

SYNDROME D'ANGELMAN PAR ISO-DISOMIE UNIPARENTALE PATERNELLE DU CHROMOSOME 15 EN MOSAÏQUE : DIAGNOSTIC PAR SNP ARRAY. ANGELMAN SYNDROME WITH MOSAIC PATERNAL UNIPARENTAL ISO-DISOMY OF CHROMOSOME 15: DIAGNOSIS BY SNP-ARRAY.

Bazin A.⁽¹⁾, Franc M.⁽²⁾, Trost D.⁽¹⁾, Lohmann L.⁽¹⁾, Kleinfinger P.⁽¹⁾, Costa JM.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Département de Génétique, Laboratoire Cerba - Saint-Ouen l'Aumône, France

⁽²⁾ Service de Pédiatrie ambulatoire, Centre Hospitalier d'Agen, France

OBSERVATION CLINIQUE

Il s'agit d'une fillette, seule enfant d'un couple jeune sans lien de parenté, examinée à l'âge de 7 ans et 11 mois pour retard psycho-intellectuel avec retard d'acquisition du langage (QV 59, quotient de performance 63). Il n'y a pas de malformations ni de dysmorphie. La grossesse s'est déroulée normalement, l'histoire familiale est sans particularité.

Le caryotype sur lymphocytes périphériques en Bandes RHG est normal, la recherche de micro-délétion 22q11.2 et de l'anomalie responsable du syndrome de l'X-Fragile sont négatives.

Une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) par SNP-Array (CYTOSCAN HD AFFYMETRIX) ne montre pas de variations de nombre de copies pathogènes mais met en évidence une isodisomie uniparentale complète du chromosome 15 (iDUP15) en mosaïque de l'ordre de 40-50 % (Figure 1).

Une étude de la ségrégation de microsatellites répartis sur le chromosome 15 est réalisée : quatre marqueurs sont informatifs (D15S526, D15S533, D15S531, D15S211) et permettent de préciser l'origine paternelle de l'isodisomie et de confirmer le mosaïcisme (Figure 2).

Une Fish sur lymphocytes périphériques avec la sonde alpha-satellite du chromosome 15 (D15Z4 VYSIS) sur 100 mitoses et 100 noyaux élimine une trisomie ou une monosomie 15 en mosaïque faible qui auraient pu ne pas être dépistées par la SNP-Array. L'enfant présente un mosaïcisme avec une lignée normale bi-parentale et une isodisomie paternelle du chromosome 15 compatible avec le diagnostic de Syndrome d'Angelman

Par contre, l'analyse de la méthylation du locus SNRPN par méthyl-spécifique PCR (MS-PCR) en temps réel n'a pas retrouvé l'anomalie.

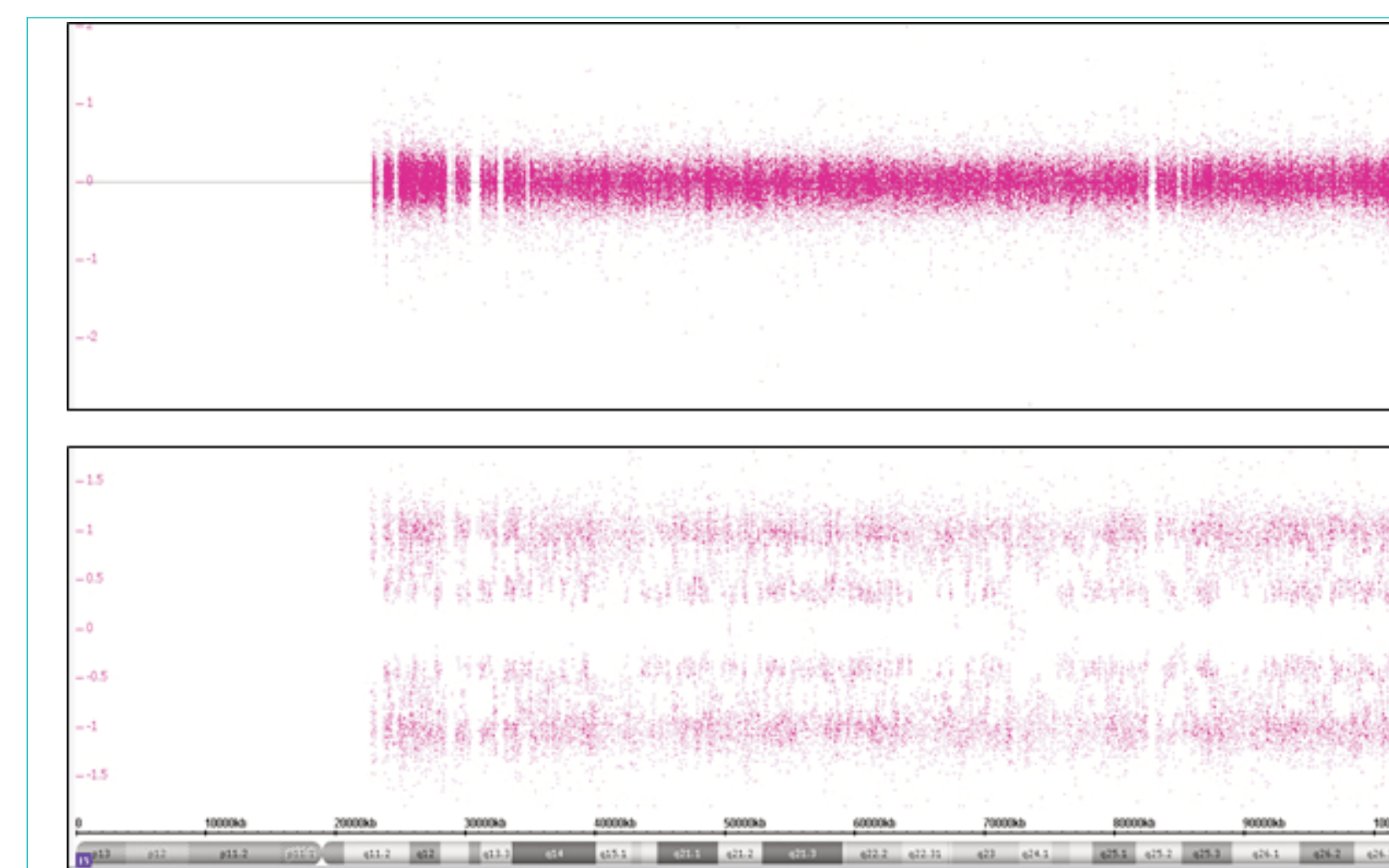


Fig. 1 : Profils de la SNP-Array révélant une perte d'hétérozygotie neutre en mosaïque pour la totalité du chromosome 15.

En haut : Log2 ratio montrant deux copies du chromosome 15.
En bas : Profil allélique montrant les deux génotypes.

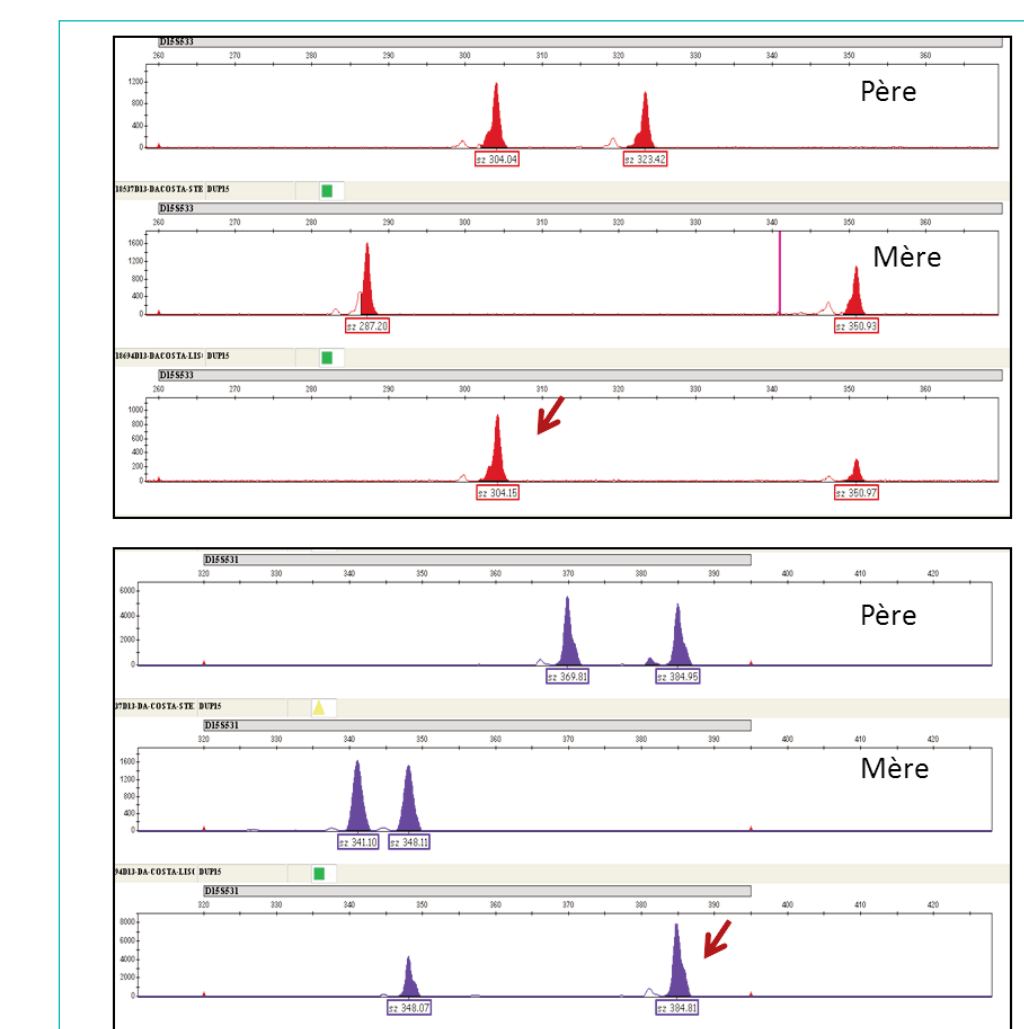


Fig. 2 : Analyse de la ségrégation des marqueurs microsatellites D15S531 (en haut) et D15S533 (en bas) : présence d'un allèle paternel et d'un allèle maternel avec déséquilibre en faveur de l'allèle paternel (flèche rouge).

DISCUSSION

Le Syndrome d'Angelman (SA) est une affection neurogénétique (fréquence 1/20 000 à 1/10 000) caractérisée par un déficit intellectuel sévère, des traits dysmorphiques, une absence de langage et des troubles du comportement caractéristiques associant des rires inappropriés avec battements des mains, hyperactivité et déficit d'attention. Une ataxie, une microcéphalie et des convulsions sont fréquentes.

Sur le plan génétique, le SA est la conséquence d'une perte de fonction du gène UBE3A localisé en 15q11.2q13 et soumis à empreinte. Plusieurs mécanismes sont en cause : délétion de la région 15q11.2q13 (60 à 75 % des cas), disomie uni-parentale paternelle (2 à 5% des cas), mutation ponctuelle d'UBE3A (10 % des cas), défaut d'empreinte (2 à 5 % des cas). L'anomalie moléculaire reste inconnue chez 5 à 25 % des patients. Le risque de récurrence varie selon l'étiologie de 0 à 50 %, il est donc fondamental de préciser le mécanisme moléculaire.

Chez les patients présentant un défaut d'empreinte, 10 % ont une micro-délétion du centre d'empreinte (CI) mais la majorité sont porteurs d'une épimutation, en mosaïque somatique dans 20 à 30 % des cas⁽¹⁾, par anomalie du mécanisme de maintenance de la méthylation, permettant le maintien de l'empreinte lors de la réplication de l'ADN au cours des divisions cellulaires. Si l'anomalie survient à un quelconque stade post-zygotique, il y aura deux populations cellulaires, l'une normale, l'autre porteuse d'un défaut de méthylation, dont la répartition et la fréquence respective dépendent de la date de survenue.

Le diagnostic moléculaire du SA repose en première intention sur l'étude de la méthylation de la région promotrice du gène SNRPN par MS-PCR qui montre l'absence d'allèle méthylé d'origine maternel. Chez les patients porteurs d'une épimutation en mosaïque, la MS-PCR peut être mise en défaut, à l'origine de faux négatifs⁽²⁾ : on observe deux bandes correspondant à chacun des allèles parentaux et seule la différence d'intensité des deux bandes, parfois discrète, permet d'évoquer le diagnostic.

Dans notre observation, les analyses réalisées ont mis en évidence une iso-disomie uniparentale paternelle du chromosome 15 en mosaïque. Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine d'une disomie uniparentale (Figure 3) : correction de trisomie (le plus souvent hétéro-disomie), correction de monosomie, complémentation gamétique ou accident post-zygotique responsables d'une iso-disomie. Chez notre patient, les résultats de l'ACPA, de la FISH et de l'analyse des microsatellites rendent peu probable l'existence dans les lymphocytes circulants d'une lignée trisomique ou monosomique: la présence de cellules avec une contribution bi-parentale du chromosome 15 sans aneuploidie est en faveur d'une erreur mitotique post-zygotique. Un tel mécanisme a déjà été rapporté par Izumi chez un enfant présentant un syndrome de Willi-Prader⁽³⁾ mais n'a à notre connaissance pas été rapporté pour le Syndrome d'Angelman.

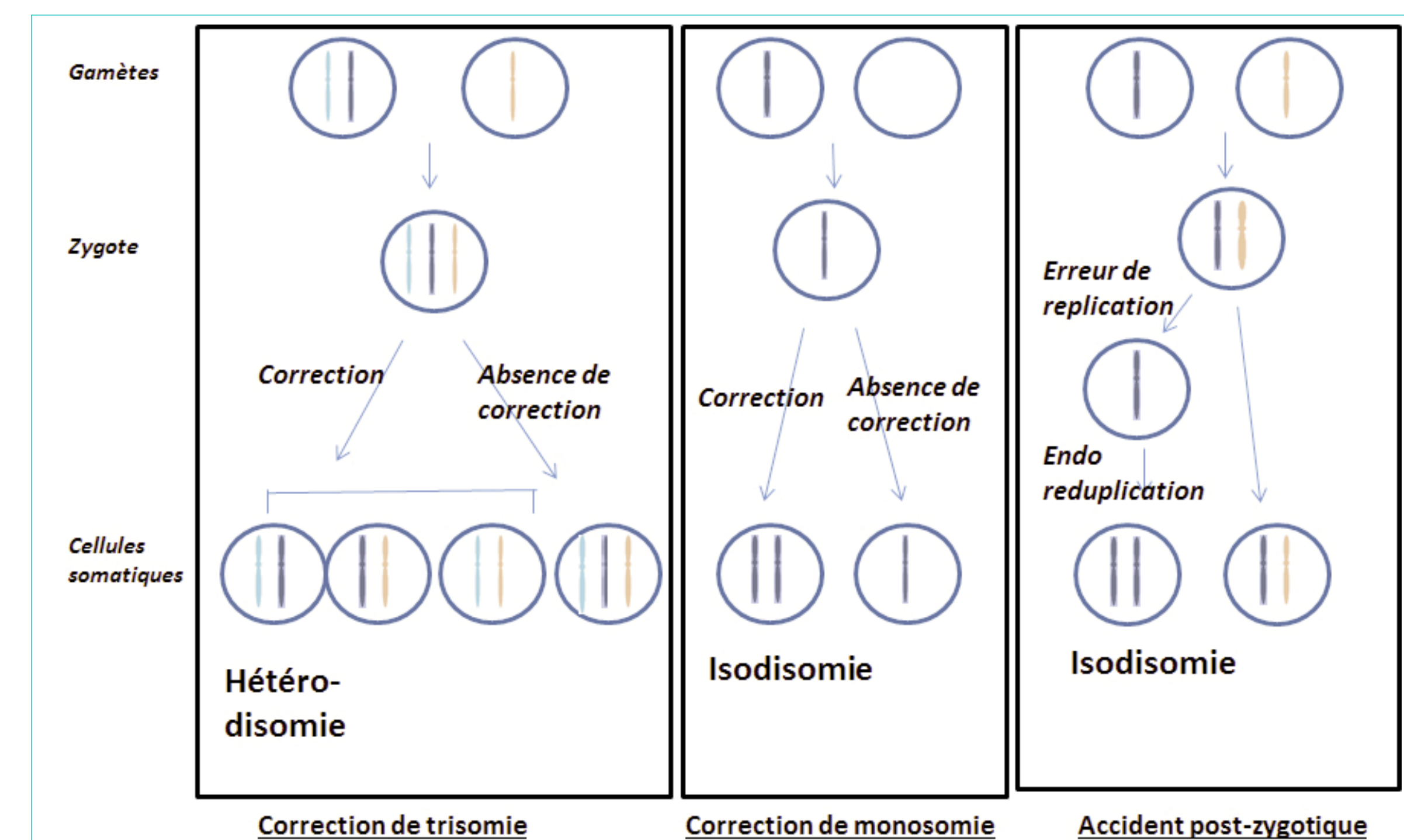


Fig. 3 : Mécanismes conduisant à une disomie uniparentale.

CONCLUSION

Nous décrivons un patient présentant un Syndrome d'Angelman par iDUPpat du chromosome 15 en mosaïque, sans trisomie résiduelle dans les lymphocytes, suggérant un accident post-zygotique. Le diagnostic a été évoqué par la SNP-array et confirmé par l'analyse des micro-satellites, alors que la MS-PCR ne montrait pas d'anomalie.

Cette observation souligne l'intérêt des SNP-array pour le diagnostic des pathologies de méthylation, en particulier lorsqu'elles sont en mosaïque, en raison de la moindre sensibilité de la MS-PCR dans ces situations. En effet, ces patients ont souvent un phénotype moins évocateur, atténué voir atypique avec de meilleures performances intellectuelles en particulier du langage, une moindre fréquence de la microcéphalie, des convulsions et de l'ataxie. Une obésité avec hyperphagie est parfois présente, évoquant plutôt un syndrome de Willi-Prader. Il est possible que le rôle des anomalies d'empreinte en mosaïque dans la déficience intellectuelle soit sous-estimé⁽¹⁾.

BIBLIOGRAPHIE

Nazican H, Zeschnick M, Claussen U, Michel S, Boehringer S, Gillissen-Kaesbach G, Buiting K, Horsthemke B. Somatic mosaicism in patients with Angelman syndrome and an imprinting defect. Hum Mol Genet 2004 ; 13/21 : 2547-2455.

Horsthemke B, Lich C, Buiting K, Achmann R, Aulehla-Scholz C, Baumer A, Bürger J, Dworniczak B, Gläser D, Holinski-Feder E, Janssen B, Kleinle S, Kochhan L, Krasemann E, Kraus C, Kroisel P, Plendl H, Purmann S, Sander G, Skladny H, Spitzer E, Thamm-Mücke B, Varon-Mateeva R, Weinhäusel A, Weirich H. Problems in detecting mosaic DNA methylation in Angelman syndrome. Eur J Hum Genet 2003 ; 11/12 : 913-915.

Izumi K, Santani AB, Deardorff MA, Feret HA, Tischler T, Thiel BD, Mulchandani S, Stolle CA, Spinner NB, Zackai EH, Conlin LK. Mosaic maternal uniparental disomy of chromosome 15 in Prader-Willi syndrome: utility of genome-wide SNP array. Am J Med Genet A 2013 ; 161A/1 : 166-171.