

# Lymphoedème primaire et gène HGF : Analyse phénotypique de 11 patients avec lymphoedème primaire associé à une mutation dans le gène HGF et revue de la littérature

Laura Mengeot<sup>1</sup>, Elodie Fastré<sup>2</sup>, Sandrine Mestre<sup>3,4</sup>, Nicole Revencu<sup>1</sup>, Raphaël Helaers<sup>2</sup>, Gabriela M. Repetto<sup>6</sup>, Arie van Haeringen<sup>7</sup>, Laurence M. Boon<sup>2,8</sup>, Isabelle Quere<sup>3,4</sup>, Pascal Brouillard<sup>2</sup>, Miikka Vikkula<sup>2</sup>

Promoteur : Dr Nicole Revencu & Pr Miikka Vikkula

FR

## INTRODUCTION

Le lymphoedème est une affection invalidante constituant l'anomalie lymphatique la plus fréquente. Il se caractérise par un gonflement chronique des tissus, touchant principalement les membres. Cette condition peut être primaire ou secondaire (acquise) : les formes primaires résultent d'un développement ou fonctionnement inadéquat du système vasculaire lymphatique. À l'heure actuelle, 28 gènes impliqués dans le lymphoedème primaire ont été identifiés. Cependant, ceux-ci n'expliquent que 40% des formes familiales et 12% des formes sporadiques, suggérant qu'il existe d'autres gènes responsables.

Le gène codant pour l'Hépatocyte growth factor (*HGF*) a été proposé comme nouvel acteur dans la genèse du lymphoedème primaire, notamment grâce à la découverte de son rôle important de stimulateur/promoteur dans la lymphangiogénèse. Cependant l'association entre mutation *HGF* et lymphoedème primaire n'a été rapportée que 2 fois dans la littérature.

## OBJECTIFS

Le caractère succinct des observations rapportées rendait souhaitable de clarifier la contribution d'*HGF* dans l'étiopathogénèse du lymphoedème. De plus, les caractéristiques cliniques n'ayant été que brièvement mentionnées dans les 2 études précitées, une définition précise du phénotype associé aux mutations *HGF* faisait défaut. La première et majeure partie de cette étude a donc été consacrée au projet de caractérisation du phénotype *HGF*.

Finalement, la deuxième partie de cette étude a été dévolue à la revue de certains gènes connus pour être impliqués dans le lymphoedème primaire ; revue illustrée par le biais de l'analyse de 7 cas index mutés avec lymphoedème primaire, suivis aux Cliniques Universitaires Saint Luc, à Bruxelles.

## MATERIEL & METHODES

Notre laboratoire d'accueil a passé au crible l'ADN d'une cohorte de 542 patients avec lymphoedème primaire à l'aide d'un panel de 66 gènes, leur permettant d'identifier 12 variants *HGF* chez 11 patients. La caractérisation du phénotype *HGF* de ces 11 patients a été réalisée par le biais d'une analyse détaillée des données cliniques des patients et l'utilisation d'un questionnaire spécifique.

## RESULTATS & CONCLUSIONS

Nous avons observé que les mutations *HGF* étaient associées à un lymphoedème sporadique isolé des membres inférieurs apparaissant le plus souvent dans l'enfance et dont la sévérité semblait varier en fonction du niveau résiduel d'activité de la protéine *HGF*.

Grâce à cette étude, nous avons délimité le spectre phénotypique associé à *HGF*, nous permettant de positionner ce gène dans le diagnostic différentiel de ce groupe hétérogène que constituent les lymphoedèmes primaires. Nous avons également pu mettre en évidence l'existence d'une corrélation phénotype-génotype jusqu'à présent absente de la littérature.

## MOTS-CLÉS

Lymphoedème primaire, HGF

# Primary lymphedema and HGF mutation: Phenotypic analysis in 11 patients with primary lymphedema associated with HGF mutation and literature review

## BACKGROUND

Lymphedema is a common disabling condition and the most frequent lymphatic anomaly. It is characterized by chronic tissue swelling mostly located in the limbs. Lymphedema can be primary or secondary (acquired), the primary form resulting from inadequate development or function of the lymphatic system. Currently, germline mutations have been identified in 28 genes. However, these only explain approximately 40% of familial forms and 12% of sporadic forms, thus suggesting that other genes are involved.

Mutations have recently been identified in the hepatocyte growth factor (HGF) gene in a group of primary lymphedema patients, and this gene has thus been proposed as a new player in the occurrence of primary lymphedema. Indeed, it has been identified as a strong promoter of lymphangiogenesis in various studies. Furthermore, an association between *HGF* and primary lymphedema has been reported in the literature, but only in two studies.

## OBJECTIVES

In view of the paucity of available information, our study sought to clarify the contribution of HGF in the etiopathogenesis of lymphedema. Moreover, an accurate description of HGF mutation-associated phenotype was lacking, since the clinical features were only summarily mentioned in the two studies reporting an association between primary lymphedema and HGF. A major part of our study was thus dedicated to the innovative project of characterizing HGF phenotype.

## KEY WORDS

Primary lymphedema, HGF

To a lesser extent, our study was also devoted to reviewing some of the well-known genes responsible for primary lymphedema. This review was illustrated by the analysis of seven cases of mutated primary lymphedema followed at the Cliniques Universitaires Saint Luc, Brussels.

## MATERIALS & METHODS

A cohort of 542 patients were screened for mutations using a panel of 66 genes (including HGF), with 12 HGF variants identified in 11 patients. The clinical features of these 11 patients underwent in-depth analysis using a specific official lymphedema questionnaire along with the medical records, when available.

## RESULTS & CONCLUSIONS

HGF mutations were found to be associated to isolated late-onset lower limb lymphedema, the severity of which varied depending on HGF residual activity.

This study allowed an accurate delineation of the phenotypic spectrum of HGF mutations, thus justifying HGF mutations to be considered in the clinical differential diagnosis of the heterogeneous group of primary lymphedema. It also demonstrated the existence of a correlation between the phenotype and the genotype.

## AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> Center for Human Genetics, Cliniques universitaires Saint-Luc, University of Louvain, Brussels, Belgium
- <sup>2</sup> Human Molecular Genetics, de Duve Institute, University of Louvain, Brussels, Belgium.
- <sup>3</sup> Internal and Vascular Medicine Department, Montpellier University Hospital, Montpellier, France.
- <sup>4</sup> Female specificity of the dysfunctions of Vascular Interfaces Laboratory EA2992, Montpellier1, University, Montpellier and Nimes, France.
- <sup>5</sup> Center for Human Genetics, Cliniques universitaires Saint-Luc, University of Louvain, Brussels, Belgium
- <sup>6</sup> Center for Genetics and Genomics, Facultad de Medicina, Clinica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.
- <sup>7</sup> Department of Clinical Genetics, Leiden University Medical Center, 2333 ZA Leiden, the Netherlands.
- <sup>8</sup> Center for Vascular Anomalies, Division of Plastic Surgery, Cliniques Universitaires St Luc, Brussels, Belgium.