



Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

POLE DES MALADIES DU SYSTEME NERVEUX

ASSISTANCE HÔPITAUX
PUBLIQUE DE PARIS

DIABÈTE, DIABÈTE, VOUS AVEZ DIT DIABÈTE?

CECILE DELORME
DR MARIA DEL MAR AMADOR
DR CAROLE AZUAR
DR DAVID GRABLI
PR MARTIN CATALA

Staff pôle MSN du 20 novembre 2014

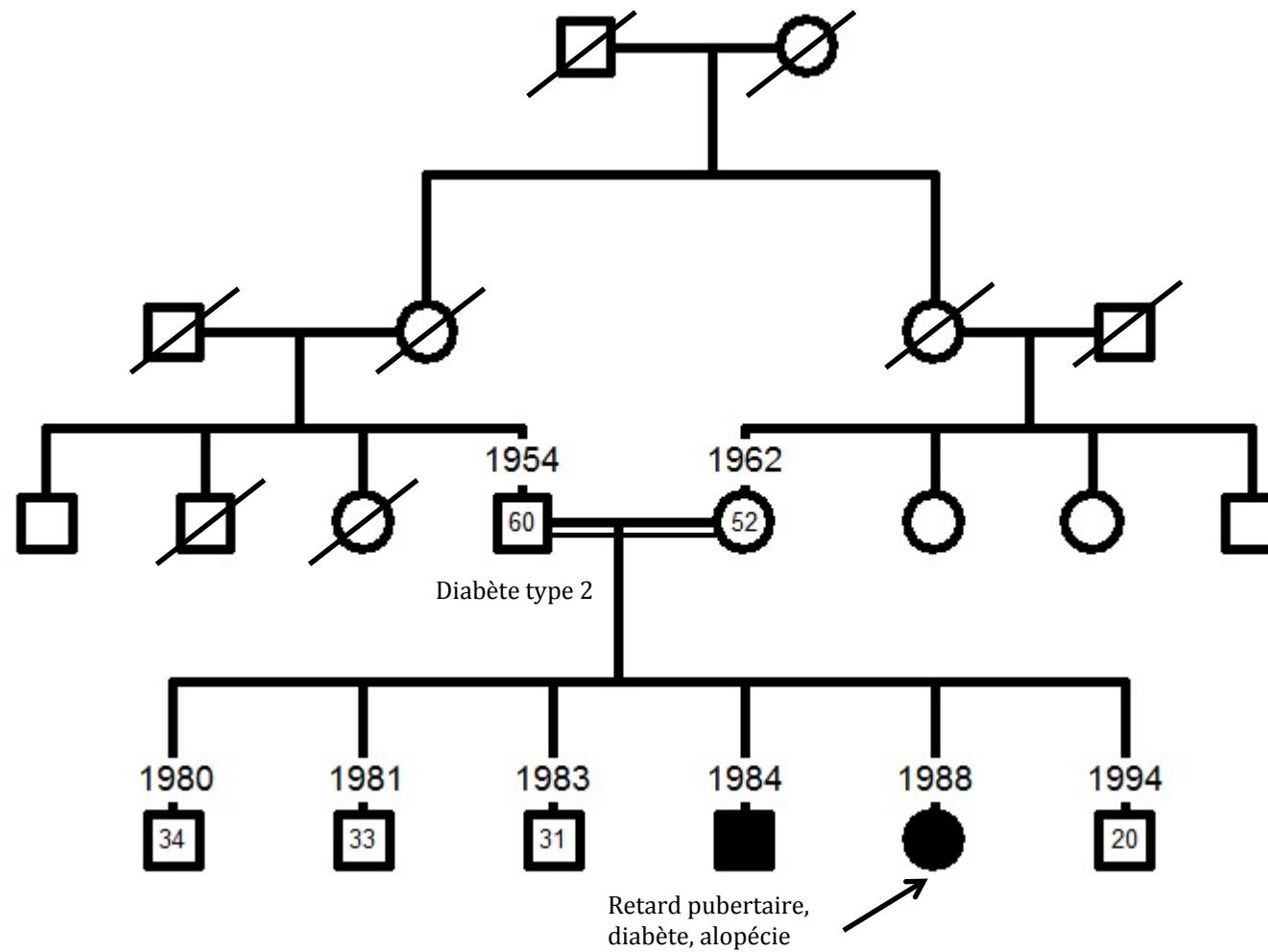
PREMIÈRE PATIENTE

- Femme de 26 ans
- Bilan de mouvements anormaux
- Mode de vie :
 - Origine marocaine
 - CAP couture

PREMIÈRE PATIENTE

- Antécédents personnels :
 - **Polyendocrinopathie auto-immune**
 - Insuffisance ovarienne primitive
 - Alopécie
 - Diabète de type 1 (anti IA2 positifs) diagnostiqué à 20 ans
 - Insuffisance thyréotrope
- Antécédents familiaux :
 - Diabète de type 1, alopécie, retard pubertaire chez un frère

ARBRE GÉNÉALOGIQUE



HISTOIRE NEUROLOGIQUE

- Développement normal
- A 17 ans : mouvements anormaux du membre supérieur droit
- Puis du membre supérieur gauche
- Puis du tronc
- Détérioration cognitive

CLINIQUE



HISTOIRE NEUROLOGIQUE

- Dystonie prédominance axiale / membres supérieurs
- Début adolescence
- Aggravation rapide
- Détérioration cognitive

Evoque une dystonie secondaire

BILAN?

- IRM cérébrale : normale
- IRM cervicale : normale
- Bilan métabolique :
 - Cuivre normal
 - Chromatographie AA/AOU
 - Glucocerebrosidase, hexoaminidase normale
 - Examen ophtalmologique normal
- Bilan génétique :
 - *DYT1* : négatif
 - *IT15* : négatif

BILAN?

- Ponction lombaire non réalisable
- Bilan hormonal :
 - IGF1 bas
 - Cortisol 8h bas
 - T4L basse, TSH normale
 - FSH et LH basses
 - PTH normale

DIAGNOSTIC?

- Dystonie axiale / membres supérieurs, évolutive
- Détérioration cognitive
- Endocrinopathie
- Anomalies cutanées
- Contexte de consanguinité / Pattern autosomique récessif



PUBMED

PubMed

Display Settings: Summary, Sorted by Recently Added

Send to:

Results: 5

1. [Hypergonadotropic hypogonadism and hypersegmented neutrophils in a patient with ataxia-telangiectasia-like disorder: potential diagnostic clues?](#)
Yoshida T, Awaya T, Shibata M, Kato T, Numabe H, Kobayashi J, Komatsu K, Heike T.
Am J Med Genet A. 2014 Jul;164(7):1830-4. doi: 10.1002/ajmg.a.36546. Epub 2014 Apr 14.
PMID: 24733832 [PubMed - in process]
[Related citations](#)

2. [Endocrine disorders in Woodhouse-Sakati syndrome: a systematic review of the literature.](#)
Agopiantz M, Corbonnois P, Sorlin A, Bonnet C, Klein M, Hubert N, Pascal-Vigneron V, Jonveaux P, Cuny T, Leheup B, Weryha G.
J Endocrinol Invest. 2014 Jan;37(1):1-7. doi: 10.1007/s40618-013-0001-5. Epub 2014 Jan 8. Review.
PMID: 24464444 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

PubMed

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added Send to:

Results: 14

1. [Endocrine disorders in Woodhouse-Sakati syndrome: a systematic review of the literature.](#)
Agopiantz M, Corbonnois P, Sorlin A, Bonnet C, Klein M, Hubert N, Pascal-Vigneron V, Jonveaux P, Cuny T, Leheup B, Weryha G.
J Endocrinol Invest. 2014 Jan;37(1):1-7. doi: 10.1007/s40618-013-0001-5. Epub 2014 Jan 8. Review.
PMID: 24464444 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

PubMed

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added Send to:

Results: 1 to 20 of 60

<< First < Prev Page of 3 Next > Last >>

1. [Endocrine disorders in Woodhouse-Sakati syndrome: a systematic review of the literature.](#)
Agopiantz M, Corbonnois P, Sorlin A, Bonnet C, Klein M, Hubert N, Pascal-Vigneron V, Jonveaux P, Cuny T, Leheup B, Weryha G.
J Endocrinol Invest. 2014 Jan;37(1):1-7. doi: 10.1007/s40618-013-0001-5. Epub 2014 Jan 8. Review.
PMID: 24464444 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

SYNDROME DE WOODHOUSE-SAKATI

Journal of Medical Genetics, 1983, **20**, 216–219

A syndrome of hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, deafness, and ECG abnormalities

NICHOLAS J Y WOODHOUSE* AND NADIA A SAKATI†

From the Departments of Medicine* and Paediatrics†, King Faisal Specialist Hospital, Saudi Arabia.

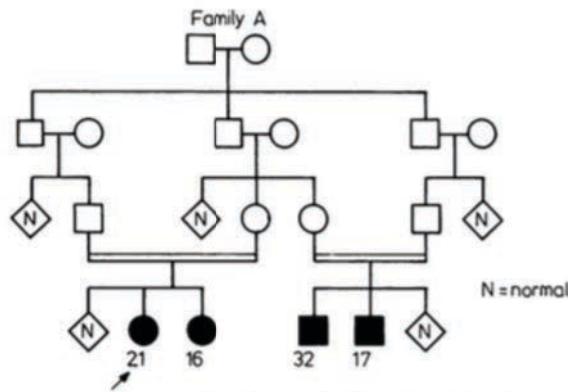


FIG 1 Pedigree of family A, a highly inbred family showing autosomal recessive inheritance.

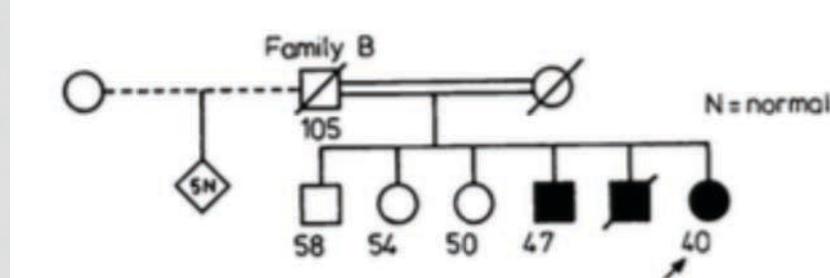


FIG 2 Pedigree of family B. The parents are first cousins with two sons and one daughter affected illustrating autosomal recessive inheritance.

SYNDROME DE WOODHOUSE-SAKATI

Atteinte endocrinienne :

- **Hypogonadisme**
- Diabète
- Diminution IGF1
- Hypothyroïdie

Anomalies oculaires
(kératocône)



- Dysmorphie
- Alopécie

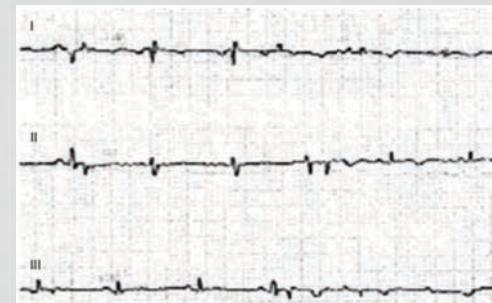


Surdité de perception

Atteinte neurologique :

- **Dystonie**
- Retard mental
- Syndrome extrapyramidal
- Polyneuropathie

Anomalies ECG



SYNDROME DE WOODHOUSE-SAKATI

- Mutations *C20orf37*
- Autosomique récessif
- Chromosome 2
- Forte expression :
 - Peau
 - Cerveau
 - Foie
- Code pour une protéine nucléolaire

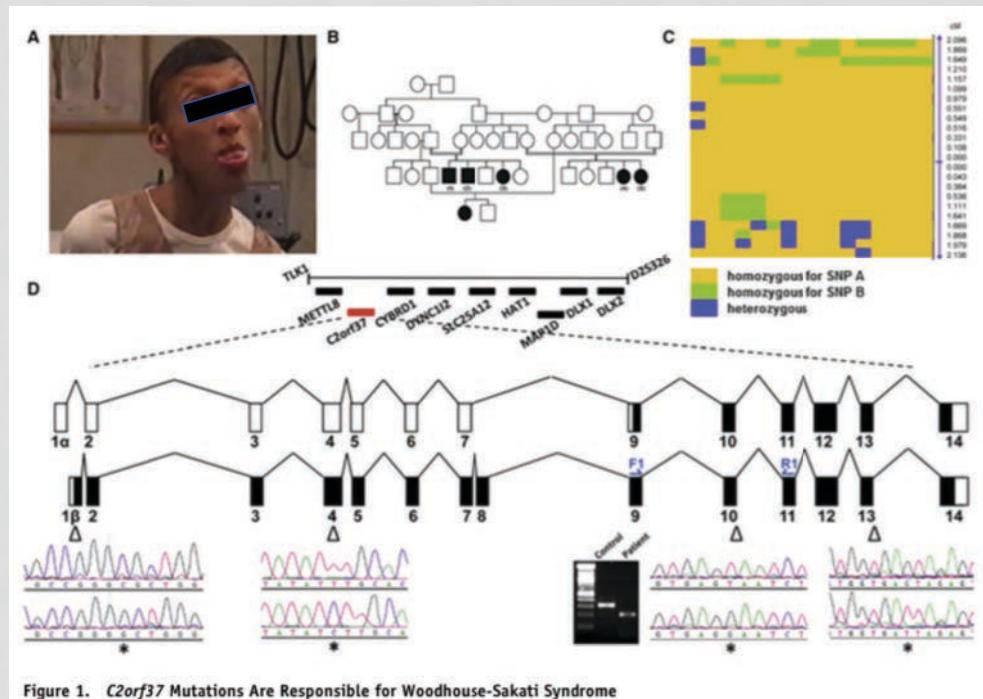


Figure 1. *C20orf37* Mutations Are Responsible for Woodhouse-Sakati Syndrome

Alazami et al – Am J Hum Genet 2008

PRISE EN CHARGE?

- Kinésithérapie
- Traitement anticholinergique
- Injections de toxine botulique
- Discussion stimulation cérébrale profonde
- Conseil génétique

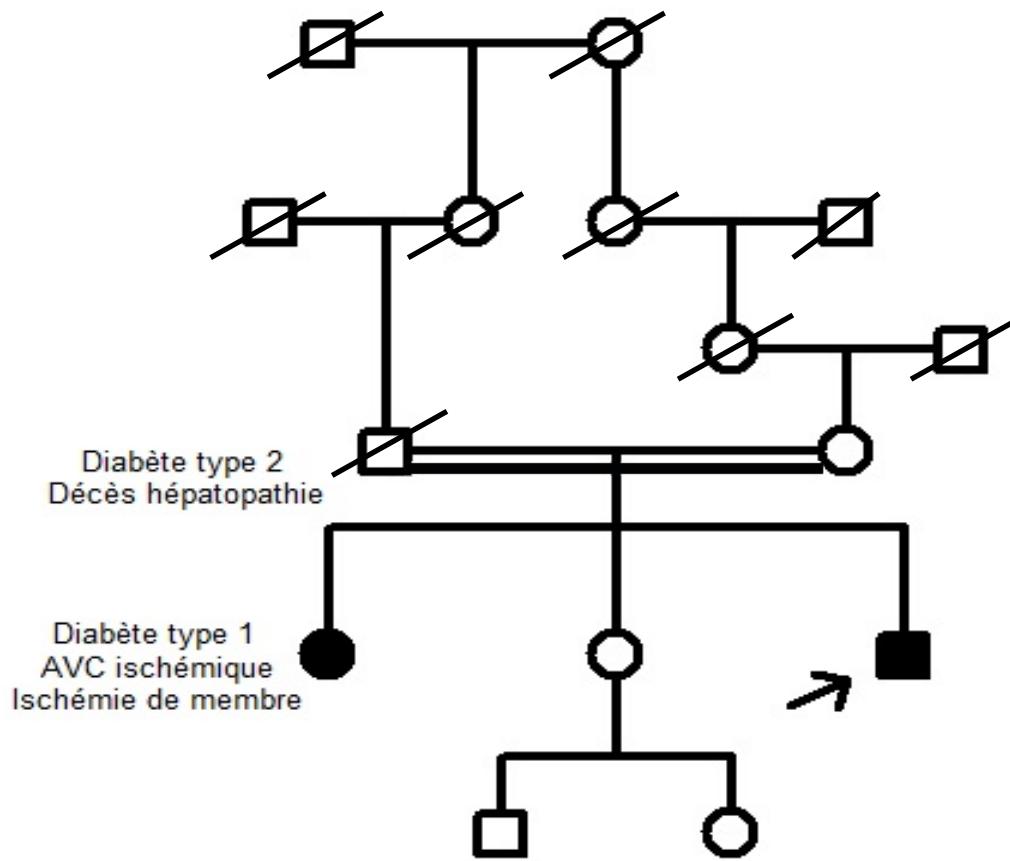
DEUXIÈME PATIENT

- Homme de 45 ans
- Bilan de troubles cognitifs
- Mode de vie
 - Origine marocaine
 - Pharmacien
 - Célibataire sans enfants

DEUXIÈME PATIENT

- Antécédents personnels :
 - **Diabète de type 1 depuis âge de 8 ans**
 - 2 comas hypoglycémiques
 - Rétinopathie diabétique
- Antécédents familiaux :
 - **Diabète de type 1 et AVC ischémiques chez une sœur** décédée en 2003
 - Diabète de type 2 chez le père

ARBRE GÉNÉALOGIQUE



HISTOIRE NEUROLOGIQUE

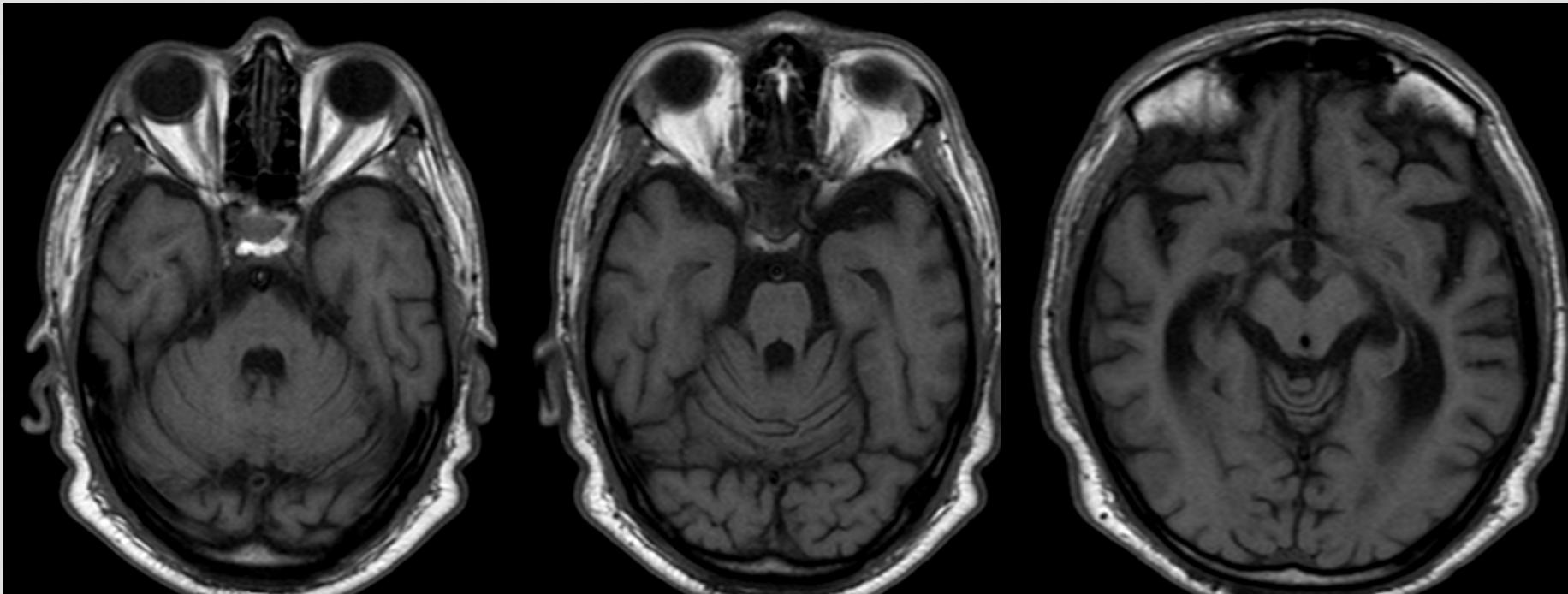
- Coma hypoglycémique en 2010
- Apparition progressive :
 - **Troubles cognitifs**
 - Troubles de la concentration
 - Troubles mnésiques
 - **Troubles du comportement : apathie**
 - **Troubles de la marche**
 - Marche à petits pas
 - Instabilité
 - **Troubles sphinctériens**
 - Impériosités
 - Incontinence
 - Plusieurs RAU
 - **Troubles de déglutition**

CLINIQUE

- **Syndrome cérébelleux statique**
- **Syndrome bulbaire**
 - Rire et pleurs spasmodiques
 - Troubles de déglutition
 - Dysarthrie
- Tremblement **myoclonique**
- Troubles cognitifs – profil **dysexecutif**
 - MMS = 24/30
 - BREF = 15/18
 - 5 mots : RI = 5/5, RD = 1+4/5

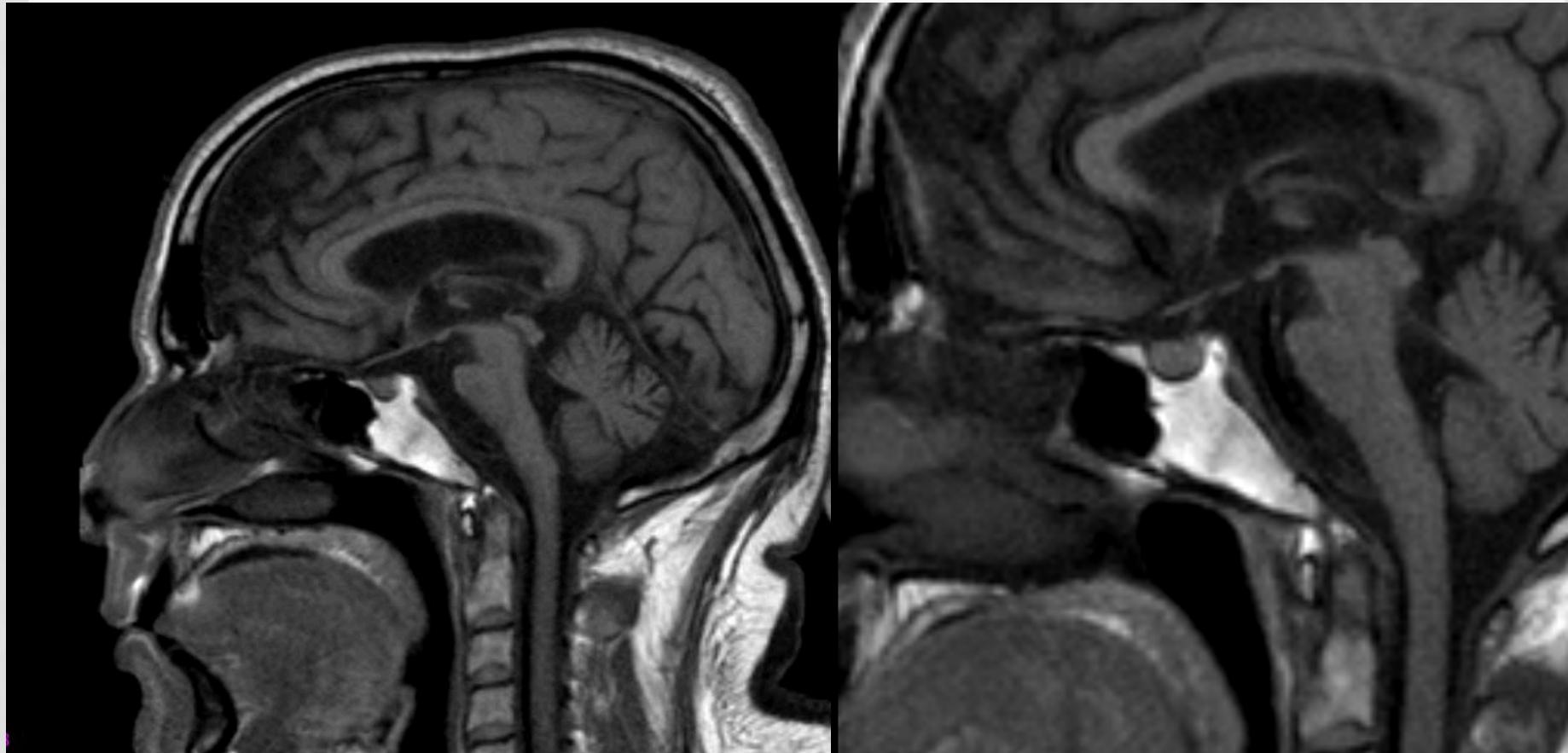
Hypothèses diagnostiques? Examens complémentaires?

IRM CÉRÉBRALE

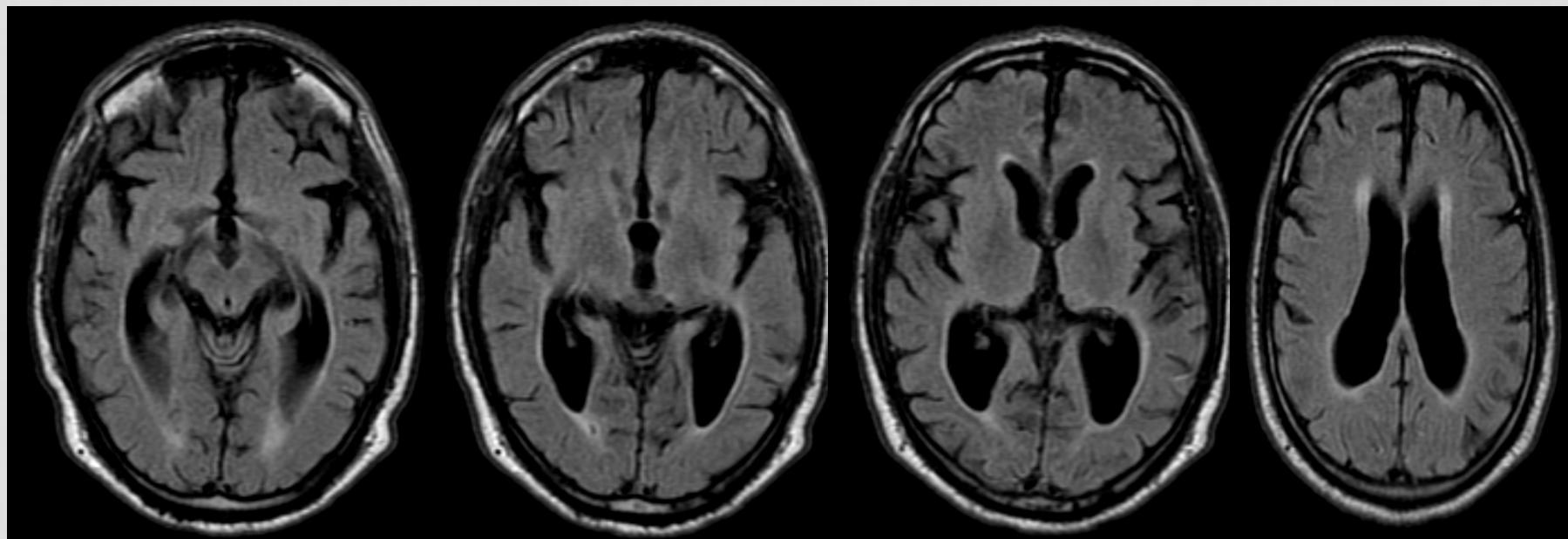


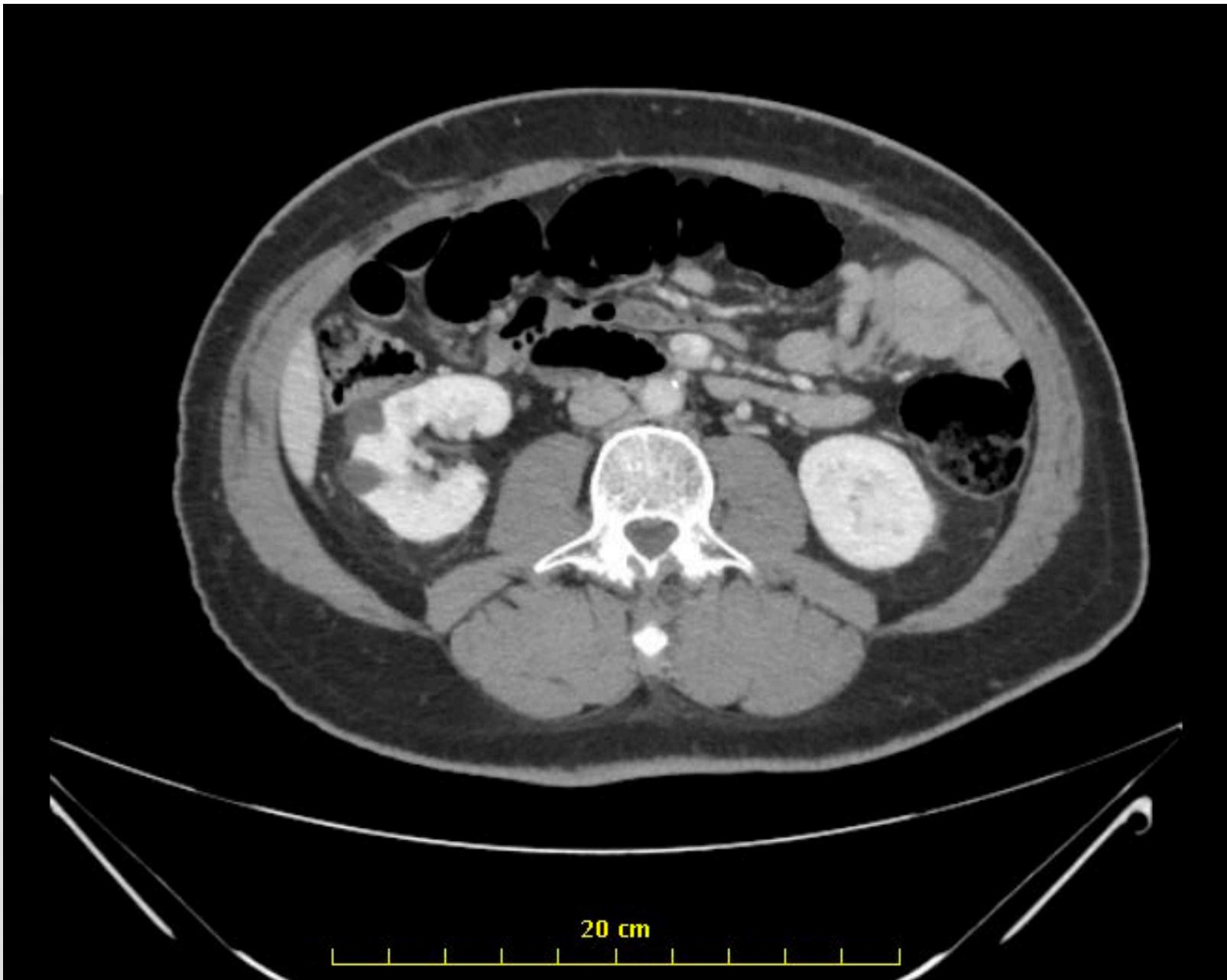
Pr. D.Dormont

IRM CÉRÉRALE



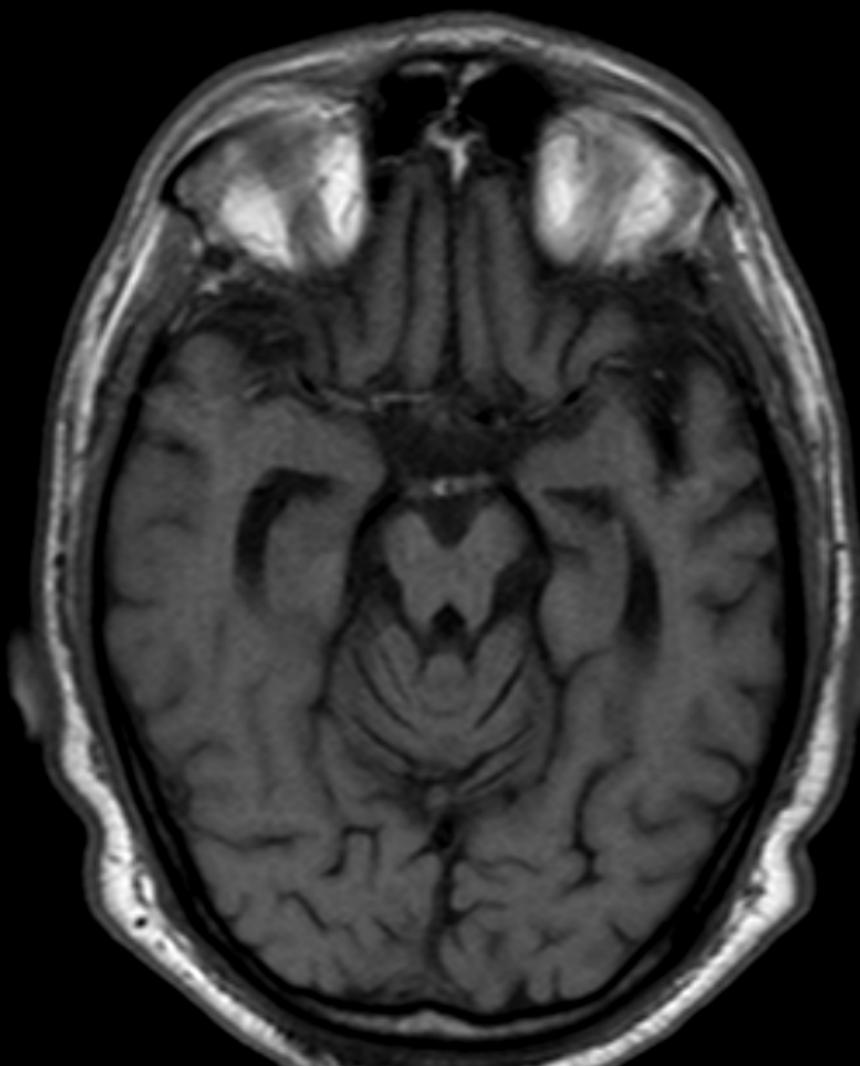
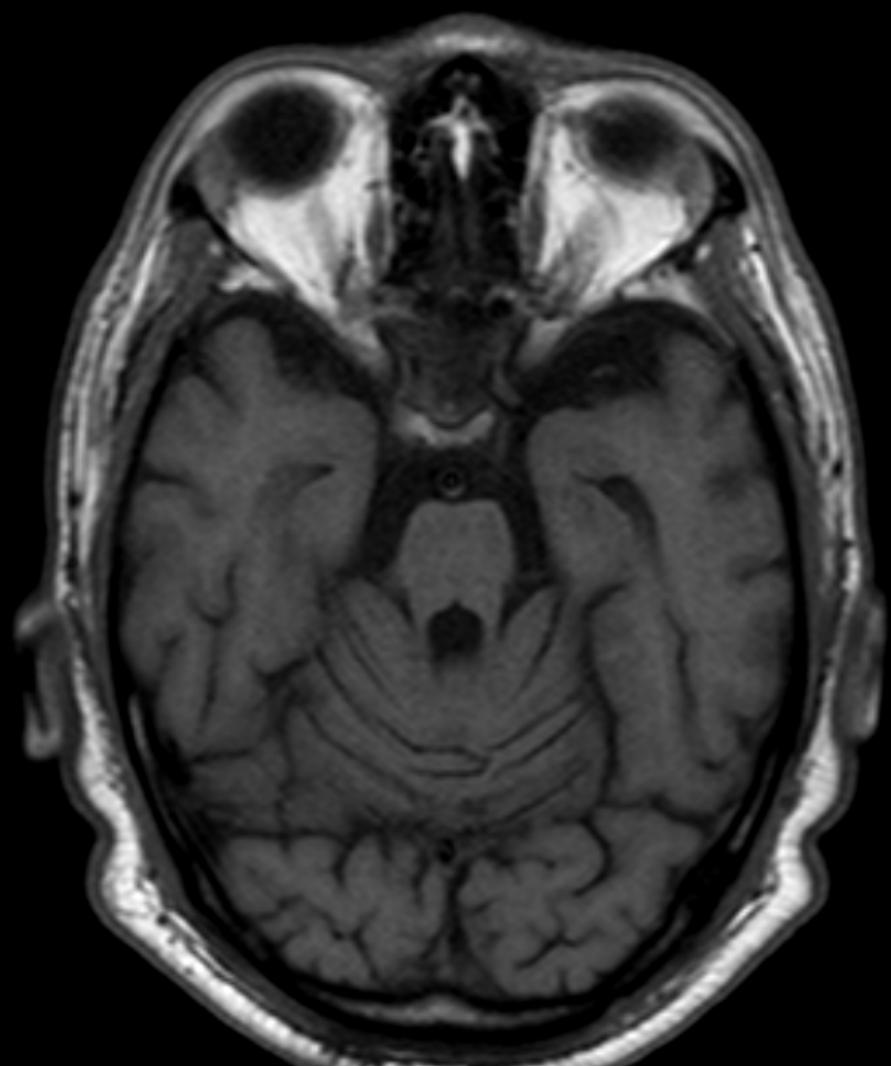
IRM CÉRÉRALE

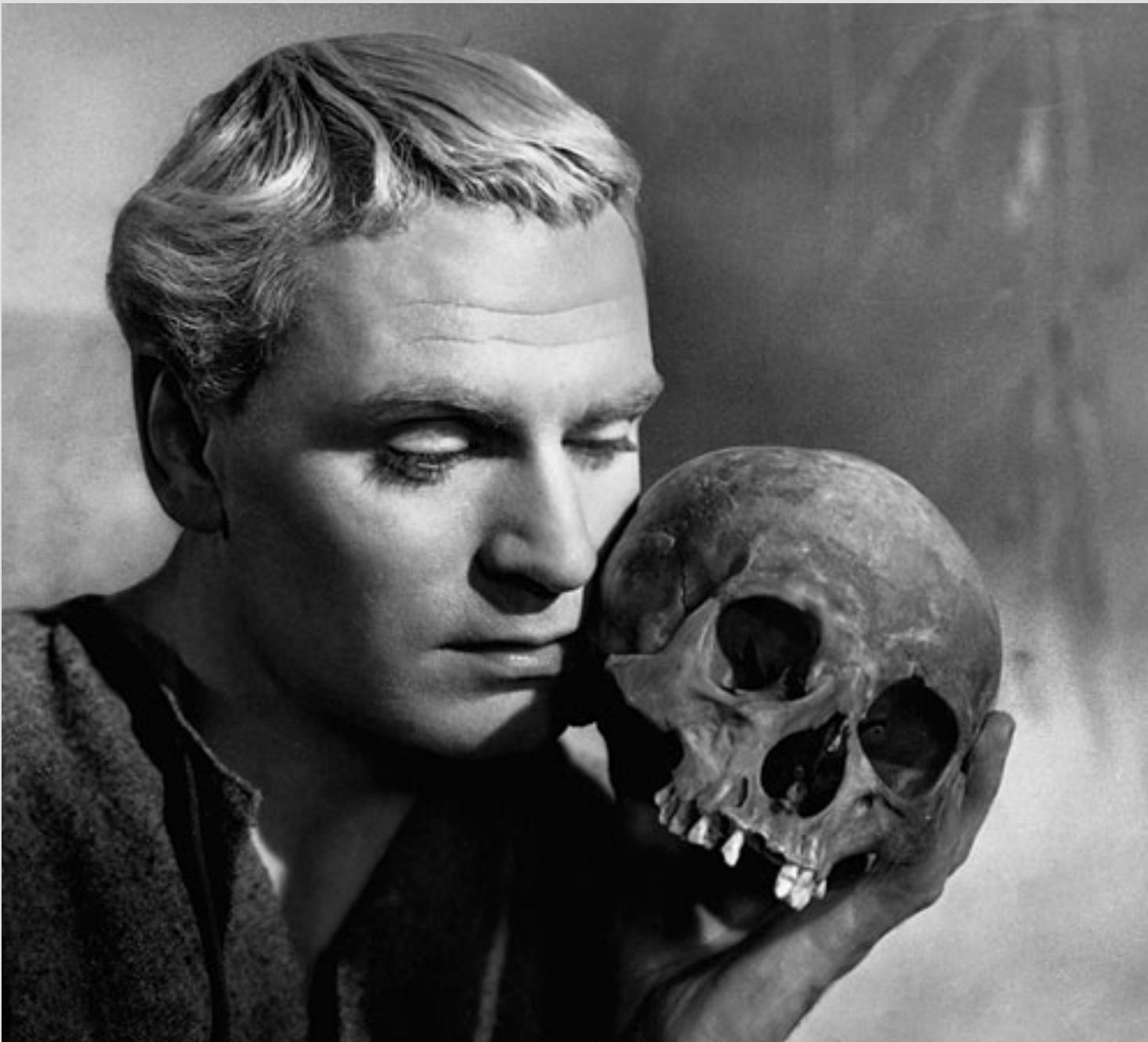




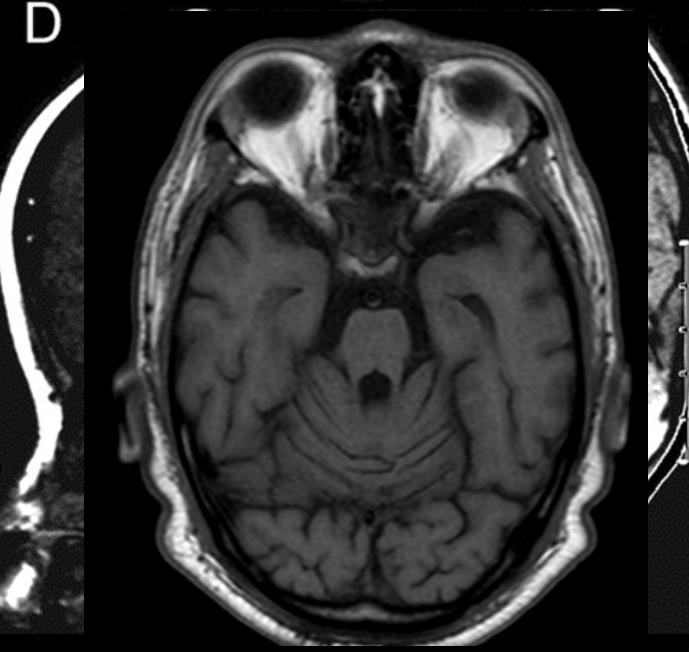
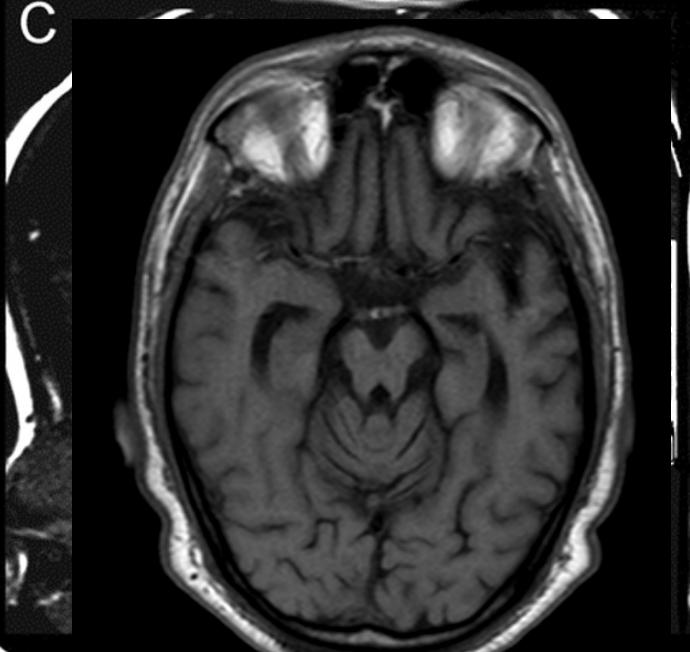
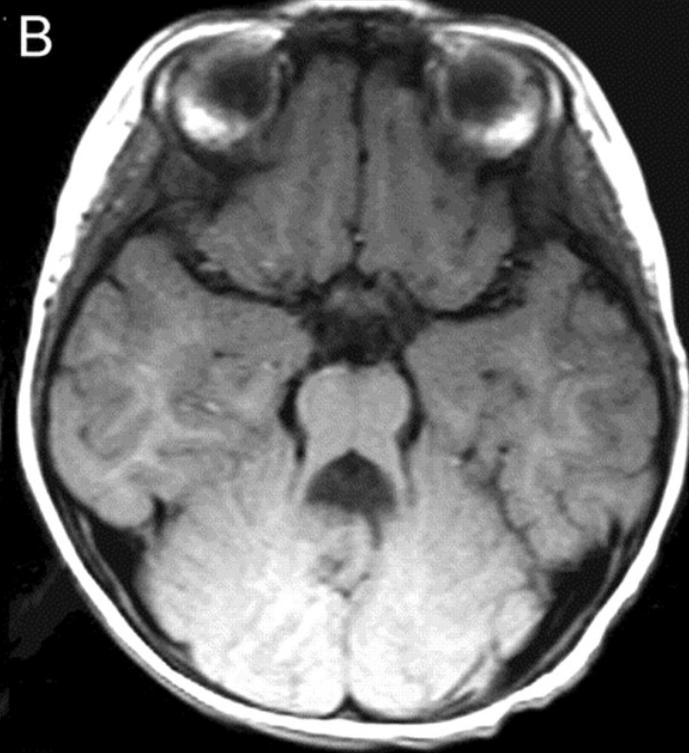
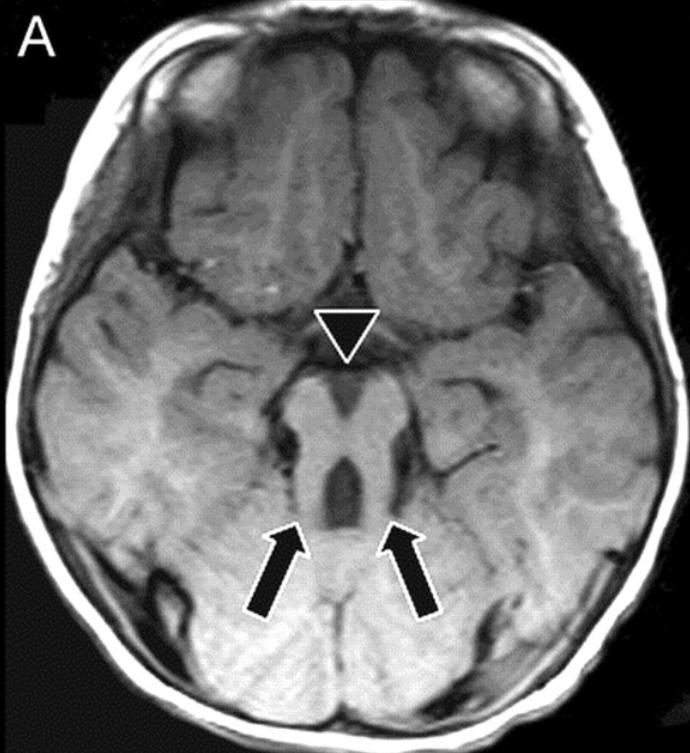
20 cm

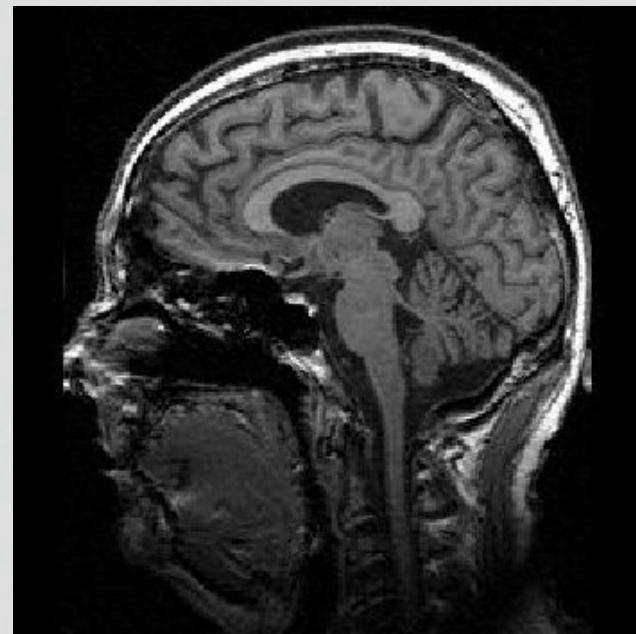
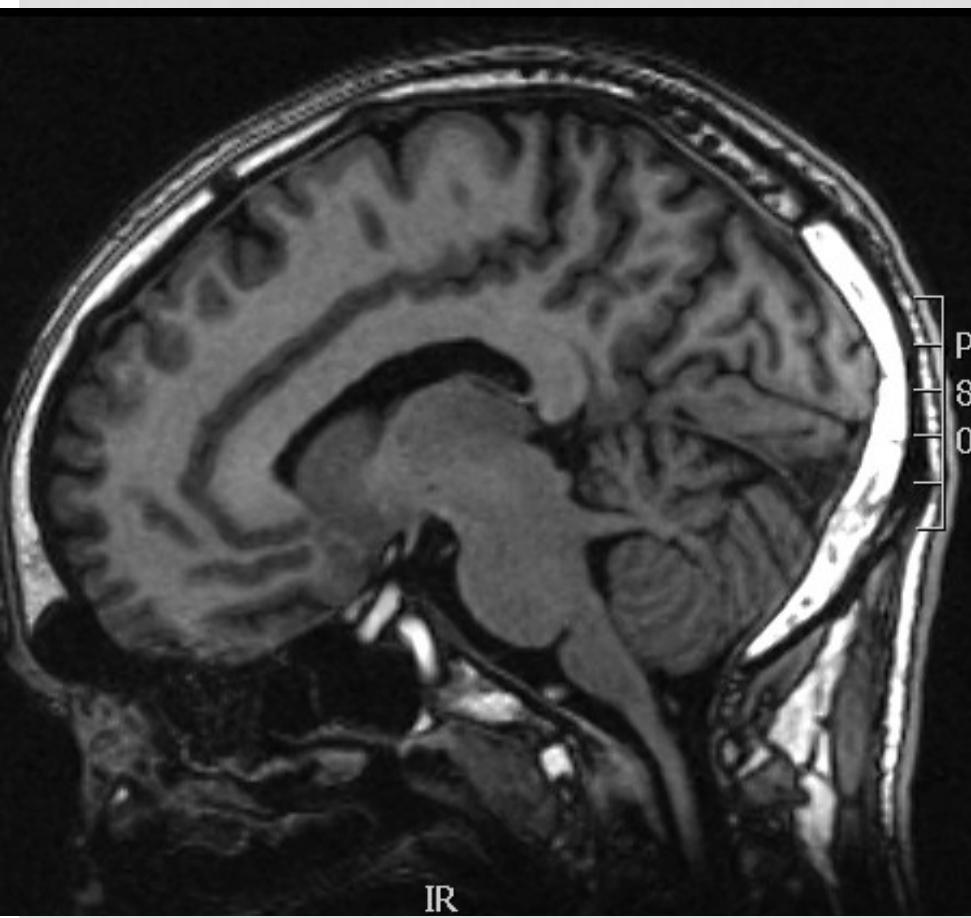
QUEL EST VOTRE DIAGNOSTIC ?

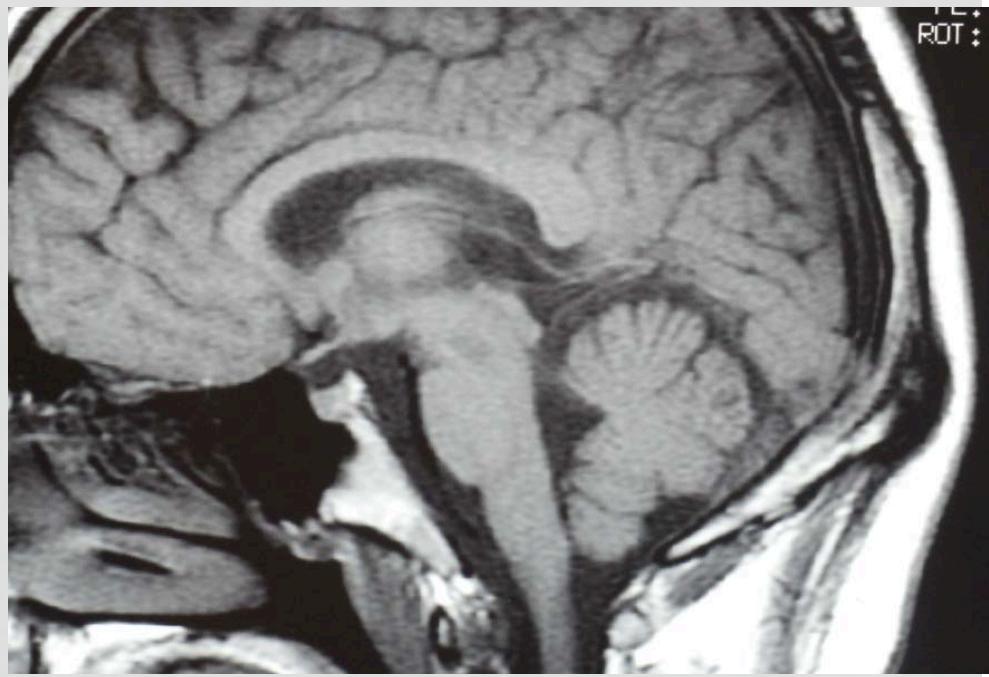
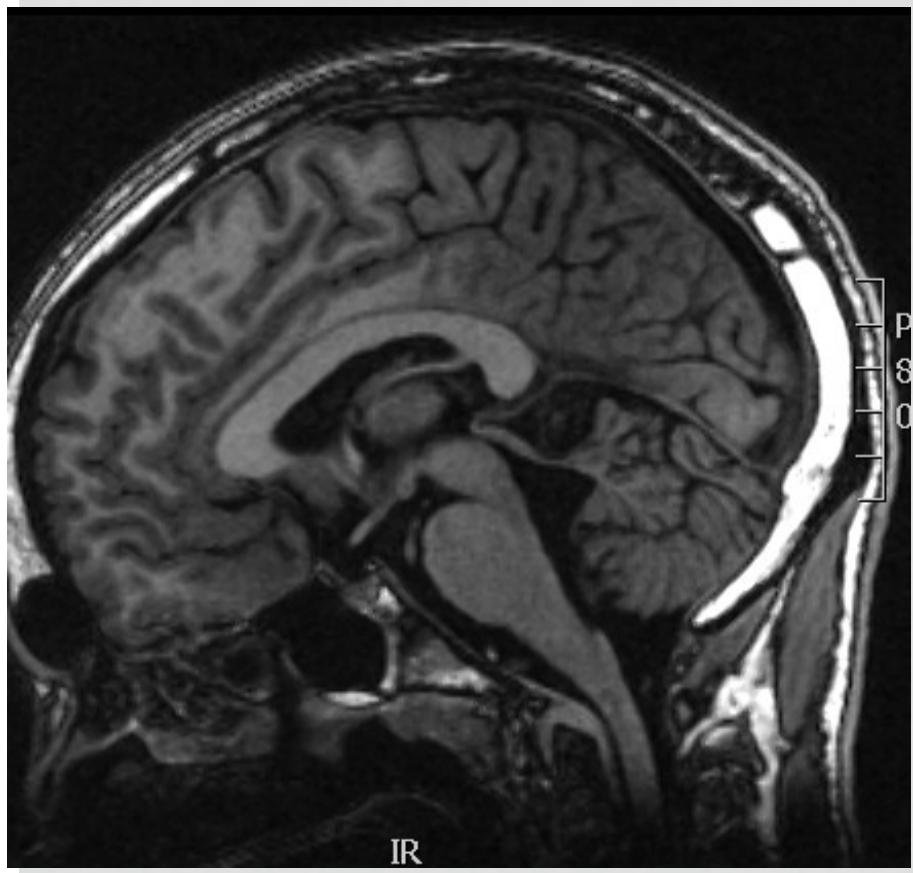


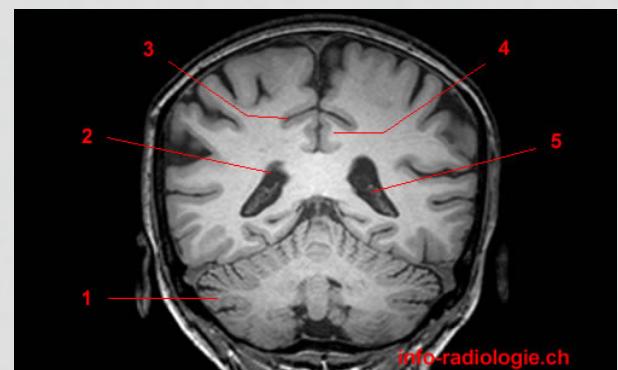
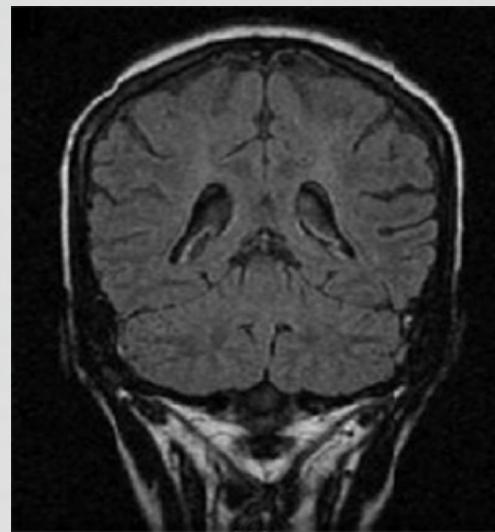
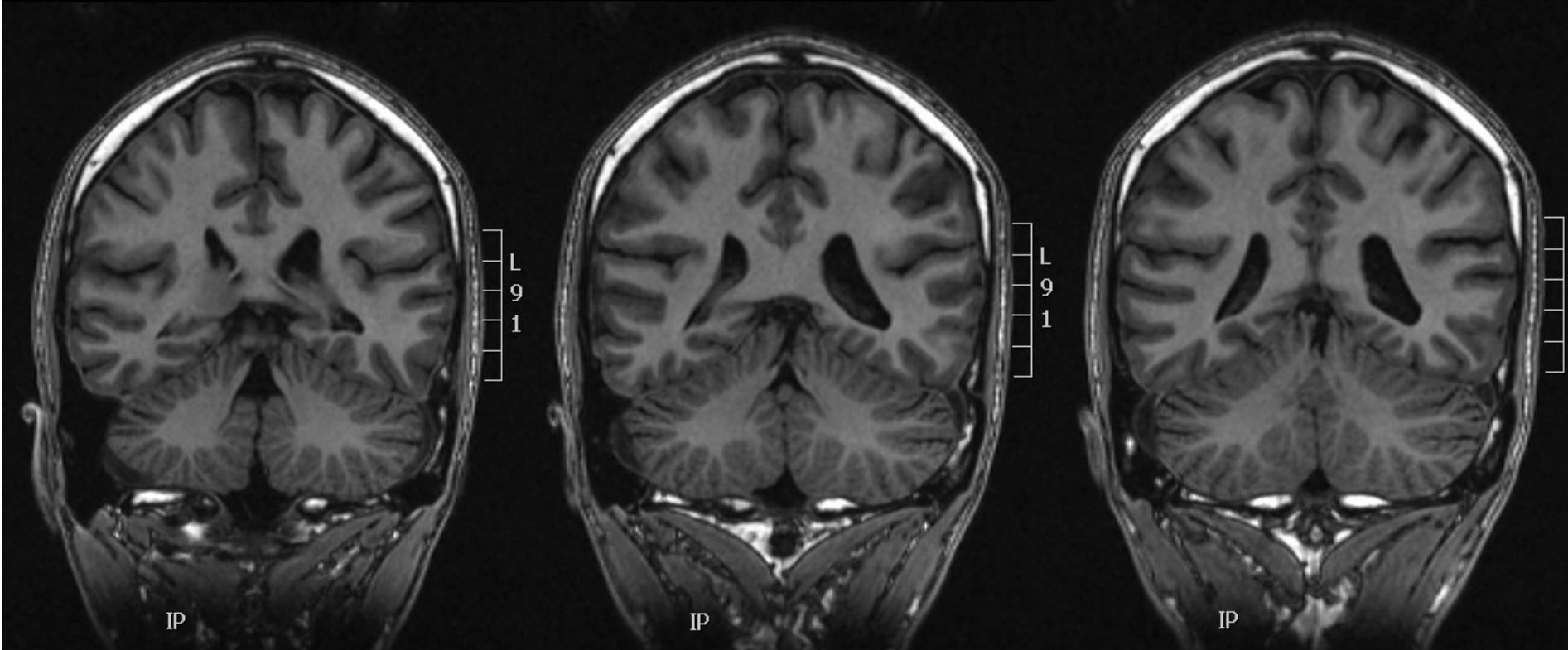


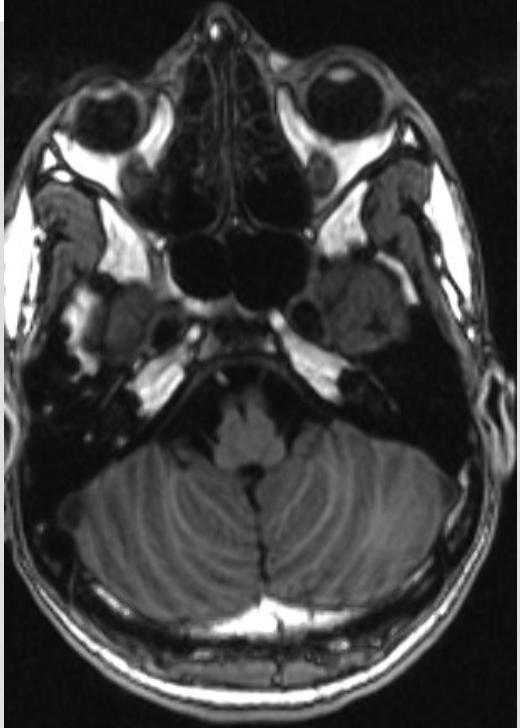


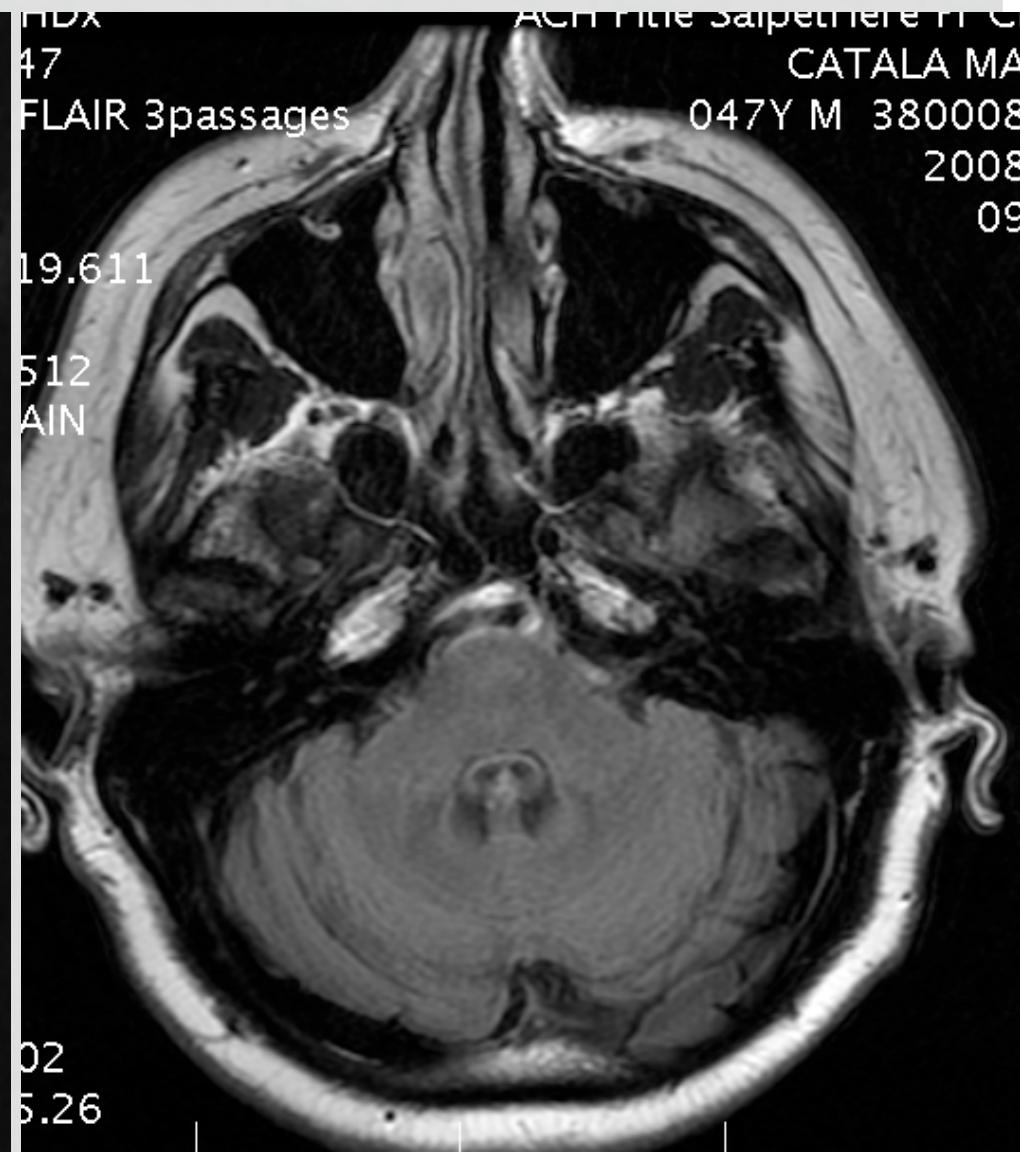
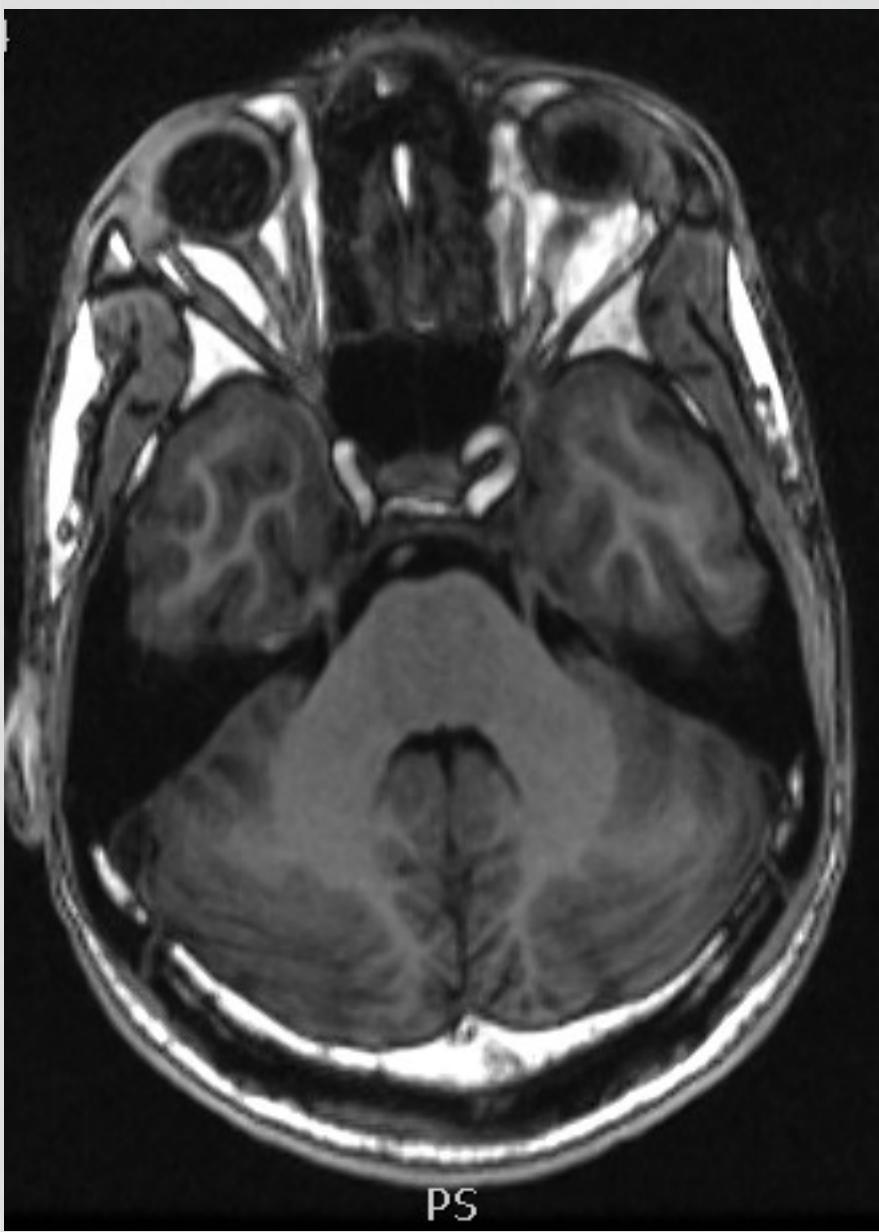




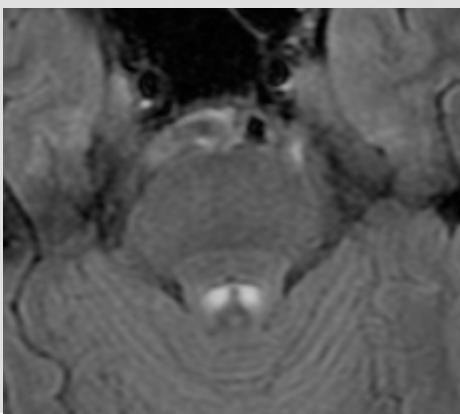
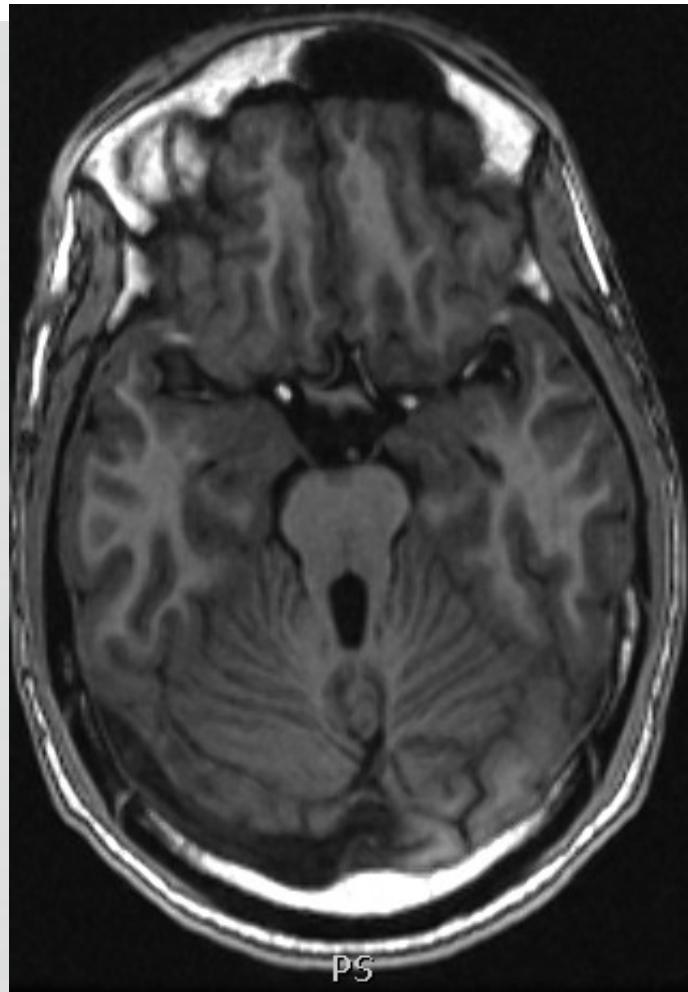
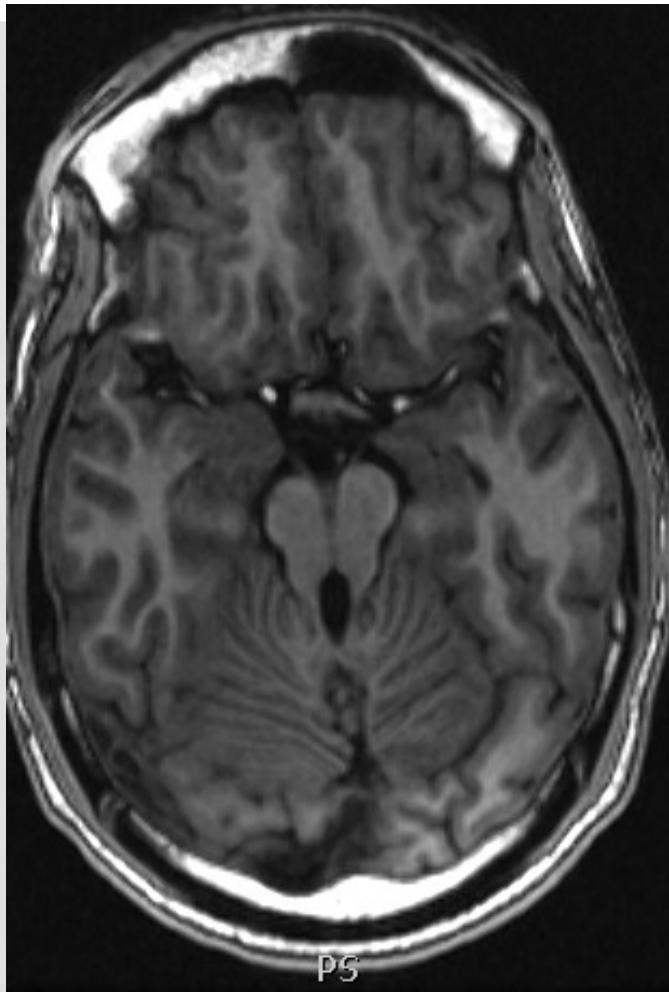








PS



F130 (cs)

F130-1

F130-2

Senegal

Del, hom

Del, hom

Rein

AV
anormale

Ataxie

Retard
mental

IRM

ESRD (8)
normal (7)

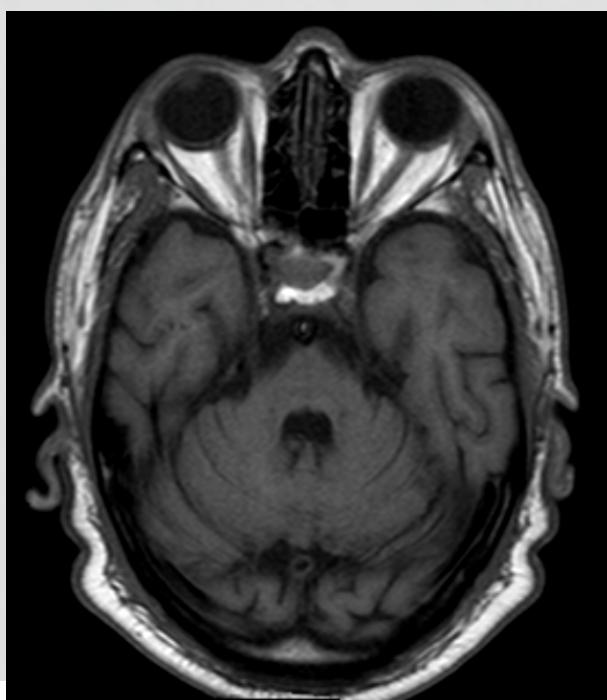
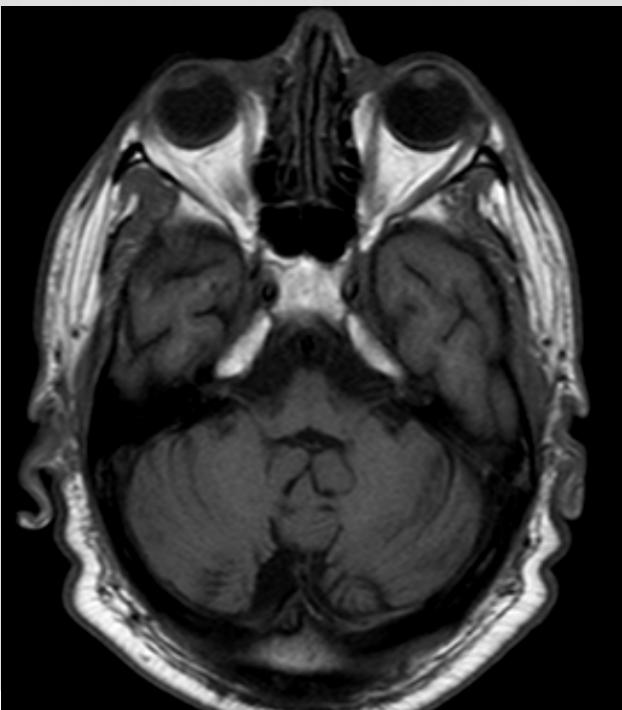
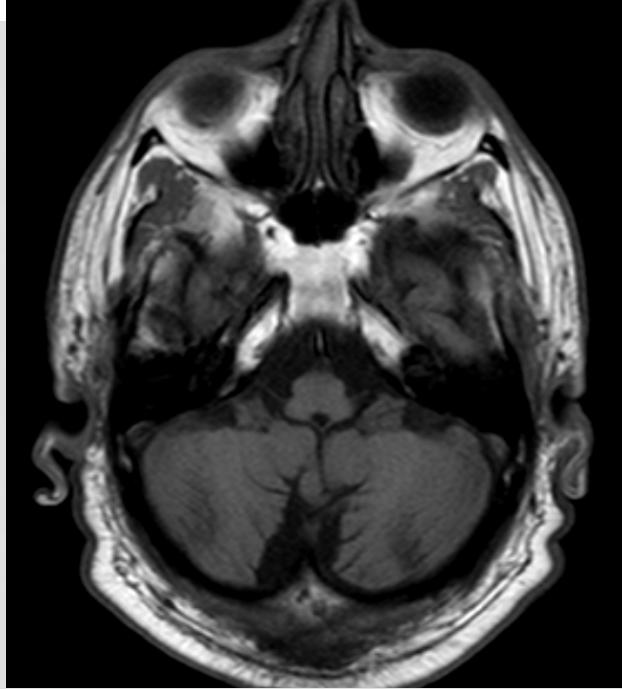
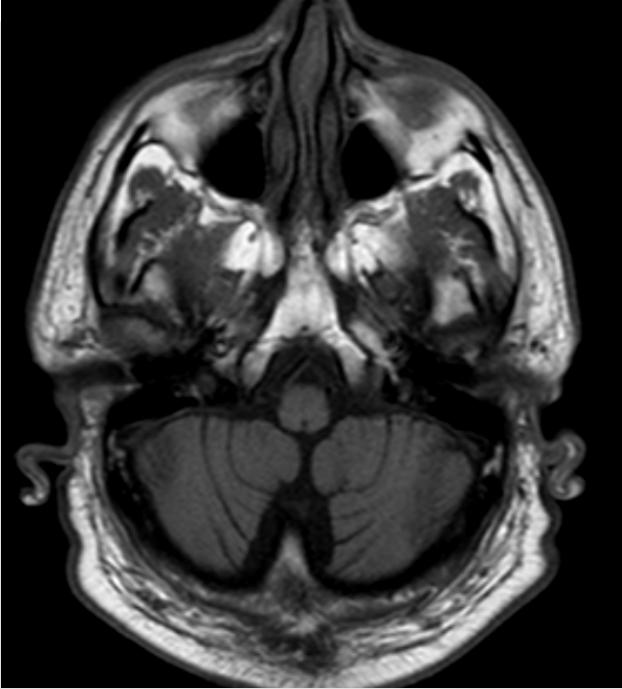
—

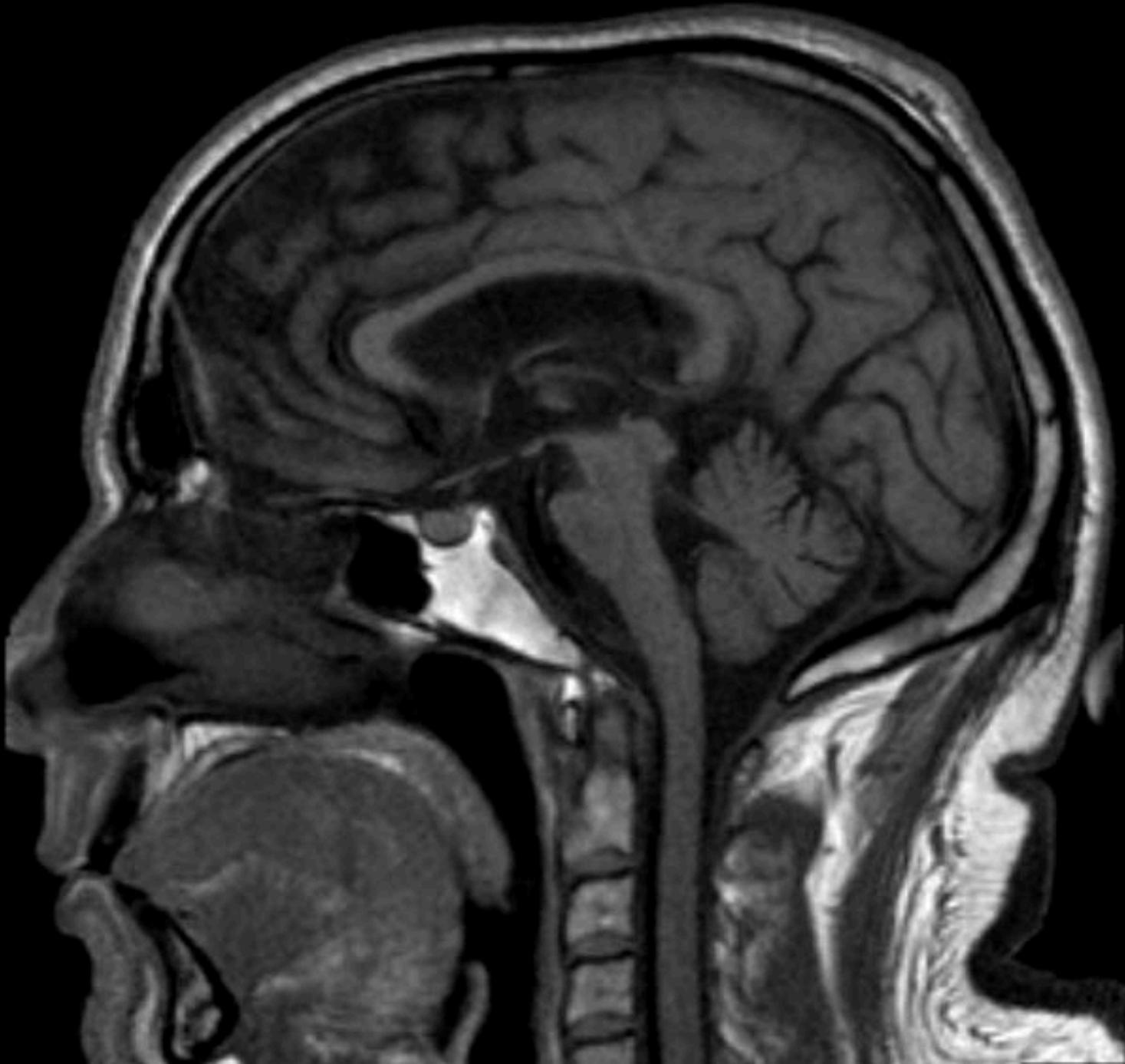
—
Cog

—

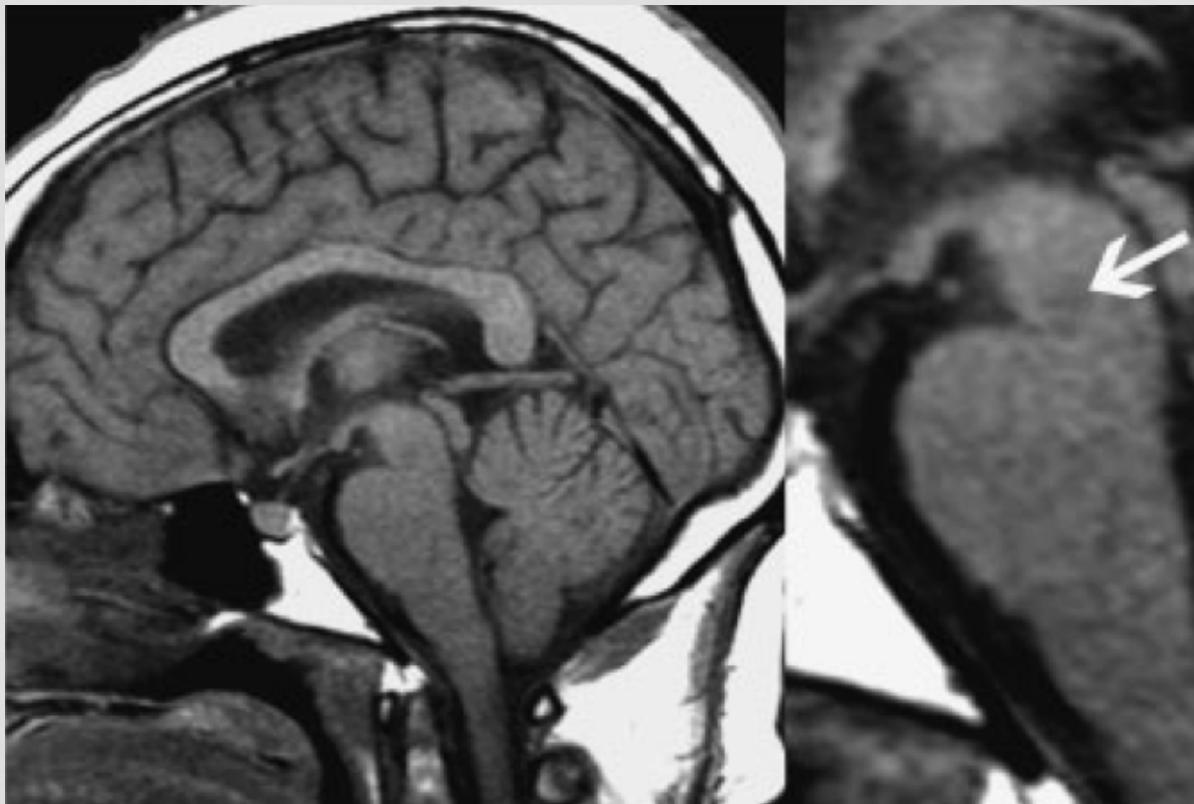
—
+

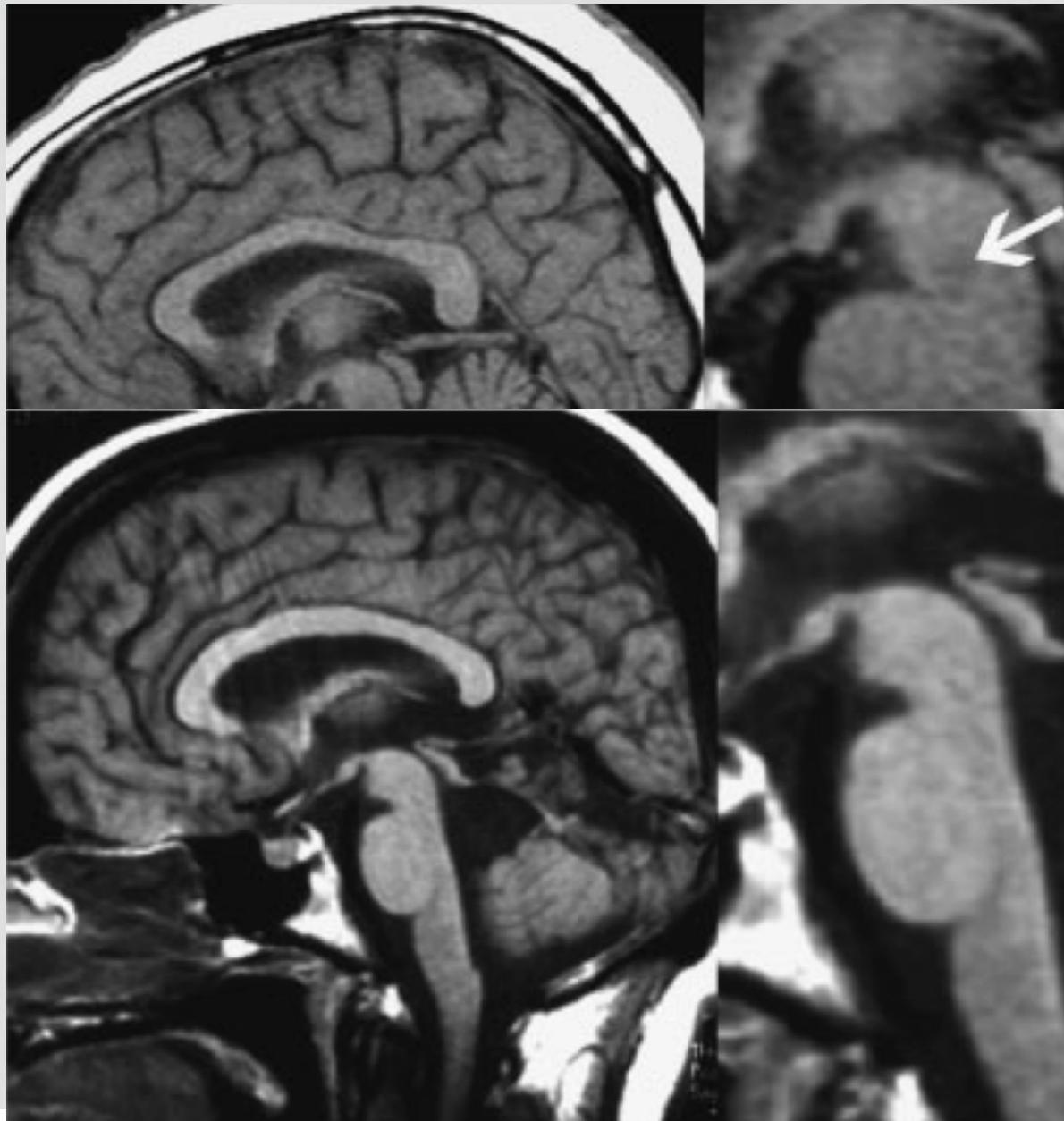
nd
MTS

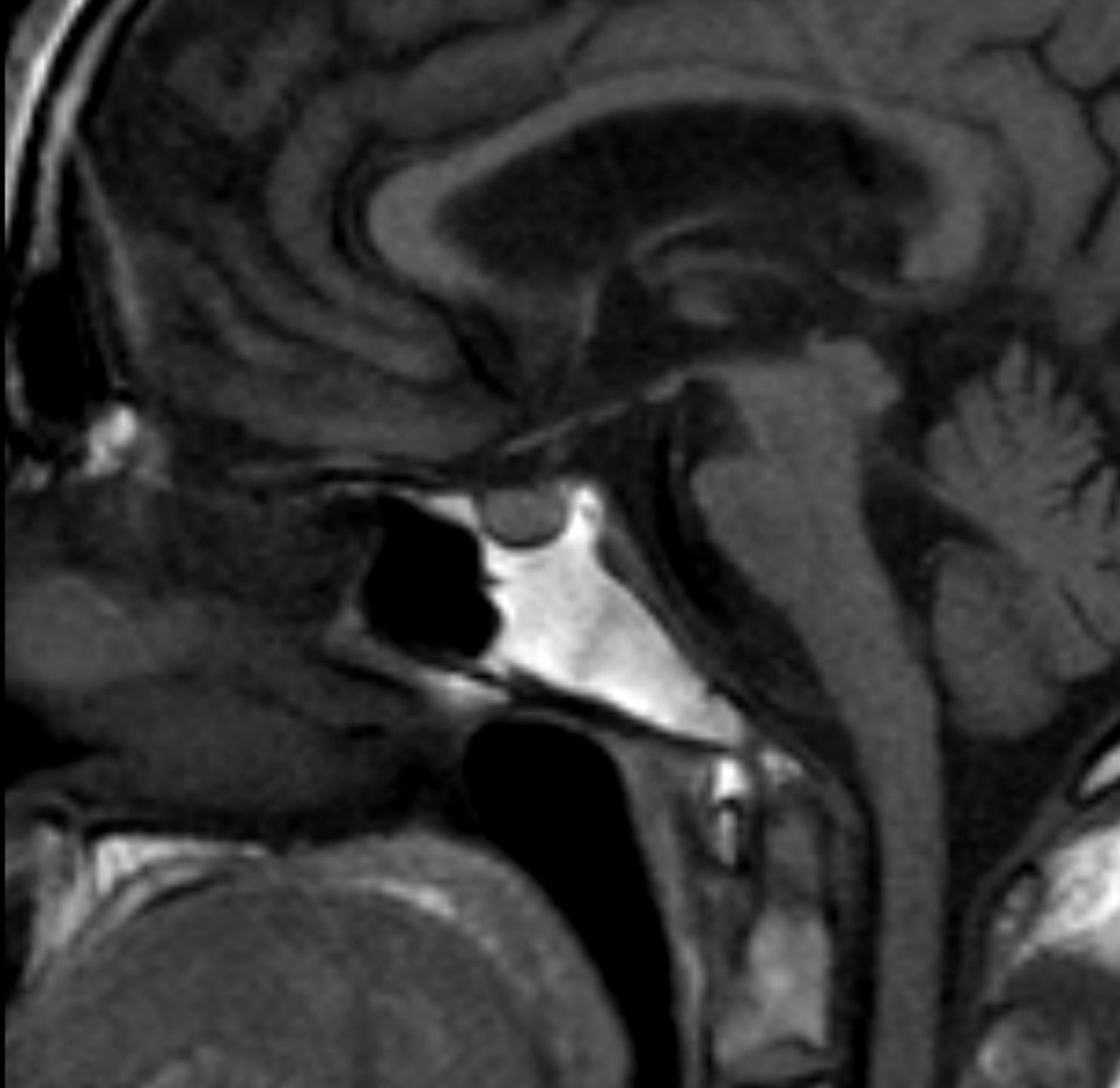




Spampinato *et al.* Am J Med Genet 2008; 146A: 1389-1394







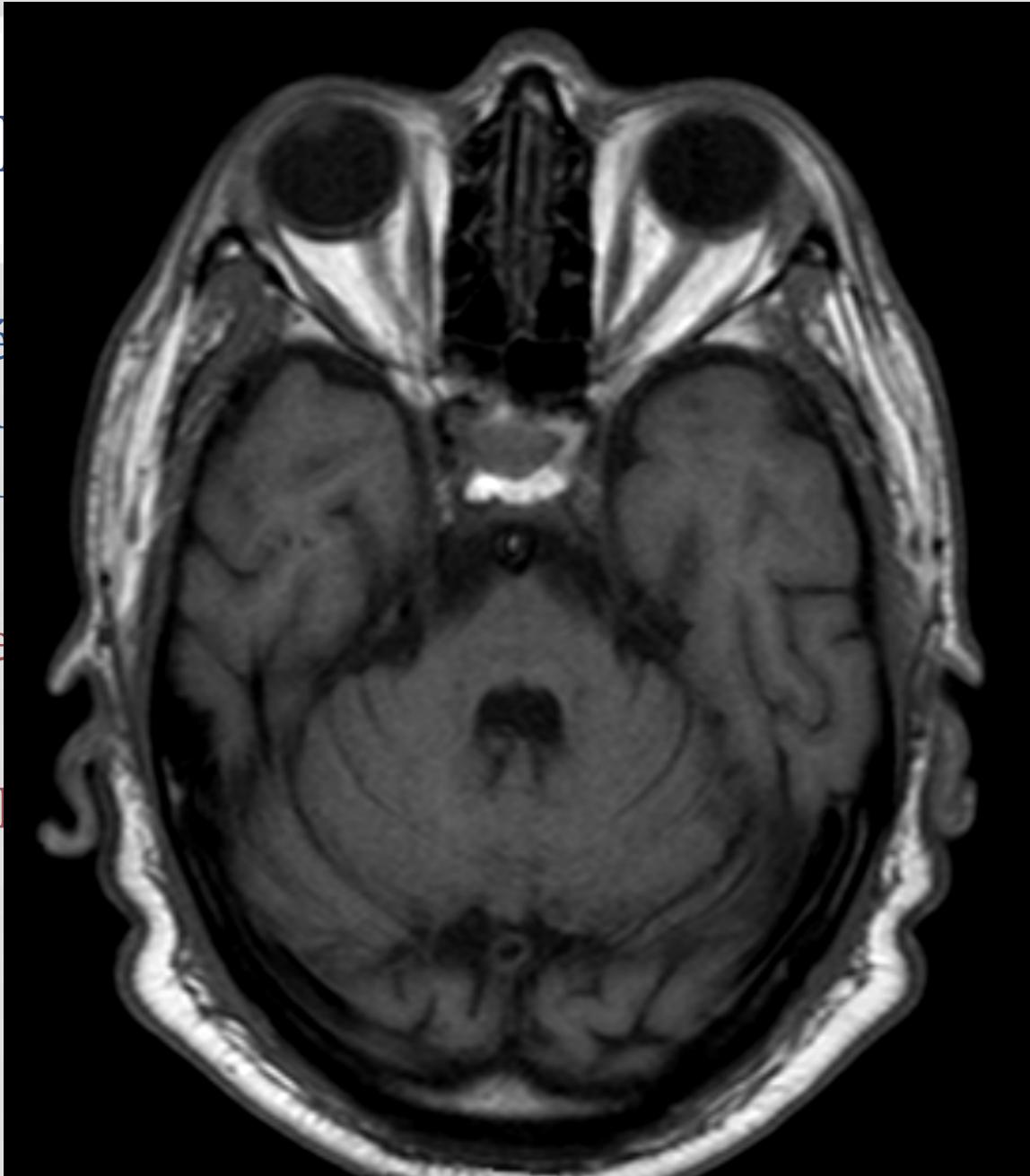
CE N'EST DONC PAS UNE DENT MOLAIRE !

CE N'EST PAS UN SYNDROME DE JOUBERT !

QUEL EST CE SYNDROME ?

E

- Acuité visuelle:
 - OD 10/10
 - OG 10/10
- Pas de nystagmus
- Atroposie



DIAGNOSTIC?

- Diabète de début précoce
- Atrophie optique
- Atrophie du tronc cérébral
- Troubles cognitifs
- Troubles sphinctériens

?

SYNDROME DE WOLFRAM

LE SYNDROME DE WOLFRAM

- Décrit par Wolfram en 1938
- Prévalence 1/700000
- Autosomique récessif
- **Type 1 : Mutation *WSF1* - Gène codant pour la wolframine**
- Type 2 : gène *CISD2*

ANALYSE GENETIQUE

- Pas de mutation du gène *WSF1*
- Gène **CISD2** :
Un variant c.215A>G (pAsn72Ser) a l'état homozygote

LE SYNDROME DE WOLFRAM

- *WSF1* code la wolframine
- Protéine transmembranaire du réticulum endoplasmique
- Impliquée dans l'homéostasie du calcium
- Exprimée dans
 - Cellules pancréatiques
 - Neurones



5 ans

Diabète sucré

10 ans

Atrophie optique

20 ans

Ataxie

30 ans

Troubles sphinctériens

CLINIQUE

Diabetes

Insipidus

Diabetes

Mellitus

Optic

Atrophy

Deafness

NEUROPATHOLOGIE

- Pathologie neurodégénérative
- Gliose et atrophie cervelet et tronc cérébral
- Dégénérescence hypothalamo-hypophysaire
- Démyelinisation et perte axonale des nerfs optiques
- Atrophie du noyau vestibulaire

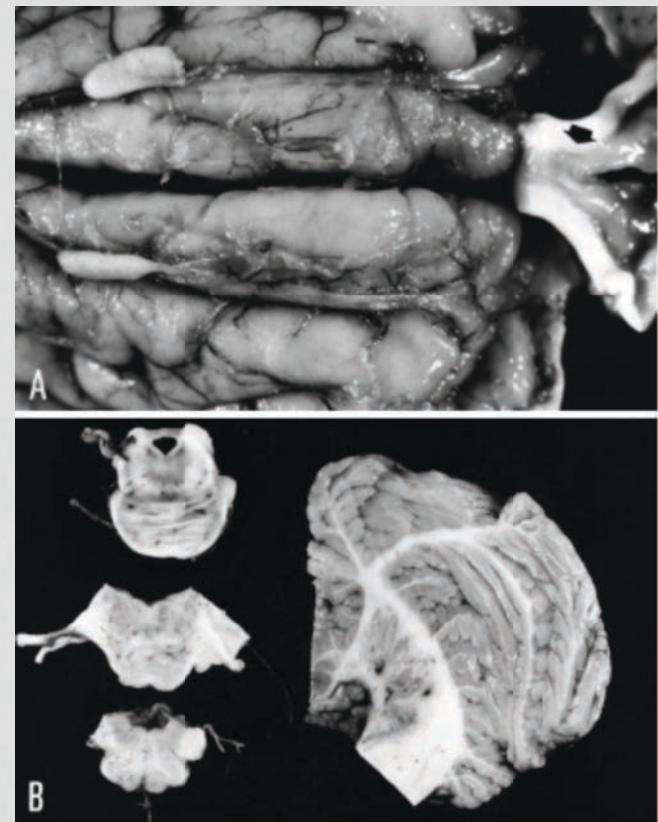
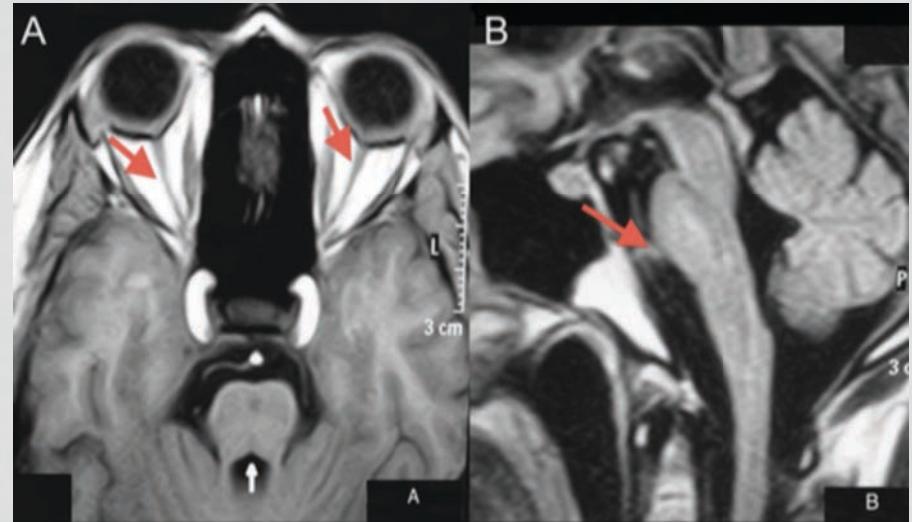


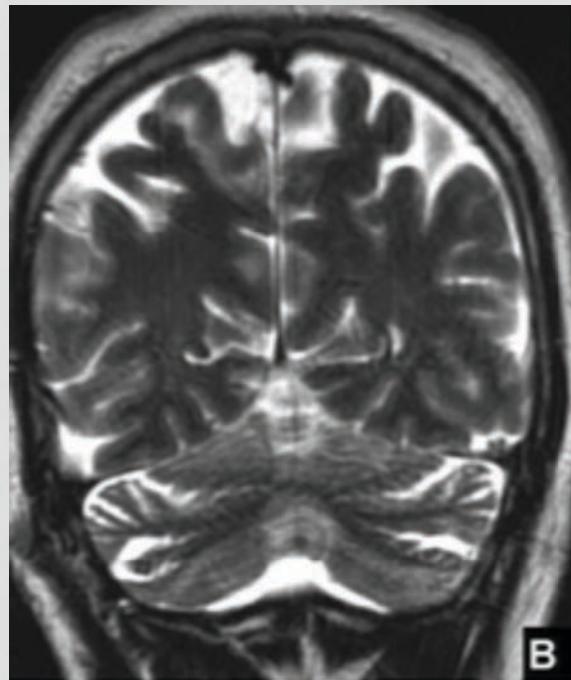
Fig. 1A, B Macroscopical findings. A Atrophy of the olfactory bulbs and tracts. Atrophy of the optic nerves and chiasm (arrow). B Slight atrophy of the pons and reduction in size of the cerebellar white matter

ATTEINTE NEUROLOGIQUE

- Tardive et aspécifique
- 1ere cause de mortalité
- Syndrome cérébelleux
- Atteinte bulbaire
- Insuffisance respiratoire centrale
- Hyposmie
- Myoclonies



ATTEINTE NEUROLOGIQUE



- Troubles cognitifs
- Epilepsie
- Troubles du comportement
- Dépression

CHEZ NOTRE PATIENT

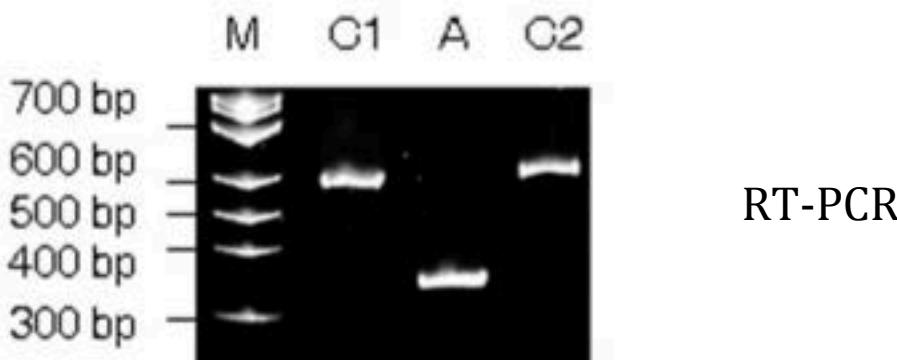
- Mutation homozygote c.215A>G (p.N72S conséquence potentielle) dans le gène *CISD2*

SYNDROMES DE WOLFRAM

- Syndrome de Wolfram type 1 *WFS1*
- 1 cas sur 770.000
- Syndrome de Wolfram de type 2 *CISD2*
- 3 familles jordaniennes
- 1 cas italien
- 1 frère et 1 sœur italiens

FAMILLES JORDANIENNES

- Amr *et al.* Am J Hum Genet 2007; 81: 673-683
- Mutation c.109G>C (conséquence potentielle E37Q) *CISD2*
- Mais

B**C**

Intron 1 Exon 2
gttagTT TCA GAA TGG CTT GCC

Exon 1 Exon 2

GCT AGG CTC ACA GTT TCA GAA TGG CTT CGG TAA TTG CCT
Ala Arg Leu Thr Val Ser Glu Trp Leu Arg Leu Leu Pro

Exon 1 Exon 3

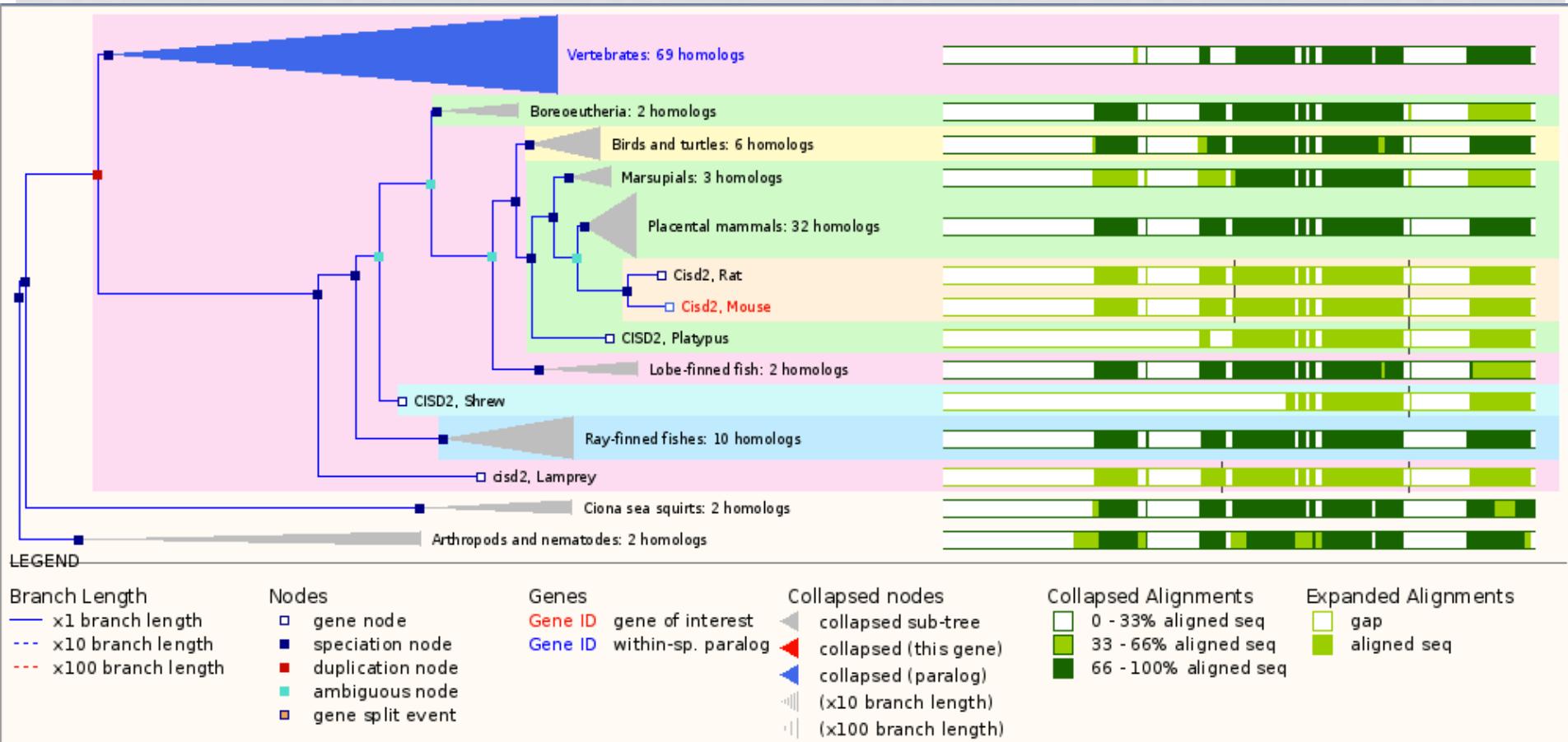
GCT AGG CTC ACC GTT TCC TGC CTG CGA TGG TTC ACA TAA
Ala Arg Leu Thr Val Ser Cys Leu Arg Trp Phe Thr Stop

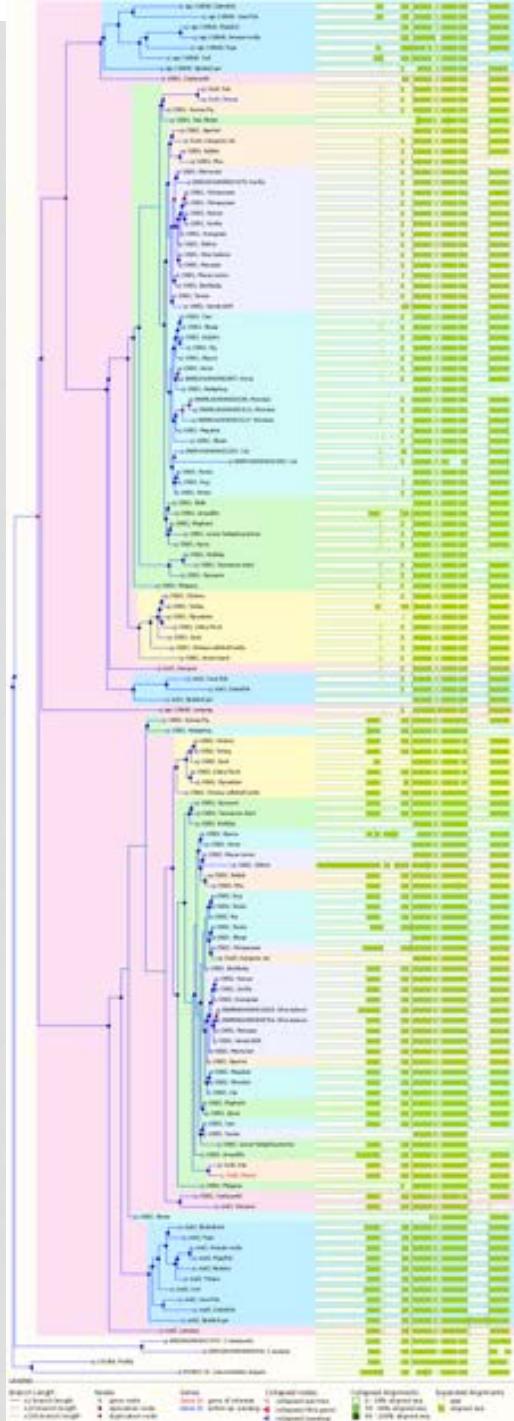
CAS ITALIENS

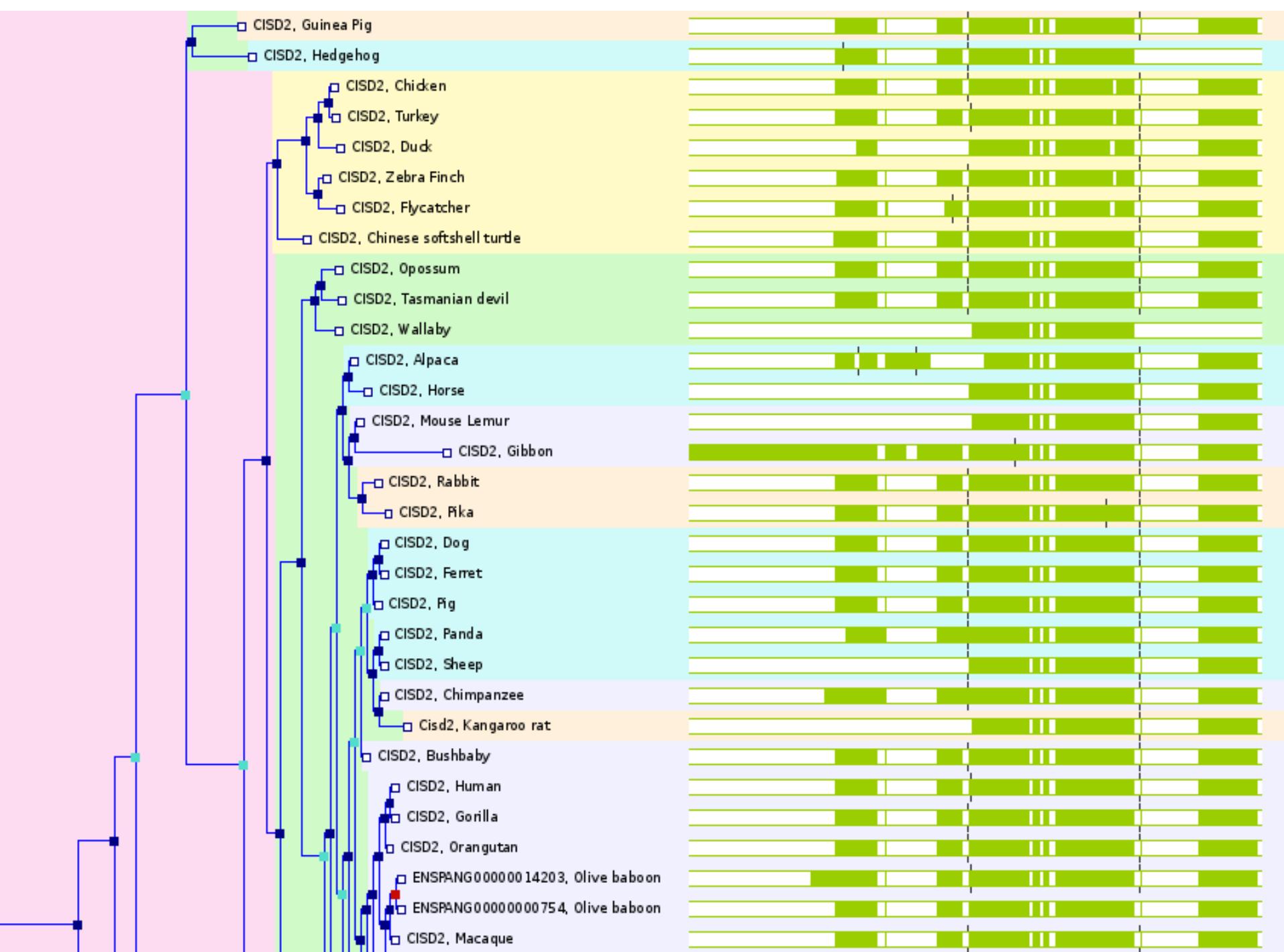
- Délétion intragénique homozygote de *CISD2* (*Mozzillo et al.*. BMC Medical Genetics 2014; 15: 88).
- Substitution homozygote dans le site donneur d'épissage de l'intron 1 (probable skipping de l'exon 1) (*Rondinelli et al.*, Acat Diabet 2014; 5 novembre).

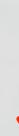
CHEZ NOTRE PATIENT

- Mutation homozygote c.215A>G (p.N72S conséquence potentielle) dans le gène *CISD2*
- Comment être sûr de la pathogénicité ?
- Travail en cours





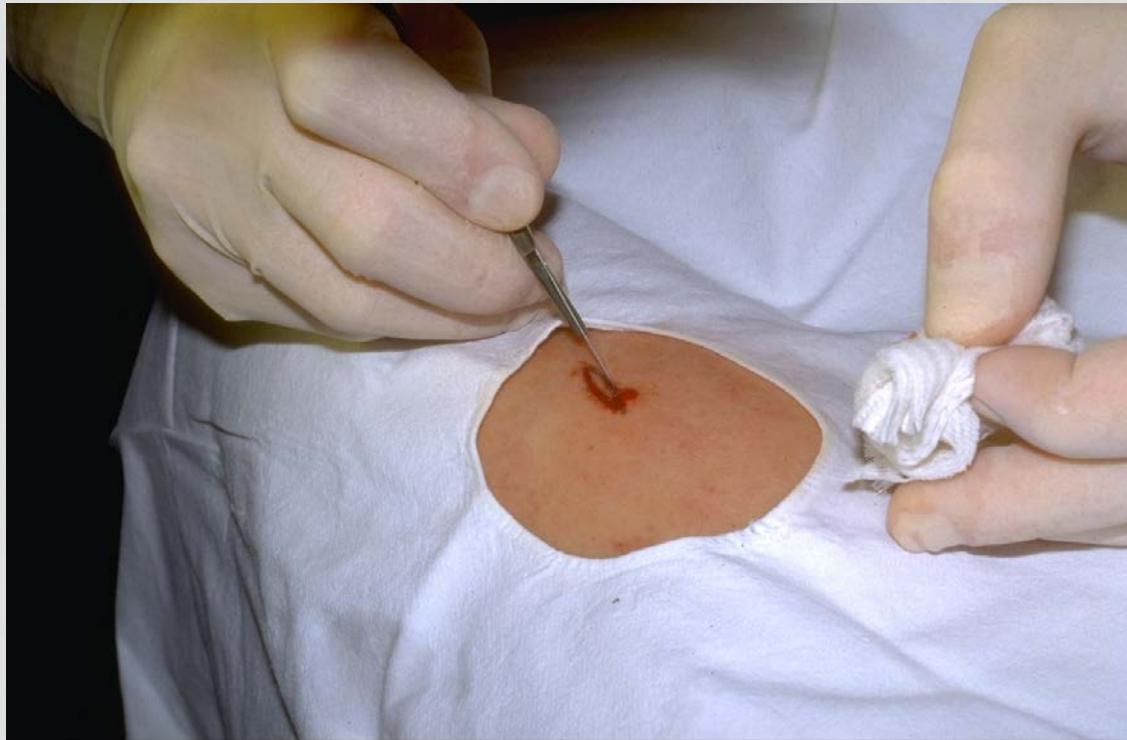




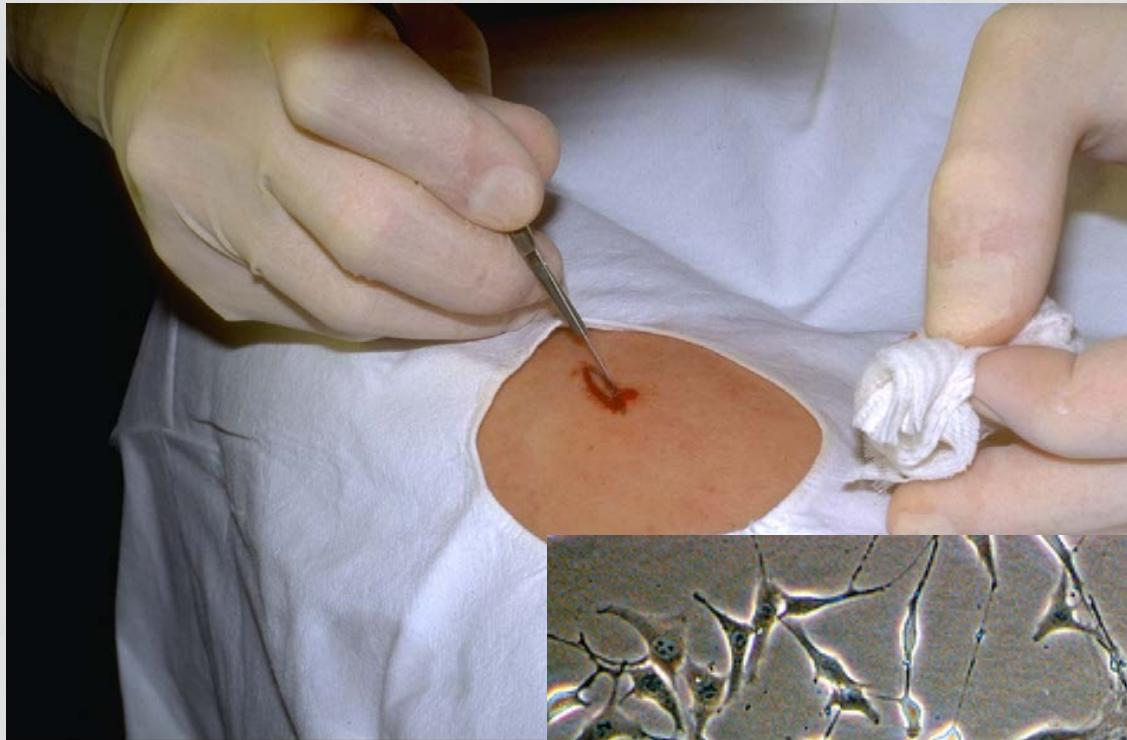
| | | |
|-------------------|---|---|
| DB name:ID | UniProtKB: D4AAE9 | -----10 -----20 -----30 -----40 -----50 -----60 -----70 -----80 -----90 -----100 1 MVLDSSVARIV KVQLPAYLKQ LP LPDSITGF ARLTVAEWLR LLPFLGVLAL LGYLAVRPFF PKKKQQKDSL INLKIQKENP KVVNEINIED LNLTKAAYCR 101 CWRSKTFFPAC DGSHNKHNL TGDNVGPLIL RKKEV |
| Organism/Taxon ID | rat/ 10116 | |
| DB name:ID | UniProtKB: Q7T326 | -----10 -----20 -----30 -----40 -----50 -----60 -----70 -----80 -----90 -----100 1 MVLESISKII KIQLPAYLKK LP LPETIGGF ARLTVSEWLR LLP LLGILAL LGYLTIRPFL PKKKQRDSL INLKIQKENP KVVNEIDIED LRTPNVCYCR 101 CWRSKTFFPVC DKSHIKHNL TGDNVGPLIL KKTL |
| Organism/Taxon ID | zebrafish/ 7955 | |
| DB name:ID | UniProtKB: Q8N5K1 | -----10 -----20 -----30 -----40 -----50 -----60 -----70 -----80 -----90 -----100 1 MVLESVARIV KVQLPAYLKR LP VPESITGF ARLTVSEWLR LLPFLGVLAL LGYLAVRPFL PKKKQQKDSL INLKIQKENP KVVNEINIED LCLTKAAYCR 101 CWRSKTFFPAC DGSHNKHNL TGDNVGPLIL KKKEV |
| Organism/Taxon ID | human/ 9606 | |
| DB name:ID | UniProtKB: Q9CQB5 | -----10 -----20 -----30 -----40 -----50 -----60 -----70 -----80 -----90 -----100 1 MVLDSSVARIV KVQLPAYLKQ LP VPDSITGF ARLTVSDWLR LLPFLGVLAL LGYLAVRPFF PKKKQQKDSL INLKIQKENP KVVNEINIED LCLTKAAYCR 101 CWRSKTFFPAC DGSHNKHNL TGDNVGPLIL KKKEV |
| Organism/Taxon ID | mouse/ 10090 | |
| DB name:ID | UniProtKB: Q9VAM6 | -----10 -----20 -----30 -----40 -----50 -----60 -----70 -----80 -----90 -----100 1 MEPISHLVKS SLPNYLSSLP VPDSIGGWFK LSFKDWLALI PPTVVVAGLG YTAYLAYCPA ARASCAAKNS GRCNNHIRKN EPKVVDIMDV EDIAEKAACF 101 RCWKTKNWPY CDGSHGEHNK QTGDNVGPLIV IKK |
| Organism/Taxon ID | Drosophila melanogaster/ 7227 | |

WFS1 ET CISD2

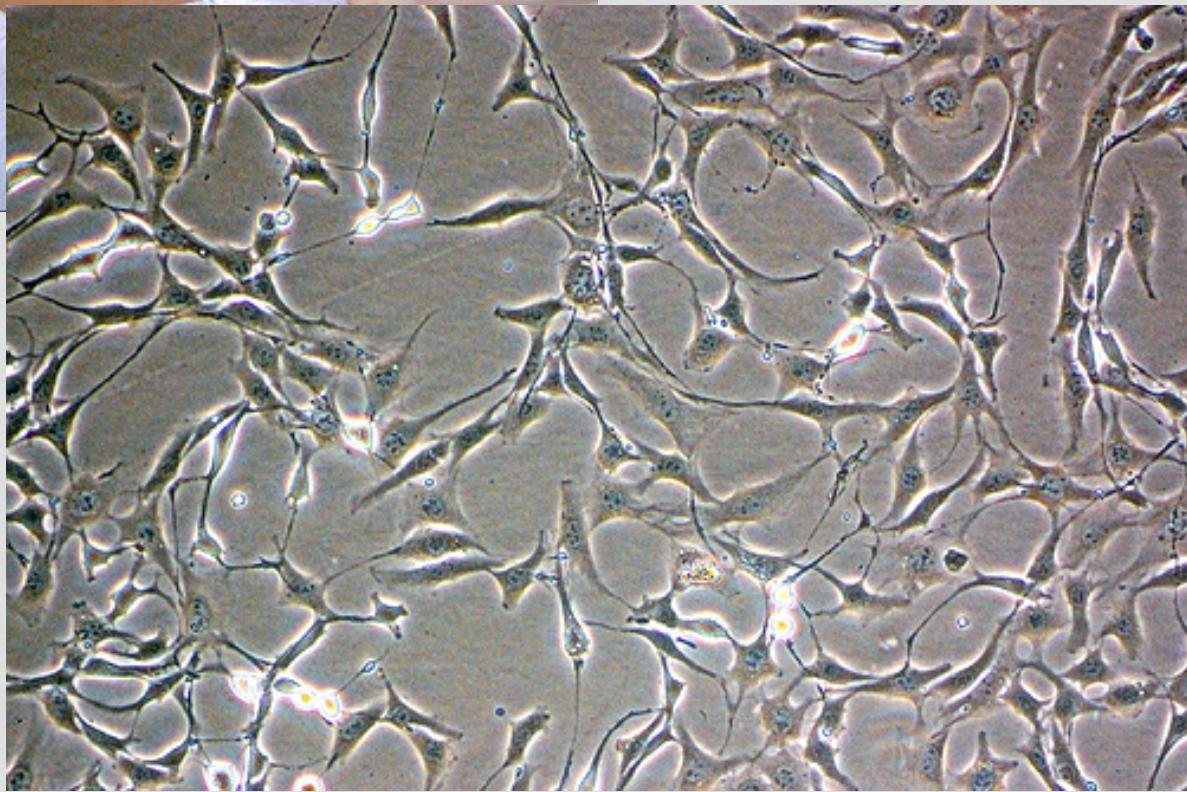
- Sont impliquées dans l'homéostasie calcique
- Et les fonctions mitochondrielles



Biopsie de peau

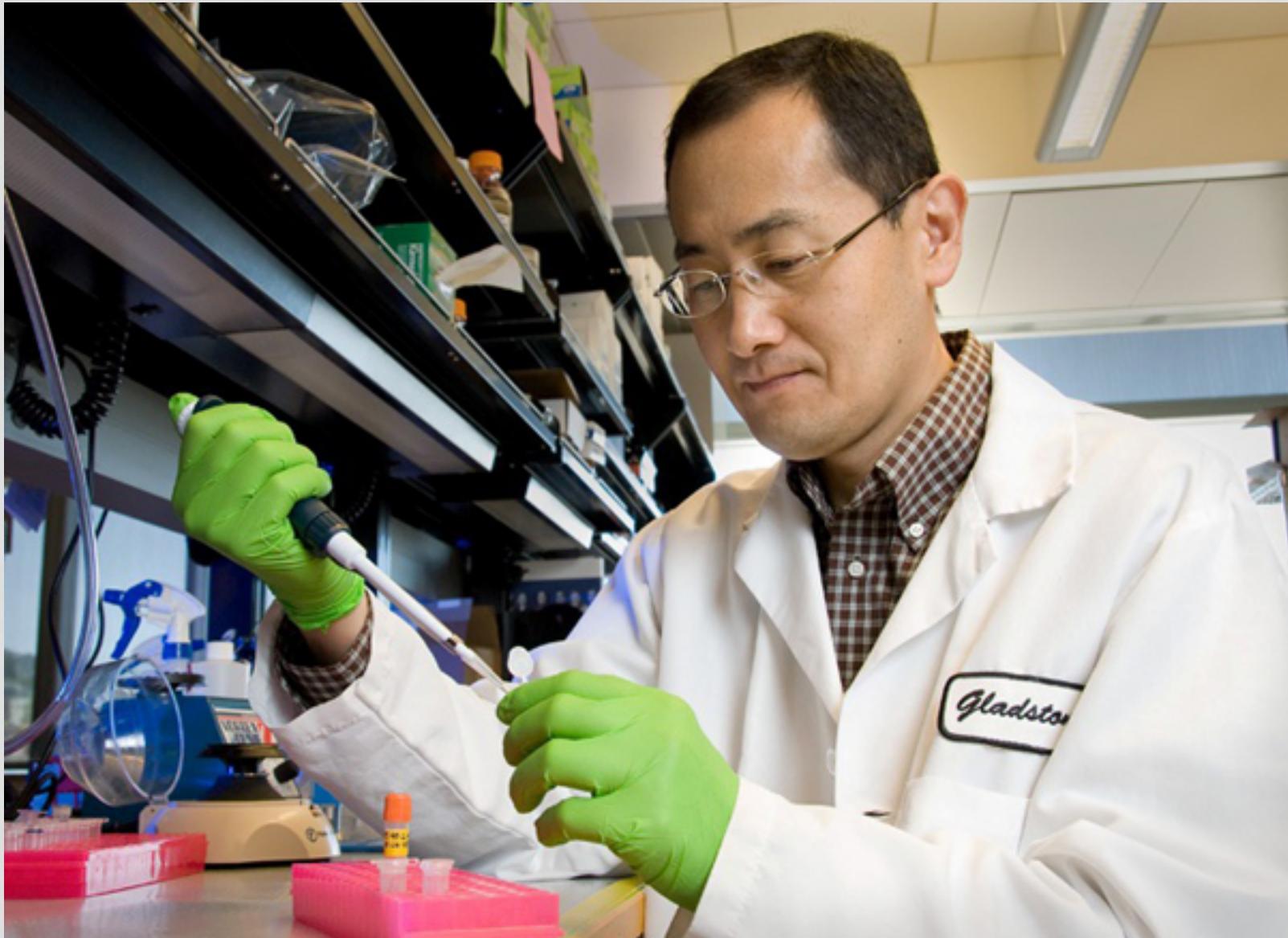


Culture de Fibroblastes

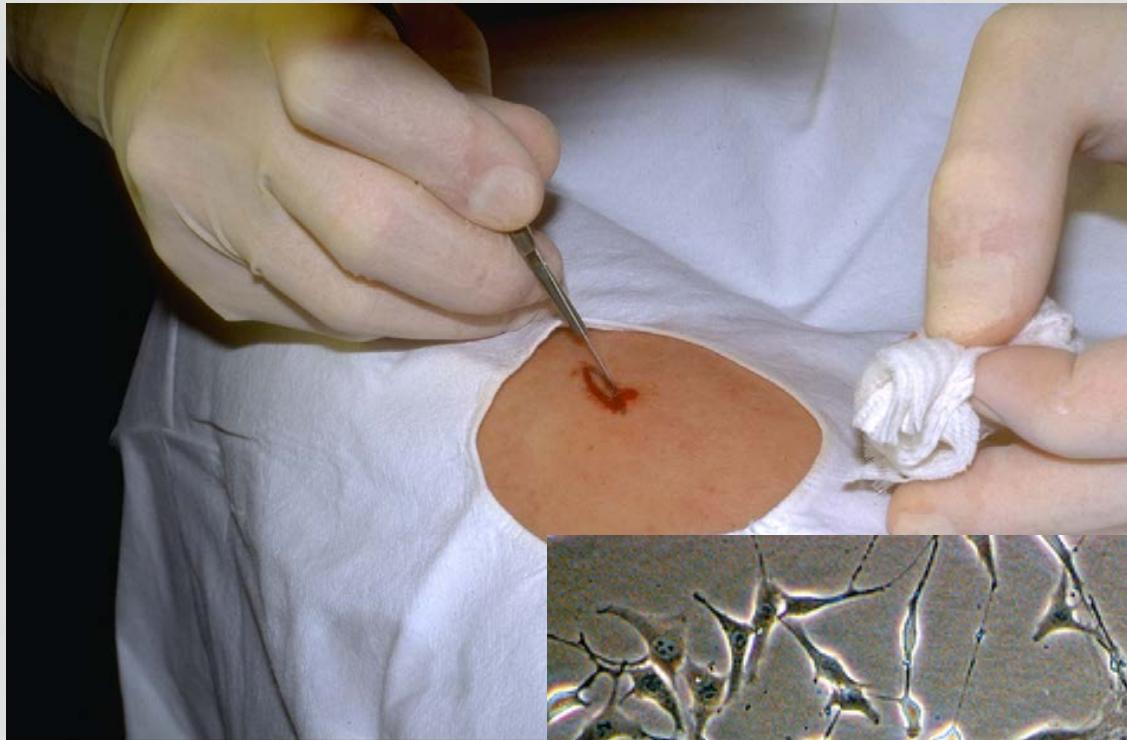


TESTER CETTE MUTATION SUR DES LIGNÉES HUMAINES

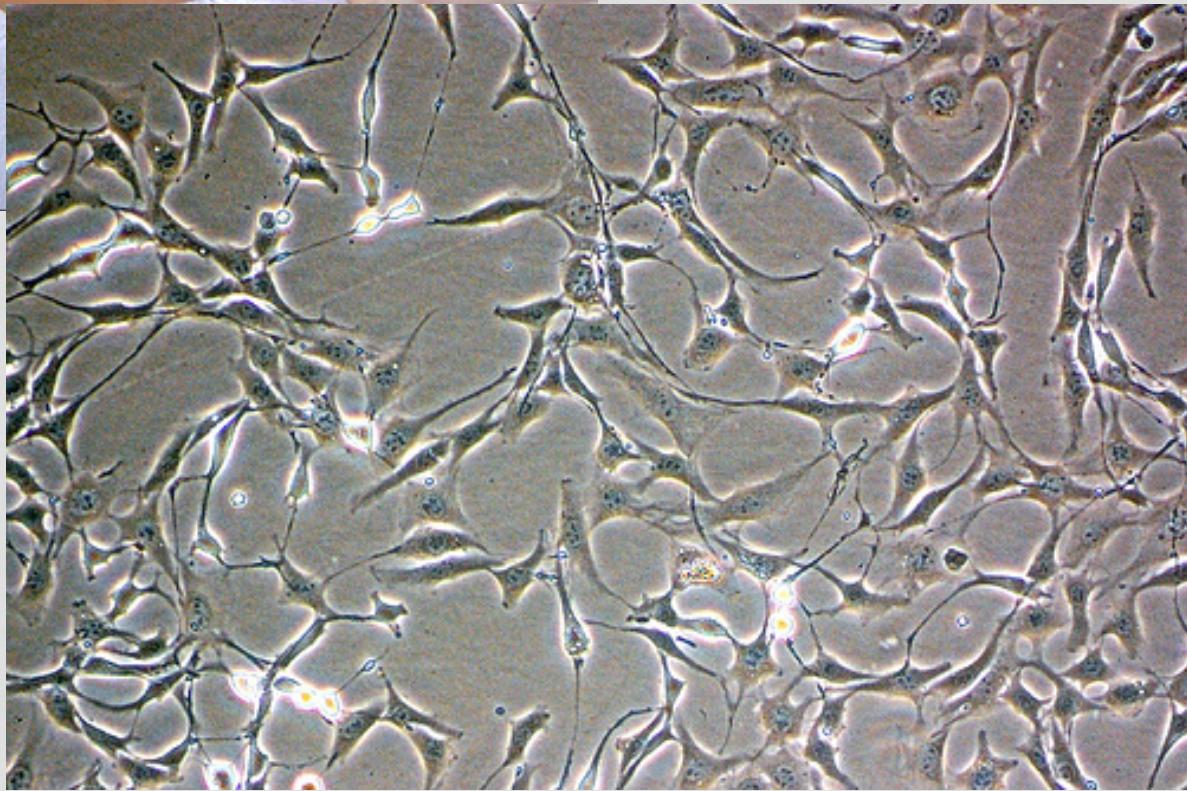
- Lignées de cellules bêta de Langerhans
- Ravassard *et al.* J Clin Invest 2011; 121: 3589-3597.
- Forcer l'expression de la protéine mutante dans cette lignée.

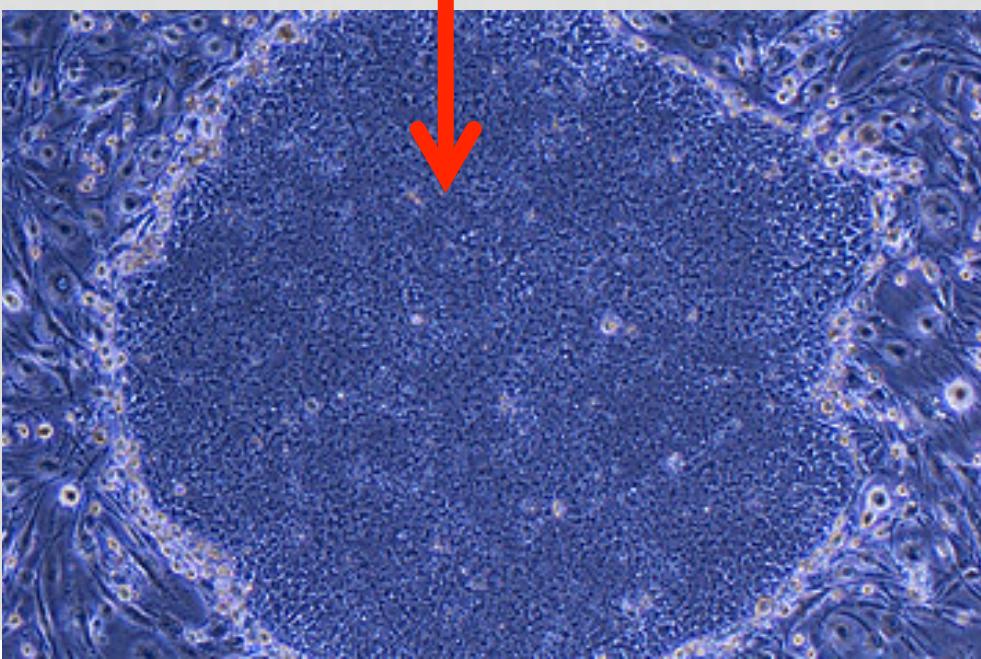
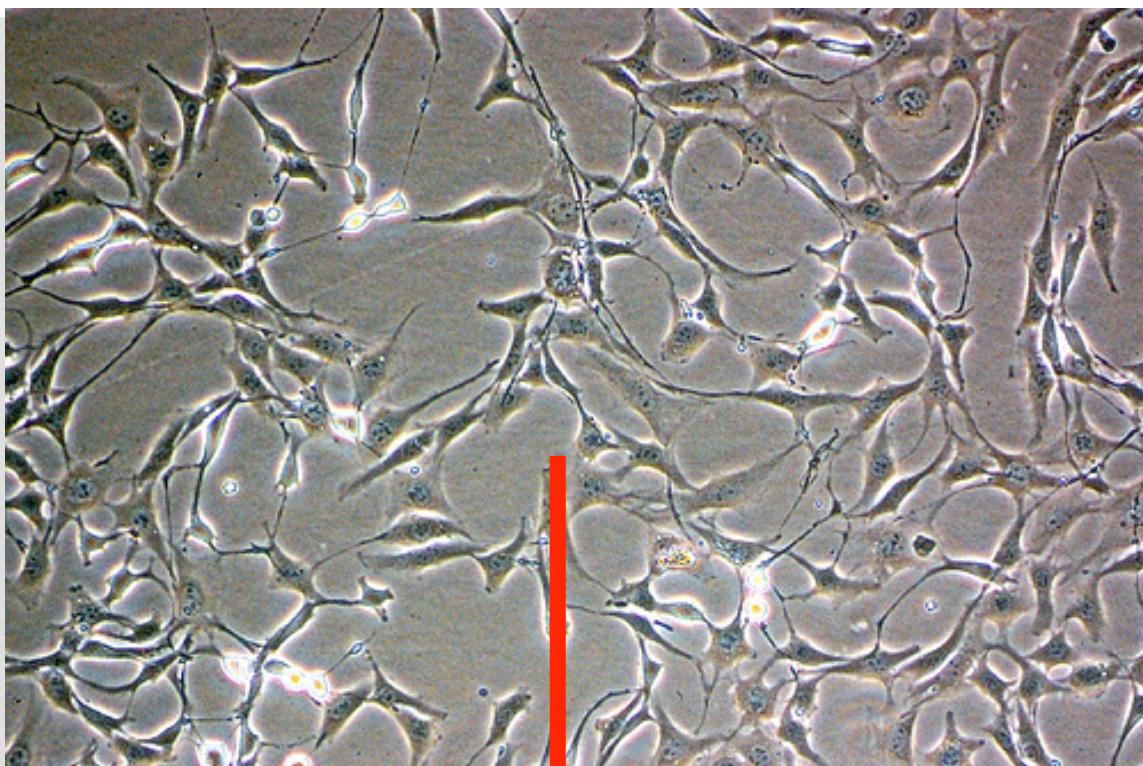


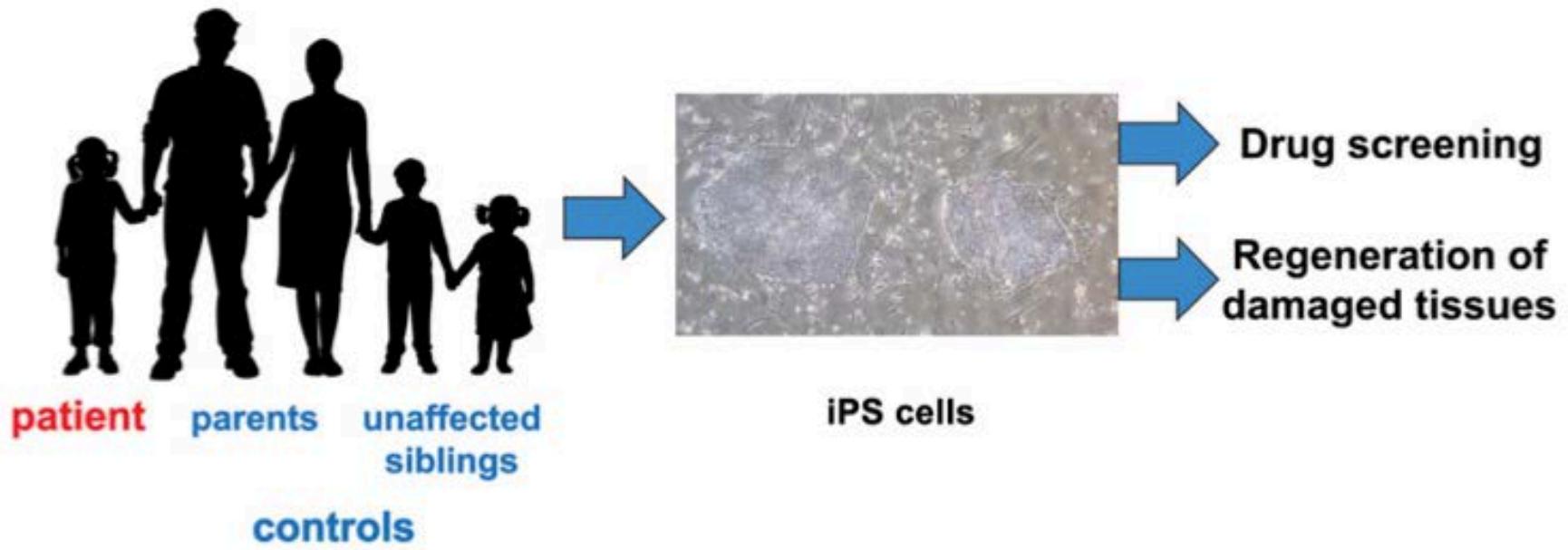
Shinya Yamanaka (1962-)



Culture de Fibroblastes







Urano F. Diabetes 2014; 63: 844-846