

La dysplasie épithéliale intestinale : particularités diagnostiques et difficultés de prise en charge

Congenital tufting enteropathy : diagnostic features and management difficulties

Ben Rabeh Trabelsi. R ^(1,2), **Missaoui. N** ^(1,2), **Atitallah. S** ^(1,2), **Yahyaoui. S** ^(1,2),
Mazigh. S ^(1,2), **Bouraoui. S** ^(1,3), **Lahmer. AS** ^(1,3), **Boukthir. S** ^(1,2)

⁽¹⁾ Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis

⁽²⁾ Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis, service de médecine infantile C

⁽³⁾ Hôpital Mongi Slim La Marsa, service d'anatomie et de cytologie pathologiques

RÉSUMÉ

La dysplasie épithéliale intestinale (DEI) est une entéropathie congénitale qui se manifeste par une diarrhée sécrétoire à début précoce, rebelle et non améliorée par le repos digestif, à l'origine d'une insuffisance intestinale sévère, nécessitant une nutrition parentérale au long cours. Nous rapportons un cas de DEI diagnostiqué à J35 de vie pour illustrer les difficultés diagnostiques et de prise en charge de cette pathologie rare, rapporter les différentes complications liées au traitement et décrire le polymorphisme clinique histologique et génétique de la DEI.

Mots clés : Dysplasie épithéliale intestinale, entéropathie congénitale, nutrition parentérale.

ABSTRACT

Congenital tufting enteropathy (CTE) is a congenital abnormality of intestinal mucosa development presenting with early-onset severe intractable diarrhea causing severe intestinal failure and requiring long-term parenteral nutrition and in some cases small bowel transplantation. We report a case of CTE diagnosed at 35 days of life to illustrate the diagnostic and management difficulties of this rare disease, to report the various complications related to the treatment and to describe the clinical, histological and genetic heterogeneity of CTE.

Keywords : Congenital tufting enteropathy, congenital enteropathy, parenteral nutrition.

INTRODUCTION

La dysplasie épithéliale intestinale (DEI) est une entéropathie congénitale rare, de transmission autosomique récessive, caractérisée par une diarrhée chronique à début néonatal aggravée par l'alimentation et responsable d'une insuffisance intestinale souvent sévère. La DEI est fréquente dans les populations d'Afrique du nord et de la péninsule arabe, en Turquie et en Italie [1]. La DEI est liée à une anomalie du développement de l'épithélium de l'intestin grêle et du colon. Elle est caractérisée par une hétérogénéité clinique, histologique et génétique. Le diagnostic repose sur l'analyse histologique des biopsies intestinales et coliques [1]. Les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'identifier des mutations des gènes EpCAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule) qui est associé à la forme de diarrhée congénitale isolée de la DEI [2] et SPINT2 (Serine Peptidase Inhibitor, Kunitz type 2) qui est associé à la forme syndromique de la DEI [3]. Les données de la génétique ont permis le diagnostic prénatal pour les couples consanguins ayant des antécédents de DEI dans la descendance. La prise en charge des enfants atteints de DEI repose sur la nutrition parentérale (NP) quotidienne prolongée. La mortalité de la DEI est élevée, liée d'une part aux conséquences de la diarrhée chronique et d'autre part aux complications de la NP et/ou de la transplantation intestinale [1]. Nous rapportons ici un cas de DEI pour décrire les particularités diagnostiques de cette maladie et illustrer les difficultés de sa prise en charge.

Auteur correspondant :

Dr Ben Rabeh Trabelsi Rania

Mail : raniabenrabeh@gmail.com

OBSERVATION

Il s'agissait d'un nouveau-né de sexe masculin, issu d'un mariage consanguin de 2ème degré, aux antécédents familiaux d'un frère décédé à J10 de vie dans un tableau de déshydratation aigue suite à une diarrhée liquidienne profuse. La grossesse était bien suivie, sans dysgravidie. L'échographie morphologique n'avait pas révélé d'anomalies. Il est né à terme par césarienne en urgence pour procidence du cordon et souffrance foetale aigue. Il était eutrophique pour le terme (PN : 3500g). Il a présenté une détresse respiratoire néonatale immédiate en rapport avec une inhalation du liquide méconial. Il a été hospitalisé en réanimation néonatale pendant cinq jours avec recours à une ventilation invasive pendant trois jours. L'évolution était favorable et le patient a été transféré à notre service à J5 de vie pour complément de prise en charge. Il était sous alimentation entérale à débit discontinu par un lait 1er âge. A J7 de vie le nouveau-né a présenté une diarrhée, faite de sept à neuf selles par jours liquidiennes jaunâtres et profuses, qui ne s'est pas améliorée sous nutrition entérale continue par un hydrolysate de protéines de lait de vache et s'est compliquée à J10 de vie d'une déshydratation stade III avec un état de choc hypovolémique. La perte pondérale était de 35% (3400g à J5 → 2200g à J10). A la biologie, il avait une hypernatrémie à 156 mmol/L, une acidose métabolique avec HCO₃⁻ à 7.5 mmol/L et une insuffisance rénale fonctionnelle (créatinine à 76 µmol/L et urée à 16.1 mmol/L). L'évolution était favorable sur les plans clinique et biologique après le remplissage vasculaire et la réhydratation par voie intraveineuse, mais la diarrhée persistait au repos digestif. A la réintroduction de l'alimentation entérale à J21 de vie, la diarrhée s'est accentuée avec un état de choc hypovolémique ayant nécessité le recours aux amines vasoactives. Le nouveau-né a présenté plusieurs complications liées aux cathéters veineux périphériques : une thrombose veineuse superficielle du membre supérieur gauche à J18 de vie et une cellulite de l'avant-bras droit à J23 de vie. Ainsi un cathéter veineux central par voie sous-clavière a été mis en place à J28 de vie pour assurer une NP et corriger la malnutrition protéino-calorique (hypoalbuminémie à 10.6 g/L). L'évolution a été marquée par une stagnation pondérale malgré des apports caloriques ascendants (Figure 1).

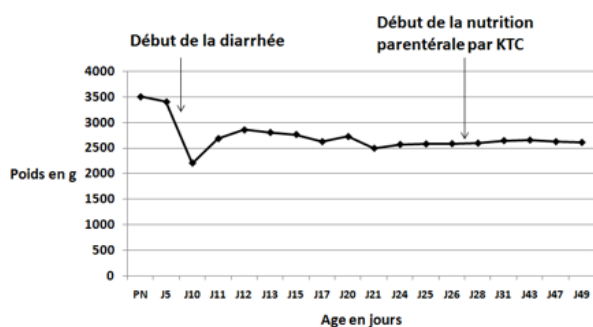


Figure 1 : Courbe du poids du patient.

Devant cette diarrhée liquidienne grave et rebelle à début néonatal, nous avons pensé initialement à une allergie aux protéines de lait de vache (APLV) sévère mais les IgE spécifiques aux PLV étaient négatifs. Une diarrhée congénitale chlorée ou sodée a été suspectée devant l'histoire familiale et la consanguinité mais l'ionogramme après réhydratation et correction de l'hypernatrémie était sans anomalies et l'ionogramme des selles était normal : Na⁺=9 mmol/24h (VN : 1-10) ; K⁺ =16 mmol/24h (VN: 8-20); Cl⁻ =8 mmol/24h (VN : 1-10). Ainsi, les entéropathies congénitales par anomalie du développement de l'entérocyte (ECADE) ont été évoquées devant la persistance de la diarrhée au repos digestif. L'absence de dysmorphie faciale, d'anomalies des cheveux, d'atteinte hépatique, d'anomalies cutanées et de malformations cardiaques, nous a permis d'exclure la diarrhée syndromique. Ainsi une endoscopie digestive haute avec des biopsies duodénales a été faite à J35 de vie à la recherche d'une atrophie microvillositaire (AMV) ou d'une dysplasie épithéliale intestinale (DEI). Immédiatement en post-endoscopie, le nouveau-né a présenté une distension abdominale importante en rapport avec un pneumopéritoine de grande abondance (Figure 2) secondaire à une perforation duodénale iatrogène qui a été opérée rapidement. Il a été pris en charge en réanimation chirurgicale pendant huit jours, puis il nous a été transféré à J43 de vie avec un cathéter jugulaire interne droit. Il est décédé à J50 de vie suite à un état de choc septique secondaire à une infection liée au cathéter veineux central. L'analyse histologique des biopsies duodénales a montré une atrophie villositaire subtotalaire, des cellules épithéliales de surface hyperplasiques surtout au niveau de l'apex, réalisant un aspect d'empilement avec focalement une extrusion entérocytaire dans la lumière (touffes) et un revêtement presque dépourvu de lymphocytes intra-épithéliaux. Cet aspect histologique était évocateur d'une dysplasie épithéliale intestinale. L'étude moléculaire du gène EPCAM a été indiquée chez les parents en vue d'un diagnostic anténatal.



Figure 2 : Pneumopéritoine de grande abondance par perforation intestinale iatrogène.

DISCUSSION

Nous rapportons l'observation d'un nouveau-né présentant une DEI qui est une entéropathie congénitale par anomalie du développement de l'entérocyte (ECADE) à révélation néonatale caractérisée par deux formes cliniques : la forme digestive isolée (65%) et la forme syndromique (35%) [4]. Notre patient présentait la forme typique de la DEI. En effet, dans cette forme, les enfants présentent une diarrhée chronique sévère dès les premières semaines de vie, isolée sans signes extra-digestifs associés ; ils sont souvent issus d'unions consanguines et ils ont, la plupart d'entre eux, une histoire familiale de décès dans les premiers mois de vie d'une diarrhée sévère avec dénutrition d'origine indéterminée [5]. Notre patient avait tous ces critères anamnestiques. En revanche, dans la forme syndromique de la DEI, la diarrhée est associée à d'autres anomalies : kératite ponctuée superficielle, présente chez 60% des enfants ayant la forme syndromique [6]; ulcérations conjonctivales ; atrésie des choanes ; atrésie de l'œsophage ; imperforation anale ; dysmorphie faciale ; hyperlaxité cutanée ; dysplasie pileaire [1]. Notre observation présente des particularités cliniques qui pourraient expliquer l'issue rapidement fatale de notre patient : le début très précoce de la diarrhée dès J7 de vie et la sévérité de l'insuffisance intestinale. En effet, les phénotypes cliniques de la DEI sont très variables. Il existe des phénotypes moins sévères avec possibilité de sevrage de la NP après une ou deux décennies [7]. La DEI est également hétérogène sur le plan histologique. L'atrophie villositaire est constante, mais de degré variable et souvent modérée. Dans la forme typique, l'épithélium de surface est souvent hyperplasique avec des aspects d'empilements d'entérocytes arrondis ou d'extrusion entérocytaire dans la lumière donnant une image en « houppette » (tuft). Ces « houppettes » caractéristiques correspondent à des entérocytes non apoptotiques en cours de détachement de l'épithélium. Le nombre des lymphocytes intra-épithéliaux est réduit. Les cryptes ont un aspect souvent anormal associant des dilatations pseudo-kystiques et un aspect ramifié témoignant d'un renouvellement anormal (branching) [1,5]. Ces lésions sont localisées dans l'épithélium grêlique et colique. Ces aspects histologiques ne sont pas spécifiques de la DEI, ils ont été décrits dans l'atrophie microvillositaire (AMV) et l'entéropathie auto-immune mais avec une fréquence plus faible [5]. Le diagnostic de la DEI n'est pas toujours évident et il est souvent posé tardivement car les éléments histologiques caractéristiques sont généralement absents les premiers mois de vie, ce qui justifie de multiplier et répéter les biopsies tout au long de l'évolution [1]. Selon les données de la littérature, les « houppettes » sont observées en moyenne vers l'âge de 8 mois [7]. Cependant chez notre patient l'aspect histologique était caractéristique et évocateur de la DEI dès la première biopsie duodénale faite à J35 de vie. Cette précocité des anomalies histologiques pourrait également expliquer l'évolution de notre patient. Cependant les don-

nées de la littérature n'ont pas montré de corrélation entre l'aspect histologique initial et la sévérité du phénotype clinique [7]. La DEI présente également une hétérogénéité génétique. En effet, actuellement deux gènes ont été identifiés EpCAM associé à la forme de diarrhée congénitale isolée, la forme que présente notre malade et SPINT2 associé à la forme syndromique de la DEI. EpCAM est une protéine ayant trois domaines (extracellulaire, transmembranaire et intracellulaire) codée par un gène localisé au chromosome 2 (2p21). Les données de la biologie moléculaire suggèrent qu'EpCAM joue un rôle important dans les interactions intercellulaires. En effet le domaine transmembranaire d'EpCAM est associé à la protéine Claudine-7 formant une jonction intercellulaire étanche (tight junction). Le domaine intracellulaire est lié au cytosquelette d'actine via l' α -actinine et intervient par son extrémité C-terminale dans la transmission de signaux intracellulaires [8]. EpCAM n'est pas une simple molécule d'adhérence mais intervient dans la régulation des jonctions cellulaires [9]. Un autre exemple illustre le rôle régulateur d'EpCAM est son action antagoniste à la protéine d'adhésion E-Cadhérine en diminuant sa stabilité et son interaction avec le cytosquelette [8]. Ainsi les mutations du gène EpCAM peuvent endommager considérablement l'intégrité de l'épithélium et entraîner la formation des touffes typiques observées dans la DEI, qui correspondent aux cellules épithéliales non apoptotiques qui ne sont plus en contact avec la membrane basale. Ces avancées de la biologie moléculaire ont permis d'établir un modèle étiopathogénique de la DEI (figure 3).

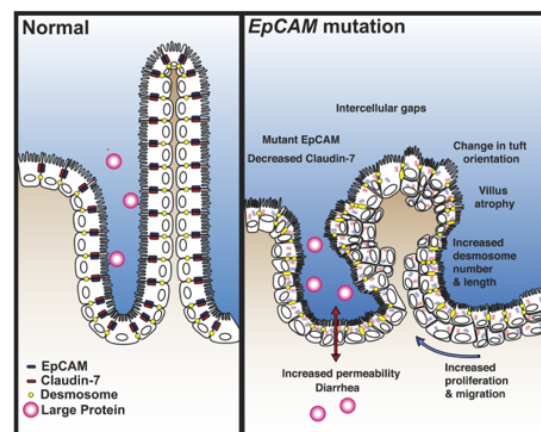


Figure 3 : Modèle étiopathogénique de la dysplasie épithéliale intestinale [9].

Les anomalies de l'intégrité de l'épithélium, l'altération des jonctions et la fragilité de la muqueuse pourraient expliquer la perforation intestinale iatrogène suite à l'endoscopie digestive, qu'a présentée notre patient. Cette complication n'a pas été rapportée dans la littérature. Le pronostic de la DEI dépend du phénotype clinique de la maladie. Chez la plupart des patients, la gravité de la malabsorption intestinale les rend totalement dépendants de la NP quotidienne à long terme. La NP reste une modalité d'alimentation à haut risque particulièrement lorsqu'elle se prolonge

en dehors de l'hôpital en raison des complications liées à cette technique. Les complications infectieuses et mécaniques liées au KTC ainsi que les complications métaboliques (hyperosmolarité, hyperglycémie, hypoglycémie, acidose hyperchlorémique) peuvent être prévenues. Les complications hépatobiliaires associées à la NP (lithiase, stéatose, cholestase) sont secondaires à l'insuffisance intestinale autant qu'aux modalités mêmes de la nutrition, elles sont redoutables car elles peuvent entraîner une fibrose puis une cirrhose hépatique qui aggrave le pronostic [10]. Les indications de la transplantation intestinale ne sont pas bien définies. Selon les recommandations de la société américaine de transplantation les sepsis sévères répétés, les thromboses étendues, l'épuisement du capital vasculaire et la présence d'une atteinte hépatique évolutive constituent des indications de la transplantation intestinale après avoir évalué les bénéfices et les risques de cette dernière [1]. Ces difficultés de prise en charge sont bien illustrées dans notre observation. Les études ont montré que les différentes mutations du gène EpCAM identifiées sont associées à des phénotypes cliniques et pronostiques différents. Ainsi, des études génétiques sont encore nécessaires pour établir des corrélations phénotype/génotype permettant de prédire l'évolution de la maladie [11].

CONCLUSION

La DEI est l'une des étiologies rares de diarrhée à début néonatale qui est caractérisée par son hétérogénéité clinique, histologique, génétique et pronostique. Notre observation a illustré les difficultés diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie. La prise en charge repose dans tous les cas, sur la NP quotidienne à long terme qui lorsqu'elle est efficace et bien tolérée, peut être utilisée pendant une période prolongée sans recours à la transplantation intestinale. Le pronostic à long terme est variable et dépend du phénotype clinique et probablement des mécanismes moléculaires et génétiques. En général, la gestion devrait être basée sur une approche multidisciplinaire dans les centres impliquant la gastro-entérologie pédiatrique, des experts en nutrition parentérale, un programme de nutrition parentérale à domicile et un programme de transplantation intestinale et hépatique.

REFERENCES

- [1] Goulet O, Salomon J, Ruemmele F, de Serres N, Brousse N. Intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:20.
- [2] Sivagnanam M, Mueller JL, Lee H, Chen Z, Nelson SF, Turner D, et al. Identification of EpCAM as the Gene for Congenital Tufting Enteropathy. *Gastroenterology.* 2008;135:429-37.
- [3] Sivagnanam M, Janecke AR, Müller T, Heinz-Erian P, Taylor S, Bird LM. Case of syndromic tufting enteropathy harbors SPINT2 mutation seen in congenital sodium diarrhea. *Clin Dysmorphol.* 2010;19:48.
- [4] Salomon J, Goulet O, Canioni D, Brousse N, Lemale J, Tounian P, et al. Genetic characterization of congenital tufting enteropathy: epCAM associated phenotype and involvement of SPINT2 in the syndromic form. *Hum Genet.* 2014;133:299-310.
- [5] Phillips AD. Diarrhées intractables dues à des anomalies congénitales des entérocytes. *Ann Nestlé Ed Française.* 2006;64:15-23.
- [6] Roche O, Putterman M, Salomon J, Lacaille F, Brousse N, Goulet O, et al. Superficial Punctate Keratitis and Conjunctival Erosions Associated With Congenital Tufting Enteropathy. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:116-121.
- [7] Lemale J, Coulomb A, Dubern B, Boudjemaa S, Viola S, Josset P, et al. Intractable Diarrhea With Tufting Enteropathy: A Favorable Outcome Is Possible. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:734-9.
- [8] Schnell U, Cirulli V, Giepmans BNG. EpCAM: Structure and function in health and disease. *Biochim Biophys Acta BBA.* 2013;1828:1989-2001.
- [9] Mueller JL, McGeough MD, Pena CA, Sivagnanam M. Functional consequences of EpCam mutation in mice and men. *AJP Gastrointest Liver Physiol.* 2014;306:278-288.
- [10] D'Antiga L, Goulet O. Intestinal Failure in Children: The European View. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:118-26.
- [11] Pêgas KL, Cambuzzi E, Ferrelli RS, Silva CS da, Guedes RR, Adami M, et al. Tufting enteropathy with EpCAM mutation: case report. *J Bras Patol E Med Lab [Internet].* 2014;50. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20140021>.