

LE SYNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD (PROGÈRIA) : analyse clinique et moléculaire chez une patiente d'origine africaine

L. MUTESA (1), G. PIERQUIN (2), N. CWINY-AY (3), P. BUZIZI (4), V. BOURS (5)

RÉSUMÉ : Le syndrome d'Hutchinson-Gilford ou progèria est une maladie génétique extrêmement rare caractérisée par un vieillissement accéléré débutant précocement chez l'enfant. Environ 80 % de cas de progèria sont dus à une substitution de novo d'une seule paire de base c.1824C>T (GGC > GGT, p.Gly608Gly) dans l'exon 11 du gène LMNA codant pour les protéines lamines A et C. Cette mutation provoque la création d'un site donneur d'épissage, aboutissant à la formation d'une protéine lamine A tronquée. Très peu de cas de progèria ont été décrits dans la population Africaine et jusqu'à présent, aucun n'avait été caractérisé au niveau moléculaire. Nous rapportons ici le cas d'une patiente d'origine africaine âgée de 12 ans chez qui la mutation causale p.Gly608Gly a été identifiée à l'état hétérozygote.

MOTS-CLÉS : Syndrome d'Hutchinson Gilford - Progèria - Mutation - Lamine A - Vieillissement prématuré

HUTCHINSON-GILFORD PROGERIA SYNDROME : CLINICAL AND MOLECULAR ANALYSIS IN AN AFRICAN PATIENT

SUMMARY : Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) is an extremely rare genetic disease characterized by an early onset of several clinical features including premature ageing in children. Approximately 80 % of HGPS cases are caused by a *de novo* single-base pair substitution c.1824 C>T (GGC > GGT, p.Gly608Gly) within the exon 11 of the LMNA gene which codes for lamins A and C proteins. This mutation creates an abnormal splice donor site, leading to the formation of a truncated lamin A protein. Only a very few cases of African patients with HGPS have been reported, but none of them has been characterized at the molecular level. We report here a 12 year-old-girl African patient with HGPS, in whom the p.Gly608Gly heterozygous disease-causing mutation was found.

KEYWORDS : Hutchinson-Gilford progeria syndrome - p.Gly608Gly mutation - Lamin A - African patient - Premature ageing

INTRODUCTION

La progèria aussi appelée syndrome d'Hutchinson-Gilford, est une maladie génétique extrêmement rare dont l'incidence est estimée à 1 naissance sur 4 à 8 millions. Elle touche les enfants des deux sexes et se caractérise par une apparence normale à la naissance, puis l'apparition de signes cliniques vers l'âge d'un an, dominés principalement par un vieillissement prématuré (HGPS, OMIM 176670).

Plusieurs cas ont été rapportés dans la population caucasienne. La majorité des cas sont sporadiques, et une mutation *de novo* dominante et récurrente du gène LMNA codant pour les protéines lamine A et C, a été observée chez ces patients. Néanmoins, très peu de cas ont été décrits dans la population d'origine africaine, et aucune caractérisation au niveau moléculaire n'avait été réalisée jusqu'à présent chez les patients africains (1, 2). Nous rapportons ici le cas d'une jeune patiente d'origine africaine atteinte du syndrome de progèria, chez qui une mutation dominante (Gly608Gly) du gène LMNA a été identifiée.

PRÉSENTATION DU CAS

HISTOIRE DE LA PATIENTE

Il s'agit d'une patiente, âgée de 12 ans, née en 1994 de parents non consanguins d'origine afri-

caine. A sa naissance, elle était hypotrophe avec un poids de 1.800 kg (-4 DS), pour une taille de 47 cm (-3 DS). Après la naissance, elle a connu un développement normal jusqu'à l'âge de 13 mois quand elle a commencé à présenter des signes de perte de cheveux et de régression sur le plan psychomoteur. Elle a été hospitalisée plusieurs fois pour retard de croissance global et dénutrition.

L'examen clinique réalisé à l'âge de 12 ans révélait les anomalies suivantes : poids 12,800 kg (-5 DS), taille 107 cm (-8,5 cm), et périmètre crânien 47 cm (-4 DS). Son faciès montrait une apparence de personne âgée (Fig. 1a-b). Sa peau était fine, glabre, atrophique avec absence de tissu adipeux sous-cutané et présence de lésions de sclérodémie (Fig. 1e). Elle avait des vaisseaux cutanés proéminents, une alopecie franche, une perte de sourcils et de cils palpébraux (Fig. 1c). Elle présentait une disproportion de la tête par rapport au tronc avec une bosse frontale et une micrognathie. Sa bouche était petite avec des lèvres fines, elle avait une malposition des dents (Fig. 1d). Le thorax était piriforme, avec des clavicules petites et fines. Elle avait des membres très fins et des doigts en flexion. Toutes les grandes articulations étaient proéminentes, raides, et montraient une limitation des mouvements. Les ongles des doigts et des pieds étaient minces et dystrophiques (Fig. 1f-g). Elle avait une déformation marquée en coxa valga. Son développement mental et émotionnel était normal. L'anamnèse familiale ainsi que l'arbre généalogique n'ont pas mis en évidence d'antécédents familiaux particuliers, ni de cas de vieillissement prématuré (Fig. 2).

(1) Assistant, (2) Chef de Clinique, (5) Professeur, Service de Génétique, CHU Sart Tilman, Liège.

(3) Chef d'Unité de Pédiatrie, (4) Pédiatre, Unité de Pédiatrie, CHU de Butare, Université Nationale du Rwanda.



Figure 1: Patientte atteinte du syndrome d'Hutchinson-Gilford. (a) petite taille avec raideur des genoux; (b) aspect vieilli du visage, thorax piriforme; (c) alopecie avec vaisseaux proéminents au niveau du cuir chevelu; (d) malposition des dents (e) sclérodermie; (f) et (g) dystrophie des ongles du pied et de la main.

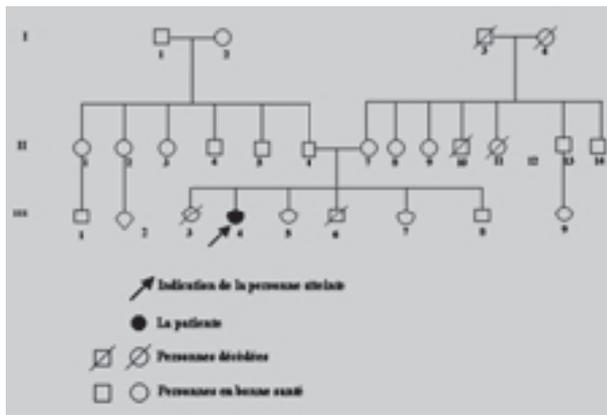


Figure 2 : Arbre généalogique de la patientte atteinte du syndrome d'Hutchinson-Gilford.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES ET RÉSULTATS

L'examen radiologique a montré une hypoplasie mandibulaire, une malposition des dents, et une hypoplasie des os de la face résultant en une disproportion cranio-faciale. On observait une ostéopénie sévère et diffuse avec acro-ostéolyse marquée au niveau des phalanges terminales. Les os longs et les vertèbres étaient ostéoporotiques. La radiographie du bassin montrait un coxa valga (Fig. 3).

Après avoir obtenu un consentement libre, éclairé, et signé par les parents, un échantillon sanguin de la patientte a été prélevé pour analyse génétique. Son ADN génomique a été extrait

à partir des lymphocytes périphériques en utilisant la méthode de phénol-chloroforme. Tous les exons du gène LMNA ainsi que les jonctions exon-intron ont été amplifiés par polymérase chain reaction (PCR) (3). Tous les produits de PCR ont été analysés par la technique de dénaturation chromatographie liquide haute performance (DHPLC). Les exons montrant un profil anormal au DHPLC ont été directement séquencés.

Nous avons identifié une mutation c.1824C>T (GGC>GGT, p.Gly608Gly) à l'intérieur de l'exon 11 du gène LMNA de la protéine lamine A.

DISCUSSION

SYMPTOMATOLOGIE

La progéria a été décrite pour la première fois en 1886 en Angleterre par Hutchinson puis par Gilford qui lui ont donné son nom usuel «progéria» (du grec gerôn, «vieillard») (4, 5). Les enfants nés avec ce syndrome, apparaissent typiquement normaux à la naissance mais vers l'âge d'un an commencent à développer des signes cliniques liés au vieillissement accéléré.

Les signes cliniques de cette affection comprennent un vieillissement prématuré, une petite taille, un retard psychomoteur, une perte de cheveux (alopécie) et d'autres phanères (sourcils, etc.), une disproportion cranio-faciale, une micrognathie, des yeux proéminents, des grosses

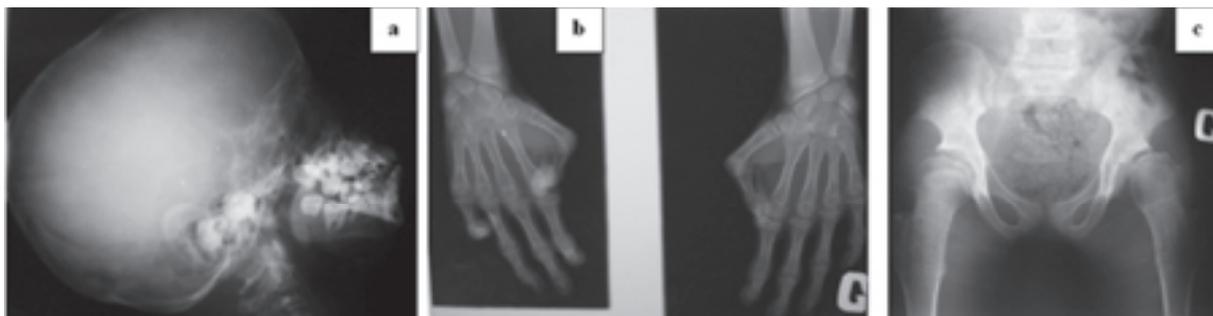


Figure 3 : Radiographies de la patiente atteinte du syndrome d'Hutchinson-Gilford. (a) Hypoplasie mandibulaire avec malposition des dents; (b) ostéopénie sévère avec acro-ostéolyse au niveau des phalanges terminales. Noter la luxation au niveau de l'articulation métacarpophalangienne des pouces, et de l'articulation interphalangienne distale du 5^{ème} doigt de la main droite; (c) coxa valga, ostéoporose sévère au niveau des os fémoraux et vertébraux.

articulations raides, une dystrophie des ongles, des lésions de sclérodémie, une ostéodysplasie généralisée avec ostéolyse et risque élevé de fractures pathologiques. La peau devient ridée, avec apparence âgée et absence de tissu adipeux sous-cutané. Les vaisseaux cutanés deviennent proéminents. En général, il n'y a pas de déficit intellectuel. La moyenne d'espérance de vie chez ces patients est de 13 ans, avec des extrêmes situés entre 7 et 27 ans. Dans la majorité des cas, les patients décèdent d'accidents cardiovasculaires associés à l'athérosclérose (6, 7). Cependant, on ne peut pas considérer le syndrome de Hutchinson-Gilford comme une phénocopie du processus de vieillissement normal. Vraisemblablement les enfants atteints de ce syndrome présentent plusieurs aspects du vieillissement, mais sont exempts de cataracte sénile, presbycusie, presbyopie, presbyophrénie, et arthrose. En plus, la progéria pourrait être différenciée des autres syndromes caractérisés par un vieillissement prématuré tels que les syndromes de Werner, de Bloom, de Rothmund-Thomson, de Cockayne, et de xeroderma pigmentosum, dont la symptomatologie apparaît tôt dans la vie ou plus tard après la puberté (8, 9). Ces différents syndromes progéroïdes sont d'ailleurs liés à des mutations de gènes différents, codant pour des protéines exerçant des fonctions biologiques bien distinctes.

Très récemment, il a été démontré que tous ces syndromes font partie des syndromes monogéniques rares et plusieurs gènes ont été identifiés et classés en 2 sous catégories : (i) syndromes liés à des modifications au niveau des gènes codant pour les facteurs de réparation de l'ADN, comme les hélicases; (ii) syndromes liés à des modifications au niveau des gènes affectant la structure ou la maturation post-traductionnelle de la lamine A (LMNA) (10). Dans les syndromes liés à des anomalies de réparation de l'ADN, une prédisposition au cancer (néoplasie) a été démontrée. Une inhibition du gène P53 suppres-

seur de tumeurs a été observée dans les mécanismes cellulaires liés aux syndromes de Werner et de Bloom (11). Par contre, aucune association entre l'instabilité génomique et la susceptibilité aux cancers ou aux troubles du système nerveux central, n'a été caractérisée dans les syndromes liés à des mutations du gène LMNA, et la voie de régulation du gène P53 semble être activée (12).

PROGÈRIA ET GÈNE LMNA

Les protéines Lamine A et C, résultant de l'épissage alternatif du gène LMNA, sont des composants essentiels et ubiquitaires de l'enveloppe nucléaire (OMIM, 150330). Elles interviennent dans plusieurs mécanismes, tels que le maintien structural de l'enveloppe nucléaire, l'organisation de la chromatine, le cycle cellulaire, la régulation de l'apoptose, ainsi que les mécanismes de réplication, transcription, et traduction.

La protéine lamine A est synthétisée comme une molécule précurseur, la prélamine A. A l'extrémité C-terminale se trouve le motif de la boîte-CAAX, requis pour la farnésylation et la prénylation. Un clivage protéolytique permet de supprimer les derniers 18 acides aminés pour générer la protéine lamine A mature (13). Des mutations survenant au niveau du gène LMNA entraînent des altérations de la morphologie nucléaire aboutissant à l'instabilité de la croissance et de la structure cellulaire (14). La réparation et le renouvellement des tissus seraient alors altérés, entraînant un vieillissement pathologique.

Plus de 80 % des patients atteints de progéria sont porteurs hétérozygotes de la mutation c.1824C>T, qui consiste en une substitution d'une seule paire de base, la cytosine par la thymine au niveau de l'exon 11 du gène LMNA. Cette mutation n'entraîne pas de changement d'acide aminé, les codons GGC et GGT codant

pour la Glycine (p.Gly608Gly), mais provoque la création et l'activation d'un site cryptique donneur de l'épissage qui aboutit à un épissage anormal et à la production d'une protéine lamine A tronquée (15). Cette protéine, dépourvue de 50 acides aminés, garde le domaine C-terminal et la boîte-CAAX. Elle aurait des effets dominants négatifs sur la protéine normale et la structure nucléaire, et par conséquent entraînerait l'instabilité cellulaire. Les patients porteurs de mutations du gène LMNA localisées dans d'autres exons manifestent un phénotype clinique modéré du syndrome d'Hutchinson-Gilford (15, 16).

Des études antérieures, réalisées chez des souris porteuses de cette mutation, ont montré que cette instabilité de la structure cellulaire aboutissait au vieillissement prématuré caractéristique du syndrome d'Hutchinson-Gilford (17).

Il a été démontré que dans la majorité des cas (~ 80 %), ce syndrome est dû à une néo-mutation sporadique autosomique dominante (pGly608Gly) (15). Néanmoins, il est impossible de préciser le mode de transmission de ce syndrome car presque tous les patients atteints décèdent avant l'âge de procréation. Il a été prouvé que le taux de mutations germinales était plus élevé sur l'allèle paternel que sur l'allèle maternel. Une corrélation entre la survenue du syndrome d'Hutchinson-Gilford et l'âge paternel avancé a été suggérée (18, 19).

CONCLUSION

Les mutations situées au niveau de l'exon 11 du gène LMNA semblent jouer un rôle crucial dans l'instabilité du maintien de la structure nucléaire et, par conséquent, dans le vieillissement prématuré de la cellule. A notre connaissance, ceci est un premier cas d'une patiente d'origine africaine, chez qui la mutation p.Gly608Gly située au niveau de l'exon 11 du gène LMNA a été identifiée.

BIBLIOGRAPHIE

- Khalifa MM. — Hutchinson-Gilford progeria syndrome: report of a Libyan family and evidence of autosomal recessive inheritance. *Clin Genet*, 1989, **35**, 125-132.
- Monu JU, Benka-Coker LB, Fatunde Y. — Hutchinson-Gilford progeria syndrome in siblings. Report of three new cases. *Skeletal Radiol*, 1990, **19**, 585-590.
- De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, et al. — Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet*, 2002, **70**, 726-736.
- Hutchinson J. — Case of congenital absence of hair, with atrophic condition of the skin and its appendages, in a boy whose mother had been almost wholly bald from alopecia areata from the age of six. *Lancet*, 1886, **1**, 923.
- Gilford H. — Ateleiosis and progeria : continuous youth and premature old age. *Brit. Med. J*, 1904, **2**, 914-918.
- Csoka AB, English SB, Simkevich CP, et al. — Genome-scale expression profiling of Hutchinson-Gilford progeria syndrome reveals widespread transcriptional misregulation leading to mesodermal/mesenchymal defects and accelerated atherosclerosis. *Aging Cell*, 2004, **3**, 235-243.
- DeBusk FL. — The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Report of 4 cases and review of the literature. *J Pediatr*, 1972, **80**, 697-724.
- Puzianowska-Kuznicka M, Kuznicki J. — Genetic alterations in accelerated ageing syndromes. Do they play a role in natural ageing? *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, **37**, 947-960.
- Hasty P, Campisi J, Hoeijmakers J, et al. — Aging and genome maintenance: lessons from the mouse? *Science*, 2003, **299**, 1355-1359.
- Navarro CL, Cau P, Levy N. — Molecular bases of progeroid syndromes. *Hum Mol Genet*, 2006, **15**, R151-161.
- Spillare EA, Robles AI, Wang XW, et al. — p53-mediated apoptosis is attenuated in Werner syndrome cells. *Genes Dev*, 1999, **13**, 1355-1360.
- Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, et al. — DNA repair, genome stability, and aging. *Cell*, 2005, **120**, 497-512.
- Sinensky M, McLain T, Fantle K. — Expression of pre-lamin A but not mature lamin A confers sensitivity of DNA biosynthesis to lovastatin on F9 teratocarcinoma cells. *J Cell Sci*, 1994, **107**, 2215-2218.
- Novelli G, D'Apice MR. — The strange case of the "lumper" lamin A/C gene and human premature ageing. *Trends Mol Med*, 2003, **9**, 370-375.
- Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, et al. — Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*, 2003, **423**, 293-298.
- Cao H, Hegele RA. — LMNA is mutated in Hutchinson-Gilford progeria (MIM 176670) but not in Wiedemann-Rautenstrauch progeroid syndrome (MIM 264090). *J Hum Genet*, 2003, **48**, 271-274.
- Mounkes LC, Kozlov S, Hernandez L, et al. — A progeroid syndrome in mice is caused by defects in A-type lamins. *Nature*, 2003, **423**, 298-301.
- D'Apice MR, Tenconi R, Mammi I, et al. — Paternal origin of LMNA mutations in Hutchinson-Gilford progeria. *Clin Genet*, 2004, **65**, 52-54.
- Crow JF. — The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. *Nat Rev Genet*, 2000, **1**, 40-47.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. Vincent Bours, Service de Génétique CHU Sart-Tilman, Université de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail: vbours@ulg.ac.be