

Journée



Le diagnostic génétique dans les maladies rares du foie cas cliniques

Dr Rivet- Dr Spraul

8/12/2016

Dina

- 1mois ½ adressé par CH Voiron pour bilan de cholestase
- 2^{ème} enfant. Parents non consanguins. Maman Française, Papa Tunisien
- Naissance à terme sans soucis.
- RCIU: Poids 2320 g. Taille 46 cm
- Ictère depuis la naissance, selles décolorées, urines foncées
- Examen clinique:
 - faciès normal
 - pas de souffle cardiaque
 - hépatomégalie modérée
 - pas de splénomégalie.
 - Bon état nutritionnel

Bilan

Acides biliaires 292 $\mu\text{mol/L}$; GGT : 40U/L : Cholestase à GGT normales
Bilirubine totale 188 $\mu\text{mol/L}$ Bilirubine conjuguée 168 $\mu\text{mol/L}$: Ictère
ALAT 220 U/L, ASAT 200 U/L
AFP : non dosée

NFS: Thrombocytose 830 G/L. TP normal

Echographie hépatique: vésicule de petite taille.

Pas d'autres anomalies

Echographie cardiaque: normale

Radiographie vertèbres: normale

Examen ophtalmologique normal

Test de la sueur normal

Dosage Alpha 1 antitrypsine normal

Chromatographie des acides biliaires: normale

- Cholangiographie transvésiculaire et biopsie hépatique: élimine AVBEH.

Biopsie :pas d'obstacle, paucité canalaire mais peu d'EP.

Analyse moléculaire: séquençage Sanger (cholestase GGT normale)

ABCB11 (BSEP) et ATP8B1 (FIC1) : absence de mutations

- Traitement mis en route
 - Ursolfalk 25 mg/kg/jour
 - Vitaminothérapie substitutive ADEK
 - Bicarbonate de Sodium
 - Introduction Rifadine à 3 mois

Evolution

- Amélioration de la cholestase avec bonne cinétique de décroissance de la bilirubine
- Acides biliaires élevés persistants
- Prurit important apparu dès 3 mois de vie traité par Rifadine, Questran
- Introduction Sertraline à l'âge de 9 mois
- Devant l'évolution prurit réfractaire et biomoléculaire négative: décision de re biopsier le 14/03/2016 à l'âge de 13 mois

PBH: fibrose portale - ductopénie relative 57%

Autres diagnostics?

- Alagille mais clinique et biologie peu évocatrice.
Etude JAG1 négative
- Analyse moléculaire par capture ciblée de gènes impliqués dans les cholestases

Identification de 2 variants sur *TJP2*

TJP2 c.1249G>C : **p.Glu417Gln** : état **hétérozygote**

TJP2 c.1383-1391delinsGG : **p.Thr462Valfs*50** : état **hétérozygote**

----> répartition biallélique des mutations

Déficit TJP2

- Sambrotta et al. Nature genetics 2014
- 12 patients PFIC GGT normales (avant âge 3 mo) avec évolution sévère :
 - 9/12 Transplantation hépatique
 - 1/12 DCD
 - 2 /12 HTP modérée
- TJP2 : protéine des jonctions serrées ubiquitaire
- Déficit en TJP2 ----> absence d'IM CLDN1 et TJP2 (présence CLDN2)
canalicule biliaire et cholangiocytes
- Atteinte hépatique : défaut localisation CLDN1 si déficit en TJP2
- Atteintes extra hépatiques ?? Surdité, atteinte respiratoire, alopecie...

Djibril, né en 2004

- Adressé à 1 mois de vie pour bilan de cholestase néonatale
- Parents consanguins, algériens; maman DID
- Prématurité 35 SA PN 3830 g
- Hépatosplénomégalie
- Dénutrition +++ nécessitant la mise en route d'une AEN

- Cholestase très sévère sans prurit à GGT normales
- Bilirubine totale 273 μM / 245 conjuguée μM
- Transaminases ALAT 482 U/L
- Alpha foetoprotéine à 116 000 à M1 à 157 000 M2 394 000 M4 ,596 000 U/L à M5
- Acides biliaires sériques : 20-30 μM avant la mise sous AUCD
- Acides biliaires urinaires : pas de déficit de synthèse

- 2 biopsies hépatiques
 - à 1 mois : aucun signe d'obstacle, fibrose portale, périportale, centrolobulaire et intralobulaire, infiltration inflammatoire importante portale
 - à 6 mois : devant l'aggravation cholestase, alphafoeto très élevée et volumineuses ADP coeliomésentériques au scanner : PBH chirurgicale et ablation ADP: cirrhose

- Sous AUCD : bonne évolution
 - bilan hépatique normalisé dans les 2 premières années mais pas arrêt de l'AUCD

Evolution sous traitement AUDC

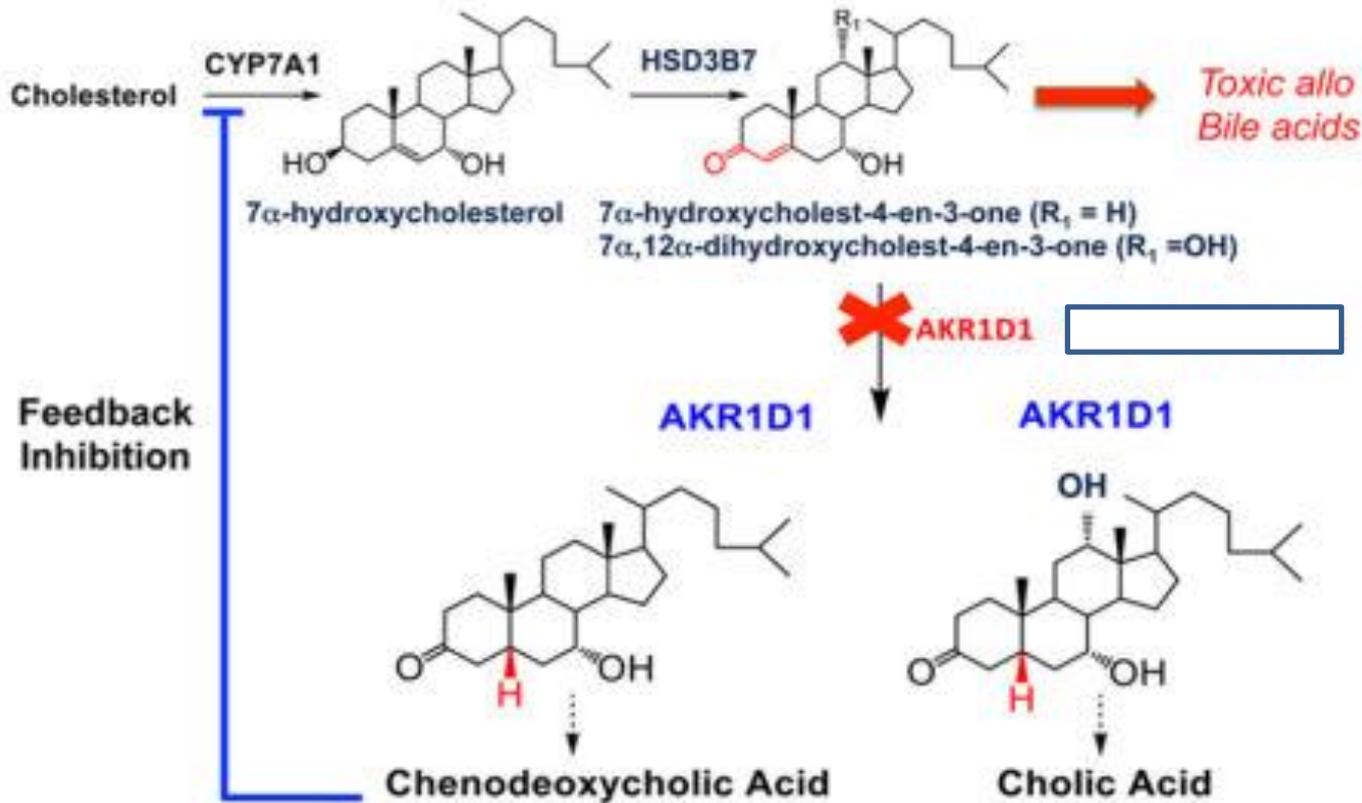
- Plan général :
 - va bien en dehors de grosses difficultés à l'école
- Plan hépatique
 - Prurit modéré et peu gênant (introduction Rifadine 07/2016)
 - Bilan hépatique normal
 - Fibroscan à 4
 - Echographie : gros foie isolé

Analyse moléculaire

- 2009 : : séquençage Sanger
ABCB11 (BSEP) : absence de mutations
- 2015 : Analyse moléculaire par capture ciblée de gènes impliqués dans les cholestases **TJP2** ??
 - *TJP2*: Variant polymorphe (8%) : *p.Ser1010Phe Ho*
 - ***AKR1D1*** : c.242A>T p.Asp81Val : état homozygote
 - Parents hétérozygotes
 - **Déficit de synthèse des acides biliaires ??**

Déficit en *AKR1D1*

Δ^4 -3-oxostéroïd-5 β Réductase



Analyse des AB urinaires après 15 jours arrêt du traitement par AUCD

Etude des acides biliaires dans les urines (suite)

Acide cholique	0,00	µmol/l
Acide chénodésoxycholique	0,00	µmol/l

Acides biliaires secondaires

Acide désoxycholique	1,86	µmol/l
Acide lithocholique	0,00	µmol/l

Autres acides biliaires

Acide ursodésoxycholique	0,0	µmol/l
Acide hyocholique	0,0	µmol/l
Acide hydésoxycholique	0,0	µmol/l

Au total :	1,86	µmol/l
soit	0,12	µmol/mmol créat

Conclusion

/

Présence d'acide désoxycholique, acides biliaires primaires non détectés. Présence d'allo acides biliaires (allo cholate 3.2% et allo chénodésoxycholate 6.9%) ainsi que d'un pic d'oxo-acide biliaire (48.7% des aires mesurées). Ce pic est retrouvé, ainsi que les allo acides biliaires, soit au cours de déficits de synthèse des acides biliaires en delta4-3 oxo SD, soit au cours de cholestases importantes (mais dans des % moindres).

Dr A.MYARA
Hôpital St Joseph

Dosage des acides biliaires sériques en dehors du traitement par AUCD : à contrôler