

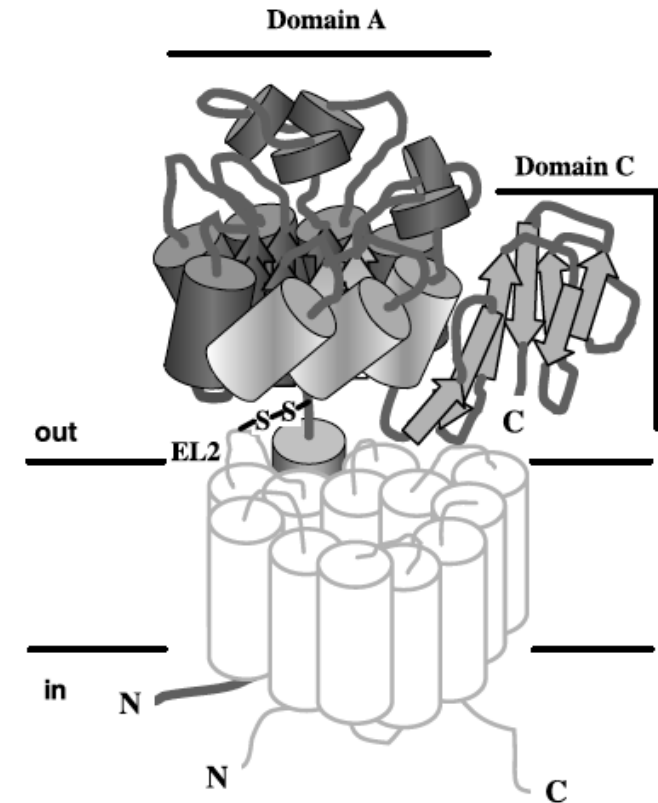
# Clinique : un exemple d'anomalie de transport des acides aminés : LPI

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

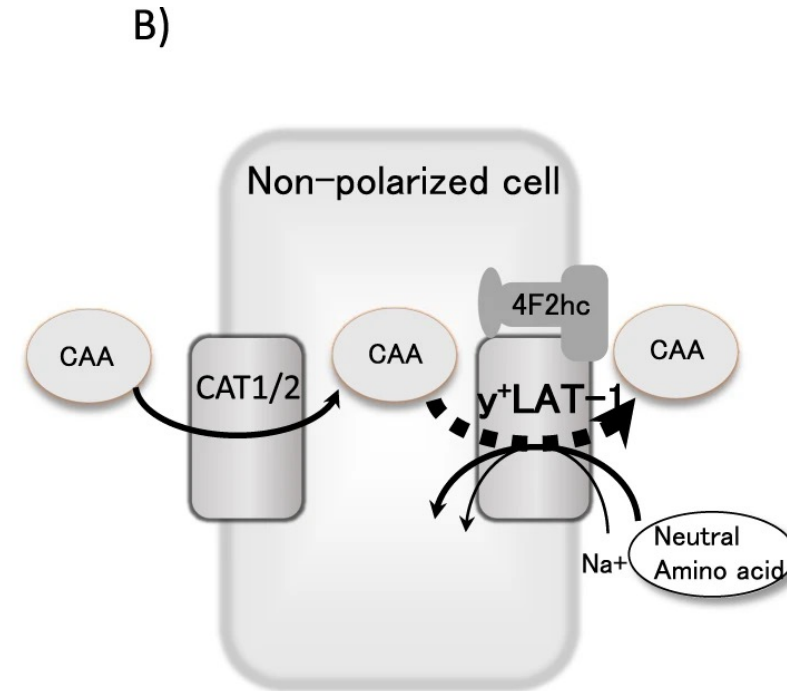
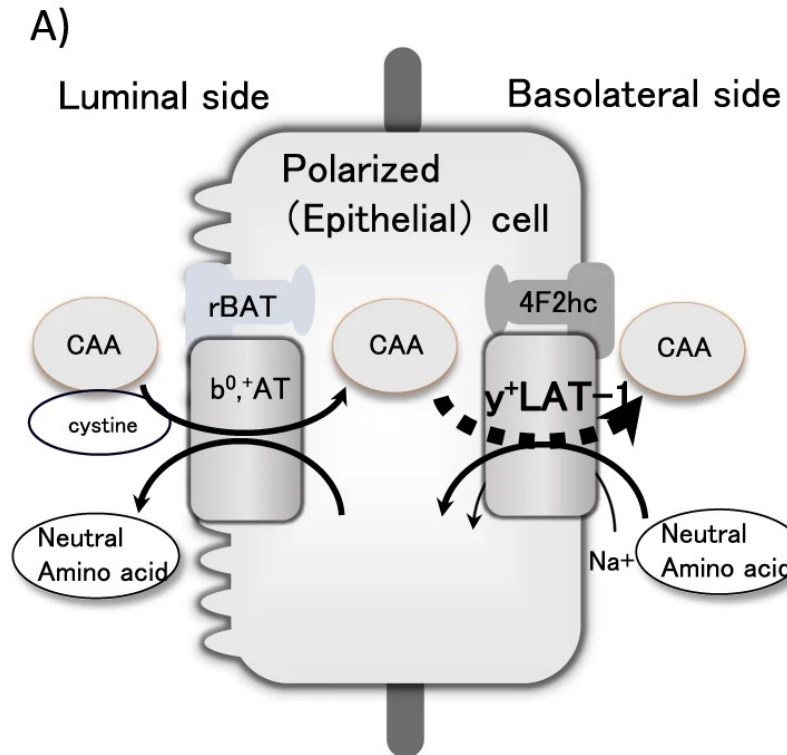
- Maladie autosomique récessive
- Rare: 200 patients
  - Finlande, Japon, Italie
- Variants *SLC7A7*: protéine  $\gamma$ +LAT1
- $\gamma$ +LAT-1: sous-unité d'un transporteur d'AA hétéromérique
- Echangeur acide aminé cationique (lysine, arginine, ornithine) sodium



# $\gamma^+$ 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

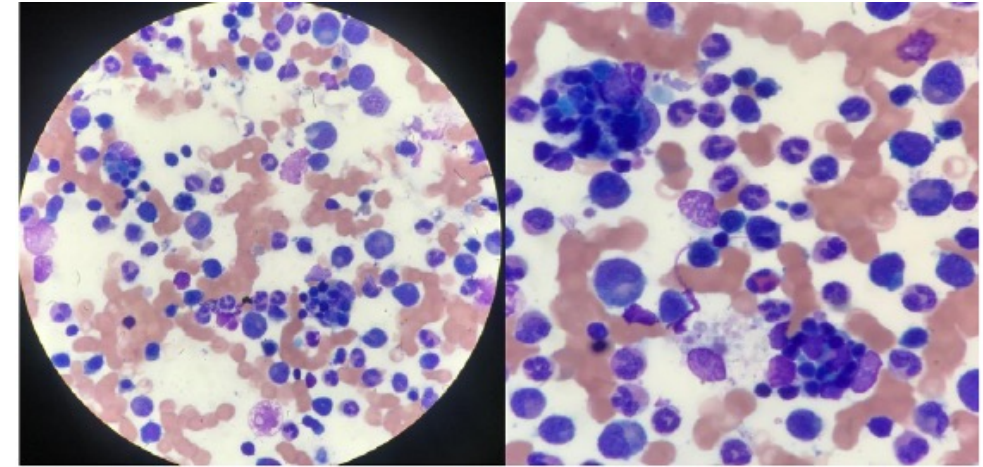
- Série de 16 patients
- Age moyen au diagnostic: 4.1 ans
- Retard de croissance
- Hyperammoniémie
- Hépatosplénomégalie
- Anémie/thrombopénie
- Décès précoce chez certains patients (moyenne 4 ans)

# Hémophagocytose et autoimmunité

- L'activité du système  $\gamma$ +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
- $\gamma$ +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

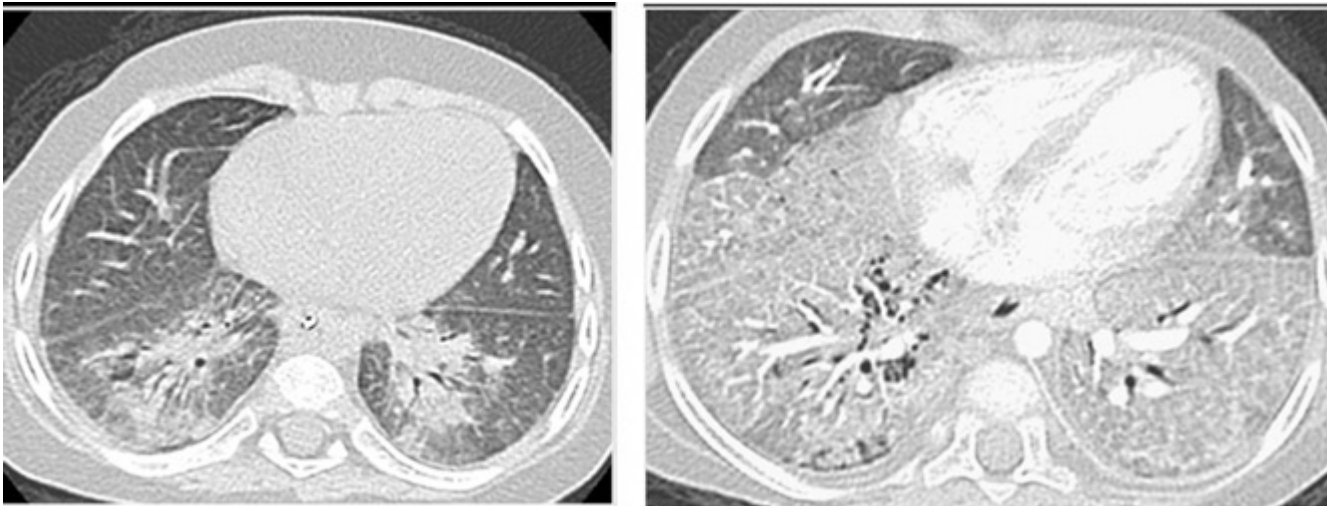


Histiocytes phagocytant des cellules érythroïdes et des noyaux de neutrophiles pycnotiques



# 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

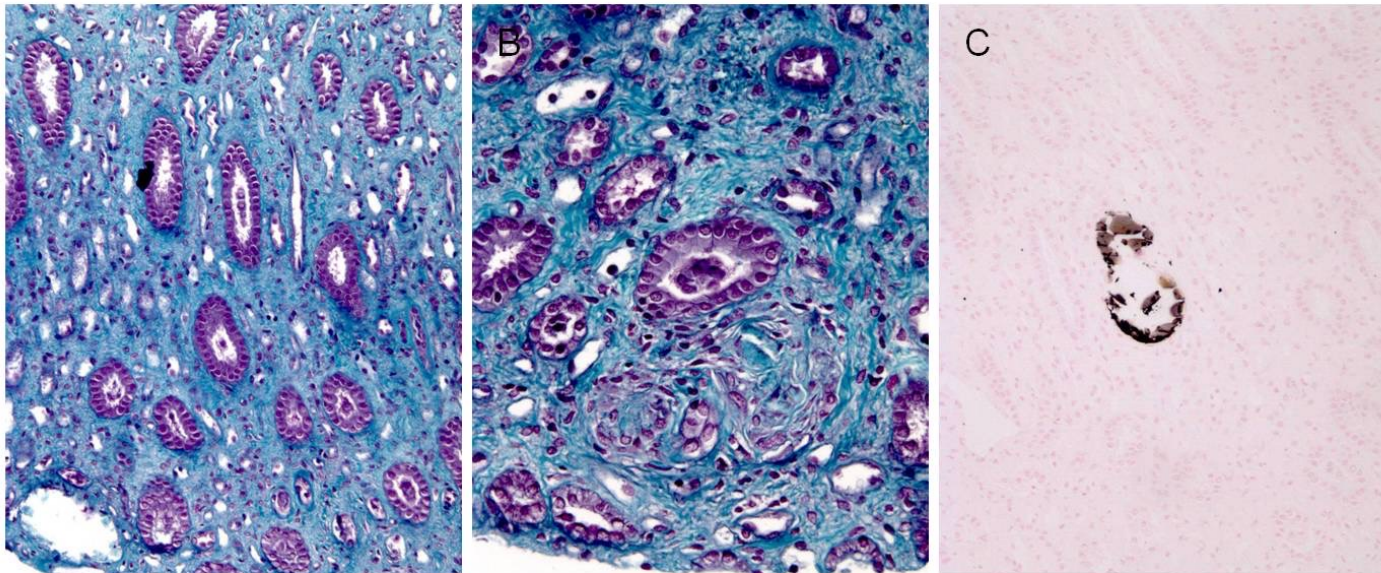
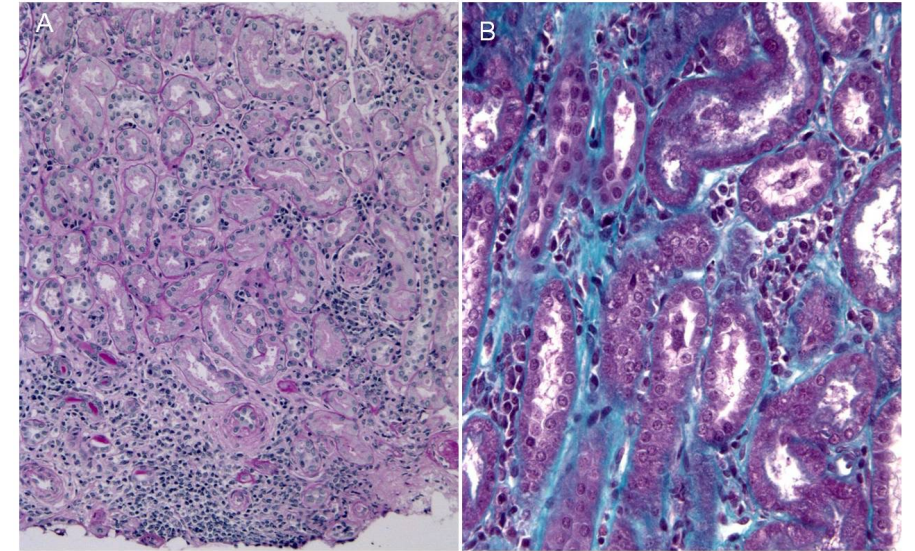
- Retard de croissance
- Ostéopénie/ostéoporose
  - Défaut de synthèse, déficit protéique
  - Hypercalciurie
  - Fractures
  - Déformations osseuses, retard de maturation osseuse
  - Maladie osseuse associée?

# Atteinte rénale dans la LPI

- 1<sup>ère</sup> description 1980: protéinurie chez une patiente
- 1<sup>ère</sup> 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

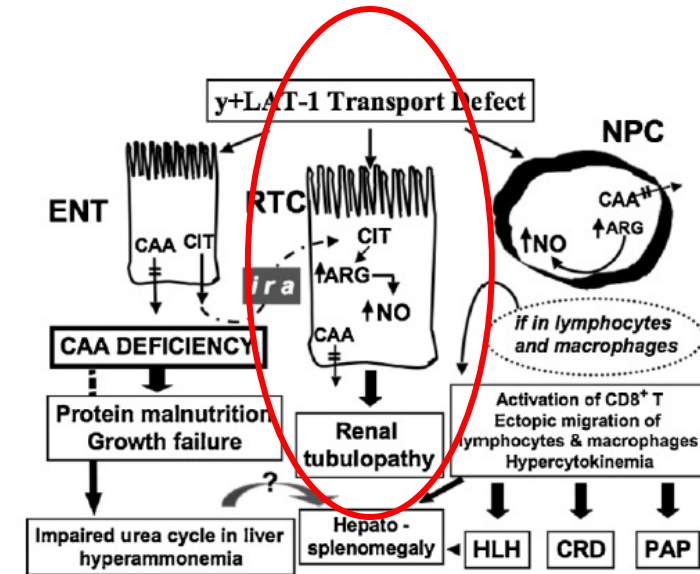
- 5 patients avec biopsie rénale
- Dysfonction tubulaire proximale 4/5
  - Élévation de la bêta2microglobuline
- Lésions tubulo-interstitielles non spécifiques
- Néphrocalcinose:
  - Echographie positive 2/3
  - Tubulopathie proximale et hypercalciurie



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

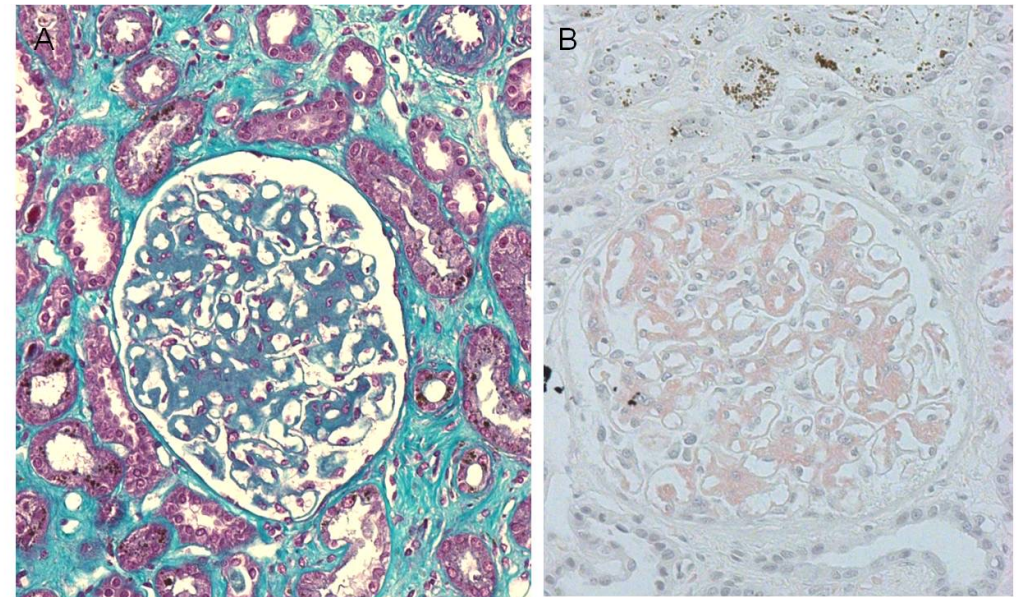
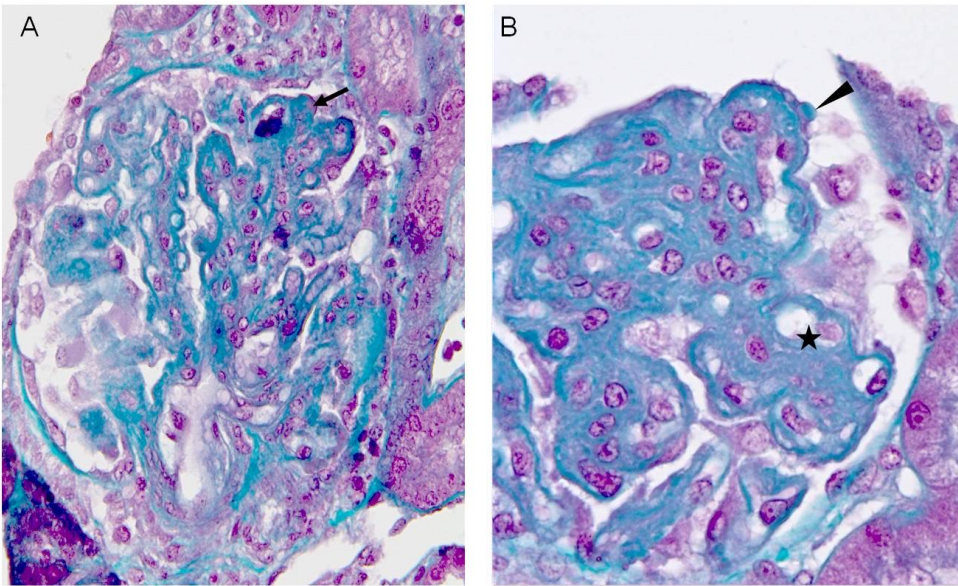
# Atteinte interstitielle

- 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?



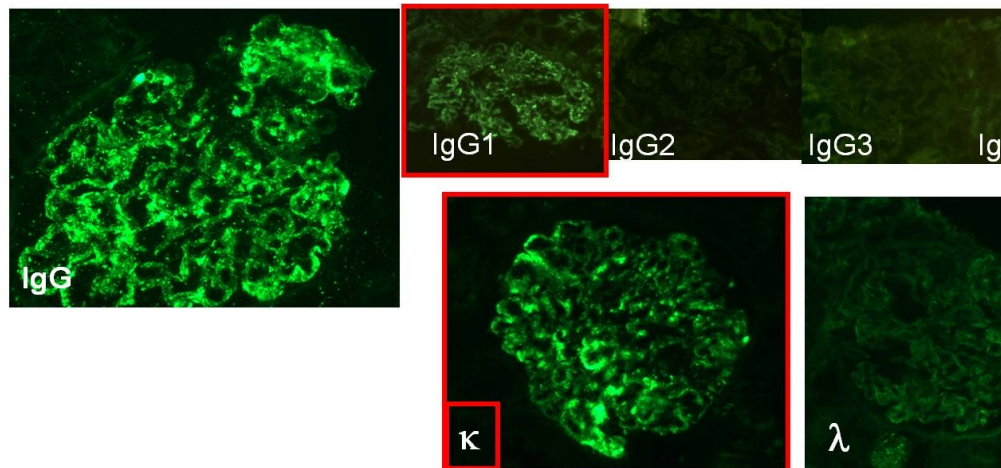
# Atteinte glomérulaire

- Protéinurie glomérulaire ou syndrome néphrotique



Amylose

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



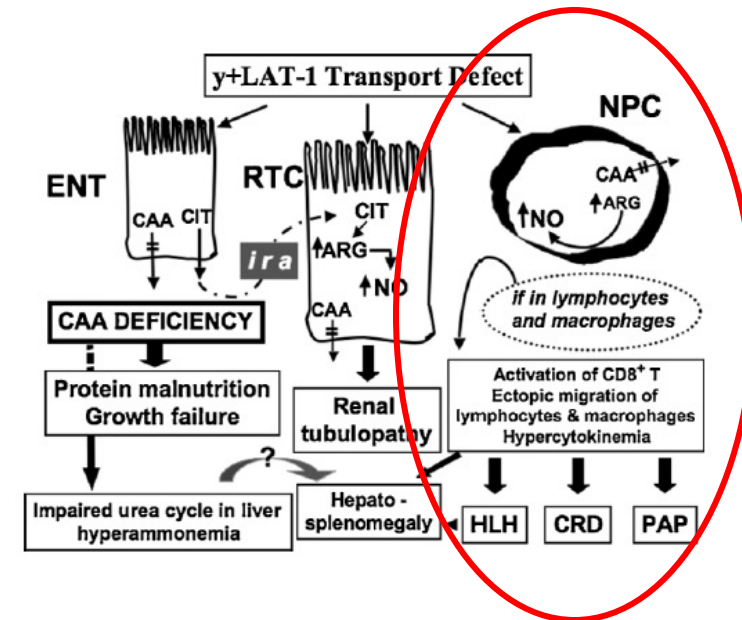
Glomérulonéphrite membranoproliférative « lupus-like »

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 hypertriglycémie
- 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

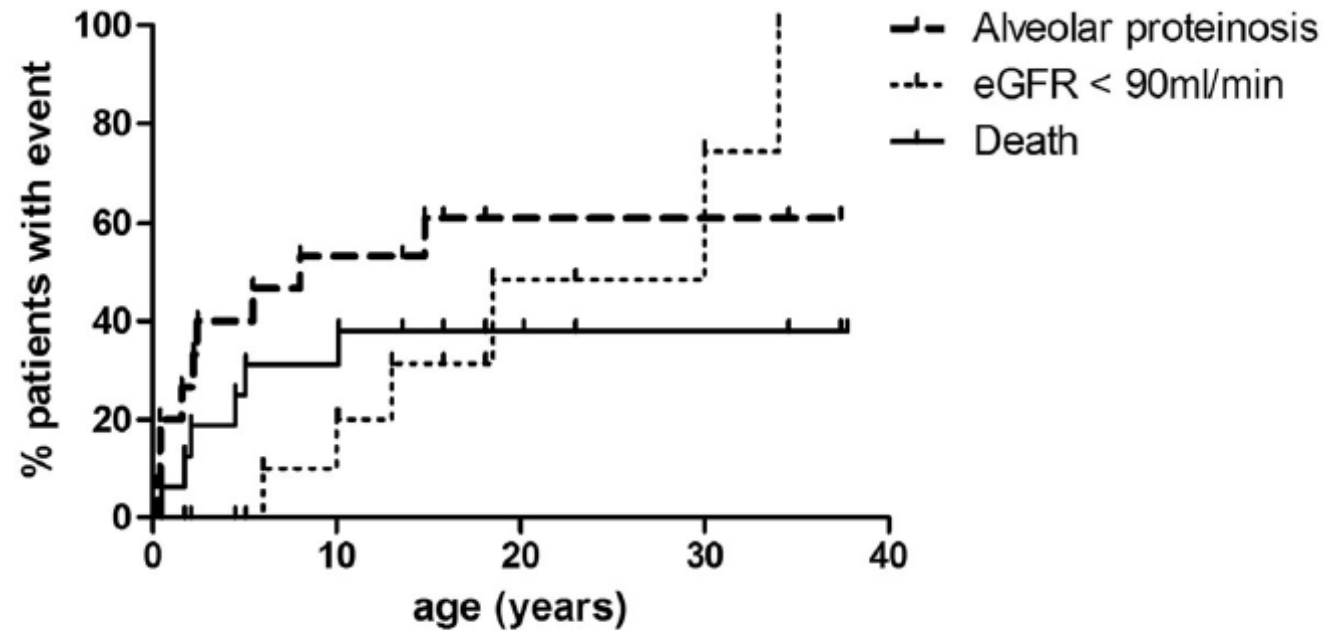
- **Hyperammonemia**
- **Hemophagocytic syndrome,** hyperLDL cholesterol

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**



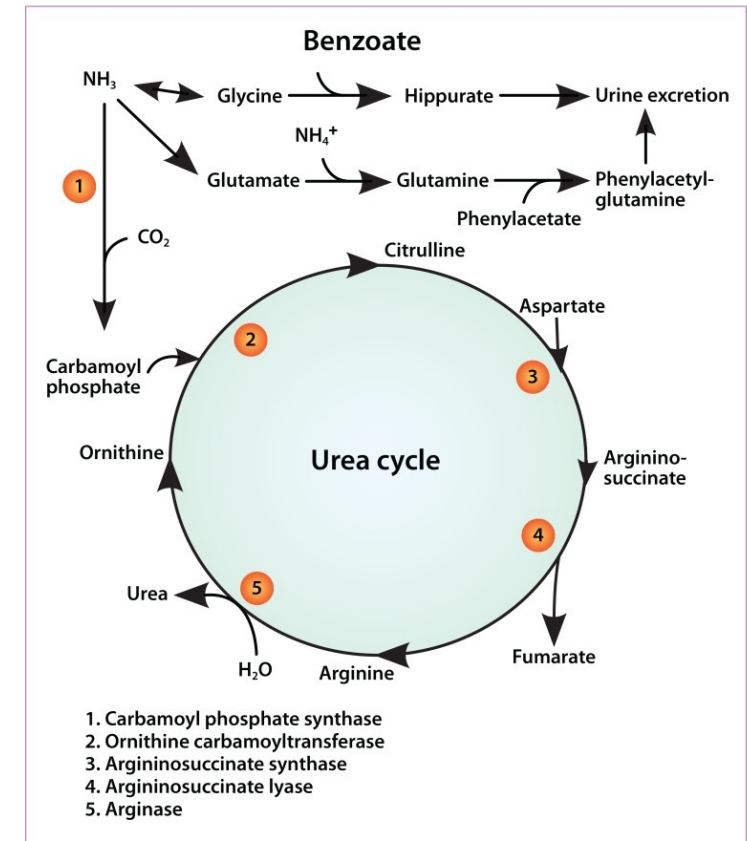
**Fig. 2** Death, renal disease and alveolar proteinosis observed during LPI. (percentage patient with event)

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.  $\text{CO}_2$ =carbon dioxide;  $\text{H}_2\text{O}$ =water;  $\text{NH}_3$ =ammonia;  $\text{NH}_4^+$ =ammonium.

# Une maladie systémique

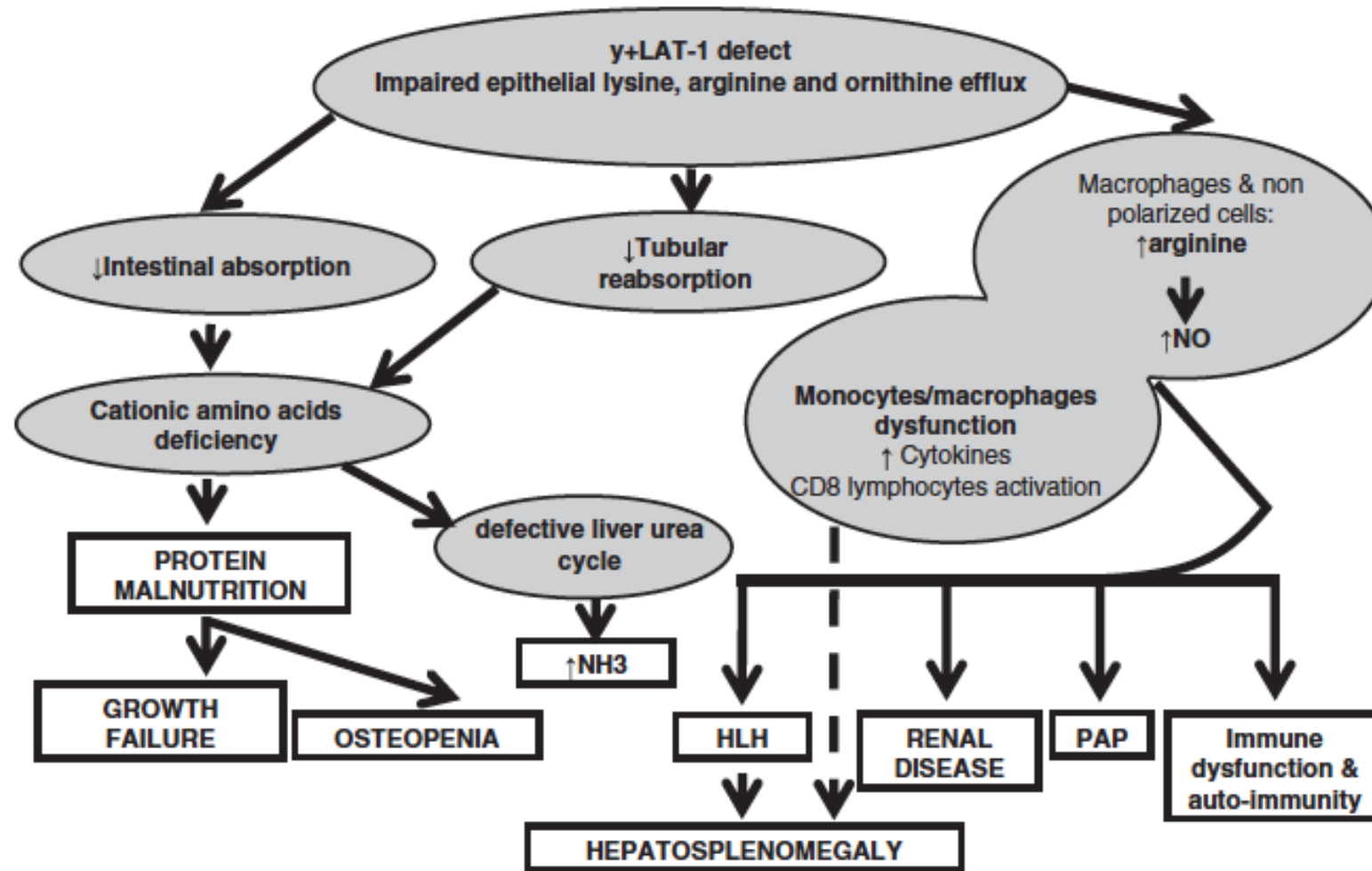


Fig. 1. Various pathogenic routes plausibly involved in LPI adapted from [42] and [11]. HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis; PAP: pulmonary alveolar proteinosis.

# 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