

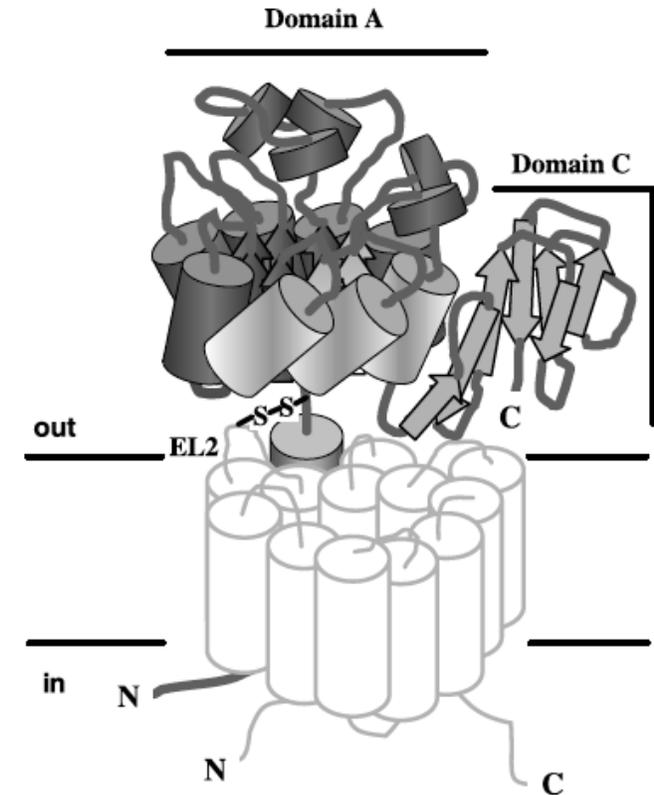
Clinique : un exemple d'anomalie de transport des acides aminés : LPI

Dr Aude Servais

*Service de Néphrologie adulte et Transplantation
Laboratoire de maladies rénales héréditaires
Institut Imagine (Inserm U1163)
Centre de référence MAMEA
Hôpital Necker-Enfants Malades
Paris, France*

Introduction

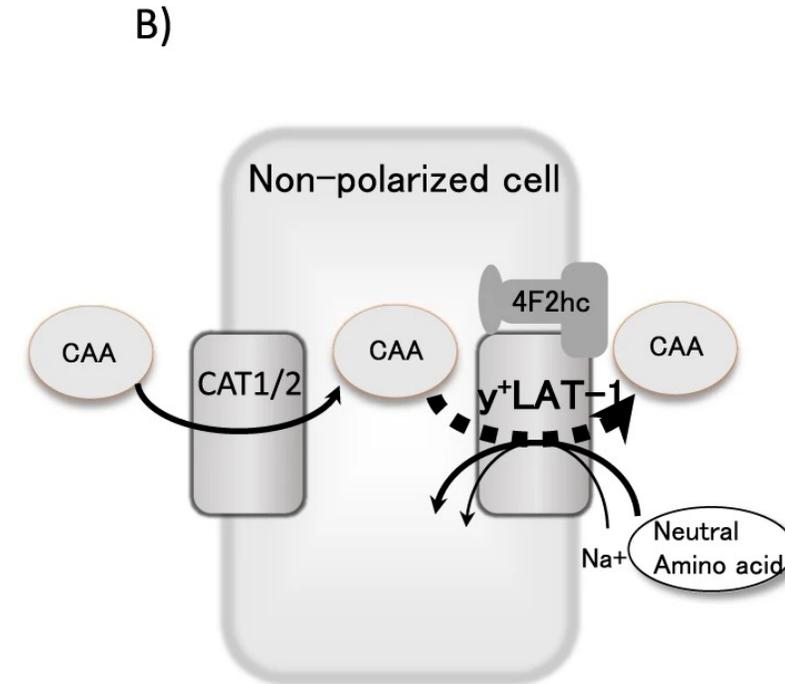
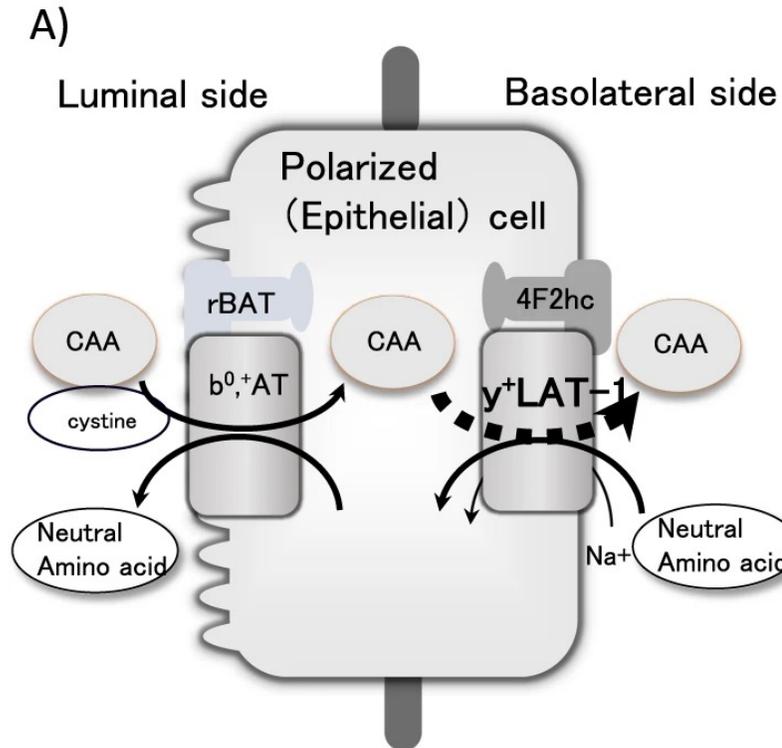
- Maladie autosomique récessive
- Rare: 200 patients
 - Finlande, Japon, Italie
- Variants *SLC7A7*: protéine γ +LAT1
- γ +LAT-1: sous-unité d'un transporteur d'AA hétéromérique
- Echangeur acide aminé cationique (lysine, arginine, ornithine) sodium



γ^+ LAT-1

- Sur la membrane basolatérale des cellules polarisées: rein, intestin grêle
- Transport des AA cationiques: lysine, arginine, ornithine

Transport des AA cationiques sur les cellules non polarisées (lymphocytes, macrophages)



Physiopathologie

- An niveau des **cellules polarisées**, défaut d'absorption intestinale et de réabsorption tubulaire des AA cationiques: **déficit** de ces AA
- Arginine et ornithine sont aussi substrats pour le **cycle de l'urée**: dysfonction du cycle de l'urée et hyperammoniémie
- Déficit arginine: dysfonctionnement des **cellules endothéliales vasculaires**
- L-arginine est un précurseur de la synthèse endogène **d'oxyde nitrique (NO)**
- Dans les **cellules non polarisées**, dérégulation des AA cationiques intracellulaires: accumulation intracellulaire d'arginine et de NO

Présentation clinique

- Symptômes et sévérité variables
- Variabilité inter et intra-familiale
- Retard de croissance staturo-pondéral
- Hépatosplénomégalie
- Hyperammoniémie

Présentation clinique

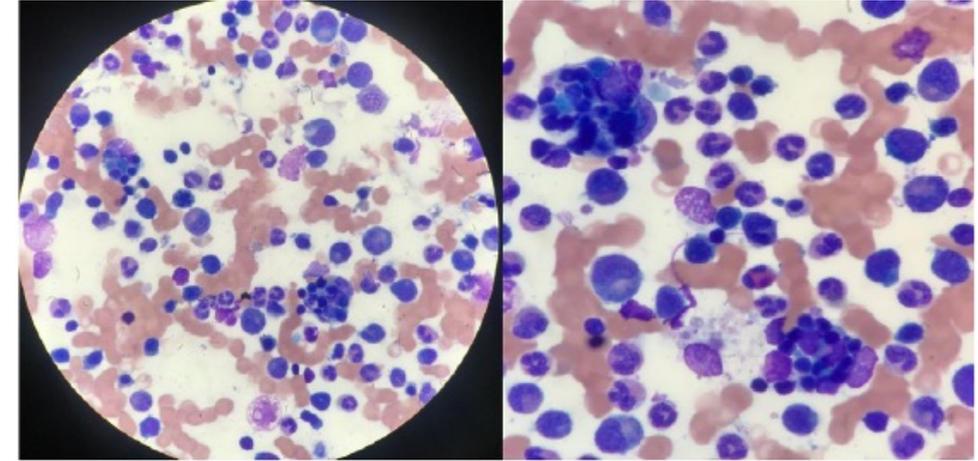
- Série de 16 patients
- Age moyen au diagnostic: 4.1 ans
- Retard de croissance
- Hyperammoniémie
- Hépatosplénomégalie
- Anémie/thrombopénie
- Décès précoce chez certains patients (moyenne 4 ans)

Hémophagocytose et autoimmunité

- L'activité du système γ +LAT 1 est diminuée dans les monocytes et macrophages (alvéolaires)
- L'influx et l'efflux d'arginine est altéré dans les macrophages: altération de la fonction de phagocytose
- γ +LAT-1 contribue au fonctionnement du système immunitaire et à l'inhibition de l'inflammation

Hémophagocytose et autoimmunité

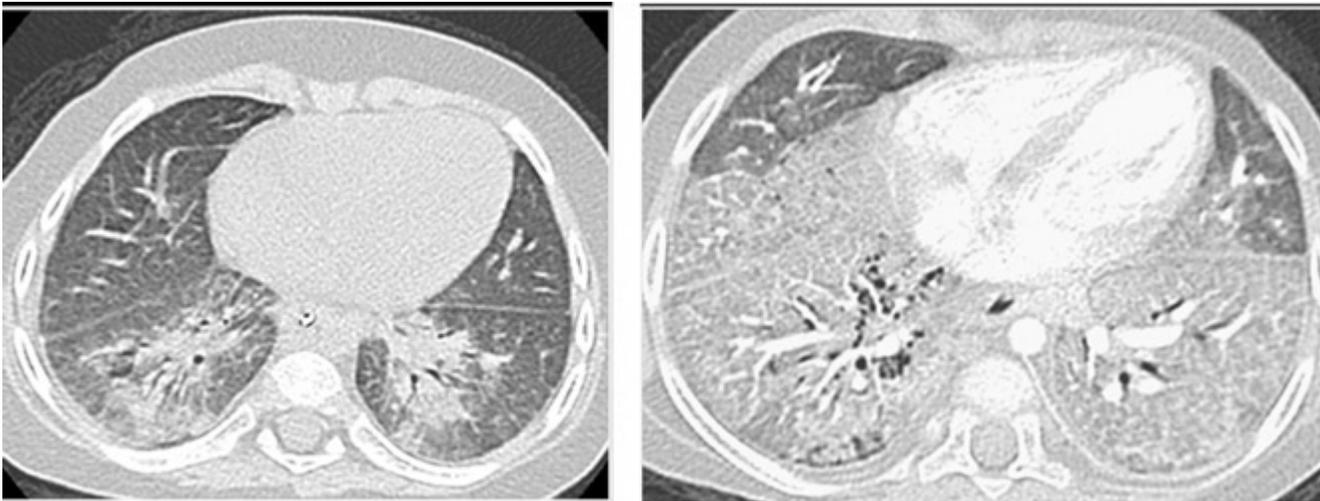
- Lymphohistiocytose hémophagocytaire (5/16 patients)
 - Anémie, thrombopénie, hépatosplénomégalie
 - Hypertriglycéridémie, hyperferritinémie
 - Hypofibrinogénémie
- Autoimmunité (3/16 patients)
 - Lupus like
 - Vitiligo
 - Purpura thrombocytopénique



Histiocytes phagocytant des cellules érythroïdes et des noyaux de neutrophiles pycnotiques

Atteinte pulmonaire

- Complication sévère: affecte le pronostic
- Scanner haute résolution
- Pneumopathie interstitielle et protéinose alvéolaire pulmonaire
 - PAP associée au décès
- +/-fibrose 50%
- Atteinte pulmonaire précoce: insuffisance respiratoire
 - Pronostic vital: surinfection bactérienne ou virale



Noguchi et al, J Hum Genet, 2019;
Valimahamed-Mitha et al, JIMD, 2015;
Mauhin et al, OJRD, 2017

Troubles digestifs, nutritionnels et ostéoporose

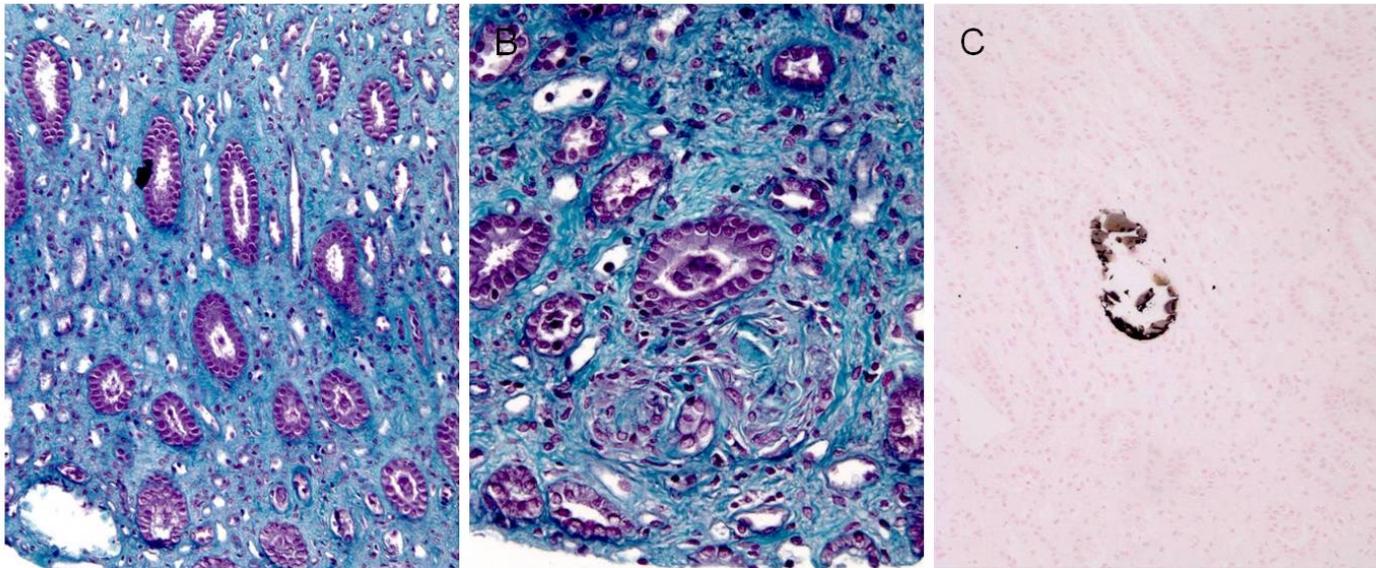
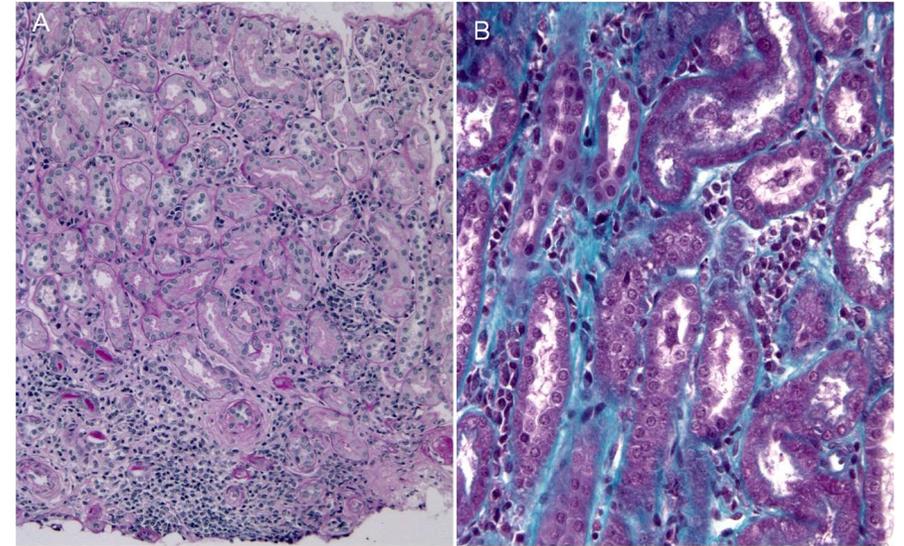
- Retard de croissance
- Ostéopénie/ostéoporose
 - Défaut de synthèse, déficit protéique
 - Hypercalciurie
 - Fractures
 - Déformations osseuses, retard de maturation osseuse
 - Maladie osseuse associée?

Atteinte rénale dans la LPI

- 1^{ère} description 1980: protéinurie chez une patiente
- 1^{ère} série clinique 2007: 39 patients
 - 74% protéinurie
 - 38% hématurie (micro ou macro)
 - 38% insuffisance rénale
 - 13% tubulopathie
 - 10% dialyse
 - Type d'atteinte: amylose, sclérose mésangiale, atrophie tubulaire et fibrose interstitielle, néphrocalcinose
- Anémie

Atteinte interstitielle

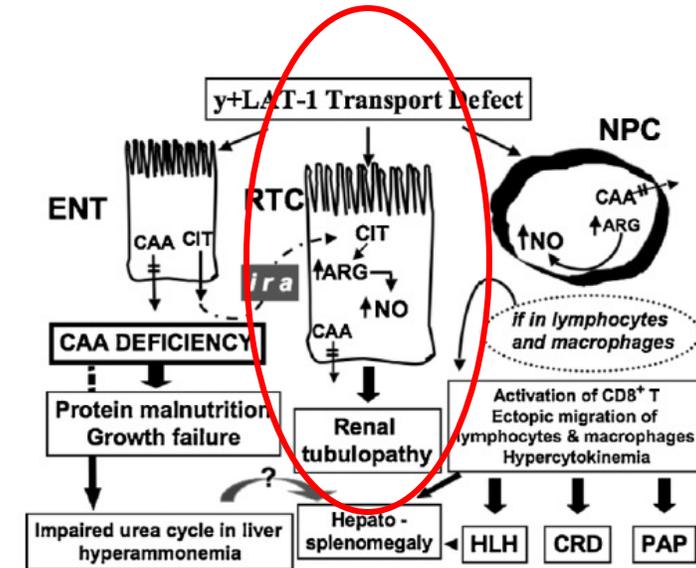
- 5 patients avec biopsie rénale
- Dysfonction tubulaire proximale 4/5
 - Élévation de la bêta2microglobuline
- Lésions tubulo-interstitielles non spécifiques
- Néphrocalcinose:
 - Echographie positive 2/3
 - Tubulopathie proximale et hypercalciurie



Infiltrat inflammatoire interstitiel avec lymphocytes et plasmocytes
Quelques agrégats lymphocytaires
Cellules lymphoplasmocytaires et histiocytaires dans les capillaires péri-tubulaires

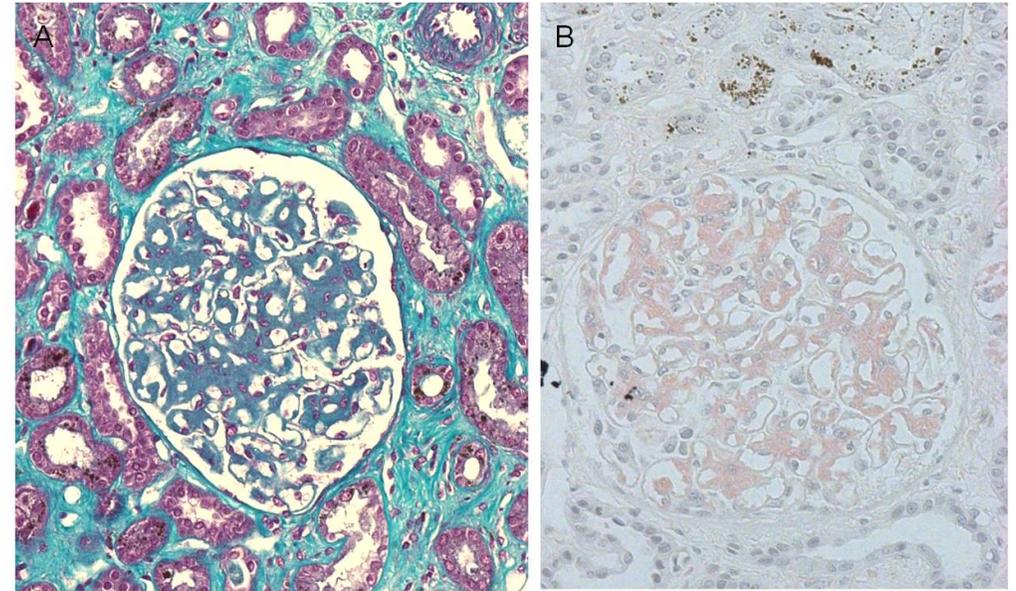
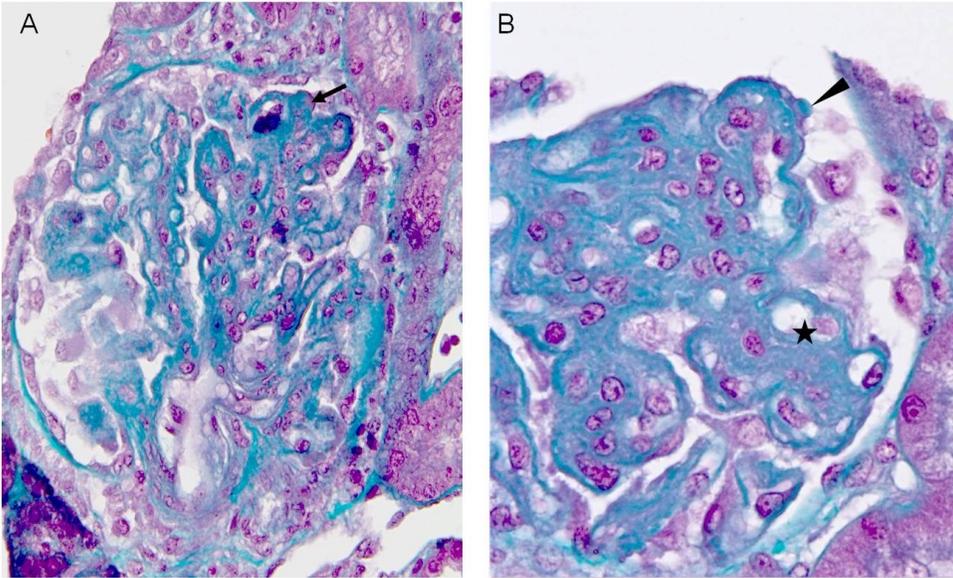
Atteinte interstitielle

- Tubulopathie proximale
 - Toxicité directe accumulation intracellulaire AA cationiques
 - Lysine et apoptose
 - Arginine et NO
- Néphrocalcinose: conjonction acidose tubulaire proximale et hypercalciurie
 - Lien avec ostéoporose?
 - Iatrogénie?



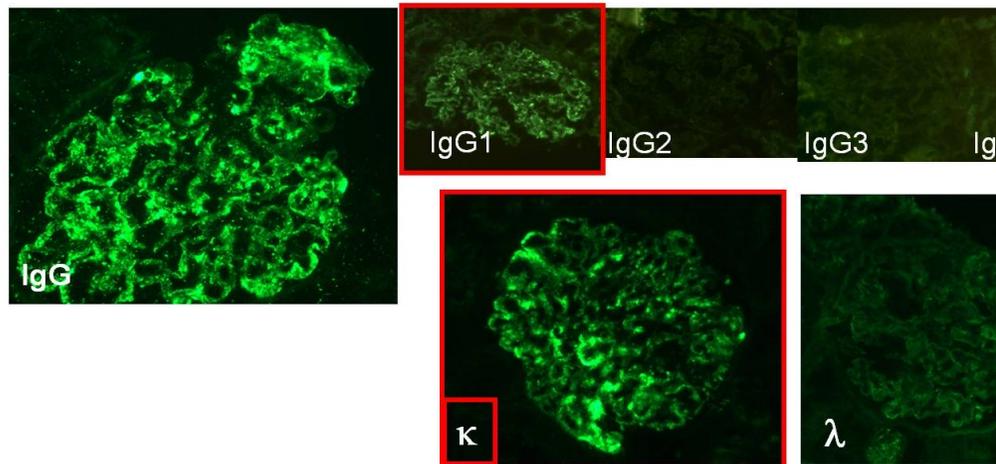
Atteinte glomérulaire

- Protéinurie glomérulaire ou syndrome néphrotique



Amylose

Immunofluorescence: kappa, lambda, SAA négative
Rouge congo KMnO4 résistant



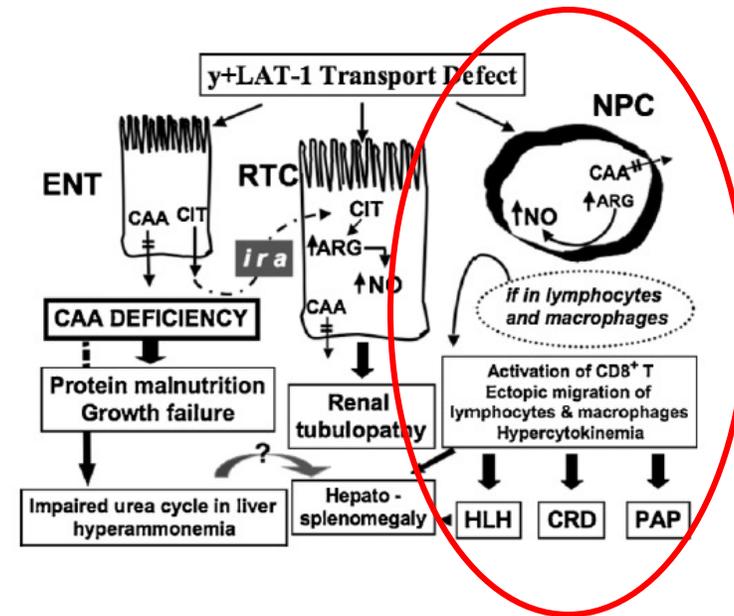
Glomérulonéphrite membranoproliférative « lupus-like »

Test de Farr positif

Traitement CS et immunosuppresseur

Atteinte glomérulaire

- Amylose:
 - Décrite dans rate, rein (et 1 cas hépatique dans notre série)
 - Nature des dépôts inconnue
- GNMP « lupus-like » (1/5)
 - Plusieurs cas de lupus dans la littérature (1GN)
 - 3 GNMP et 1 GEM « full house » autopsique
 - Monotypie dans 1 cas
- Atteinte dysimmunitaire
 - Diminution capacité endocytose macrophage
 - Syndrome activation macrophagique chronique



Transplantation rénale

- 3+1 patients dans la littérature
- Majoration des apports protidiques malgré la corticothérapie
- Quasi normalisation des taux plasmatiques et urinaires d' ornithine, lysine et arginine
- Arrêt citrulline?
- Anémie persistante
- Biopsie greffon: hémophagocystose intracapillaire

Troubles de l'hémostase

- Saignements accrus
 - Post-partum, splénectomie, transplantation rénale
- Taux de plaquettes bas
- Fibrinogène bas
- Elévation des D Dimères
- Elévation des taux du complexe thrombine-antithrombine
- Hemostase primaire altérée
- Altération de la génération de fibrine et hyperfibrinolyse associées à la maladie métabolique et l'insuffisance rénale
 - Majoration en cas d'insuffisance rénale
- En préopératoire, ajouter au bilan d'hémostase standard:
 - PFA, fibrinogène, FXIII et D-dimères
 - Si altéré: exacyl, PFC

Pancréatites

- Rôle of hypertriglycéridémie
- Autoimmunité?
- Impact sur le pronostic vital

Hépatomégalie

- Hépatomégalie dans l'enfance 70%
- élévation des transaminases modérée, prédominant sur les ASAT
- Stéatose fréquente
- Causé par:
 - Malnutrition protéique
 - Anomalie du cycle de l'urée
 - Trouble de la circulation portale liée au défaut de NO
 - Anomalies auto-immunes

Manifestations cérébrales

- Encéphalopathie hyperammonémique
 - Coma
 - Convulsions
- Troubles du développement
- Hypotonie

Atteinte cardiovasculaire

- Infarctus du myocarde
- Vasculopathie de type moyamoya
- Bloc sino-auriculaire: PM

Grossesse

- Les complications de la grossesse comportent:
 - Anémie
 - Hyperammoniémie
 - Pré-éclampsie
 - Hémorragie
 - Infarctus placentaire
 - Retard de croissance intra-utérin
- 18 grossesses:
 - 4 anémies sévères
 - 8 pré-éclampsies
- Adaptation régime, poursuite citrulline
- Surveillance NFS, créatinine, CAA, protéinurie

Diagnostic

Clinical suspicion

- **Consanguinity**
- **Digestive:** persistent vomiting, chronic diarrhea, aversion to protein-rich food, hepatosplenomegaly, pancreatitis
- **Neurological:** hypotonia, lethargy, developmental disability
- **Renal: tubulopathy,** proteinuria, renal failure
- **Pulmonary:** alveolar proteinosis
- Hematological: anemia, thrombopenia
- Osteoporosis

Biological suspicion

- **Hyperammonemia**
- **Hemophagocytic syndrome,** hyperLDL cholesterol

Differential diagnosis: infection, malignancy, toxic, abuse, other genetic diseases...

Amino acid levels

- Plasma: low (to normal) arginine, ornithine, lysine, and often elevated glutamine and citrulline
- Urine: high arginine, ornithine, lysine, and normal cystine

Molecular analysis : SLC7A7 gene

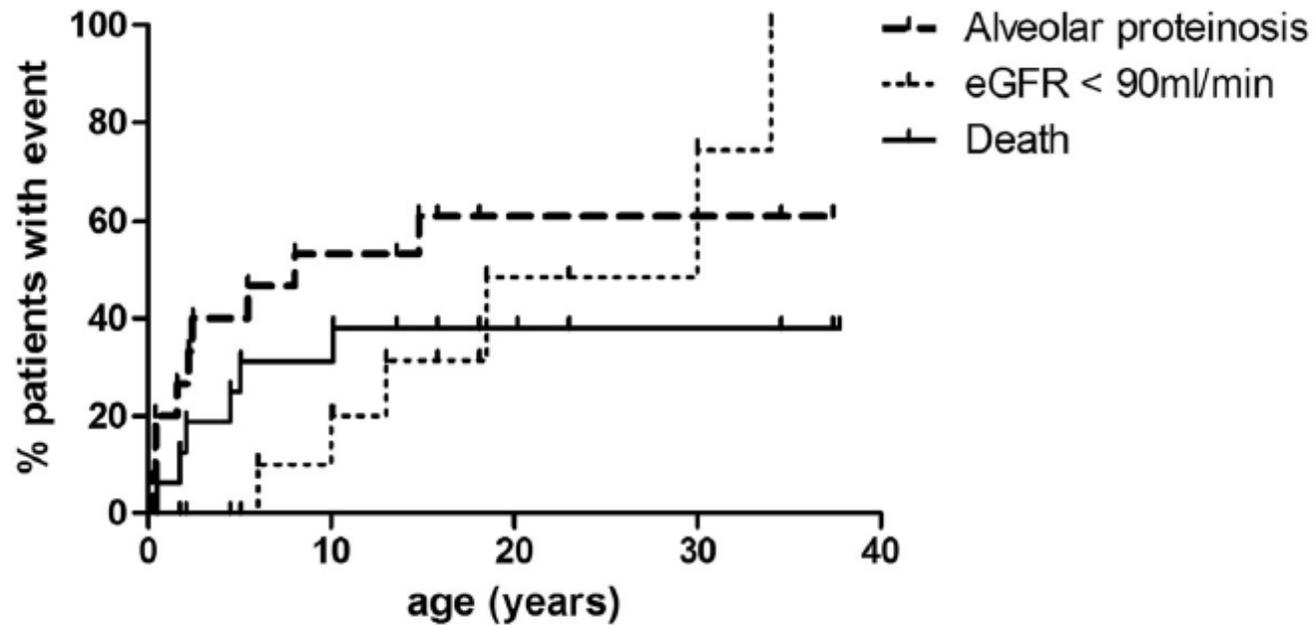


Fig. 2 Death, renal disease and alveolar proteinosis observed during LPI. (percentage patient with event)

A 20 ans, 50% des patients ont un DFG > 90 ml/min

Traitement

- Régime hypoprotidique
- Citrulline
- Chélateurs de l'ammonium
 - Selon glutamine et cycle d'ammoniémie
- L Carnitine
- Vitamines
- Immunosuppresseurs/corticoïdes
- IEC/ARA2 si protéinurie glomérulaire

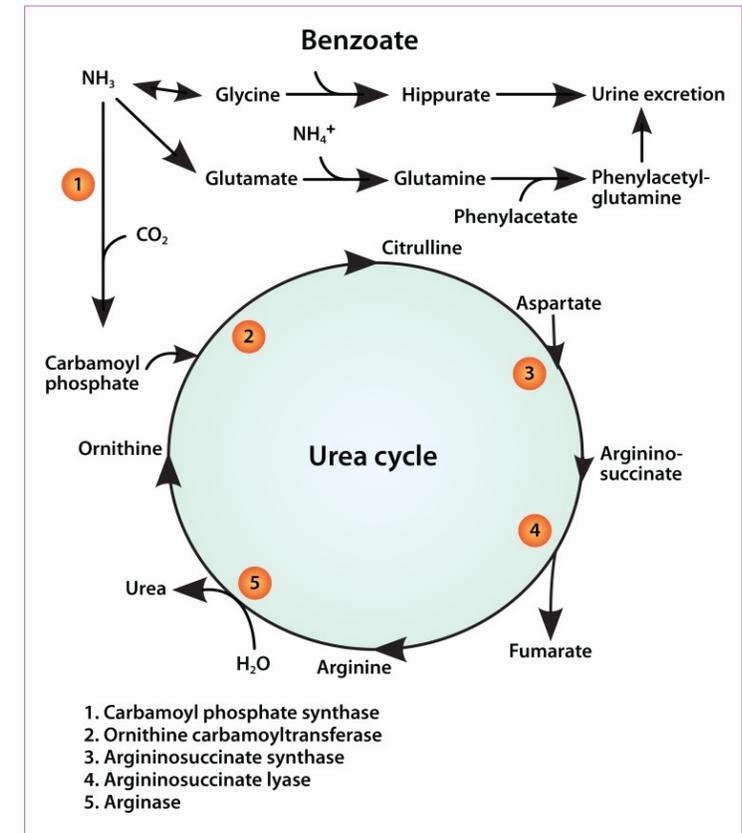


Figure. The diagram illustrates the urea cycle and alternative pathways of ammonia elimination, including the use of sodium benzoate, to form hippurate, which is eliminated by the kidneys. CO_2 =carbon dioxide; H_2O =water; NH_3 =ammonia; NH_4^+ =ammonium.

Une maladie systémique

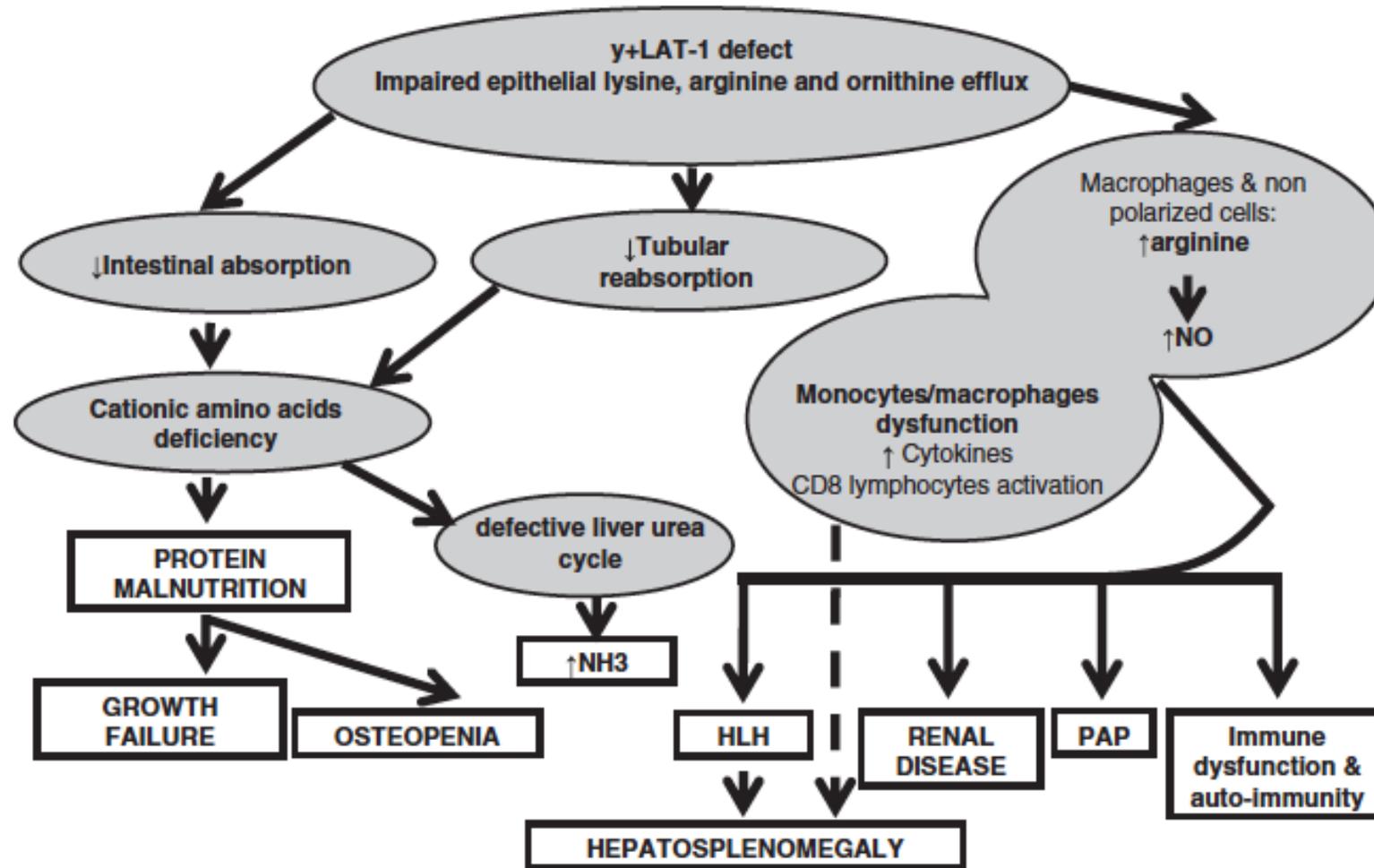


Fig. 1. Various pathogenic routes plausibly involved in LPI adapted from [42] and [11]. HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis; PAP: pulmonary alveolar proteinosis.

Conclusion

- Présentation très variable
- Pronostic initial lié à l'atteinte pulmonaire
- Atteinte rénale hétérogène
 - Évolution vers l'insuffisance rénale terminale et la greffe
- Risque d'autres complications sévères