



HAL
open science

Dystrophie musculaire liée à des mutations du gène JAG2 : l'importance du diagnostic différentiel

Rocio Nur Villar-Quiles, Norma B Romero, Stojkovic Tanya

► To cite this version:

Rocio Nur Villar-Quiles, Norma B Romero, Stojkovic Tanya. Dystrophie musculaire liée à des mutations du gène JAG2 : l'importance du diagnostic différentiel. *Médecine/Sciences*, 2021, 37, pp.40-43. 10.1051/medsci/2021191 . hal-03475173

HAL Id: hal-03475173

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03475173v1>

Submitted on 10 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Dystrophie musculaire liée à des mutations du gène *JAG2* : l'importance du diagnostic différentiel

Rocio Nur Villar-Quiles^{a,b}, Norma B Romero^c, Tanya Stojkovic^{a,b}.

^aCentre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, service de neuro-myologie, APHP, Institut de myologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; ^bSorbonne Université - Inserm UMR5974, Centre de Recherche en Myologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; ^c Unité de Morphologie Neuromusculaire, Institut de Myologie, APHP, GH Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université.

Présentation du cas

Nous présentons le cas d'un patient de 45 ans, premier d'une fratrie de deux enfants issus de parents consanguins d'origine française. Le développement moteur était normal dans les premières années (tenu assis à l'âge de 4 mois, acquisition de la marche à l'âge de 14 mois). Les premiers symptômes sont notés au cours de l'enfance avec des chutes fréquentes, des difficultés pour monter les escaliers ainsi que des difficultés pour la course. Il a développé progressivement une faiblesse axiale et proximale, une rigidité spinale ainsi que des rétractions localisées principalement aux fléchisseurs des doigts et tendons d'Achilles. Il présente également une scoliose nettement accentuée pendant l'adolescence nécessitant une arthrolyse à l'âge de 18 ans. Il n'y a pas de difficultés d'apprentissage ou de troubles cognitifs. Une IRM cérébrale se révèle normale.

La marche a été perdue à l'âge de 14 ans. Lors de la dernière consultation à l'âge de 41 ans, l'examen clinique montre une faiblesse motrice à prédominance axiale et proximale des quatre membres. Aux membres supérieurs, le déficit prédomine sur les muscles proximaux cotés sur le score MRC à 2/5 et une atteinte distale à moindre degré (3-4/5). Aux membres inférieurs, on note un déficit moteur sévère proximo-distal : psoas, fessiers et adducteurs 1/5, quadriceps 2/5, ischiojambiers 2/5, jambier antérieur 1/5 et flexion dorsale à 2/5. Les rétractions articulaires sont observées aux poignets, aux coudes, aux épaules et aux genoux. Il n'y avait pas de lésions cutanées, pas d'atteinte faciale ni de troubles de l'oculomotricité. Un syndrome respiratoire restrictif asymptomatique complète ce tableau avec une capacité vitale fonctionnelle évaluée à 55% de la théorique à 41 ans). Le bilan cardiologique est normal.

Les examens paracliniques montrent un taux de CK normal et l'EMG met en évidence des tracés myogènes. Une première biopsie musculaire faite à l'âge de 19 ans aurait révélé une fibrose endomysiale ainsi que des fibres en nécrose, faisant suspecter initialement une dystrophie musculaire de Duchenne. L'analyse génétique du gène *DMD* ne montre pas d'anomalies. Les immunomarquages des protéines membranaires sont normaux hormis un discret déficit d'alpha-dystroglycan. Les analyses génétiques ont été complétées avec une analyse par panel de gènes liés aux alpha-dystroglycanopathies (entre d'autres *FKRP*, *ISPD*, *TMEM5*, *GTDC2*, *B3GALNT2*, *SGK196*) ainsi qu'une analyse des gènes *LMNA A/C*, *SEPN1* et *GAA*, se révélant normal. Une deuxième biopsie à l'âge de 24 ans a montré une inégalité de taille de fibres avec une augmentation du tissu conjonctif endomysial mais aussi la présence d'une désorganisation de la structure myofibrillaire avec des fibres lobulées (Figure 1).

Une IRM musculaire corps entier met en évidence une atrophie et involution graisseuse très importante des muscles paravertébraux, ainsi que des fessiers, de la loge antérieure et postérieure des cuisses, et à moindre degré des jambes. On observe une involution graisseuse qui débute à la périphérie des muscles de la cuisse (i.e. vaste externe du quadriceps) et de la jambe (i.e. soléaire, gastrocnémiens) et une hypodensité centrale du muscle droit antérieur (Figure 2). Le tableau clinique

depuis l'enfance, avec une atteinte à prédominance proximale avec des rétractions, associé à l'imagerie ont fait évoquer l'hypothèse diagnostique d'une myopathie reliée au collagène 6. Cependant, l'étude de la sécrétion du collagène VI se révèle normale. L'analyse des gènes *COL6A1-A2-A3* ne montre pas de variant pathogène. Finalement, une analyse d'exome révèle la présence d'un variant pathogène du gène *JAG2* (c.2930T>C, p.Phe977Ser). Il s'agit d'une mutation faux-sens homozygote qui affecte une région hautement conservée et qui est prédite pathogène par les logiciels de prédiction (PolyPhen2, SIFT, PROVEAN, FATHMM ; CADD score 20,5).

La dystrophie musculaire liée à *JAG2*

La myopathie reliée au gène *JAG2* a été décrite très récemment dans une cohorte internationale de 23 patients âgées entre 5 et 45 ans, porteurs de mutations récessives dans le gène *JAG2*, dont le patient décrit précédemment faisait partie [1]. *JAG2* est situé dans la région chromosomique 14q32.33 et code le ligand Notch Jagged2 [2]. Il est exprimé principalement dans le muscle squelettique, le cœur et le pancréas [3]. Les ligands Notch sont une famille de protéines transmembranaires avec des domaines extracellulaires similaires, tels qu'un domaine N-terminal C2, un domaine DSL (Delta/Serrate/Lag-2) et un nombre variable de répétitions EGF (Epidermal Growth Factor) [4]. Ces ligands interagissent directement avec des récepteurs Notch qui migrent au noyau afin d'activer la transcription de gènes cibles. La voie de signalisation Notch est une voie très conservée qui contribue au développement et à l'homéostasie de multiples tissus, dont le muscle squelettique [5–7]. La présence de mutations d'autres ligands Notch a été associée à des maladies systémiques comme le syndrome d'Alagille (caractérisé par une atteinte hépatique, cardiaque et pulmonaire) ou la tétralogie de Fallot (liés à des mutations dominantes de *JAG1*), à des anomalies du développement du système nerveux central (SNC) (mutations dominantes de *DLL1*) [8–11], au syndrome CADASIL consécutives aux mutations du gène *NOTCH3* (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) [14], ainsi qu'au syndrome de dysostose spondylo-costale (mutations récessives *DLL3*) [12]. Par ailleurs, des mutations du gène *JAG1* ont été également associées à des neuropathies périphériques héréditaires avec atteinte des cordes vocales [13].

Concernant la dystrophie musculaire liée au gène *JAG2*, le début des symptômes est variable, s'étalant de la petite enfance à l'adolescence. La faiblesse musculaire prédomine dans la musculature axiale et proximale, notamment aux membres inférieurs. L'évolution est lentement progressive mais la perte de la marche peut survenir avant l'âge adulte est décrite dans un 35% des cas [1]. Les rétractions sont souvent présentes, affectant principalement les tendons d'Achilles et les coudes, mais dans certains cas le phénotype rétractile peut être plus diffus. La scoliose est la rigidité spinale sont présentes dans la moitié des cas. L'atteinte faciale et le ptosis ont été décrits chez certains patients, mais aucun des patients rapportés jusqu'alors ne présente de troubles de l'oculomotricité. L'atteinte respiratoire est relativement fréquente (65%), avec une insuffisance respiratoire modérée, souvent asymptomatique, et ne nécessitant pas de ventilation. Une cardiomyopathie ou des troubles du rythme sont également rapportés chez 8 parmi les 23 patients. Il existe également dans certains cas des troubles cognitifs (i.e. difficultés pour l'apprentissage, retard dans l'acquisition du langage, troubles du spectre autistique) sans lésions structurales du SNC.

Concernant les examens complémentaires, le taux de CK est typiquement normal ou très faiblement élevé et l'électromyogramme montre un syndrome myogène. La biopsie musculaire révèle de anomalies myopathiques comme la variabilité de taille de fibres, des noyaux internalisés ainsi qu'un degré variable de nécrose et de fibrose endomysiale. Par ailleurs, il existe également des anomalies de

l'architecture myofibrillaire comme la présence de fibres lobulées, en tourbillon ou mitées, ainsi que des régions dépourvues d'activité oxydative qui ressemblent à des cores.

L'imagerie musculaire de ces patients montre souvent des anomalies qui ressemblent à celles typiquement associées aux myopathies liées au collagène VI (COL6-RM) [15,16], comme une atteinte très marquée du quadriceps débutant à la périphérie des fibres avec une préservation variable de la partie centrale du muscle. Au droit fémoral, on peut observer l'image typique de cible ou « target sign ». Ces signes peuvent être aussi observés au sein de certains autres muscles tels que le moyen fessier ou le biceps fémoral. Par ailleurs, il existe une atteinte plus marquée de la ceinture pelvienne et du jambier antérieur, ce qui peut aider à les distinguer des COL6-RM [1]. Dans certains patients, l'imagerie montre une relative préservation du droit fémoral et du sartorius avec une distribution qui ressemble à la dystrophie musculaire liée à *POGLUT1* [17].

Jusqu'à présent, 15 variants pathogènes de *JAG2* ont été rapportés : 10 variants faux-sens, un variant non-sens, deux variants tronquants et deux délétions, toutes compatibles avec une transmission autosomique récessive, entraînent une perte de fonction. Les mutations situées dans les exons 2 à 5 sont associées à une perte de la marche précoce (avant l'âge de 10 ans). L'analyse du transcriptome à partir de muscle de certains patients montre une diminution d'expression de facteurs impliqués dans la myogenèse comme *PAX7* ou *MYF5*. La réduction d'expression (knockdown) de *Jag2* dans une lignée de cellules murines conduit à une expression diminuée de *Megf10*, qui interagit avec la voie Notch et joue un rôle important dans le développement musculaire [1].

Le phénotype clinique se rapproche de celui des myopathies liées au collagène VI [18,19] mais aussi d'autres entités comme la dystrophie des ceintures liée aux mutations récessives de *POGLUT1* (LGMD R21)[17] ou à la myopathie congénitale liée aux mutations de *MEGF10* (EMARDD : Early-Onset Myopathy, Areflexia, Respiratory Distress, and Dysphagia)[20], cette dernière associant un phénotype histologique similaire avec des présence de cores. Néanmoins, l'atteinte respiratoire dans le cas des mutations *JAG2* est souvent asymptomatique et moins sévère par rapport à la LGMDR21 ou à EMARDD. Concernant le diagnostic différentiel avec COL6-RM, les rétractions dans cette dernière sont souvent plus marquées et associées souvent à une hyperlaxité distale et une atteinte cutanée (chéloïdes, peau granuleuse). Il peut y avoir également une atteinte respiratoire variable mais pas d'atteinte cardiaque. Néanmoins, l'imagerie musculaire est très similaire dans les deux cas avec des signes très typiques comme le signe du « sandwich » ou du « target ». Dans le cas de *JAG2*, ces anomalies peuvent être observées aussi dans d'autres muscles en dehors du quadriceps comme le biceps fémoral ou les fessiers. Le signe du « target » au droit fémoral est moins fréquemment retrouvée. Par ailleurs, d'autres myopathies doivent être considérés dans le diagnostic différentiel, notamment dans le cas de patients présentant un début précoce comme les myopathies liées aux mutations de *SEPN1* (*SEPN1-RM*) [21] qui présentent une atteinte axiale et respiratoire précoce ou les myopathies liées à un déficit en mérosine (mutations *LAMA2*) associées parfois à une épilepsie et en imagerie cérébrale à des anomalies de la substance blanche étendue [22]. D'autres maladies musculaires volontiers rétractiles (dystrophies musculaires, myopathies inflammatoires) peuvent être évoquées avec ou sans anomalies structurales du SNC [23](Figure 3).

Concernant les mécanismes pathologiques impliqués, ces entités pourraient partager de mécanismes communs comme le dysfonctionnement de la voie Notch et/ou la déplétion de cellules satellites, impliqué aussi dans les myopathies liées aux mutations de *PAX7* [24], *POGLUT1*[17], *MEGF10*[25] ou *SEPN1* [26]. Dans ce sens, cette voie pourrait constituer un cible thérapeutique commune pour ces myopathies pour lesquelles il n'existe pas de traitement spécifique actuellement.

Bibliographie

- [1] Coppens S, Barnard AM, Puusepp S, Pajusalu S, Õunap K, Vargas-Franco D, et al. A form of muscular dystrophy associated with pathogenic variants in JAG2. *Am J Hum Genet* 2021;108:840–56. doi:10.1016/j.ajhg.2021.03.020.
- [2] Luo B, Aster JC, Hasserjian RP, Kuo F, Sklar J. Isolation and functional analysis of a cDNA for human Jagged2, a gene encoding a ligand for the Notch1 receptor. *Mol Cell Biol* 1997;17:6057–67. doi:10.1128/mcb.17.10.6057.
- [3] Deng Y, Madan A, Banta AB, Friedman C, Trask BJ, Hood L, et al. Characterization, chromosomal localization, and the complete 30-kb DNA sequence of the human Jagged2 (JAG2) gene. *Genomics* 2000;63:133–8. doi:10.1006/geno.1999.6045.
- [4] Suckling RJ, Korona B, Whiteman P, Chillakuri C, Holt L, Handford PA, et al. Structural and functional dissection of the interplay between lipid and Notch binding by human Notch ligands. *EMBO J* 2017;36:2204–15. doi:10.15252/emboj.201796632.
- [5] Luo D, Renault VM, Rando TA. The regulation of Notch signaling in muscle stem cell activation and postnatal myogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2005;16:612–22. doi:10.1016/J.SEMCDB.2005.07.002.
- [6] Mourikis P, Tajbakhsh S. Distinct contextual roles for Notch signalling in skeletal muscle stem cells. *BMC Dev Biol* 2014;14. doi:10.1186/1471-213X-14-2.
- [7] Mašek J, Andersson ER. The developmental biology of genetic notch disorders. *Dev* 2017;144:1743–63. doi:10.1242/dev.148007.
- [8] Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for notch1. *Nat Genet* 1997;16:243–51. doi:10.1038/ng0797-243.
- [9] Grochowski CM, Loomes KM, Spinner NB. Jagged1 (JAG1): Structure, expression, and disease associations. *Gene* 2016;576:381–4. doi:10.1016/J.GENE.2015.10.065.
- [10] Bauer RC, Laney AO, Smith R, Gerfen J, Morrissette JJD, Woyciechowski S, et al. Jagged1 (JAG1) mutations in patients with tetralogy of fallot or pulmonic stenosis. *Hum Mutat* 2010;31:594–601. doi:10.1002/humu.21231.
- [11] Fischer-Zirnsak B, Segebrecht L, Schubach M, Charles P, Alderman E, Brown K, et al. Haploinsufficiency of the Notch Ligand DLL1 Causes Variable Neurodevelopmental Disorders. *Am J Hum Genet* 2019;105:631–9. doi:10.1016/j.ajhg.2019.07.002.
- [12] Bulman MP, Kusumi K, Frayling TM, McKeown C, Garrett C, Lander ES, et al. Mutations in the human Delta homologue, DLL3, cause axial skeletal defects in spondylocostal dysostosis. *Nat Genet* 2000;24:438–41. doi:10.1038/74307.
- [13] Sullivan JM, Motley WW, Johnson JO, Aisenberg WH, Marshall KL, Barwick KES, et al. Dominant mutations of the Notch ligand Jagged1 cause peripheral neuropathy. *J Clin Invest* 2020;130:1506–12. doi:10.1172/JCI128152.
- [14] Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009;8:643–53. doi:10.1016/S1474-4422(09)70127-9.
- [15] Mercuri E, Lampe A, Allsop J, Knight R, Pane M, Kinali M, et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord* 2005;15:303–10.

doi:10.1016/j.nmd.2005.01.004.

- [16] Mercuri E, Cini C, Pichiecchio A, Allsop J, Counsell S, Zolkipli Z, et al. Muscle magnetic resonance imaging in patients with congenital muscular dystrophy and Ullrich phenotype. *Neuromuscul Disord* 2003;13:554–8.
- [17] Servián-Morilla E, Takeuchi H, Lee T V, Clarimon J, Mavillard F, Area-Gómez E, et al. A POGlut 1 mutation causes a muscular dystrophy with reduced Notch signaling and satellite cell loss. *EMBO Mol Med* 2016;8:1289–309. doi:10.15252/emmm.201505815.
- [18] Bönnemann CG. The collagen VI-related myopathies: muscle meets its matrix. *Nat Rev Neurol* 2011;7:379–90. doi:10.1038/nrneurol.2011.81.
- [19] Briñas L, Richard P, Quijano-Roy S, Gartioux C, Ledeuil C, Lacène E, et al. Early onset collagen VI myopathies: Genetic and clinical correlations. *Ann Neurol* 2010;68:511–20. doi:10.1002/ana.22087.
- [20] Logan C V., Lucke B, Pottinger C, Abdelhamed ZA, Parry DA, Szymanska K, et al. Mutations in MEGF10, a regulator of satellite cell myogenesis, cause early onset myopathy, areflexia, respiratory distress and dysphagia (EMARDD). *Nat Genet* 2011;43:1189–93. doi:10.1038/ng.995.
- [21] Villar-Quiles RN, von der Hagen M, Métoy C, Gonzalez V, Donkervoort S, Bertini E, et al. The clinical, histologic, and genotypic spectrum of SEPNI-related myopathy: A case series. *Neurology* 2020;95:e1512–27. doi:10.1212/WNL.0000000000010327.
- [22] Sarkozy A, Foley AR, Zambon AA, Bönnemann CG, Muntoni F. LAMA2-Related Dystrophies: Clinical Phenotypes, Disease Biomarkers, and Clinical Trial Readiness. *Front Mol Neurosci* 2020;13. doi:10.3389/fnmol.2020.00123.
- [23] Muntoni F, Torelli S, Brockington M. Muscular Dystrophies Due to Glycosylation Defects. *Neurotherapeutics* 2008;5:627–32. doi:10.1016/j.nurt.2008.08.005.
- [24] Feichtinger RG, Mucha BE, Hengel H, Orfi Z, Makowski C, Dort J, et al. Biallelic variants in the transcription factor PAX7 are a new genetic cause of myopathy. *Genet Med* 2019;21:2521–31. doi:10.1038/s41436-019-0532-z.
- [25] Saha M, Mitsuhashi S, Jones MD, Manko K, Reddy HM, Bruels CC, et al. Consequences of MEGF10 deficiency on myoblast function and Notch1 interactions. *Hum Mol Genet* 2017;26:2984–3000. doi:10.1093/hmg/ddx189.
- [26] Castets P, Bertrand AT, Beuvin M, Ferry A, Le Grand F, Castets M, et al. Satellite cell loss and impaired muscle regeneration in selenoprotein N deficiency. *Hum Mol Genet* 2011;20:694–704. doi:10.1093/hmg/ddq515.

Légende des figures

Figure 1. Biopsie musculaire (deltoïde). Les colorations hématoxyline-eosine (HE) et thrichrome de Gomori (TG) montrent la présence de fibres musculaires de taille inégale avec légère augmentation du tissu conjonctif interstitiel. Certaines fibres montrent un remaniement de la structure et rares noyaux internalisés. La technique oxydative NADH révèle la présence de fibres musculaires de taille inégale dont nombreuses présentent un aspect lobulé avec désorganisation de la structure. La coloration ATP 9,40 montre des fibres musculaires de taille inégale ainsi que la présence de fibres de petite taille

Figure 2. Imagerie musculaire (IRM corps entier). Séquences potencées en T1. (a): Coupe transversale au niveau thoracique qui montre une atrophie des muscles paravertébraux ainsi qu'une involution graisseuse très importante au niveau des bras, particulièrement biceps et triceps avec une image d'atrophie "en doigts de gants". (b) coupe transversal des cuisses montrant une atrophie et involution graisseuse des deux loges mais, qui débute dans la périphérie des muscles (aspect en "sandwich" sur le vaste latéral). On note également le signe du "target" (cible) sur le droit fémoral. (c): Coupe transversale des jambes qui révèle une atrophie et remplacement graisseux très important au niveau des muscles gastrocnémiens latéral et médial et à moindre degré des muscles jambier antérieur, extenseurs des orteils et péroniers avec relative préservation du muscle tibial postérieur.

Figure 3. Diagnostic différentiel