

> Des mutations récessives dans le gène *PYROXD1* ont été récemment décrites chez des patients présentant un tableau de myopathie congénitale ou de dystrophie musculaire des ceintures [1-4]. *PYROXD1* (*PY*Ridine nucleotide-*disulfide OX*idoreductase *Domain-containing protein 1*) est une protéine exprimée de manière ubiquitaire que l'on retrouve dans le cytosol et les noyaux des fibres musculaires squelettiques. La fonction précise de *PYROXD1* est peu connue et des analyses de complémentation dans la levure suggèrent qu'il s'agit d'une oxido-réductase capable de prévenir les effets du stress oxydatif [3]. La diminution de l'expression de *PYROXD1* est létale lors du développement chez la drosophile, et elle altère la prolifération, la migration, et la différenciation des myoblastes murins. Cet article vise à résumer brièvement les caractéristiques cliniques, histologiques, et génétiques de la myopathie liée à *PYROXD1* afin d'éclairer le mécanisme pathophysiologique de la maladie et d'analyser la corrélation entre génotype et phénotype. <

La clinique - un début précoce ou à l'âge adulte

Au total, 12 familles avec mutation dans le gène *PYROXD1* sont décrites à ce jour [1-4]. La majorité des patients présente des symptômes de la maladie à la naissance ou dans l'enfance tandis que d'autres montrent les premiers signes cliniques à l'âge adulte. La faiblesse musculaire est progressive et concerne principalement les muscles axiaux, les muscles proximaux des membres supérieurs et inférieurs, et les muscles faciaux.

Une voix nasonnée, absente chez les patients adultes, est notée dans la plupart des cas précoces. Une scoliose importante est diagnostiquée chez tous les cas néonataux. Environ la moitié des patients, dont tous les cas adultes, présente une atteinte respiratoire avec réduction de la capacité vitale. D'autres signes cliniques comprennent essentiellement un palais ogival, un ptosis, une hyperlaxité, des rétractions, et une colonne raide.

16^{es} JSFM : Prix communication orale 2018

La myopathie liée à *PYROXD1*: Caractérisation clinique, histologique, et génétique

Xavière Lornage¹, Norma B. Romero²,
Jocelyn Laporte¹, Johann Böhm¹



¹IGBMC, Inserm U1258, CNRS UMR7104, Illkirch, France.

²Unité de Morphologie Neuromusculaire, Institut de Myologie, Inserm UMRS974, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

lornagex@igbmc.fr

L'histologie – des noyaux internalisés et des cores

Les biopsies des patients *PYROXD1* révèlent des anomalies histopathologiques similaires dont une variabilité de taille des fibres et une fibrose. La présence de groupes de fibres musculaires avec de nombreux noyaux internalisés et des lésions de type 'core' est retrouvée chez tous les patients et est évocatrice de la maladie [2-4] (Figure 1). Les analyses en microscopie électronique et en immunofluorescence révèlent la présence de bâtonnets et une importante désorganisation des fibres musculaires avec accumulation de protéines myofibrillaires dont la desmine, la myotiline et l'alpha-B cristalline [3-4].

La génétique - corrélation entre génotype et phénotype

Les mutations du gène *PYROXD1* ont été identifiées par séquençage d'exome, panel de gènes, et/ou Sanger. Il s'agissait de mutations faux-sens, d'épissage, et une insertion exonique de quatre nucléotides. La mutation la plus fréquente, un faux-sens c.464A>G (p.Asn155Ser), est retrouvée dans dix familles, soit à l'état homozygote, soit à l'état hétérozygote avec une deuxième mutation en trans [1-4]. De manière générale, les porteurs de mutations faux-sens homozygotes ou hétérozygotes composites (p.Asn155Ser ; p.Tyr354Cys) présentent un déficit touchant principalement les muscles des ceintures débutant dans l'enfance ou à



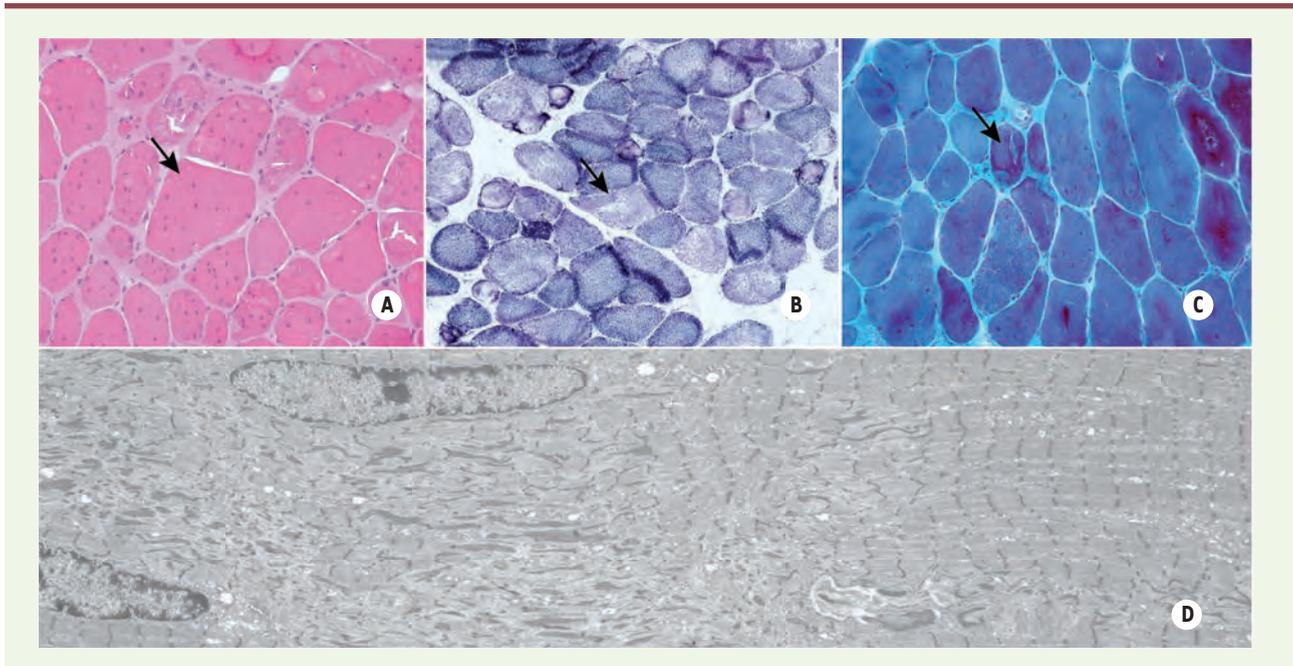


Figure 1. Colorations à l'hématoxyline et à l'éosine [A], succinate déshydrogénase (SDH) [B], au trichrome de Gomori (mGT) [C] et microscopie électronique [D] d'une biopsie musculaire d'un patient PYROXD1. L'histopathologie est caractérisée par de nombreux noyaux internalisés, des zones dépourvues d'activité oxydative (cores), des accumulations violettes en mGT correspondant à des bâtonnets (flèches).

l'âge adulte. En revanche, les patients porteurs d'une mutation d'épissage (c.285+1G>A ; c.414+1G > A ; c.415-976A > G) ont des symptômes plus sévères et plus complexes avec scoliose, voix nasonnée, hyperlaxité, rétractions et colonne raide apparaissant dès la naissance ou l'enfance. Il a été démontré que les mutations d'épissage de *PYROXD1* perturbent la production d'ARN ou de protéines stables [3-4]. L'analyse des données cliniques et génétiques des 12 patients étudiés montre que les mutations conduisant à une diminution du niveau de PYROXD1 entraînent un phénotype précoce et plus sévère.

La physiopathologie - l'augmentation du stress oxydatif en cause ?

Chez la levure, l'absence de l'orthologue de PYROXD1 augmente la sensibilité au stress oxydatif [3]. Ce dernier est un facteur favorisant la formation de cores dans les fibres musculaires et peut restreindre/impacter la respiration mitochondriale [1,5]. Ces résultats suggèrent que l'altération de la fonction et de la structure musculaire des patients *PYROXD1* est une conséquence directe d'un stress oxydatif prononcé. L'augmentation des marqueurs de stress HSP70 et glutathione réductase dans le muscle des patients est d'ailleurs en faveur de cette hypothèse [4].

Conclusion

La myopathie liée à *PYROXD1* est une maladie neuromusculaire cliniquement hétérogène dont l'âge de début est étroitement lié au type de mutation. Les quelques expériences fonctionnelles suggèrent que l'augmentation du stress oxydatif contribue très probablement au phénotype

musculaire. Les biopsies des patients se distinguent par des groupements de fibres avec cores et plusieurs noyaux internalisés, ainsi que des accumulations de protéines myofibrillaires. Cette signature histologique particulière servira à orienter le diagnostic moléculaire des personnes atteintes de myopathie.

PYROXD1-related myopathy

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Saha M, Reddy HM, Salih MA, et al. Impact of PYROXD1 deficiency on cellular respiration and correlations with genetic analyses of limb-girdle muscular dystrophy in Saudi Arabia and Sudan. *Physiol Genomics* 2018 ; 50 : 929-39.
2. Sainio MT, Valipakka S, Rinaldi B, et al. Recessive PYROXD1 mutations cause adult-onset limb-girdle-type muscular dystrophy. *J Neurol* 2019 ; 266 : 353-60.
3. O'Grady GL, Best HA, Sztal TE, et al. Variants in the oxidoreductase PYROXD1 cause early-onset myopathy with internalized nuclei and myofibrillar disorganization. *Am J Hum Genet* 2016 ; 99 : 1086-105.
4. Lornage X, Schartner V, Balbuena I, et al. Clinical, histological, and genetic characterization of PYROXD1-related myopathy. *Acta Neuropathol Commun* 2019 ; 7 : 138.
5. Paolini C, Quarta M, Wei-LaPierre L, et al. Oxidative stress, mitochondrial damage, and cores in muscle from calnexin-1 knockout mice. *Skelet Muscle* 2015 ; 5 : 10.

TIRÉS À PART

X. Lornage