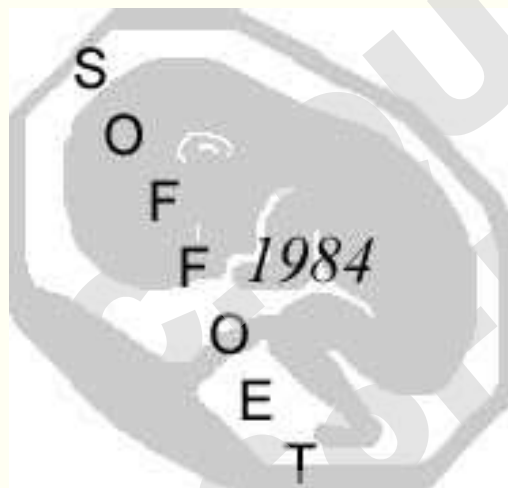




# Microcéphalies syndromiques : quelques syndromes à ne pas manquer

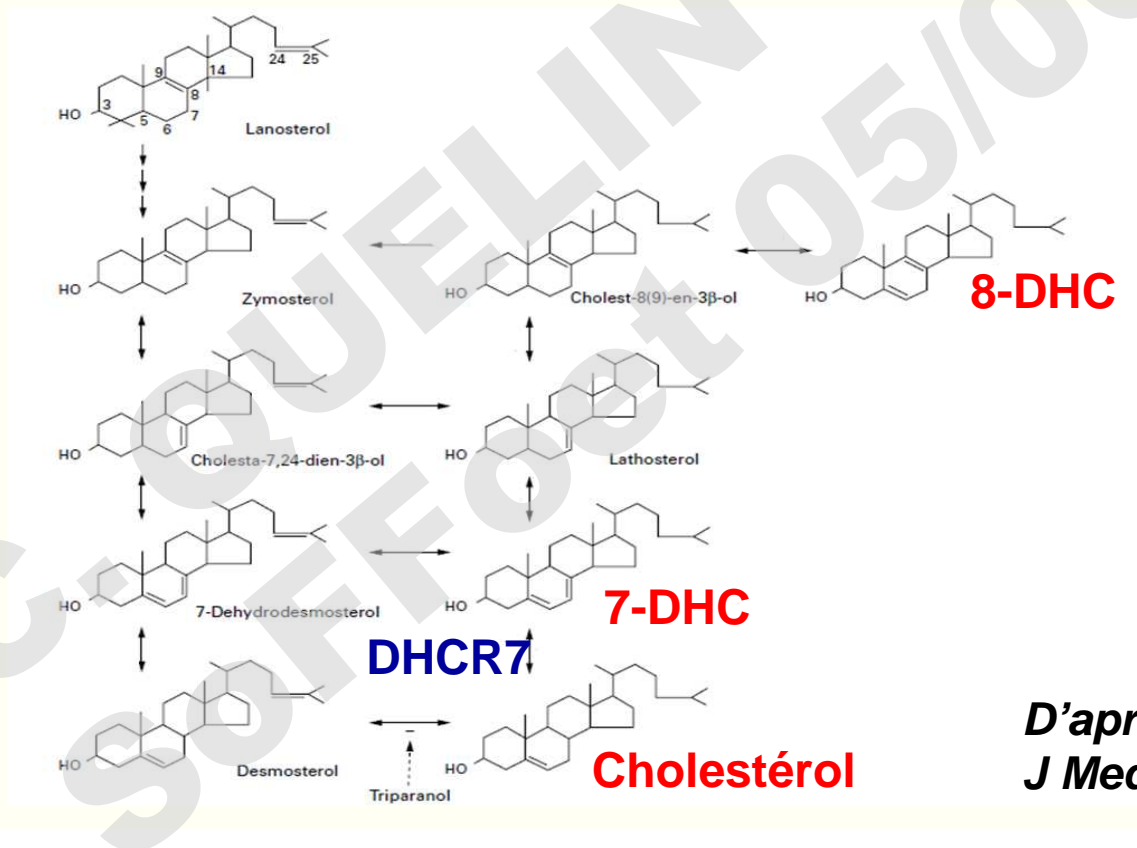


Chloé QUELIN

- Classification des microcéphalies
  - Microcéphalies asymptomatiques familiales (AD)
  - Microcéphalies environnementales
  - Microcéphalies développementales symptomatiques
  - **Microcéphalies associées (syndromiques)**
- Microcéphalies associées
  - Chromosomiques
  - Autres syndromes géniques/environnementaux :
    - 771 entités LMD
    - 993 entités OMIM

# Syndrome de Smith-Lemli-Opitz

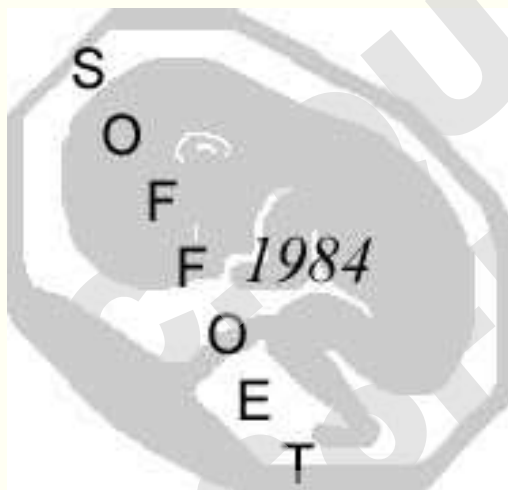
- Pathologie **Autosomique Récessive**
- Diagnostic par GC/MS + étude du gène **DHCR7** (IVS8-1G>C ++)
  - Possible sur LA ou tissus congelés
- Incidence observée << incidence attendue
  - Défaut diagnostic? Excès de FCS?



*D'après Kelley et al., 2000.  
J Med Genet.*

# Phénotype foetal du syndrome de Smith-Lemli-Opitz, à propos de 28 cas :

## Etude collaborative de la SOFFOET

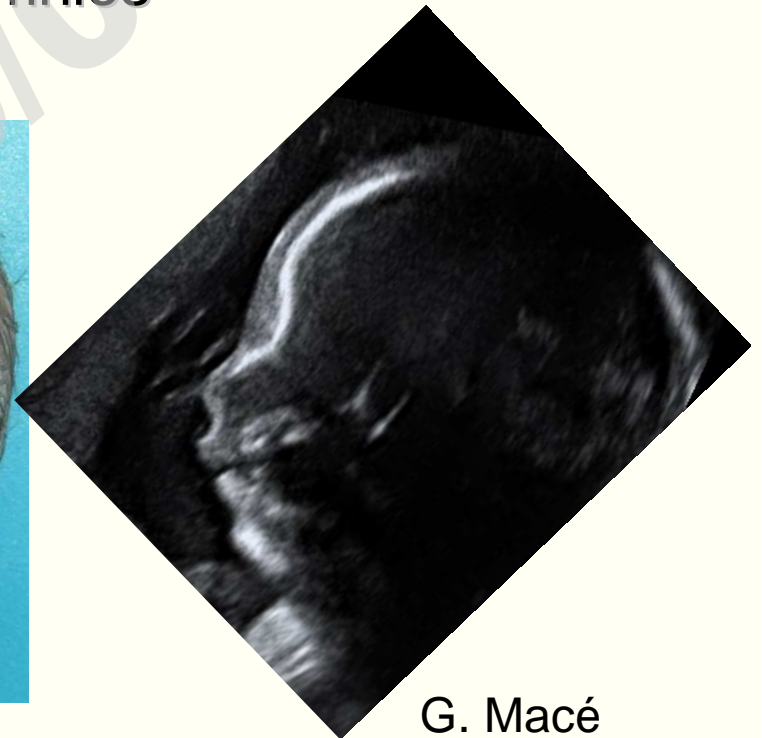


6èmes Assises de génétique, Marseille, 2012

## ❖ Phénotype foetal du SLO

### ➤ Signes classiques

- Dysmorphie faciale foetale ~ DF enfants
- Atypique en cas d'HPE, de fente labio-palatine, de rétrognatisme sévère ou d'oligoamnios



G. Macé

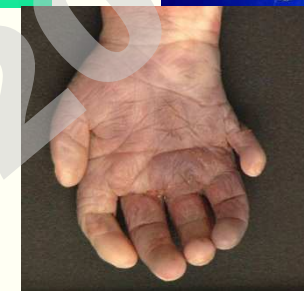
## ■ Anomalies des extrémités (pieds)

- Syndactylie II-III **92%** (1 NR) 92% à 97%
- Polydactylie post-axiale 57% 50% à 56%



- Anomalies des extrémités (mains)

- Polydactylie post-axiale 71%



- RCIU 71% → inconstant ++

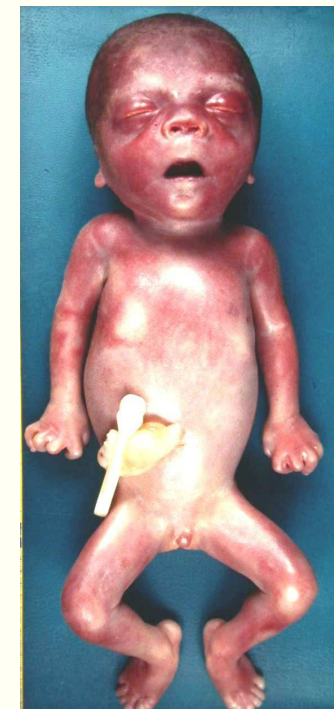
(absent chez des foetus de 16 à 34 SA)

~ Goldenberg *et al.* 2003

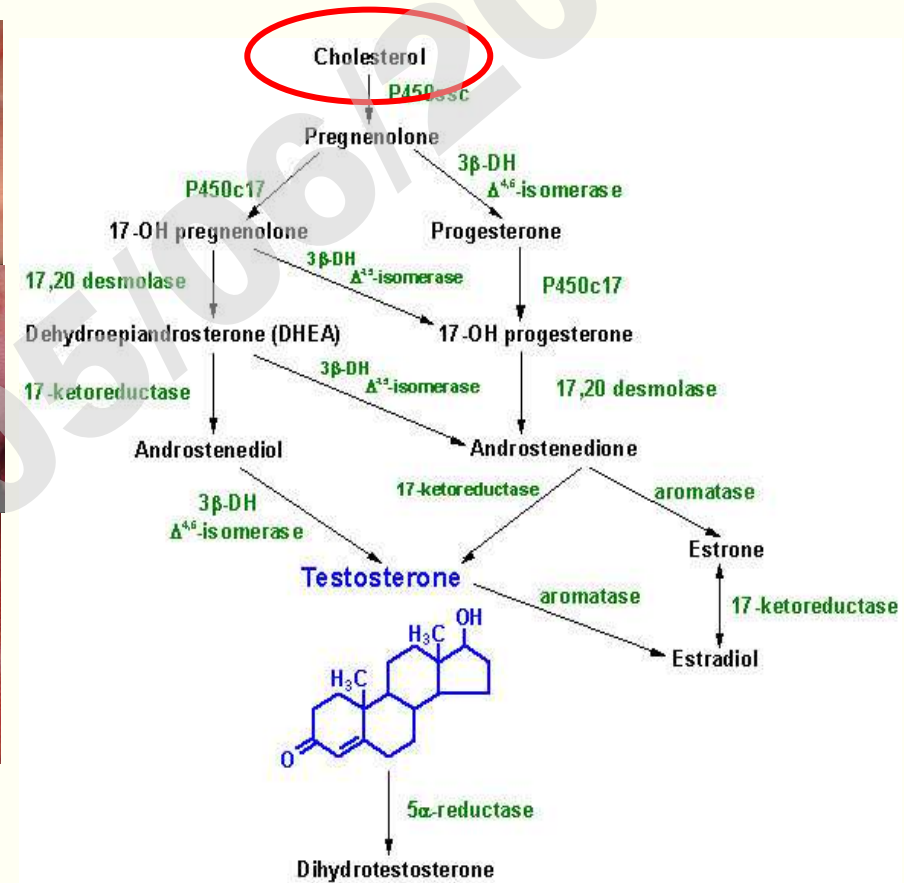
- Micromélie 100% 20%

- Micrencéphalie 60% 65% à 84%

- 5°p pour 4 foetus (14%)



- Anomalies des OGE chez tous les fœtus 46,XY  
 ≠ OGE N chez tous les fœtus 46,XX





## ■ Malformations > littérature

- Hypoplasie / Agénésie rénale **93 %** (dont 3 fœtus avec agénésie bilatérale) → **oligoamnios limitant l'échographie 26%**
- Cardiopathies **79%** 50 % à 61%
  - CAV isolé ou associé **50%** 14% à 25%
  - HypoVG, hypoVD, CIA + CIV, TAC, hypoplasie aortique, bicuspidie valvulaire pulmonaire ...
- Anomalies de lobulation pulmonaire **93%** 17% à 45%
- Anomalies digestives
  - Mésentère commun **25%** 6%
  - Polysplénie, élargissement portion caudale du pancréas...

## ■ Malformations

- Anomalies cérébrales 37% à 48%
  - ACC 25% 15% à 28 %
  - HPE 12.5% 3.7%
- Anomalies palais / luvette 75% 70%
  - FP ou FL 46% 47%, palais étroit 25%, luvette bifide 7%, agénésie prémaxillaire 3.5%
- Anomalies thymiques (hypoplasie, polylobé) 7%
- Cataracte 2/28 14% à 22%

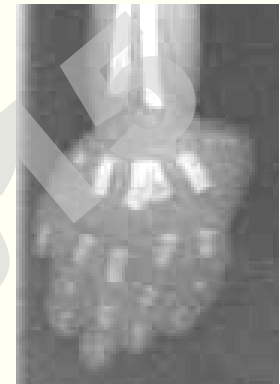
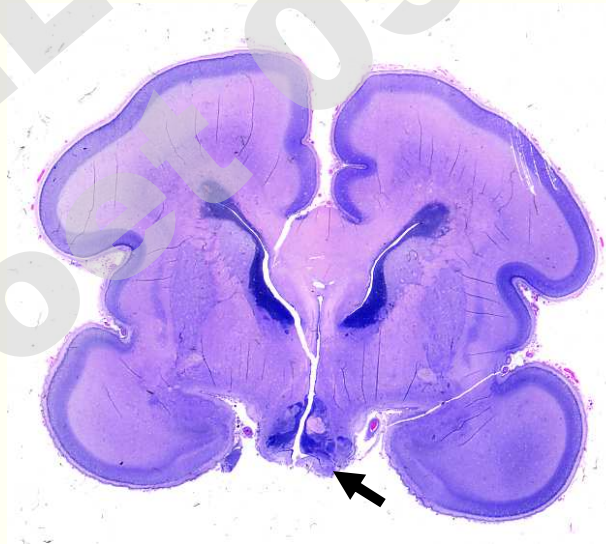
- Anomalies radiologiques

- Brachymésophalangie des index **100 %** (42% radios)



## ➤ Signes atypiques

- Anomalies radiologiques (synostose bilatérale des 3 / 4<sup>ème</sup> métacarpiens, anomalies sacrées)
- Anomalies pulmonaires (MAKP, fusion)
- Laparoschisis
- Hamartome de l'hypothalamus



# Syndrome de Cornelia de Lange

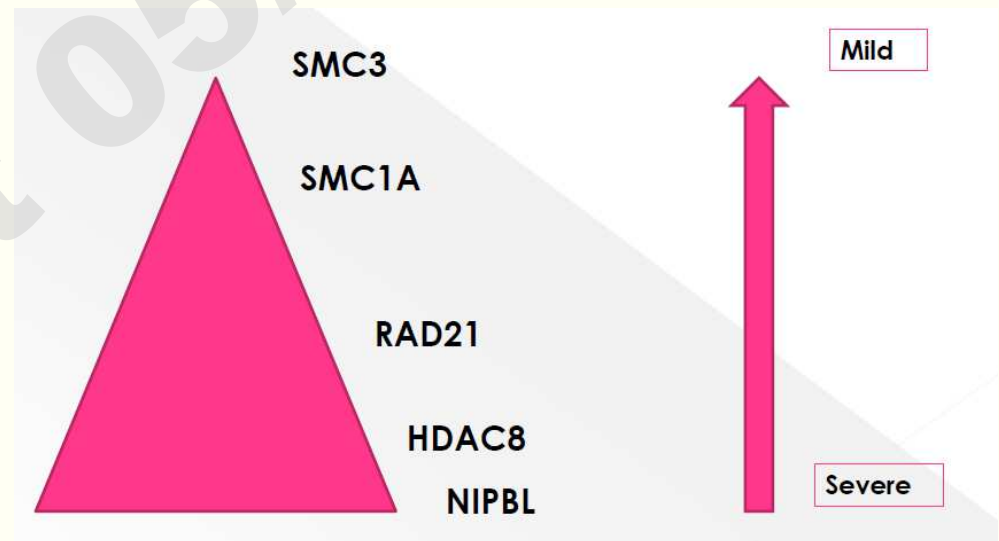
- Grande variabilité clinique
  - **Forme sévère sporadique ++, AD**
  - Forme « mild » parfois familiale (AD ou RLX) : pas de malfo des extrémités, dysmorphie moins sévère → Diagnostic difficile en foetopathologie ++



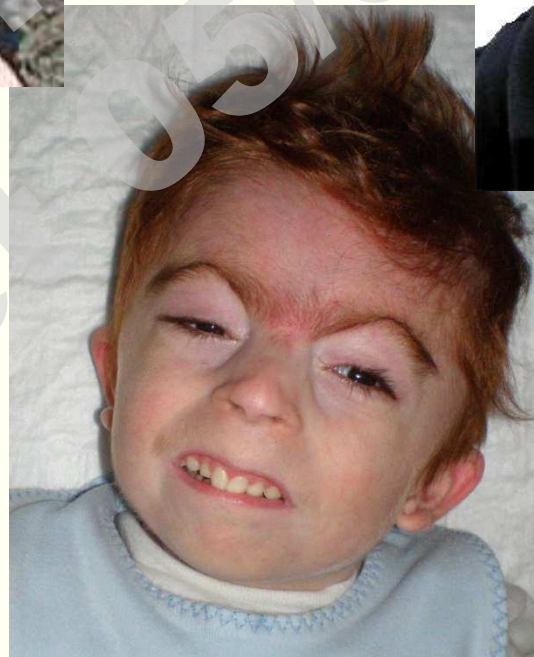
Liu, 2008

# Syndrome de Cornelia de Lange

- Grande variabilité clinique
  - **Forme sévère sporadique ++, AD**
  - Forme « mild » parfois familiale (AD ou RLX) : pas de malfo des extrémités, dysmorphie moins sévère → Diagnostic difficile en foetopathologie ++
- Hétérogénéité génétique
  - Complexe cohésine
  - ***NIPBL*** 60% ++
  - *SMC1A* 5%, *HDAC8* 5%, ± *RAD21*, *SMC3*
  - Etude moléculaire à Necker (Pr Bonnefont) : mutations dans 70% des cas

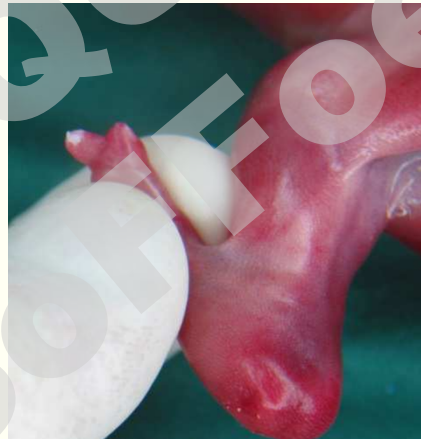


❖ Dysmorphie faciale évocatrice



## ❖ Anomalies des extrémités

- Micromélie
- Hypoplasie du pouce + 1<sup>er</sup> méta ++ ; hypoplasie + clino Vème doigt
- Anomalies réductionnelles à prédominance cubitale
- ± pieds bots





## ❖ Croissance

- RCIU (dès T3 ± T2) et retard de croissance post-natal
- Microcéphalie

## ❖ Pilosité abondante, cutis marmorata

## ❖ Malformations

- Cardiaques : CIV, CIA ++
- Uro-génitales : hypoplasie rénale, RVU / hypoplasie OGE, cryptorchidie...
- Fentes palatines
- Malrotation intestinale 2% , hernie diaphragmatique 1%

## ❖ Autres anomalies

- Déficit intellectuel modéré à très sévère, troubles du comportement, épilepsie ...
- RGO constant et sévère



# Syndrome de Rubinstein-Taybi

- Pathologie de **transmission AD**
- Hétérogénéité génétique : ***CREBBP*** et ***EP300***
- Co-facteurs de transcription impliqués dans l'acétylation des histones
- Pas de franche corrélation génotype-phénotype mais phénotype moins sévère en cas de mutation ***EP300***
- Etude moléculaire au CHU de Bordeaux (Pr Arveiler)
  - 75% à 80 % de mutations (***CREBBP*** >> ***EP300***)

## ❖ Dysmorphie faciale évocatrice

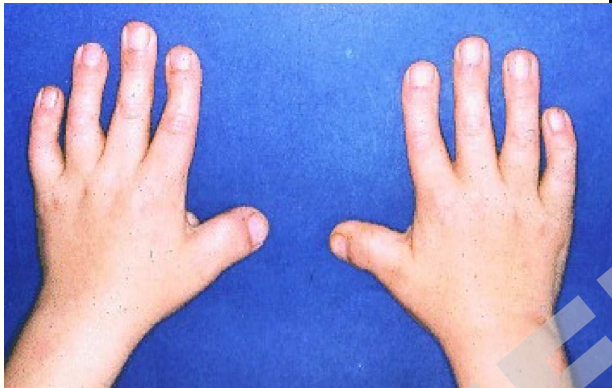
Deviens caractéristique tardivement dans l'enfance

Nouveau-né: FP obliques en haut et dehors, dépression racine du nez, microrétrognathie



## ❖ Anomalies des extrémités

- Mains : PPTU, phalanges distales larges, pouces larges, déviation radiale



- Pieds : hallux larges  $\pm$  duplication phalange distale, polydactylie, syndactylie



## ❖ Malformations

- Cardiaques (1/3 des cas) : CIA, CIV, PCA ...
- Génito-urinaires : hydronéphrose, RVU ... / cryptorchidie

## ❖ Croissance

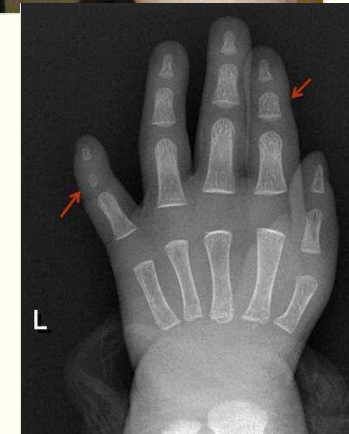
- RCIU et retard de croissance post-natal
- **Microcéphalie** (surtout post-natale)

## ❖ Autres anomalies

- Déficience intellectuelle, troubles du comportement
- Difficultés alimentaires néonatales, RGO, constipation
- Epilepsie ~ 30%
- Cutanées : pilomatrichomes (2 premières décades), cicatrices chéloïdes
- Neurosensorielles (strabisme, troubles de la réfraction, colobome, cataracte.../ surdité)
- Orthopédique (hyperlaxité articulaire, scoliose, luxation de rotule...)

# Syndrome de Feingold

- Pathologie AD, gène *MYCN*
- **Microcéphalie**
- Dysmorphie : fentes palpébrales étroites, micrognathie
- Anomalies des doigts : **brachymésophalangie, syndactylie**
- Atrésies gastro-intestinales (œsophage, duodénum ++)
- DI légère inconstante
- Surdité
- Malfo cardiaque, rénale



# Dysostose mandibulo-faciale de type Guion-Almeda

- Pathologie AD
- Gène ***EFTUD2***
- Dysostose mandibulo-faciale (hypoplasie malaire, micro-rétrognathie)
- Microcéphalie pré ou post-natale 85-90%
- DI (constante?)
- Anomalies de l'oreille externe, surdité mixte
- Atrésie de l'œsophage 50%, cardiopathie etc...
- Anomalies mineurs des extrémités



# Conclusion

- Importance des antécédents familiaux  
PC des parents ++
- Dysmorphie ++  
Pas toujours évidente chez le fœtus (RTS)
- Malformations associées ++
  - Extrémités
  - Viscérales