

F1300196HAFS

Syndrome polymalformatif

Dr Martine Bucourt

Dr Pascaline Létard

Renseignements cliniques

- Hôpital de Montreuil
- Mère: 25 ans, 2^{ème} geste (1 FCS)
- Consanguinité + (parents cousins germains)
- Écho T1: RAS
- Écho T2: fente labio-alvéolo-palatine bilatérale G > D; ectrodactylie $\frac{3}{4}$ extrémités; vermis?
- IRM cérébrale: hypoplasie vermienne avec morphologie anormale

⇒ suspicion syndrome EEC

IMG à 30 SA + 3 jours

Examen macroscopique



- Poids : 1743 g (50^{ème} p. pour 30 SA).
- Taille : 43,5 cm (50^{ème} - 75^{ème} percentile).
- Périmètre crânien : 30 cm (75^{ème} percentile).
- Pas de zone d'hypoplasie dermique

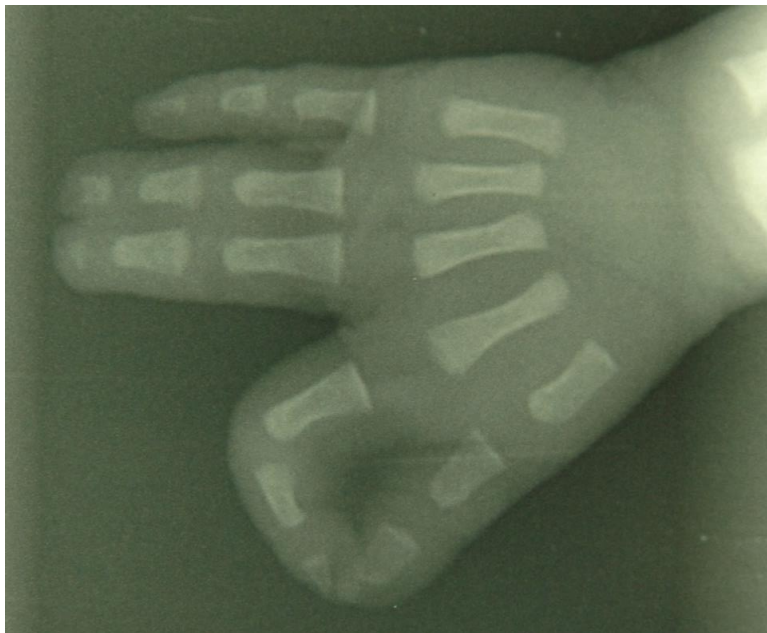


Fente labio-gingivale bilatérale très large à gauche avec absence de gencive et quasi-absence de palais. Pointe du nez déviée. Hypertélorisme



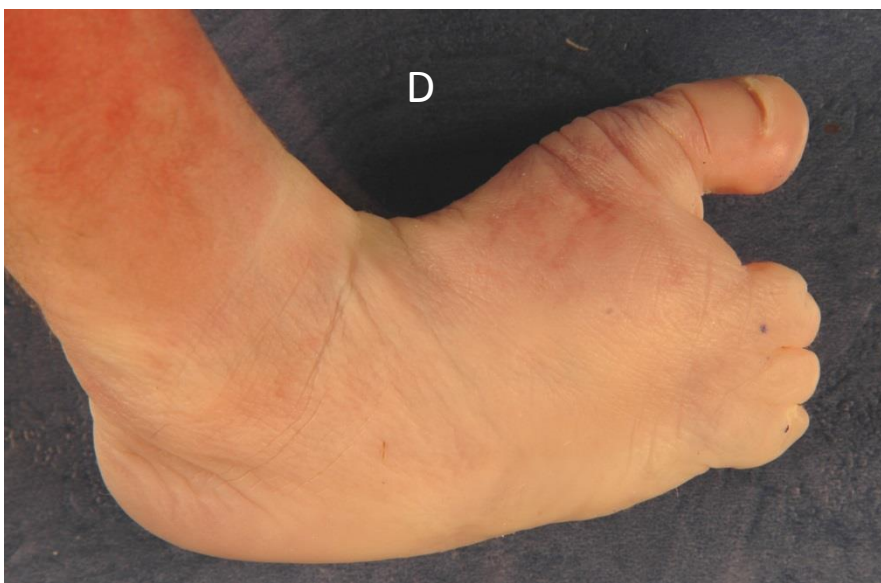


Syndactylie membraneuse 1-2 et 3-4 quasi complète. Ongles RAS



Syndactylie membraneuse 3-4 incomplète
Ongles RAS





Hallux très large avec espace important
avec le reste des orteils (syndactylie 1-2?).
Syndactylie 4-5. 3^{ème} orteil large

Hallux très large (syndactylie 1-2?)
3^{ème} orteil large

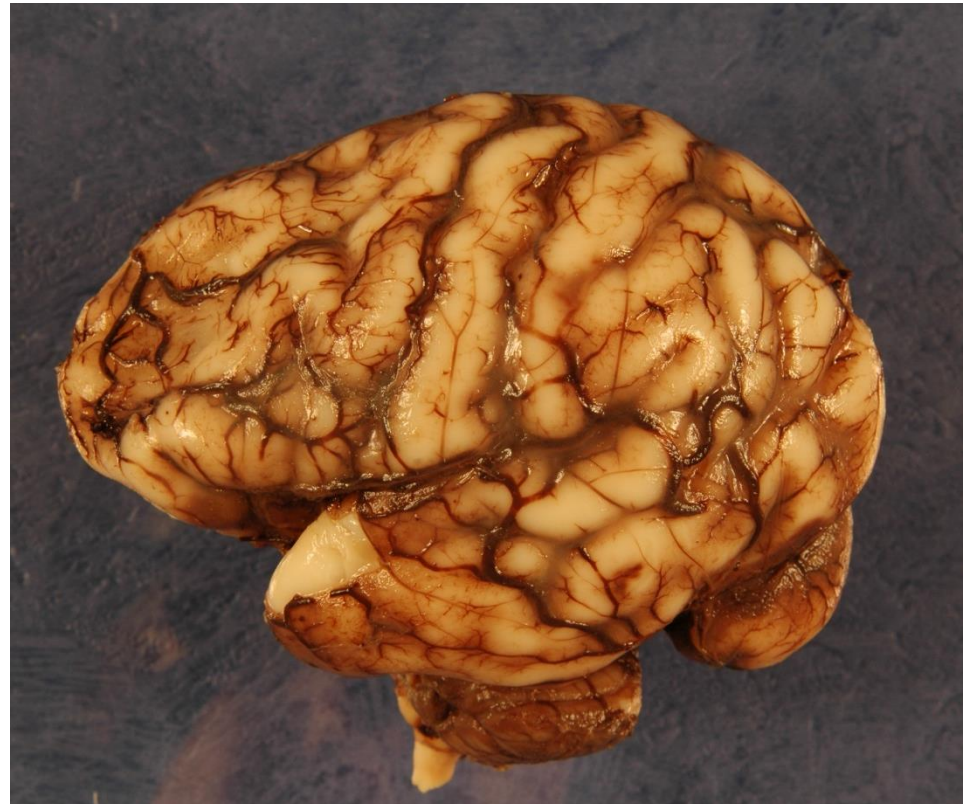
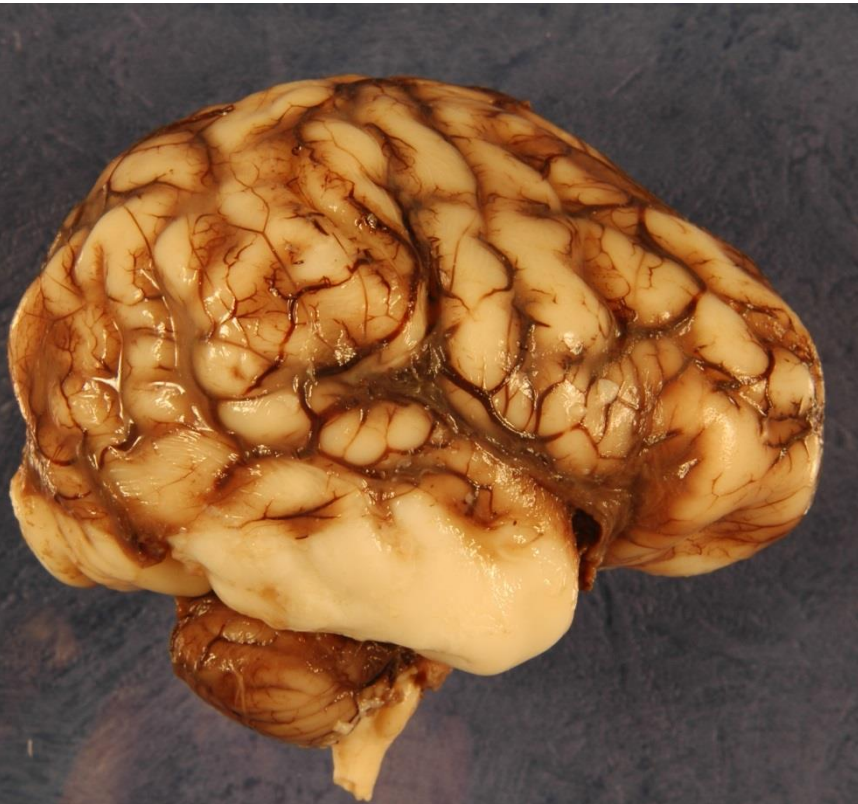


Examen viscéral

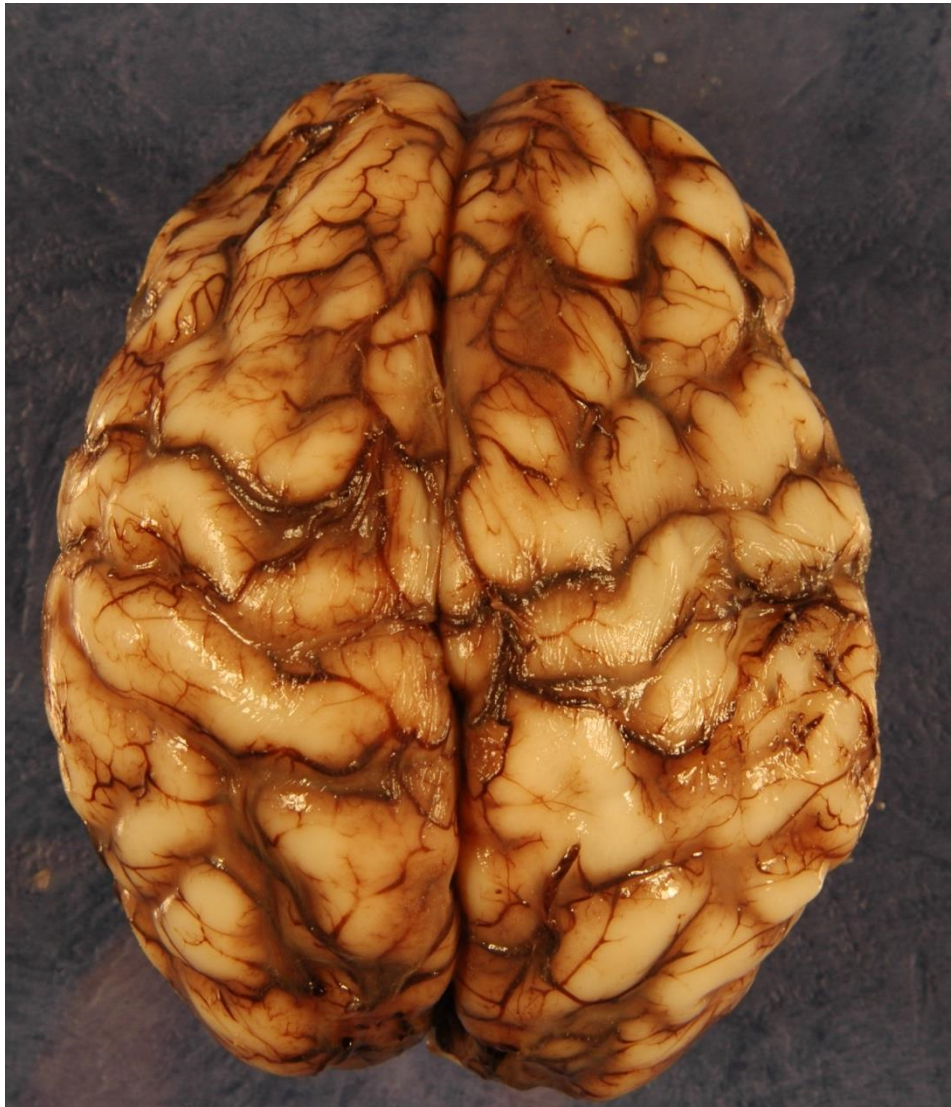
- RAS (macro et histo)

Examen de l'encéphale En sus-tentorial

- Poids et DOF au 75^{ème} percentile pour 30 SA
- Maturation OK pour 30-32 SA

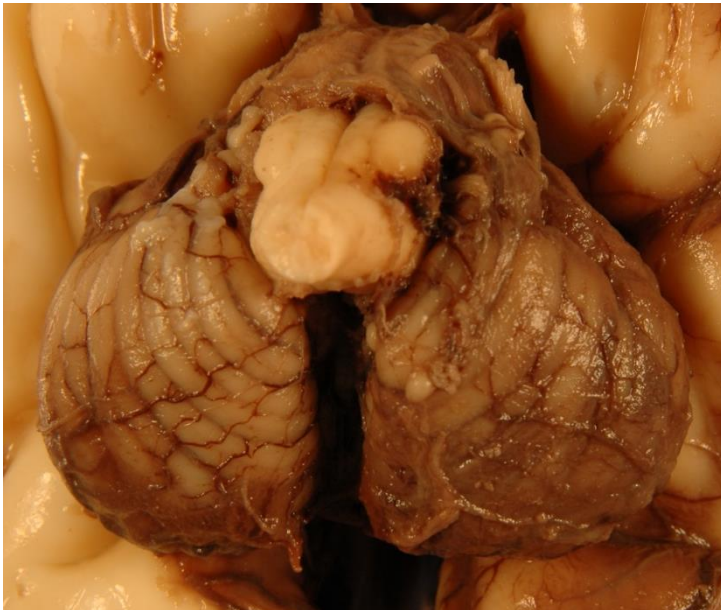


Arhinencéphalie bilatérale



Examen de l'encéphale En sous-tentorial

- Diamètre transverse cervelet: 95^{ème} percentile
- Pont et bulbe OK
- Vermis hypoplasique

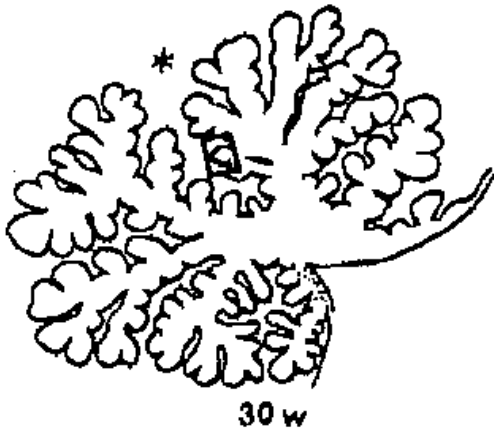


Section sagittale (macro + histo)

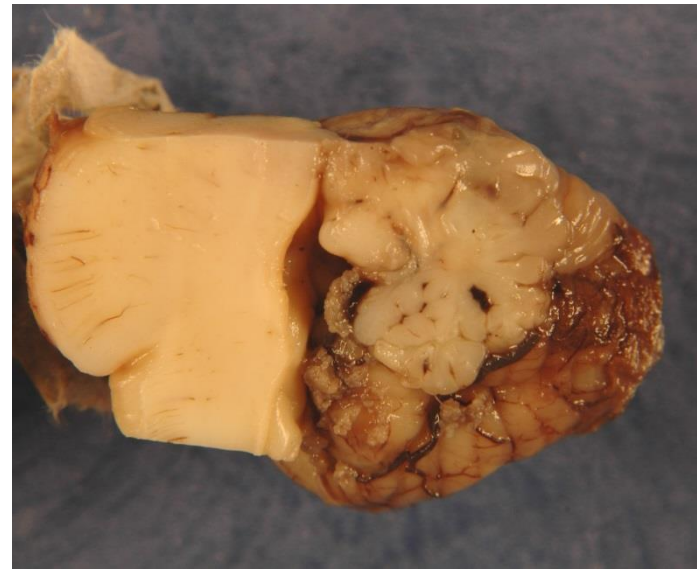
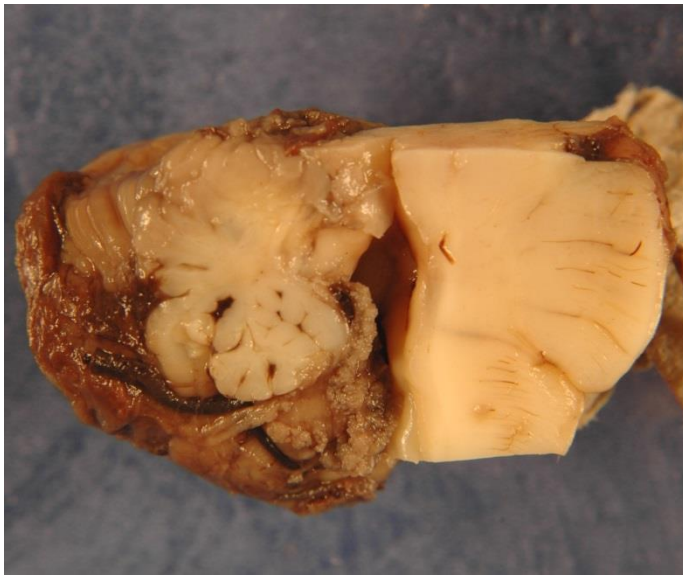
Vermis hypoplasique et anomalies de foliation

Anomalies ant > post

- Lobe antérieur: très hypoplasique et dysplasique; pas de fissure primaire et pas de foliation visible; reliquats de cortex très anarchique; foyers de neurones ectopiques
- Lobe central: insuffisamment folié; cortex conservé
- Lobe postérieur mieux conservé



Pont et bulbe OK



Examen (suite)

- Globes oculaires: RAS
- Moelle épinière: RAS
- Placenta non parvenu au laboratoire

Au total

- IMG pour syndrome polymalformatif comprenant:
 - Fente labio-alvéolo-palatine bilatérale G>D
 - Syndactylies membraneuses mains et pieds (asymétrie G/D) -> aspect d'ectrodactylie
 - Arhinencéphalie bilatérale
 - Hypoplasie avec dysplasie vermienne
- ACPA: absence de déséquilibre

Hypothèses

- Avant IMG: syndrome EEC (Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia and Cleft lip/palate)
- Après EFP:
 - Arguments pour EEC: fente, anomalies extrémités; type 1 plutôt car arhinencéphalie
 - Arguments contre EEC: anomalies vermiennes
 - Étude du gène *TP63* à Lille: négatif
- Après consultation génétique: syndrome d'Hartsfield (mutation gène *FGFR1*)
 - Étude à Robert Debré (sur ADN extrait de tissu foetal (poumon) ayant servi à l'ACPA): pas de mutation (erreur de tube??)
 - Étude à Lille (sur cellules trophoblastiques transmises par BIOMNIS ayant servi à l'étude initiale du gène *TP63*): c.1475T>A (p.Val492Glu) de novo et prédite comme délétère
 - Nouvelle étude à Robert Debré (sur ADN extrait de poumon, muscle et foie foetaux: mutation mise en évidence)

Syndrome d'Hartsfield

- = **holoprosencéphalie (spectre)**

- Anomalies CC, absence du septum pellucidum
- Arhinencéphalie
- Hypoplasie vermienne

Avec +/- DI, microcéphalie, spasticité, épilepsie, anomalies de l'axe hypothalamus-hypophyse

- **+ ectrodactylie (spectre)**

- Uni ou bilatéral, mains et/ou pieds, +/- asymétrique
- Anomalies de l'axe central
- Polydactylie, syndactylie

- +/- autres signes

dysmorphie faciale; fente labiale +/- palatine; anomalies cardiaques, vertébrales, génitales; anomalies radiales ou cubitales;

- Hérité (gène *FGFR1*; mutations perte de fonction)

- Le plus souvent : AD (de novo *FGFR1* mutation; mosaïcisme germlinal observé chez 2 familles)
- Plus rarement: AR (mutations bi-alléliques *FGFR1*), phénotype + sévère

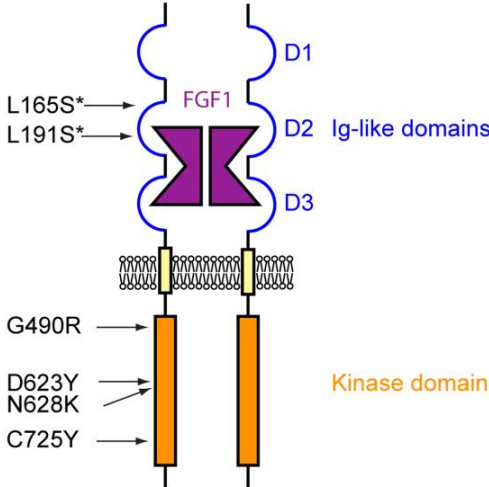
- Maladie très rare, ~20 individus rapportés dont 13 avec confirmation moléculaire

- Diagnostics différentiels

- HPE
- Syndrome EEC type 3
- Overexpression de KAL1 (dup KAL1) chez 1 individu
- Microduplication Xq24 chez 1 individu

- Maladies alléliques

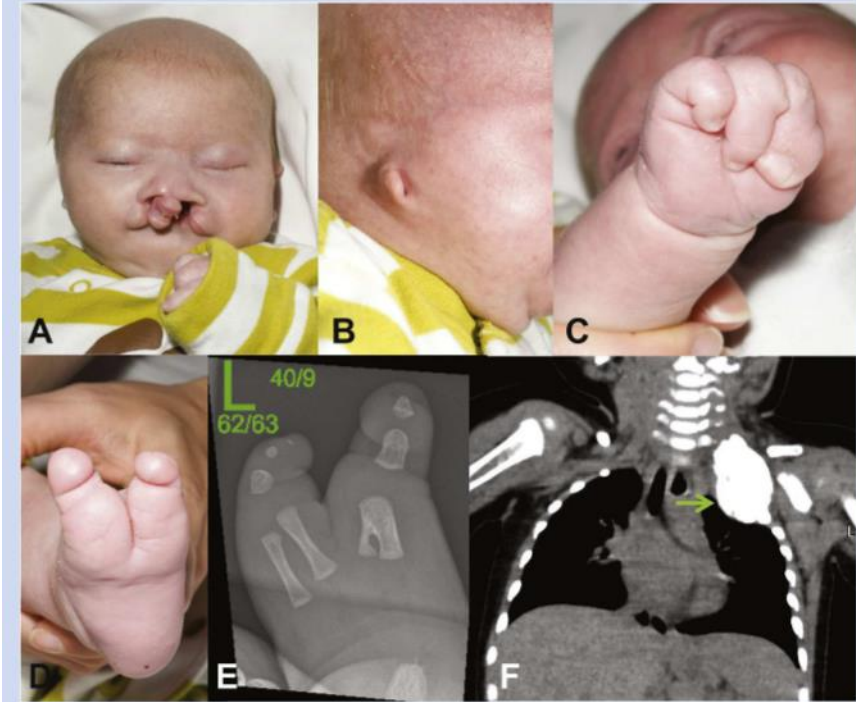
- Avec mutations *FGFR1* pertes de fonction: spectre allant des porteurs asymptote -> hypogonadisme hypogonadotrope isolé -> syndrome de Kallmann isolé ou +
- !!!! Mutations activatrices *FGFR1* = Pfeiffer syndrome



Patient 6
C725Y het

Patient 5
G628R het

Patient 1
L165S hom





Appel à collaboration

- Mémoire DIU + publication
 - Ingrid Wigniolle, gynécologue, se formant à l'hôpital Jean Verdier à Bondy (93)
 - 2 cas actuellement (+1 à Robert Debré)
 - Objectif: étude du phénotype fœtal
- Si vous avez des cas confirmés:
 - CR examen fœtoplacentaire + photos (+ consentement parental pour publication si possible) + résultats étude moléculaire
- Si cas suspectés:
 - ADN à envoyer à Nicolas de Roux à Robert Debré
- Contacts
 - ingrid.wigniolle@aphp.fr 01 48 02 67 87
 - pascaline.letard@aphp.fr 01 48 02 66 76