pyramidal, extra pyramidal et cérébelleux : donc en résumé une atteinte neurologique progressive avec dégradation motrice et cognitive. L'IRM cérébrale a montré un parenchyme cérébral normal, des hypersignaux linéaires en T2 et FLAIR et un hyposignal en T1 du bras postérieur des capsules internes sans restriction de la diffusion. La spectroscopie était normale. La chromatographie a mis en évidence un taux élevé de métabolites dérivés du propionyl CoA au niveau sérique et d'acide méthyl malonique au niveau urinaire : un profil en faveur d'une acidurie méthylmalonique. Le tracé EEG était normal. Le dosage de l'homocystéine totale sanguine et urinaire ainsi que celui de la vitamine B12 était normal. L'enfant a été traitée par vitamine B12, acide folique et L carnitine avec un régime hypo protidique. Le recul est maintenant de 2 ans marqué par l'absence d'amélioration de l'atteinte neurologique malgré le traitement instauré et sa bonne observance.

INTRODUCTION

L'acidurie méthyl malonique (AMM) est le trouble du métabolisme des acides organiques le plus fréquent. Les aciduries organiques sont des pathologies du métabolisme intermédiaire où existe une accumulation d'acide carboxylique. Elles sont liées à des anomalies impliquant le catabolisme des acides aminés ramifiés. Les formes à expression précoce sont habituellement les plus sévères. La présentation clinique est très hétérogène allant des formes asymptomatiques aux formes sévères à expression néonatale faites de vomissements récurrents, d'accès d'acidocétose et de symptômes neurologiques variables. Nous rapportons l'observation d'une fille atteinte d'AMM diagnostiquée à l'âge de 14 ans, au service de pédiatrie de l'hôpital Taher Sfar de Mahdia. Nous discuterons les aspects diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie.

OBSERVATION

Il s'agit d'une fille âgée de 14 ans, issue de parents consanguins de 2ème degré, qui a été hospitalisée pour trouble de la marche associé à une dysarthrie évoluant depuis 4 mois. Sa mère, âgée de 44 ans, G7A5P2, a fait des fausses couches à répétition. Son frère, âgé de 11 ans, est suivi depuis l'âge de 2 ans et demi pour dilatation des bronches bilatérale séquellaire d'une bronchiolite oblitérante post infectieuse. Le développement psychomoteur de la fille était limite : position assise acquise à l'âge de 9 mois, marche seule à 16 mois et langage à 24 mois. Les acquisitions intellectuelles ont toujours été jugées normales par les parents, néanmoins, l'enfant a redoublé à deux reprises avec une scolarité difficile. L'histoire de sa maladie remonte à 4 mois avant la consultation marquée par l'installation progressive de trouble de la marche et d'une dysarthrie d'aggravation progressive. A l'examen son poids est à 34,5 kg (-1 DS), sa taille à 132 cm (-4 DS) et son

Auteur correspondant :

WERDANI AMINA

Adresse : Service de pédiatrie, Centre Hospitalo Universitaire Tahar Sfar 5100 Mahdia, Tunisie

Tel. : +216 92 165 988,

Email : werdani_amina@yahoo.fr

périmètre crânien à 51 cm (-1 DS), pas de syndrome dysmorphique, pression artérielle à 110/70 mm Hg, FC = 70 battements par minute, eupnéique, auscultation cardio pulmonaire normale, abdomen souple, pas de viscéromégalie et examen des urines à la bandelette négatif. A l'examen neurologique un ralentissement psychomoteur manifeste sans altération de la compréhension des ordres, un syndrome pyramidal avec des réflexes ostéo tendineux vifs et polycinétiques, un signe de Babinski et un fauchage à la marche des deux côtés, un syndrome extra pyramidal avec une dystonie, une choréoathétose et une dysarthrie, un syndrome cérébelleux statique et cinétique bilatéral. Par ailleurs pas de déficit moteur, la sensibilité superficielle et profonde sont conservées. L'évaluation des paires crâniennes révèle un trouble de la déglutition, pas de diplopie ni de paralysie faciale. Pas de troubles sphinctériens. Devant cette atteinte neurologique progressive avec dégradation motrice et cognitive, nous avons évoqué une maladie neuro dégénérative ou une maladie neuro métabolique.

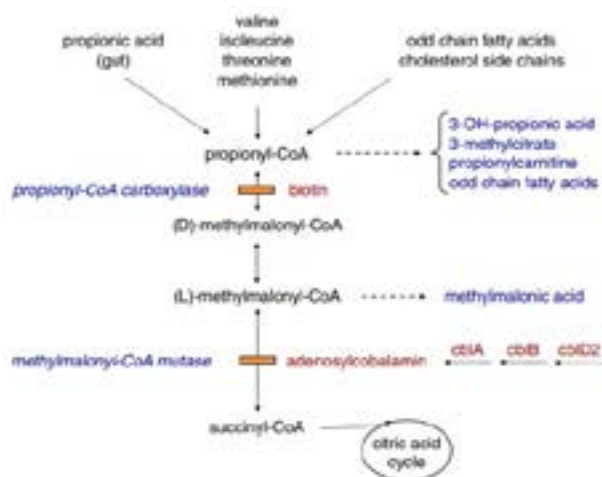


Figure 1 : Voies métaboliques de l'AMM

L'examen ophtalmologique était normal, pas d'anneau de Kaiser Fleischer. Le bilan hépatique était normal ainsi que le bilan cuprique. Dans le sens maladie neuro métabolique par déficit énergétique, spécifiquement les mitochondriopathies, le dosage des enzymes musculaires, la lactacidémie et le bilan tubulaire étaient normaux. L'échographie cardiaque était aussi normale. L'IRM cérébrale a mis en évidence des hyper signaux linéaires en pT2 et FLAIR et un hypo signal en pT1 du bras postérieur des capsules internes sans restriction de la diffusion, pas d'anomalie à la spectro et pas d'anomalie du signal du parenchyme cérébral. Le tracé EEG était bien structuré et globalement symétrique, sans anomalie paroxystique. La chromatographie des acides aminés a révélé la présence de métabolites dérivés du propionyl CoA à un taux élevé au niveau sérique. La chromatographie des acides organiques a montré un taux d'acide méthyl malonique augmenté (80 % des acides organiques) et le méthyl

citrate à l'état de trace. Cette analyse a permis de retenir le diagnostic d'AMM. Le dosage de l'homocystéine totale était normal à 8 $\mu\text{mol/l}$ (4-12) ainsi que celui de la vitamine B12 à 245,6 ng/l (130-450). Nous avons traité l'enfant par l'hydroxycobalamine initialement de façon journalière à la dose de 1 mg/jour pendant une semaine puis à la dose de 1 mg/semaine, l'acide folique à la dose de 5 mg/j et la L carnitine à la dose de 100 mg/kg/j. Pour réduire la flore propiogène, nous avons mis l'enfant sous métronidazole pendant les 10 premiers jours de chaque mois et contraint l'enfant à un régime hypo protidique à vie. Malgré le bon contrôle du métabolisme et la bonne observance du traitement, notre patiente a continué à présenter les mêmes anomalies neurologiques avec un ralentissement global même en l'absence d'épisodes aigus de décompensation.

DISCUSSION

Les AMM sont des maladies rares, de transmission autosomique récessive, dont l'incidence serait d'environ 1/50 000 [1-3]. Elles sont liées à des troubles du catabolisme du propionate en rapport avec un déficit enzymatique en méthylmalonyl-CoA mutase (MCM). Elles peuvent également être liées à des anomalies du métabolisme de la vitamine B12 (cblA, cblB). En découle une accumulation de métabolites issus du catabolisme de certains acides aminés (valine, isoleucine, méthionine et thréonine) et une fermentation bactérienne dans le tube digestif (flore propiogène) à l'origine de l'accumulation du propionate et de l'acide méthyl malonique dans les urines (Figure 1). D'où un tableau d'intoxication endogène pouvant toucher plusieurs organes. Le déficit enzymatique complet se révèle dans les premiers jours ou semaines de vie par une détresse neurologique associée à une acidocétose métabolique et une hyperammoniémie évoluant vers le coma et le décès en l'absence de traitement. C'est le mode de révélation le plus fréquent et le plus classique. Certains patients présentent des formes chroniques qui se manifestent principalement par une atteinte neurologique : troubles du neuro développement, déficience intellectuelle et troubles du spectre autistique [4, 5]. Concernant les mécanismes des lésions cérébrales, il peut s'agir de lésion de la structure neuronale : dysfonctionnement mitochondrial, apoptose neuronale et hypomyélinisation comme il peut s'agir d'anomalies de la plasticité synaptique. L'accumulation de certains métabolites (méthylmalonylCoA, homocystéine) peut être à l'origine de lésions vasculaires. L'anomalie au niveau du métabolisme de la vitamine B12 diminue la production de méthionine à l'origine d'une diminution du méthyl dans le cerveau et d'une démyélinisation de la substance blanche. Plus tardivement il existe des formes qui peuvent se révéler par des complications à type d'insuffisance rénale ou encore des présentations psychiatriques.

Le diagnostic d'AMM est établi par l'analyse des acides organiques urinaires qui permet aussi de faire la distinction entre l'acidurie propionique et l'AMM, montrant la présence d'acide méthylmalonique dans

les AMM. De façon plus précise, si le méthylcitrate et l'acide 3-hydroxypropionique sont présents dans les deux maladies, l'acide méthylmalonique n'est quant à lui significativement augmenté que dans les AMM. Le dosage de l'homocystéine totale plasmatique permet de différencier les AMM isolées classiques des formes avec hyperhomocystéinémie (allant de la carence en vitamine B12 aux anomalies du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 type CblC) [7]. L'absence d'anémie macrocytaire et/ou un taux d'homocystéine normal permettent de distinguer les patients atteints d'AMM isolée classique de ceux présentant un déficit en vitamine B12 ou un trouble du métabolisme intracellulaire de la cobalamine [6].

Les objectifs de la prise en charge à long terme sont de prévenir les épisodes de décompensation métabolique, tout en assurant la meilleure qualité de vie possible en limitant les complications. Ce traitement à vie est à la fois diététique (régime hypoprotidique apportant un apport énergétique suffisant) et médicamenteux. La prise en charge au long cours devra permettre un contrôle métabolique le plus optimal possible, une bonne croissance staturo-pondérale, et identifier précocement les complications éventuelles à type d'atteinte rénale chronique. Les formes d'AMM sensibles à la vitamine B12 (principalement l'AMM de type cblA) ont un devenir globalement meilleur [9, 10]. Le pronostic est fonction du type, de l'âge au moment du diagnostic et de l'observance au long cours au traitement. Le pronostic des patients avec AMM à début précoce (même les formes sensibles à la vitamine B12) est globalement mauvais.

Puisque le pronostic est fortement influencé par la durée du coma et la concentration maximale d'ammoniaque dans le sang, les patients doivent être diagnostiqués et recevoir une prise en charge spécifique le plus tôt possible. Le profil neurocognitif reste mal défini à long terme. L'âge précoce d'apparition de la maladie, la présence d'une hyperammoniémie au moment du diagnostic et les antécédents de convulsion sont associés à une déficience plus sévère.

Le diagnostic anténatal est possible grâce au dosage du méthylmalonate dans le liquide amniotique et l'urine maternelle au 2ème trimestre, et à l'étude du métabolisme de la cobalamine dans les cultures des cellules du liquide amniotique [8]. Le diagnostic moléculaire prénatal est aussi possible quand le gène affecté est connu. La thérapie prénatale (traitement de la mère par hydroxycobalamine) a été rapportée dans deux cas, semble-t-il avec succès.

CONCLUSION

tardivement comme dans notre observation compatible avec une acidémie méthyl malonique révélée à l'âge de 14 ans, par une encéphalopathie progressive. Pour prévenir une telle évolution, il peut être utile de rechercher un déficit vitaminique et de pratiquer une chromatographie des acides organiques urinaires en présence de troubles neuropsychiatriques mal étiquetés chez un sujet jeune. Dans certaines formes d'AMM, un traitement peut en

effet être proposé, à type de supplémentation en vitamine B12 et de régime pauvre en acides aminés. De plus un tel diagnostic peut nécessiter un conseil génétique, la transmission se faisant selon un mode récessif autosomique.

REFERENCES

- [1] Saudubray JM, Ogier de Baulny H, Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G. In born metabolic diseases: Diagnosis and treatment. Berlin: springer-verlag, 1995, p.1521-60.
- [2] Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C: Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006, 142C:104-12.
- [3] Carrillo-Carrasco N, Venditti C: Propionic Acidemia. University of Washington: Seattle; 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>
- [4] Shuaib T, Al-Hashmi N, Ghaziuddin M, Megdad E, Abebe D, Al-Saif A et al. Propionic acidemia associated with visual hallucinations. *J Child Neurol* 2012; 27 : 799-803.
- [5] Batie CD, Barbier V, Valayannopoulos V, Touati G, Maltret A, Brassier A et al. Acute psychosis in propionic acidemia: 2 case reports. *J Child Neurol* 2014; 29:274-79
- [6] Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR: Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31 : 350-60.
- [7] Lempp TJ, Suormala T, Siegenthaler R, Baumgartner ER, Fowler B, Steinmann B et al. Mutation and biochemical analysis of 19 probands with mut0 and 13 with mut- methylmalonic aciduria: identification of seven novel mutations. *Mol Genet Metab* 2007; 90 : 284-90.
- [8] Inoue Y, Ohse M: Prenatal diagnosis of methylmalonic aciduria by measuring methylmalonic acid in dried amniotic fluid on filter paper using gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2011; 400 : 1953-8.
- [9] Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007; 62 : 225-30.
- [10] Hörster F, Garbade SF, Zwickler T, Aydin HI, Bodamer OA, Burlina AB et al. Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32 : 630-9.