

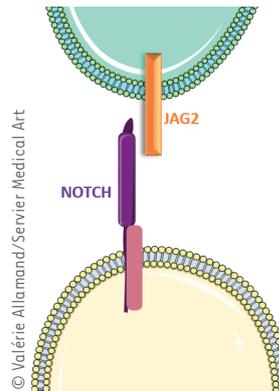
## Observation

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 (tenue assise acquise 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 à la course. Le patient a développé progressivement une faiblesse axiale et proximale, une rigidité rachidienne ainsi que des rétractions localisées principalement aux fléchisseurs des doigts et aux tendons d'Achille. La marche a été perdue à l'âge de 14 ans. Il présente également une scoliose nettement accentuée pendant l'adolescence avec nécessité d'une arthrodèse rachidienne à l'âge de 18 ans. Il n'y a pas de difficultés d'apprentissage ni de troubles cognitifs. Une IRM cérébrale se révèle normale. 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 à 2/5 au score MRC et une atteinte distale à moindre degré (3-4/5). Aux membres inférieurs, on note un déficit moteur majeur proximo-distal : psoas, fessiers et adducteurs sont à 1/5, le quadriceps à 2/5, les ischiojambiers à 2/5, le jambier antérieur à 1/5 et flexion dorsale à 2/5. Des 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 troubles de l'oculomotricité. Un syndrome respiratoire restrictif asymptomatique complète ce tableau avec une capacité vitale fonctionnelle évaluée à 55 % de la théorique. Le bilan cardiologique est normal. Les examens paracliniques montrent un taux de CK normal et des tracés myogènes à l'EMG. Une première biopsie musculaire faite à l'âge de 19 ans aurait révélé une fibrose endomyosiale ainsi que des fibres en nécrose, l'ensemble ayant fait 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

# Dystrophie musculaire liée à des mutations du gène *JAG2*

## L'importance du diagnostic différentiel

Rocio Nur Villar-Quiles<sup>1,2</sup>, Norma B Romero<sup>3</sup>, Tanya Stojkovic<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup>Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Île-de-France, service de neuromyologie, APHP, Institut de Myologie, Paris, France.

<sup>2</sup>Sorbonne Université - Inserm, Centre de Recherche en Myologie, Paris, France.

<sup>3</sup>Unité de Morphologie Neuromusculaire, Institut de Myologie, APHP, Sorbonne Université, Paris, France.

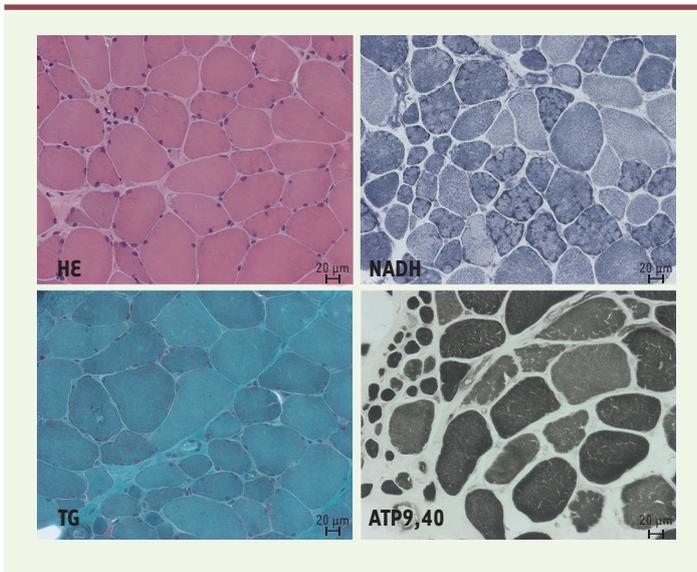
[rocionur.villarquiles@aphp.fr](mailto:rocionur.villarquiles@aphp.fr)

discret déficit en  $\alpha$ -dystroglycane.

Les premières analyses génétiques

portent sur les  $\alpha$ -dystroglycanopathies (panel comprenant entre autres les gènes *FKRP*, *ISPD*, *TMEM5*, *GTDC2*, *B3GALNT2*, *SGK196*) ainsi que d'autres gènes de pathologies musculaires rétractiles (*LMNA*, *SEPN1* et *GAA*), et s'avèrent normales. Une deuxième biopsie réalisée à l'âge de 24 ans a montré une inégalité de taille de fibres, une augmentation du tissu conjonctif endomysial mais aussi une certaine désorganisation de la structure myofibrillaire avec présence de fibres lobulées (Figure 1).

Une IRM musculaire corps entier met en évidence une atrophie et une involution graisseuse très importantes des muscles paravertébraux, ainsi que des muscles fessiers, ceux des loges antérieure et postérieure des cuisses, et à moindre degré des muscles 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, gastrocnémien) et une hypodensité centrale du muscle droit antérieur (Figure 2). Ce tableau clinique évoluant depuis l'enfance, avec atteinte rétractile à prédominance proximale, associé à des images IRM évocatrices, évoque à ce moment précis une myopathie liée à des mutations du collagène VI (COL6-RM). Cependant, l'étude de la sécrétion du collagène VI se révèle normale. L'analyse des gènes *COL6A1-A2-A3* ne montre pas non plus de variants pathogènes. Une analyse d'exome entier est entreprise en dernier recours et révèle la présence d'un variant pathogène du gène *JAG2* (c.2930T>C, p.Phe977Ser). Il

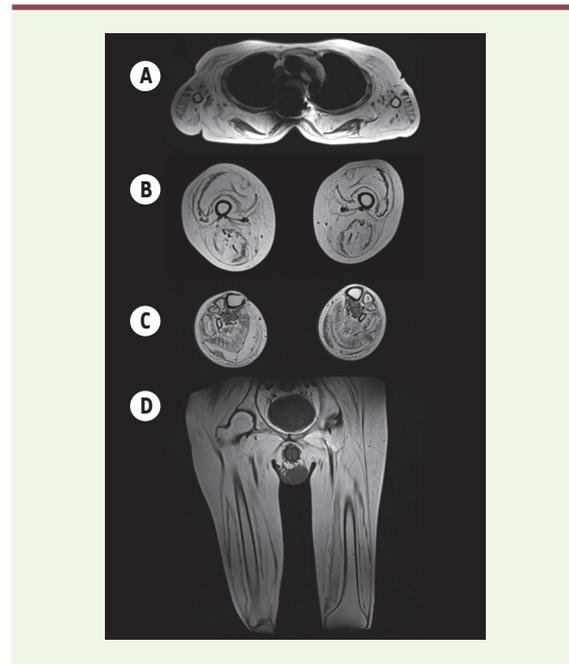


**Figure 1. Biopsie musculaire (deltoïde).** Les colorations hématoxyline-éosine (HE) et trichrome de Gomori (TG) montrent la présence de fibres musculaires de taille inégale avec légère augmentation du tissu conjonctif interstitiel. Certaines fibres montrent un remaniement de la structure et de rares 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.

s'agit d'une mutation faux-sens homozygote affectant une région hautement conservée et prédite pathogène par de nombreuses bases de données et algorithmes (PolyPhen2, SIFT, PROVEAN, FATHMM, CADD).

### La dystrophie musculaire liée à JAG2

La myopathie liée au gène *JAG2* a été décrite très récemment dans une cohorte internationale de vingt-trois patients âgés de 5 à 45 ans, porteurs de mutations récessives dans le gène *JAG2*, et dont le patient décrit ici faisait partie [1]. *JAG2* est situé sur la région chromosomique 14q32.33 et code le ligand de Notch, Jagged2 [2]. Il est exprimé principalement dans le muscle squelettique, le cœur et le pancréas [3]. Les ligands de Notch correspondent à 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 vers le 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 de 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 (due à des mutations dominantes de *JAG1*), à des anomalies du développement du système



**Figure 2. Imagerie musculaire (IRM corps entier).** Séquences pondérées en T1. **A.** Coupe transversale au niveau thoracique montrant une atrophie des muscles paravertébraux ainsi qu'une involution graisseuse très importante au niveau des bras, particulièrement biceps et triceps brachiaux, avec une image d'atrophie « en doigts de gants ». **B.** Coupe transversale des cuisses montrant une atrophie et une involution graisseuse des deux loges mais qui débute dans la périphérie des muscles (aspect en « sandwich » sur le muscle vaste latéral). On note également le signe de la cible (*target sign*) sur le droit fémoral. **C.** Coupe transversale des jambes qui révèle une atrophie et un remplacement graisseux très importants au niveau des muscles gastrocnémiens latéral et médial et à moindre degré des muscles jambiers antérieurs, extenseurs des orteils et péroniers avec relative conservation du muscle tibial postérieur.

nerveux central (SNC) (mutations dominantes de *DLL1*) [8-11], au syndrome CADASIL consécutif aux mutations du gène *NOTCH3* (*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) [14], ainsi qu'au syndrome de dysostose spondylocostale (mutations récessives du gène *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'étendant 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 une perte de la marche

avant l'âge adulte est décrite dans 35 % des cas [1]. Les rétractions sont souvent présentes, affectant principalement les tendons d'Achille et les coudes, mais dans certains cas, le phénotype rétractile peut être plus diffus. La scoliose et 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 d'assistance ventilatoire. Une cardiomyopathie ou des troubles du rythme sont également rapportés chez 8 des 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 structurelles du système nerveux central.

Concernant les examens complémentaires, le taux de CPK est habituellement normal ou très faiblement élevé, et l'électromyogramme montre un syndrome myogène. La biopsie musculaire révèle des anomalies myopathiques comme la variabilité de taille de fibres, des noyaux internalisés ainsi qu'un degré variable de nécrose et de fibrose endomyosiale. Par ailleurs, il existe 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 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 niveau du muscle 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 des muscles de la ceinture pelvienne et du jambier antérieur, ce qui peut aider à les distinguer des COL6-RM [1]. Chez certains patients, l'imagerie montre une relative conservation du droit fémoral et du sartorius avec une distribution qui ressemble à celle de la dystrophie musculaire liée à *POGLUT1* [17].

Jusqu'à présent, 15 variants pathogènes de *JAG2* ont été rapportés : dix variants faux-sens, un variant non-sens, deux variants tronquants et deux délétions, tous compatibles avec une transmission autosomique récessive et 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 muscles de certains patients montre une diminution d'expression de facteurs impliqués dans la myogenèse comme *PAX7* ou *MYF5*. La réduction d'expression (*knock-down*) 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 COL6-RM [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

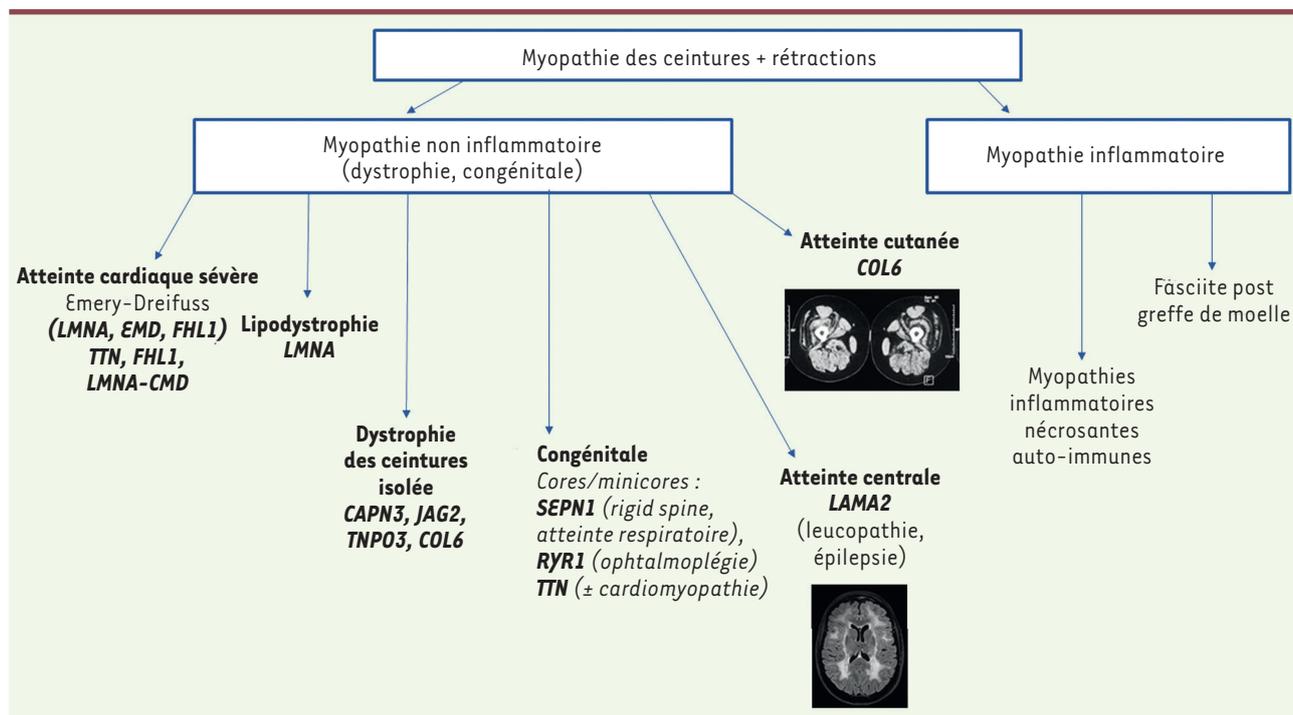


Figure 3. Diagnostic différentiel.



congénitale liée aux mutations de *MEGF10* (EMARDD : *Early-Onset Myopathy, Areflexia, Respiratory Distress, and Dysphagia*) [20], cette dernière associant un phénotype histologique similaire avec présence de cores. Néanmoins, l'atteinte respiratoire dans le cas des mutations *JAG2* est souvent asymptomatique et moins sévère par rapport à la LGMD R21 ou à l'EMARDD. Concernant le diagnostic différentiel avec la COL6-RM, les rétractions dans cette dernière sont souvent plus marquées et associées souvent à une hyperlaxité distale et une atteinte cutanée (cicatrices 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 de la cible au niveau du muscle droit fémoral est moins fréquemment retrouvé. Par ailleurs, d'autres myopathies doivent être considérées 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 du gène *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 des 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]. En ce sens, cette voie pourrait constituer un cible thérapeutique commune pour ces myopathies pour lesquelles il n'existe actuellement pas de traitement spécifique. ♦

## SUMMARY

### JAG2-related muscular dystrophy: When differential diagnosis matters

JAG2 has recently been involved in autosomal recessive forms of muscular dystrophy as illustrated in this clinical vignette. In many ways, this disease can mimic a COL6-related retractile myopathy including at the imaging level. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Coppens S, Barnard AM, Puusepp S, et al. A form of muscular dystrophy associated with pathogenic variants in JAG2. *Am J Hum Genet* 2021 ; 108 : 840-56.
- Luo B, Aster JC, Hasserjian RP, et al. 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.
- Deng Y, Madan A, Banta AB, et al. Characterization, chromosomal localization, and the complete 30-kb DNA sequence of the human Jagged2 (JAG2) gene. *Genomics* 2000 ; 63 : 133-8.
- Suckling RJ, Korona B, Whiteman P, et al. Structural and functional dissection of the interplay between lipid and Notch binding by human Notch ligands. *EMBO J* 2017 ; 36 : 2204-15.
- 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.
- 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.
- Mašek J, Andersson ER. The developmental biology of genetic notch disorders. *Dev* 2017 ; 144 : 1743-63.
- Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for notch1. *Nat Genet* 1997 ; 16 : 243-51.
- Grochowski CM, Loomes KM, Spinner NB. Jagged1 (JAG1): structure, expression, and disease associations. *Gene* 2016 ; 576 : 381-4.
- Bauer RC, Laney AO, Smith R, et al. Jagged1 (JAG1) mutations in patients with tetralogy of Fallot or pulmonic stenosis. *Hum Mutat* 2010 ; 31 : 594-601.
- Fischer-Zirnsak B, Segebrecht L, Schubach M, et al. Haploinsufficiency of the Notch ligand DLL1 Causes variable neurodevelopmental disorders. *Am J Hum Genet* 2019 ; 105 : 631-9.
- Bulman MP, Kusumi K, Frayling TM, et al. Mutations in the human Delta homologue, DLL3, cause axial skeletal defects in spondylocostal dysostosis. *Nat Genet* 2000 ; 24 : 438-41.
- Sullivan JM, Motley WW, Johnson JO, et al. Dominant mutations of the Notch ligand Jagged1 cause peripheral neuropathy. *J Clin Invest* 2020 ; 130 : 1506-12.
- Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 643-53.
- Mercuri E, Lampe A, Allsop J, et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord* 2005 ; 15 : 303-10.
- Mercuri E, Cini C, Pichiecchio A, et al. Muscle magnetic resonance imaging in patients with congenital muscular dystrophy and Ullrich phenotype. *Neuromuscul Disord* 2003 ; 13 : 554-8.
- Serván-Morilla E, Takeuchi H, Lee TV, et al. A POGLUT1 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.
- Bönnemann CG. The collagen VI-related myopathies: muscle meets its matrix. *Nat Rev Neuro* 2011 ; 7 : 379-90.
- Briñas L, Richard P, Quijano-Roy S, et al. Early onset collagen VI myopathies: genetic and clinical correlations. *Ann Neurol* 2010 ; 68 : 511-20.
- Logan CV, Lucke B, Pottinger C, 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.
- Villar-Quiles RN, von der Hagen M, Métay C, et al. The clinical, histologic, and genotypic spectrum of SEPN1-related myopathy: a case series. *Neurology* 2020 ; 95 : e1512-27.
- Sarkozy A, Foley AR, Zambon AA, et al. LAMA2-related dystrophies: clinical phenotypes, disease biomarkers, and clinical trial readiness. *Front Mol Neurosci* 2020 ; 13. doi:10.3389/fnmol.2020.00123.
- Muntoni F, Torelli S, Brockington M. Muscular dystrophies due to glycosylation defects. *Neurotherapeutics* 2008 ; 5 : 627-32.
- Feichtinger RG, Mucha BE, Hengel H, et al. Biallelic variants in the transcription factor PAX7 are a new genetic cause of myopathy. *Genet Med* 2019 ; 21 : 2521-31.
- Saha M, Mitsuhashi S, Jones MD, et al. Consequences of MEGF10 deficiency on myoblast function and Notch1 interactions. *Hum Mol Genet* 2017 ; 26 : 2984-3000.
- Castets P, Bertrand AT, Beuvin M, et al. Satellite cell loss and impaired muscle regeneration in selenoprotein N deficiency. *Hum Mol Genet* 2011 ; 20 : 694-704.

## TIRÉS À PART

R. Nur Villar-Quiles