

**Journée SOFFOET**  
**Anomalies du tube digestif**  
**3 Décembre 2021**

**Anomalies intestinales fœtales  
et néonatales**

**Pr S COLLARDEAU-FRACHON**

**Institut de Pathologie Est**

**Hôpital femme Mère Enfant**

**CHU de Lyon**

**[sophie.collardeau-frachon@chu-lyon.fr](mailto:sophie.collardeau-frachon@chu-lyon.fr)**



# INTRODUCTION

## **Anomalies intestinales rencontrées à l'autopsie:**

- À l'origine d'une MFIU ou d'un décès néonatal (1<sup>er</sup> mois de vie)
  - tableau obstacle/occlusion compliqué de perforation (péritonite méconiale)
  - choc hypovolémique sur nécrose ischémique et hémorragique compliqué d'une perforation (hémopéritoine) ou hémorragie massive
  - diarrhée grave rebelle et malabsorption
- Découvertes fortuites, dans le cadre d'une IMG pour sd polymalformatif
  - peuvent mettre sur la piste d'un syndrome

# INTRODUCTION

## Anomalies intestinales rencontrées à l'autopsie:

- 3 parties avec lésions réalisant:
  1. Tableau obstacle
  2. Tableau ischémique/hémorragique
  3. Tableau de malabsorption
- Incluant les lésions fortuites associées ou devant mettre sur la piste d'un syndrome

# 1-Tableau obstacle/occlusion compliqué de perforation (péritonite méconiale)

1. Atrésies/sténoses
2. Anomalies du méconium: bouchon méconial/ iléus méconial
3. Anomalies du péristaltisme/motilité

# 1-Tableau obstacle/occlusion compliqué de perforation (péritonite méconiale)

## **Signes d'appel anténataux**

- Hydrops
- Intestins hyperéchogènes
- Anse dilatée
- Distension abdominale
- Calcifications péritonite méconiale

## **Tableau d'occlusion intestinale à la naissance → urgence chirurgicale**

- Distension abdominale
- Retard d'évacuation du méconium >24h
- Vomissements bilieux verdâtres

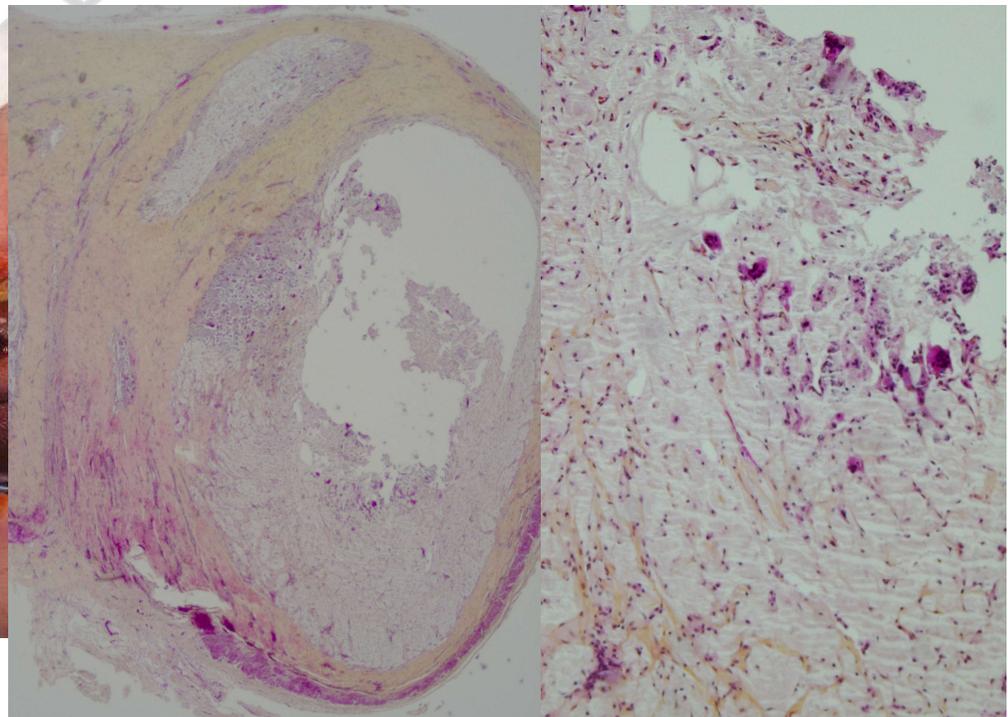
# 1-Tableau obstacle/occlusion compliqué de perforation (péritonite méconiale)

## Risque perforation : péritonite méconiale

- libération de méconium dans le péritoine → réaction péritonéale avec fibrose → adhérences anses
- Présence d'un matériel constitué de mucus et débris cellulaires +-- calcifiés avec réaction inflammatoire histiocytes et macrophages parfois plurinucléés



MFIU constatée à 40 SA + 2j SA



# 1-Tableau obstacle/occlusion compliqué de perforation (péritonite méconiale)

## **1. Atrésies/sténoses**

2. Anomalies du méconium: bouchon méconial/ iléus méconial
3. Anomalies du péristaltisme/motilité

S COLLARDEAU SOFFICEI 3 DEC

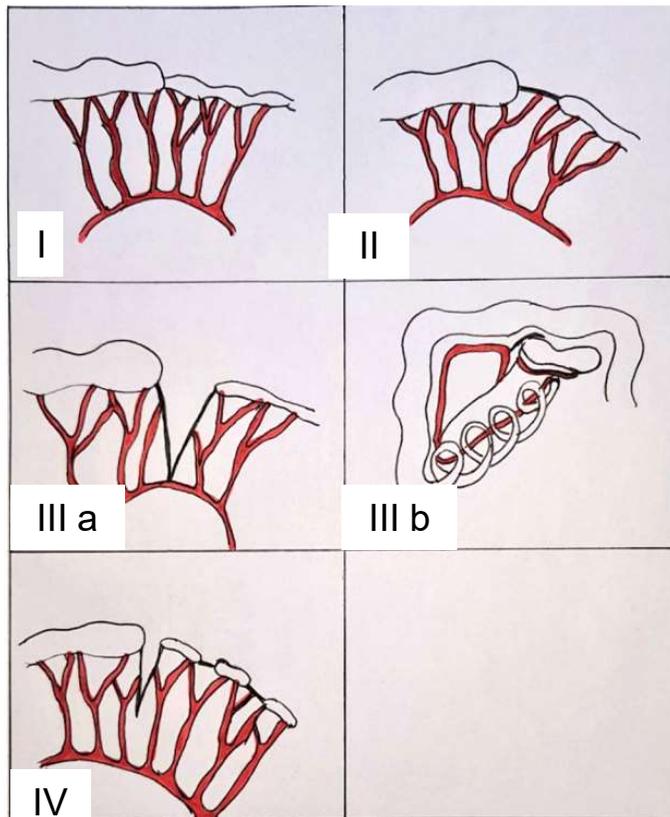
# 1.1-atrésies/sténoses

- Atrésie= obstruction complète
- Sténose= rétrécissement de la lumière
- Isolée/localisée ou étendues/multiples
- Localisation:
  - Duodénum
  - Iléon et jéjunum
  - Colon: rare

S COLLARDEAU SOFFOET 3 DEC 20

# 1.1-atrésies/sténoses

## Différents types: classification de Grosfeld



Type I	<p>Il est caractérisé par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une membrane interne avec continuité séreuse (web) formée par la muqueuse et la sous-muqueuse</li> <li>• aucun défaut méésentérique</li> <li>• un segment proximal distendu</li> <li>• un segment distal rétréci.</li> </ul>	<b>Unique avec diaphragme</b>
Type II	<p>Il est caractérisé par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une poche borgne proximale et distale reliée par un cordon fibreux avec une discontinuité séreuse</li> <li>• une mortalité plus élevée historiquement en raison de l'obstruction péristaltisme altéré après l'anastomose directe des extrémités</li> </ul>	<b>Unique avec cordon</b>
Type III	<p>IIIa</p> <p>Il est caractérisé par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une discontinuité séreuse avec un défaut méésentérique en forme de V uniquement, donc les deux anses ne sont pas en communication</li> <li>• une mortalité plus élevée historiquement en raison du péristaltisme altéré après l'anastomose directe</li> </ul>	<b>Unique sans communication</b>
	<p>IIIb</p> <p>Il est caractérisé par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une déformation de type «pelure de pomme» ou «arbre de Noël» qui décrit une atrésie jéjunale proximale et un court segment iléal enroulé autour de l'artère iléocolique</li> <li>• une perte intestinale plus fréquente.</li> </ul> <p>Ce type est l'atrésie la moins courante, avec une prévalence allant de 5% à 10% dans la littérature. Cela démontre, donc, la présence d'un type d'hérédité autosomique récessive.</p>	<b>Multiples:Apple-peel</b>
Type IV	<p>Il est caractérisé par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de multiples atrésies (ressemble à des saucisses d'usine)</li> <li>• combinaison des types I À III</li> <li>• une perte intestinale plus fréquente.</li> </ul>	<b>Multiples en boudins de saucisses</b>

From Mangray, H. et al . Jejuno-ileal atresia: its characteristics and peculiarities concerning apple peel atresia, focused on its treatment and outcomes as experienced in one of the leading South African academic centres. *Pediatr Surg Int* **36**, 201–207 (2020).

# 1.1-atrésies/sténoses

## Causes et mécanismes

- Défaut d'apoptose/tunnelisation: obstacle muqueux = membrane qui occlut la lumière= diaphragme (atrésie duodénale): type 1
- Compression extrinsèque (atrésie duodénale)
  - Pancréas annulaire (atrésie duodénale) ou hétérotopie pancréatique
  - Bride congénitale de Ladd (atrésie duodénale)
  - Duplication
  - Tumeur méésentérique (lymphangiome kystique, tératome)
- Ischémique: thrombose méésentérique précoce: iléon jejunum (colon rare) ou hernie méésentérique
- Cicatricielle post ulcération (ECUN) ou perforation (ischémique ou stase méconiale ou inflammation)
- Atrésies multiples du grêle (AR)
  - Apple-peel syndrome
  - Déficit immunitaire:TTC7A

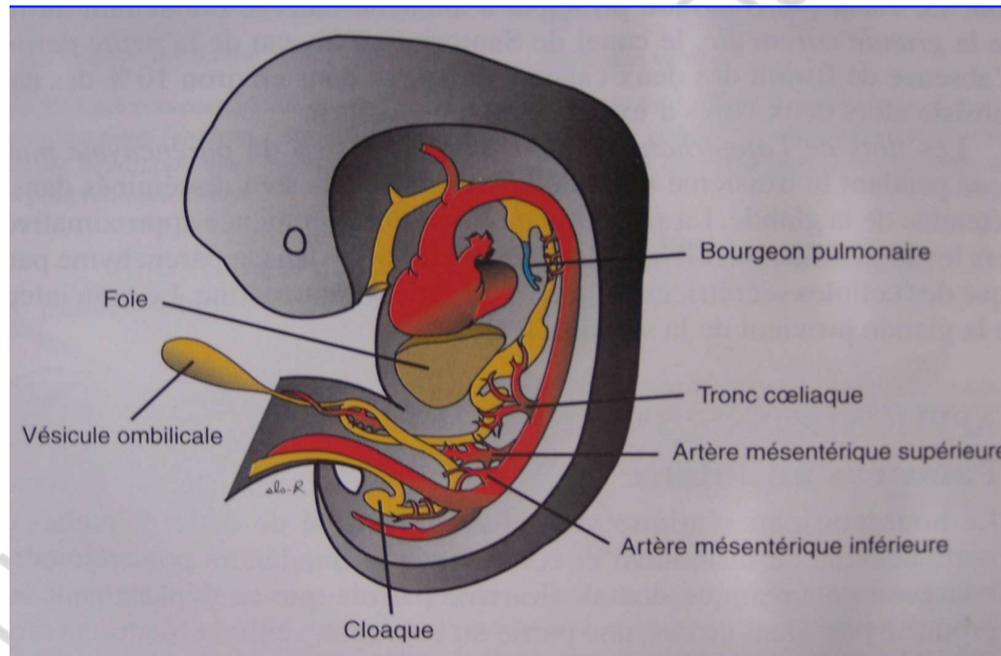
# 1.1-atrésies/sténoses

- Irrégularité de calibre
  - Segment d'amont: dilaté empli de méconium
  - Segment d'aval: lumière réduite méconium ne passe pas ou difficilement
- Ou discontinuité avec 2 segments +/- reliés par un cordon fibreux
- Ou discontinuité avec des extrémités borgnes
- Parfois magma d'anses accolées avec adhérences fibreuses du fait de péritonite méconiale

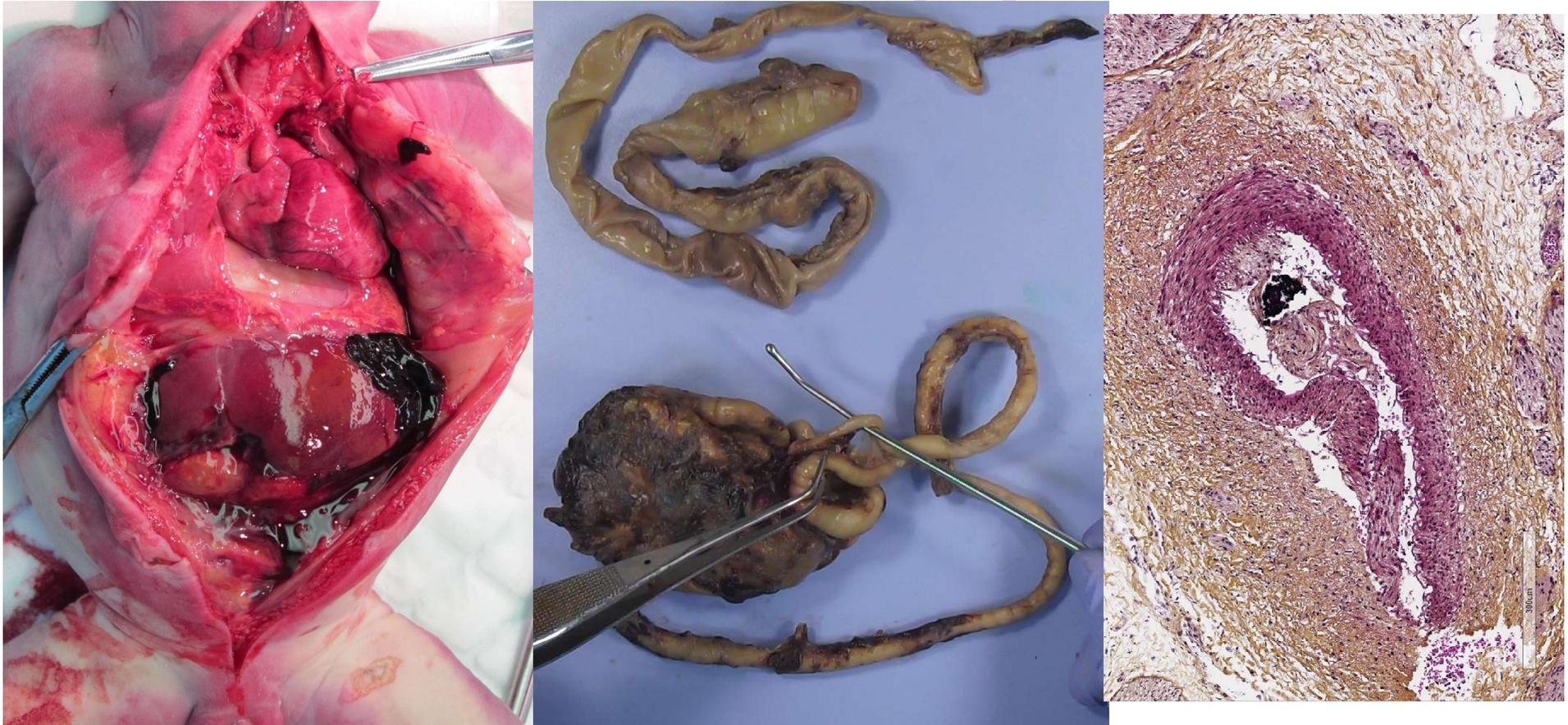


# 1.1-atrésies/sténoses

- Par mécanisme ischémique
- Artère mésentérique



- IMG à 30 SA +3j
- Échographies: anses intestinales hyperéchogènes, calcifications et aspects évocateurs d'une péritonite méconiale enkystée. Hydramnios modéré
- Péritonite méconiale calcifiée avec agglutination de la plupart des anses de l'intestin grêle, adhérences entre elles et avec la paroi.
- anses agglutinées présentent des lésions de nécrose ischémique et hémorragique avec perforation de la paroi.
- thromboses vasculaires : dans le mésentère en regard des lésions



# 1.1-atrésies/sténoses

Syndrome d'Apple Peel : atrésies multiple du grêle avec aspect en tire-bouchon



- Isolé (causes ischémique présumée)
- Ou associé à
  - malrotation
  - atrésie duodénale
  - situs inversus
- Cas familial AR

- China A et al. Situs inversus abdominalis, polysplenia, complex jejunal atresia and malrotation in a neonate: A rare association. Int J Surg Case Rep. 2019;56:93-5
- Farag TI, Teebi AS. Apple peel syndrome in sibs. J Med Genet. 1989;26:67-8.
- Kirtane JM, et al. Duodenal atresia with familial apple peel syndrome: case study with review of literature. BMJ Case Rep. 2019 Aug 26;12(8):e230160

# 1.1-atrésies/sténoses

## Atrésies multiples étagées

Archives de Pédiatrie 25 (2018) 334–339



Available online at  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com/en](http://www.em-consulte.com/en)

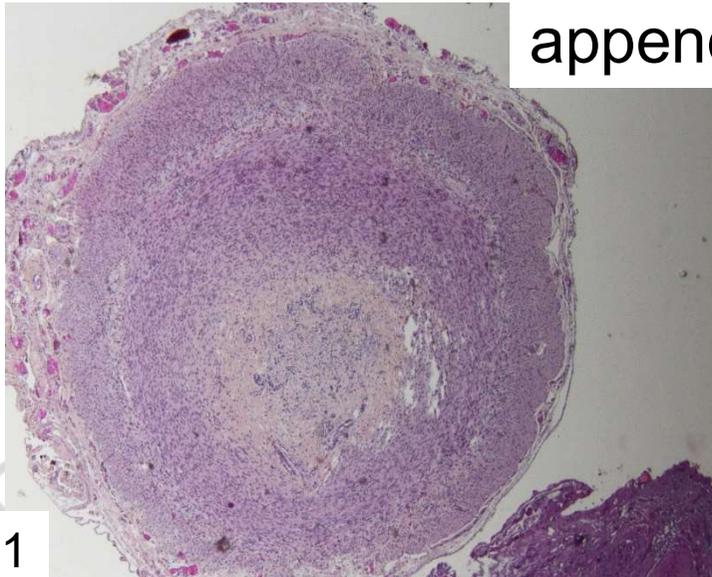


Short communication

TTC7A mutation must be considered in patients with repeated intestinal atresia associated with early inflammatory bowel disease: Two new case reports and a literature review

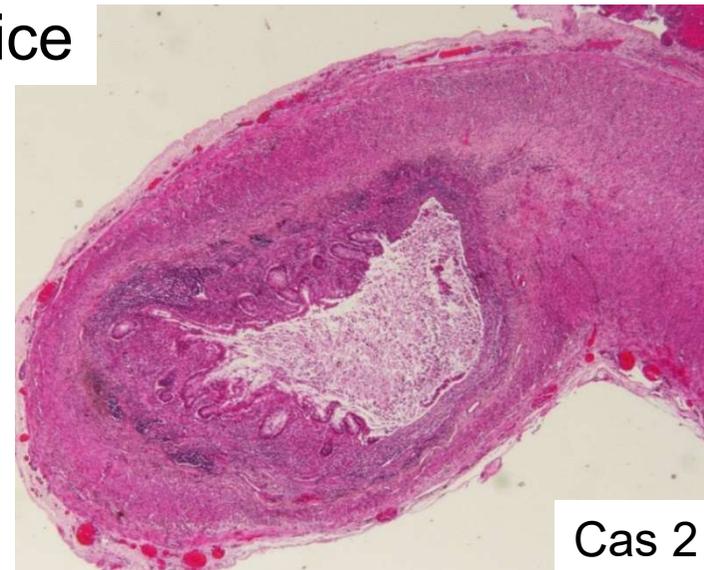


J. Fayard<sup>a</sup>, S. Collardeau<sup>b</sup>, Y. Bertrand<sup>c</sup>, M.-P. Cordier<sup>d</sup>, C. Malcus<sup>e</sup>, R. Dubois<sup>f</sup>, P.-Y. Mure<sup>f</sup>, G. de Saint Basile<sup>g</sup>, T. Louazon<sup>a</sup>, B. Rohmer<sup>a</sup>, A. Lachaux<sup>a,h</sup>, R. Duclaux<sup>a</sup>, N. Peretti<sup>a,h,\*</sup>



Cas 1

appendice

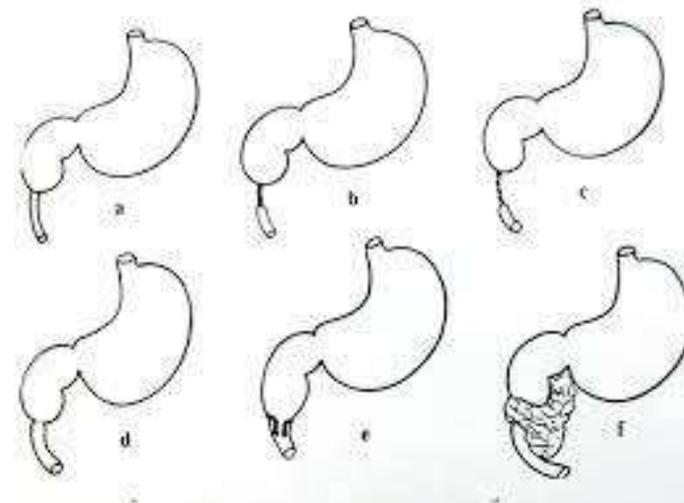


Cas 2

# 1.1-atrésies/sténoses

## Atrésie duodénale

- Image en double bulle
- Hydramnios
- Ou vomissements bilieux
- Pas de distension abdominale
- Duodénum D2
- Sous-vatériennes: 90%
- Pancréas annulaire ou hétérotopie

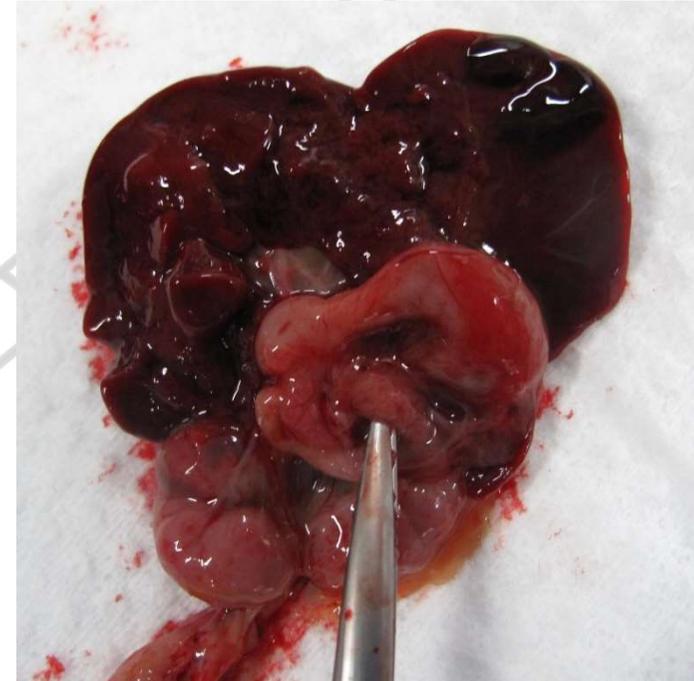


a. Atrésie en continuité b. Atrésie cordonale c. Avec interruption totale d. Sténose duodénale e. Diaphragme muqueux perforé f. Pancréas annulaire

# 1.1-atrésies/sténoses

## Atrésie duodénale et malformations associées

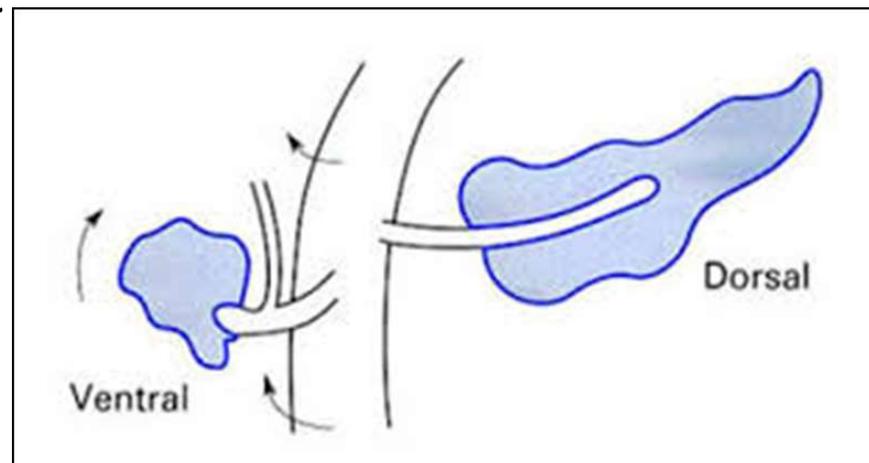
- T 21 ( 30% )
- Cardiopathies congénitales
- VACTERL / Fanconi
- Syndromes de Mitchell-Riley et Martinez-Frias (mutations de RFX6)
  - hypoplasie du pancréas
  - atrésie intestinale (duodénale)
  - hypoplasie de la vésicule biliaire
  - +/- fistule trachéo-oesophagienne
  - +/- diabète néonatal
  - hémosidérose hépatique (phénotype HN)



- FCS19+6SA
- Hypoplasie VB etVBEH
- pancréas hypoplasique, divisum et annulaire
- Atrésie duodénale

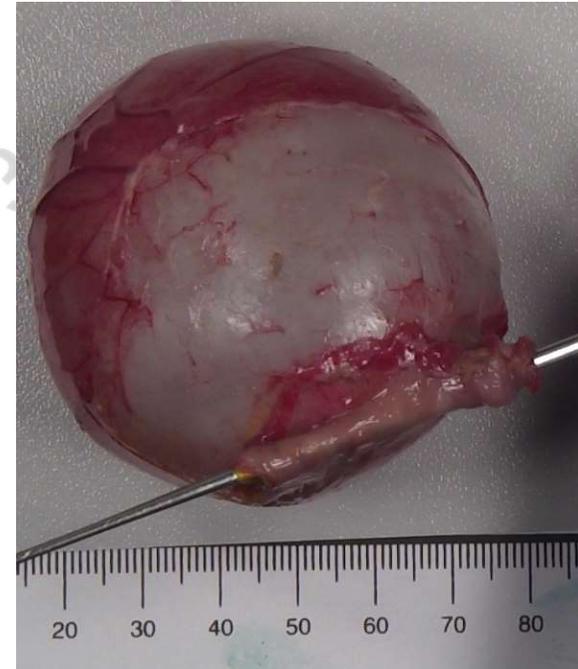
# 1.1-atrésies/sténoses

- **Par mécanisme compressif: pancréas annulaire**
- Défaut de rotation du bourgeon ventral
- Sténose duodénale
  - Hydramnios fœtal
  - Vomissements né
- Sporadique
- Trisomie 21
- Malrotation du mésentère, hernie diaphragmatique
- Mutation de SHH



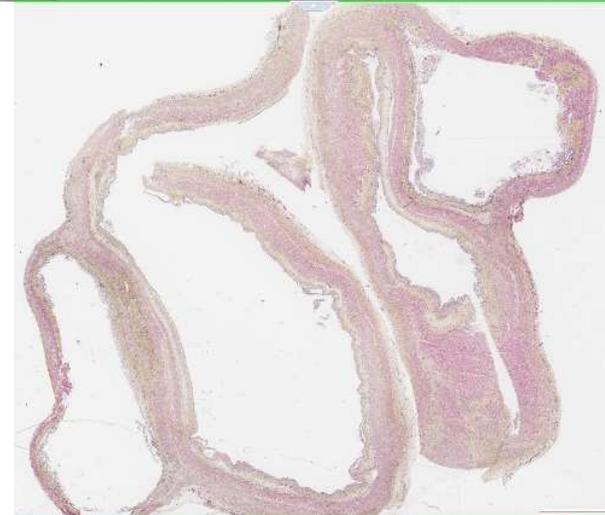
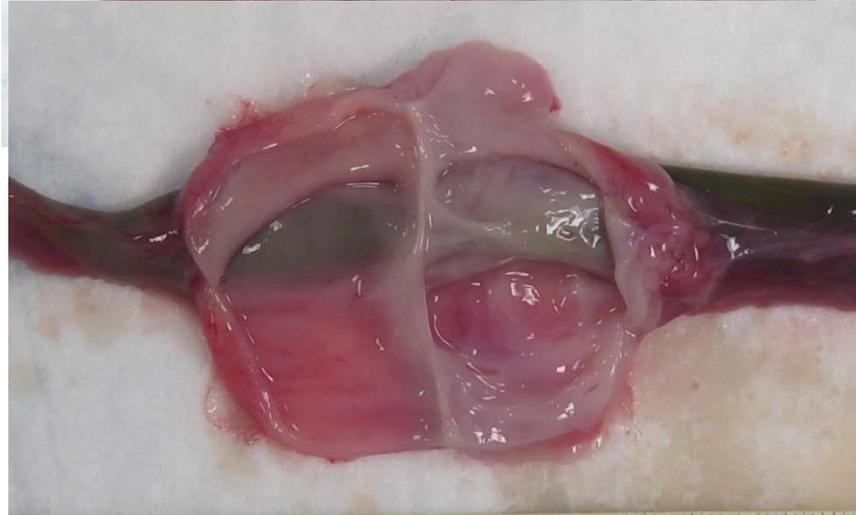
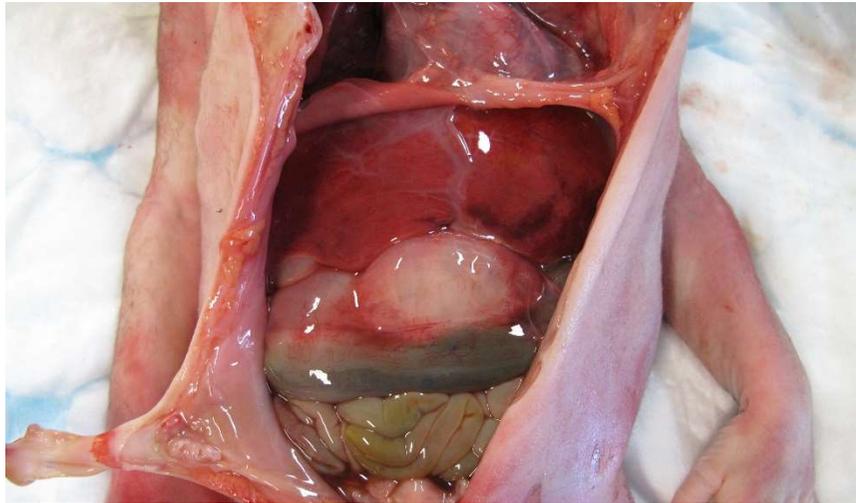
# 1.1-atrésies/sténoses

- **Par mécanisme compressif : duplication**
- kystiques (95%) ou tubulaires (5%)
  - +/- communicantes
  - musculuse commune
  - jéjuno-iléales les + fréquentes
  - bord méésentérique
  - tissu hétérotopique
  - perforation, compression
- Anomalies associées : 50% des cas
  - autres duplications du tube digestif
  - anomalies vertébrales
- Origine? Multifactorielle?: ischémie vasculaire, anomalie segmentation, diverticules?



# 1.1-atrésies/sténoses

- Par mécanisme compressif : duplication

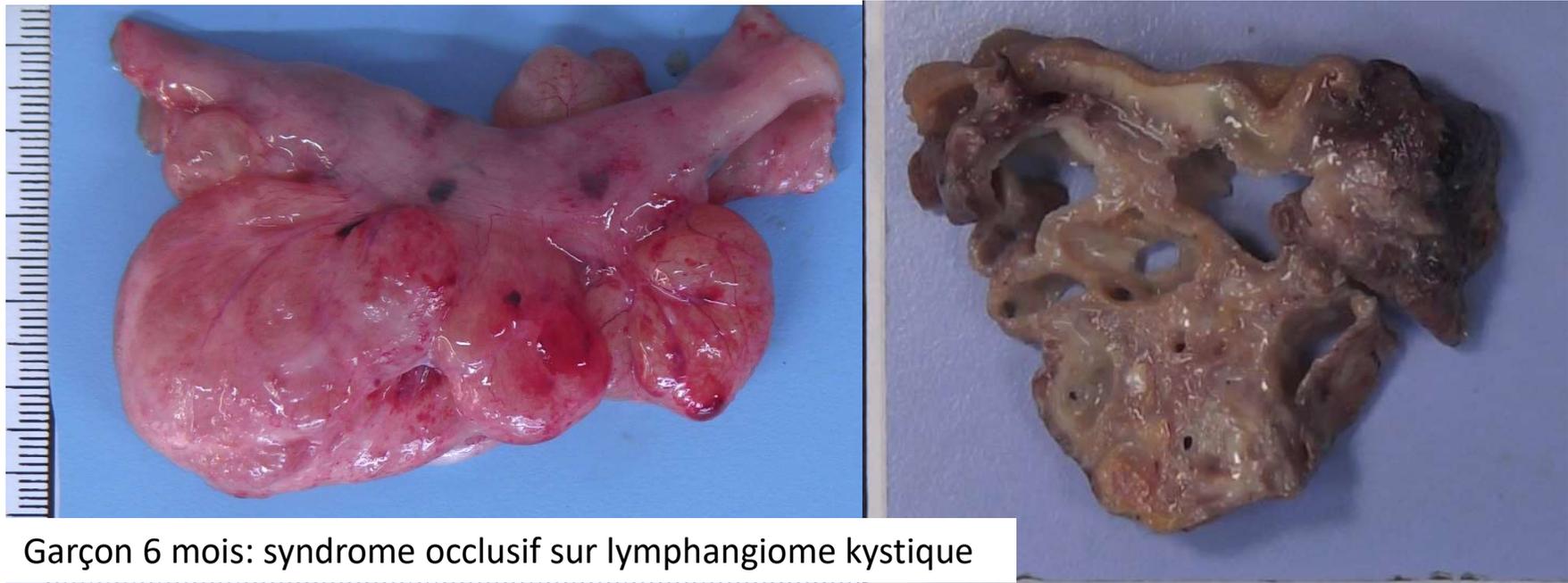


IMG à 29 SA pour DFTN lombaire avec retentissement cérébral.

# 1.1-atrésies/sténoses

- Par mécanisme compressif : masse mésentérique:
  - Lymphangiome kystique: rechercher mutation PIK3CA
  - Tératome: kystique et solide





Garçon 6 mois: syndrome occlusif sur lymphangiome kystique



DAN de masse kystique abdominale à 21SA avec aspects hétérogène à IRM. Césarienne à 36SA et chirurgie à j1. Tératome pluritissulaire mature du mesocolon transverse avec extension à la paroi colique

# 1-Tableau obstacle/occlusion compliqué de perforation (péritonite méconiale)

1. Atrésies/sténoses
- 2. Anomalies du méconium: bouchon méconial/ iléus méconial**
3. Anomalies du péristaltisme/motilité

S COLLARDEAU SOFFICEI 3 DEC

## 1.2-Anomalies du méconium

- Méconium = éléments non digestibles du LA (lanugo, poils, cellules malpighiennes) + cellules desquamées du tube dig + mucus + bile + sécrétions pancréatiques
- Aspect normal : substance visqueuse vert-noirâtre
- Évacuation dans les 24h de vie
- Le sphincter anal reste normalement fermé et aucun méconium n'est évacué pendant la vie intra-utérine
- Liquide amniotique méconial = souffrance fœtale aiguë diminution apport d'oxygène → relâchement du sphincter anal
- AVBEH → méconium grisâtre et moins visqueux au lieu de vert-noir
- sténose intestinale au-dessus de la papille duodénale : ↓ quantité de méconium et aspect plus fluide (↓ quantité liquide et de débris avalés)

## 1.2-Anomalies du méconium

### Causes bouchon et iléus méconial:

- Méconium anormalement visqueux
  - déficit des sécrétions biliaires ou pancréatiques (insuffisance pancréatique externe)
  - diminution du volume de liquide amniotique dégluti
  - Mucoviscidose
  - Déglutition de sang
- Trouble innervation/péristaltisme (cf plus loin):
  - Hirschsprung et POIC
  - Infections: CMV (tropisme pour les cellules ganglionnaires)

## 1.2-Anomalies du méconium

### Causes bouchon et iléus méconial:

- Méconium anormalement visqueux par insuffisance pancréatique externe:
  - Fibrose du pancréas
  - Secondaire à comblement, destruction, rupture des acini
- Causes:
  - post-infection
  - post-surcharge ferrique (hémochromatose néonatale HN) : hémossidérose acini (contingent exocrine)
  - mucoviscidose (cystic fibrosis)
  - syndrome de Shwachman–Bodian–Diamond
  - syndrome de Pearson

## 1.2-Anomalies du méconium

- Iléus méconial sur mucoviscidose



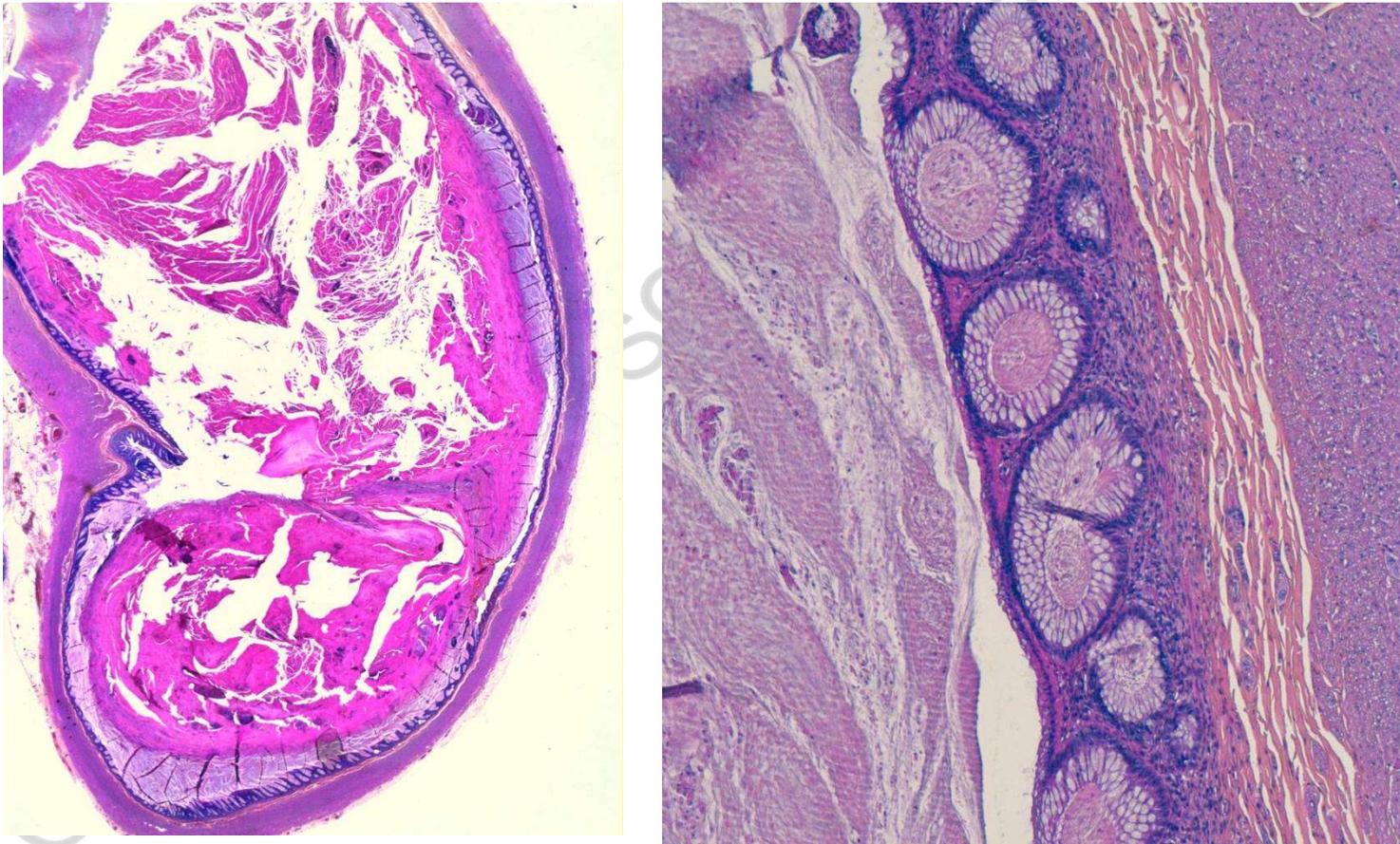
Attention au faux diagnostic de sténose ou de microcôlon!



Méconium calcifié

## 1.2-Anomalies du méconium

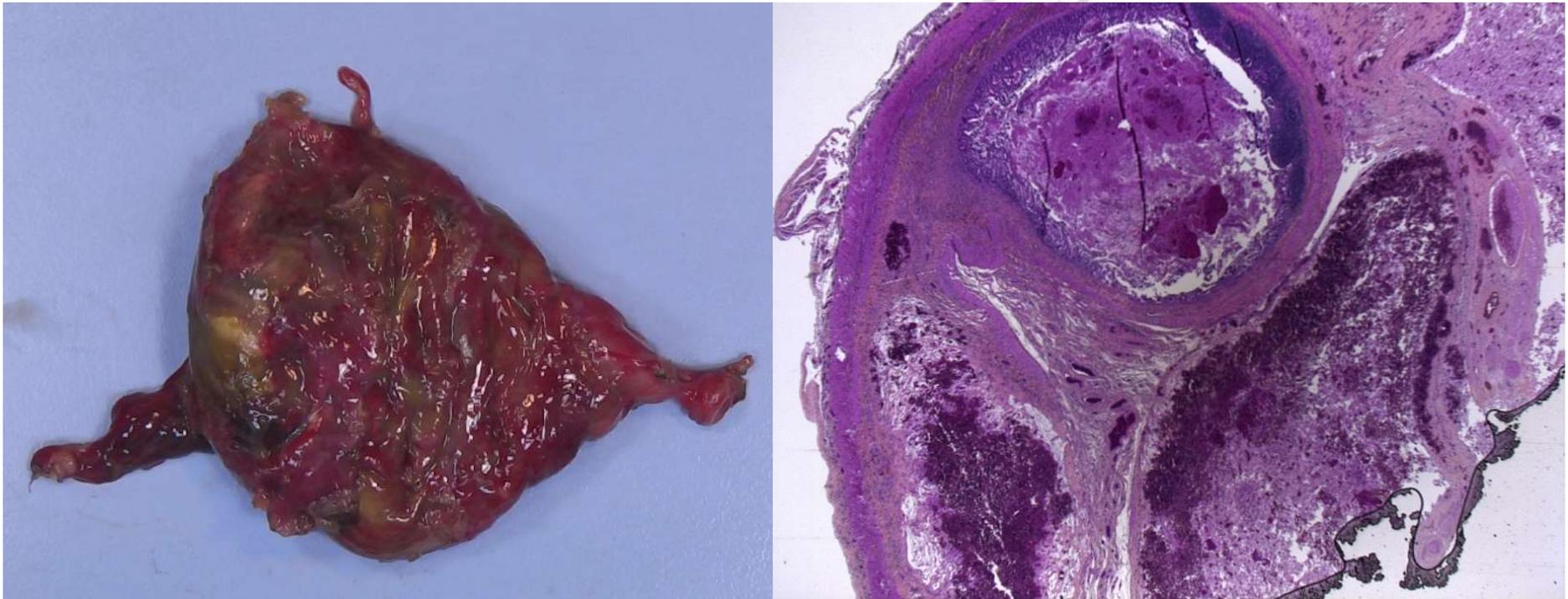
- Iléus méconial sur mucoviscidose



Glandes kystiques dilatées emplies de mucus PAS + et PAS diastase +

## 1.2-Anomalies du méconium

- Iléus méconial sur mucoviscidose

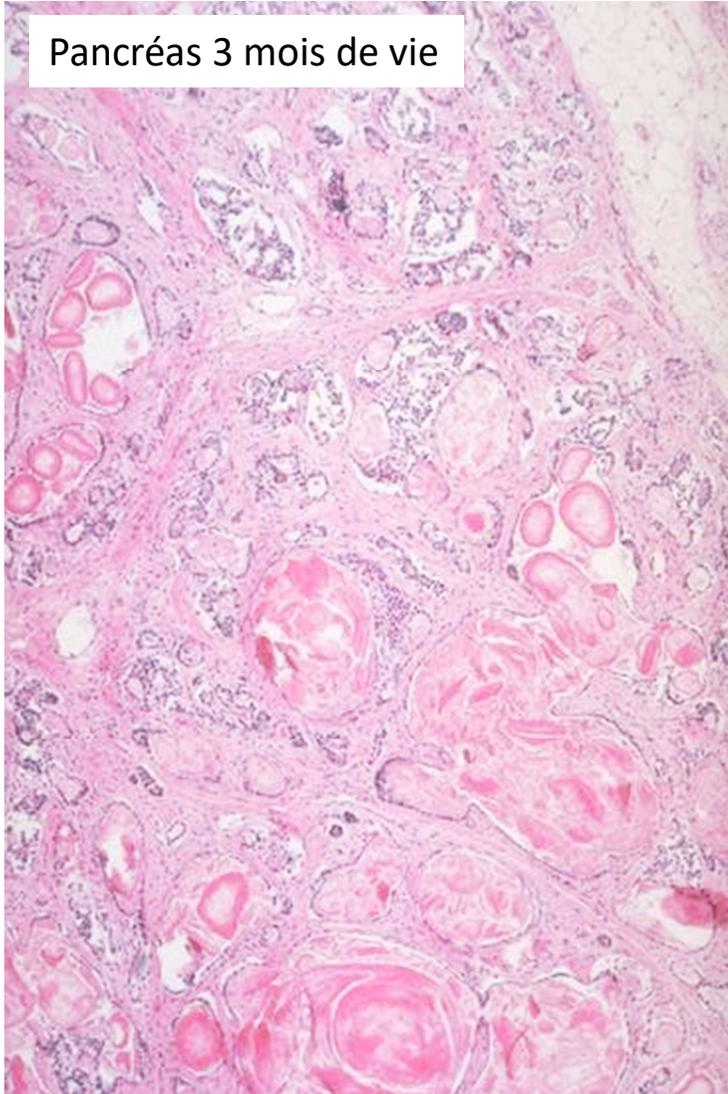


Péritonite méconiale enkystée (pseudokyste méconial)

Chirurgie Nné 34SA +1j. DAN de dilatation d'une anse avec suspicion d'atrésie iléale

## 1.2-Anomalies du méconium

Pancréas 3 mois de vie



### Mucoviscidose

- les lésions pancréatiques peuvent être absentes chez foetus
- Plus évidentes après la naissance et les 1<sup>ers</sup> mois de vie
- **Iléus méconial, péritonite méconiale : souvent les seuls signes anténataux**

# 1-Tableau obstacle/occlusion compliqué de perforation (péritonite méconiale)

1. Atrésies/sténoses
2. Anomalies du méconium: bouchon méconial/ iléus méconial
- 3. Anomalies du péristaltisme/motilité**

S COLLARDEAU SOFFICE 13 DEC

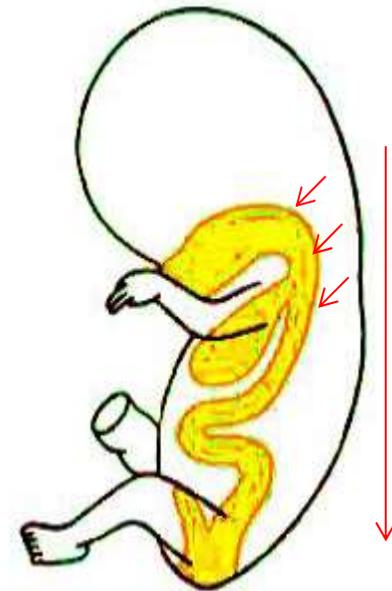
## 1.3-anomalies de la motilité

- Maladie de Hirschsprung
- POIC (pseudo-obstruction intestinale chronique)
- Constipation du nné: c'est aussi:
  - Sténose intestinale (grêle/colon)
  - Malformation anorectale (sténose anale, antéposition fistule)
  - Cause neuromusculaire (malformation rachidienne/queue de cheval)
  - Mucoviscidose
  - Hypothyroïdie
  - Constipation au lait maternel

## 1.3-anomalies de la motilité

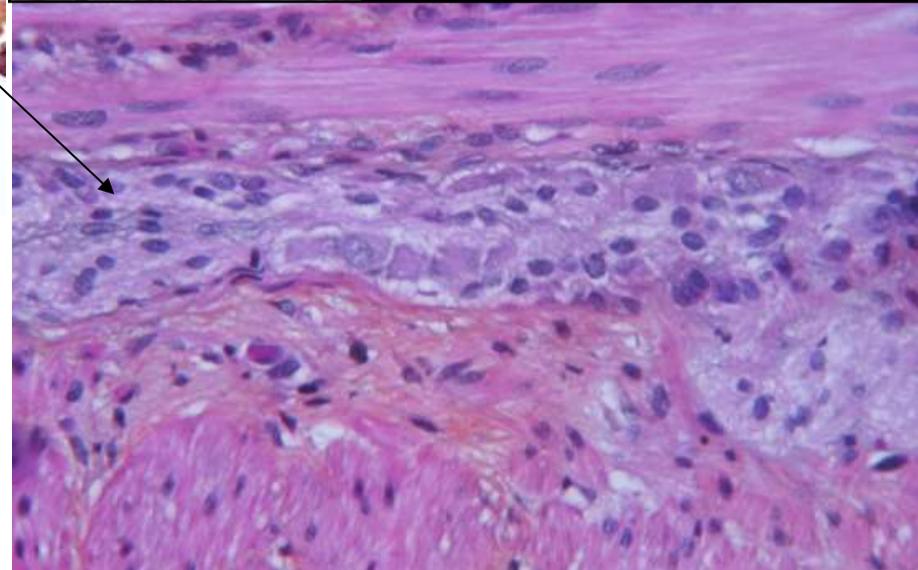
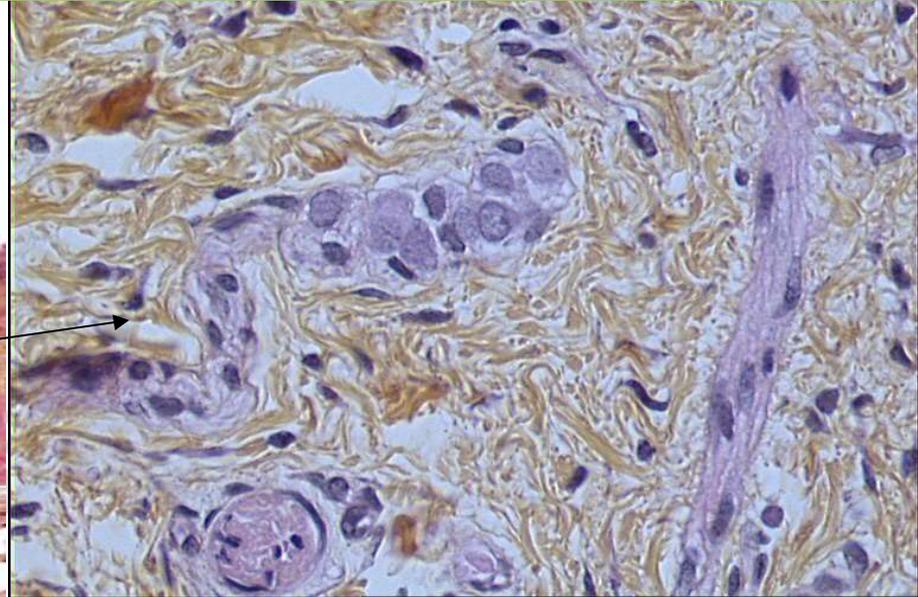
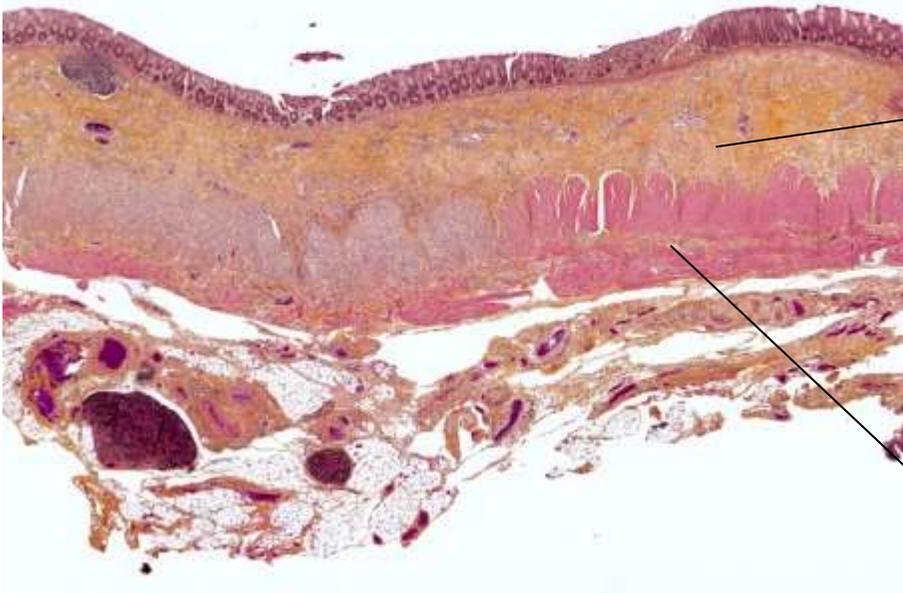
### Maladie de Hirschsprung (mégacôlon congénital)

- Aganglionose
- Crête neurale : 5-6 SG → 10-12 SG (rectum)
- Migration pôle céphalique → caudal
- Plexus ganglionnaire de la musculuse (entre les 2 couches sauf appendice) et de la sous-muqueuse
- Rectum
  - Formes courtes
  - Ultracourtes
  - Longues → tout le tube digestif (en particulier formes syndromiques)
- Segmentaires, suspendues: très discutées



## 1.3-anomalies de la motilité

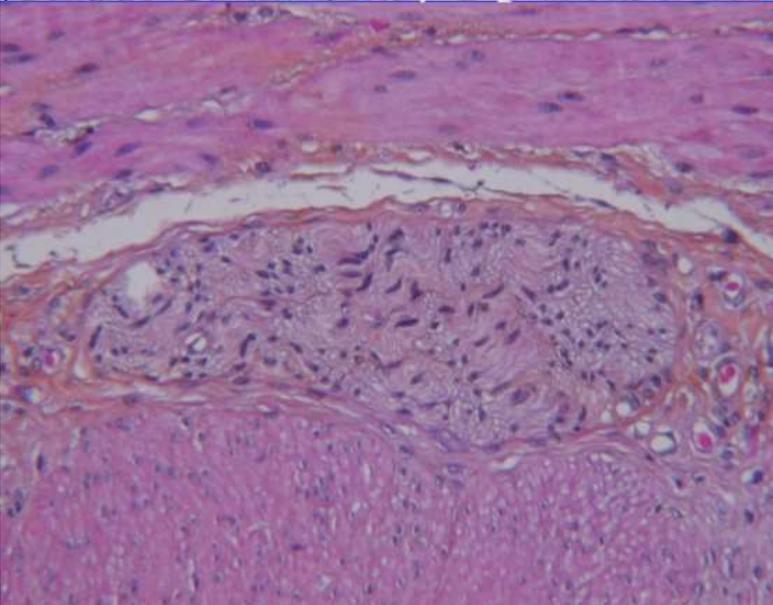
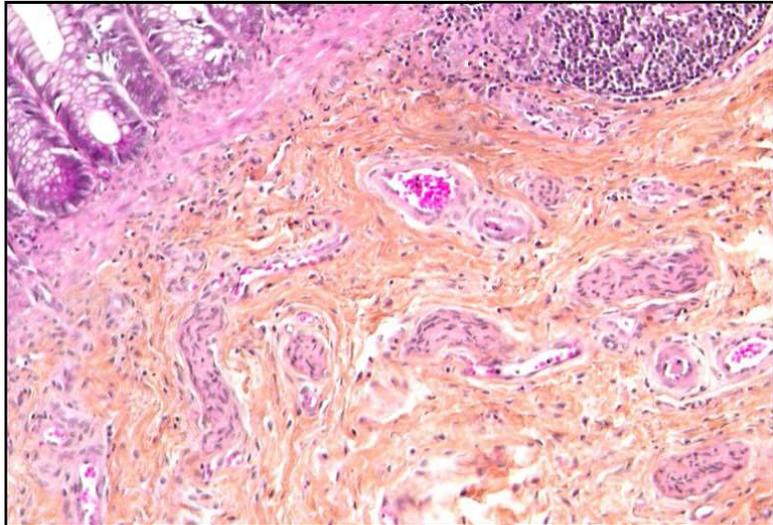
### Les plexus ganglionnaires



! Zone d' aganglionnose physiologique: 2 cm au-dessus de la jonction AR

## 1.3-anomalies de la motilité

### Maladie de Hirschsprung:

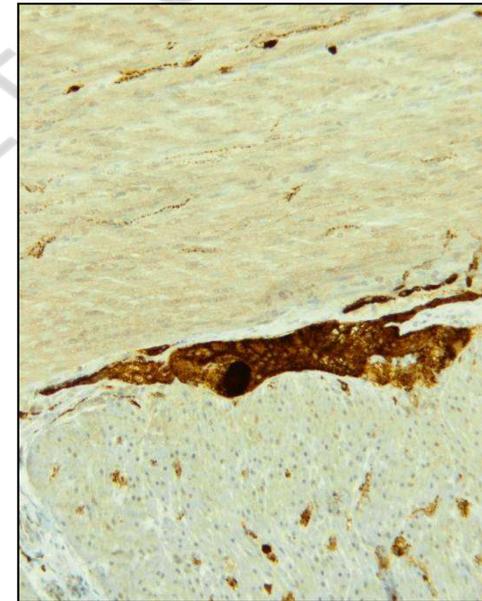
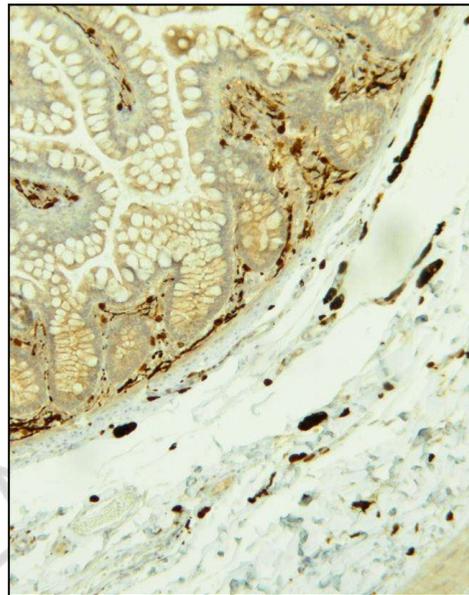


- aganglionose
- hyperplasie des filets nerveux : trop nombreux, trop gros et souvent fibreux
- +/- hyperplasie de la musculature muqueuse
- +/- rectite à éosinophiles

- Diagnostic plus difficile chez prématuré (cellules immatures) et fœtus (macéré)
- Nécessité de :
  - prélèvements étagés
  - coupes sériées
  - immunomarquages

## 1.3-anomalies de la motilité

Immunohistochimie : anti-calrétinine

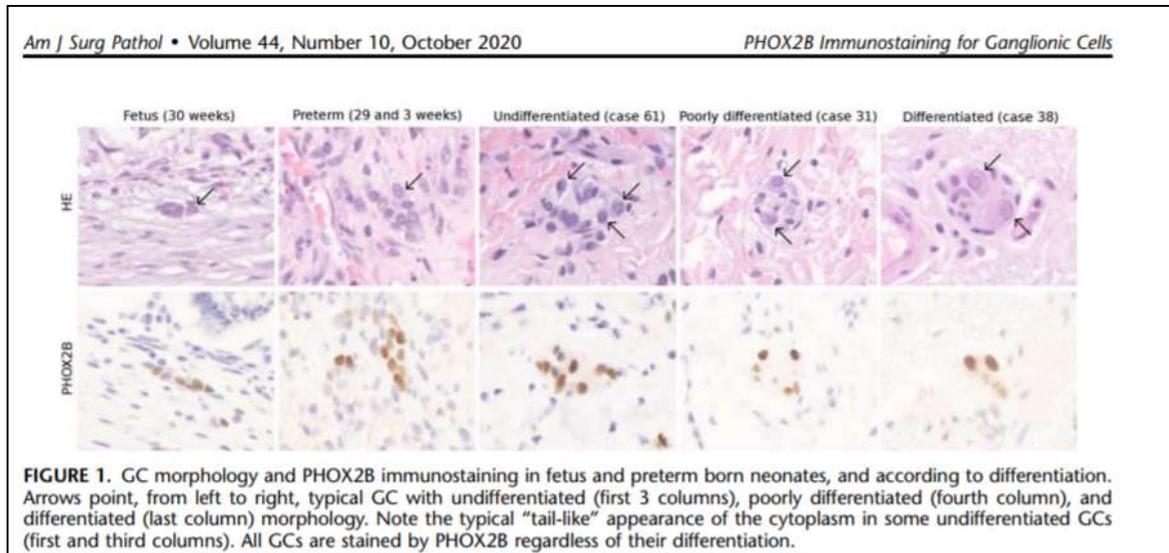


Etat normal : marquage + en œuf au plat  
des cellules ganglionnaires et des fibres nerveuses

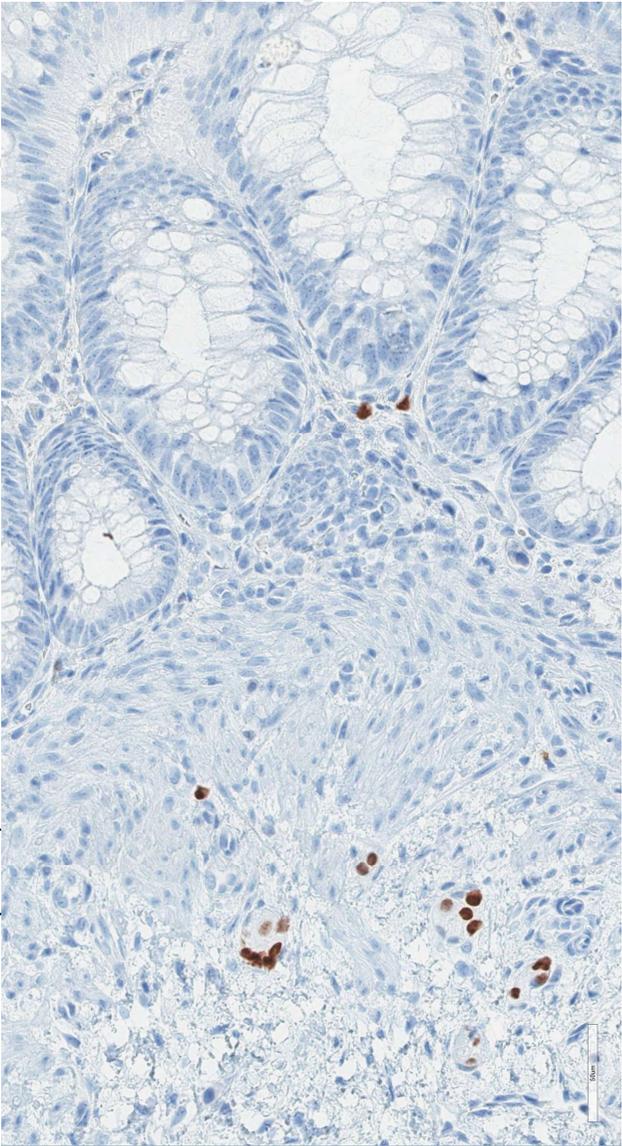
**Maladie de Hirschsprung:** absence de marquage

# 1.3-anomalies de la motilité

## Immunohistochimie : anti-Phox2B



**PHOX2B Immunostaining**  
*A Simple and Helpful Tool for the Recognition of Ganglionic Cells and Diagnosis of Hirschsprung Disease*  
Philippe Drabent, MSc,\*† Arnaud Bomard, MD, PhD,‡§ Fabien Guimot, MD, PhD,§||  
Michel Peuchmaur, MD, PhD,\*§ and Dominique Berrebi, MD, PhD\*§

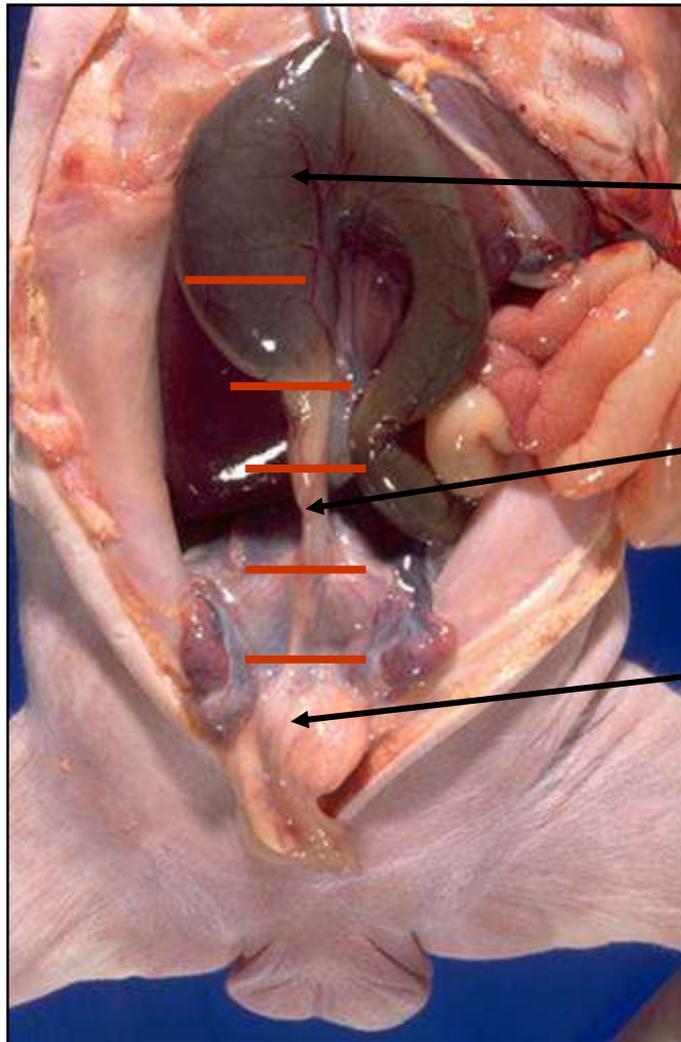


Marquage normal : cellules issues des crêtes neurales

**Maladie de Hirschsprung: absence de marquage**

## 1.3-anomalies de la motilité

Maladie de Hirschsprung : parfois suspicion à l'autopsie



mégacolon

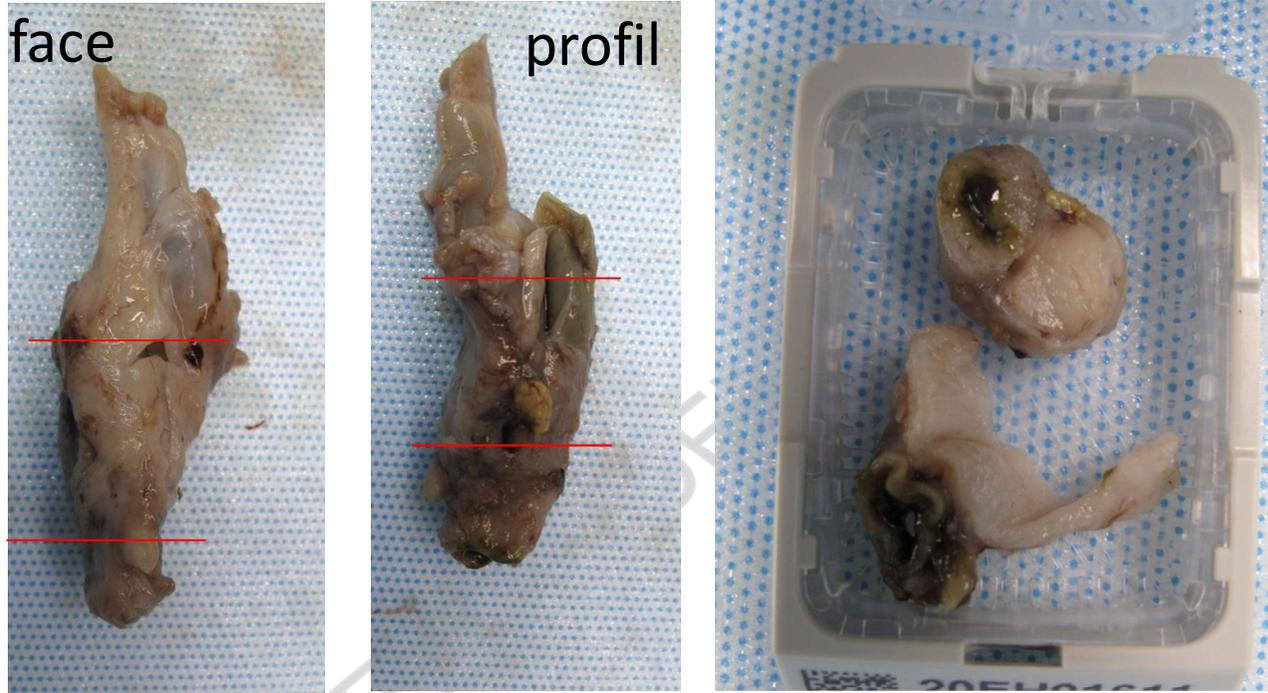
micro rectum et côlon

pas de mégavessie  
(cf diagnostic différentiel)

Prélèvements étagés  
Niveau bien identifié (1/bloc)

# 1.3-anomalies de la motilité

Echantillonnage du rectum : monobloc vessie, OGI, rectum

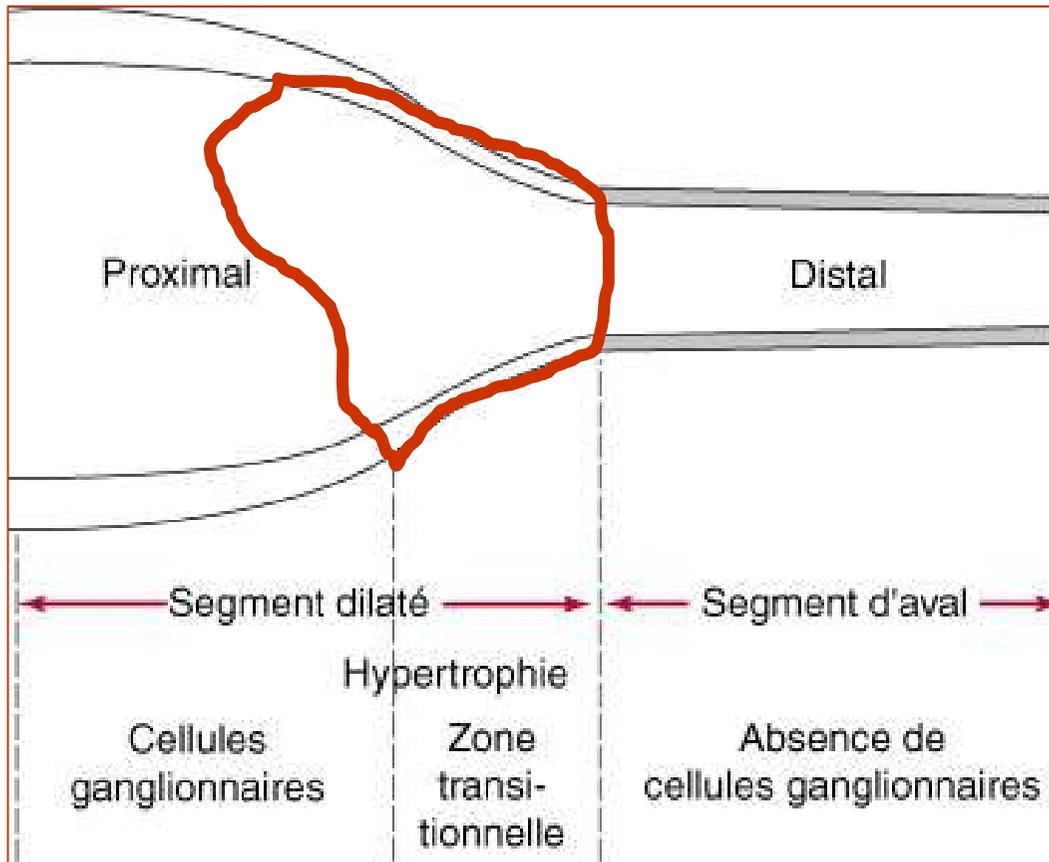


1 coupe passant par **urètre/prostate ou vagin/ rectum bas**  
1 coupe passant par **vessie/ utérus/rectum haut**

Si trop gros,  
inclure en 2 K7

## 1.3-anomalies de la motilité

### Zone de transition: hauteur variable



Innervation pas complètement normale :  
apparition de cellules ganglionnaires mais persistance de nerfs hyperplasiques

# 1.3-anomalies de la motilité

## Maladie de Hirschsprung: génétique et syndromes

<i>Syndromes</i>	<i>MIM</i>	<i>Key features</i>	<i>References</i>
<i>Neurocristopathy syndromes</i> ←			
WS4 (Shah-Waardenburg)	277580	Pigmentary anomalies (white forelock, iris hypoplasia, patchy hypopigmentation), deafness	53–57
Yemenite deaf-blind-hypopigmentation	601706	Hearing loss, eye anomalies (microcornea, coloboma, nystagmus), pigmentary anomalies	60
BADS	227010	Hearing loss, hypopigmentation of the skin and retina	61
Piebaldism	172800	Patchy hypopigmentation of the skin	62, 63
Haddad	209880	Congenital central hypoventilation	70, 71
MEN2A	171400	Medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, hyperplasia of the parathyroid	43–50
Riley-Day	223900	Autonomic nervous system anomalies	
<i>HSCR mandatory</i> ←			
Goldberg-Shprintzen	235730	Cleft palate, hypotonia, microcephaly, mental retardation, dysmorphic facial features	79
	235740	Polydactyly, unilateral renal agenesis, hypertelorism, deafness	82
HSCR with limbs anomalies	235750	Postaxial polydactyly, ventricular septal defect	83
	235760	Hypoplasia of distal phalanges and nails, dysmorphic features	84
	604211	Preaxial polydactyly, heart defect, laryngeal anomalies	85
	306980	Brachydactyly type D	86
BRESHEK		Brain abnormalities, Retardation, Ectodermal dysplasia, Skeletal malformation, Hirschsprung disease, Ear/eye anomalies, Kidney dysplasia	87
Mesomelic dysplasia, Werner type		Mesomelia, polydactyly	170

*J Med Genet* 2001;38:729–739

729

### *Review article*

Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review

Jeanne Amiel, Stanislas Lyonnet

# 1.3-anomalies de la motilité

## Maladie de Hirschsprung: génétique et syndromes

<i>HSCR occasionally associated</i> ←			
Bardet-Biedl and/or	209900	Pigmentary retinopathy, obesity, hypogenitalism, mild mental retardation, postaxial polydactyly	91, 92
Kauffman-McKusick	236700	Hydrometrocolpos, postaxial polydactyly, congenital heart defect	89
Smith-Lemli-Opitz	270400	Growth retardation, microcephaly, mental retardation, hypospadias, 2-3 toes syndactyly, dysmorphic features	96
Cartilage-hair hypoplasia	250250	Short limb dwarfism, metaphyseal dysplasia, immunodeficiency	97
<i>HSCR rarely associated</i> ←			
Fukuyama congenital muscular dystrophy	253800	Muscular dystrophy, polymicrogyria, hydrocephalus, MR, seizures	99, 100
Clayton-Smith	258840	Dysmorphic features, hypoplastic toes and nails, ichthyosis.	101
Kaplan	304100	Agenesis of corpus callosum, adducted thumbs, ptosis, muscle weakness	102
Okamoto	308840	Hydrocephalus, cleft palate, corpus callosum agenesis	103
<i>Miscellaneous associations</i> ←			
Pallister-Hall (CAVE)	140510		
Fryns	229850		
Aarskog	100050		
Jeune asphyxiating thoracic dystrophy	208500		
Frontonasal dysplasia	136760		
Osteopetrosis			
Goldenhar	164210		
Lesch-Nyhan	308000		
Rubinstein-Taybi	180849		
Toriello-Carey	217980		
SEMDJL	271640		

# 1.3-anomalies de la motilité

## Maladie de Hirschsprung: génétique et syndromes

Monogenic Syndromic Forms of HSCR

Syndrome	Features	MOI	Chromosome Locus <sup>1</sup> / Gene	% w/HSCR
<a href="#">Bardet-Biedl syndrome</a>	Retinal dystrophy, obesity, ID, polydactyly, hypogenitalism, renal abnormalities	AR	≥14 loci / genes	2%-10% <sup>2</sup>
<a href="#">Cartilage-hair hypoplasia-anaxetic dysplasia spectrum disorders</a>	Short-limbed dwarfism, sparse hair, immune defects	AR	9p13.3 / <i>RMRP</i>	7%-9%
<a href="#">Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS)</a>	Hypoxia, reduced ventilatory drive, neuroblastoma	Variable	4p13 / <i>PHOX2B</i> 10q11.21 / <i>RET</i> 5p13.2 / <i>GDNF</i> 20q13.32 / <i>EDN3</i> 11p14.1 / <i>BDNF</i>	20%
<a href="#">Familial dysautonomia (Riley-Day syndrome)</a>	Sensory & autonomic dysfunction (incl abnormal sweat, tear, & saliva production)	AR	9q31.3 / <i>ELP1 (IKBKAP)</i>	Unknown
<a href="#">Fryns syndrome</a>	Distal digital hypoplasia, diaphragmatic hernia, CHD, craniofacial, ID	AR	Unknown	Unknown
Goldberg-Shprintzen syndrome	Craniofacial, microcephaly, ID, PMG	AR	10q22.1 / <i>KIFBP (KLAAL279)</i> Others?	Common
Intestinal neuronal dysplasia	Abnormal intestinal innervation with giant ganglia	Unknown	Unknown	≤20% <sup>2</sup>
<a href="#">L1 syndrome</a>	ID, hydrocephalus, ACC, adducted thumbs	XLR	Xq28 / <i>LICAM</i>	Rare
<a href="#">MEN 2A/FMTC</a>	MTC, pheo, hyperparathyroidism <sup>3</sup>	AD	10q11.21 / <i>RET</i>	≤1%
<a href="#">MEN 2B</a>	MTC, pheo, mucosal & intestinal neuromas, skeletal abnormalities, corneal changes	AD	10q11.21 / <i>RET</i>	Rare

<a href="#">Mowat-Wilson syndrome</a>	ID, microcephaly, craniofacial, CHD, ACC, epilepsy, short stature	AD	2q22.3 / <i>ZEB2</i>	41%-71%
<a href="#">Neurofibromatosis 1</a>	Café au lait macules, neurofibromas, Lisch nodules	AD	17q11.2 / <i>NF1</i> 5p13.2 / <i>GDNF</i> ?	Unknown
<a href="#">Pitt-Hopkins syndrome</a>	Craniofacial, ID, seizures, hyperventilation, hypoventilation, constipation	AD	18q21.2 / <i>TCF4</i>	Unknown
<a href="#">Smith-Lemli-Opitz syndrome</a>	ID, hypospadias, 2/3 syndactyly, CHD, craniofacial	AR	11q13.4 / <i>DHCR7</i>	Unknown
Waardenburg syndrome type 4 (Waardenburg-Shah syndrome)	Pigmentary abnormalities, deafness	AR (usually)	13q22.3 / <i>EDNRB</i> 20q13.32 / <i>EDN3</i>	Common
		AD	22q13.1 / <i>SOX10</i>	Almost 100%

ACC = agenesis of the corpus callosum; AD = **autosomal dominant**; AR = **autosomal recessive**; *BDNF* = brain-derived neurotrophic factor; CCHS = **congenital** central hypoventilation syndrome; CHD = congenital heart disease; *DHCR7* = 7-dehydrocholesterol reductase; ID = intellectual disability; *LICAM* = neural cell adhesion molecule L1; MEN = multiple endocrine neoplasia; MOI = **mode of inheritance**; MTC = medullary thyroid carcinoma; *NF1* = neurofibromin; pheo = pheochromocytoma; PMG = polymicrogyria; *RMRP* = RNAse mitochondrial RNA processing; XLR = **X-linked recessive**; *ZEB2* = zinc finger E-box binding homeobox 2

1. Chromosome **locus** from **OMIM**
2. Limited data are available.
3. In FMTC, affected individuals do not have pheochromocytoma or hyperparathyroidism.

Parisi MA. Hirschsprung Disease Overview - Updated 2015 Oct 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.

# 1.3-anomalies de la motilité

## Maladie de Hirschsprung: génétique et syndromes

Table 2 Recurrent chromosomal anomalies with HSCR as a feature

Chromosome	Key features	Number of reports	Gene	References
Tri 21	Down syndrome, S-HSCR, 5.5 to 10.5 male:female sex ratio	2 to 10% of HSCR cases	?	5, 9–13
Del 10q11	Mental retardation, L-HSCR	2 cases	<i>RET</i>	33, 34
Del 13q22	Mental retardation, growth retardation, dysmorphic features, S-HSCR	7 cases	<i>EDNRB</i>	35–37
Del 2q22–q23	Postnatal growth retardation and microcephaly, mental retardation, epilepsy, dysmorphic features, HSCR*	3 cases	<i>SIP1</i>	38–41
Del 17q21		4 cases	?	
Dup 17q21–q23	MCA/MR	4 cases	?	
Tri 22pter–q11	Cat eye syndrome		?	

\*Both S-HSCR and L-HSCR have been observed. Several patients presenting the same pattern of congenital malformations and normal chromosomes have been reported.<sup>19</sup>

*J Med Genet* 2001;38:729–739

729

### Review article

Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review

Jeanne Amiel, Stanislas Lyonnet

Parisi MA. Hirschsprung Disease Overview - Updated 2015 Oct 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.

# 1.3-anomalies de la motilité

## Maladie de Hirschsprung: génétique et syndromes

Table 4 Genes involved in HSCR in humans and known mouse models of megacolon

Gene	Human				Refs	Mouse		
	Map location	Mode of inheritance	Phenotype in mutants	Frequency of mutation in heterozygotes		Natural mutant	Knock-out	Refs
<i>RET</i>	10q11.2	AD	HSCR	50% familial cases 15% sporadic cases	119	—	L Renal agenesis	108
<i>GDNF</i>	5p13	AD	HSCR	5 cases	31, 142, 143	—	L Renal agenesis	132-134
<i>NTN</i>	19p13	AD	HSCR	1 case	144	—	—	—
<i>SOX10</i>	22q13	AD	WS4		57, 59, 165	<i>Dom</i> (AD)	L Coat spotting	164
<i>EDNRB</i>	13q22	AR/AD	WS4/HSCR	5%	53, 157-160	<i>l</i> (AR)	S Coat spotting	154
<i>EDN3</i>	20q13	AR/AD	WS4/HSCR	<5%	156	<i>ls</i> (AR)	S Coat spotting	155
<i>ECE1</i>	1p36	AD	HSCR CF and cardiac defect	1 case	162	—	S Coat spotting CF defects	161
<i>SIP1</i>	2q22	Spo	HSCR, MR, facial dysmorphism	6 cases	38, 39, 41	—	—	—

AD: autosomal dominant, AR: autosomal recessive, Spo: sporadic, *l*: Piebald lethal, *ls*: lethal spotting, S: short segment megacolon, L: long segment megacolon, CF: craniofacial, MR: mental retardation.

J Med Genet 2001;38:729-739

729

Review article

Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review

Jeanne Amiel, Stanislas Lyonnet

Parisi MA. Hirschsprung Disease Overview - Updated 2015 Oct 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.

# 1.3-anomalies de la motilité

## Maladie de Hirschsprung: génétique et syndromes

**TABLE 1 |** Genes reported with rare damaging protein-altering variants in patients with HSCR.

Gene	Phenotype	Frequency <sup>a</sup>	References
<i>RET</i>	Isolated HSCR	50% familial 15–20% sporadic	(10–13)
	MEN2A with HSCR		
	MEN2B with HSCR		
	FMTC with HSCR		
<i>GDNF</i>	Isolated HSCR	Rare	(14–16)
<i>NRTN</i>	Isolated HSCR	Very rare	(17)
<i>ARTN</i>	Isolated HSCR	Very rare	(17)
<i>PSPN</i>	Isolated HSCR	Very rare	(17)
<i>GFRA1</i>	Isolated HSCR	Rare	(16, 18)
<i>EDNRB</i>	Isolated HSCR	Rare	(16, 19)
	Shah-Waardenburg syndrome		
<i>EDN3</i>	Isolated HSCR	Very rare	(18)
	Shah-Waardenburg syndrome		
<i>ECE1</i>	HSCR with cardiac, craniofacial, and autonomic defects	Very rare	(20)
<i>SOX10</i>	Isolated HSCR	Very rare	(21)
	Shah-Waardenburg syndrome		
<i>PHOX2B</i>	Haddad syndrome (Congenital Central Hypoventilation Syndrome with HSCR)	Very rare	(22)
	Neuroblastoma with HSCR	Very rare	
	HSCR with dysmorphic facial features	Very rare	

Frontiers in Pediatrics  
 The Emerging Genetic Landscape of Hirschsprung Disease and Its Potential Clinical Applications  
 Accepted Article | © 2024 Sun, Ma, Wang, and Pao. All rights reserved. This article is intended to be reviewed and published in Frontiers in Pediatrics.

<i>ZEB2</i>	Mowat–Wilson syndrome	Very rare	(23)
<i>KIAA1279 (KIFBP)</i>	Goldberg–Shprintzen syndrome	Very rare	(24–26)
<i>NRG1</i>	Isolated HSCR	Rare	(27)
<i>ERBB2</i>	Isolated HSCR	Rare	(16)
<i>SEMA3C/D</i>	Isolated HSCR	Rare	(18)
<i>IHH</i>	Isolated HSCR	Very rare	(28)
<i>GLI1</i>	Isolated HSCR	Very rare	(29)
<i>GLI2</i>	Isolated HSCR	Very rare	(29)
<i>GLI3</i>	Isolated HSCR	Very rare	(28, 29)
<i>L1CAM</i>	X-linked hydrocephalus	Very rare	(30)
<i>ITGB4</i>	Isolated HSCR	Rare	(16)
<i>PTK2</i>	Isolated HSCR	Rare	(16)
<i>DENND3</i>	Isolated HSCR	Very rare	(31)
<i>NCLN</i>	Isolated HSCR	Very rare	(31)
<i>NUP98</i>	Isolated HSCR	Very rare	(31)
<i>TBATA</i>	Isolated HSCR	Very rare	(31)
<i>VCL</i>	Isolated HSCR	Very rare	(32)
<i>BACE2</i>	Isolated HSCR	Rare	(16)
<i>ACSS2</i>	Isolated HSCR	Rare	(18)
<i>ENO3</i>	Isolated HSCR	Rare	(18)
<i>SH3PXD2A</i>	Isolated HSCR	Rare	(18)
<i>UBR4</i>	Isolated HSCR	Rare	(18)

Table is updated and adapted from (2) and (33).

<sup>a</sup>Rare: Variants detected in 1–7% of patients with HSCR screened and reported.

Very rare: Variants detected in <1% of the patients with HSCR screened and reported.

# 1.3-anomalies de la motilité

## POIC

### Origine neurogène

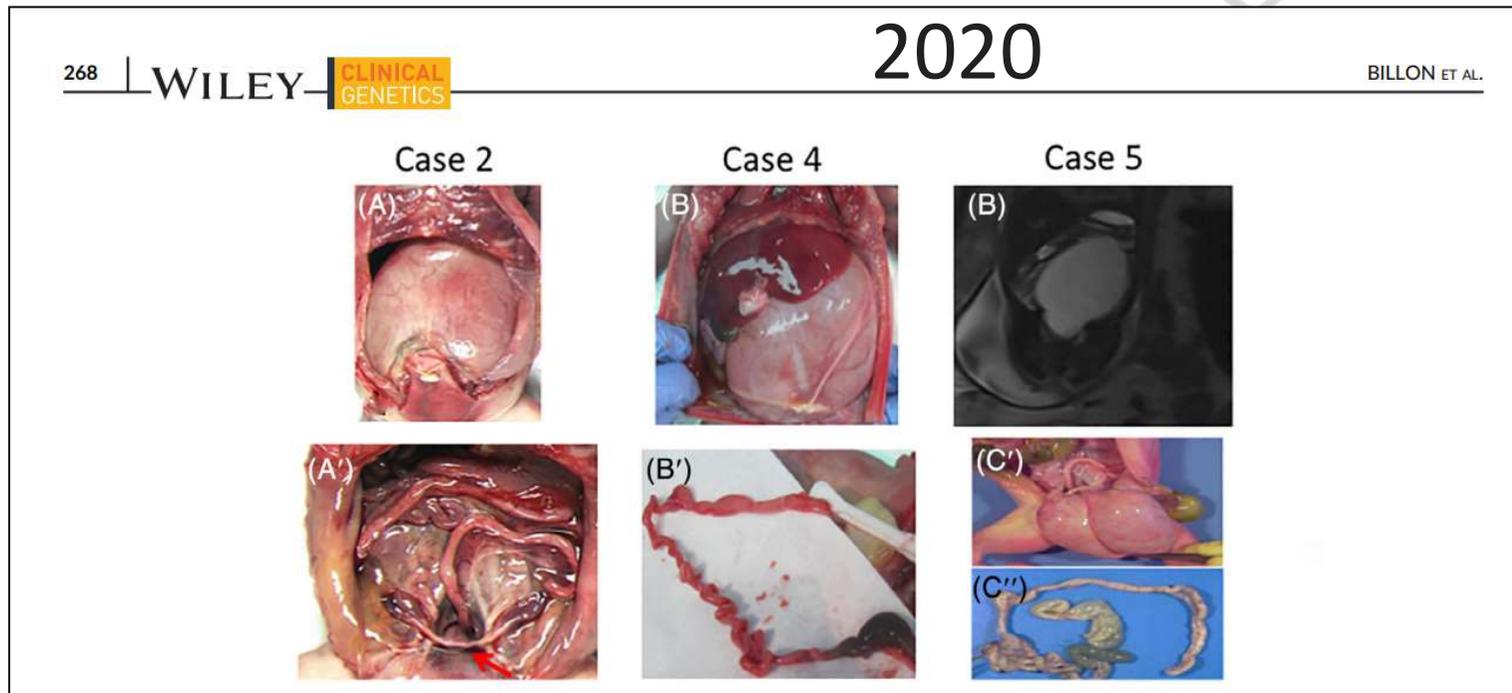
- Hypoganglionose
  - Liée à l'X
  - Ischémiques
  - Laxatifs
  - Maladie de Chagas
- Hyperganglionose
  - Dysplasie neuronale
  - Retard de maturation
  - Maladie des inclusions intranucléaires
  - Ganglioneuromatose (NEM2B)
  - Cytopathie mitochondriale
  - Inflammation

### Origine myogène

- Inflammation
- Syndrome microcolon- mégavessie-hypoperistaltisme
- Myopathies
- Dystrophie musculaire (Duchenne)
- Connectivites

# 1.3-anomalies de la motilité

## Mégavessie-Microcolon-Intestinal Hypopéristaltisme (Syndrome de Berdon)



- POIC sévère létal dans les 1ers mois de vie
- Mégavessie + microcolon + diminution ou absence de péristaltisme intestinal
- Parfois phénotype Prune-Belly
- Parfois malrotation intestinale



## 2. Genetic Causes of Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome



### Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome Overview

Synonyms: Berdon Syndrome, MMIHS  
Lusine Ambartsumyan, MD<sup>1</sup>  
Created: May 9, 2019.

**Table 2.** Megacystis-Microcolon-Intestinal Hypoperistalsis Syndrome: Genes and Distinguishing Clinical Features

Gene <sup>1</sup>	% of all MMIHS	MOI	Distinguishing Clinical Features	Other	References
<i>ACTG2</i>	44.1%	AD	Classic features of MMIHS (e.g., megacystis, microcolon, intestinal dysmotility)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Greater disease severity reported in probands w/a <i>de novo</i> (vs inherited) pathogenic variant</li> <li>Parental somatic &amp; germline mosaicism reported</li> </ul>	Wangler et al [2014], Tuzovic et al [2015], Halim et al [2016], Milunsky et al [2017a]
<i>LMOD1</i>	1 person	AR	Classic features of MMIHS	Large del/dups not reported to date.	Halim et al [2017b]
<i>MYH11</i>	2 persons	AR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overlapping features of MMIHS &amp; prune belly sequence (1 person)</li> <li>Overlapping features of MMIHS &amp; MSMDs (1 person)</li> </ul>	Large del/dups not assoc w/ MMIHS to date	Gauthier et al [2015], Yetman & Starr [2018]
<i>MYL9</i>	1 person	AR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mydriasis</li> <li>No vascular smooth muscle dysfunction<sup>2</sup></li> </ul>	Homozygous partial-gene deletion reported <sup>3</sup>	Moreno et al [2018]
<i>MYLK</i>	2 families	AR	No vascular smooth muscle dysfunction <sup>2</sup>	Large del/dups not assoc w/ MMIHS to date	Halim et al [2017a]
Unknown	~55%				

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessive; del/dups = deletions/duplications; MMIHS = megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome; MOI = mode of inheritance; MSMDs = multisystemic smooth muscle dysfunction syndrome

1. Genes are listed alphabetically.

2. Vascular smooth muscle dysfunction including aortic aneurysms or dissection has not been reported.

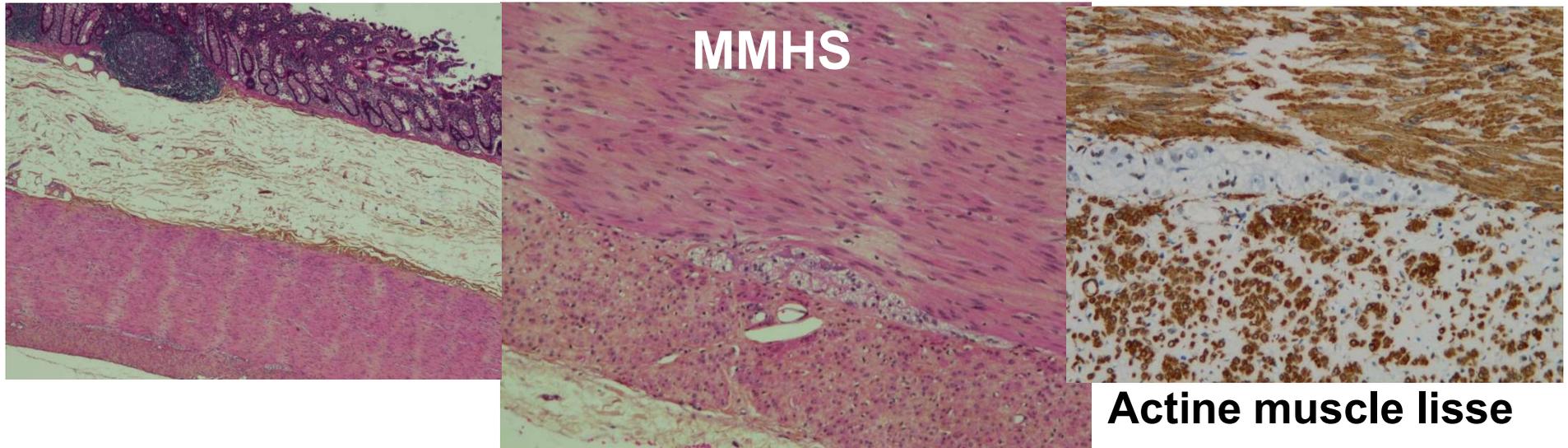
3. Moreno et al [2018] identified a homozygous intragenic 6,964-bp deletion of intron 3, exon 4, and 3' UTR in *MYL9* in one of two affected siblings.

Gènes codant pour des protéines intervenant dans la contraction du muscle lisse

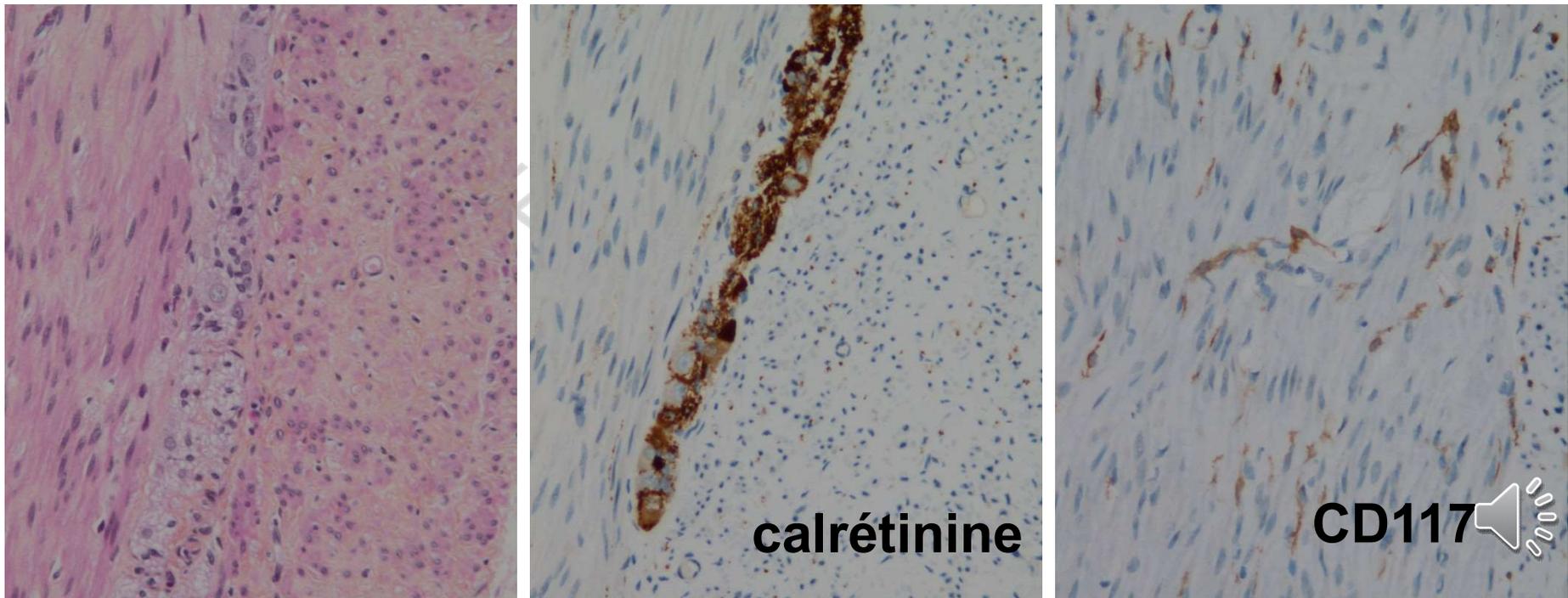
**Myopathie viscérale familiale**

Billon C, et al. Fetal megacystis-microcolon: Genetic mutational spectrum and identification of PDCL3 as a novel candidate gene. Clin Genet. 2020 Sep;98(3):261-273. doi: 10.1111/cge.13801. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32621347.





Remaniements du muscle lisse: raréfaction, fibrose  
Innervation normale avec cellules ganglionnaires et cellules de Cajal



# 1.3-anomalies de la motilité

## POIC

Gut 1999;45:143-146

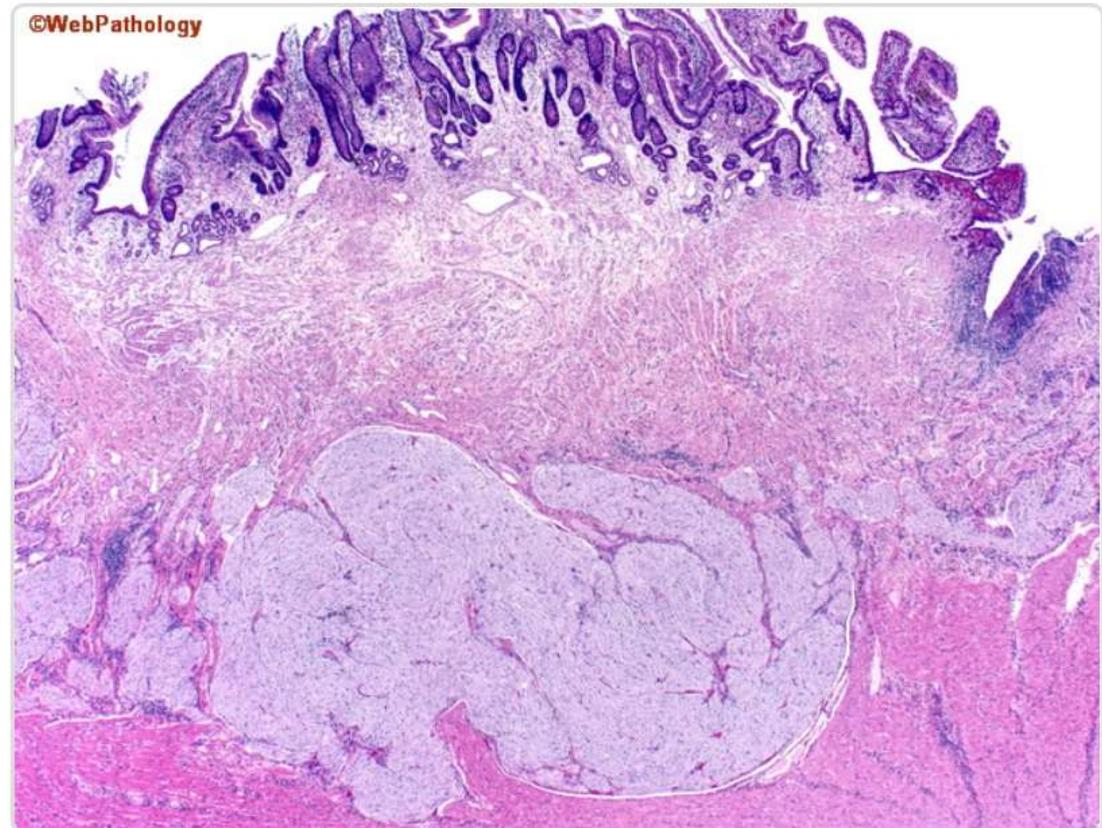
143

CASE REPORT

Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment

V V Smith, C Eng, P J Milla

2 nouveau-nés



## Anomalies intestinales rencontrées à l'autopsie:

- 3 parties avec lésions réalisant:
  1. Tableau obstacle
  - 2. Tableau ischémique/hémorragique**
  3. Tableau de malabsorption
- Incluant les lésions fortuites associées ou devant mettre sur la piste d'un syndrome

## 2-tableau ischémie/hémorragie

- **Choc hypovolémique sur perforation ou hémorragie massive**
- **Causes:**
  1. Volvulus sur anomalies d'insertion du mésentère
  2. Invagination intestinale aiguë sur diverticule de Meckel
  3. Nécrose ischémique sur intestin immature (ECUN)
  4. Hernie méésentérique
  5. Hémorragie massive sur lésion / malformation vasculaire
  6. Ulcérations multifocales sur déficit immunitaire/infiltrat leucémique

## 2-tableau ischémie/hémorragie

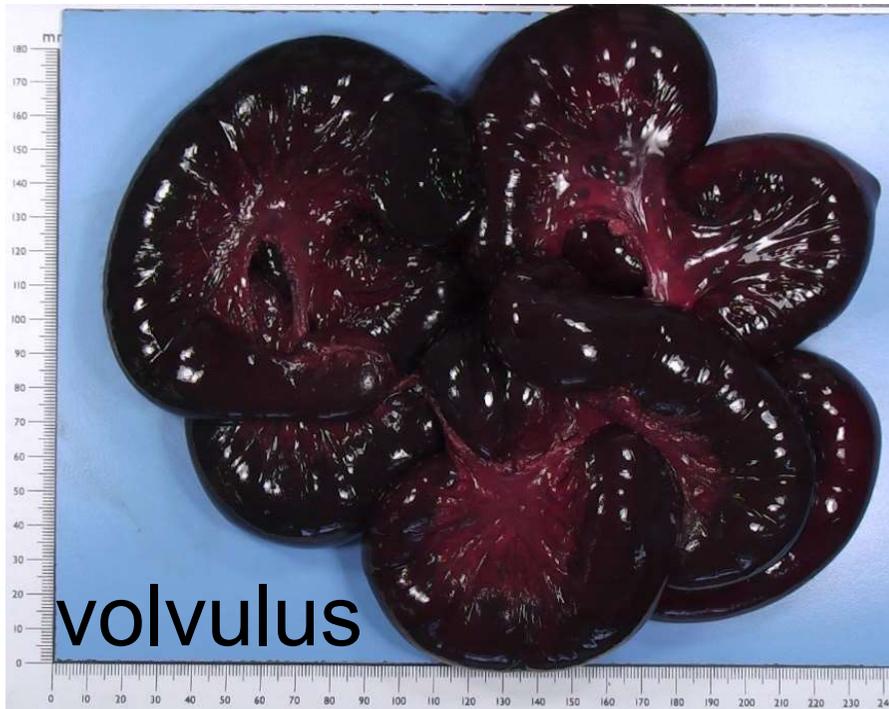
### Présentation clinique

- Choc hypotension
- Pâleur
- Rectorragies, autres stigmates de saignements
- Hémopéritoine
- Lésions d'obstacle (cf supra) par sténose cicatricielle d'une anse qui s'est perforée

## 2-tableau ischémie/hémorragie

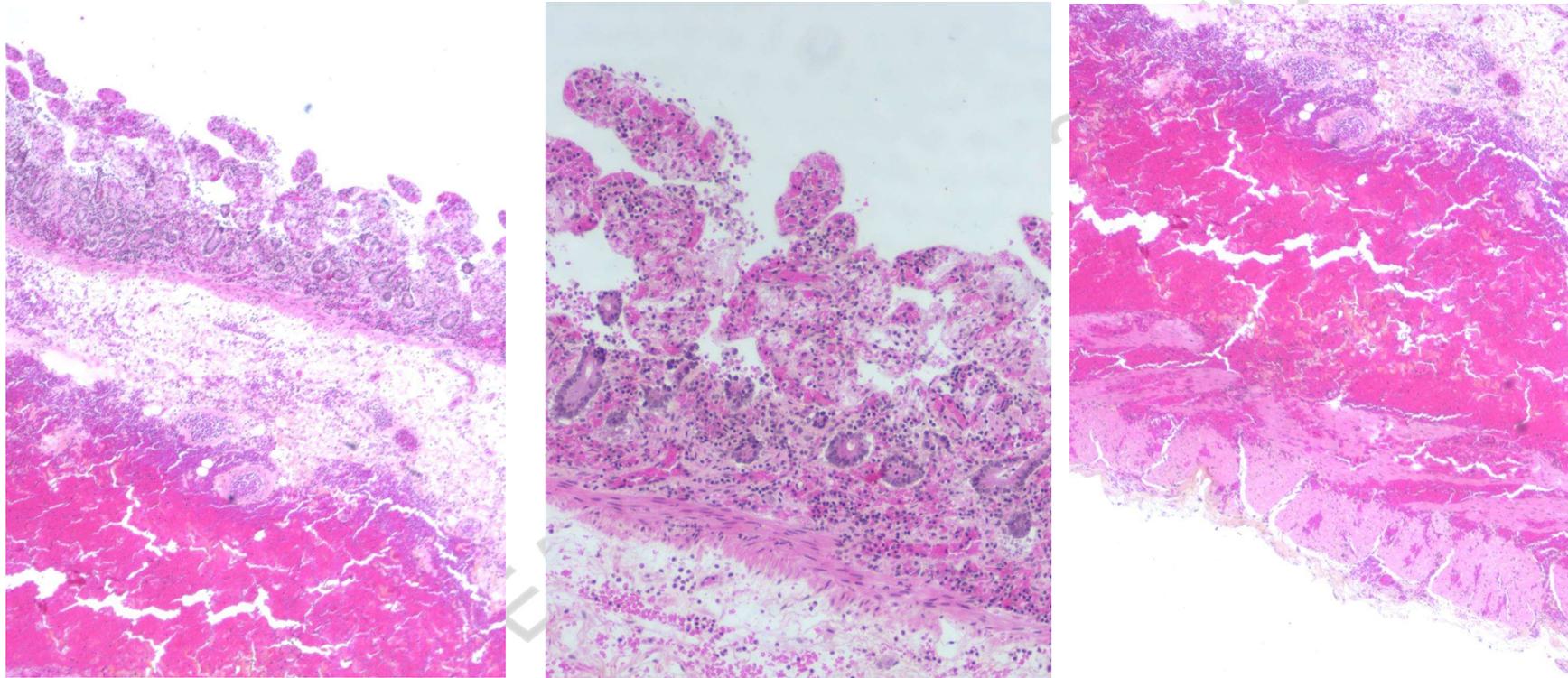
- 1. Volvulus sur anomalies d'insertion/rotation du méésentère**
2. Volvulus ou invagination intestinale aiguë sur diverticule de Meckel
3. Nécrose ischémique sur intestin immature (ECUN)
4. Hernie méésentérique
5. Hémorragie massive sur lésion / malformation vasculaire
6. Ulcérations multifocales sur déficit immunitaire/infiltrat leucémique

## 2.1-Tableau ischémique et hémorragique



Nécrose ischémique et hémorragique  
Paroi intestinale rouge violacé voire noirâtre

## 2.1-Tableau ischémique et hémorragique

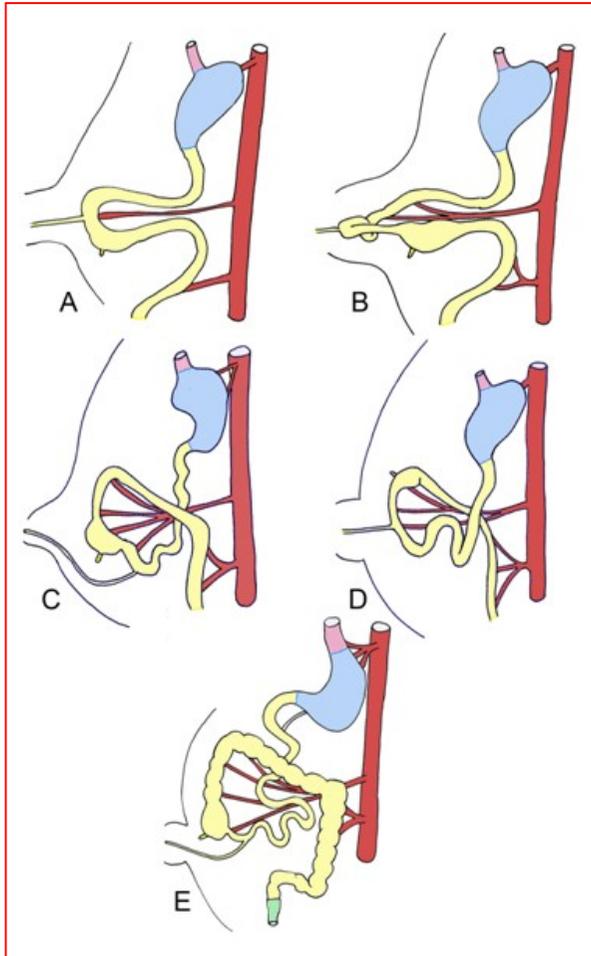


Nécrose ischémique et hémorragique

Suffusion hémorragique et nécrose des différentes tuniques  
(commence par la muqueuse)

Nécrose = structures fantomatiques

## 2.1-Anomalies d'insertion/rotation du mésentère



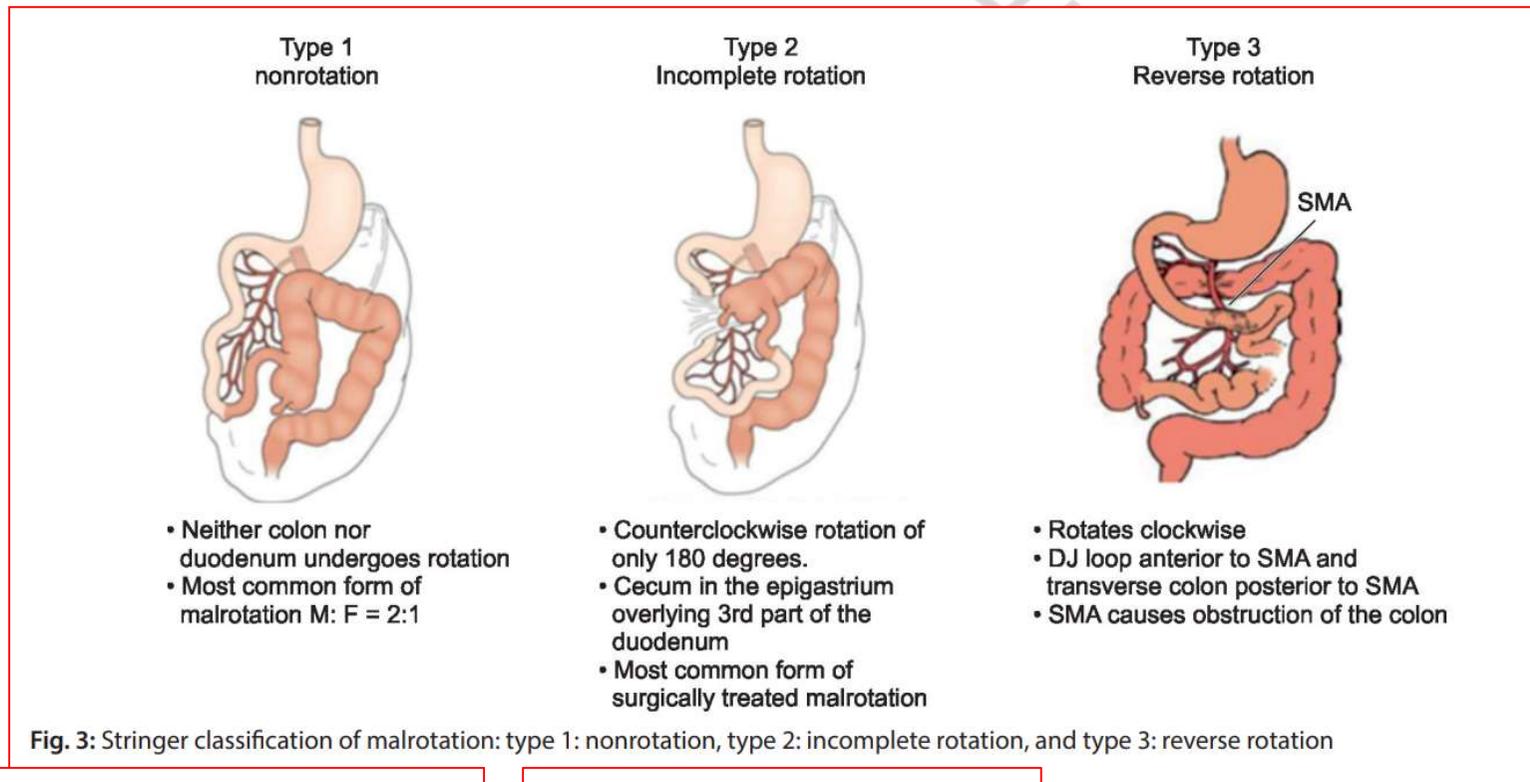
Edorium Journal of Anatomy and Embryology, Vol. 3; 2016

Au cours du développement embryonnaire, l'anse intestinale primitive fait hernie hors de la cavité abdominale. Lorsqu'elle regagne l'abdomen, l'intestin subit normalement trois rotations successives de 90° chacune, dans le sens antihoraire et centrées sur l'artère mésentérique supérieure. Le caecum se loge finalement dans la fosse iliaque droite où il réalise des adhérences avec le rétro péritoine

Figure 6: Rotation of the midgut around the superior mesenteric artery. (A) Formation of a hairpin loop around the superior mesenteric artery around fifth week. (B) Herniation of the midgut into the umbilicus around sixth week, and rotation 90 degrees counterclockwise around the superior mesenteric artery, (C) Return of the intestines into the abdomen around 10th week, (D) Further rotation of the intestines within the abdominal cavity around 11th week, so that the cecum is positioned in the right upper quadrant, (E) Fixation of the cecum in the right lower quadrant, thus completing intestinal rotation (**270 degrees total**)

## 2.1-Anomalies d'insertion/rotation du mésentère

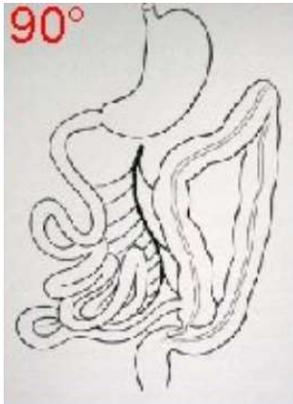
- non-rotation, rotation incomplète ou sens de rotation anormal de l'intestin embryonnaire au cours du premier trimestre
- et pas d'accolement postérieur à la paroi



Mésentère commun complet

Mésentère commun incomplet

## 2.1-Anomalies d'insertion/rotation du mésentère



### Mésentère commun complet

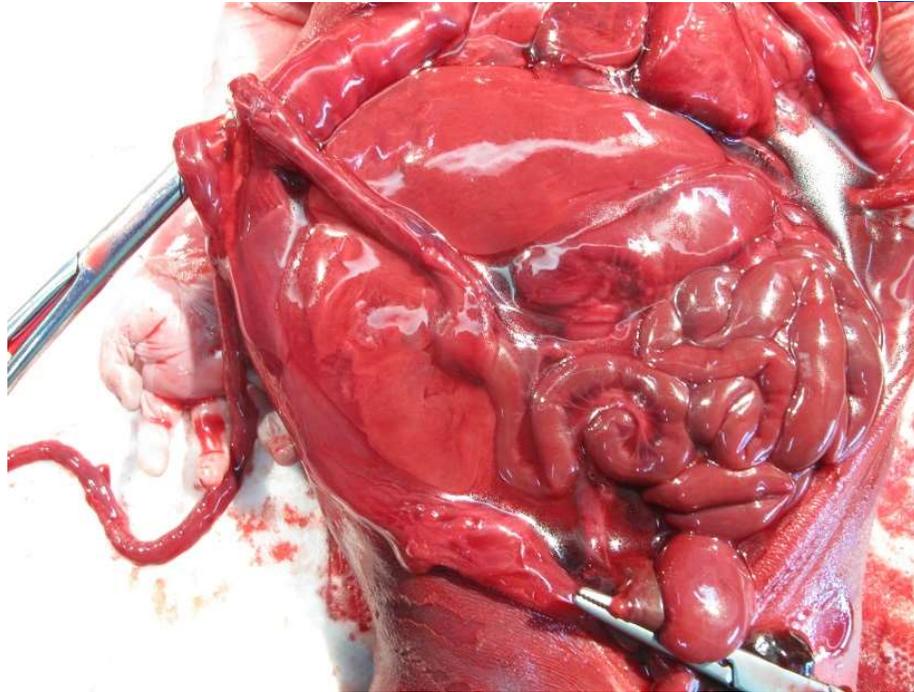
- Arrêt de la rotation à 90°
- côlon à gauche
- grêle à droite de la ligne médiane
- caecum en position antérieure médiane
- **pas ou peu de risque de volvulus** (car racine du mésentère est longue).
- asymptomatique.
- souvent associé à une hernie diaphragmatique.



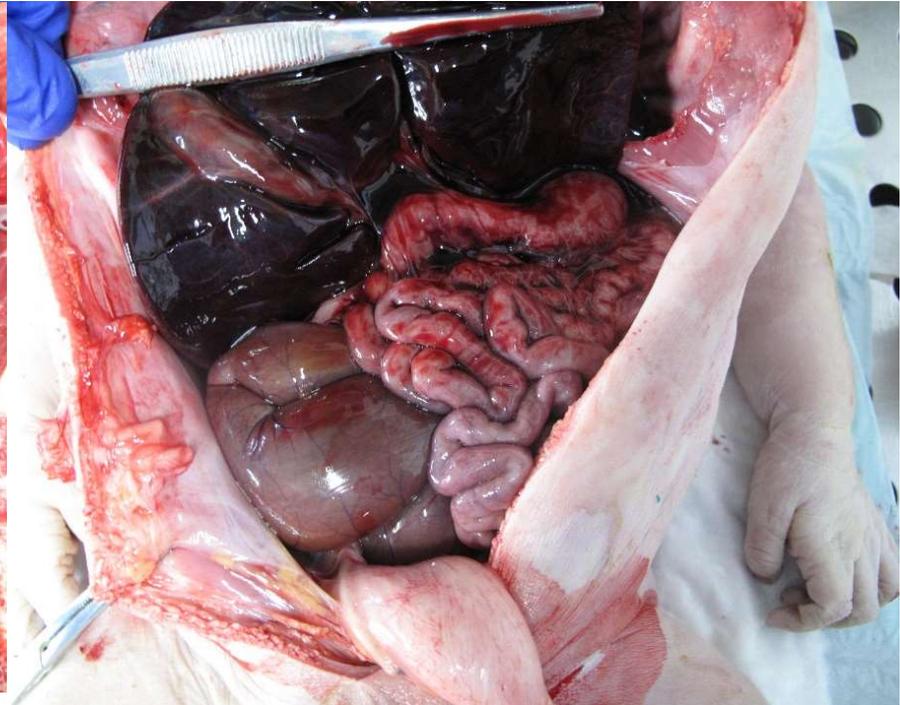
### Mésentère commun incomplet

- Arrêt de la rotation à 180°
- caecum ascensionné vers le haut et la droite, il est préduodéal
- bride entre le caecum et la paroi abdominale = **Bride de Ladd** avec **compression et sténose duodénale**
- **risque de volvulus avec risque de nécrose étendue du grêle** (car racine du mésentère est courte).

## 2.1-Anomalies d'insertion/rotation du mésentère



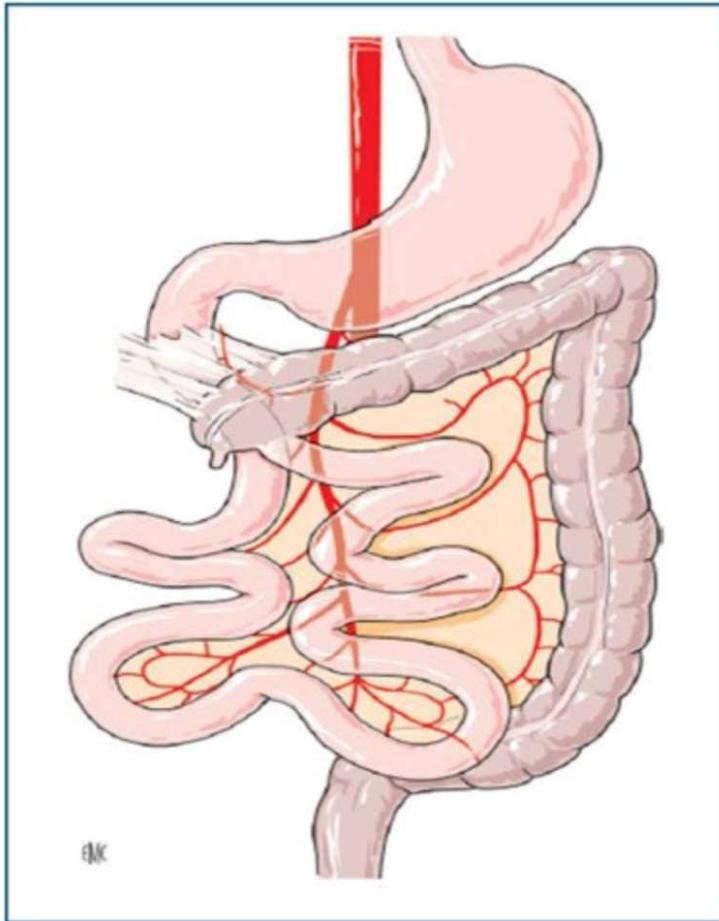
MFIU 26 SA



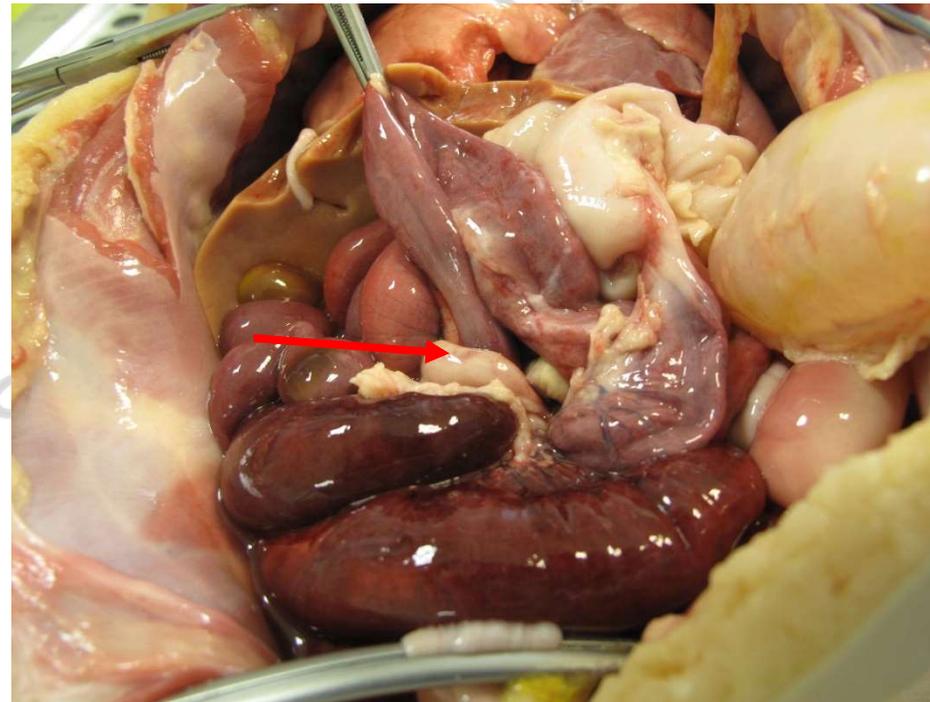
MFIU 41 SA

**Mésentère commun incomplet**

## 2.1-Anomalies d'insertion/rotation du mésentère



BRIDE DE LADD COMPRIMANT LE DUODÉNUM



**Nourrisson de 6 mois ½ décédé brutalement dans les suites d'un épisode de douleurs spasmodiques avec vomissements**

## 2.1-Anomalies d'insertion/rotation du mésentère

### Malformations associées- sd polymalformatifs- génétique

**Table 1** Instances of syndromic and non-syndromic intestinal malrotation in which a genetic aetiology is proven or likely

Reference (OMIM)	Gastro-intestinal	Pancreatic or hepato-biliary	Genito-urinary	Cardiovascular	Cranio-facial	Other	Consanguinity/sib recurrence
<b>Syndromes of known genetic aetiology</b>							
Alveolar capillary dysplasia due to mutations in FOXF1 at 16q24.1 (265380)	Malrotation, congenital short bowel, duodenal stenosis	Annular pancreas	Hydronephrosis, bicornuate uterus with cervical duplication	AVSD, partial APVD	Micrognathia, low-set ears	Alveolar capillary dysplasia, left pulmonary isomerism	Autosomal dominant inheritance
Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction due to mutations in FLNA at xq28 (300048)	Malrotation, intestinal pseudo-obstruction, pyloric stenosis	No	Hydronephrosis, undescended testes	Patent ductus arteriosus	No	Thrombo-cytopenia	X-linked recessive inheritance

Pediatr Surg Int (2010) 26:769–781  
DOI 10.1007/s00383-010-2622-5

REVIEW ARTICLE

#### Review of genetic factors in intestinal malrotation

Vicki Martin · Charles Shaw-Smith

## 2.1-Anomalies d'insertion/rotation du mésentère

### Malformations associées- sd polymalformatifs- génétique

<b>Due to abnormalities of L-R patterning</b>								
CFC1 (605194)	Malrotation, right-sided stomach,	Extra-hepatic biliary atresia, central liver	Genito-urinary anomalies (unspecified)	DC, TGA, ASD, VSD, DORV, CAVC, total APVD, PDA, RAA, HAA, bilateral SVC, HLHS	Absent corpus callosum, myelocele	Asplenia, polysplenia, omphalocele	Autosomal dominant inheritance	[47]
ZIC3 (300265)	Malrotation, TEF, DA, AA	Biliary atresia, abnormal liver lobation	Horseshoe kidney, double ureter, adrenal aplasia, ureteral stenosis	DC, TGA, ASD, VSD, DORV, TAPVD, HLHS, CAVC, bilateral SVC	Olfactory nerve aplasia, neural tube defect, cerebellar hypoplasia	Asplenia, polysplenia, sacral agenesis, situs inversus, omphalocele, radial dysplasia	X-linked recessive inheritance	[48, 49]
NKX2.5 (600584)	Malrotation	No	No	ASD, VSD, TOF, PS, PA, atrial fibrillation, AV conduction abnormalities	No	Polysplenia, asplenia,	Autosomal dominant inheritance	[50]
ACVR2B (602730)	Malrotation	Midline liver	No	DC, ASD, total APVR, bilateral SVC, VSD, CAVC, RAA, DORV, TGA, PS	No	Asplenia, polysplenia	Autosomal dominant inheritance	[51]
LEFTY A (601877)	Malrotation, right-sided stomach	Midline liver	No	DC, HLHS, CAVC, aortic atresia, aortic coarctation	No	Left pulmonary isomerism, polysplenia	Autosomal dominant inheritance	[52]
<b>Non-syndromic malrotation</b>								
Smith (193250)	Malrotation	No	No	No	No	No	Three affected generations	[11]
Beaudoin (193250)	Malrotation	No	No	No	No	No	Three sibs, possibly mother	[12]

## 2.1-Anomalies d'insertion/rotation du mésentère

Table 1 continued

Reference (OMIM)	Gastro-intestinal	Pancreatic or hepato-biliary	Genito-urinary	Cardiovascular	Cranio-facial	Other	Consanguinity/sib recurrence	References
<b>Malrotation with multiple additional congenital malformations</b>								
Martinez-Frias (601346)	Malrotation, EA, PA, DA, JA	Gall bladder agenesis, intra- and extra-hepatic biliary atresia, hypoplastic or annular pancreas	Hypospadias	Congenital heart defect	No	Neonatal diabetes mellitus	Consanguinity, sib recurrence	[14, 15]
Multiple gastro-intestinal atresias (243150)	Malrotation, DA, JA, IA, CA, AA Intraluminal calcification	Cystic dilatation of bile duct and pancreatic duct	No	No	No	No	Consanguinity, sib recurrence	[16, 18, 53]
Congenital short bowel/malrotation (not listed)	Malrotation, congenital short bowel	No	No	No	No	No	Consanguinity, sib recurrence	[20]
MMIH (249210)	Malrotation, microcolon, microileum, intestinal hypoperistalsis	No	Megacystis	No	No		Consanguinity, sib recurrence	[22]
Pumberger (606894)	Malrotation, duodeno-jejunal atresia; absence of dorsal mesentery and of superior mesenteric artery	No	No	No	No	No	Sib recurrence	[27]
Stalker and Chitayat (193250)	Malrotation, JA	No	No	No	Frontal bossing, telecanthus, long palpebral fissures	No	Sib recurrence	[28]
McPherson and Clemens (601165)	Malrotation	Focal endocrine hyperplasia	Nephromegaly	DORV, ASD, VSD, hypoplastic right ventricle	Bilateral cleft lip and palate, hypertelorism, flat face	Subependymal and cerebellar cortical glial heterotopia	Sib recurrence	[29]
Kapur-Toriello (244300)	Malrotation, rectal stenosis, heterotopic gastric mucosa in Meckel diverticulum	No	No	Hypoplastic left heart, double outlet right ventricle	Cleft lip and palate, flat-tipped bulbous nose, long columella. Mental retardation.	Microphthalmia, coloboma	Sib recurrence	[32]
Hardikar (612726)	Malrotation, intestinal septa	Obstructive hepatic cholestasis, cholangitis	Hydronephrosis, hydroureter, vaginal atresia, common urogenital sinus	Coarctation	Cleft lip and palate	Pigmentary retinopathy	Sib recurrence	[30]

# 2.1-Anomalies d'insertion/rotation du mésentère

**Table 1** continued

Reference (OMIM)	Gastro-intestinal	Pancreatic or hepato-biliary	Genito-urinary	Cardiovascular	Cranio-facial	Other	Consanguinity/sib recurrence	References
Serpentine fibula-polycystic kidney syndrome (600330)	Malrotation	No	Polycystic kidneys	ASD, PDA	High-arched eyebrows, hirsuit forehead, micrognathia	S-shaped fibula, ulna, radius, megalocornea, ptosis.	Sib recurrence	[31]
Microgastria-Limb reduction defects (156810)	Malrotation, microgastria, EA, AA	Absent gall bladder, annular pancreas	Renal agenesis, cystic dysplasia,	ASD, VSD, truncus arteriosus	No	Arrhinencephaly polymicrogyria, hydrocephalus, terminal transverse limb defects	Multiple case reports	[33]
Maegawa (not listed)	Malrotation, DA	Biliary atresia	No	No	Bilateral microtia, absent external auditory meati, Mondini dysplasia	Thyroid aplasia	Single case report	[34]
Kumar (not listed)	Malrotation, duodenal stenosis	No	No	Tetralogy of Fallot	Lateral facial clefts, low-set malformed ears, cleft palate	No	Single case report	[35]
Farang (243600)	Malrotation, apple peel jejunal atresia	No	No	No	No	Nil	Consanguinity, sib recurrence	[25]
Stromme (243605)	Malrotation, apple peel jejunal atresia	No	No	No	No	Microcornea, sclerocornea, microphthalmia, microcephaly, hydrocephalus, neuronal migration defect	Sib recurrence	[24]
<b>Chromosomal</b>								
Ring chromosome 4 (not listed)	Malrotation, DA	Gall bladder aplasia	Hypospadias	No	Cleft lip and palate, dysmorphic facial features	Mental retardation, growth retardation	Sporadic	[37, 54]
13q (not listed)	Malrotation, DA, JA, IA, agenesis of colonic mesentery	Hypoplastic gallbladder	Undescended testes	Cardiomegaly	Dysmorphic facial features	Mental retardation, bilateral retinoblastoma,	Sporadic	[41]

**Table 1** continued

Reference (OMIM)	Gastro-intestinal	Pancreatic or hepato-biliary	Genito-urinary	Cardiovascular	Cranio-facial	Other	Consanguinity/sib recurrence	References
Duplication of long arm of chromosome 16 (not listed)	Malrotation, AA, short bowel	Gall bladder aplasia	Vesico-ureteric reflux, hydronephrosis, genital hypoplasia	ASD, patent ductus arteriosus, total anomalous pulmonary venous drainage	Cleft palate, dysmorphic facial features	Mental retardation, growth retardation	Sporadic	[36, 55]

EA oesophageal atresia, TEF tracheo-oesophageal fistula, PA pyloric atresia, DA duodenal atresia, JA jejuna atresia, IA ileal atresia, AA anal atresia, AVSD atrio-ventricular septal defect, PDA patent ductus arteriosus, DC dextrocardia, TGA transposition of great arteries, ASD atrial septal defect, VSD ventricular septal defect, DORV double outlet right ventricle, APVD anomalous pulmonary venous drainage, HLHS hypoplastic left heart syndrome, CAVC common atrio-ventricular canal, SVC superior vena cava, TOF tetralogy of Fallot, PS pulmonary stenosis, PA pulmonary atresia, RAA right-sided aortic arch

## 2-tableau ischémie/hémorragie

1. Volvulus sur anomalies d'insertion/rotation du mésentère
- 2. Volvulus ou invagination intestinale aiguë sur diverticule de Meckel**
3. Nécrose ischémique sur intestin immature (ECUN)
4. Hernie méésentérique
5. Hémorragie massive sur lésion / malformation vasculaire
6. Ulcérations multifocales sur déficit immunitaire/infiltrat leucémique

## 2.2-reliquat du canal omphalo-mésentérique

pathologies liées au diverticule de Meckel et reliquat de la vésicule vitelline/canal omphalo-mésentérique



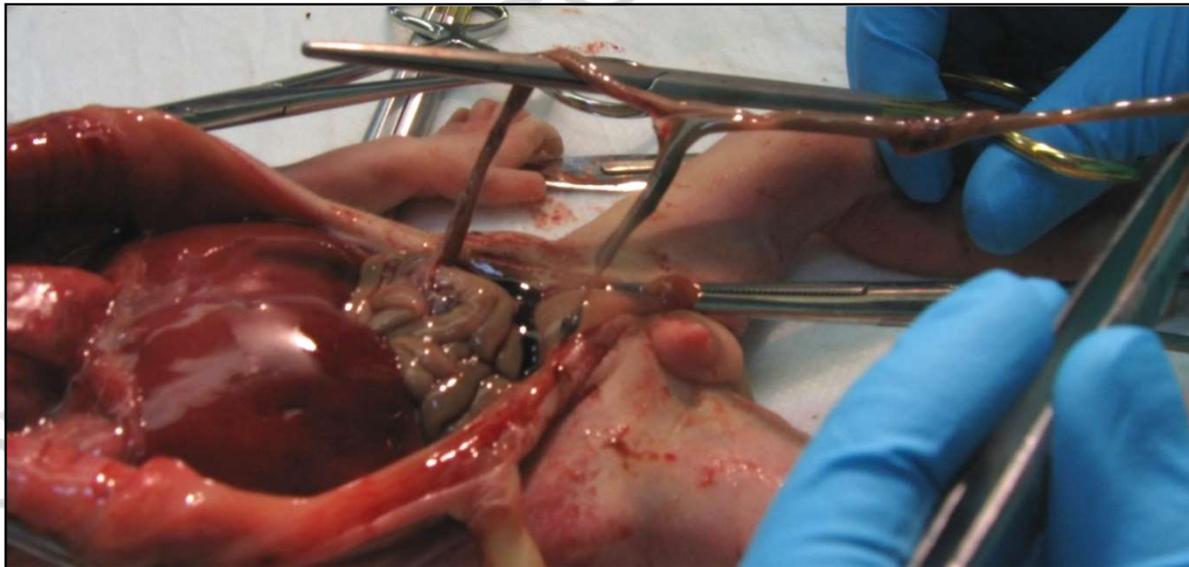
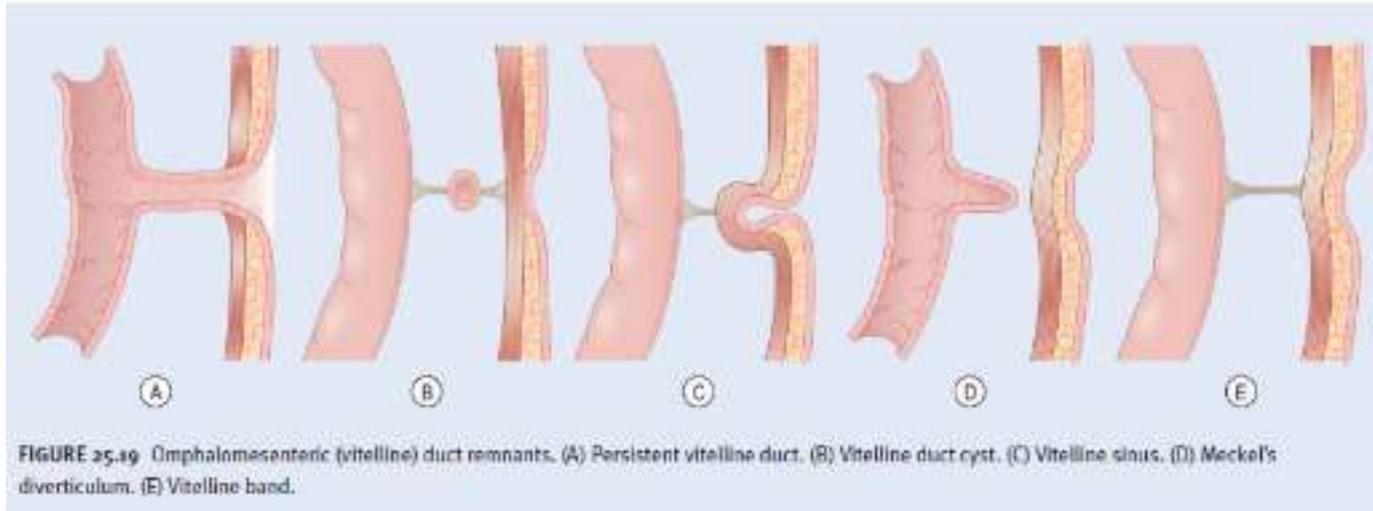
Volvulus sur DM



invagination intestinale sur DM

## 2.2-reliquat du canal omphalo-mésentérique

Potter's pathology of the fetus, infant and child



IMG 24 SA pour T 13: canal omphalo-mésentérique à 15 cm en amont de l'appendice

## 2.2-reliquat du canal omphalo-mésentérique

- Tapissé d'un revêtement grêlique avec parfois muqueuse gastrique ou tissu pancréatique
- Inflammation, ulcération, perforation, invagination, volvulus
- Si canal s'abouche à l'ombilic: issue de materiel fecal
- Canal omphalo-mésentérique: T 13



hétérotopie pancréatique  
dans le fond d'un diverticule  
de Meckel

- 1: Bargman H, Stewart WD. A case of Ehlers-Danlos syndrome (type IV) with persisting vitelline duct cyst. *Cutis*. 1980 Apr;25(4):411-4.
- 2: Giacoia GP, Pineda R. Expanded spectrum of findings in Marden-Walker syndrome. *Am J Med Genet*. 1990 Aug;36(4):495-9.
- 3: Zweier C, et al. 9 Mb deletion including chromosome band 3q24 associated with unsuspecting facial gestalt, persistent ductus omphaloentericus, mild mental retardation and tic. *Eur J Med Genet*. 2005 Jul-Sep;48(3):360-2.

## 2-tableau ischémie/hémorragie

1. Volvulus sur anomalies d'insertion/rotation du mésentère
2. Volvulus ou invagination intestinale aiguë sur diverticule de Meckel
- 3. Nécrose ischémique sur intestin immature (ECUN) cf topo lésions liées à prématurité et induites par réanimation**
- 4. Hernie méésentérique: exceptionnelle**
- 5. Hémorragie massive sur lésion / malformation vasculaire**
6. Ulcérations multifocales sur déficit immunitaire/infiltrat leucémique

# 2.5- malformation vasculaire



## ISSVA classification for vascular anomalies © (Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014, last revision May 2018)

This classification is intended to evolve as our understanding of the biology and genetics of vascular malformations and tumors continues to grow

Simple vascular malformations I	
<b>Capillary malformations (CM)</b>	
Nevus simplex / salmon patch, "angel kiss", "stork bite"	
Cutaneous and/or mucosal CM (also known as "port-wine" stain)	
Nonsyndromic CM	GNAQ
CM with CNS and/or ocular anomalies (Sturge-Weber syndrome)	GNAQ
CM with bone and/or soft tissues overgrowth	GNA11
Diffuse CM with overgrowth (DCMO)	GNA11
Reticulate CM	
CM of MIC-CAP (microcephaly-capillary malformation)	STAMBP
CM of MCAP (megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria)	PIK3CA
CM of CM-AVM	RASA1 / EPHB4
Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTc)	
Others	
<b>Telangiectasia*</b>	
Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) (HHT1 ENG, HHT2 ACVRL1, HHT3, JPHT SMAD4)	
Others	

Simple vascular malformations III	
<b>Venous malformations (VM)</b>	
Common VM	TEK (TIE2) / PIK3CA
Familial VM cutaneo-mucosal (VMCM)	TEK (TIE2)
Blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome VM	TEK (TIE2)
Glomuvenous malformation (GVM)	Glomulin
Cerebral cavernous malformation (CCM) (CCM1 KRIT1, CCM2 Malcavernin, CCM3 PDCD10)	
Familial intraosseous vascular malformation (VMOS)	ELMO2
Verrucous venous malformation (formerly verrucous hemangioma)	MAP3K3
Others	

some lesions may be associated with thrombocytopenia and/or consumptive coagulopathy [see det:](#)

\* The CM nature of some subtypes of telangiectasia is debated.  
Some telangiectasia may be reclassified in other sections in the future

Causal genes in blue

## 2.5- malformation vasculaire

Vascular malformations associated with other anomalies		
Klippel-Trenaunay syndrome: *	CM + VM +/- LM + limb overgrowth	PIK3CA
Parkes Weber syndrome:	CM + AVF + limb overgrowth	RASA1
Servelle-Martorell syndrome:	limb VM + bone undergrowth	
Sturge-Weber syndrome:	facial + leptomeningeal CM + eye anomalies +/- bone and/or soft tissue overgrowth	GNAQ
Limb CM + congenital non-progressive limb overgrowth		GNA11
Maffucci syndrome:	VM +/- spindle-cell hemangioma + enchondroma	IDH1 / IDH2
Macrocephaly - CM (M-CM / MCAP) *		PIK3CA
Microcephaly - CM (MICCAP)		STAMP
CLOVES syndrome: *	LM + VM + CM +/- AVM + lipomatous overgrowth	PICK3CA
Proteus syndrome:	CM, VM and/or LM + asymmetrical somatic overgrowth	AKT1
Bannayan-Riley-Ruvalcaba sd:	AVM + VM +macrocephaly, lipomatous overgrowth	PTEN
CLAPO syndrome: *	lower lip CM + face and neck LM + asymmetry and partial/generalized overgrowth	PIK3CA

Provisionally unclassified vascular anomalies
Intramuscular hemangioma *
Angiokeratoma
Sinusoidal hemangioma
Acral arteriovenous "tumour"
Multifocal lymphoendotheliomatosis with thrombocytopenia / cutaneovisceral angiomatosis with thrombocytopenia (MLT/CAT)
PTEN (type) hamartoma of soft tissue / "angiomatosis" of soft tissue (PHOST) PTEN
Fibro adipose vascular anomaly (FAVA) PIK3CA

deviations used

\* these lesions belong to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) [see details](#)

Causal genes in b

## 2.5- malformation vasculaire

PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY  
2021, VOL. 38, NO. 4, 367-377  
<https://doi.org/10.1080/08880018.2020.1871135>



REVIEW



### Clinical variability in multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia: a review of the literature

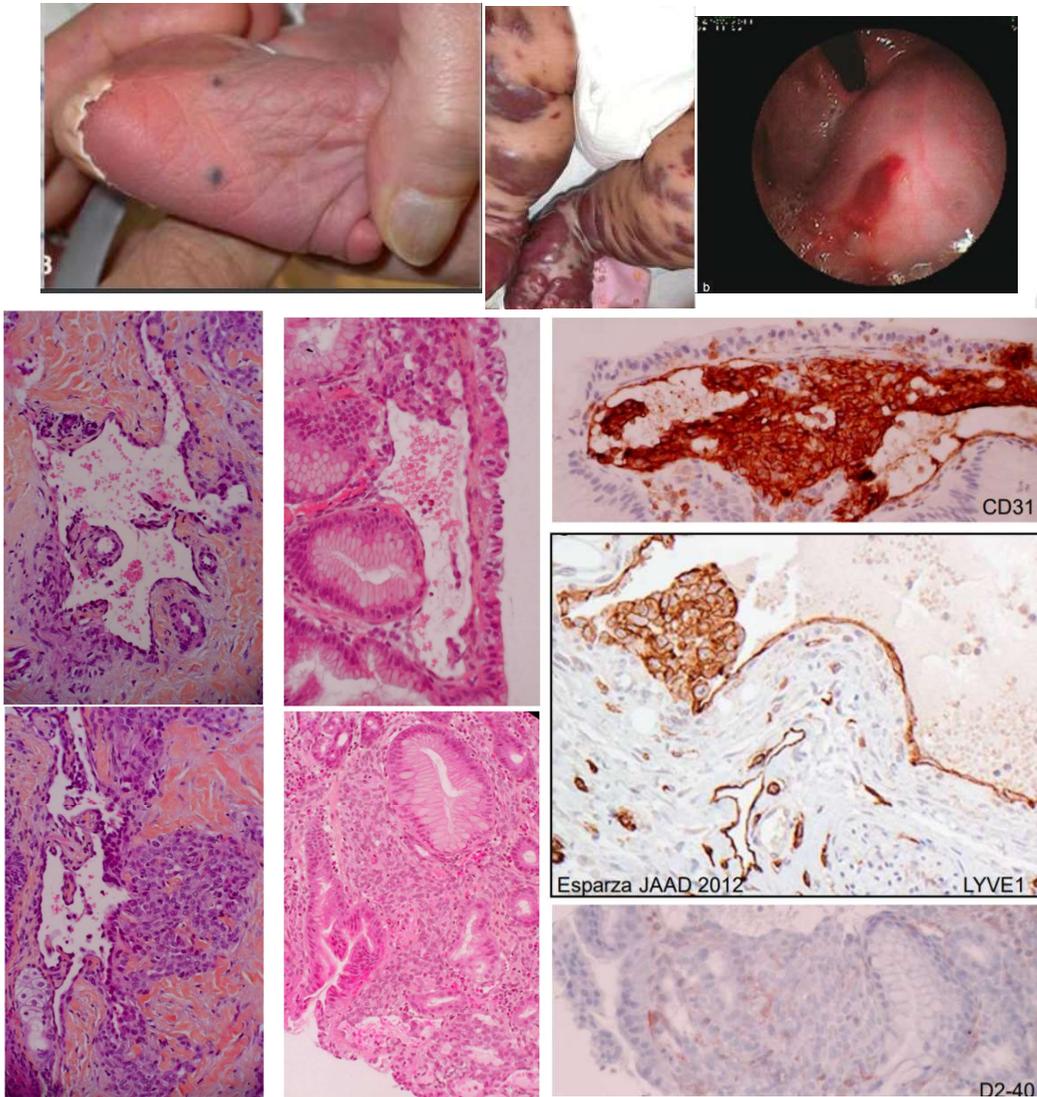
Joshua Manor<sup>a</sup>, Kalyani Patel<sup>b</sup>, Ionela Iacobas<sup>c</sup>, Judith F. Margolin<sup>c</sup>, and Priya Mahajan<sup>c</sup>

MLT/CAT

- Revue de 30 cas: majorité des nés
- Lésions cutanées: (88%)
- **Tube dig (89%)**
- poumons (42%)
- musculoskeletique (35%)
- SNC (19%), SNP (10%),
- foie (9%), reins (9%), cœur (5%), œil (5%)

## 2.5- malformation vasculaire

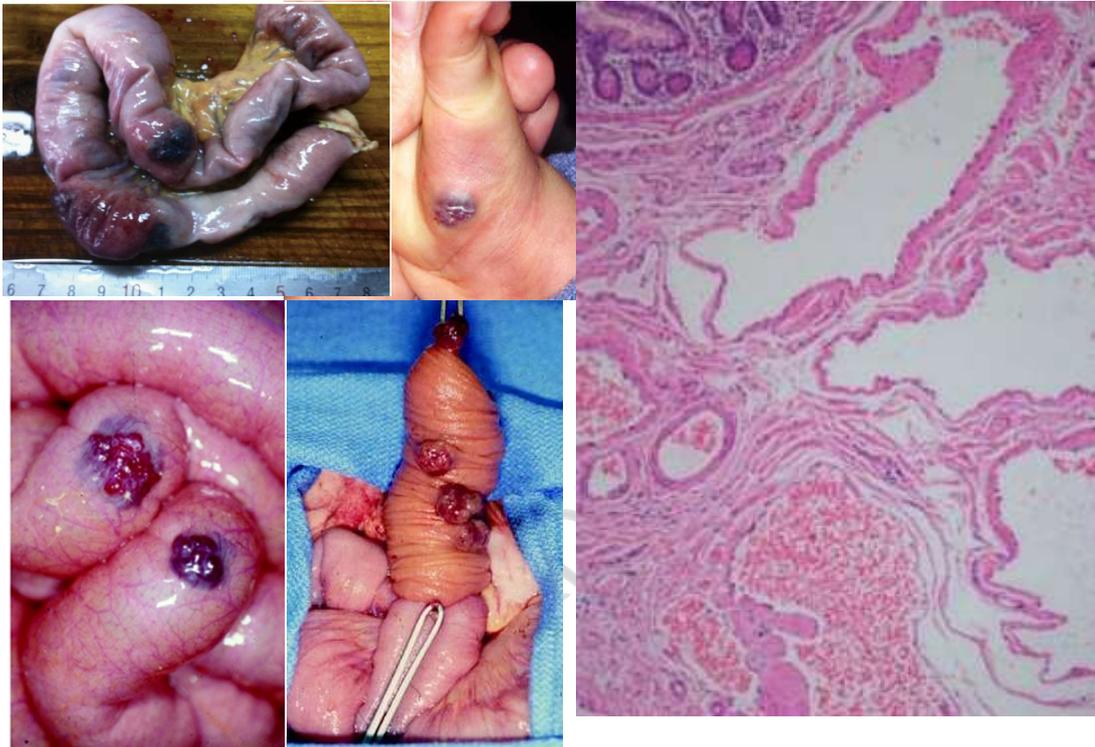
### MLT/CAT



- Lésions cutanées: différents aspects
- Atteinte du tube digestif : tout le long du tube
- Hémorragies digestives souvent profuses avec risque vital
- Papules ou plaques de qq mm à qq cm
- Vaisseaux dilatés
- Endothélium en clou de tapissier
- Marqueurs lymphatiques +
- LYVE-1>D2-40
- Glut1-
- Sirolimus+/-

## 2.5- malformation vasculaire

Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome = syndrome de Bean



Soblet J, et al. Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome Is Caused by Somatic TEK (TIE2) Mutations. *J Invest Dermatol.* 2017 Jan;137(1):207-216.

Fishman SJ, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: surgical eradication of gastrointestinal bleeding. *Ann Surg.* 2005 Mar;241(3):523-8

Esposito C, et al. Blue rubber bleb nevus: an uncommon cause of intestinal intussusception. *Eur J Pediatr.* 2012 Jul;171(7):1139-40.

Wang Y, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome coexisted with intestinal intussusception: a case report. *Pan Afr Med J.* 2014 Mar 17;17:212

- **Mutations somatiques de TEK/TIE2**
- Multiple malformations veineuses cutanées et viscérales
- lésions cutanées couleur bleue à violette, compressibles, souvent hyperkératosiques principalement localisées dans les zones palmoplantaires
- lésions gastro-intestinales en grappe de raisin, surtout grêle: hémorragies digestives et anémie, volvulus, invagination, perforation, décès
- **Traitement: coagulation endoscopique, parfois chirurgie, sirolimus**

## 2.5- malformation vasculaire

Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome = syndrome de Bean

Digestive and Liver Disease 51 (2019) 1537–1546

Contents lists available at ScienceDirect

 **Digestive and Liver Disease** 

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/dld](http://www.elsevier.com/locate/dld)

Alimentary Tract

**Diagnosis and management of children with Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A multi-center case series** 

Sara Isoldi<sup>a,\*</sup>, Dalia Belsha<sup>a</sup>, Intan Yeop<sup>b</sup>, Aliye Uc<sup>c</sup>, Noam Zevit<sup>d</sup>, Petar Mamula<sup>e</sup>, Anthony Meneloas Loizides<sup>f</sup>, Merit Tabbers<sup>g</sup>, Don Cameron<sup>h</sup>, Andrew S. Day<sup>i</sup>, Marwa Abu-El-Haija<sup>c</sup>, Voranush Chongsrisawat<sup>j</sup>, Graham Briars<sup>k</sup>, Keith J. Lindley<sup>b</sup>, Jutta Koeglmeier<sup>b</sup>, Neil Shah<sup>b</sup>, John Harper<sup>l</sup>, Samira Batul Syed<sup>b</sup>, Mike Thomson<sup>a</sup>

- 18 cas dont 2 cas 1 mois de vie
- Lésions cutanées: 78%
- Lésions gastrointestinales: 89%

## 2.5- malformation vasculaire

### Télangiectasies hémorragiques héréditaires (Rendu-Osler-Weber)

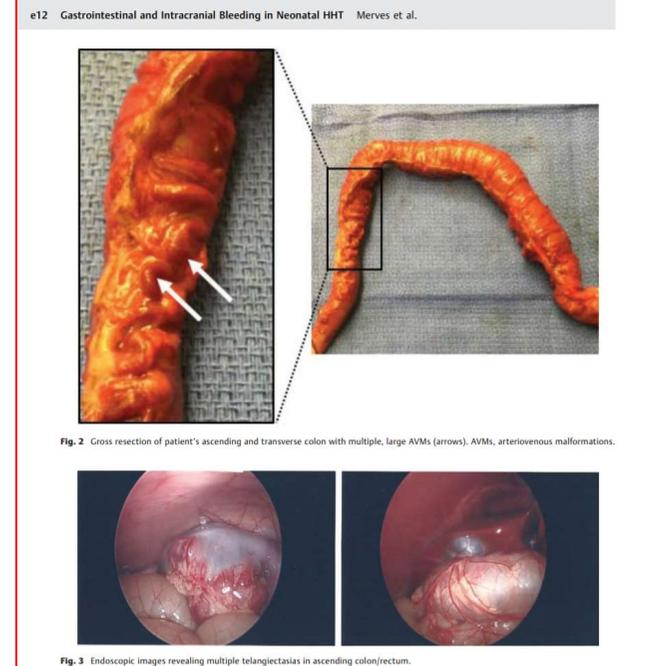
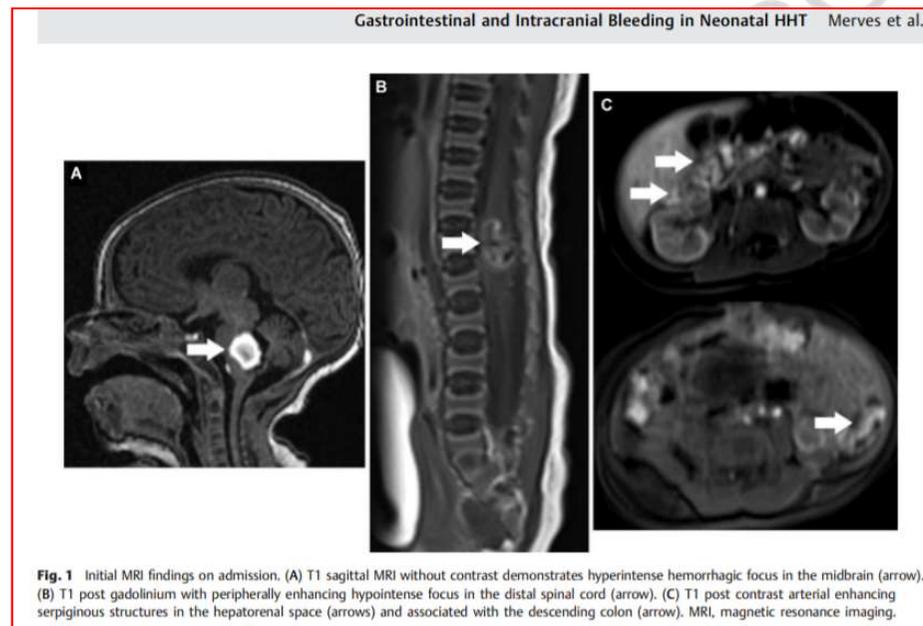
- Multiples malformations artério-veineuses
- Pas de capillaires interposés → fistules AV
- Diagnostic rarement enfance
- Cerveau, foie, poumon, tube dig
- 4 signes d'appels:
  - Épistaxis spontané et récurrent.
  - Télangiectasies cutanées multiples.
  - MAV viscérale
  - Antécédents familiaux de HHT
- Mutations de gènes impliqués dans la cascade de signalisation TGF- $\beta$ /BMP
  - *ENG*
  - *ACVRL1 (ALK1)*
  - *SMAD4*

## 2.5- malformation vasculaire

### Télangiectasies hémorragiques héréditaires (Rendu-Osler-Weber)

#### 2 cas d'hémorragies digestives rapportées chez des nnés: mutation Endogline

- À 1 j de vie: Merves M, et al. Significant Hematochezia and Intracranial Bleeding in Neonatal Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. AJP Rep. 2019 Jan;9(1):e10-e14. **Nécessité de colectomie totale à 3 mois de vie**
- À 10 mois de vie: Argyriou L, et al. A newborn with hereditary haemorrhagic telangiectasia and an unusually severe phenotype. Swiss Med Wkly. 2008 Jul 26;138(29-30):432-6.



## 2.5- malformation vasculaire

### Syndrome de Klippel-Trenaunay (PIK3CA)



Pereira C, Espí Rito Santo R, Saldanha J. Klippel-Trenaunay syndrome: diagnosis in a neonate. BMJ Case Rep. 2017 Jul 24



- Triade:
  - Tache cutanée lie de vin
  - Hypertrophie membre ipsilatérale (tissu mou+/-os)
  - Malformation vasculaire complexe
- Atteinte tube dig: 20 % des cas selon série.
  - Côlon, sigmoïde, rectum
  - Hémorragies pouvant menacer le pronostic vital
- Pas de cas rapporté d'atteinte digestive chez foetus et nné

# 2-tableau ischémie/hémorragie

## Hémorragie massive sur lésion / malformation vasculaire

### Syndrome de Klippel-Trenaunay (PIK3CA)

Hindawi Publishing Corporation  
Case Reports in Gastrointestinal Medicine  
Volume 2013, Article ID 813653, 6 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/813653>



Case Report

#### Klippel-Trenaunay Syndrome Causing Life-Threatening GI Bleeding: A Case Report and Review of the Literature

Salih Samo,<sup>1</sup> Muhammed Sherid,<sup>2</sup> Husein Husein,<sup>3</sup> Samian Sulaiman,<sup>1</sup> Margaret Yungbluth,<sup>4</sup> and John A. Vainder<sup>1</sup>

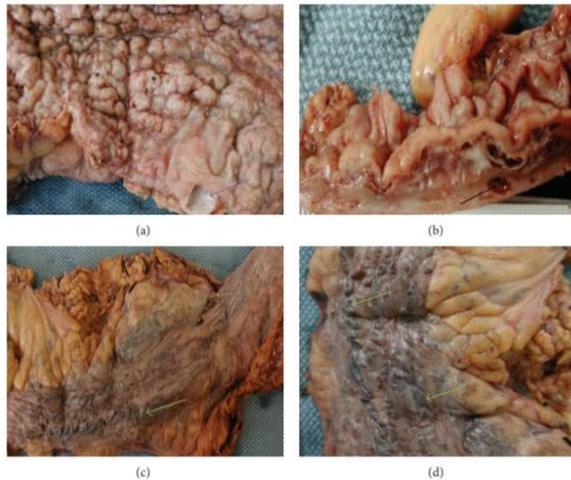


FIGURE 3: Resected colon (gross) shows (a) colonic mucosa having a nodular surface (asterisks) caused by dilated vascular spaces in the underlying bowel wall. The purple arrow indicates a large lymphatic space in the submucosa which has distorted the overlying mucosa; (b) section through the bowel wall demonstrates dilated blood vessels in the submucosa (red arrow) and muscularis propria (black arrow); (c) and (d) external surface of the resected colon has congested dilated blood vessels consisting of prominent varices on the serosal surface (green arrows).

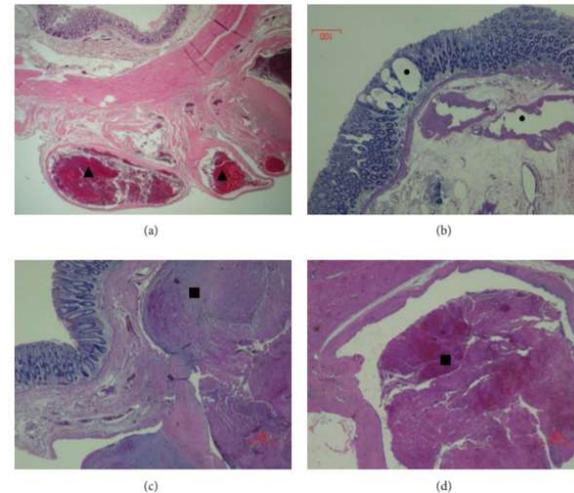


FIGURE 4: Microscopic examination of the resected colonic segment shows (a) section through the colonic wall which has several dilated blood vessels distorting the serosal surface (black arrowheads) (H&E stain, 10x); (b) several dilated lymphovascular structures in the lamina propria and in the submucosal layers of the colonic wall (black dots) (H&E stain, 10x); (c) and (d) dilated submucosal blood vessels with luminal thrombosis (black squares) (H&E stain, 10x).

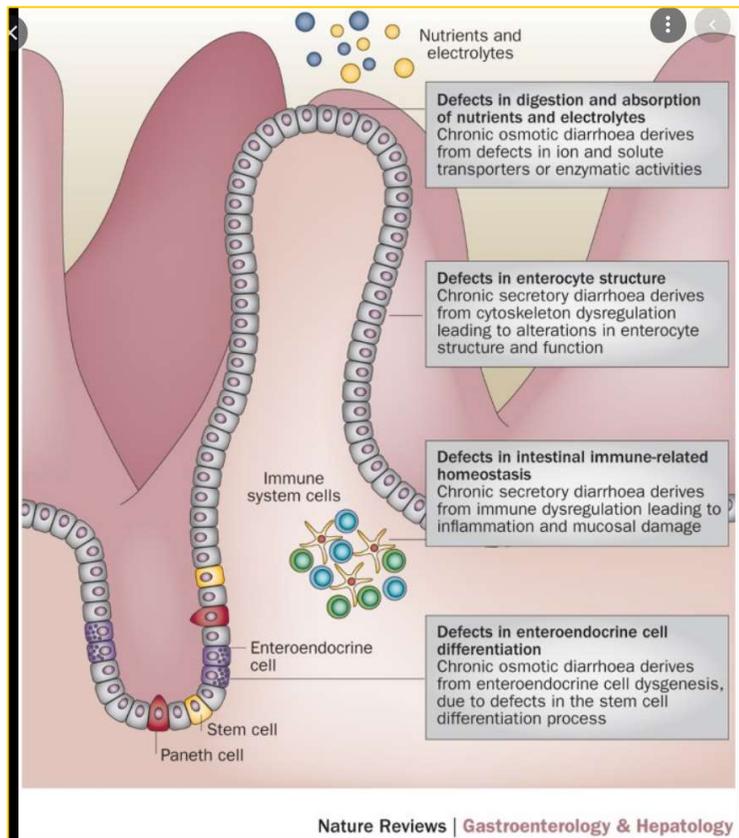
## 2-tableau ischémie/hémorragie

1. Volvulus sur anomalies d'insertion/rotation du mésentère
2. Volvulus ou invagination intestinale aiguë sur diverticule de Meckel
3. Nécrose ischémique sur intestin immature (ECUN) cf topo lésions liées à prématurité et induites par réanimation
4. Hernie méésentérique: exceptionnelle
5. Hémorragie massive sur lésion / malformation vasculaire
6. **Ulcérations multifocales sur déficit immunitaire/infiltrat leucémique/ tumeur pariétale**

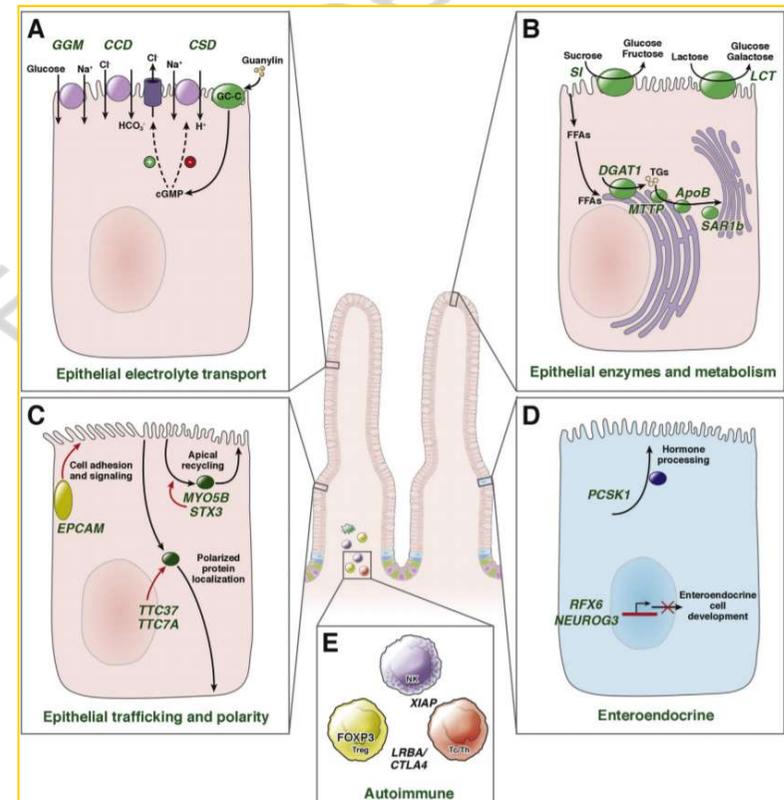
## Anomalies intestinales rencontrées à l'autopsie:

- 3 parties avec lésions réalisant:
  1. Tableau obstacle
  2. Tableau ischémique/hémorragique
  - 3. Tableau de malabsorption**
- Incluant les lésions fortuites associées ou devant mettre sur la piste d'un syndrome

# 3-diarrhée grave rebelle et malabsorption



Canani, R *et al.* Congenital diarrhoeal disorders: advances in this evolving web of inherited enteropathies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12, 293–302 (2015).



**Figure 4.** Pathophysiology of CODES: Illustration of major categories of CODES with example disorders. (A) Disorders of epithelial transport: GGM, glucose galactose malabsorption affecting sodium glucose cotransporter *SLC5A1*; CCD, congenital chloride diarrhea affecting the  $\text{Cl}/\text{HCO}_3^-$  exchanger *DRA* (*SLC26A3*); CSD, congenital sodium diarrhea affecting the  $\text{Na}/\text{H}^+$ -exchanger, *NHE3* and the guanylin receptor *GC-C* (*GUCY2C*); cGMP, cyclic guanosine monophosphate. (B) Disorders of epithelial enzymes and metabolism: *SI*, sucrase-isomaltase deficiency; *LCT*, lactase deficiency; *DGAT1*, diacylglycerol-transferase 1 deficiency, hypobetalipoproteinemia affecting apolipoprotein B (*ApoB*), abetalipoproteinemia affecting micro-

Thiagarajah JR, et al; PediCODE Consortium. Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants. *Gastroenterology*. 2018 Jun;154(8):2045-2059.e6.

# 3-diarrhée grave rebelle et malabsorption

## REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Gastroenterology 2018;154:2045–2059

Ernst J. Kuipers and Vincent W. Yang, Section Editors

### Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants

Jay R. Thiagarajah,<sup>1</sup> Daniel S. Kamin,<sup>1</sup> Sari Acra,<sup>2</sup> Jeffrey D. Goldsmith,<sup>3</sup> Joseph T. Roland,<sup>4</sup> Wayne I. Lencor,<sup>5</sup> Aleixo M. Muisa,<sup>1,2</sup> James R. Goldenring,<sup>2</sup> Yaron Avitzur,<sup>6</sup> Martin G. Martin,<sup>6</sup> and the PediCODE Consortium

REVIEWS AND PERSPECTIVES

**Table 2.** Classification of Diarrheas and Enteropathies in Infants

Variable	Gene			Protein function
	Name	OMIM no.	Inheritance	
<b>Epithelial nutrient/electrolyte transport</b>				
Congenital chloride diarrhea	<i>SLC26A3</i>	126650	AR	Cl <sup>-</sup> /HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> exchanger
Congenital sodium diarrhea	<i>SLC9A3</i>	616868	AR	Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> exchanger (NHE3)
Congenital sodium diarrhea	<i>GUCY2C</i>	601330	AD	Guanylate cyclase
Glucose-galactose malabsorption	<i>SLC5A1</i>	606824	AR	Na <sup>+</sup> -glucose cotransporter
Primary bile acid diarrhea	<i>SLC10A2</i>	601295	AR	Ileal bile salt transporters
	<i>SLC51B</i>			
Acrodermatitis enteropathica	<i>SLC39A4</i>	201100	AR	Zinc transporter
<b>Epithelial enzymes and metabolism</b>				
Congenital lactase deficiency	<i>LCT</i>	603202	AR	Disaccharidase
Sucrase-isomaltase deficiency	<i>SI</i>	609845	AR	Disaccharidase
Trehalase deficiency	<i>TREH</i>	612119	AR	Disaccharidase
Enterokinase deficiency	<i>TMPRSS15</i>	606635	AR	Pro-enterokinase
DGAT1 deficiency	<i>DGAT1</i>	604900	AR	Triglyceride synthesis
PLVAP deficiency	<i>PLVAP</i>	607647	AR	Endothelial fenestrae
Abetalipoproteinemia	<i>MTP</i>	157147	AR	Microsomal triglyceride transfer protein
Hypobetalipoproteinemia	<i>APOB</i>	107730	AR	Lipid absorption
	<i>ANGPTL3</i>	605019	AR	
Chylomicron retention disease	<i>SAR1B</i>	607690	AR	Intracellular chylomicron trafficking
Dyskeratosis congenita	<i>TERT</i>	613989	AR/AD	Maintenance of telomeres
Kabuki syndrome	<i>KMT2D</i>	147920	AD	Histone methyltransferase
<b>Epithelial trafficking and polarity</b>				
Microvillus inclusion disease	<i>MYO5B</i>	606540	AR	Cellular trafficking, polarity, and signaling
	<i>STX3</i>	600876	AR	
Tufting enteropathy	<i>EPCAM</i>	185535	AR	Cell-cell adhesion and signaling
Syndromic Na <sup>+</sup> diarrhea	<i>SPINT2</i>	605124	AR	Serine protease inhibitor
Trichohepatoenteric syndrome 1	<i>TTC37</i>	614589	AR	Cell polarity and signaling
Trichohepatoenteric syndrome 2	<i>SKIV2L</i>	600478	AR	Helicase
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis 5	<i>STXBP2</i>	613101	AR	Syntaxin-binding protein
TTC7A deficiency	<i>TTC7A</i>	609332	AR	Protein transport and trafficking
<b>Enteroendocrine cell dysfunction</b>				
Enteric anendocrinosis	<i>NEUROG3</i>	604882	AR	Transcription factor–cell fate
X-linked lissencephaly and MR	<i>ARX</i>	300382	X-linked	Homeodomain transcription factors
Proprotein convertase 1/3 deficiency	<i>PCSK1</i>	162150	AR	Neuroendocrine convertase
Mitchell-Riley syndrome	<i>RFX6</i>	612659	AR	Transcription factor–cell fate
<b>Immune dysregulation-associated enteropathy<sup>a</sup></b>				
IPEX	<i>FOXP3</i>	300292	X-linked	Regulatory T-cell
ICOS deficiency	<i>ICOS</i>	604558	AR	T-cell receptor
ADAM17 deficiency	<i>ADAM17</i>	603639	AR	TNF- $\alpha$ -converting enzyme
EGFR deficiency	<i>EGFR</i>	616069	AR	EGF receptor
CD55 deficiency	<i>CD55</i>	125240	AR	Complement cascade inhibitor
CTLA4 deficiency	<i>CTLA4</i>	123890	AD	Costimulatory signaling
LRBA deficiency	<i>LRBA</i>	606453	AR	Endosomal trafficking regulator
XIAP	<i>BIRC4</i>	300079	X-linked	Inhibitor of apoptosis

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; MR, mental retardation; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man.  
<sup>a</sup>For a detailed list of very-early-onset inflammatory bowel disease/autoimmune enteropathy genes refer to Uhlir et al.<sup>75</sup>

# 3-diarrhée grave rebelle et malabsorption

Clinical Reviews in Allergy & Immunology (2019) 57:145–165  
<https://doi.org/10.1007/s12016-018-8689-9>



## Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases

Stella Hartono<sup>1</sup> · Michelina Rosa Ippoliti<sup>2</sup> · Maria Mastroianni<sup>3</sup> · Ricardo Torres<sup>4</sup> · Nicholas L. Rider<sup>1</sup>

Published online: 13 May 2018  
 © Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

### PIDD associated with inflammatory GI pathology

T cell disorders

Combined immunodeficiencies

B cell disorders

Neutrophil disorders

Diseases of immune dysregulation

Other diseases

CD25 deficiency

IPEX

DOCK8 immunodeficiency syndrome (DIDS)

NEMO deficiency

SCID (e.g., CD3 deficiency)

Common variable immunodeficiencies (CVID)

X-linked agammaglobulinemia (XLA)

Chronic granulomatous disease (CGD)

Glucose-6-phosphate catalytic subunit 3 (G6PC3) deficiency

Leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD-1)

CTLA4 haploinsufficiency

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

IL10/IL10R deficiency

IL21/IL21R deficiency

LRBA deficiency

STAT3 loss of function (autosomal dominant hyper-IgE)

STAT3 gain of function

STAT1 gain of function

Wiskott-Aldrich syndrome

X-linked lymphoproliferative disease type 2 (XLP2; XIAP)

APECED

BACH2 deficiency

ICF/ZBTB24 deficiency

ITCH deficiency

NFAT5 deficiency

NLR4-macrophage activation syndrome

### PIDDs commonly associated with diarrhea

Chronic granulomatous disease

CVID

Familial HLH type 5 (STXBP2 deficiency)

Trichohepatoenteric syndrome (THES)

X-linked agammaglobulinemia

X-linked hyper IgM syndrome (CD40/CD40L deficiency)

### PIDDs associated with nodular lymphoid hyperplasia

CVID

Selective IgA deficiency

### PIDDs associated with liver and biliary tract disease

AID deficiency

APECED

Chronic granulomatous disease

CVID

ITCH deficiency

X-linked hyper IgM syndrome

### PIDDs Associated with Structural Bowel Disease

Cartilage-hair Hypoplasia (CHH)

DiGeorge syndrome/22q11.2 deletion syndromes

STAT3 loss of function/hyper IgE syndrome

TTC7A deficiency

### PIDDs associated with malignancy of the GI tract

CVID

X-linked agammaglobulinemia

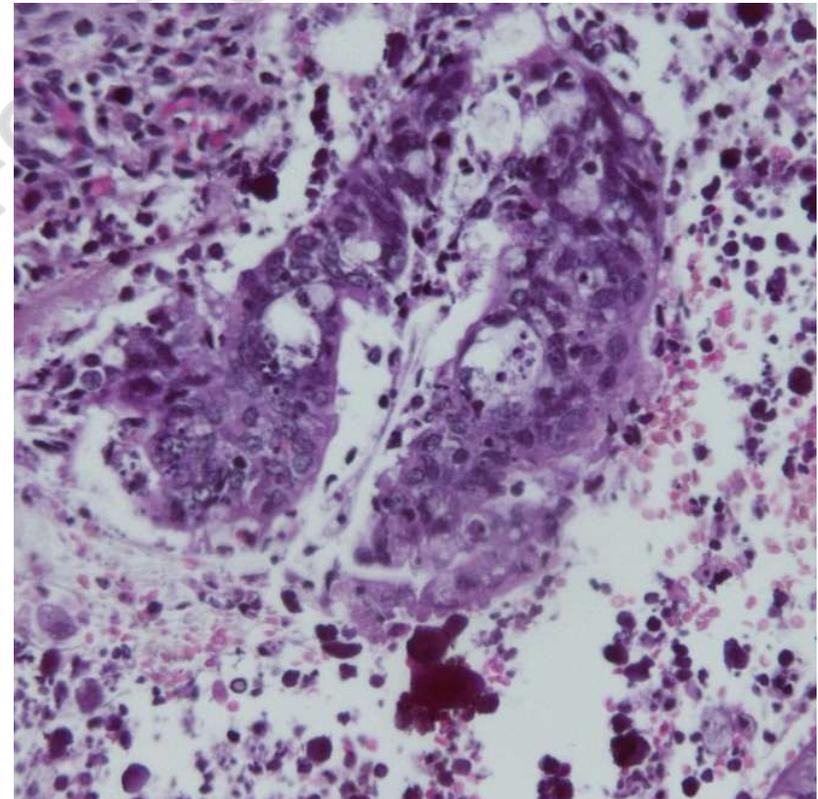
X-linked hyper IgM syndrome

# 3-diarrhée grave rebelle et malabsorption

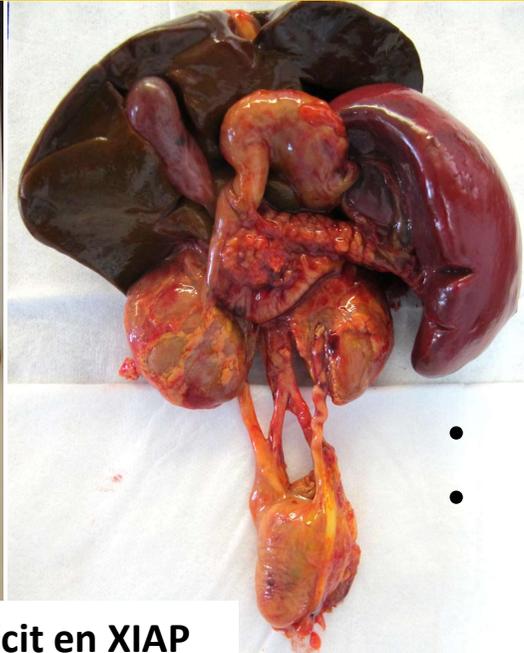
## Lésions orientant vers un déficit immunitaire

### Anomalies microscopiques

- Chorion et ilots lymphoïdes peu peuplés voire absents
- $\nearrow$  LIE
- Débris apoptotiques en excès et confluents dans l'épithélium des cryptes
- Atrophie villositaire
- Formes avec
  - absence de plasmocytes
  - granulomes épithélioïdes
- Macrophages activés

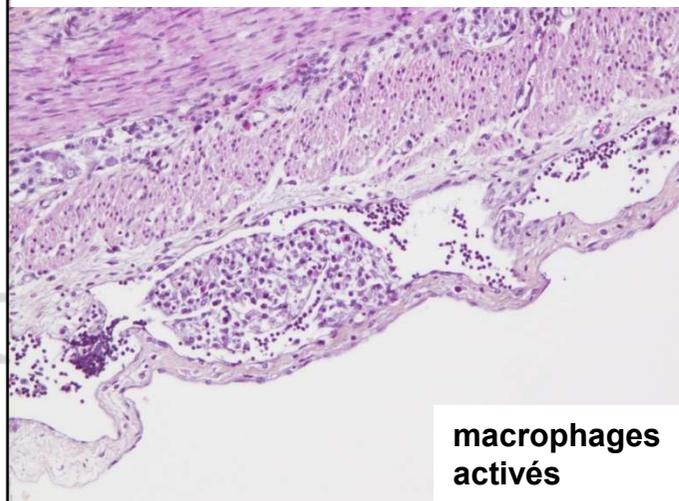


# 3-diarrhée grave rebelle et malabsorption

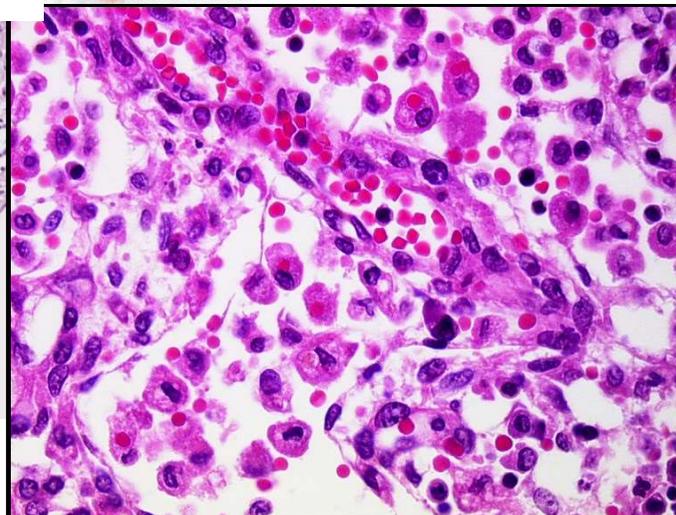


- Splénomégalie
- Multiples lésions cutanéoviscérales

décès à j4 (37 AGC): déficit en XIAP



macrophages  
activés



# 3-diarrhée grave rebelle et malabsorption

Published in final edited form as:

*Virchows Arch.* 2018 January ; 472(1): 111–123. doi:10.1007/s00428-017-2197-9.

## Newcomers in paediatric GI pathology: childhood enteropathies including very early onset monogenic IBD

Arzu Ensari<sup>1</sup>, Judith Kelsen<sup>2</sup>, and Pierre Russo<sup>3</sup>

### Histopathologic spectrum of childhood enteropathies

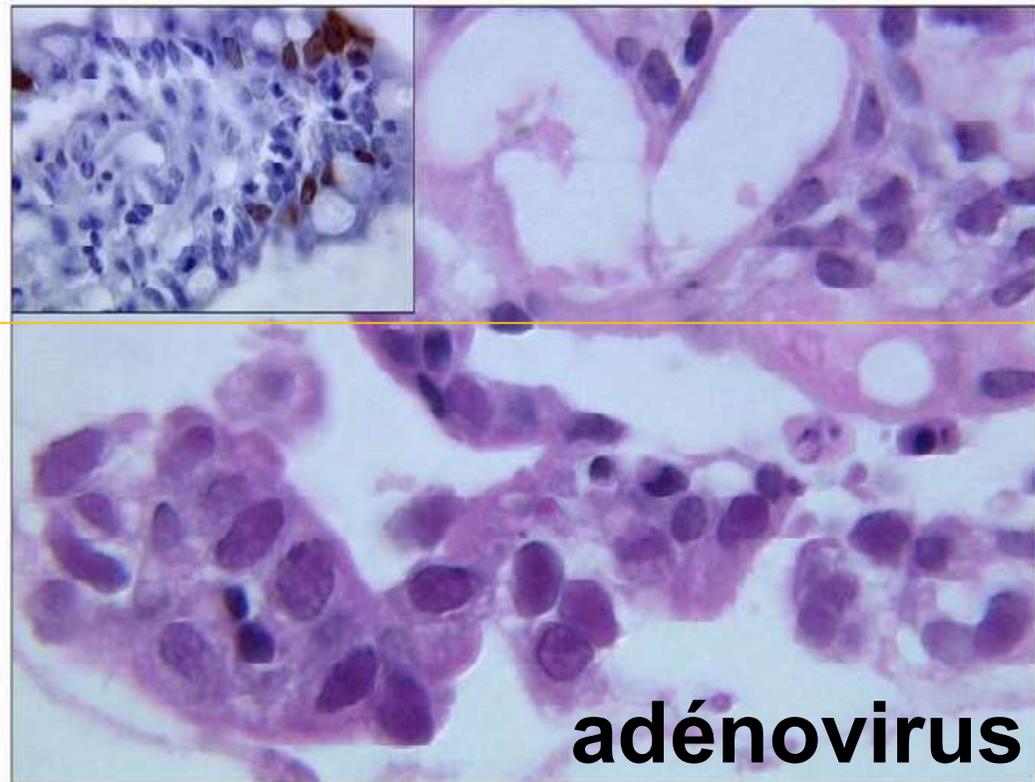
Normal villus morphology	Villus atrophy/inflammation	Specific or characteristic features
Congenital chloride diarrhoea	Autoimmune enteropathy and IPEX	Lipid-filled enterocytes • ABL • HBL • CRD
Carbohydrate malabsorption	Microvillus inclusion disease	Absence of plasma cells • Immunodeficiency
Sucrose isomaltase deficiency	Tufting enteropathy	Lymphangiectasia • Primary intestinal lymphangiectasia
	Gluten sensitive enteropathy	Histiocytic infiltration in the lamina propria • Metabolic storage disorders
	Eosinophilic gastroenteritis	Infectious agents

- grêles courts
- histiocytose X

# 3-diarrhée grave rebelle et malabsorption

## Causes infectieuses

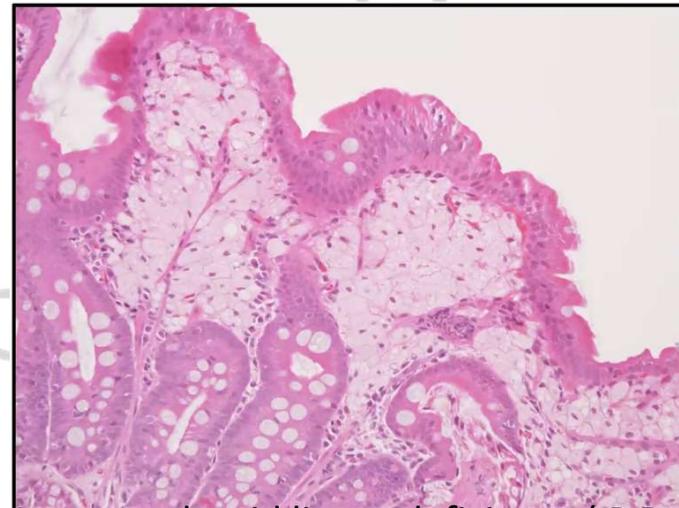
- Rotavirus
- Adénovirus
- E Coli
- Cholera



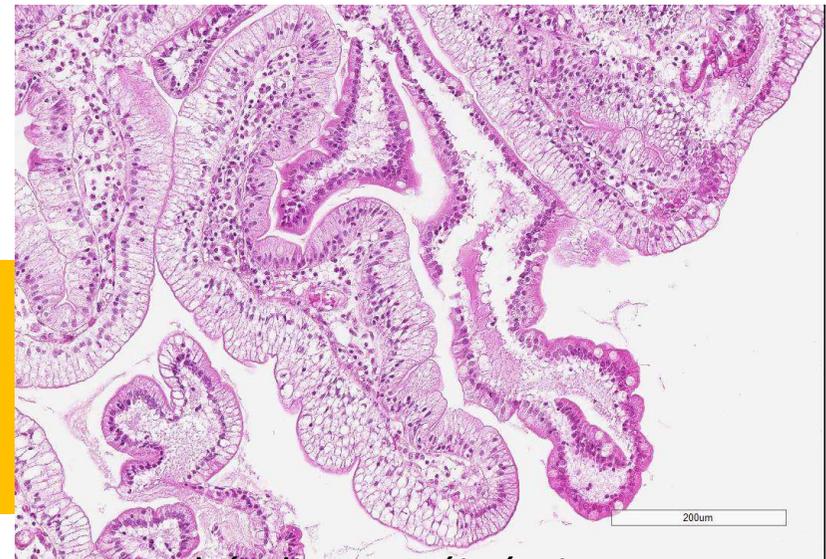
# 3-diarrhée grave rebelle et malabsorption

## Causes métaboliques

- Hypcholestérolémies génétiques
  - Cytopathies mitochondriales
  - Glycogénoses
  - CDG
  - Intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (IPDL)
  - Maladies de surcharge lysosomale
  - Maladies peroxisomales
  - Cystinurie (intestins hyperéchogènes)
- Stéatose
  - Vacuoles lipidiques
  - Histiocytes spumeux dans le chorion



Lysosomal acid lipase deficiency ( P Russo)

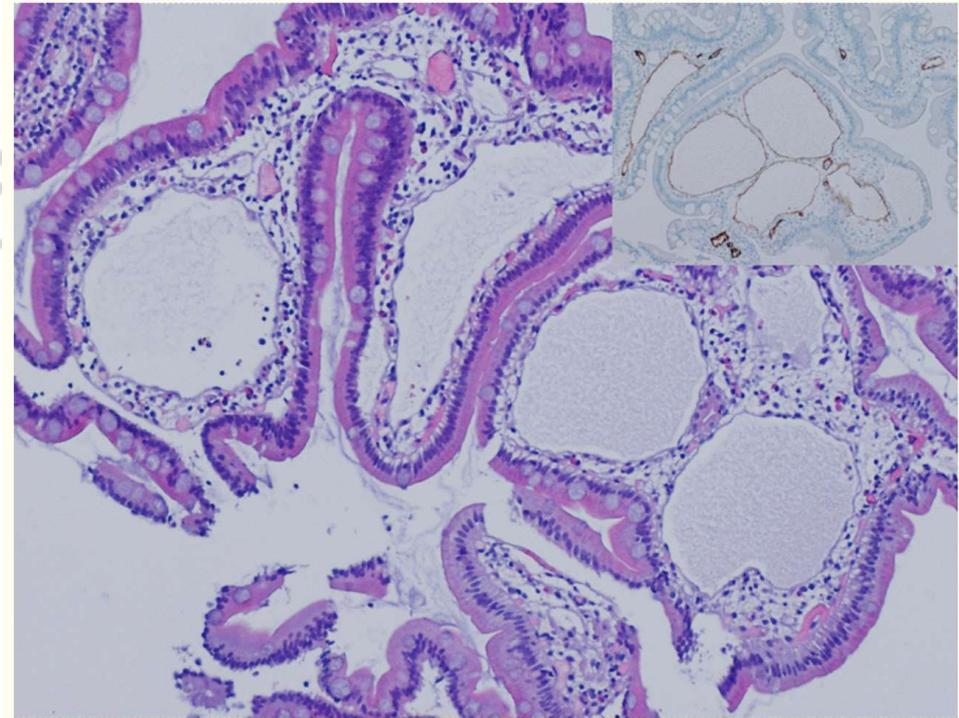


abétalipoprotéinémie

# 3-diarrhée grave rebelle et malabsorption

## Lymphangiectasies intestinales primitives

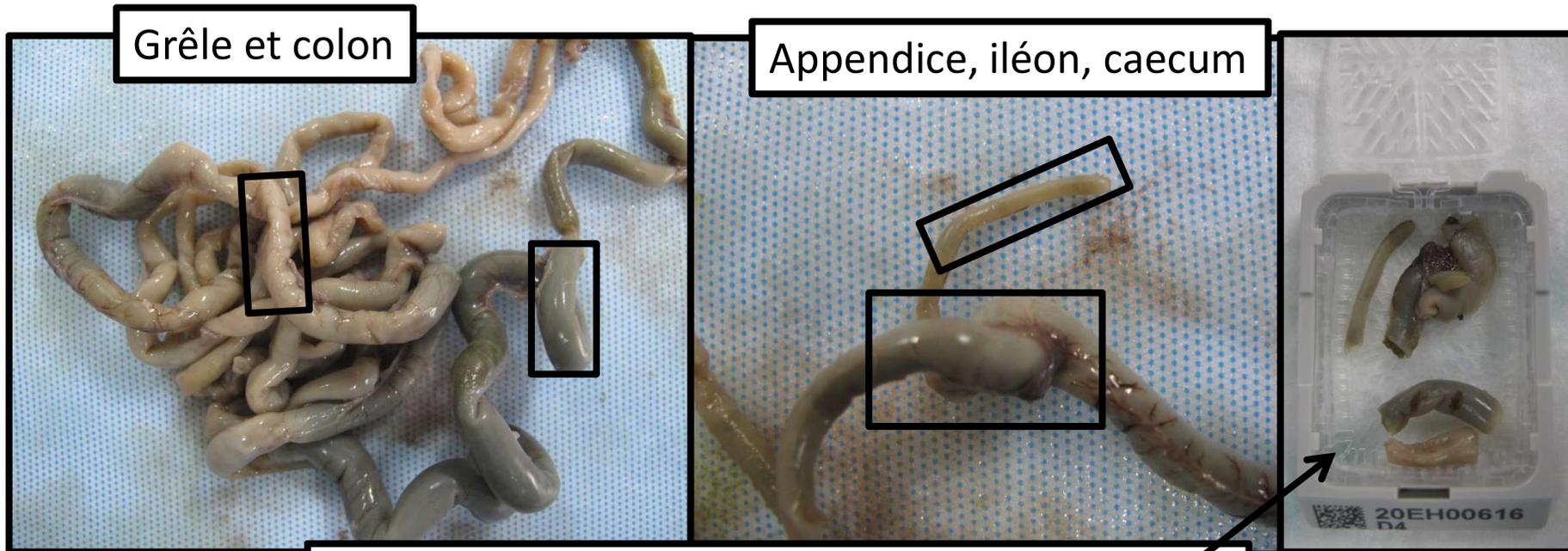
- Souvent anomalies lymphatiques extraintestinales (lymphoedème)
- ≠ lymphangiectasies secondaires (cardiopathie ou obstruction lymphatique)
- **Syndromes:**
  - Hennekam
    - *CCBE1* (18q21.32)
    - *FAT4* (4q28.1)
    - *ADAMTS3* (4q13.3)
  - Turner
  - Noonan



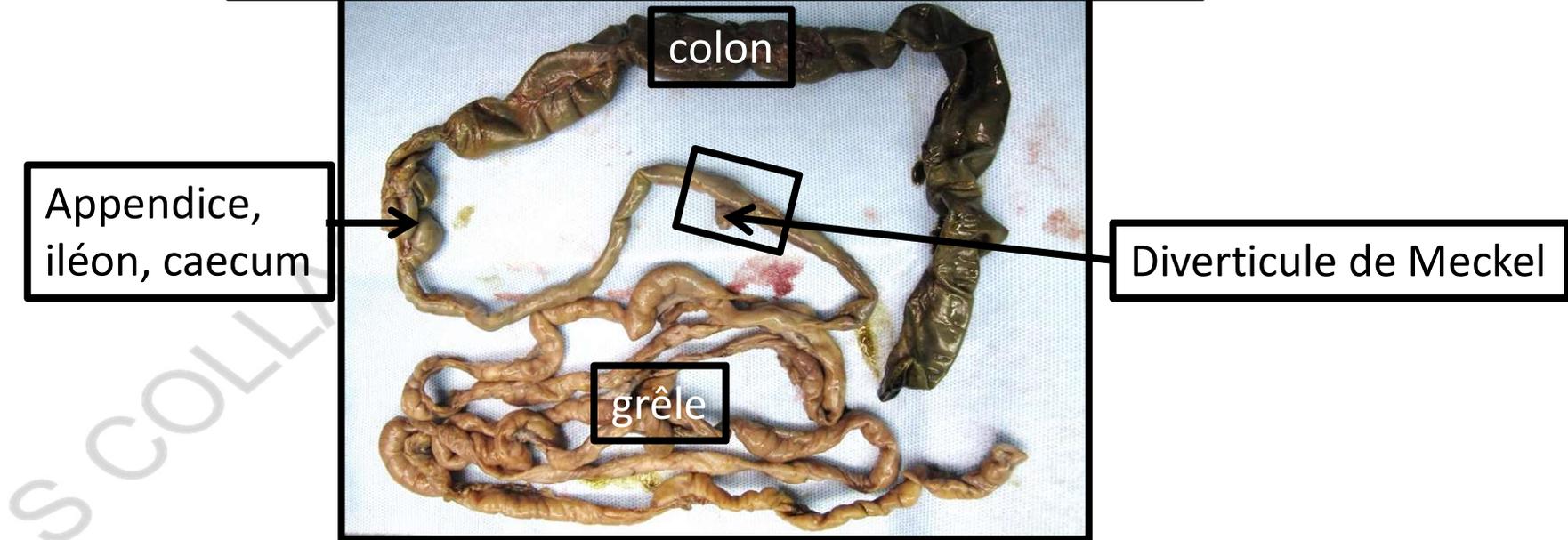
Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:5. Published 2008 Feb 22. doi:10.1186/1750-1172-3-5

# CONCLUSION

- Bien examiner le tube digestif macro et microscopiquement
- Importance de l'échantillonnage
- Étude microscopique systématique de toutes les tuniques de la paroi
  - Analyse muqueuse parfois limitée à l'autopsie car autolyse / macération
  - S'aider de l'immunohistochimie



Si petit: inclusion longitudinale sans recouper  
Si gros: faire des coupes transversales/ rondelles



## Examen microscopique de toute la paroi

- **Relief villositaire** (Vill/Cryptes >2 à partir de D2, 1 pour D1)
- **Bordure en brosse** (PAS, CD10) → atrophie microvillositaire (DGR: diarrhée grave rebelle du nrs <3 mois de vie)
- **Cellules épithéliales :**
  - Absence de cell à mucus: entéropathie auto-immune (Ac anti cell à goblets)
  - Absence de cell de Paneth faire un marquage cell endoc: enterop autoimm (Ac anti cell endocrines)
- **Microvacuolisation des entérocytes:** a- ou hypobétalipoprotéinémie
- **Desquamation anormale des entérocytes:** « en touffe » : tufting enteropathy ou dysplasie épithéliale : mutation de EpCAM ( tableau de DGR)
- **Compte des LIE (CD8)**

## Examen microscopique de toute la paroi

- **Population du chorion:** déficit immunitaire en plasmocytes ou aspect peu peuplé du chorion ou des îlots lymphoïdes
- **Débris apoptotiques** en excès dans les glandes ou les cryptes, confluent: déficit immunitaire
- **Inflammation** chronique et/ou active
- **Granulomes épithélioïdes**
- **Cellules de surcharge**, histiocytes spumeux, ou vacuolisation muscle, nerf
- **Cellules ganglionnaires**
- **Vaisseaux:** macrophages activés, thrombose, remaniements de la paroi
- **Îlots lymphoïdes** : aspect normal ou pas (! pas de centre germinatif avant la naissance)