

Agénésie radiale bilatérale syndromique: une cause rare diagnostiquée par exome, diagnostic différentiels et conduite à tenir

RECURRENT QUANTITATIVE LIMB ANOMALIES

Romain NICOLLE

Anamnèse

- Patiente de 27 ans (en 2018), G2P0 (1 GEU en 2017)
- Pas d'antécédents médicaux/familiaux
- Echographie T1 à 12SA + 6 jours:
 - LCC: 67 mm – CN: 0,89 mm
 - Risque combiné T21: 1/8949
- Echographie T2 à 23 SA + 3 jours:
 - RCIU précoce
 - Notch bilatéral utérin
 - Suspicion de mains botes
- Echographie de référence à 24 SA:
 - RCIU
 - Séquence de Pierre Robin (microrétrognathisme, fente palatine large)
 - Agénésie radiale et pouce x 2, mains botes

Anamnèse

- CGH (1,5 Mb): sans déséquilibre génomique
- Prélèvement de sang foetal en anténatal: recherche de cassures chromosomiques. Non concluant: absence de mitoses.
- IMG le 12/06/2018 à 25 SA + 4 jours pour syndrome polymalformatif
- Autopsie réalisée par Dr Maryse BONNIERE.

Biométries

Fœtus sexe féminin

	mesure	centile	Médiane terme
Poids	498 g	<5 ^e	22-23 SA
VC	19 cm	<5 ^e	22 SA
VT	29 cm	<5 ^e	22 SA
Pied	37mm	<5 ^e	21-22 SA
PC	19,5 cm	<5 ^e	22 SA

Terme 25 SA + 4 jours

Les mensurations correspondent plutôt à un terme de 22 SA



Dysmorphie



Front haut
Hypertélorisme
Microrétrognathisme
Fente palatine large
Langue bifide, incurvée, fixée



Radiographie



Agénésie radiale et pouce bilatérale
Mains botes bilatérales
PPTU bilatéral
Clinodactylie 5^e doigt
Hallux incurvée en dedans



Radiographie



Ulnas courts, correspondant à 18-19 SA.
Reste des mesures et des mensurations est compatible avec un terme de 22-23 SA.

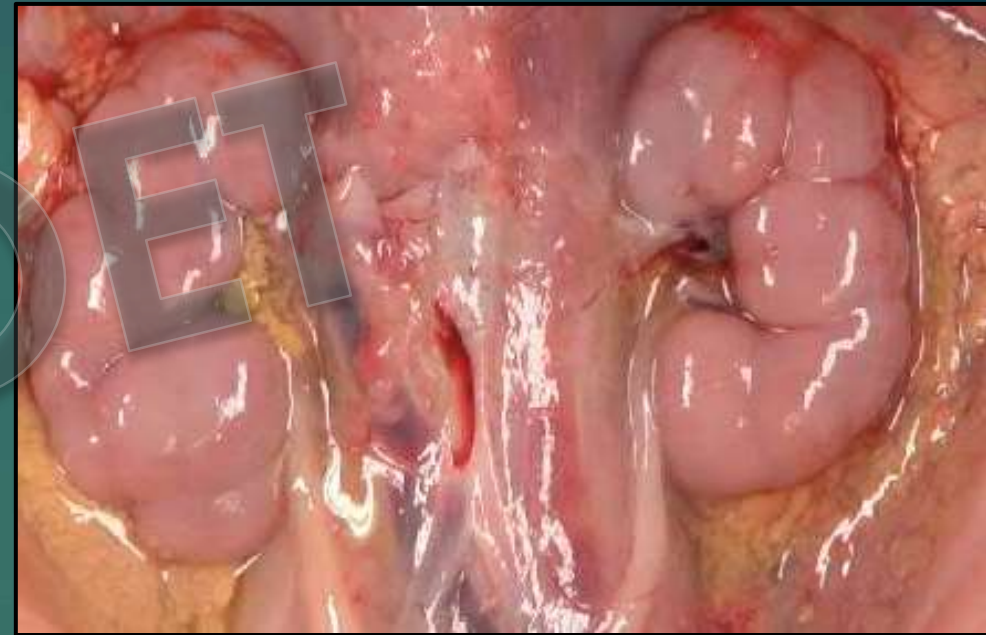
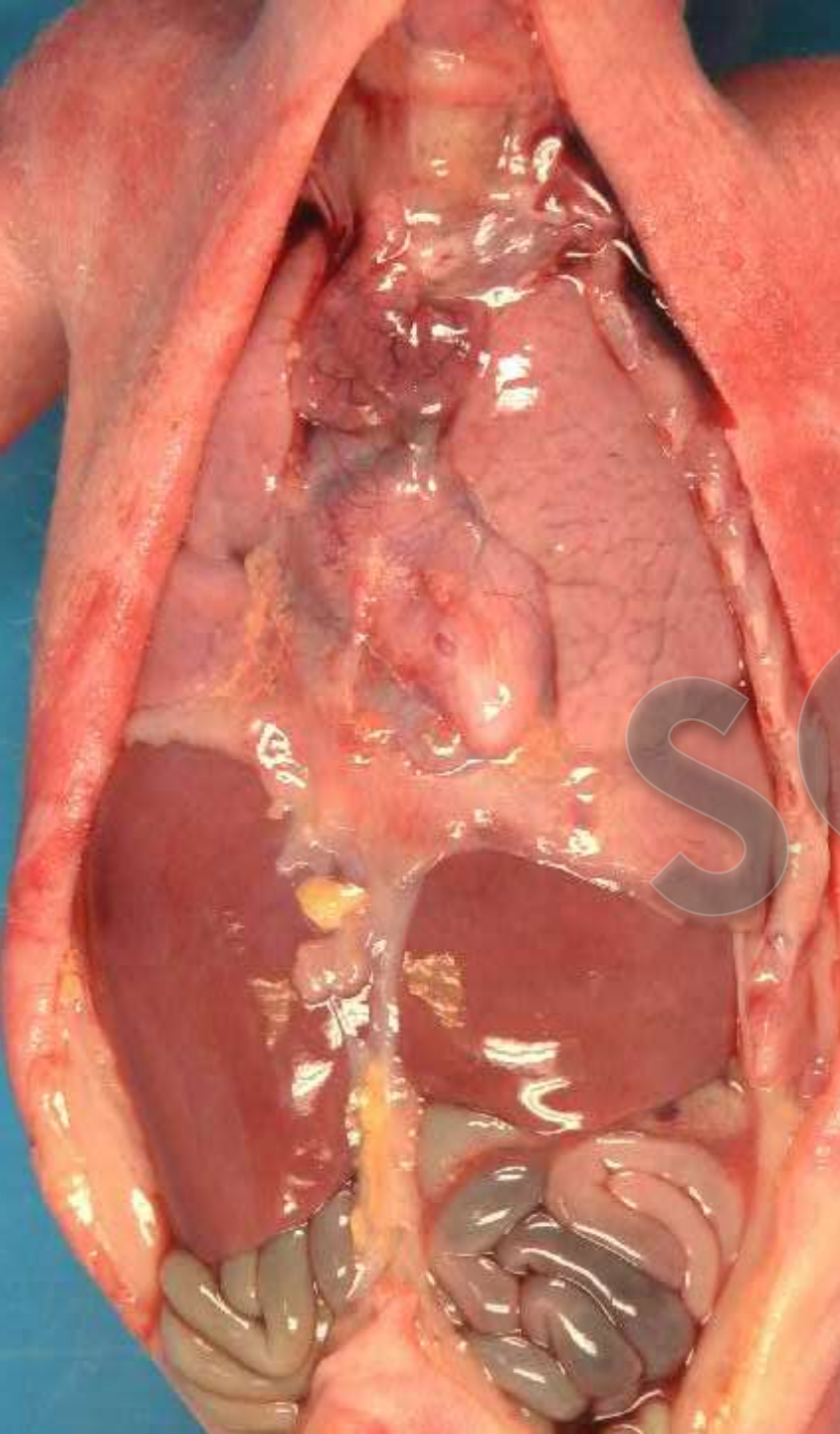


Hypoplasie malaire ?
CSC ?



Témoïn 25 SA

Examen interne



Pas d'anomalie viscérale

Examen interne

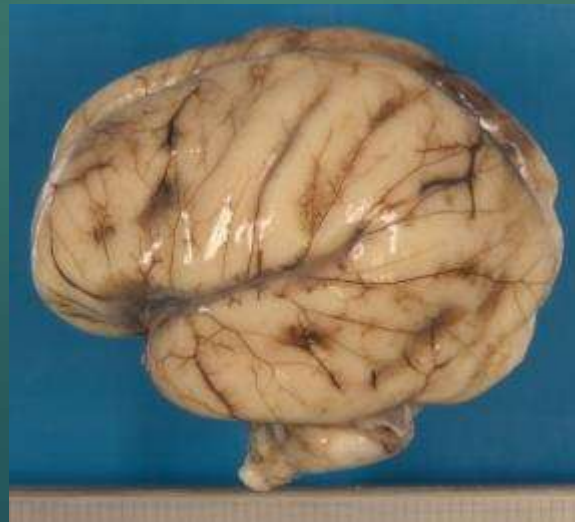
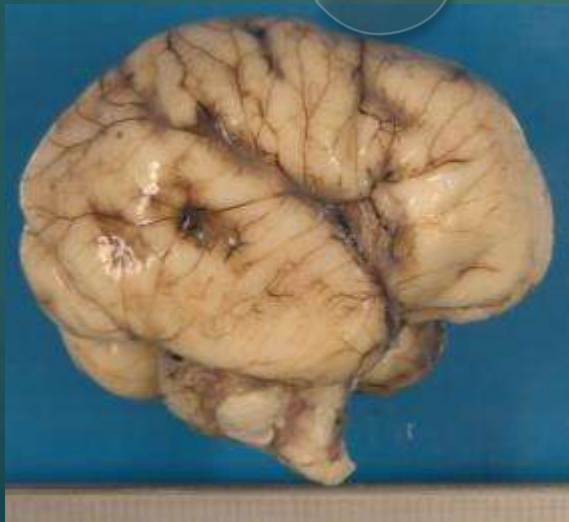


Hypoplasie épiglote
Œsophage normal



Relief effacé des cordes vocales

Macroscopie cérébrale



Cerveau 98g (N = 130g)
Cervelet 5,6g (N = 5,5g)

En résumé

- IMG à 25 SA + 4 jours
- Retard statural (biométries correspondant à 22-23 SA)
- Agénésie radiale et pouce x 2
- Séquence Pierre Robin
- Hypoplasie malaire
- CGH sans déséquilibre génomique (400 kb)
- Sang foetal: non contributif (absence de mitose)
- Hypothèses diagnostiques ?

Hypothèse diagnostiques

- Anémie de FANCONI (*FANC A/B/C/D1/D2 ...*, AR/AD/LX): troubles pigmentation, dysmorphie faciale, retard staturo-pondéral, retard maturation osseuse, malformations osseuses/rénales/génitales/cardiaques
- Association VACTERL: Vertebral defect, Anal atresia, Cardiac malformations, Trachéo-œsophage fistule, Renal and Limb anomalies
- Syndrome de ROBERTS (*ESCO2*, AR): RCIU, anomalies symétriques des membres, malformations cranio-faciales, DI.
- Syndrome de Nager (*SF3B4*, AD): dysostose mandibulo-faciale avec atteinte radiale
- Syndrome OKIHIRO (*SALL4*, AD): syndrome acro-réno-oculaire, anomalie de Duane (défaut abduction oculaire), sténose anale, surdité avec CEA anormaux.
- Syndrome Holt-Oram (*TBX5*, AD): anomalies cardiaques et squelettiques (agénésie/hypoplasie pouce, agénésie radiale)
- Syndrome Cornelia de Lange (*SMC1A*, *SMC3*, *HDAC8*, *RAD21*, *NIPBL*): dysmorphie faciale, RCIU, anomalies des extrémités, brachymétacarpie du 1^e rayon, DI.
- Syndrome LADD (*FGF10*, *FGFR2*, *FGFR3*): lacrymo-auriculo-dento-digital

- T13, T18: éliminés par la CGH normale
- Syndrome TAR: éliminé par l'atteinte des pouces
- Embryopathie au valproate

Prise en charge

- Suspicion de syndrome de NAGER.
- Gène *SF3B4* disponible sur le panel MCN (maladie des crêtes neurales) du Pr. Jeanne AMIEL à Necker.

Syndrome de Nager

Acrodysostose préaxiale

▪ OMIM	154400
▪ Hérité	AD
▪ Gene	<i>SF3B4</i>
▪ Locus	1q21.1

▶ Caractéristiques

- ▶ Hypoplasie malaire
- ▶ Micrognathie, Fente palatine
- ▶ Malformations de l'oreille externe
- ▶ Ptosis des paupières supérieures
- ▶ Colobome paupières inférieures
- ▶ Implantation des cheveux pre-A
- ▶ Surdité
- ▶ Atteinte de l'axe radial
 - ▶ Hypoplasie ou absence de pouce +
 - ▶ synostose radio-ulnaire
 - ▶ aplasie/hypoplasie du radius
 - ▶ Pouces triphalangs

▶ Autres

- splicéosome

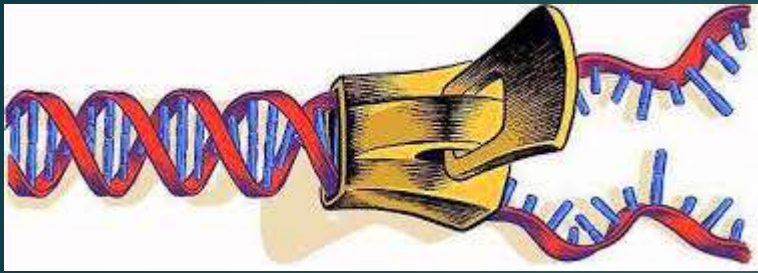
Dysostose mandibulo-faciale avec anomalies radiales
Atteinte MI possible
Pas de Déficit intellectuel

Prise en charge

- Panel MCN: aucune variation identifiée
- Autre hypothèse forte: FANCONI
- Exome en solo pour tester les gènes du FANCONI.
- Si échec de l'exome solo: réaliser un exome en trio.

Résultat exome

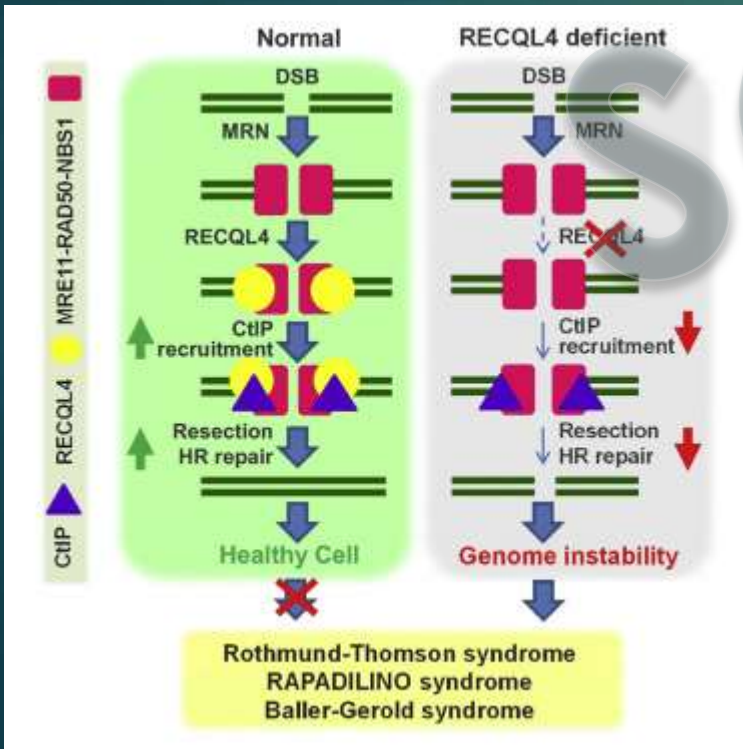
- *RECQL4*: NM_004260.3:
 - > c.1573del, p.(Cys525Alafs*33), mat
 - > c.1704G>A, p.(=) (p.(Lys568Lys)), pat, altérant l'épissage
- Syndrome de Baller-Gerold



RECQL4

OMIM #603780

- ▶ RecQ like helicase 4, localisé en 8q24.3, impliqué dans des pathologies récessives
- ▶ Permet la séparation des 2 brins d'ADN (transcription, réparation etc.)
- ▶ Impliqué dans la réparation des cassures double-brins de l'ADN



Le syndrome de Baller-Gerold est caractérisé par l'association d'une craniosténose coronale et d'anomalies du rayon radial (oligodactylie, aplasie ou hypoplasie du pouce, aplasie ou hypoplasie du radius).

Le syndrome RAPADILINO est un syndrome dont l'acronyme rappelle les principaux signes : RA pour « radial ray defect » (absence de pouces), PA pour « patellae hypoplasia or aplasia » (hypoplasie ou aplasie de rotules) mais aussi pour « cleft or highly arched palate » (fente palatine ou palais ogival), DI pour « diarrhea » (diarrhée) et « dislocated joints » (luxation articulaire), LI pour « little size » (petite taille) et « limb malformations » (malformations des membres) et NO pour « nose slender » (nez long et effilé) et « normal intelligence ».

Le syndrome de Rothmund-Thomson de type 2 est une forme du syndrome de Rothmund-Thomson (SRT ; voir ce terme) se manifestant par un érythème facial caractéristique (poikilodermie) souvent associé à une petite taille, des cheveux clairsemés, des cils et/ou des sourcils clairsemés ou absents, des anomalies osseuses congénitales et un risque accru d'ostéosarcome dans l'enfance et de carcinome à cellules squameuses à un âge plus avancé.

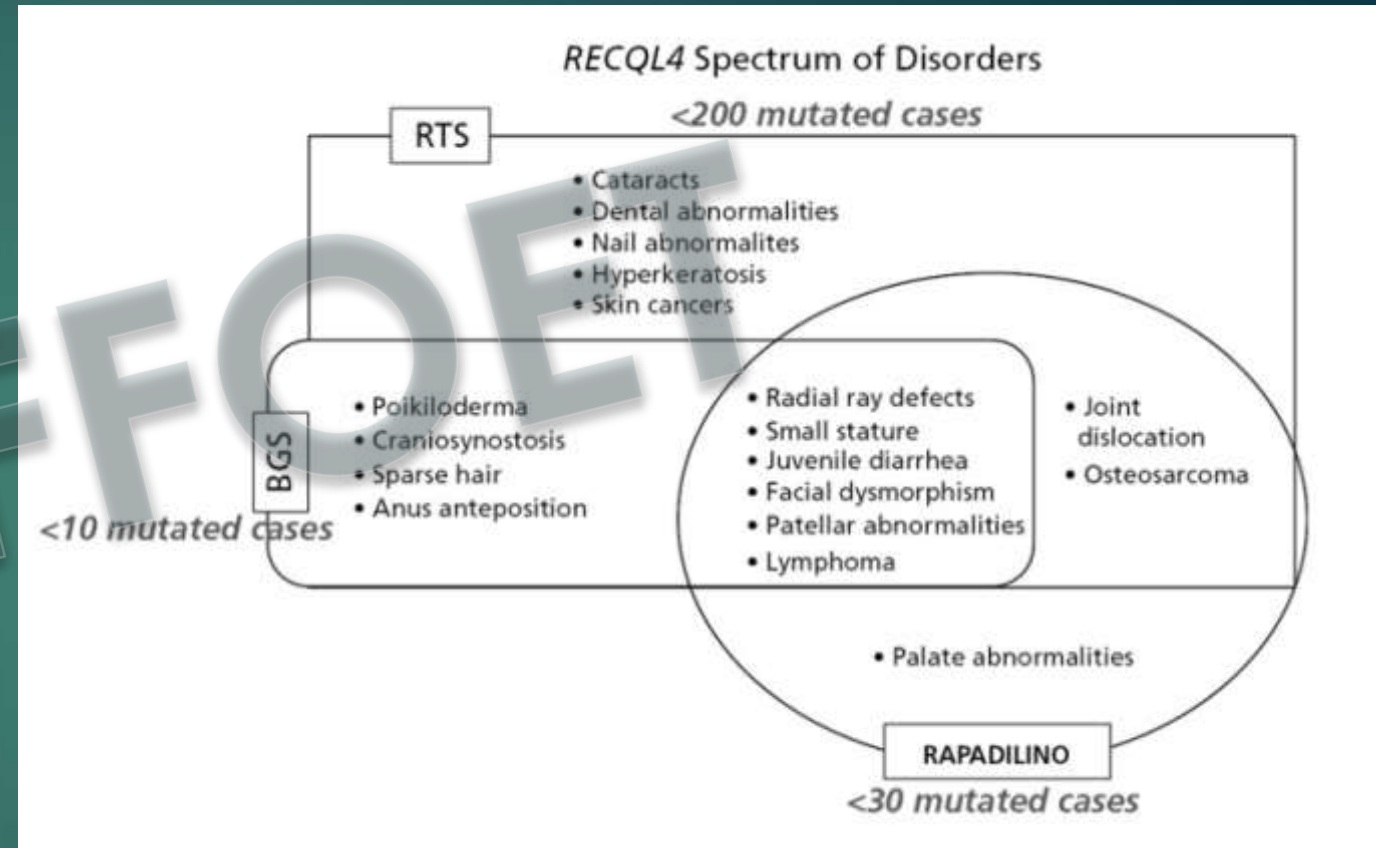
RECURRENT QUANTITATIVE LIMB ANOMALIES

RECURREN QUANTITATIVE LIMB

/ 4NOMALIES

RECQL4 related disorders

- Craniosténose (suture coronale ++)
- Anomalie rayon radial
- Anomalies patellaires
- Anomalies articulaires
- Retard de croissance
- Poïkilodermie
- Dysmorphie, diarrhée
- Risque cancer: ostéosarcome, lymphome, carcinome baso et spinocellulaire



Van Maldergem et al (2016)

Variabilité phénotypique des variations pathogènes des gènes impliqués dans des voies métaboliques ubiquitaire: régulation de l'ADN, réplication etc.

Devenir de la patiente

- Grossesse débutée en juin 2019
- DPN: le fœtus n'est pas atteint du syndrome de Baller-Gerold

SOFFFOET

Remerciements



imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

Plateformes
Génomique et bio-
informatique
Christine Bole-Feysot
Patrick Nietschke

Embryofœtopathologie



Aude Tessier
Bettina Bessières
Maryse-Bonniere
Ferechté Encha-Razavi
Laurence Loeuillet
Giulia Petrilli
Nathalie Roux
Houria Salhi
Emmanuel Spaggiari

Leila Hakkakian,
Eglantine
Magnin
Elodie Lunel
Amel Sekour
Flavie Frère

Adeline Bonnard
Matthieu Dap

Tania Attié-Bitach

Cytogénétique

Valérie Malan
Serge Romana

CPDPN Maternités

Necker et Port Royal



U1163

Lucile Boutaud
Caroline Alby
Sophie Thomas



CILAXCAL N°ANR-13-BSV1-0027.

AOR





Merci de votre attention

SOFFEOET