

Mr P. – 40 ans

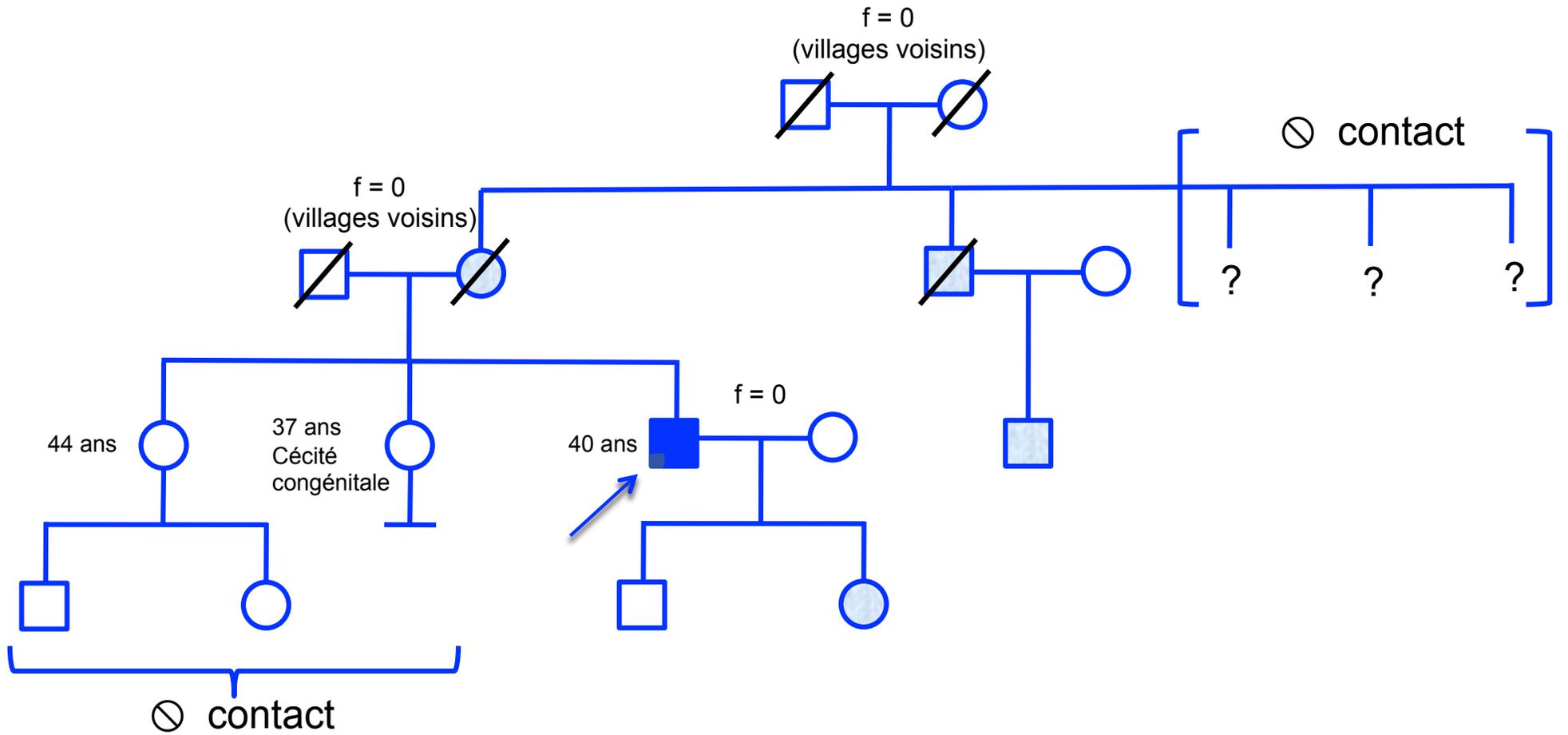
SERVICE DE GÉNÉTIQUE CLINIQUE – GHPS

Alexandre VIVANTI (interne)

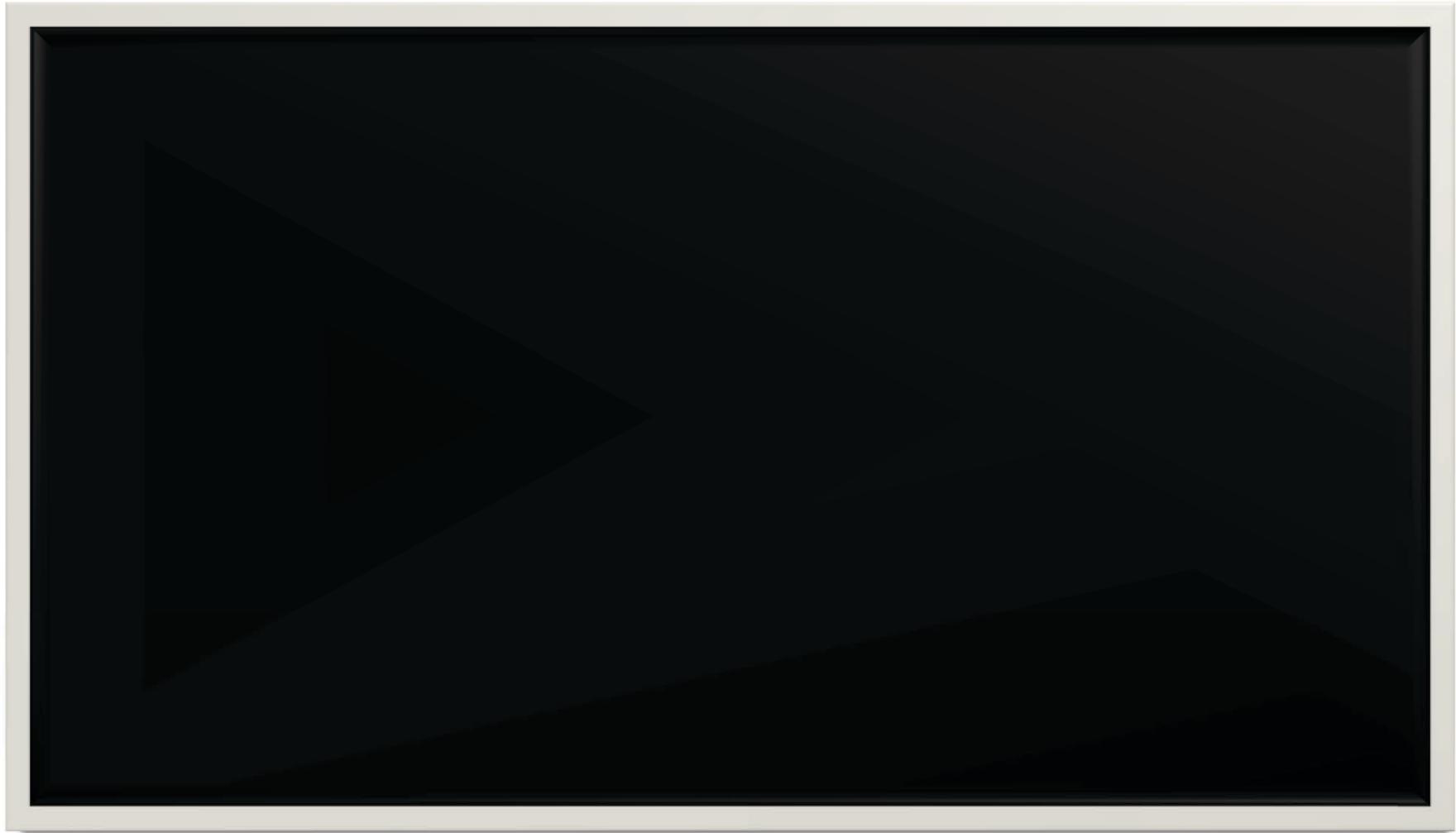
Mr P – 40 ans

- ATCD médicochir : appendicectomie
- Mode de vie :
 - Origine portugaise
 - Marié, 2 enfants
 - Service funéraire
 - Tabac : 25 PA / OH : occasionnel
- Traitement : ⊘

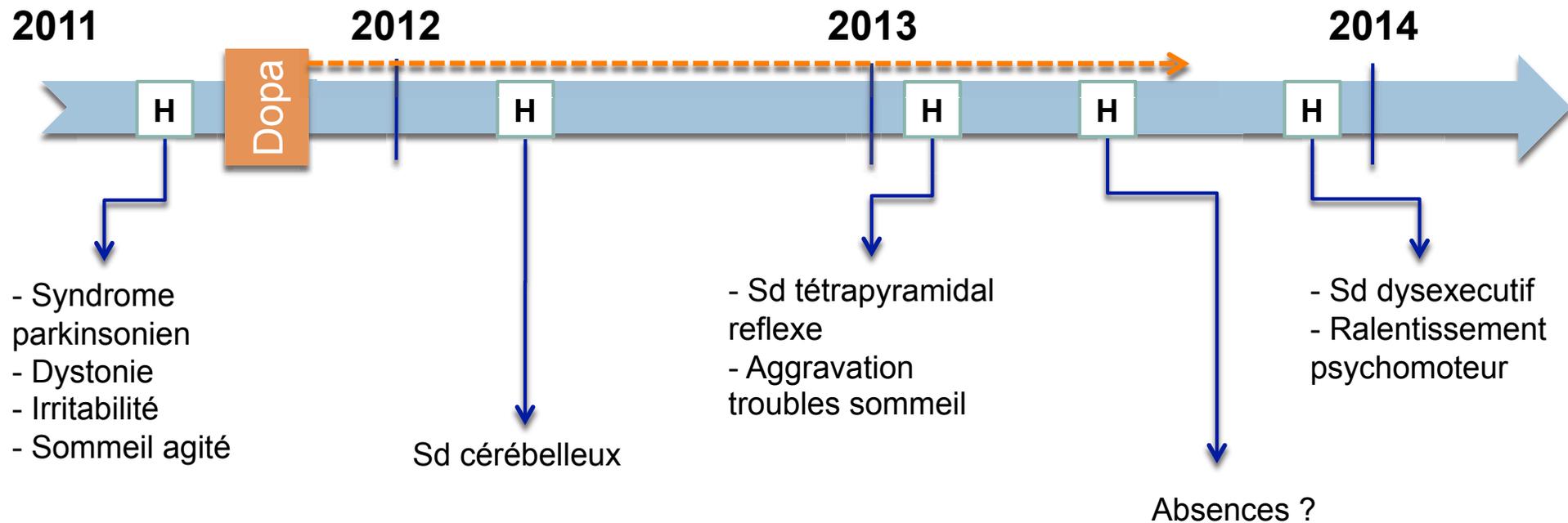
Arbre



Examen clinique



Mr P – évolution clinique



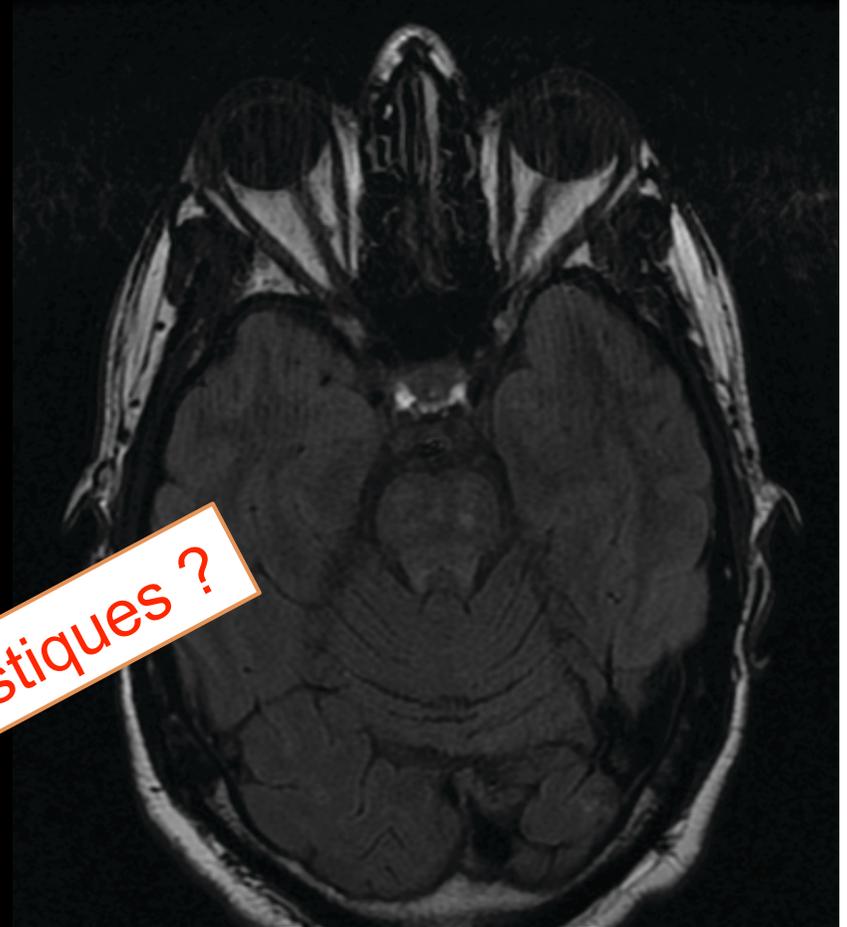
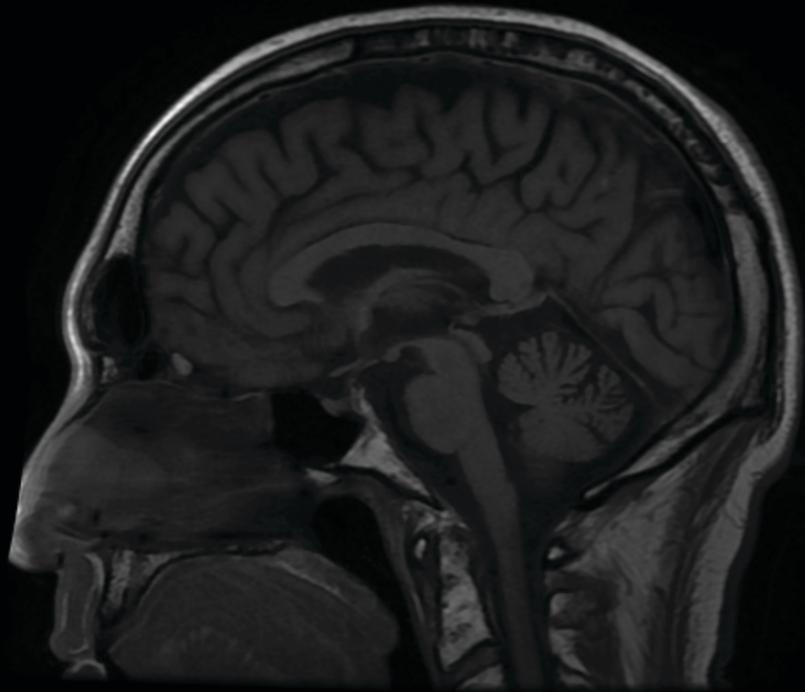
dit est *Benne*

Mr P – synthèse clinique



- Syndrome parkinsonien
- Sujet jeune
- Atypique (peu dopa-sensible, signes additionnels)

Examens complémentaires ?



Hypothèses diagnostiques ?



Atrophie vermienne
Hypersignaux protubérentiels
Hypersignaux substance blanche

Mr P – hypothèses diagnostiques

□ Parkinson juvénile ?

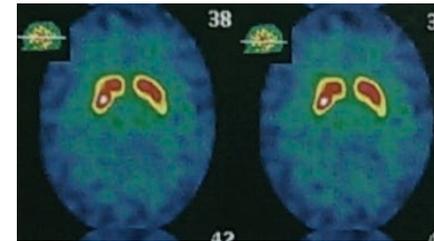
- DAT scan : dénervation présynaptique modérée gauche
- PARK2 hétérozygotie c.1204C>T (p.Arg402Cys)

□ Ataxie cérébelleuse AD ?

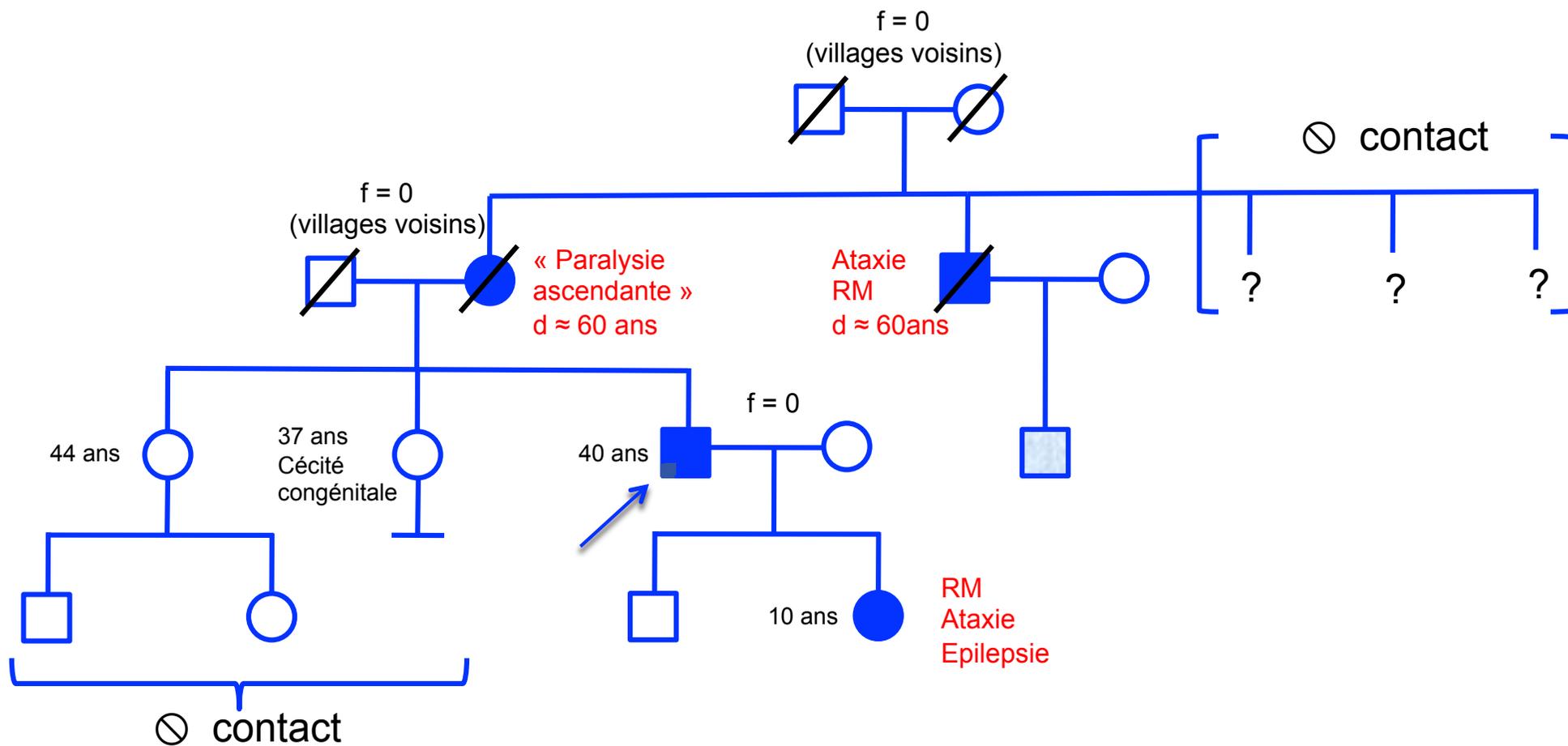
- SCA 1, 2, 3 non mutés

□ Cytopathie mitochondriale ?

- Spectro IRM, ETT, BM sans anomalie



Arbre



ATCD familiaux détaillés

Mère (décès à 72 ans)

Ataxie inaugurale (60 ans)

- Troubles de l'équilibre
- Troubles de la marche

Amyotrophie

- **Grabatisation en 6 ans**
 - Dysarthrie
 - Troubles de la déglutition

Fille (11 ans)

Déficiência intellectuelle

- Troubles du comportement (agressivité)
- Troubles du langage (⊖ phrases)
- TED

Epilepsie

- Crises partielles complexes 1/semaine
- Secousses myocloniques

Tremblement (D>G)

Ataxie

- Troubles de l'équilibre
- Fauteuil roulant (9 ans)

Hypothèses diagnostiques ?

Diagnostic

Indication de l'analyse : Diagnostic de confirmation

Analyse effectuée :

Technique(s) : Recherche d'expansion de triplets CAG aux locus mentionnés ci-dessous par analyse de taille de produits de PCR (dépôt sur séquenceur et analyse par GeneMapper [AppliedBiosystems]).

N° d'expérience : SCAcibles-044_20140204

Résultats (en nombre de triplets) :

Locus (gène)	Allèles normaux (1)	Allèle pathologique	Valeurs		
			normales (1)	pathologiques (2)	(3)
	12	63+/-3	6-35		≥ 48

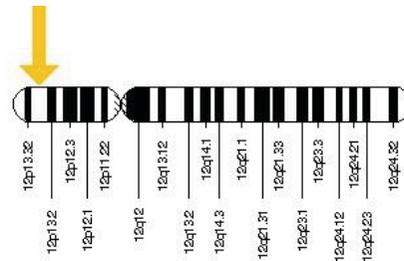
⁽¹⁾ allèle non associé à la pathologie mais risque d'augmentation du nombre de triplets sur l'allèle transmis à la descendance, ⁽²⁾ pénétrance incomplète, ⁽³⁾ pénétrance complète, ⁽⁴⁾ avec interruption CAT pour les allèles ≥36, ⁽⁵⁾ sans interruption CAT, ⁽⁶⁾ allèle de signification inconnue, - : non décrit

DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE D'ATROPHIE DENTATO-RUBRO-PALLIDO-LUYSIENNE

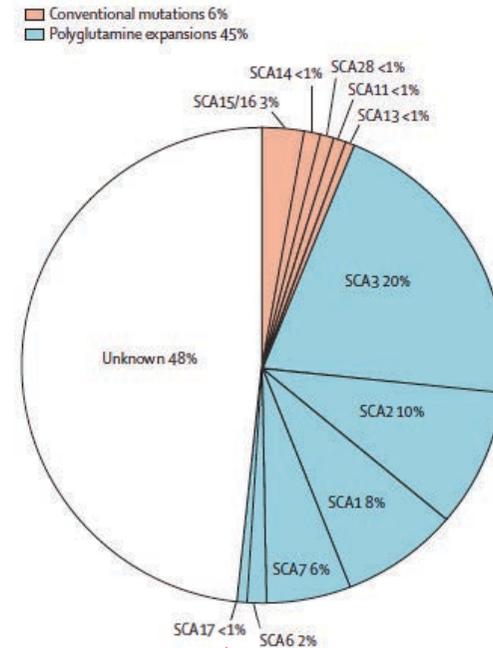
Dentatorubro-pallidoluysian atrophy

□ Naito-Oyanagi / Haw River

□ ATN1 gene

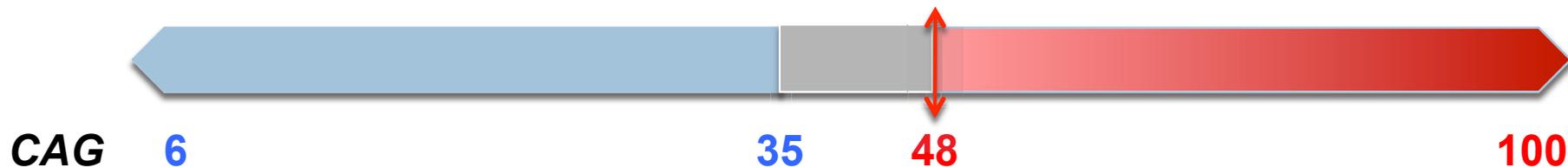


□ Triplets CAG - polyQ



DRPLA

Le Ber et al., 2003
Dürr et al., 2009



DRPLA - historique

- 1982 – 1^{ère} description → 5 familles / AD
 - ▣ Phénotype (1ers symptômes ≈ 20 ans)
 - Epilepsie myoclonique
 - Démence
 - Ataxie
 - Choréoathétose
 - ▣ Anapath : atrophie dentato rubro pallido luysienne

Naito et al., 1982

- 1990 - locus DRPLA ≠ locus HD

Kondo et al., 1990

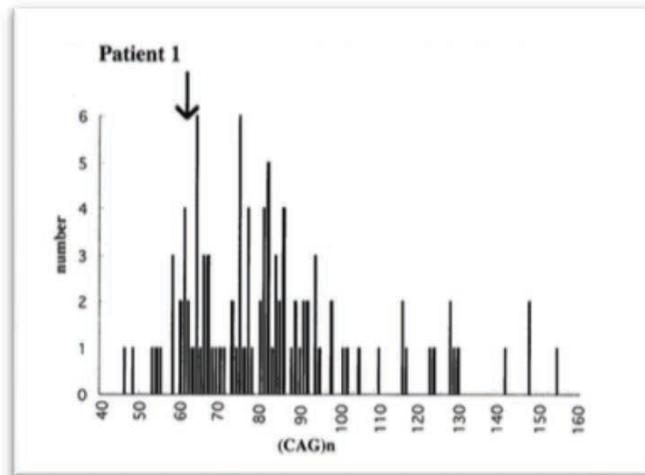
- 1994 - incrimination ATN1

Koide et al., 1994

- 1994 – instabilité (hérédité paternelle)

Nagafuchi et al., 1994

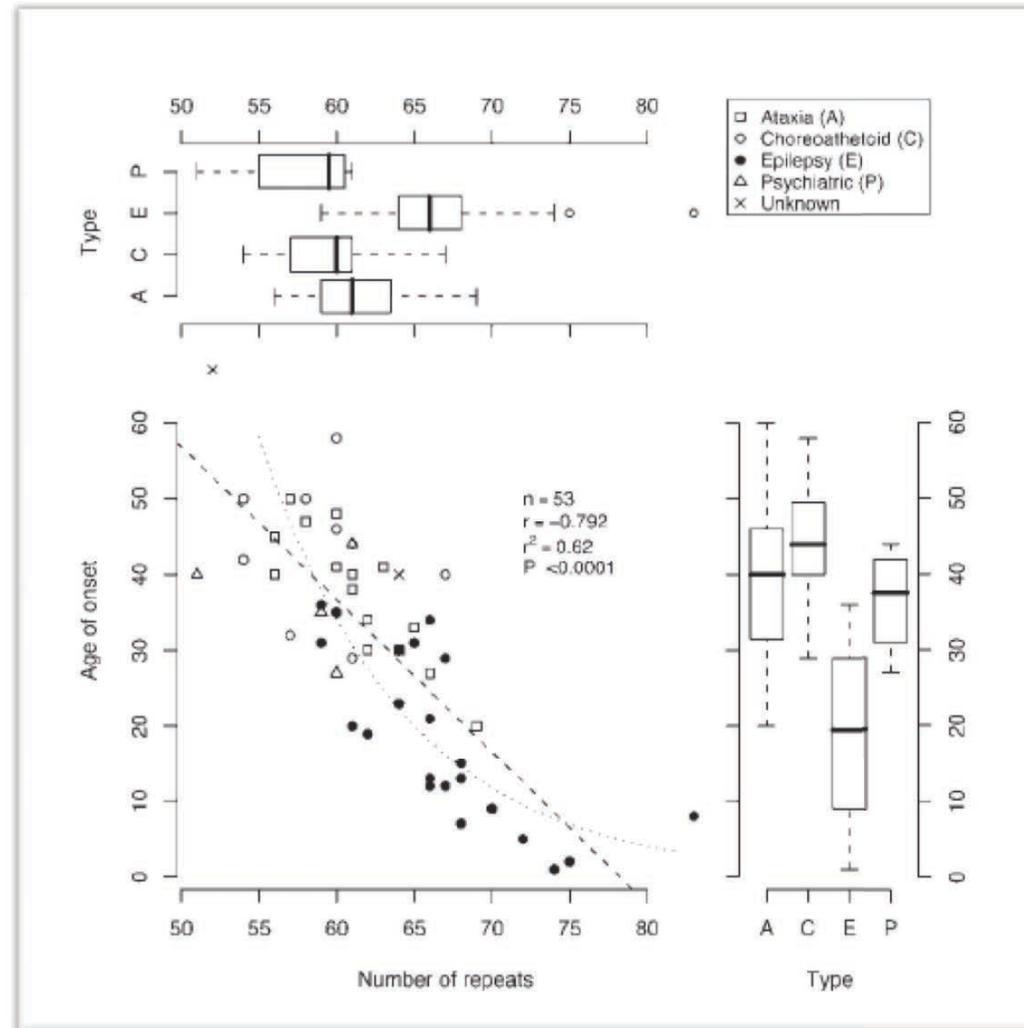
DRPLA - instabilité



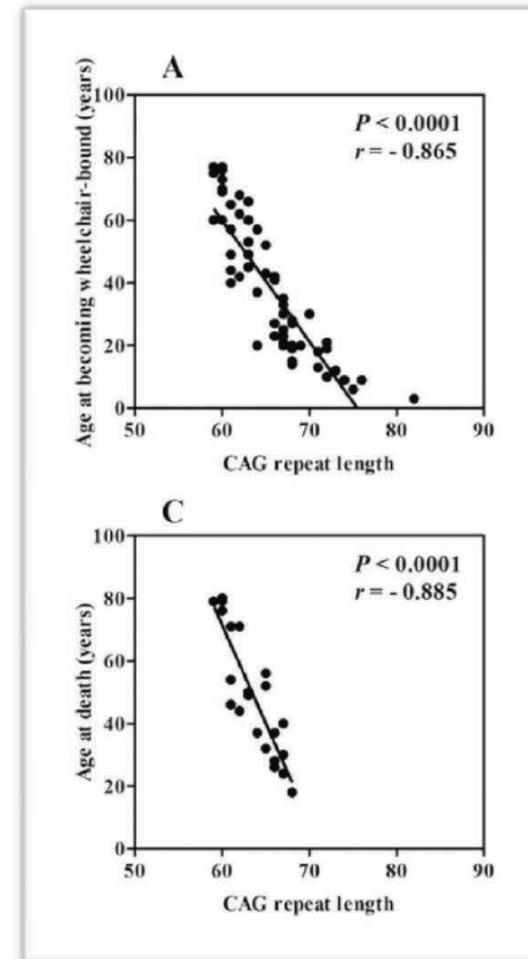
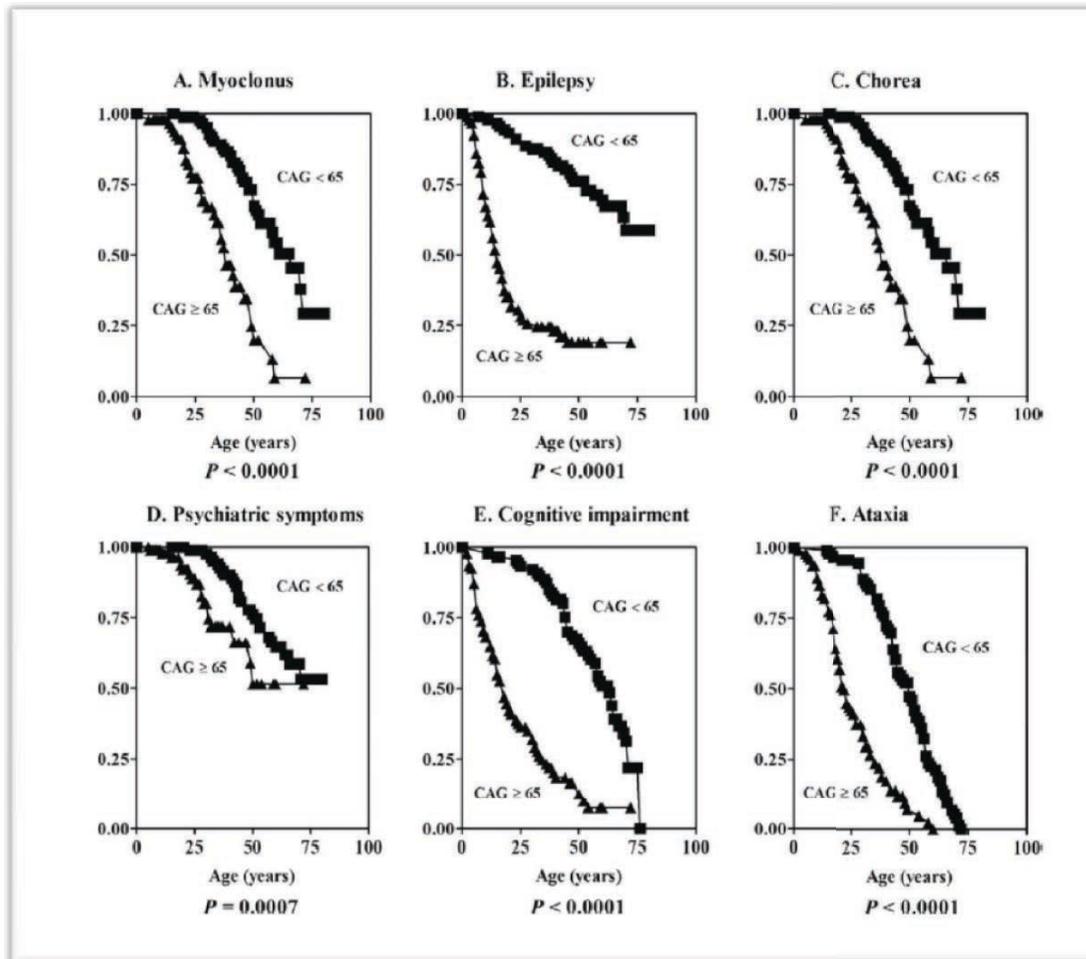
	DRPLA	MJD	HD
Number	2	6	3
(CAG) _n	60–62	74–80	38–51
Mean variance	288.0	38.5	69.0

Takiyama et al., 2009

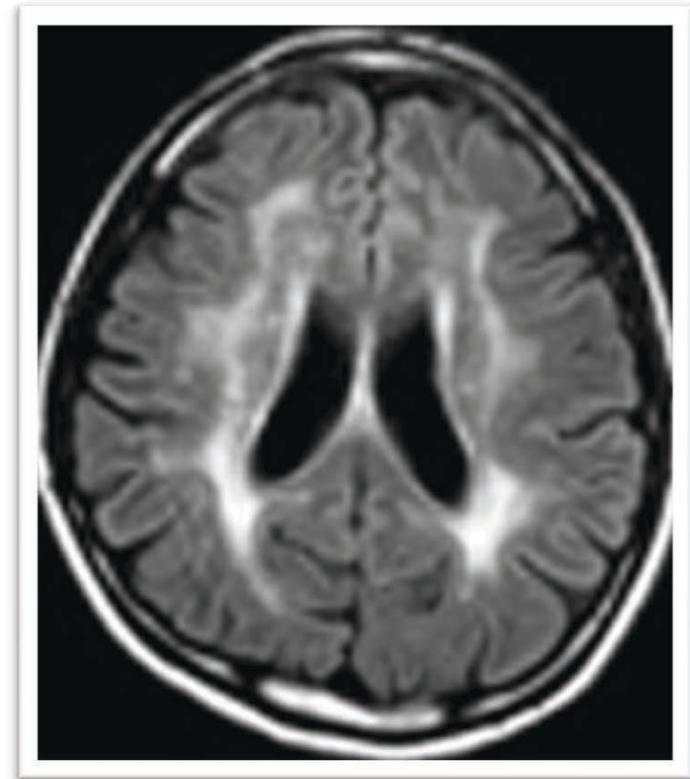
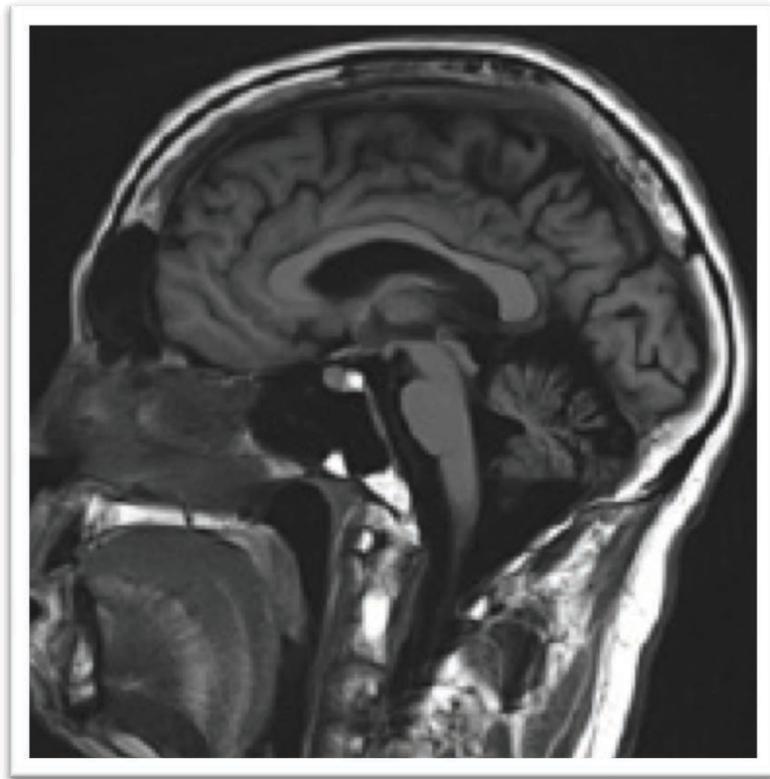
DRPLA



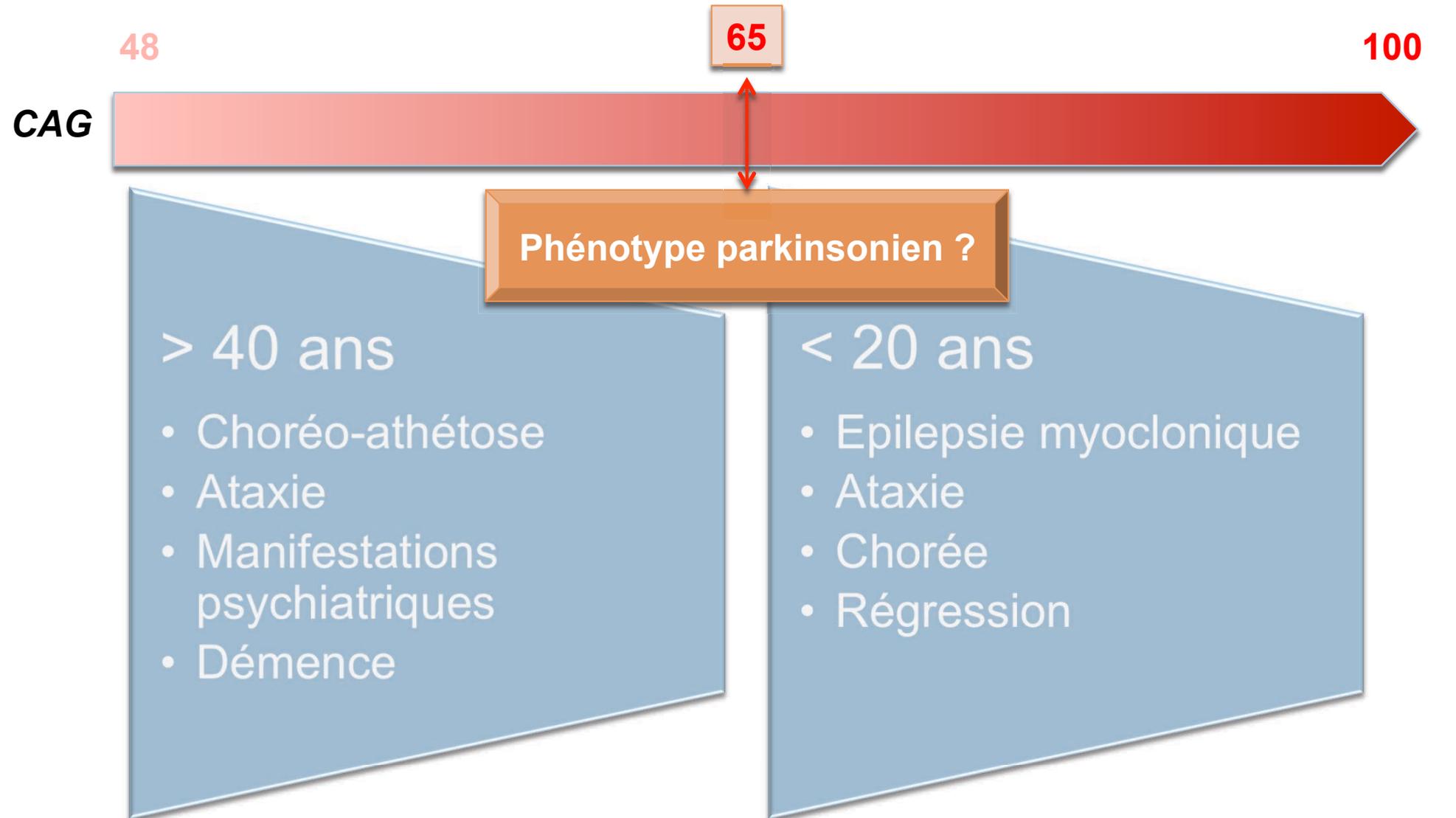
DRPLA



DRPLA – Imagerie



DRPLA



Take home message



- Dominance
- Anticipation / instabilité
- Epilepsie myoclonique
- Retard des acquisitions → régression