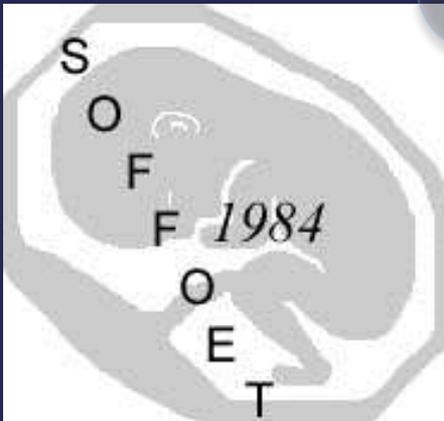




# A propos de 2 cas de « Nanisme microcéphalique »

C.Quélin, P.Loget, D.Aussel, M.Proisy,  
J.Milon, L.Pasquier, A.Laquerrière,  
N.Chatron, G.Lesca, P.Edery, A.Putoux



# Fœtus 1

- 26 ans, G1P0.
- Echo T1 normale.
- Echographie 22 SA : **RCIU**
- Echographie de 25 SA :
  - **RCIU global** portant préférentiellement sur le pôle céphalique (PC < 3°p).





Mains fermées

Front fuyant, ensellure nasale peu marquée, philtrum bombant, rétrognatisme



Cervelet « petit », aspect élargi de la citerne post

CC non mis en évidence dans sa partie postérieure  
Giration insuffisante pour le terme

# Fœtus 1

- Caryotype 46, XX. ACPA normale.
- Sérologie CMV - ; ParvoB19 immunité ancienne ; EBV immunité ancienne.
- IRM à 29 SA :
  - **Microcéphalie**
  - Absence de cavum, ACC, retard de giration (~ 24-25 SA), vermis et hémisphères cérébelleux de petite taille.
  - Front fuyant et discret rétrognatisme.
- IMG au terme de **32 SA**.



Poids, VT et VC en accord avec 27-29 SA

PC en accord avec 25 SA

→ **RCIU homogène**

Hypertélorisme

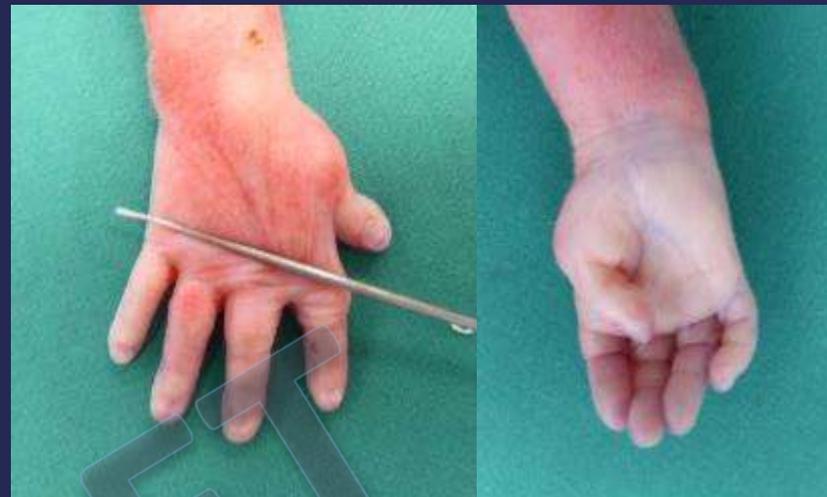
Nez large et tubuleux

Micro-rétrognatisme

Grandes oreilles mal ourlées

Excès de peau nucale





Pouces adductus partiellement réductibles

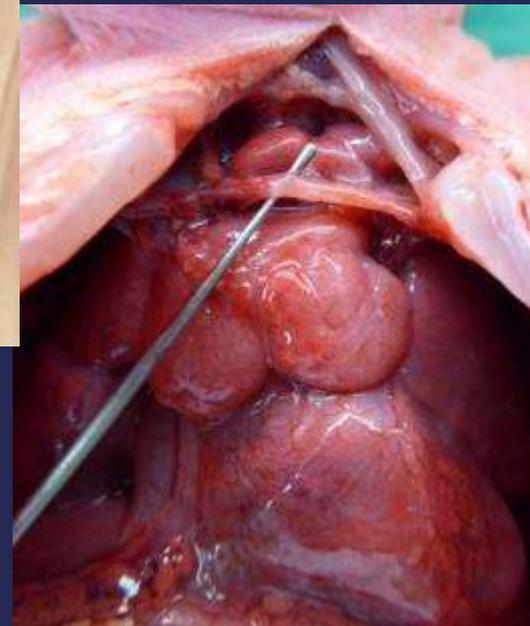
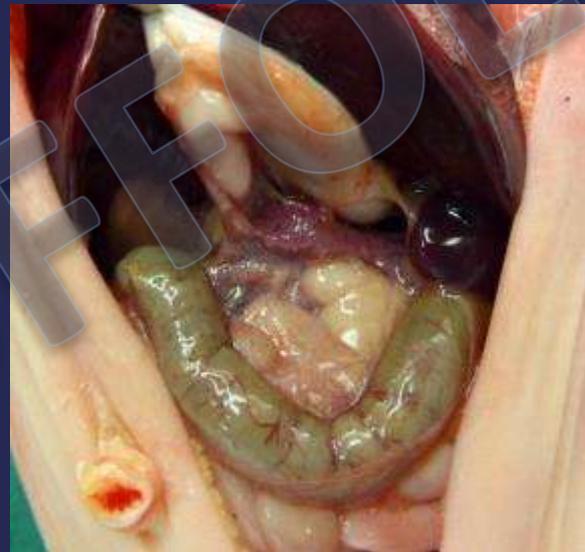
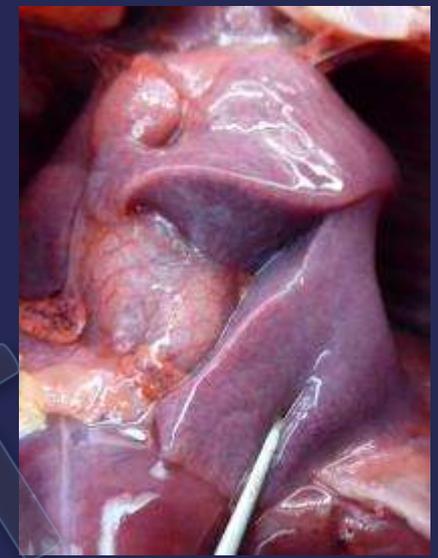
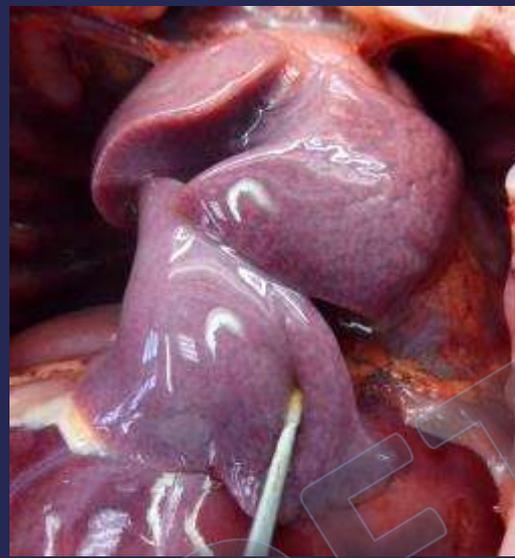
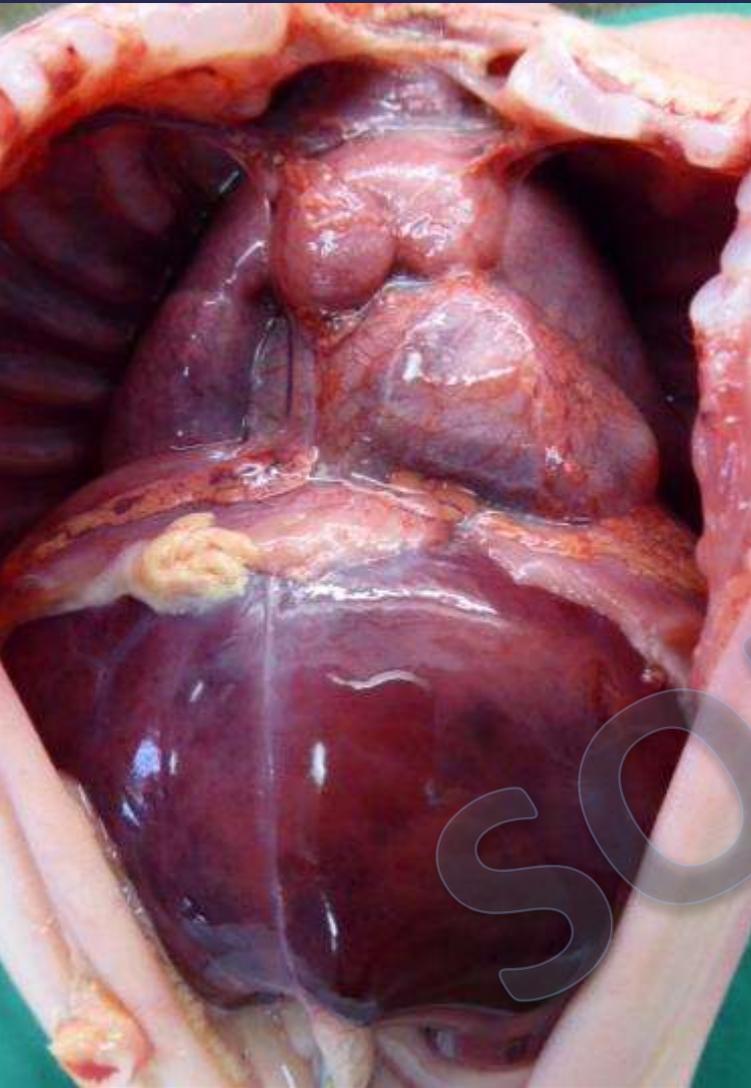
Pieds talus  
Talons en piolet



→ Arthrogrypose distale

OGE féminins normaux

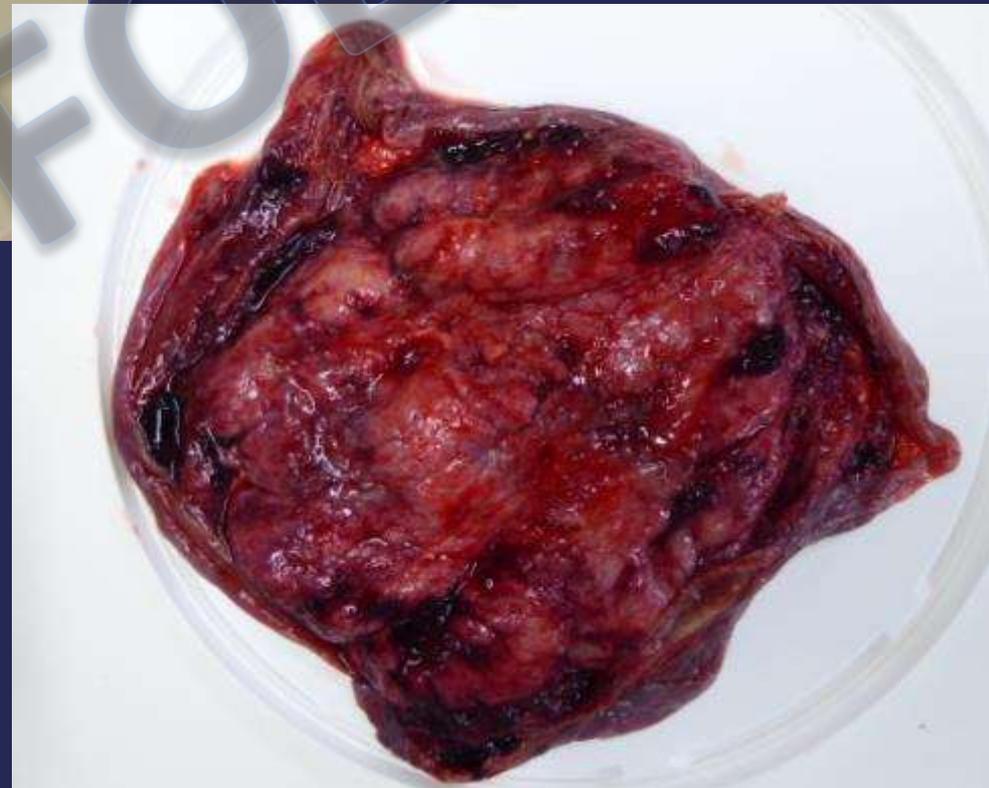




Pas de malformation viscérale en dehors d'un TVBC  
antérieur au thymus



Placenta de petit poids (N à 21-22 SA),  
sans autre anomalie



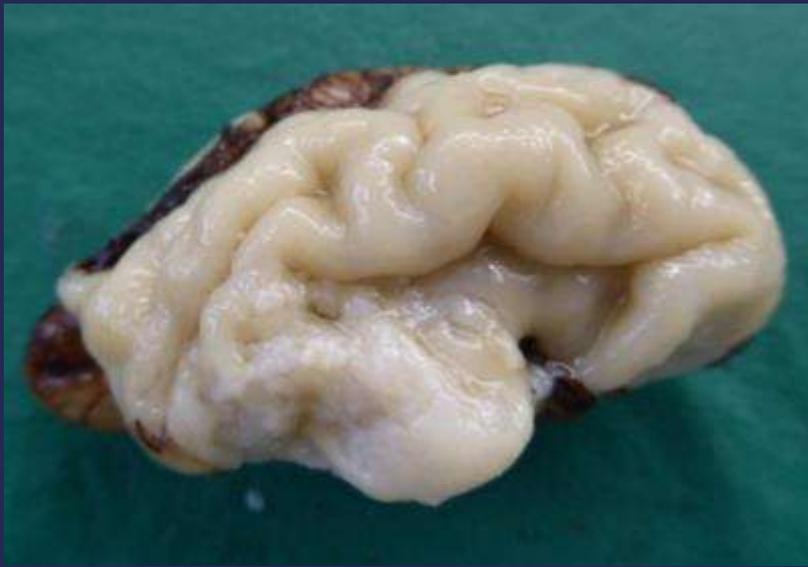


Micrencéphalie : Poids N à 19 SA  
Mensurations cérébrales N à 18-20 SA  
Mensurations cervelet N à 23-24 SA

**P. Loget**  
**A. Laquerrière**

Méninges non adhérentes



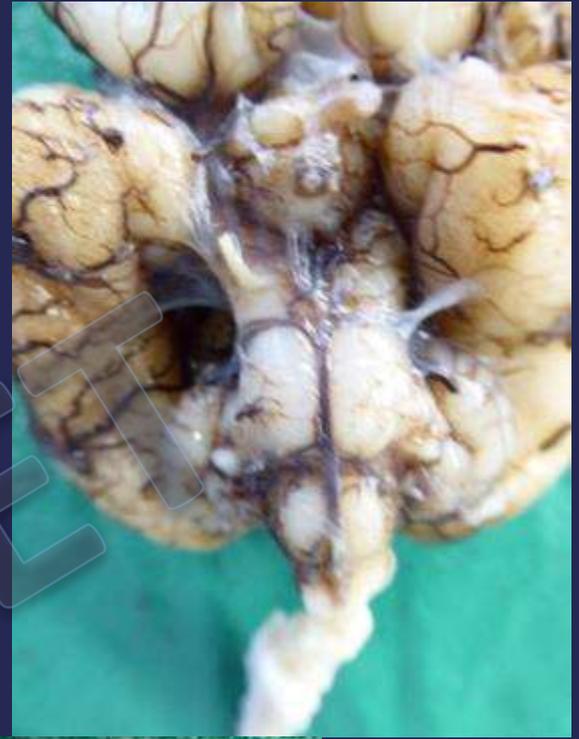


Gyration extrêmement simplifiée (maturation estimée à 24 SA)

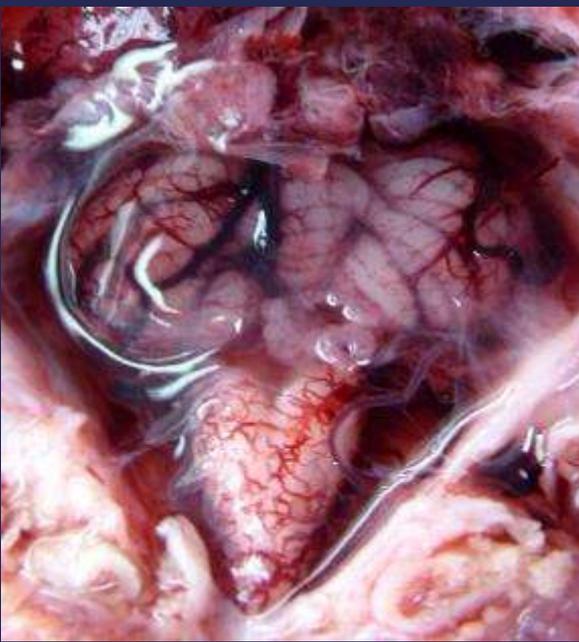




Aqueduc perméable



Pyramides grêles



Mensuration cervelet N à  
23-24 SA



Cataracte bilatérale

Vermis hypoplasique, élargissement  
de la partie inférieure du V4



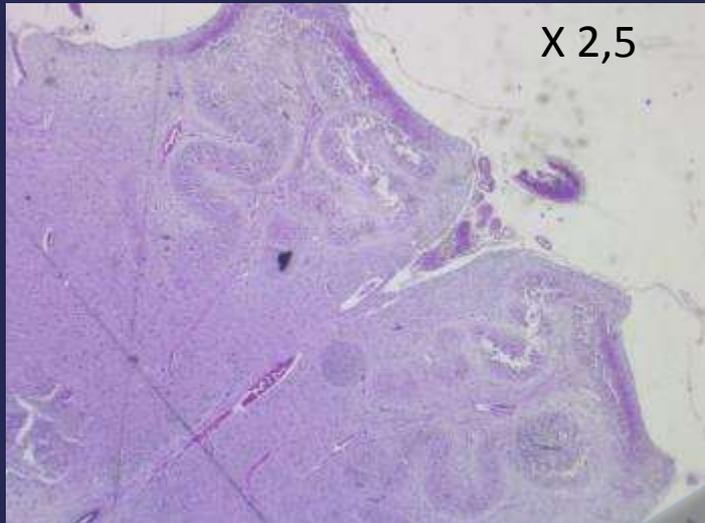
# Microscopie

- Moelle : motoneurones +



# Microscopie

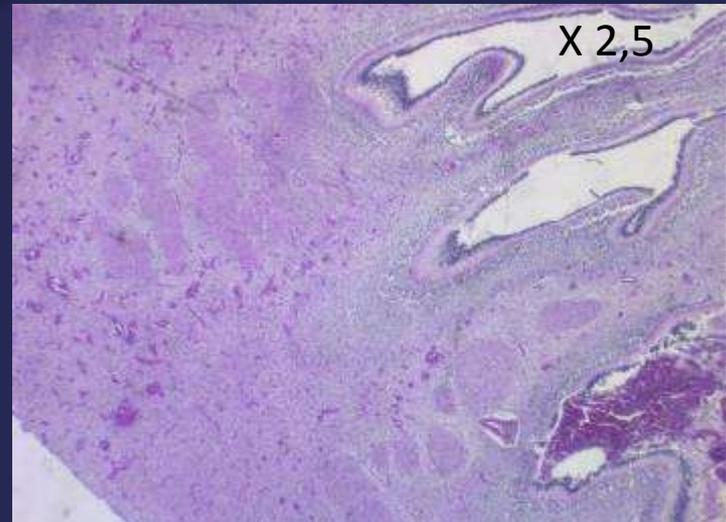
- Hypoplasie majeure des pyramides, olives gyrées mais hypoplasiques



- Cortex cérébelleux normal

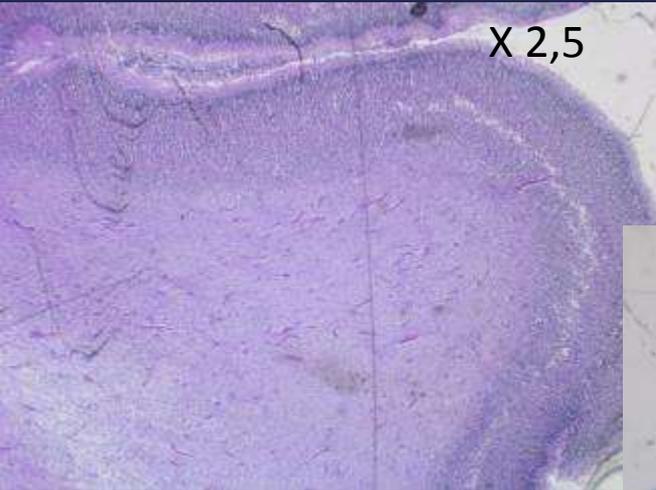


- Noyaux dentelés fragmentés

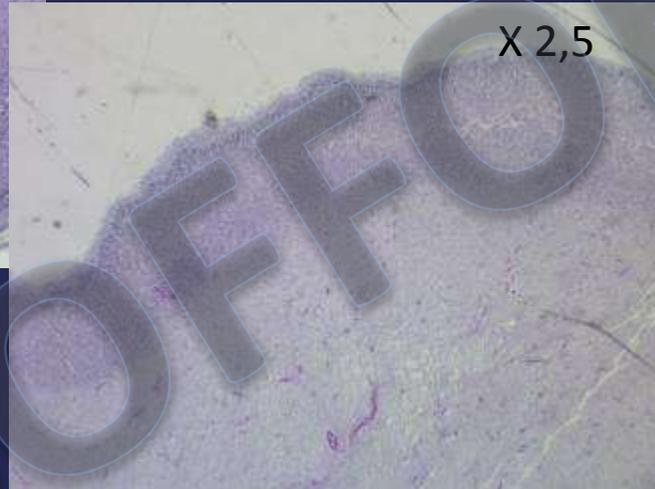


# Microscopie

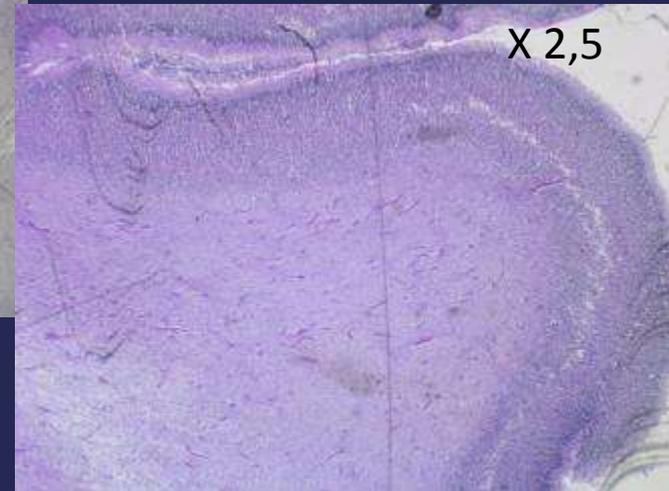
- Plaque corticale normale. Absence de troubles de la migration



Cortex frontal



Cortex pariétal



Cortex occipital

- Corps calleux hypoplasique avec agénésie postérieure



Retard de maturation osseuse : absence des points d'ossification taliens, calcanéens et pubiens

Placenta hypotrophique.

RCIU homogène prédominant sur le périmètre crânien (microcéphalie majeure)

Retard de maturation osseuse

Syndrome dysmorphique

Arthrogrypose distale

Pas de malformation viscérale

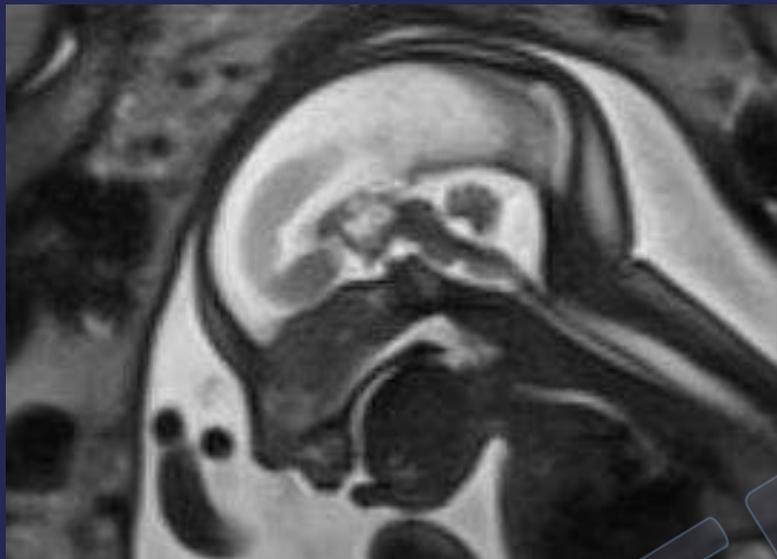
Cataracte congénitale bilatérale

Microcéphalie à gyration extrêmement simplifiée (sans troubles de la migration), hypoplasie vermienne, hypoplasie des faisceaux pyramidaux, ACC partielle.

# Fœtus 2

- Couple d'origine Afghane. **Consanguinité parentale** (cousins germains). G2.
- Echo T1 normale.
- Découverte à 22 SA d'un **RCIU sévère avec corps calleux non visualisé**
- Echographie de référence à 25 SA :
  - **RCIU important et global**, particulièrement sur le pôle céphalique.
  - **Anomalies cérébrales** avec ACC, cervelet petit, élargissement des espaces péri-cérébraux et aspect lisse de la surface cérébral.
  - **Ensellure nasale peu marquée.**
  - **Doute sur une position varus d'un pied.**
- Caryotype normal 46 XX.
- IRM cérébrale à 30 SA :
  - Cavum et corps calleux absents.
  - Giration comme 25 SA.
  - Vermis et hémisphères cérébelleux de petite taille.
  - Profil un peu inhabituel avec un front qui apparaît fuyant.
- IMG à 31 SA. **Refus d'autopsie.**

# IRM (Dr Proisy)



Témoign 31 SA



Sexe féminin

RCIU sévère et homogène avec  
microcéphalie (24-26 SA)



Front fuyant, ensellure nasale  
peu marquée, pointe du nez  
élargie, hypertélorisme (2 / 1.4),  
micro-rétrognatisme, oreilles  
larges, cou court.



Ptérygiums axillaires bilatéraux  
Limitation d'extension des coudes





Mains malposées avec coup de vent cubital bilatéral + pouces adductus bilatéraux



Pieds très plats, déformation en valgus et talons en piolets



Os longs court (plutôt en accord avec 26 SA)  
Retard de maturation

Placenta hypotrophique (poids en accord avec un terme de 24 SA)

RCIU sévère et homogène

Retard de maturation osseuse

Dysmorphie faciale

Malposition de extrémités = akinésie foetale.

Anomalies cérébrales (IRM) : Cavum et corps calleux absents, gyration simplifiée, vermis et hémisphères cérébelleux de petite taille.

# Taybi-Linder?

- Etude du gène *RNU4ATAC* dans l'hypothèse d'un Taybi-Linder - MOPD I/III : normal
- Exome recherche à Lyon (Dr Putoux, Dr Lesca)

# Exome (Dr Putoux, Dr Lesca)

## Fœtus 1

- Variants *PHGDH*, Hétérozygotie composite:
- c.765delC; p.Ala257Leufs\*51 (hérité du père)
  - Absent de GnomAD
  - Prédit comme pathogène in silico (DANN, Mutation Taster, SIFT...)

# Exome (Dr Putoux, Dr Lesca)

## Fœtus 1

- Variants *PHGDH*, Hétérozygotie composite:
- c.1273G>A; p.Val425Met (hérité de la mère)
  - 1x dans GnomAD à l'état hétérozygote
  - AA conservé
  - Prédit comme pathogène in silico (DANN, Mutation Taster, SIFT...)
  - Déjà rapporté à l'état homozygote (Déficit en 3-phosphoglycérate déshydrogénase)

# Exome (Dr Putoux, Dr Lesca)

## Fœtus 1

- Variants *PHGDH*, Hétérozygotie composite:
- c.1273G>A; p.Val425Met (hérité de la mère)
  - 1x dans GnomAD à l'état hétérozygote
  - AA conservé
  - Prédit comme pathogène in silico (DANN, Mutation Taster, SIFT...)
  - Déjà rapporté à l'état homozygote (Déficit en 3-phosphoglycérate déshydrogénase)

*Am. J. Hum. Genet.* 67:1389–1399, 2000

### **Molecular Characterization of 3-Phosphoglycerate Dehydrogenase Deficiency—a Neurometabolic Disorder Associated with Reduced L-Serine Biosynthesis**

Leo W. J. Klomp,<sup>1,2</sup> Tom J. de Koning,<sup>1</sup> Helga E. M. Malingré,<sup>1</sup> Ellen A. C. M. van Beurden,<sup>1</sup> Miny Brink,<sup>1</sup> Frans L. Opdam,<sup>1</sup> Marinus Duran,<sup>1</sup> Jaak Jaeken,<sup>3</sup> Merce Pineda,<sup>4</sup> Lionel van Maldergem,<sup>5</sup> Bwee Tien Poll-The,<sup>1</sup> Inge E. T. van den Berg,<sup>1</sup> and Ruud Berger<sup>1</sup>

# Exome (Dr Putoux, Dr Lesca)

## Fœtus 1

- Variants *PHGDH*, Hétérozygotie composite:
- c.1273G>A; p.Val425Met (hérité de la mère)
  - 1x dans GnomAD à l'état hétérozygote
  - AA conservé
  - Prédit comme pathogène in silico (DANN, Mutation Taster, SIFT...)
  - Déjà rapporté à l'état homozygote (Déficit en 3-phosphoglycérate déshydrogénase)

Am. J. Hum. Genet. 67:1389–1399, 2000

**Molecular Characterization of 3-Phosphoglycerate Dehydrogenase Deficiency—a Neurometabolic Disorder Associated with Reduced L-Serine Biosynthesis**

Leo W. J. Koster, Helga E. M. Malingré,<sup>1</sup> Ellen A. C. M. van Beurden,<sup>1</sup> Miny Brink,<sup>1</sup> Marinus Duran,<sup>1</sup> Jaak Jaeken,<sup>3</sup> Merce Pineda,<sup>4</sup> Lionel van Mierse,<sup>5</sup> Bwee Tien Poll-The,<sup>1</sup> Inge E. T. van den Berg,<sup>1</sup> and Ruud Berger<sup>1</sup>

**PATHOGENE**

# Exome (Dr Putoux, Dr Lesca)

## Fœtus 2

- Variant *PHGDH* c.488G>A; p.Arg163Gln
  - Présent à l'état homozygote chez le fœtus, hétérozygote chez les parents
  - Absent GnomAD
  - AA conservé
  - Prédit comme pathogène in silico (DANN, Mutation Taster, SIFT...)
  - Déjà rapporté à l'état homozygote

# Exome (Dr Putoux, Dr Lesca)

## Fœtus 2

- Variant *PHGDH* c.488G>A; p.Arg163Gln
  - Présent à l'état homozygote chez le fœtus, hétérozygote chez les parents
  - Absent GnomAD
  - AA conservé
  - Prédit comme pathogène in silico (DANN, Mutation Taster, SIFT...)
  - Déjà rapporté à l'état homozygote

### REPORT

#### Neu-Laxova Syndrome, an Inborn Error of Serine Metabolism, Is Caused by Mutations in *PHGDH*

Ranad Shaheen,<sup>1</sup> Zuhair Rahbeeni,<sup>2</sup> Amal Alhashem,<sup>4</sup> Eissa Faqeih,<sup>3</sup> Qi Zhao,<sup>5</sup> Yong Xiong,<sup>5</sup> Agaadir Almoisheer,<sup>1</sup> Sarah M. Al-Qattan,<sup>1</sup> Halima A. Almadani,<sup>8</sup> Noufa Al-Onazi,<sup>4</sup> Badi S. Al-Baqawi,<sup>6</sup> Mohammad Ali Saleh,<sup>3</sup> and Fowzan S. Alkuraya<sup>1,7,\*</sup>

# Exome (Dr Putoux, Dr Lesca)

## Fœtus 2

- Variant *PHGDH* c.488G>A; p.Arg163Gln
  - Présent à l'état homozygote chez le fœtus, hétérozygote chez les parents
  - Absent GnomAD
  - AA conservé
  - Prédit comme pathogène in silico (DANN, Mutation Taster, SIFT...)
  - Déjà rapporté à l'état homozygote

**REPORT**

Neu-Laxova Syndrome, an Inborn Error of Serine Metabolism, Is Caused by a Novel *PHGDH* Mutation

Ranad Shaheen,<sup>1</sup> Zuhair Alkhoury,<sup>2</sup> Hessa Fageih,<sup>3</sup> Qi Zhao,<sup>5</sup> Yong Xiong,<sup>5</sup> Agaadir Almadani,<sup>4</sup> Badi S. Al-Baqawi,<sup>6</sup> Alkuraia,<sup>1,7,\*</sup> and Mohammad Alkuraya<sup>1,7,\*</sup>

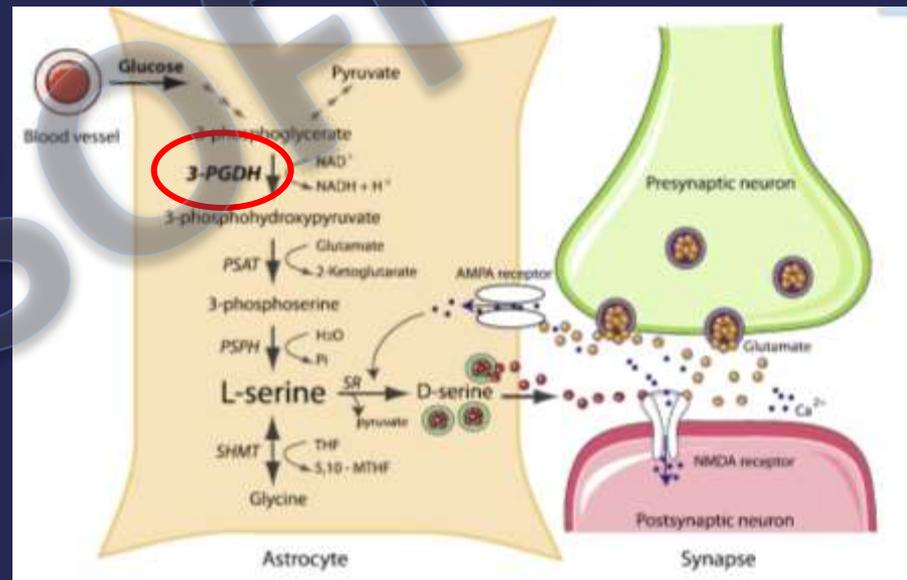
898 The American Journal of Human Genetics 94, 898–904, June 5, 2014

**PATHOGENE**



# Gène *PHGDH*

- Code pour une enzyme (3-phosphoglycérate déshydrogénase) de la **voie métabolique de synthèse de la Sérine**.
- Sérine = facteur neurotrophique primordial lors du développement : croissance, survie et maturation neuronale
- Défaut de synthèse de la L-Sérine
  - ✓ Spectre phénotypique : Forme anténatale (Neu Laxova) → Forme de l'adulte
  - ✓ Sévérité lien avec l'activité enzymatique résiduelle?
  - ✓ Transmission **Autosomique Récessive**



# Forme précoce léthale : Syndrome de Neu-Laxova

- RCIU et microcéphalie
- Dysmorphie : Hypertélorisme, exophtalmie, ectropion, hypoplasie nasale, micrognatisme, petite bouche ronde ouverte, eclabion.
- Ichtyose, hyperkératose, absence de poils / cheveux
- Immobilisme, contractures, ptérygiums
- Syndactylies (aspect de doigts « rudimentaires »), œdème généralisé des extrémités
- Anomalies cérébrales : anomalies de gyration, ACC, hypoplasie cérébelleuse, agénésie vermienne, hypoplasie ou absence des FCS, AFTN...
- Microphthalmie, cataracte
- CIA, CIV, TGV - Hypoplasie pulmonaire - Agénésie rénale
  
- Hétérogénéité génétique : gènes *PHGDH*, *PSAT1*, *PSPH* (aussi impliqués dans la biosynthèse de la sérine)

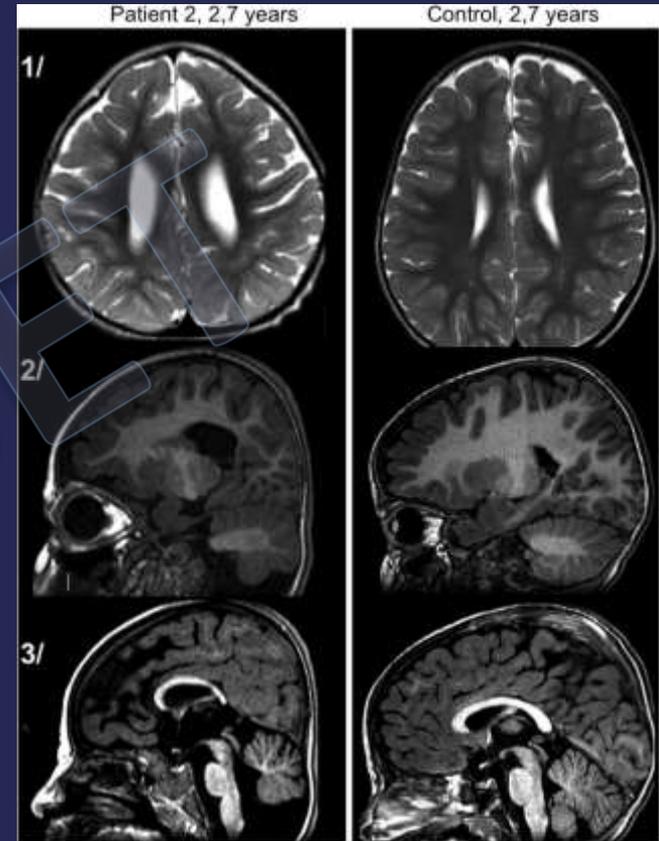


# Déficit en 3-phosphoglycérate déshydrogénase

- Première description en 1996 (Jaeken et *al.*)

Forme infantile la plus fréquente

- **Microcéphalie** généralement **pré-natale**
- **RPM sévère, régression**
- **Epilepsie précoce réfractaire (West 1/3)**
- **Tétraparésie spastique progressive**
- Cataracte congénitale, strabisme, nystagmus
  
- IRM cérébrale: ± hypomyélinisation, atrophie, anomalies cérébelleuse, hypoplasie CC
  
- CCA plasma et LCR :  $\downarrow$  sérine
- Taux non prédictif de la sévérité du tableau clinique !
  
- Confirmation génétique



Brassier et al. 2016

## Forme juvénile

- Tabatabaie *et al.* 2011
- PCN N.
- Début dans l'enfance
- RPM, déficience intellectuelle
- Epilepsie (absences) dans l'enfance
- IRM N



## Forme adulte

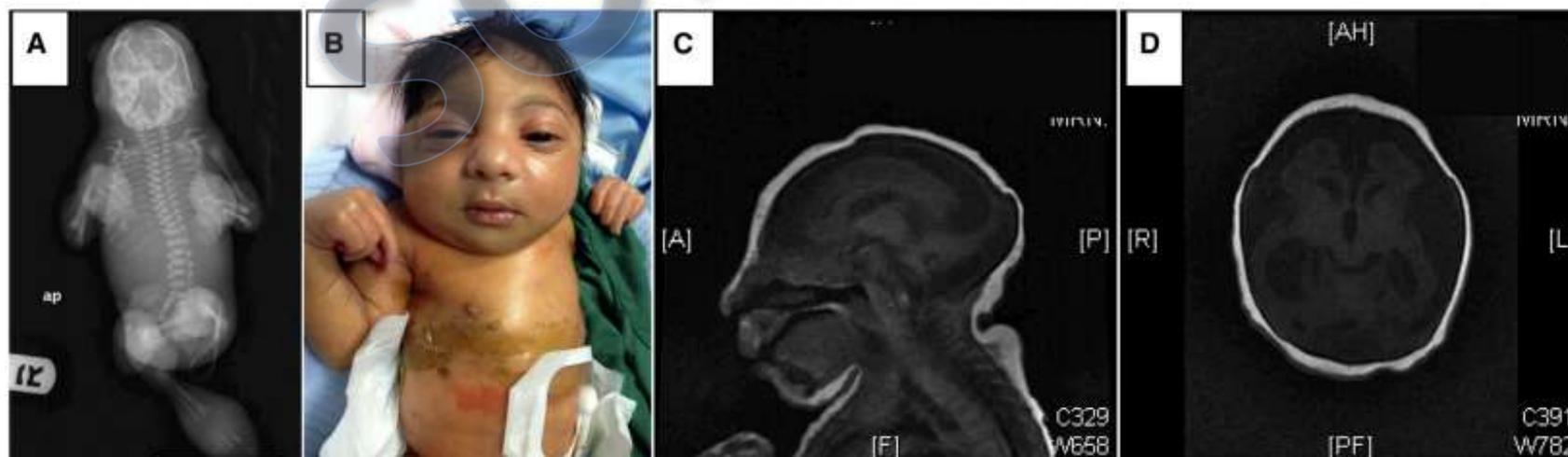
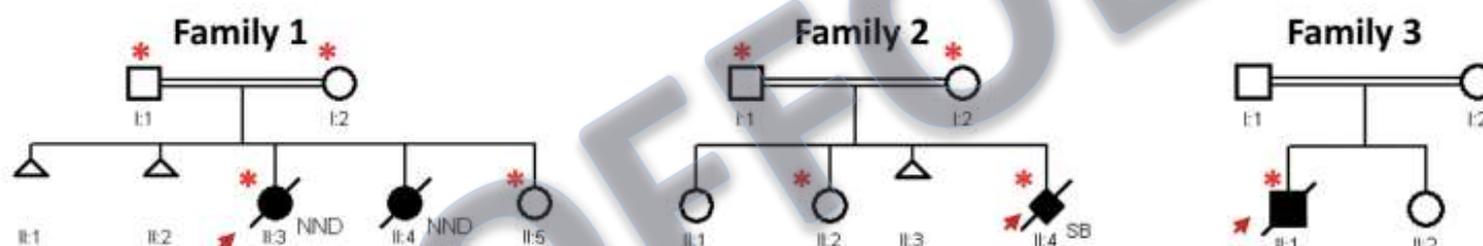
- Ménéret *et al.* 2012
- Homme de 31 ans : cataracte congénitale, DI légère, ataxie, neuropathie axonale sensitivo-motrice.

→ Description d'une forme « intermédiaire » entre Neu-Laxova et forme infantile  
→ Spectre phénotypique large

## Neu-Laxova Syndrome, an Inborn Error of Serine Metabolism, Is Caused by Mutations in *PHGDH*

Ranad Shaheen,<sup>1</sup> Zuhair Rahbeeni,<sup>2</sup> Amal Alhashem,<sup>4</sup> Eissa Faqeih,<sup>3</sup> Qi Zhao,<sup>5</sup> Yong Xiong,<sup>5</sup> Agaadir Almoisheer,<sup>1</sup> Sarah M. Al-Qattan,<sup>1</sup> Halima A. Almadani,<sup>8</sup> Noufa Al-Onazi,<sup>4</sup> Badi S. Al-Baqawi,<sup>6</sup> Mohammad Ali Saleh,<sup>3</sup> and Fowzan S. Alkuraya<sup>1,7,\*</sup>

898 The American Journal of Human Genetics 94, 898–904, June 5, 2014



# Overlap phénotypique TALS/Neu-laxova?

	TALS	Défaut synthèse L-Sérine forme sévère
Retard de croissance sévère	+	+
Microcéphalie	+	+
Anomalies de giration, corps calleux, cervelet	+	+
Contractures	+	+
Décès précoce	+	+
Dysmorphie	+	+
Peau	Sèche	Ichtyose
Absence cheveux, sourcils à la naissance	+	+/-
Syndactylies	-	+



# Pathologie traitable... aussi en anténatal ?

- Traitement oral par L-Sérine
- de Koning *et al*, 2002 ; Brassier *et al*, 2016 ; Häusler *et al*, 2001 : amélioration voire disparition de l'épilepsie ++. Efficacité sur le DPM?

## Prenatal and early postnatal treatment in 3-phosphoglycerate-dehydrogenase deficiency

T J de Koning, L W J Klomp, A C C van Oppen, F A Beemer, L Dorland, I E T van den Berg, R Berger

3-phosphoglycerate-dehydrogenase (3-PGDH) deficiency is an L-serine biosynthesis disorder, characterised by congenital microcephaly, severe psychomotor retardation, and intractable seizures. We report prenatal diagnosis of an affected fetus by DNA mutation analysis. Ultrasound assessment showed a reduction in fetal head circumference from the 75th percentile at 20 weeks' gestation to the 29th percentile at 26 weeks. L-serine was then given to the mother, which resulted in an enlarged fetal head circumference to the 76th percentile at 31 weeks. At birth, the girl's head circumference was normal, and at 48 months' follow-up, her psychomotor development has been unremarkable. 3-PGDH deficiency is an inborn metabolic error that can be successfully treated antenatally.

Lancet 2004; 364: 2221-22

See Comment page 2158

Departments of Metabolic Diseases (T J de Koning MD, L W J Klomp PhD, L Dorland PhD, I E T van den Berg PhD, Prof R Berger PhD), Obstetrics (A C C van Oppen MD), and Medical Genetics (Prof F A Beemer MD), University Medical Centre Utrecht, Netherlands

- Couple consanguin
- 2 enfants sévèrement atteints
- 3<sup>e</sup> grossesse : DPN → foetus atteint mais poursuite de la grossesse
  - ✓ Sérine PO à la mère à 26 SA
  - ✓ PCN normal
  - ✓ Supplémentation en L-sérine à la naissance → Développement normal à 4 ans !

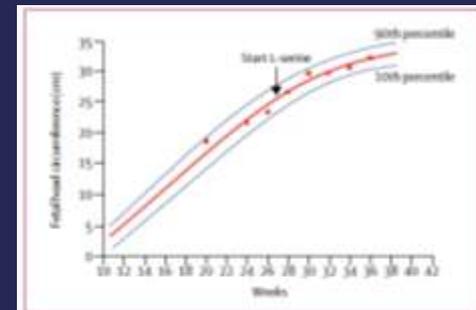


Figure: Fetal head circumference before and during maternal L-serine treatment