CAS CLINIQUE 4

Diagnostic d'une maladie polykystique des reins-2 et de maladie de Fabry



Synthèse clinique

Homme, 79 ans

Hémodialysé, polykystose hépatorénale, ATCD mutation facteur 2 avec colite ischémique, douleurs abdominales récurrentes inexpliquées et troubles du transit, érythrose faciale, maladie de Fabry ? faiblesse musculaire, hypertension artérielle

Antécédents familiaux (fils)

Stratégie diagnostique

Séquençage d'exome en première intention

Analyse Solo

Résultats

2 variations détectées dans les gènes ***PKD2*** et ***GLA*** :

GENE	VARIANT	STATUT ALLELIQUE	CLASSIFICATION
PKD2	NM_000297.4:c.1094+1G>A	Hétérozygote	Probablement pathogène
GLA	NM_000169.3: c.868A>C p.(Met290Leu)	Hémizygote	Probablement pathogène

Le patient est hétérozygote pour une variation probablement pathogène dans le gène *PKD2* et hémizygote pour une variation probablement pathogène dans le gène *GLA*.

Les variations pathogènes dans le gène *PKD2* sont impliquées dans **la polykystose rénale autosomique dominante 2.**

Les variations pathogènes dans le gène *GLA* sont impliquées dans la **maladie de Fabry.**

La présence de ces variations probablement pathogènes dans le gène *GLA* et dans le gène *PKD2* pourraient expliquer le phénotype observé chez le patient.

La variation retrouvée dans le gène *GLA* a déjà été rapportée dans la littérature dans la maladie de Fabry (PMID 21517827, 22004918, 25382311).

eurofins | Biomnis

Informations sur la pathologie

- **Le phénotype associé aux variations pathogènes de *PKD2* :**

La maladie polykystique des reins-2 avec ou sans maladie polykystique du foie (*PKD2*) est causée par une mutation hétérozygote dans le gène codant pour la polycystine-2 (*PKD2*; 173910). La forme autosomique dominante de maladie polykystique des reins (ADPKD), présente les manifestations cardinales de kystes rénaux, de kystes hépatiques et d'anévrisme intracrânien. Les douleurs aiguës et chroniques et les néphrolithiases sont des complications courantes. La complication rénale la plus grave est l'insuffisance rénale terminale, qui survient chez environ 50 % des patients avant l'âge de 60 ans. L'âge typique d'apparition se situe au milieu de la vie, mais la fourchette d'âge va de la petite enfance à 80 ans (résumé par Wu et Somlo, 2000) (source OMIM).

- **Le phénotype associé aux variations pathogènes de *GLA* :**

La maladie de Fabry est causée par des mutations du gène *GLA* codant pour l'alpha-galactosidase A, sur le chromosome Xq22. Une variante cardiaque de la maladie de Fabry est également causée par des mutations du gène *GLA*.

La maladie de Fabry est une erreur du catabolisme des glycosphingolipides, liée à l'X, résultant d'une activité déficiente ou absente de l'enzyme lysosomale alpha-galactosidase A. Ce défaut enzymatique conduit à l'accumulation systémique de globotriaosylcéramide (Gb3) et de glycosphingolipides apparentés (Nance et al., 2006). Cette thésaurismose systémique, se manifeste par une insuffisance rénale progressive, une maladie cardiaque, une maladie cérébrovasculaire, une neuropathie périphérique des petites fibres et des lésions cutanées (Schiffmann, 2009). Une variante atypique de la maladie de Fabry a été rapportée dans laquelle une maladie cardiaque, en particulier une hypertrophie ventriculaire gauche, avec ou sans insuffisance rénale, se développe au cours de la sixième décennie de la vie. Ces patients ont une activité GLA résiduelle (Nakao et al., 1995 ; Nakao et al., 2003). Bien que la maladie de Fabry fût auparavant considérée comme une maladie récessive liée à l'X, Wang et al. (2007) ont découvert que les femmes hétérozygotes atteintes de la maladie de Fabry peuvent aussi être atteintes et nécessitent un traitement médical. Ainsi, les femmes hétérozygotes Fabry ne doivent pas être qualifiées de porteuses, car ce terme sous-estime la gravité de la maladie chez ces patientes (source OMIM).

Impact du séquençage d'exome

- Dans ce cas, le séquençage de l'exome a mis en évidence un double hit chez le patient.
- L'identification des variations causales chez le patient a permis :
  - de confirmer le diagnostic de la maladie de Fabry,
  - de poser le diagnostic de la maladie polykystique des reins-2,
  - de mettre en place une prise en charge thérapeutique,
  - ainsi qu'une surveillance cardiaque.
- Une étude de ségrégation familiale est pertinente chez le fils du patient pour le variant du gène *PKD2* mais également chez sa fille pour le variant du gène *GLA* (transmission liée à l'X). In fine, un conseil génétique adapté a pu être délivré à l'issue de cette dernière.
- Dans le cadre de la maladie de Fabry, un dosage de l'activité alphagalactosidase est recommandée chez le cas index et ses apparentés afin de proposer, si celle-ci s'avère anormale, une enzymothérapie.

DS99- Septembre 2022