



ARTICLE ORIGINAL

Coexpression des chaînes alpha5 et alpha2 (IV) : une technique de choix pour le diagnostic de syndrome d'Alport à partir d'une biopsie cutanée

Collagen alpha5 and alpha2 (IV) chain coexpression: The procedure of choice to diagnose Alport syndrome from skin biopsies

Natacha Patey-Mariaud de Serre^{a,b,*},
Laure-Hélène Noël^{a,b}

^a Service d'anatomie pathologique et tumorothèque, hôpital Necker–Enfants malades, université Paris René-Descartes, 149, rue de Sévres, 75743 Paris cedex 15, France

^b Unité Inserm 845, université Paris René-Descartes, Paris, France

Accepté pour publication le 20 décembre 2007

Disponible sur Internet le 21 juillet 2008

MOTS CLÉS

Syndrome d'Alport ;
Immunohistochimie

Résumé Nous décrivons une méthode diagnostique sûre et simple du syndrome d'Alport à partir d'une biopsie cutanée. Le principe est basé sur la codétection des chaînes alpha5 et alpha2 du collagène IV dans la lame basale épidermique grâce à une technique d'immunofluorescence. 85 % des syndromes d'Alport sont dus à des mutations dans le gène *COL4A5*, situé sur le chromosome X, codant pour la chaîne alpha5 du collagène IV, dont l'expression tissulaire est alors anormale ; chez l'homme, l'absence d'expression de la chaîne alpha5 est pathognomonique du syndrome d'Alport lié à l'X ; chez la femme, l'expression de la chaîne alpha5 peut être discontinue en raison d'une inactivation aléatoire de l'X. La chaîne alpha2 sert de témoin positif. Nous avons étudié les biopsies cutanées de 55 malades (35 femmes et 20 hommes) suspects de syndrome d'Alport, ainsi que cinq prélèvements contrôles. L'étude immunohistochimique a été faite sur prélèvements cutanés congelés ; la lecture a été comparée entre un microscope à épifluorescence et un microscope confocal. Chez les contrôles, les deux chaînes ont été codétectées. Chez neuf hommes sur 20, l'expression de la chaîne alpha5 était indétectable ; elle était continue dans les autres cas. Chez les femmes, il existait une perte segmentaire d'expression de alpha5 dans 16 cas et une absence complète dans un cas. Les deux techniques de lecture donnaient des résultats comparables en terme de sensibilité. La codétection des chaînes alpha5 et alpha2 du collagène IV sur des prélèvements cutanés congelés apparaît donc comme une méthode diagnostique simple du syndrome d'Alport, à condition de bien connaître les limites d'interprétation.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : natacha.patey-mariaud@nck.aphp.fr (N. Patey-Mariaud de Serre).

KEYWORDS

Alport syndrome;
Immunohistochemistry

Summary We describe a simple procedure to use skin biopsies for the diagnosis of Alport syndrome. The technique is based on the codetection of alpha5 and alpha2 chains of collagen IV along the basal lamina of epidermis through an immunofluorescence technique. Eighty-five per cent of the cases of Alport syndrome are due to a mutation in the gene *COL4A5*, located on chromosome X, encoding the alpha5 chain of collagen IV. In this situation, the tissue expression of alpha5 chain is abnormal; in males, the absence of expression of alpha5 chain is pathognomonic for Alport syndrome; in females, the expression of alpha5 chain may be discontinuous because of X inactivation. The alpha2 chain is used as a positive control. We have studied skin biopsies from 55 patients (35 females, 20 males) with a suspicion of Alport syndrome, along with five controls. Immunofluorescence was performed on frozen tissue samples; for lecture, epifluorescence and confocal microscopy were compared. In controls, both chains were code-detected. In nine males out of 20, the expression of alpha5 was undetectable; it was preserved in the remaining cases. In female patients, the expression was discontinuous in 16 cases and undetectable in one. There was no difference in sensitivity between the two microscopic techniques. The codetection of alpha5 and alpha2 chains of collagen IV in frozen skin biopsies is therefore proposed as a simple technique to diagnose Alport syndrome, but requires a good knowledge of the conditions of interpretation.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Le syndrome d'Alport (SA) est une glomérulopathie héréditaire dont la prévalence est estimée à 1/50 000 naissances, entraînant de 0,3 à 1 % des cas d'insuffisance rénale terminale. Elle est liée à une anomalie des chaînes alpha du collagène IV [1]. Composant majeur des membranes basales, le collagène IV est constitué d'une triple hélice (protomère) de trois chaînes alpha dont on connaît six isotypes. Le protomère $\alpha1(\text{IV})$ est ubiquitaire, le protomère $\alpha3(\text{IV})$ n'est exprimé que dans le rein (membrane basale glomérulaire [MBG] et certaines basales tubulaires), le poumon, le testicule, la cochlée et l'oeil, le protomère $\alpha5(\text{IV})$ dans le rein (capsule de Bowman), la peau, le muscle lisse et l'œsophage [2]. Dans environ 85 % des familles atteintes, la maladie est liée au chromosome X et toutes les mutations identifiées jusqu'à présent sont situées tout au long du gène *COL4A5* codant pour la chaîne alpha5 du collagène IV [1]. Seules dix à 15 % sont des néomutations. Dans la grande majorité des autres cas, la transmission est autosomique récessive rarement dominante, les mutations siégeant dans le gène *COL4A3* ou *COL4A4* codant pour les chaînes alpha3 et 4 du collagène IV [3]. Le diagnostic de SA, ainsi que son mode de transmission, sont fondamentaux pour déterminer le pronostic de la maladie et faire un conseil génétique. Le dépistage des mutations est théoriquement la meilleure approche diagnostique. Cependant, du fait de l'extrême hétérogénéité des mutations et de la longueur des gènes, cette recherche est fastidieuse, longue et coûteuse. Sa sensibilité n'est, de plus, pas absolue [4]. Du fait de l'expression de la chaîne $\alpha5(\text{IV})$ au niveau de la membrane basale épidermique, la biopsie cutanée à visée diagnostique est en pratique l'examen de première intention depuis une dizaine d'années [5,6]. Chez l'homme, l'absence d'expression de la chaîne $\alpha5(\text{IV})$ le long de la membrane basale épidermique est pathognomonique du SA lié à l'X. Chez la femme porteuse du gène muté, du fait d'une inactivation aléatoire de l'X, l'expression de la chaîne $\alpha5(\text{IV})$ est discontinue le long de la membrane basale épidermique [7]. Une solution contenant deux anticorps permet actuellement une analyse conjointe en immunofluorescence de la chaîne $\alpha5(\text{IV})$ et de la chaîne $\alpha2(\text{IV})$. La chaîne $\alpha2(\text{IV})$ toujours exprimée est un témoin interne de la qualité du prélèvement et de la technique [8].

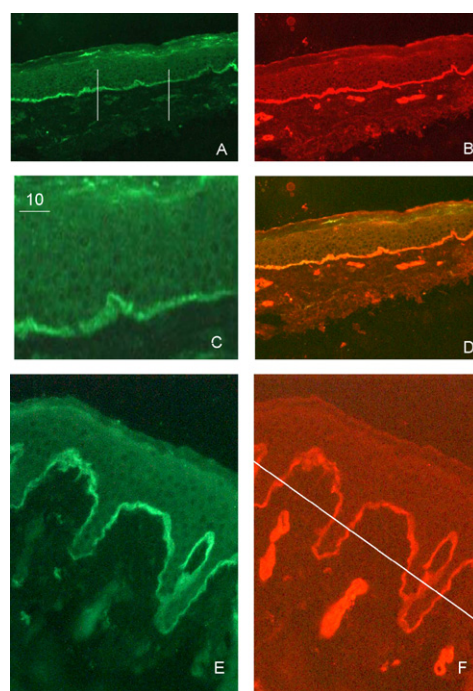


Figure 1. Expression des chaînes alpha5 et alpha2 (IV) au niveau de la membrane basale épidermique de la peau normale ($\times 100$). La chaîne $\alpha5(\text{IV})$ apparaît en vert et la chaîne $\alpha2(\text{IV})$ apparaît en rouge, la coexpression des deux chaînes apparaît en jaune. De petits segments inférieurs à $5\text{ }\mu\text{m}$ de long sont totalement négatifs pour la chaîne $\alpha5(\text{IV})$ alors que la chaîne $\alpha2(\text{IV})$ est positive en rouge. Ils sont quantifiés grâce à l'analyse en microscopie confocale (A et C). L'expression de la chaîne $\alpha5(\text{IV})$ peut diminuer, voire disparaître au niveau de la membrane basale des papilles épidermiques (E et F). Le trait blanc délimite la zone de la membrane basale épidermique où l'expression de la chaîne $\alpha5(\text{IV})$ diminue. Expression of alpha5 and alpha2 (IV) in normal skin ($\times 100$). Alpha5 (IV) is green (A), alpha2 (IV) is red (B), merge is yellow (C). Confocal interruption of alpha5 (IV) less than $5\text{ }\mu\text{m}$ length (A, C) with continuous staining of alpha2 (B), bar $10\text{ }\mu\text{m}$. Alpha5 (IV) is expressed along the epidermal basement membrane but decreased or disappeared in the bottom of the dermal papillary basement membrane (E, black lines), contrary to alpha2 (IV) (F).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4129315>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4129315>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)