



Mise en évidence de mutation perte de fonction de CCBE1 chez deux frères présentant un tableau de lymphangiectasie intestinale

Alexandre Fabre, Caroline Lacoste, Abbas Agaimy, Arnaud Charpentier, Valérie Lacroze, Patrice Bourgeois ; CHU Marseille

Contexte : Des mutations à l'état hétérozygote composite ou homozygote du gène CCBE1 entraînant une perte de fonction ont été initialement associées au syndrome d'Hennekam (lymphoedème, lymphangiectasie intestinale, déficit intellectuel et dysmorphie faciale), cependant des formes plus modérées ont été secondairement décrites.

Objectif : L'objectif de cette étude était de rechercher les bases moléculaires chez deux frères présentant un tableau de lymphangiectasie intestinale par séquençage de nouvelle génération.

Méthodes : Il s'agit de deux frères issus d'un mariage non consanguin. Ils sont nés à terme sans antécédent anténatal pour le premier et mise en évidence d'un anasarque foetal pour le deuxième. Nous avons réalisé un séquençage d'exome sur Illumina HiSeq 2000/2500 de l'ADN des patients et de leurs parents. Les résultats ont été analysés en trio sur le logiciel Varaft® filtré sur une liste de 12 gènes candidats, les variant d'intérêt ont été confirmés par séquençage Sanger.

Résultats : Ils ont tous les deux présenté au premier jour de vie un tableau d'œdème avec diarrhée et mise en évidence d'une hypoalbuminémie avec une hypogammaglobulinémie. Il a été mis en évidence un aspect boursoufflé et blanc des villosités intestinales. Ils ont bien répondu au régime pauvre en graisse. Un régime normal a pu être repris à 6 mois de vie pour le premier enfant, actuellement âgé de 8 ans et qui présente un développement normal. Le deuxième enfant a pu reprendre un régime normal à 14 mois et est actuellement âgé de 18 mois. Après application des filtres de fréquence des variants et interprétation de leur pathogeneticité, nous avons retenu chez les deux patients les variants c.271G>A (p.Asp91Asn) et c.683_684insT (p.Leu229ProFs*8) dans le gène CCBE1, chacun étant hérité d'un des deux parents. CCBE1 code pour une protéine à domaine de liaison au collagène et au calcium (Collagen- and calcium-binding domain 1), essentielle à la lymphangiogenèse.

Conclusion: Des mutations pertes de fonction de CCBE1 qui sont responsable du syndrome d'Hennekam peuvent donc être associées à un tableau de lymphangiectasie intestinale isolée. Après une phase initiale avec un régime pauvre en graisse, une alimentation normale peut être reprise.