

Diagnostic anténatal par SHE d'une ostéochondrodysplasie sévère : corrélation échographique, radiologique et clinique

Dr Sophie BLESSON, CHU Tours
Dr Clara HOUDAYER, CHU Angers
Dr Alban ZIEGLER, CHU Angers
Dr Françoise BOUSSIOU CHU Angers

Foetus T.

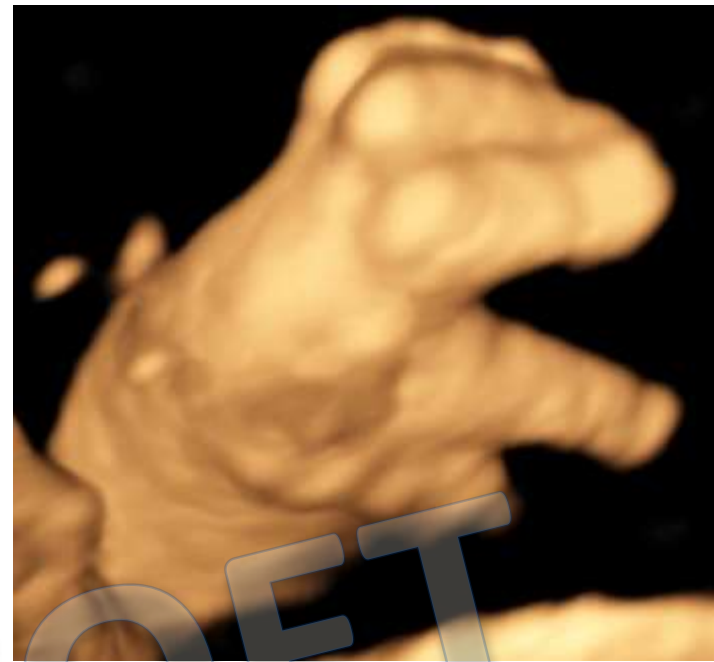
- Foetus issu de la 4^{ème} conception d'un couple caucasien non apparenté
- Deux enfants en bonne santé
- Antécédents
 - Epilepsie maternelle traitée par LAMICTAL
 - Pas d'autre antécédent notable
- Echographie T1 : clarté nucale mesurée à 7.5mm
 - Trophocentèse
 - Caryotype foetal : formule normale 46,XX
 - SNP-array normale (Dr A Guichet, CHU Angers)

Echographie à 17 SA + 2 j

- Os longs courts, non déformés, d'échogénéicité normale
- Pas de fracture
- Aspect trapu des membres supérieurs et inférieurs
- Camptodactylie bilatérale de l'IPP du 2ème rayon
- Hypertélorisme
- Nuque large avec deux logettes médianes

Echographie à 21 SA + 2 j

- **Os longs courts et extrémités fémorales larges et trapues**
- **Camptodactylie bilatérale des IPP des 2^{èmes} rayons**
- +
- **Biométries < - 4 DS**
- **Pieds talus**
- **Avant-bras en rotation externe**
- **Rachis sacré court avec des vertèbres orientées vers le haut**
- **Dysmorphie faciale**
 - Front haut et bombé
 - Hypoplasie étage moyen
 - Hypertélorisme
 - Saillie des globes oculaires sans macrophtalmie
- **Thymus non vu**



Courtoisie du Dr F Boussion
Echographiste CHU Angers

Séquençage d'exome sur
ADN foetal
extrait de la culture de VC

Séquençage d'exome

CHU Angers

Profondeur 82X/Couverture 92%

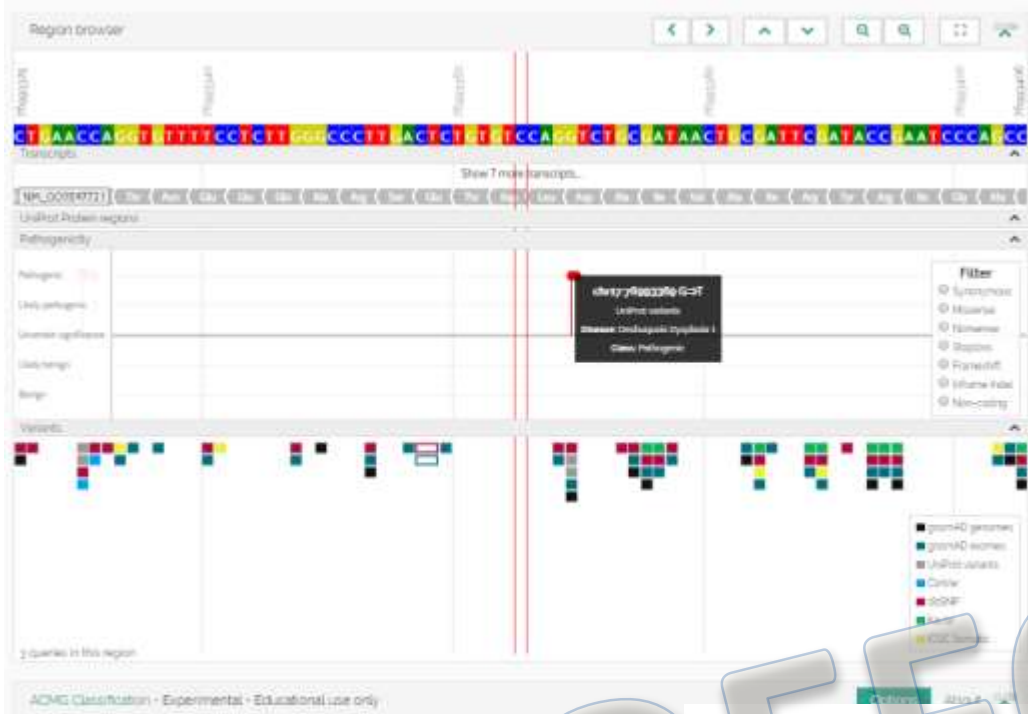
IntegraGen SA / logiciel Sirius

Rendu des résultats de l'exome à la famille vers 24 SA

Deux variants hétérozygotes du gène ***CANT1*** impliqué dans la **dysplasie de Desbuquois de type 1** (NM_001159772 ; OMIM : 613165)

* Un variant faux-sens de classe III : c.340G>A ; p.Asp114Asn

* Une délétion frame-shift de 2 paires de bases de classe V : c.277_278del ; p.Leu93Valfs*89 (rapportée dans la littérature)



NM_001159772.1:c.340G>A

SOFFFOET

Variant faux-sens de classe III
c.340G>A ; p.Asp114Asn





NM_001159772.1:c.277_278del

SOFFOET



Délétion frame-shift de 2 paires de bases de classe V
 c.277_278del ; p.Leu93Valfs*89

Echographie à 26 SA + 2 j

- Biométries < - 4,5 DS
- Syndrome polymalformatif ?
 - Ostéocondrodysplasie
 - Anomalies de position des coudes, des poignets, des genoux
 - Pieds talus
 - Thymus non vu

DECISION CPDPN

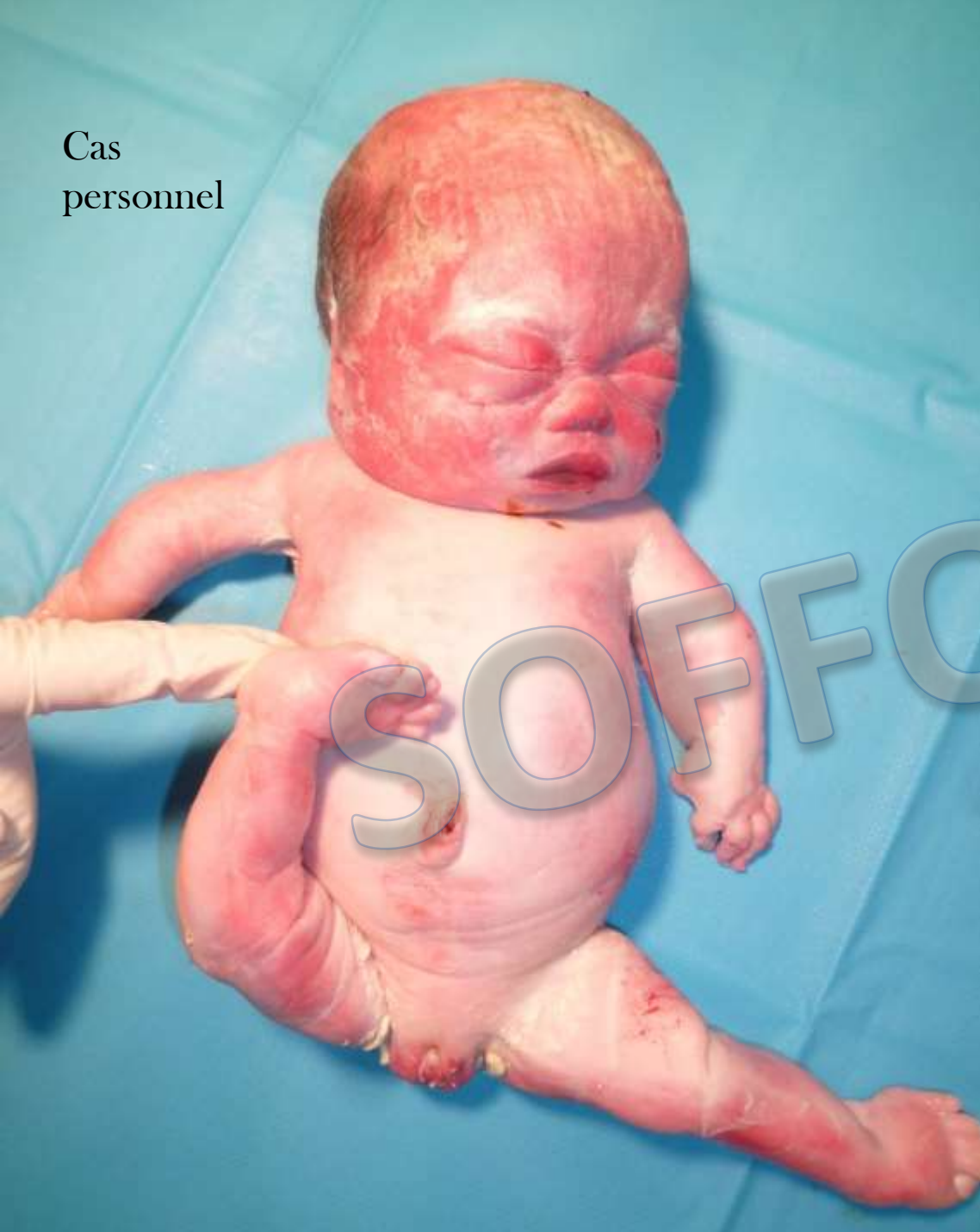
- Scanner spiralé : non réalisé (refus du couple)
- Interruption de la grossesse à 30 SA + 5 j

Examen foetopathologique

Dr Sophie BLESSON
CHU TOURS

- Foetus de sexe féminin normal
- **Nanisme micromélique sévère**
 - Taille VT 30 / VC 22 : 24 SA
 - Pied 40 mm : 22-23 SA
- **Dislocations multiples**
- Recurvatum marqué des genoux et des hanches
- **Dysmorphie crânio-faciale**
- **Anomalies radiographiques spécifiques**

Cas
personnel



Dislocations multiples



Littérature

- Brachydactylie des 5 doigts
- Pouces
 - Courts
 - Larges
 - Adduction réductible
- Absence pli de flexion IPD
- Camptodactylie IPP
- Hypermobilité MP
- Brachydactylie des 5 orteils
- Pieds plats/larges/étales
- Hallux très larges
- Clinodactylie axiale
- Syndactylie II-III
- Plantes vers l'intérieur
- Hyperlaxité chevilles
- Saillie calcanéenne



Déformation majeure des doigts

Camptodactylies = Luxations

Pouce large en adduction



Faciès plat et rond

Yeux globuleux en « billes de verre »

Hypoplasie de la pyramide nasale

OPN quasi absents

Antéversion narinaire marquée

Microstomie

DYSMORPHIE FACIALE





Yeux en *billes de verre*

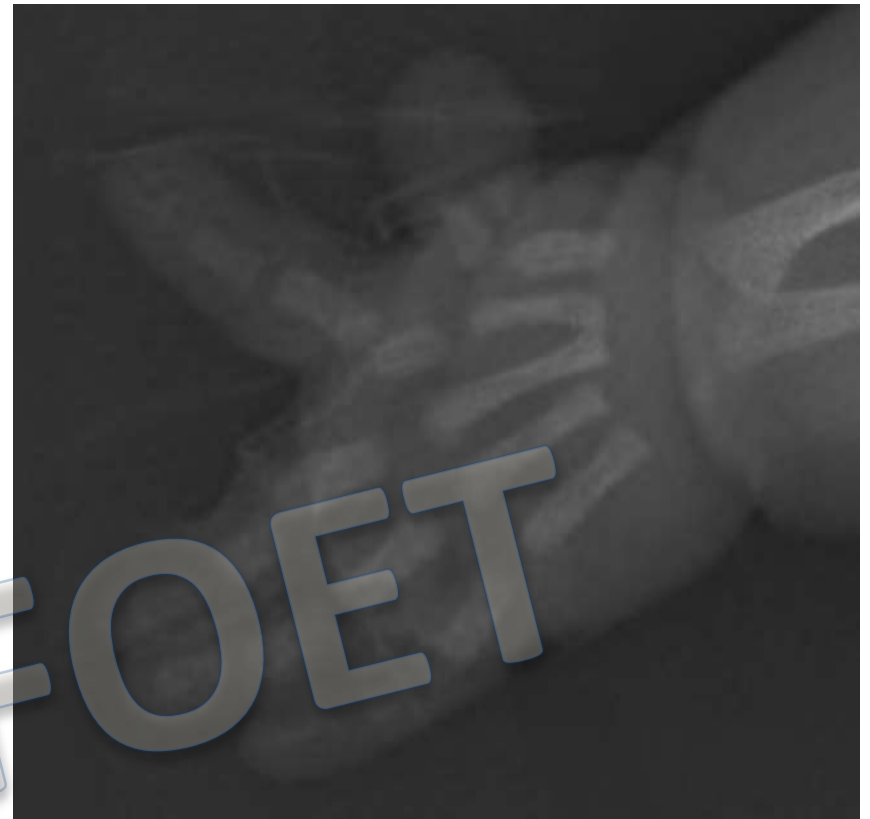


Radiographies

- Ailes iliaques étalées
- Cotyle plat
- **Têtes fémorales en « clef anglaise »**
- Métaphyses os longs courtes et trapues
- **Phalange surnuméraire à la base de P1 du 2^{ème} rayon**
- Corps vertébraux irréguliers
- Portion antérieure des côtes élargie



Ailes iliaques étalées
Cotyle plat
Têtes fémorales en « clef
anglaise »



Phalange surnuméraire à la base
de P1 du 2^{ème} rayon





Cas littérature

SOFFOET



Observation

Séquençage d'exome

CHU Angers

Gène *CANT1*

- code pour une 5'nucléotidase (calcium-activated nucleotidase 1) qui hydrolyse les nucléotides di et triphosphates UDP/UTP
- s'exprime dans les chondrocytes mais pas dans les ostéoblastes
- muté induirait un défaut de synthèse des protéoglycanes ?
- impliqué dans le syndrome de Desbuquois de type 1
- impliqué dans le syndrome de Desbuquois type Kim (brachymétabarpie et phalanges allongées)

Groupe 20 dans la classification des MOC (multiples joints dislocations)

Réévaluation radiologique (35 patients)

Courtoisie V Cormier-Daire (DIU MOC)

3 critères radiographiques majeurs (90 à 100 % des patients) :

Toit acétabulaire plat

Élévation du grand trochanter

Hypertrophie de la tête du péroné

Autres signes d'orientation (≈50 % des patients)

Métaphyses larges et épiphyses plates

Coxa valga

Fentes vertébrales coronales et sagittales

Elargissement de la portion antérieure des côtes

Déviations du pied, premier métatarse large

Scoliose

Avance d'âge osseux carpe et tarse

Aspect des mains

**2 sous groupes
(Faivre et al., 2004)**

**AVEC anomalies
caractéristiques des mains
(type 1)**



**SANS anomalies
caractéristiques des mains
(type 2)**



Autres signes cliniques rapportés

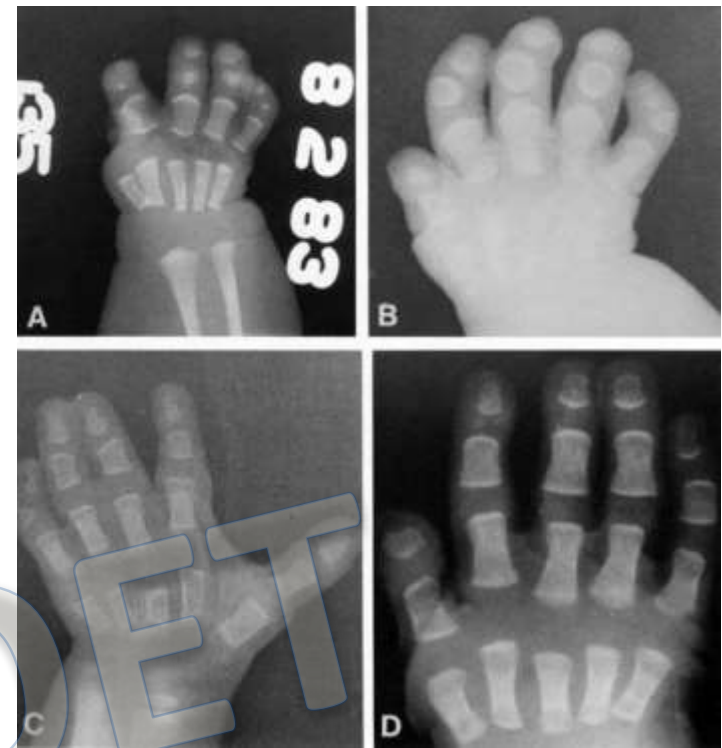
- CIA, CIV, coarctation de l'aorte
- Hydramnios
- Omphalocèle
- Hydronéphrose

Principaux diagnostics différentiels

- Atélostéogenèse de type III (AD / FLNB)
- Larsen de la Réunion (AR / B4GALT7)
- Dysplasie spondylo-épiphysaire avec dislocations (AR / CHST3)
- Déficit en phosphoglucomutase (AR / PGM3)

Atélostéogenèse de type III (AD / FLNB)

- Non létale
- Dislocations multiples
- Racine nasale déprimée,
fente palatine
- **Hypoplasie du péroné**
- **Humérus effilé**
- Fentes coronales et sagittales
- **Phalanges carrées**





Larsen de la Réunion (AR / GALT7)

- Dislocations multiples
- Visage plat
- Saillie des globes oculaires
- **Synostose radio-cubitale**



Conclusion

- Diagnostic anténatal de Dysplasie de Desbuquois de type 1
 - Nanisme micromélique sévère : taille adulte moyenne de 114 cm (- 8 DS)
 - Luxations multiples +++
 - Retard mental inconstant mais fréquent
- L'exome permet un diagnostic précoce
 - Malgré des signes échographiques parfois peu évidents
 - Camptodactylie initiale → luxations *a posteriori*
 - Avant la réalisation d'un scanner à 28 SA

Merci à vous et à....

L'Equipe du CPDPN et de Génétique
du CHU d'Angers

Clara HOUDAYER

Alban ZIEGLER

Françoise BOUSSION

"Prenatal diagnosis of Desbuquois dysplasia type 1 by whole exome sequencing before the occurrence of specific ultrasound signs." *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2019.