



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



La protoporphyrie érythropoïétique : une maladie, deux gènes et trois mécanismes moléculaires

Inheritance in erythropoietic protoporphyria

C. Schmitt^{a,b,c}, S. Ducamp^{a,b}, L. Gouya^{a,b,c}, J.-C. Deybach^{a,b,*}, H. Puy^{a,b}

^a Centre français des porphyries, service de biochimie, hôpital Louis-Mourier, AP-HP, 178, rue des Renouillers, 92701 Colombes cedex, France

^b Inserm U773, centre de recherche biomédicale Bichat Beaujon CRB3, université Paris Diderot, site Bichat, BP 416, 75018 Paris, France

^c Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, faculté de médecine, 78280 Guyancourt, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 28 janvier 2010

Accepté le 29 janvier 2010

Mots clés :

Protoporphyrie érythropoïétique

Récessivité

Dominance

Pénétrance incomplète

Gain de fonction

Ferrochélatase

ALA synthase

RÉSUMÉ

La protoporphyrie érythropoïétique (PPE), conséquence d'un défaut héréditaire du métabolisme de la biosynthèse de l'hème, est un syndrome associant photoallergie très intense à révélation précoce dans l'enfance et accumulation importante de protoporphyrine IX dans les cellules érythroïdes, la peau et le foie des patients. Ce syndrome se complique parfois (< 2 %) d'un retentissement fonctionnel hépatique sévère. Les anomalies moléculaires de deux gènes, *ALA-synthase-2* (*ALAS2*) et *ferrochélatase* (*FECH*), codant respectivement pour le premier et dernier enzyme de la voie de biosynthèse de l'hème, peuvent être indépendamment à l'origine du phénotype PPE. Plus de 96 % des patients PPE présentent un déficit de l'activité *FECH* (MIM 177000). Parmi eux, la transmission est autosomale récessive pour 4 % des familles et exceptionnellement des mutations *FECH* somatiques secondaires à des anomalies de la myélopoïèse ont été rapportées. Dans plus de 95 % des cas, les patients symptomatiques présentent en *trans* de l'allèle délétère, un allèle hypomorphe *IVS3-48C*, fréquent dans la population générale réduisant l'activité *FECH* en dessous d'un seuil de 30 %. La fréquence du SNP *IVS3-48C* est très variable en fonction de la population étudiée. Sa répartition géographique module la prévalence de la maladie et explique l'absence de PPE chez les sujets noirs d'Afrique de l'Ouest et sa forte présence en Asie. L'analyse phylogénétique démontre qu'un événement mutationnel récent et unique survenu il y a 60 000 ans environ est à l'origine de cet *IVS3-48C*. Enfin, environ 4 % des patients PPE sont porteurs d'une protoporphyrie dominante liée à l'*X* (*XLDPP*) (MIM 300752) causée par des mutations, gains de fonction du gène *ALAS2* entraînant un emballement de la biosynthèse érythroïde de l'hème et une accumulation secondaire de protoporphyrine sans déficit en ferrochélatase.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Erythropoietic protoporphyria (EPP) is an inherited disorder of heme biosynthesis that results from an accumulation of protoporphyrin IX in erythroid cells, plasma, skin and liver. EPP leads to acute photosensitivity and, in about 2% of patients, liver disease. EPP is a complex syndrome in which two genes are independently involved: *FECH* and *ALAS2*. More than 96% of unrelated EPP patients have ferrochelatase (*FECH*) deficiency (MIM 177000). Four percent of them present with autosomal recessive inheritance with two mutated *FECH* alleles. In dominant cases (95%) the inheritance of a common hypomorphic *IVS3-48C FECH* allele *trans* to a deleterious *FECH* mutation reduces *FECH* activity below a critical threshold. The frequency of the *IVS3-48C* allele differs widely from the Japanese (45%), to Black West Africans (< 1%) populations. These differences in the frequency of this single common SNP account for the prevalence of overt EPP in different countries and for the absence of EPP in Black Africans. The phylogenetic origin of the *IVS3-48C* haplotypes strongly suggests that the *IVS3-48C* allele arose from a single recent mutational event that occurred 60 Kyears ago. Acquired somatic mutation of *FECH* secondary to myeloid disease may also exceptionally cause EPP (< 1%). Finally, about 4% of unrelated EPP patients have X-linked dominant protoporphyria (*XLDPP*) (MIM 300752) caused by gain-of-function

Keywords:

Erythropoietic protoporphyria

Recessive inheritance

Dominant inheritance

Gain-of-function

Incomplete penetrance

Ferrochelatase

ALA synthase

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jc.deybach@wanadoo.fr (J.-C. Deybach).

mutations in the *ALAS2* gene leading to an increased erythroid heme biosynthesis and subsequently an accumulation of protoporphyrin without any FECH deficiency.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La protoporphyrie érythropoïétique (PPE) est un syndrome caractérisé par des crises douloureuses de photosensibilité cutanée (photoallergie) se révélant dans la petite enfance et s'exprimant tout au long de la vie des patients [1]. La pathogénie des symptômes cutanés est due à un excès de protoporphyrine IX (PPIX) dans les globules rouges, le plasma et la peau [2–5]. Cette porphyrie photoallergique n'a été individualisée qu'en 1960, en raison probablement de l'absence d'anomalie du taux des porphyrines urinaires des malades et de la dissociation qui existe entre la douleur intense que ressentent les patients après une exposition solaire et la pauvreté des signes visibles à l'œil nu (absence de bulles et d'érosion) [6].

Cliniquement, la photosensibilité douloureuse, fréquemment étiquetée « urticaire solaire », s'exprime quelques minutes après l'exposition à la lumière solaire ; elle survient sur les parties découvertes et se manifeste essentiellement par une sensation de brûlure très vive, suivie d'un érythème léger discrètement œdémateux [2]. L'évolution des lésions est variable, pouvant aller le plus souvent de la régression rapide sans cicatrice au passage à des lésions sclérodermiforme autour des lèvres et un épaississement persistant de la peau avec des plis cutanés profonds. Ces lésions peuvent être obtenues expérimentalement en irradiant la peau avec un faisceau lumineux d'une longueur d'onde voisine de 400 nm (proche U.V.), correspondant à la bande d'absorption lumineuse maximale de la PPIX [1]. Les lésions surviennent le plus souvent chez le sujet dès l'enfance entre trois et cinq ans ; mais il n'est pas rare de découvrir la maladie chez des sujets adultes présentant une très discrète photosensibilité. L'évolution de cette porphyrie est habituellement bénigne cliniquement, bien que de nombreux patients soulignent une altération importante de leur qualité de vie [4] ; cependant, on a décrit quelques complications,

conséquences le plus souvent de l'excrétion hépatobiliaire exclusive de la PPIX et survenant généralement à l'âge adulte [3,5,7] :

- la plus fréquente (30 % des cas) est la survenue d'une lithiase biliaire : les calculs sont constitués alors presque essentiellement de PPIX [8] ;
- une insuffisance hépatocellulaire aiguë avec cirrhose est également à craindre chez un petit nombre de malades (1 à 2 %), avec souvent une évolution rapidement défavorable en quelques semaines en l'absence de transplantation hépatique de sauvegarde : à l'examen histologique, le foie apparaît noir, finement nodulaire. Des dépôts massifs de pigments PPIX sont retrouvés dans les cellules de Küpffer, les canalicules biliaires, parfois même le cytoplasme parenchymateux et les espaces porte [8,9] ;
- enfin, une anémie microcytaire hypochrome discrète est retrouvée chez plus de 70 % des patients, reflet du déficit relatif en synthèse d'hème dans le tissu érythroïde [10–12].

Pour la grande majorité des patients, l'accumulation de PPIX résulte d'un déficit partiel de l'activité ferrochélatase (FECH, EC 4.99.1.1), dernière étape de la biosynthèse de l'hème, qui catalyse la chélation du fer ferreux par la protoporphyrine IX [1,13]. Les symptômes ne surviennent que si l'activité enzymatique FECH est inférieure à 30 % par rapport à la normale [13,14]. Cependant, pour quelques patients, l'activité FECH est normale et la PPE résulte de l'augmentation dans la moelle de l'activité de l'acide δ -aminolévulinique synthase (ALAS), produit du gène *ALAS2* spécifique du tissu érythroïde, et première étape limitante de l'anabolisme de l'hème [1,15] (Fig. 1). Dans les deux situations, la source principale du taux anormal de PPIX est la moelle osseuse : la protoporphyrine est synthétisée dans les érythroblastes et réticulocytes, puis

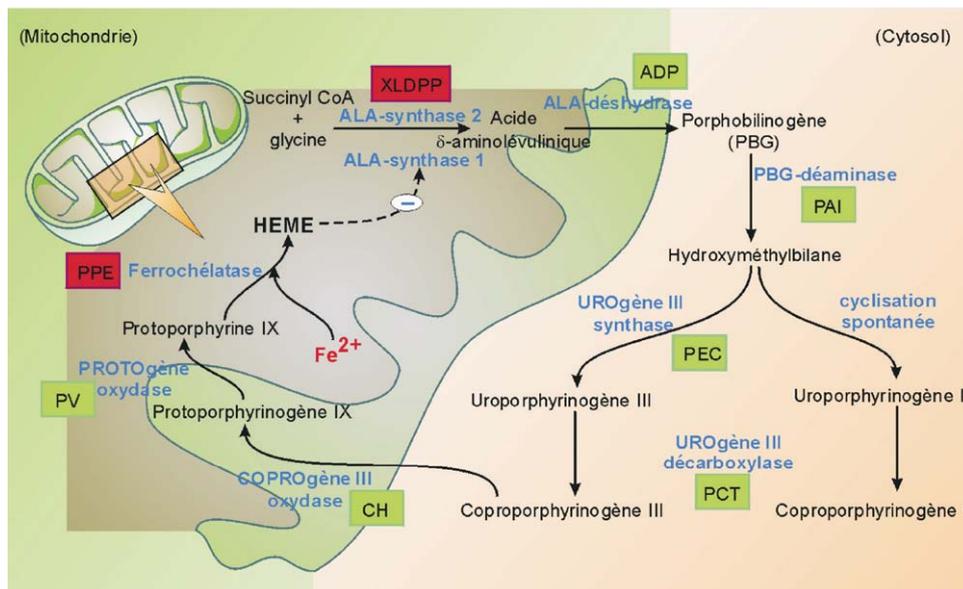


Fig. 1. Biosynthèse de l'hème et porphyrines. Les enzymes de la voie de biosynthèse sont représentés en bleu. La première étape est la seule catalysée par deux isoenzymes codés par deux gènes différents à expression tissu spécifique : le gène *ALASynthase2*, porté par le chromosome X n'est exprimé que dans le tissu érythropoïétique. ALA : acide δ aminolévulinique ; PBG : porphobilinogène ; I, III ou IX = isomérisation ; UROgène : uroporphyrinogène ; COPROgène : coproporphyrinogène ; PROTOgène : protoporphyrinogène ; PPE : protoporphyrie érythropoïétique ; XLDPP : protoporphyrie érythropoïétique dominante liée à l'IX ; ADP : porphyrie déficiente en ALA-déhydrase ; PAI : porphyrie aiguë intermittente ; PEC : porphyrie érythropoïétique congénitale ou maladie de Günther ; PCT : porphyrie cutanée tardive ; CH : coproporphyrine héréditaire ; PV : porphyrie variegata.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136320>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136320>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)