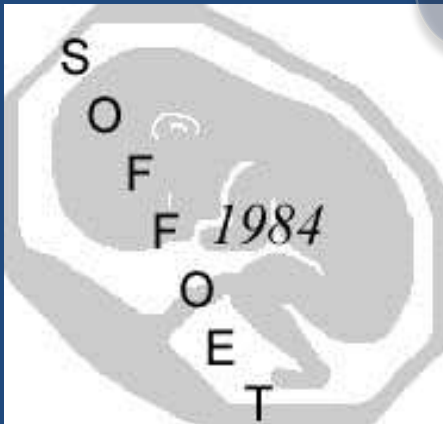


A propos d'un syndrome polymalformatif

C.Quélin, P.Loget, D.Aussel,
G.Lebouar, S.Odent



Renseignements cliniques

- 34 ans. Patiente originaire de Mayotte.
- G5 (4 FCS précoces de 2 conjoints différents). Caryotype de la patiente 46,XX.
- 3^{ème} conjoint d'origine béninoise (pas de consanguinité).
- Echographie T1 normale. RC T21 à 1/3988.
- Echographie T2 : hypoplasie cérébelleuse, rétrognatisme sévère, estomac petit, excès modéré de LA et RCIU.

Echographie de référence à 23 SA + 5 jours

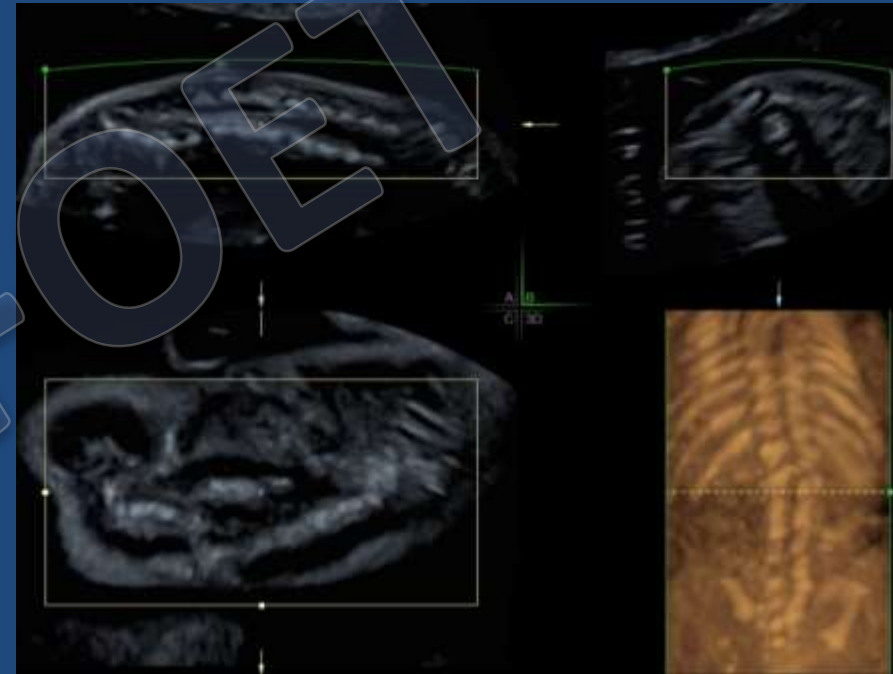
Dysmorphie : micro-rétrognatisme, front fuyant, ensellure nasale peu marquée, mandibule non angulée et paraissant atrophique

PC < 1°p, CC court, vallée sylvienne mal operculisée et hypoplasie cérébelleuse





Hydramnios (IA 33)
 Estomac non vu : atrésie œsophage? troubles de déglutition?



Anomalie de courbure du rachis lombaire
 (fusion ? hémivertèbre ?).

Bilan réalisé

- Sérologie CMV positive en IgG et IgM
- Amniocentèse à 24 SA+3 j
 - Caryotype normal
 - ACPA normale
- Dosage des enzymes digestives dans le LA
 - Protéines normales
 - AFP normale
 - Électrolytes (Na, CL, Ca, Ph) normaux
 - Vomissements ou fuites digestives exclue
 - Diarrhée chlorée exclue
 - Syndrome néphrotique exclu
 - Atrésie de l'œsophage ne peut être exclue car peu performante avant 25 SA
- Pas de CMV dans le LA

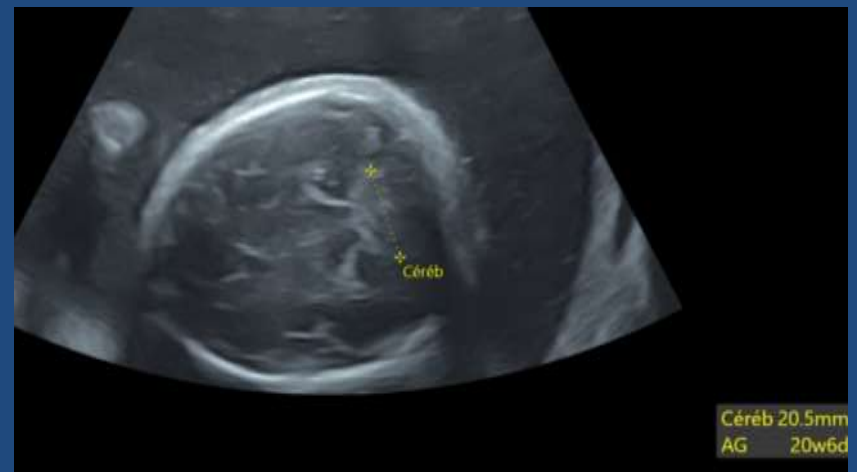
Echographie à 28 SA



Estomac non vu et hydramnios



Rétrognatisme. Fente maxillaire ?



PC<5°p, hypoplasie cérébelleuse, retard de giration

Évolution

- Echo 32 SA : majoration de l'hydramnios.
- Souhait de poursuivre la grossesse avec prise en charge palliative.
- Mise en travail à **32 SA +4 j** après RSM.
Accouchement VB d'un enfant de sexe masculin.
Apgar à 4/2/2.
- Décès à 1h15 de vie.

Né à 33 SA



1310 g ; 38.5 cm en VT ; 25 cm de PC (M de 29 SA ; 3°p de 32 SA) ; pieds de 6 cm (N à 33 SA).
→ En accord avec 29 SA = **RCIU homogène**.



Hypoplasie malaire, nez tubulaire, philtrum lisse, petite bouche et micro-rétrognatisme majeur = **dysostose mandibulo-faciale**.

Cou court et large.

Large **fente palatine postérieure**.



FP horizontales sans colobome de la paupière inférieure.





Microtie bilatérale avec oreilles petites, malformées et bas implantées.

Probable fistule au dessus du pavillon auriculaire gauche et atrésie du conduit auditif.



Pénis = 22 mm (pour une N à 33 SA de 22 à 36 mm).

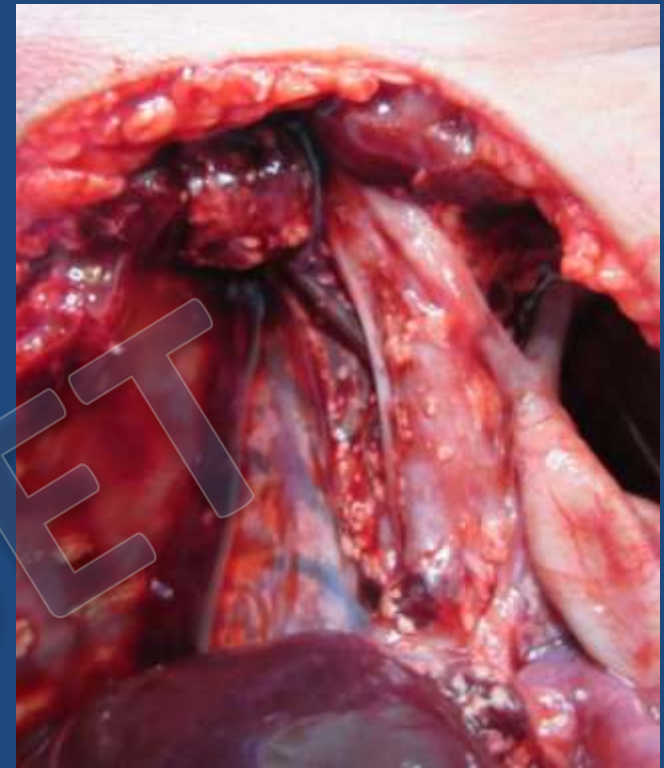
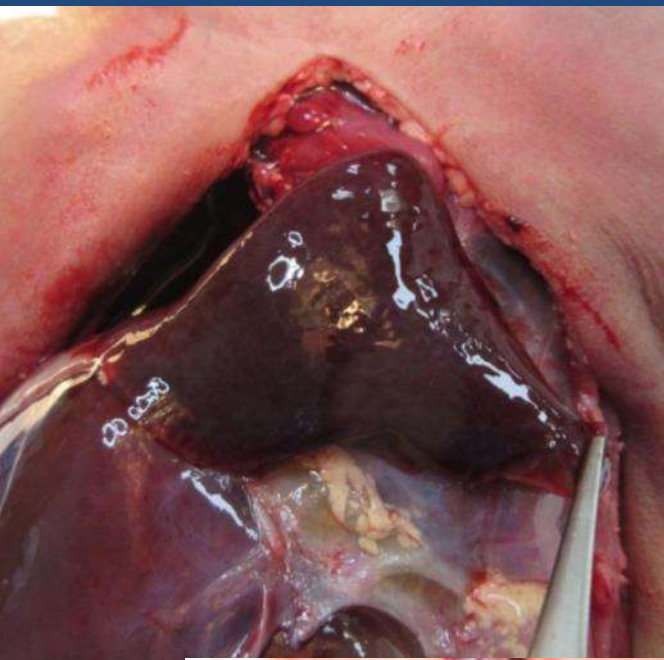


PPTU à D

Camptodactylie réductible des doigts

Pieds N

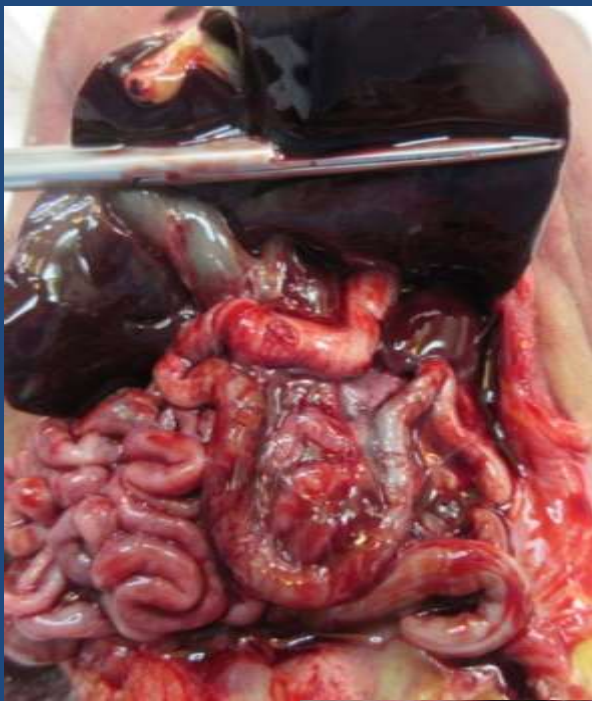




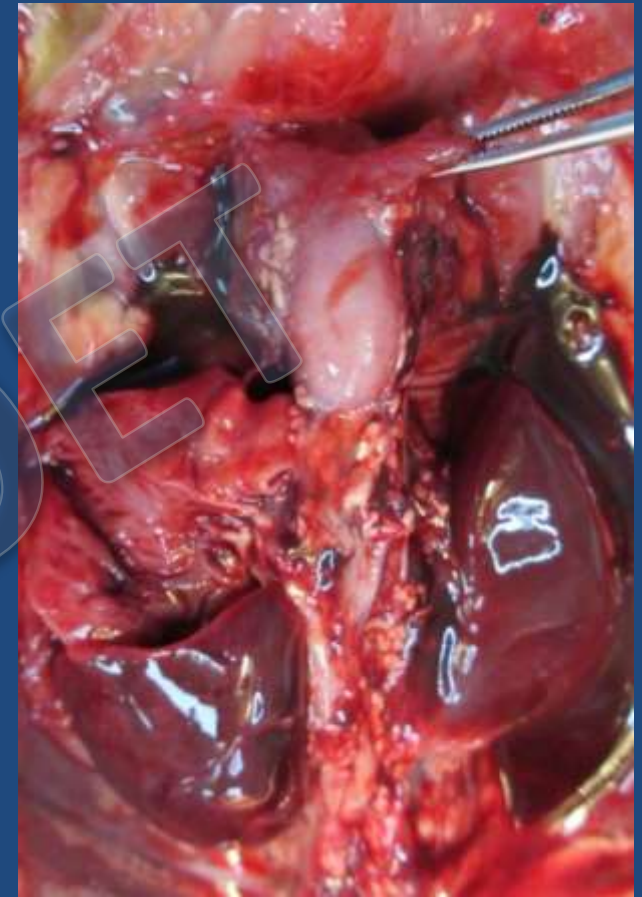
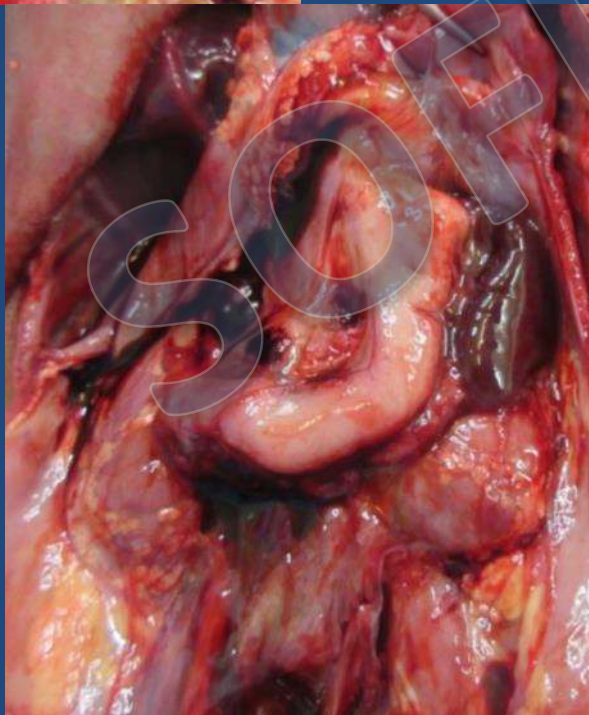
ASCDRO



Anomalies de lobulation pulmonaire + **hypoplasie pulmonaire constituée** avec apport PP/F de 0,008 (N > 0,012 pour un terme > à 28 SA)



Estomac présent mais tubulaire



Atrésie de l'œsophage avec cul de sac supérieur mesurant 1.4 cm de hauteur + fistule trachéo-oesophagienne





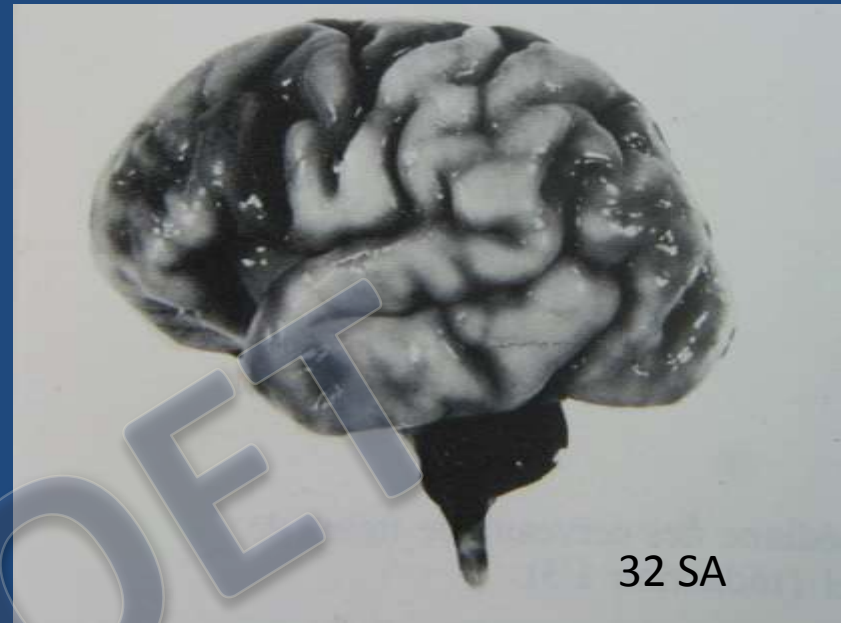
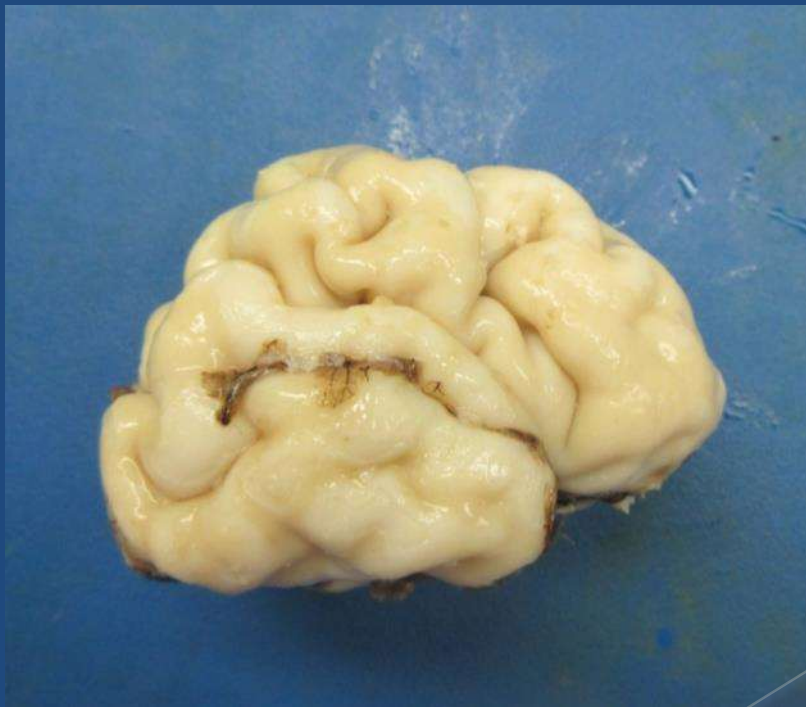
146 g (M à 27 SA ; 5°p à 29 SA)

DOF D = 73 mm et DOF G = 72 mm (M à 25 SA ; 5°p à 27 SA)

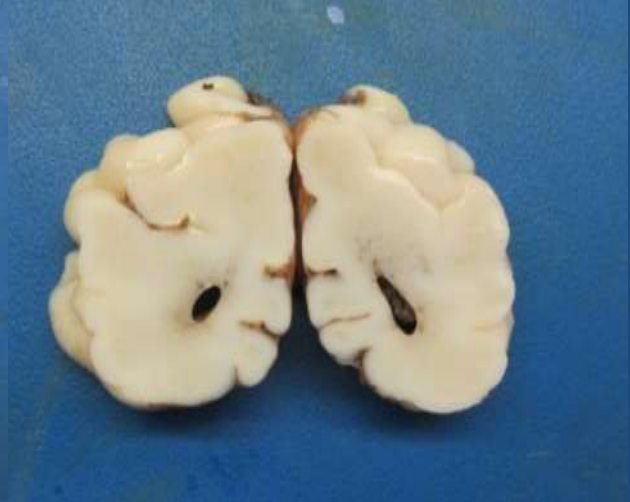
→ **Micrencéphalie**



DTC = 32 mm (M à 28 SA ; 5°p à 30 SA)
FP = 6.6 grammes (M à 26.5 SA ; 5°p à 28.5 SA)
→ **Hypoplasie cérébelleuse**



Aspect des hémisphères en accord avec 32 SA
mais sillons « trop profonds »
= Aspect atrophique



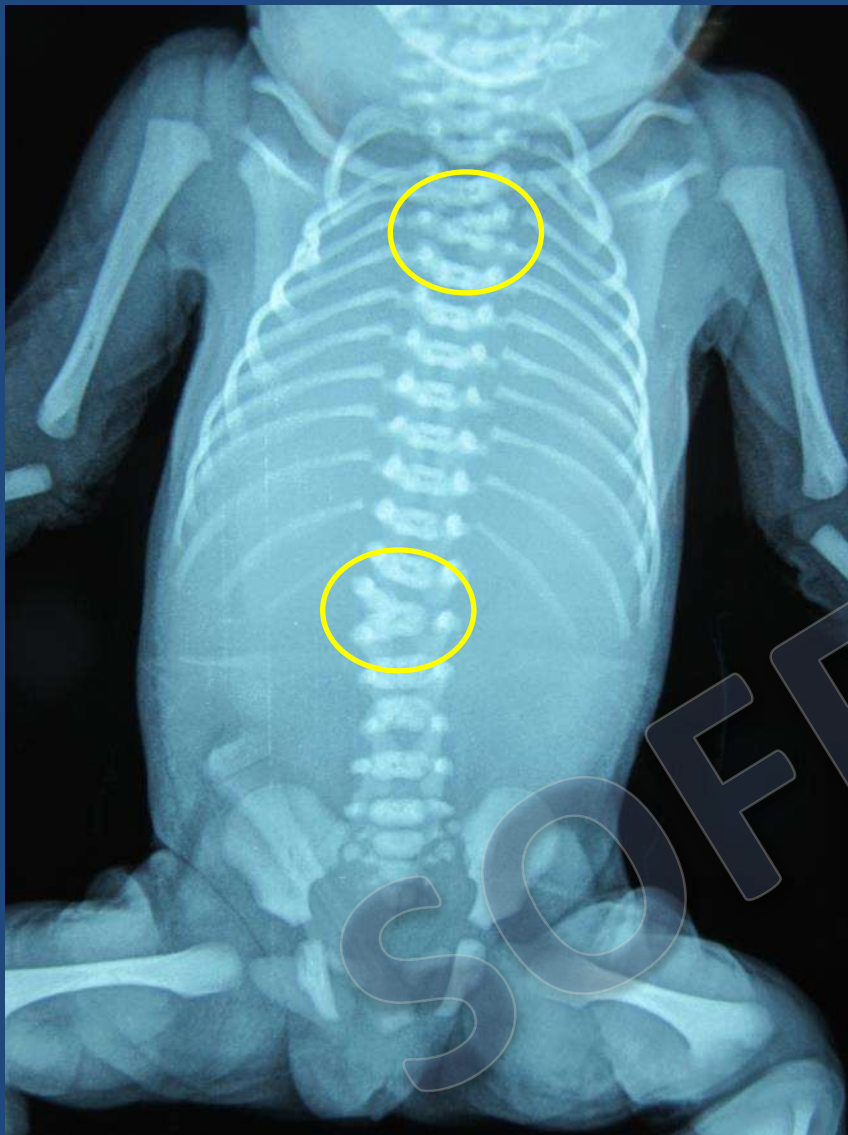
Pas de lésion macroscopique à la coupe.

Pas de lésion à l'échelle microscopique.



Microrétrognatisme, canaux semi-circulaires présents, selle turcique en place.

Extrémités normales.



Asymétrie costale (12 côtes D avec possible fusion entre les 2^{ème} et 3^{ème} côtes ; 11 côtes G)

Anomalies de segmentation vertébrale avec hémivertèbres Th3 et L1.

Conclusion

- RCIU homogène.
- Syndrome dysmorphique avec **dysostose mandibulo-faciale**, large fente palatine postérieure, microtie bilatérale avec atrésie du conduit auditif gauche.
- Pli palmaire transverse unique à droite.
- Artère sous-claviaire droite rétro-oesophagienne.
- Anomalie de lobulation pulmonaire avec hypoplasie pulmonaire.
- **Atrésie de l'œsophage** avec cul de sac supérieur et fistule trachéo-oesophagienne.
- Hypoplasie rénale modérée.
- Asymétrie costale (12 côtes D avec possible fusion entre les 2ème et 3ème côtes ; 11 côtes G) et hémivertèbres Th3 et L1.
- Micrencéphalie avec hypoplasie cérébelleuse.

Conclusion

- RCIU homogène.

Dysostose mandibulo-faciale de type Guion-Almeda

Mutation pathogène c.2348-1G>C à l'état hétérozygote dans le gène
EFTUD2 (Pr Collet, Lariboisière, Paris)

Etude de ségrégation familiale en attente

oesophagienne.

- Hypoplasie rénale modérée.
- Asymétrie costale (12 côtes D avec possible fusion entre les 2ème et 3ème côtes ; 11 côtes G) et hémivertèbres Th3 et L1.
- Micrencéphalie avec hypoplasie cérébelleuse.

Dysostoses Mandibulo-Faciales

- Isolée
 - **Franceschetti** / Treacher-Collins
 - Syndrome auriculo-mandibulaire ou condyalaire
- Dysostoses Acro-faciales
 - Nager
 - Miller
 - Guion-Almeida

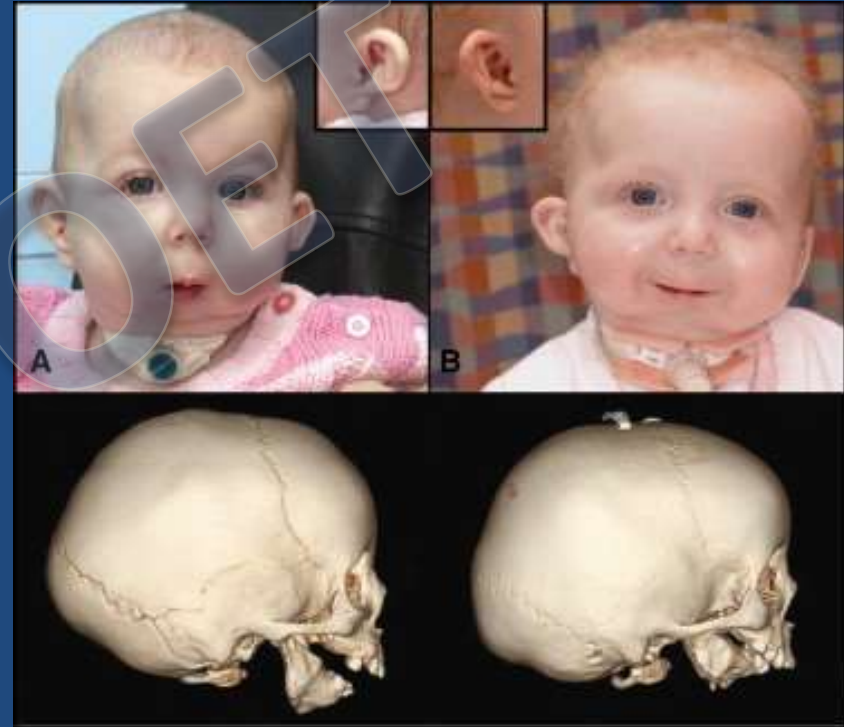
Franceschetti / Treacher-Collins

- 1/30000 naissances
- Gène majeur *TCOF1* AD
- *POLR1D* AD/AR, et *POLR1C* AR
- 40% formes familiales, 60% néomutations
- Expressivité variable ++
- Hypoplasie mandibulaire et malaire, fentes palpébrales antimongoloïdes, colobome des paupières inférieures
- Séquence de Pierre-Robin ou FP
- ORL : osselets malformés, malformations de l'oreille externe, atrésie CAE → 50% surdité de transmission par malformations ossiculaires
- Intelligence N



Syndrome auriculo-mandibulaire ou condyalaire

- AD, expressivité variable.
- *PLCB4, GNAI3, EDN1*
- Micrognathie
- Microstomie
- Ankylose Temporo-mandibulaire
- Fente Palatine
- Joues proéminentes
- **Pavillons en Rotation postérieure en forme de ?**
- Surdité ?



Dysostose acro-faciale de Nager

- Pathologie AD. Gène *SF3B4*.
- Expressivité variable.
- Dysostose mandibulo-faciale (micrognathie, hypoplasie malaire, colobome paupière inférieure)
- **Anomalies pré-axiales des membres supérieurs** (hypoplasie/absence pouce, hypoplasie radiale, synostose radio-cubitale...)
- Pavillons dysplasiques, enchondromes, surdité transmission
- Intelligence normale



c.817delC dans le gène *SF3B4* (Dr Escande, CHU Lille) – Dr Pasquier

Miller

- AR. Gène *DHODH*.
- DMF
- Anomalies des membres post-axiales (hypoplasie ulnaire, hypoplasie ou absence 5ème doigt / orteil).

Dysostose mandibulo-faciale de type Guion-Almeda

- Pathologie AD. Gène **EFTUD2**. Expressivité variable ++
 - **Dysostose mandibulo-faciale** (hypoplasie malaire, micro-rétrognathie).
± **FP**, sténose/atrésie choanale
- Rarement difficultés respiratoires à la naissance → trachéo
- Anomalies de l'oreille externe (**microtie**, enchondromes, **atrésie CAE**) → Surdité TR, mixte ou Cond



- **Microcéphalie** pré ou post-natale 85-90% (-5.3 SD à +1 SD)
- Petite taille 1/3
- DI (constante?). Sévérité variable.
- IRM cérébrale souvent normale mais malfo SNC rapportées : retard de gyration, **atrophie cérébrale**, **hypoplasie ponto-cérébelleuse**, agénésie BO.
- **Atrésie de l'œsophage** 50%
- Cardiopathie 40% (CIA/CIV, Fallot, CAP, coarctation aorte)
- **Anomalies des extrémités** (pouces proximaux, dupliqués, hypoplasiques) 25%
- Cryptorchidie, **anomalies rénales**, **anomalies costo-vertébrales** ...

Clinical Features of Mandibulofacial Dysostosis with Microcephaly

Feature	# of Persons Reported w/Feature / # Assessed for Feature ¹	Estimated Frequency ¹ (95% CI) ²
Microtia / dysplastic pinna(e)	56 / 57	98% (91%-100%)
Developmental delay	55 / 56	98% (90%-100%)
Micrognathia / mandibular hypoplasia	55 / 59	93% (84%-98%)
Malar hypoplasia	42 / 46	91% (79%-98%)
Microcephaly ³	54 / 61	89% (78%-95%) ⁴
Hearing loss	41 / 53	77% (64%-88%)
Auditory canal atresia or stenosis	30 / 48	63% (47%-76%)
Facial asymmetry	24 / 45	53% (38%-68%)
Preauricular tag	25 / 56	45% (31%-58%)
Congenital heart disease ⁵	23 / 54	43% (29%-57%)
Esophageal atresia / tracheoesophageal fistula	22 / 54	41% (28%-55%)
Cleft palate	22 / 58	38% (26%-52%)
Choanal atresia	19 / 53	36% (23%-50%)
Thumb anomalies ⁶	14 / 52	27% (16%-41%)
Epilepsy	11 / 50	22% (12%-36%)
Zygomatic arch cleft ⁷	7 / 7	Unknown ⁸
Absent/malformed semicircular canals	13 / 19	Unknown ⁸
Absent/malformed middle ear ossicles	5 / 8	Unknown ⁸
Renal anomalies ⁹	6 / 14	Unknown ⁸
Spine anomalies ¹⁰	9 / 53	Unknown ⁸
Epibulbar dermoid	1 / 11	Unknown ⁸

Merci pour votre
attention !

SOFFOET