

Etude du gène *PRKAR1A* et myxomes cardiaques isolés sporadiques PHRC national Evacarney

Laure Cazabat¹, Delphine Vesozzi², Gérald Raverot³, Marie-Odile North⁴, Pierre Ambrosi⁵, Antoine Tabarin⁶, Alain Pavie⁷, Eric Clauser⁴, Jérôme Bertherat⁸, Denis Duboc⁹

(1) Service d'endocrinologie CHU Ambroise Paré, APHP, Boulogne Billancourt et U1173 INSERM/UMR, UFR des sciences de la santé Simone Veil, UVSQ (2) Service d'endocrinologie Hôpital Larrey, Toulouse (3) Service d'endocrinologie CHU Lyon, Lyon, (4) Service d'oncogénétique, CHU Cochin, APHP, Paris (5) Service de cardiologie, Hôpital de la Timone APHM, Marseille (6) Service d'endocrinologie CHU Bordeaux Hôpital Haut-Lévêque, Pessac, (7) Service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris (8) Service d'endocrinologie CHU Cochin et INSERM U567, CNRS UMR8104 Institut Cochin APHP, Paris (9) Service de cardiologie CHU Cochin, APHP, Paris

INTRODUCTION

Les myxomes cardiaques sont des tumeurs bénignes généralement sporadiques. Les formes familiales, plus rares, sont associées au complexe de Carney (CNC). La fréquence de ces formes familiales est peu connue (1 à 5% en fonction des séries).

Le complexe de Carney est une néoplasie endocrinienne et non-endocrinienne multiple associant une atteinte cutanée à des atteintes endocrines et des myxomes cardiaques. Environ 30% des patients CNC ont un myxome cardiaque, multiple dans la moitié des cas. Les myxomes cardiaques dans le CNC sont responsables de plus de 50% de la mortalité.

Une mutation germinale de *PRKAR1A*, codant pour la sous-unité régulatrice R1a de la protéine kinase A, est retrouvée chez 62% des patients présentant un CNC, mais dans 83% des patients si ces derniers ont un myxome cardiaque parmi leurs atteintes.

OBJECTIF

Evaluer la prévalence des mutations germinales de *PRKAR1A* dans les myxomes cardiaques isolés sporadiques

PATIENTS ET METHODES

Cet étude est un bras du PHRC national Evacarney. Il regroupe des patients majeurs ayant été opérés d'un myxome cardiaque. Lors d'un consultation spécialisée un consentement éclairé pour l'étude génétique est signé par le patient et les antécédents du patients sont notés. Sont inclus dans l'étude les patients sans antécédents personnels ni familiaux évocateurs d'autres atteintes pouvant s'intégrer dans un complexe de Carney.

L'ensemble des séquences transcrites du gène *PRKAR1A* a été étudié par séquençage direct et la recherche de grandes délétions par MLPA.

RESULTATS

48 patients ont été inclus dans l'étude.

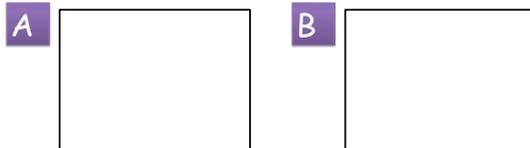
La population du PHRC est similaire à une population de myxomes sporadiques (1-3):

	Myxome isolé PHRC	Myxomes Littérature (1-3)
N	48	
Sexe ratio (M/F)	60%	60-65%
Age (ans+/-SD)	61,6 (+/-11,2)	60-62
OG	84%	75-85%

RESULTATS

GENETIQUE

Une variation faux-sens p.Arg74His (c.221G>A) est retrouvée chez un patient opéré pour un myxome de l'oreillette droite à l'âge de 45 ans. (A)
Cet acide aminé est porteur d'une mutation faux-sens pathogène publiée p.Arg74Cys (Veugelers PNAS 2004).



Une variation intronique proche du site de splice de l'exon 7 non connue comme SNP, est découvert chez deux patients (c.552-18A>G) (B): une femme opérée à l'âge de 69 ans d'un myxome de l'oreillette gauche et un homme opéré à l'âge de 34 ans d'un myxome de l'oreillette gauche.

DISCUSSION

La variation intronique (c.552-18A>G) a également été retrouvée chez une patiente de 60 ans présentant un myxome cardiaque isolée hors PHRC. Ce SNP n'a pas été décrit dans d'autres populations. Les études du transcrit sont indispensables afin de déterminer sa pathogénicité.

Dans le PHRC national CNC, 16 patients sur 56 (28%) présentent un myxome cardiaque parmi leurs atteintes, 7 découverts lors d'un AVC. Dans la moitié des cas (8) le myxome cardiaque est la première atteinte du CNC; ils ont alors entre 6 et 45 ans (moy 23,5 ans). La deuxième atteinte est diagnostiquée entre 4 et 18 ans plus tard.

CONCLUSION

Les mutations classiques du CNC semblent absentes dans le myxome isolé de l'adulte, en l'absence de tout élément clinique évocateur de CNC. Cependant des variants dont la pathogénicité reste à étudier sur le plan fonctionnel sont mis en évidence.

REFERENCES

- (1) Maleszewski Am J Surg Pathol 2014
- (2) Garatti Ann Thorac surg 2012,
- (3) Barreiro Cardiovasc pathol 2013