

## CAS CLINIQUE

## Une neuropathie sensible à la riboflavine, aux caractéristiques singulières: Le syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere

A riboflavin-responsive neuropathy with unique characteristics: Brown-Vialetto-Van Laere syndrome.

Soreya BELARBI, Samira Makri MOKRANE

Service neurologie, EHS ALI AIT IDIR, Alger

Auteur correspondant: belarbi\_soreya@yahoo.fr soumis le 26/01/2022 ; accepté le 04/04/2022 ; publié le 27/06/2022

**Citation:** BELARBI S, et al.

Une neuropathie sensible à la riboflavine, aux caractéristiques singulières: Le syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere (2022) J Fac Med Or 6 (1) : 763-768.

**DOI:** <https://doi.org/10.51782/jfmo.v6i1.141>

### MOTS CLÉS

Syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere; *SLC52A2*; Transporteur de Riboflavine.

### Résumé

Le syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere (SBVVL) est une maladie rare, caractérisée par une neuropathie axonale progressive, une atrophie optique, une perte auditive, un dysfonctionnement bulbaire et une insuffisance respiratoire, associés à des mutations dans les gènes *SLC52A2* et *SLC52A3* qui codent respectivement pour les transporteurs de riboflavine humains RFVT2 et RFVT3. Près de 70 cas ont été rapportés par diagnostic moléculaire. La majorité des cas familiaux sont autosomiques récessifs, avec un rapport femme/homme de 3:1. Nous décrivons le cas clinique d'un garçon de 14 ans atteint de SBVVL qui présentait depuis son jeune âge une perte auditive neurosensorielle progressive, d'apparition insidieuse, suivie d'une atrophie de la langue avec fasciculations. Parfois, le spectre clinique imite la maladie du motoneurone (MND) à début juvénile. Il est important d'identifier les syndromes BVVL qui sont potentiellement curables sous fortes doses de riboflavine.

### KEY WORDS

Brown-Vialetto-Van-Laere syndrome; *SLC52A2*; Riboflavin transporter

### Abstract

Brown-Vialetto-Van Laere syndrome (BVVLS) is a rare disease characterized by progressive axonal neuropathy, optic atrophy, hearing loss, bulbar dysfunction, and respiratory failure associated with mutations in the *SLC52A2* and *SLC52A3* genes that code for the human riboflavin transporters RFVT2 and RFVT3, respectively. Nearly 70 cases have been reported by molecular diagnosis. The majority of familial cases are autosomal recessive, with a female to male ratio of 3:1. We describe the clinical case of a 14 years-old boy with BVVLS who presented from a young age with progressive sensorineural hearing loss of insidious onset, followed by atrophy of the tongue with fasciculations. Sometimes the clinical spectrum mimics juvenile-onset motor neuron disease (MND). It is important to identify BVVLS that may respond to high doses of riboflavin.

## Introduction

Le syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere (BVVLS) est une affection neurodégénérative rare, autosomique récessive, décrite pour la première fois en 1894 par Brown, puis par Vialetto en 1936 et Van Laere en 1966 [1,2], caractérisée par une surdité de perception suivie ou accompagnée d'une atteinte des nerfs crâniens, impliquant généralement les composantes motrices des nerfs faciaux, glossopharyngiens et hypoglosses [3]. L'âge d'apparition des premiers symptômes varie de l'enfance à la troisième décennie [1]. Environ la moitié des cas sont sporadiques [4]. La majorité des cas familiaux présentent une transmission autosomique récessive, bien qu'une transmission autosomique dominante [5] ou liée au chromosome X [6] aient été suggérées dans quelques familles.

Les mutations à l'origine du SBVVL ont été observées dans le gène *SLC52A2* (anciennement *C20orf54*, codant pour le transporteur de riboflavine RFVT2) ou *SLC52A3* (codant pour RFVT3) [7-8]. Les mutations de ces deux gènes comprennent des mutations de type faux sens, non-sens, décalage de cadre et site d'épissage, entraînant un défaut du transporteur de la riboflavine qui répond au moins partiellement à une supplémentation en riboflavine [9-10]. Le rôle d'un autre gène *SLC52A1* (codant pour un transporteur de riboflavine RFVT1) dans la pathogénicité du syndrome BVVLS est encore incertain, car il s'est avéré défectueux dans un seul cas [11].

La riboflavine (7,8-diméthyl-10-ribityl-isoalloxazine; vitamine B2) est un composé soluble dans l'eau et agit comme un précurseur de la flavine mononucléotide (FMN) et de la flavine adénine dinucléotide (FAD). La FMN et la FAD jouent tous deux un rôle dans les réactions biologiques d'oxydoréduction, notamment dans la chaîne de transport d'électrons de la mitochondrie [12]. Comme la riboflavine ne peut être synthétisée de novo par les mammifères, les transporteurs de riboflavine sont indispensables au métabolisme cellulaire normal. Ce qui suggère que la réduction de la riboflavine intracellulaire est un médiateur pathologique critique du SBVVL. Le traitement par une supplémentation en riboflavine à fortes doses améliore partiellement la progression de cette maladie neurodégénérative, en particulier s'il est initié tôt après l'apparition des symptômes [13].

Récemment, des motoneurons provenant de cellules souches pluripotentes induites ont été dérivés de deux patients atteints du BVVLS et porteurs de mutations *SLC52A2* ou *SLC52A3* [14]. Il a été constaté une réduction de l'élongation des axones, associée à des perturbations de la composition des neurofilaments et une réduction du flux autophagique / mitophagique.

Malgré ces résultats, les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la dégénérescence des motoneurons dans le BVVLS ne sont toujours pas clairs. On sait que les motoneurons sont particulièrement sensibles à l'altération du métabolisme énergétique en raison de leur taux métabolique élevé et de leur longueur axonale [15]. En outre, les perturbations mitochondriales entraînant une altération de la chaîne de transport d'électrons et une aug-

mentation du stress oxydatif sont impliquées dans les pathomécanismes de la neurodégénérescence dans certaines maladies des motoneurons telles que la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou l'amyotrophie spinale [15, 16]. Étant donné le rôle critique de la riboflavine dans la génération des substrats utilisés pour la chaîne de transport d'électrons, l'hypothèse qu'une réduction du transport de la riboflavine entraînerait une altération de la chaîne de transport d'électrons, qui pourrait à son tour contribuer à la neurodégénérescence a été émise. Les patients atteints du SBVVL présentent le plus souvent une neuropathie axonale progressive avec une atteinte prédominante des membres supérieurs et des axes dans le cas de la RFVT2 par rapport à une faiblesse généralisée dans le cas de la RFVT3, une surdité de perception bilatérale, une paralysie bulbaire et une atteinte respiratoire [17]. D'autres paralysies des nerfs crâniens, une atrophie optique, une atteinte des motoneurons supérieurs et inférieurs et une ataxie peuvent survenir, en particulier lorsque la maladie progresse, imitant des pathologies telles que la SLA [17,4], la maladie des motoneurons de Madras et le syndrome de Nathalie [18,19]. La surdité est le signe le plus courant de cette affection, débutant généralement dans la petite enfance [20]. Le délai entre son apparition et le développement des autres manifestations cliniques est variable d'un sujet à l'autre.

Nous rapportons les caractéristiques cliniques et neurophysiologiques d'un patient atteint de surdité avec une atteinte des nerfs crâniens. Le tableau clinique suggère le diagnostic de paralysie pontobulbaire avec surdité neurosensorielle ou syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere.

## Cas clinique

Nous rapportons le cas d'un enfant âgé de 14 ans, issu d'un mariage consanguin de 2ème degré, sans notion de cas similaire dans la famille et qui présente depuis son jeune âge une hypoacousie bilatérale. Il y'a 6 mois, s'est installé une chute bilatérale des paupières avec une modification de la voix, devenue nasonnée. Ces troubles étaient accompagnés de troubles de la déglutition avec dysphagie aux liquides ainsi qu'une difficulté à propulser le bol alimentaire.

Ces signes sont apparus de manière subaiguë sans notion de fluctuations dans le temps. L'examen neurologique a retrouvé un enfant conscient coopératif, présentant un ptosis bilatéral sans limitation des mouvements oculaires conjugués, un déficit des muscles de la face, avec difficulté à gonfler les joues, à siffler et à pincer la **bouche (Figure 1, Figure 2)**, un réflexe nauséux et vélo palatin diminués.

Figure 1. Langue atrophiée creusée par des sillons et ptosis bilatéral

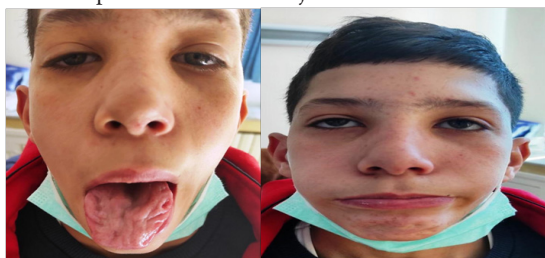


Figure 2. Atteinte faciale avec difficulté à gonfler les joues

L'examen du nerf grand hypoglosse a objectivé un aspect particulier de la langue avec des sillons creusants (Figure 1), une parésie avec faiblesse des mouvements latéraux de la langue et surtout des fasciculations très importantes.

Le reste de l'examen neurologique était sans anomalies. Le tonus, la force musculaire ainsi que les réflexes ostéotendineux étaient normaux. Il n'y avait pas de troubles sensitifs aux membres supérieurs et inférieurs.

Les dosages des enzymes musculaires, des anticorps anti récepteur à l'acétylcholine et anticorps anti MuSk (Muscle Specific tyrosine Kinase) étaient normaux.

L'étude électroneuromyographique (ENMG) a révélé un tracé neurogène au niveau des muscles innervés par le tronc cérébral notamment le muscle génioglosse (Figure 3).

Il existait des signes de dénervation active intéressant les muscles de la langue avec des fasciculations (Figure 4). L'électromyographie au niveau des 4 membres a par contre retrouvé un tracé normal. L'étude de la conduction motrice des nerfs périphériques était normale aux 4 membres. La recherche d'un bloc neuromusculaire était négative.

Les Potentiels évoqués auditifs (PEA) ont mis en évidence une hypoacousie bilatérale d'origine dégénérative probable, vu l'absence de réponse aux stimulations des deux côtés, et ce malgré une perception sonore basse mais préservée (Figure 5). L'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'électrocardiogramme et l'échocardiographie étaient sans particularité.

Figure 3. Tracé neurogène à la détection du muscle orbiculaire des lèvres

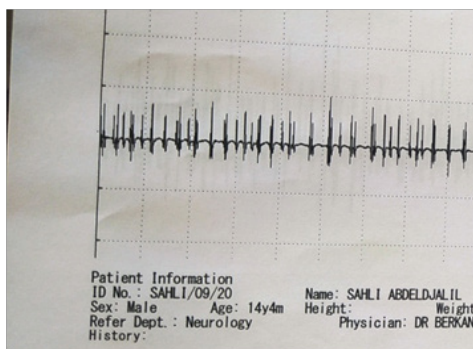


Figure 4. Dénervation active intéressant les muscles de la langue

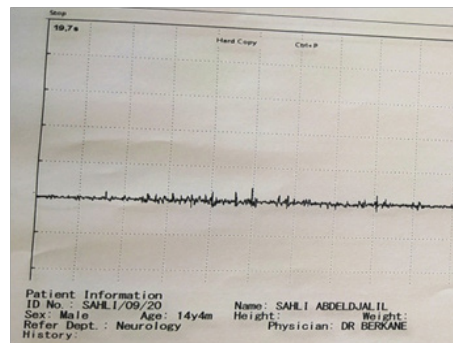
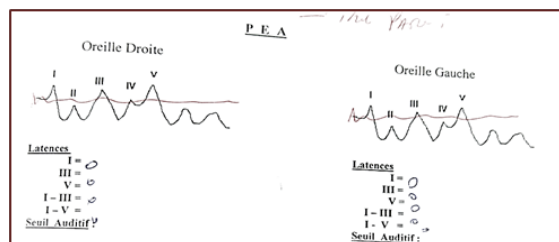


Figure 5. PEA: Tracé plat avec un seuil auditif conservé



## Discussion

Le syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere est un trouble neurologique rare d'étiologie inconnue, caractérisé par une paralysie pontobulbaire progressive associée à une surdité neurosensorielle [21]. Chez notre patient, la surdité neurosensorielle a été le premier symptôme de la maladie, suivie plus tard de la paralysie de multiples nerfs crâniens impliquant les composantes motrices des IIIème, VIIème, IXème et XIIème nerfs crâniens.

Il n'y avait aucun signe d'implication des nerfs moteurs spinaux dans notre cas. Ce tableau clinique est en faveur du diagnostic de paralysie pontobulbaire progressive avec surdité neurosensorielle ou SBVVL. Plusieurs diagnostics différentiels du SBVVL sont notés. Il est difficile de diagnostiquer un BVVLS chez un patient qui présente initialement une simple surdité de perception. L'atteinte d'autres nerfs crâniens associée à la surdité neurosensorielle est nécessaire pour établir un diagnostic avec un certain degré de confiance.

L'affection la plus étroitement apparentée est la paralysie bulbaire progressive de Fazio-Londe [22] où le seul trait distinctif du BVVLS est l'absence de surdité. De même, le syndrome de Nathalie peut prêter à confusion. Il s'agit d'une maladie rare caractérisée par une surdité associée à une atrophie musculaire spinale, une cataracte, des défauts de conduction cardiaque et un hypogonadisme [23]. Le syndrome de Boltshauser, qui se caractérise par une amyotrophie distale avec paralysie des cordes vocales et une surdité neurosensorielle, est également très similaire

au SBVVL[24].Cependant, les signes d'atteinte du tronc cérébral sont limités à la paralysie des cordes vocales et l'hérédité est probablement de transmission autosomique dominante.

L'hérédité autosomique dominante est très rare dans le SBVVL, avec seulement deux familles rapportées [5-6].

La maladie du motoneurone type Madras (MMNM) est une autre maladie étroitement liée au BVVLS [25]. Elle est caractérisée par une faiblesse et une atrophie des muscles des membres, une surdité neurosensorielle de perception et de multiples paralysies des nerfs crâniens, affectant généralement les nerfs crâniens VII, IX et XII.

L'atteinte des nerfs crâniens III et VI n'a pas été signalée dans la MMNM [26].Il est intéressant de noter qu'une atteinte cardiaque a été rapportée dans un cas de SBVVL avec un bloc de branche partiel droit à l'électrocardiogramme [27].

La transmission génétique du SBVVL est très variable: autosomique récessive, autosomique dominante et liée au chromosome X [5, 6, 28].

Chez notre patient, il n'y a pas de cas similaire dans la famille, ni de perte d'audition bien qu'il y ait une consanguinité positive entre les parents. Chez notre patient, la perte de l'audition a été signalée comme la première manifestation clinique du SBVVL.

Elle est décrite au début de la maladie, tant dans les formes familiales que dans les formes non familiales [29]. Elle peut cependant survenir tardivement ou n'être objectivée qu'en post mortem [28] avec une atteinte axonale et myélinique sévères du nerf cochléaire ainsi qu'une gliose importante dans les noyaux cochléaires ventraux.

Dans notre cas, la surdité a été bien documentée par la réalisation des PEA. Le diagnostic de la surdité chez les nourrissons et les jeunes enfants repose sur les PEA, en particulier chez ceux qui ont des problèmes neurologiques graves. L'IRM cérébrale est normale chez notre patient, bien qu'une atrophie du tronc cérébral [30], du cervelet [31] ou une hyperintensité des noyaux du tronc cérébral [32] aient été rapportées dans le SBVVL.

Les cas avec une évolution prolongée peuvent se présenter avec une progression régulière ou plutôt irrégulière avec des phases de rechutes suivies de périodes de stabilisation et même d'amélioration partielle, pouvant être clinique et neurophysiologique [5]. Le cas que nous avons décrit a présenté une légère amélioration des troubles de la déglutition sous riboflavine.

## Conclusion

A la lumière de la réponse thérapeutique tardive à la riboflavine chez notre patient et dans d'autres [33], des essais thérapeutiques plus longs sont recommandés, surtout en attendant une confirmation génétique. Il y a également un besoin urgent d'études supplémentaires, portant sur un plus grand nombre de patients et un suivi plus long pour établir l'efficacité de la riboflavine à modifier l'histoire naturelle en ce qui concerne: la réponse la plus élevée pouvant être obtenue, l'existence et la durée du temps pour l'efficacité thérapeutique et le rôle des différentes mutations dans la réponse thérapeutique et dans les corrélatons génotype/phénotype [34].

## Conflits d'intérêt

Les auteurs certifient qu'ils ont obtenu le consentement du patient pour que son image et autres informations cliniques soient rapportées dans le journal.

## Références bibliographiques

1. Sathasivam S. (2008).Brown-Vialetto-Van Laere syndrome review. *Orphanet J Rare Dis* ; 3:9.
- 2.Camargos S, Guerreiro R, Mageste LS. (2018). Late-onset and acute presentation of Brown-Vialetto-Van Laere syndrome in a Brazilian family. *Neurol Genet*;4:1-3.
3. Prabhu HV, Brown MJS.(2005). Brown-Vialetto-Van Laere syndrome: a rare syndrome in otology. *J Laryngol Otol*, 119:470-2.
4. Megarbane A, Desguerres I, Rizkallah E, Delague V, Nabbout R, Barois A, et al. (2000).Brown-Vialetto-Van Laere syndrome in a large inbred Lebanese family: confirmation of autosomal recessive inheritance? *Am J Med Genet*, 92:117-21.
5. De Grandis D, Passadore P, Chinaglia M, Brazzo F, Ravenni R, Cudia P. (2005). Clinical features and neurophysiological follow-up in a case of Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Neuromusc Disord* , 15:565-8.
6. Hawkins SA, Nevin NC, Harding AE. (1990). Pontobulbar palsy and neurosensory deafness (Brown-Vialetto-Van Laere syndrome) with possible autosomal dominant inheritance. *J Med Genet*, 27:176.
- 7.Foley AR, Menezes MP, Pandraud A, Gonzalez MA, Al-Odaib A, Abrams AJ, et al. (2014). Treatable childhood neuropathy caused by mutations in riboflavin transporter RFVT2. *Brain*, 137:44-56.
8. Green P, Wiseman M, Crow YJ, Houlden H, Riphagen S, Lin JP, et al. (2010). Brown-Vialetto-Van Laere Syndrome, a ponto-bulbar palsy with deafness, is caused by mutations in C20orf54. *Am J Hum Genet* ;86:485-9.

9. Bosch AM, Abeling NG, IJlst L, Knoester H, Pol WL, Stroomer AE, et al. (2011). Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome is associated with a riboflavin transporter defect mimicking mild MADD: a new inborn error of metabolism with potential treatment. *J Inher Metab Dis* ;34:159-64.
10. Bosch AM, Stroek K, Abeling NG, Waterham HR, IJlst L, Wanders RJ. (2012). The Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome revisited: Natural history, genetics, treatment and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis*, 7:83.
11. Ho G, Yonezawa A, Masuda S, Inui K, Sim KG, Carpenter K, et al. (2011). Maternal riboflavin deficiency, resulting in transient neonatal-onset glutaric aciduria Type 2, is caused by a microdeletion in the riboflavin transporter gene GPR172B. *Hum Mutat*, 32: E1976-84.
12. Powers HJ. (2003). Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr*, 77: 1352-60.
13. Foley AR, Menezes MP, Pandraud A, Gonzalez MA, Al-Odaib A, Abrams AJ, et al. (2014). Treatable childhood neuronopathy caused by mutations in riboflavin transporter RFVT2. *Brain*, 137: 44-56.
14. Rizzo F, Ramirez A, Compagnucci C, Salani S, Melzi V, Bordoni A, et al. (2017). Genome-wide RNA-seq of iPSC-derived motor neurons indicates selective cytoskeletal perturbation in Brown-Vialetto disease that is partially rescued by riboflavin. *Sci Rep*, 7: 46271.
15. Cozzolino M, Carri MT. (2012). Mitochondrial dysfunction in ALS. *Prog Neurobiol*, 97: 54-66.
16. Bartolome F, Wu HC, Burchell VS, Preza E, Wray S, Mahoney CJ, et al. (2013). Pathogenic VCP mutations induce mitochondrial uncoupling and reduced ATP levels. *Neuron*, 78: 57-64.
17. Woodcock IR, Menezes MP, Coleman L, Yaplito-Lee J, Peters H, White SM, et al. (2017). Genetic, radiologic, and clinical variability in Brown-Vialetto-van Laere Syndrome. *Semin Pediatr Neurol*, 26:2-9.
18. Anand G, Hasan N, Jayapal S, Huma Z, Ali T, Hull J, et al. (2012). Early use of high-dose riboflavin in a case of Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Dev Med Child Neurol*; 54: 187-9.
19. Manole A, Houlden H. (2015). Riboflavin transporter deficiency neuronopathy. *Gene Reviews* © [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993-2016.
20. Manole A, Houlden H. (2015). Riboflavin transporter deficiency neuronopathy. *Gene Reviews* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993-2016.
21. Kranthi P, Butchi Raju Garuda, Gopi S, Sateesh Kumar T. (2020). Brown-Vialetto-Van Laere syndrome: A rare case report of MND mimic. *Neurol India* ;68(5):1217-1219.
22. Mc Shane MA, Boyd S, Harding B, Brett EM, Wilson J. (1992). Progressive bulbar paralysis of childhood. A reappraisal of Fazio-Londe disease. *Brain*;115:1889-900.
23. Cremers CW, Ter Haar BG, Van Rens TJ. (1975). The Nathalie syndrome. A new hereditary syndrome. *Clin Genet* ;8:330-40.
24. Boltshauser E, Lang W, Spillman T, Hof E. (1989). Hereditary distal muscular atrophy with vocal cord paralysis and sensorineural hearing loss: a dominant form of spinal muscular atrophy. *J Med Genet*;26:105
25. Meenakshisundaram E, Jagannathan K, Ramamurthy B. (1970). Clinical pattern of motor neuron disease seen in younger age groups in Madras. *Neurol India*;18:109-12.
26. Nalini A, Yamini BK, Gayatri N, Thennarasu K, Gope R. (2006). Familial Madras motor neuron disease (FMMND): study of 15 families from southern India. *J Neurol Sci* ;250:140-6.
27. Mégarbané A, Desguerres I, Rizkallah E, Delague V, Nabbout R, Barois A, et al. (2000). Brown-Vialetto-Van Laere syndrome in a large inbred Lebanese family: confirmation of autosomal recessive inheritance?. *Am J Med Genet* ; 92:117-21.
28. Malheiros JA., Camargos ST., de Oliveira JT., Cardoso Francisco EC. (2007). Brazilian family with Brown Vialetto Van Laere syndrome with autosomal recessive inheritance. *Arq Neuropsiquiatr* ;65:32-5.
29. Voudris K A, Skardoutsou A, Vagiakou EA. (2002). Infantile progressive bulbar palsy with deafness case report. *Brain Dev* ;24:732-5.
30. Koc AF, Bozdemir H, Sarica Y. (2003). Mental retardation associated with Brown-Vialetto-Van Laere syndrome. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* ;4:52-3.
31. Malheiros JA, Camargos ST, de Oliveira JT, Cardoso FEC. (2007). A Brazilian family with Brown-Vialetto-Van Laere syndrome with autosomal recessive inheritance. *Arq Neuropsiquiatr*;65:32-5.
32. Koul R, Jain R, Chacko A, Alfutaisi A, Hashim J, Chacko J. (2006). Pontobulbar palsy and neurosensory deafness (Brown-Vialetto-Van Laere syndrome) with hyperintense brainstem nuclei on magnetic resonance imaging: new finding in three siblings. *J Child Neurol* ;21:523-5.
33. Johnson JO, Gibbs JR, Megarbane A, et al. (2012). Exome sequencing reveals riboflavin transporter mutations as a cause of motor neuron disease. *Brain*;135:2875e82.
34. Ciccolella M, Catteruccia M, Benedetti S, et al. (2012). Brown-Vialetto van Laere and Fazio-Londe overlap syndromes: a clinical, biochemical and genetic study. *Neuromuscul Disord*.

