

SOFFOET

17/06/2016

Apport du NGS aux anomalies du corps calleux et phénotype reverse: mais oui bien sûr !

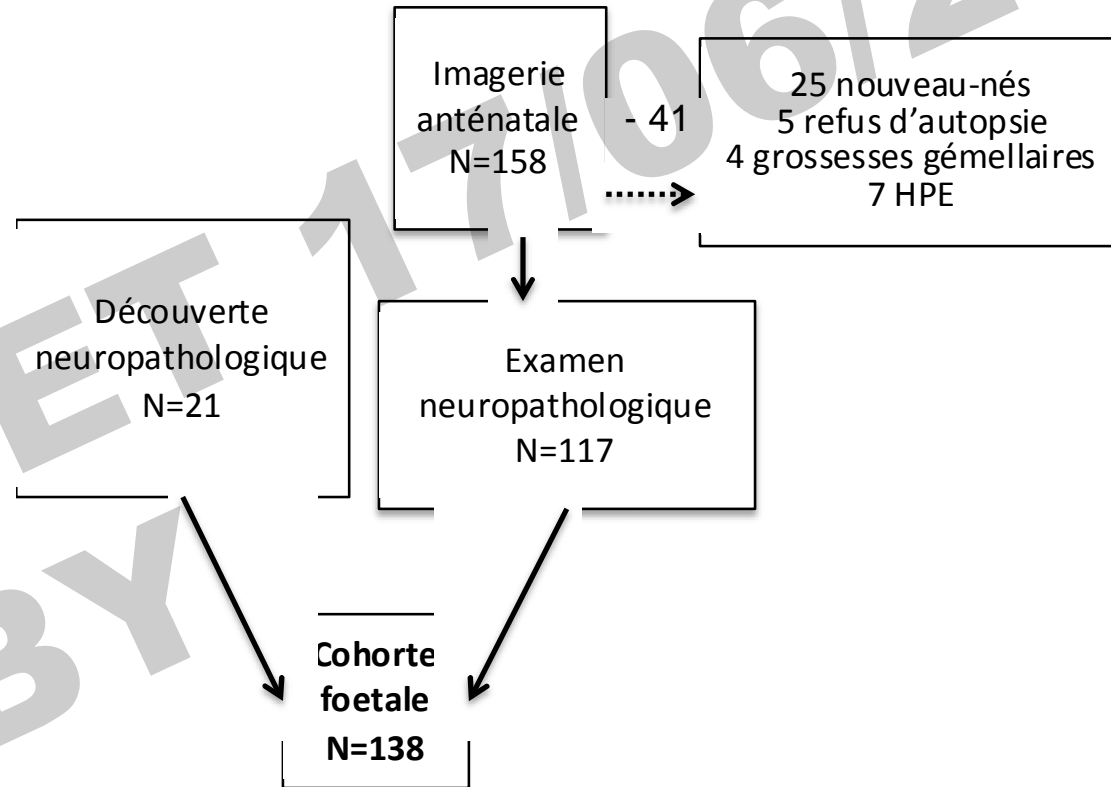
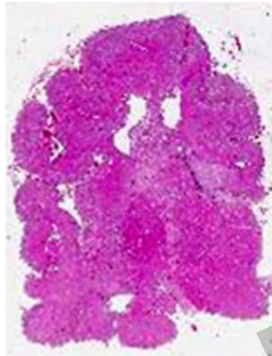
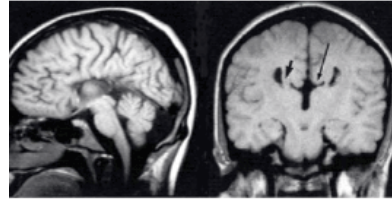
Caroline ALBY

Hôpital Necker – Enfants Malades
et Institut Imagine, INSERM U1163

Bettina BESSIÈRES, Férechté RAZAVI,
Maryse BONNIÈRE, Charlotte MECHLER

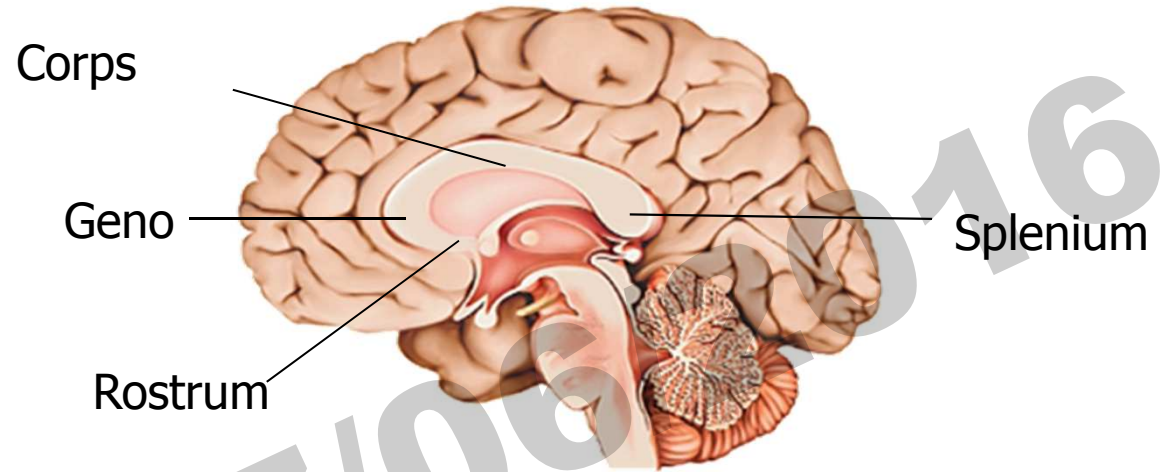
Anne-Claire BRÉHIN, Sophie PATRIER, Rouen
Mathilde LEFEBVRE, Dijon
Francine ARBEZ-GINDRE, Besançon
Charlotte MECHLER, Necker

Cohorte foetale

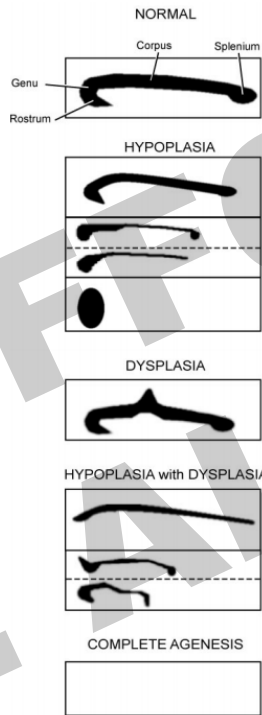


Necker-Enfants Malades
De 2000 à 2015
Analyse rétrospective

Classifications des anomalies du corps calleux



RADIOLOGIE : ANATOMIQUES



CC absent
Agénésie

CC fin
Hypoplasie
Agénésie Partielle

Hypodysplasie

CC épais
Dysplasie

Hanna et al., 2011

NEUROPATHOLOGIE DEVELOPPEMENTAUX / MECANISMES

Absence de décussation;
bandelettes de Probst

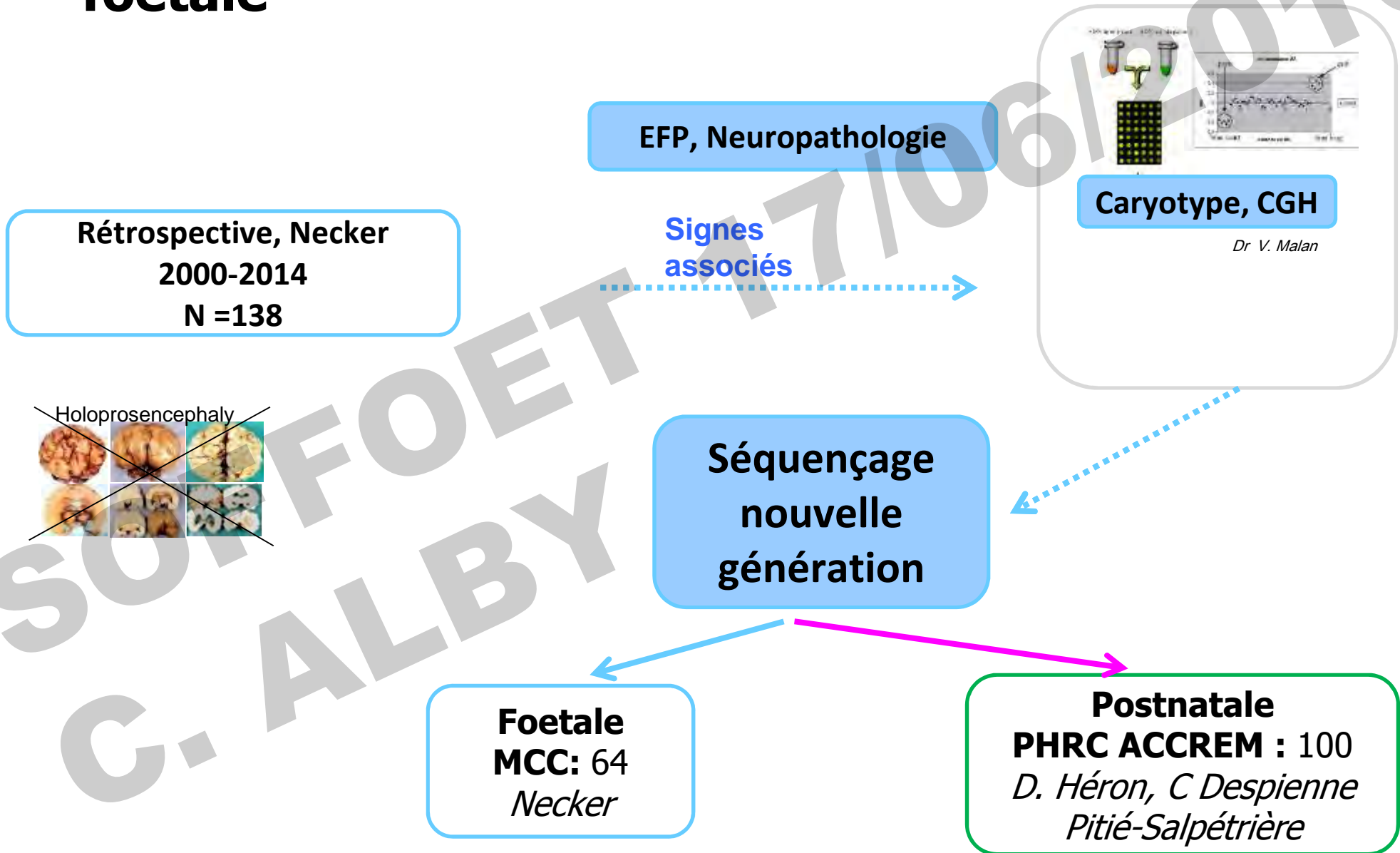
Hypoplasie

Dysmorphie
Dysplasie

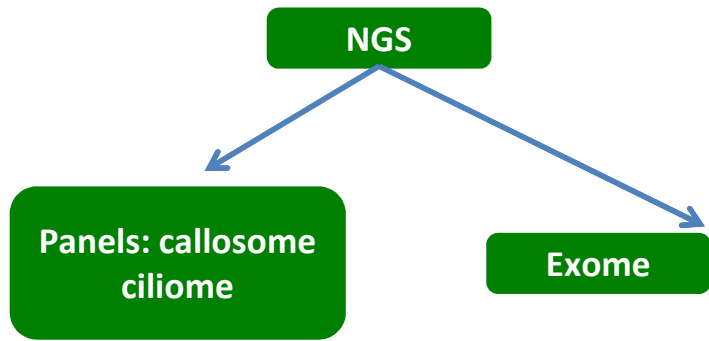
Anomalie corticale/SB

F. Encha Razavi

Anomalies du corpus calleux: étude d'une cohorte foetale



NGS: panels et exome

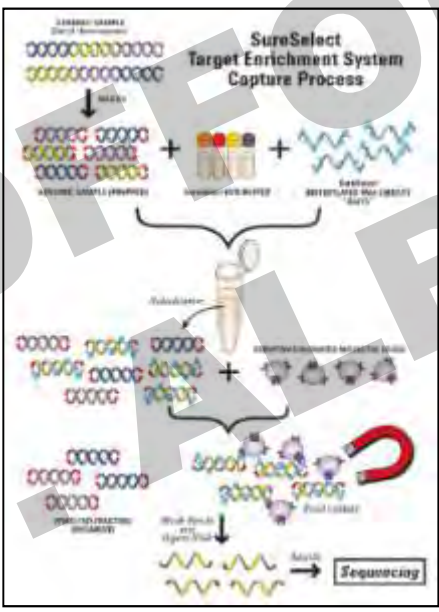


Callosome
423 gènes

Ciliome
1221 gènes

Exome
>20 000 gènes

Agilent SureSelect™
Plateforme Illumina, HiSeq



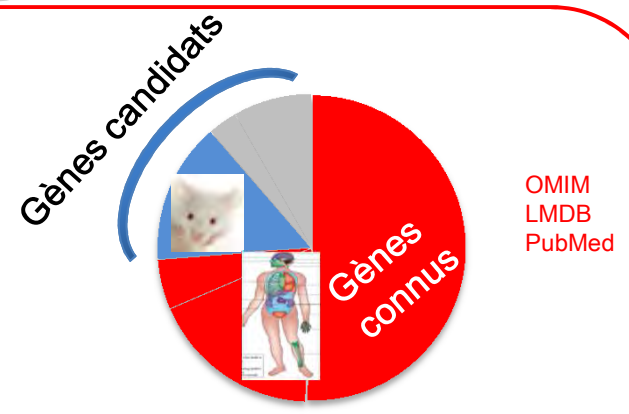
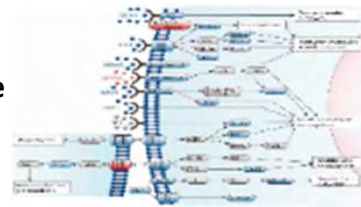
Ligne médiane



Prolifération
Migration
Spécification
neuronale



Guidance axonale



312 connus
111 candidats

Couverture 200X
99.5% bases >30X

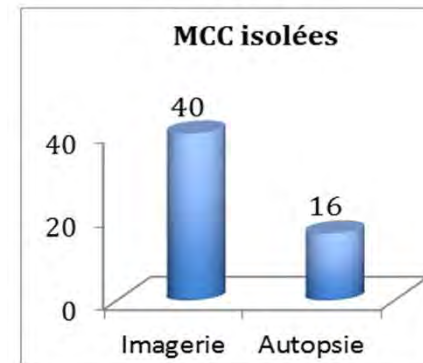
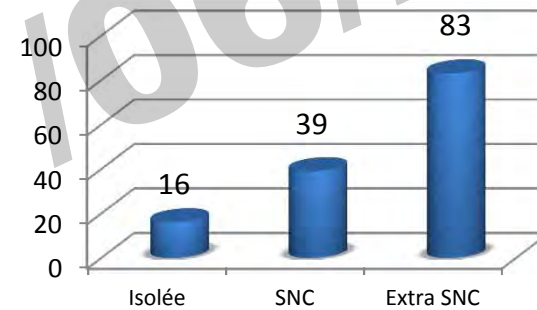
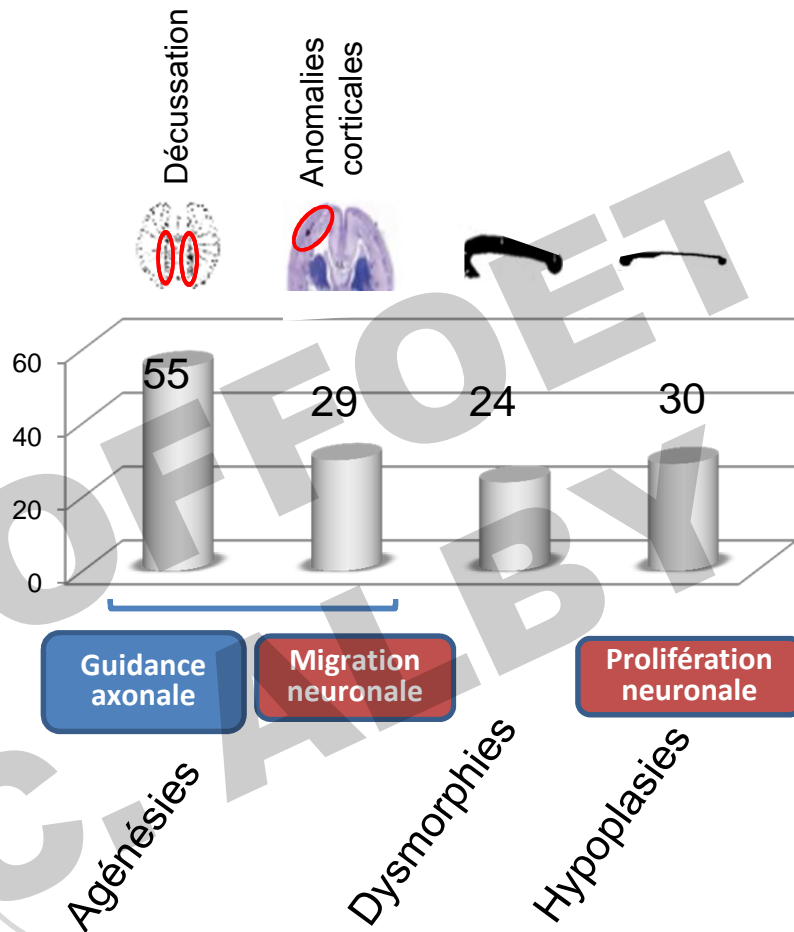
Foetus: résultats (1)

Etude rétrospective foetale,
Necker
2000-2014
N =138

Foetopathologie,
Neuropathologie

Classification
neuropathologique

Dr F. Razavi



➤ 60% des MCC dites isolées ne le sont pas après autopsie

Foetus: résultats

Clinique confirmée

N=21/138



12 anomalies
de développement cortical

Maladie	Gene	H
Syndrome d' Opitz	<i>MID1</i>	RXL
Syndrome de Zellweger	<i>PEX1</i>	AR
Déficit en PDH	En cours	
Tubulinopathie	<i>TUBA1A</i> *	AD
Tubulinopathie	<i>TUBA1A</i> *	AD
Tubulinopathie	<i>TUBA1A</i>	AD
Tubulinopathie	<i>TUBB3</i> *	AD
Tubulinopathie	<i>TUBB3</i>	AD
Lissencéphalie type 1	<i>PAFAH1B1</i>	AD
Lissencéphalie type 2	<i>POMT2</i>	AR
Lissencéphalie type 2	<i>B3GALNT2</i>	AR
Lissencéphalie type 2	<i>ISPD</i> **	AR
Porencéphalie type 2	<i>COL4A2</i>	AD
Syndrome de Bicker-Adams	<i>L1CAM</i>	RXL
Syndrome de Bicker-Adams	<i>L1CAM</i>	RXL
Syndrome de Smith-Lemli-Opitz	Dg biochimique	AR
Syndrome de Smith-Lemli-Opitz	<i>DHCR7</i>	AR
Syndrome Oro-facio-digital	<i>OFD1</i>	DXL
Syndrome CHARGE	<i>CHD7</i>	AD
Microcéphalie 5	<i>ASPM</i>	AR

Foetus: résultats

Chromosomique

N=22/138



10 hypoplasies

Région et taille chromosomique	
Dup 1pter	
Del 1qter	
Del1q44 interstitielle	
Del4p 9 Mb dup8p 7 Mb	
Del6q 4 Mb	
Dup7q 55 Mb	
Monosomie 7q36.3 1.4 Mb	
Trisomie 8p23.3	
0.8 Mb	
Iso9p10	
T18	
T18	
Mosaïque anneau 21/ Monosomie 21	
Del3q 15 Mb	
Dup8p8q 98 Mb	
Dup8p8q 45 Mb	
Del17p	
Del14q 2 Mb	CGH
Del17q 500 Kb	
Del17q 500 Kb	
Dup19p 7 Mb	
Dup21q 7 Mb	
Del10q 2 Mb	
Del11p13.3 384 Kb	

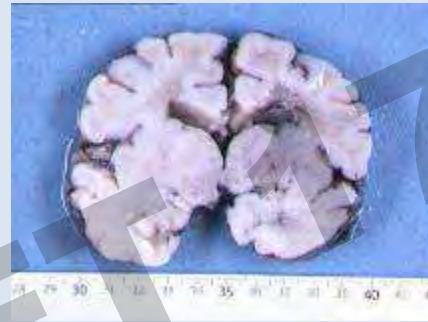
CNV récurrents

17q21.31 500kb deletion

EFP1300051

IMG 36 SA pour
ventriculomégalie

Cerveau: 97th percentile



Hypoplasie du corps calleux, ventriculomégalie triventriculaire

EFP0500091

IMG à 34 SA pour
**agenesie partielle
du corps calleux**

Cerveau: 75th percentile



Hypoplasie du corps calleux, hétérotopies sub épendymaires

1/ Koolen-de Vries syndrome (MIM 610443) 17q21.31 microdeletion

Egloff et al. Cytogenetic and genome research, 2014

Table 1. Defects of the central nervous system observed in reported patients with Koolen-de Vries syndrome caused by a 17q21.31 microdeletion

	Patients, n	Ventriculomegaly	Corpus callosum abnormalities	Periventricular white matter lesions	Other central nervous system defects
Present case	1 (M)	1	0	0	–
Dornelles-Wawruk et al. [2013]	1 (F)	0	1	0	–
Wray [2013]	1 (F)	0	0	0	–
Terrone et al. [2012]	2 (2 F)	0	1	2	–
Koolen et al. [2012b]	4 (3 M, 1 F)	2	0	0	–
Wright et al. [2011]	4 (2 M, 2 F)	0	0	0	–
Kitsiou-Tzeli et al. [2012]	3 (3 M) ^a	0	0	1	Small arachnoid cyst of the left temporal fossa (1), small cyst of the choroid plexus (1)
El Chehadeh-Djebbar et al. [2011]	1 (M)	0	1	0	Partial pituitary stalk interruption syndrome (1)
Sharkey et al. [2009]	3 (1 M, 2 F)	0	0	0	–
Jaillard et al. [2010]	2 (2 M)	0	1	0	Neuronal heterotopia (1)
Dubourg et al. [2011]	13 (8 M, 5 F) ^b	2	4	0	Bilateral subependymal heterotopia (1), abnormally shaped hippocampus (1)
Tan et al. [2009]	11 (5 M, 6 F)	3	3	2	–
Koolen et al. [2008]	22 (9 M, 13 F)	6	2	1	–
Shaw-Smith et al. [2006]	3 (1 M, 2 F)	0	0	0	–
Total	71 (36 M, 35 F)	14 (20%)	13 (18%)	6 (8%)	6 (8%)

CNV récurrents

16NF00109

ACC isolée

IMG à 35 SA

SOFFOET 17/06/2016
C. ALBY

Calvitie temporale

Dysmorphie:

-bouche large

-cou court

-lèvre inférieure éversée

SOFFOET 7/06/2016
C. ALBY

hypoplasie unguéale de tous les orteils



hypoplasie unguéale du 5° doigt bilatérale



Radios: P3 des 5 hypoplasiques



Hémi-utérus unicorne

Neuropathologie en cours

En prénatal:

ACC

Kyste poche de Blake

V4 ouvert

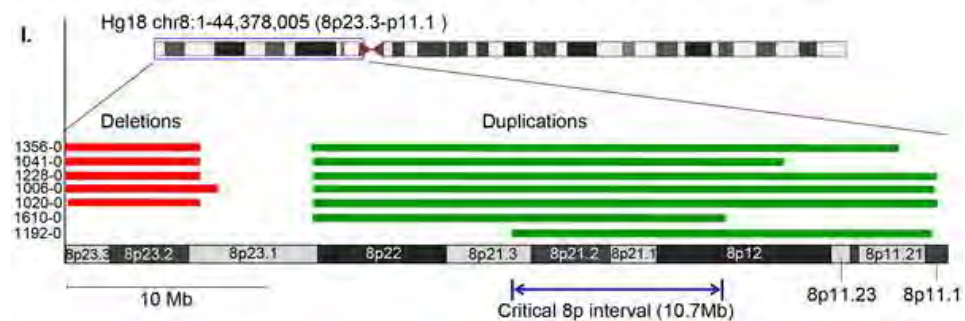
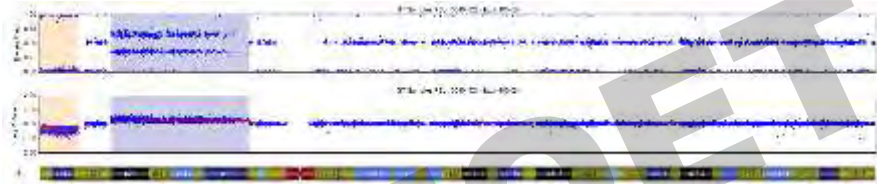


Ovaire droit absent

Inversion duplication délétion du 8p

2/Inversion duplication délétion du 8p

- 1 fœtus/ 3 patients
- Réarrangement chromosomique le plus fréquent chez les patients ACC et DI (O'Driscoll *et al.* 2010)
- Retard du développement, DI légère à sévère
- Dysmorphie faciale
- Hypertonie progressive, troubles orthopédiques sévères (contractures articulaires, scoliose)
- Malformations cardiaques, oculaires, vésico-rénales rapportées



Sajan *et al.*
2013

Etude rétrospective foetale,
Necker
2000-2014
N =138

Foetopathologie,
Neuropathologie

Clinique validée

Chromosomique

NGS

N= 21

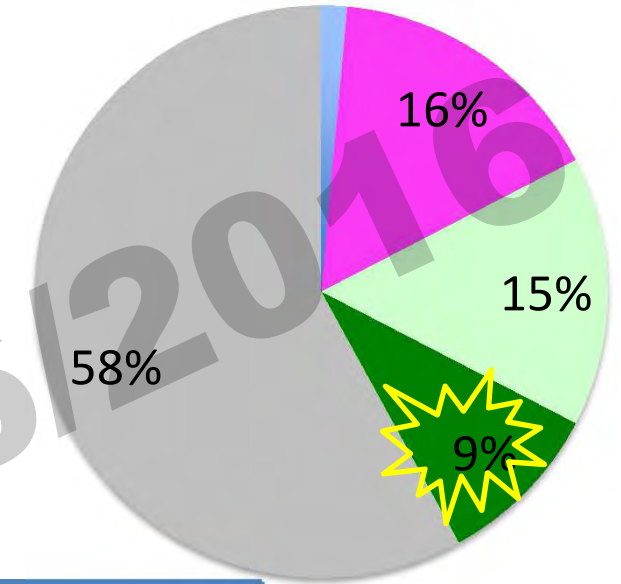
N= 22

33% diagnostics

?

Etude rétrospective foetale,
Necker
2000-2014
N =138

Foetopathologie,
Neuropathologie



Clinique validée

N= 21

Chromosomique

N= 22

NGS

N=13

42% diagnostics

DIAGNOSTICS PAR NGS

SOEFOET 17/06/2016
C. ALBY

ACC non diagnostigables en anténatal

Syndrome	Signes	H	Gène
L1 syndrome	ACC partielle	RLX	<i>L1CAM</i>
Aicardi	ACC, lacunes chorioretiniennes, épilepsie, RM	DLX	?
Andermann	ACC, neuropathie, RM	AR	<i>SLC12A6</i>
Proud / XLS	ACC	RLX	<i>ARX</i>
Peters +	ACC complète, anomalie de Peters, brachydactylie +/-	AR	<i>B3GALTL</i>
Mowat-Wilson	ACC, RM épilepsie, +/- Hirschsprung, cardiopathie, hypospadias, anomalies génitourinaire	AD	<i>ZEB</i>
Pitt-Hopkins	ACC, dysmorphie, hyperventilation épilepsie, RM	AD	<i>TCF4</i>
FG / Opitz-Kaveggia	ACC partielle, relative macrocéphalie, implantation frontale cheveux, pouces et hallux larges, constipation	RLX	<i>MED12</i>
Kallmann	DSO, ACC	AD	<i>HESX1</i>
Hyperglycinémie sans cétose	ACC partielle ou complète, encéphalopathie qqs j, hypotonie, myoclonies, décès	AR	<i>AMT, GLDC, GCSH</i>
Déficit en PDH	ACC, encéphalopathie, épilepsie, spasticité, RM	RLX	<i>PDHA1</i>

MALADIES METABOLIQUES

Phénocopies: ACC + absence de pyramides

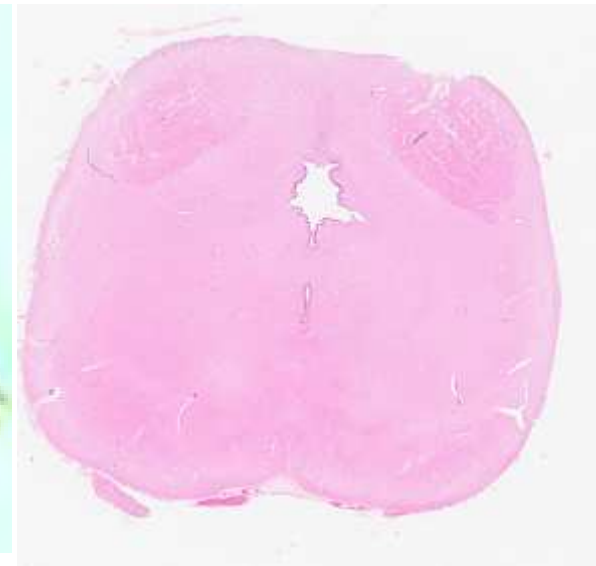
IMG à 25 sa pour **ACC, ventriculomégalie**
Hypoplasie cérébelleuse
BP, MCPH, absence de pyramides

IMG à 26 sa pour **ACC, RCIU**

BP, absence de pyramides EFP0600238

Exome: PDHA1
c.910C>T,, p.Arg304X, de novo

Callosome: PDHA1
c.1048_1054del, p.Ser350ValfsX12, de novo



ENP: kystes sous corticaux

F. Razavi

L1CAM négatif



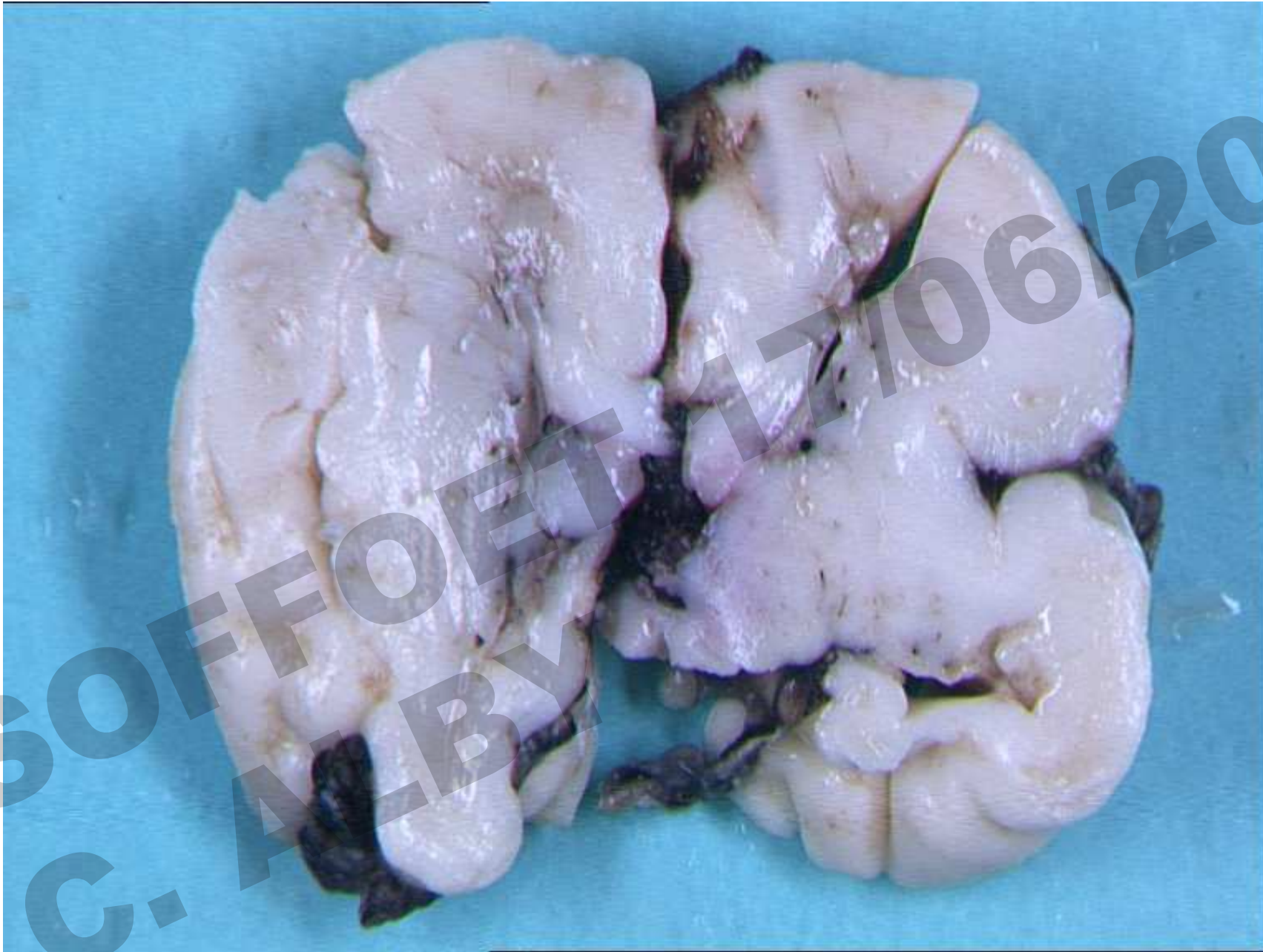
Dysmorphie :

- Fontanelle antérieure large, sutures écartées
- Front haut
- Fente palpébrales en haut et en dehors
- Ensellure nasale large
- Rebords supra orbitaux hypoplasiques
- Plis cutanés au niveau du cou

cryptorchidie.



Ventricules latéraux élargis
Corps calleux fin, genou épais avec encoche
Hétérotopies radiaires



Kystes sous épendymaires

Callosome

PEX1

- c.1588-7A>G p.?

Non rs non vu site accepteur 7 pbs en aval: -22.3% MaxEnt:

- c.1970C>T, p.Ser657Phe
damaging, non rs non vu

Hétérotopies

Noyau dentelé immature

Diagnostic rétrospectif

Dosage des acides gras à très longue chaîne : en faveur du diagnostic

Histologie: Quelques rares microdilatactions tubulaires corticales rénales

IRM: réanalyse retrispective: poles frontaux carrés, en faveur du diagnostic

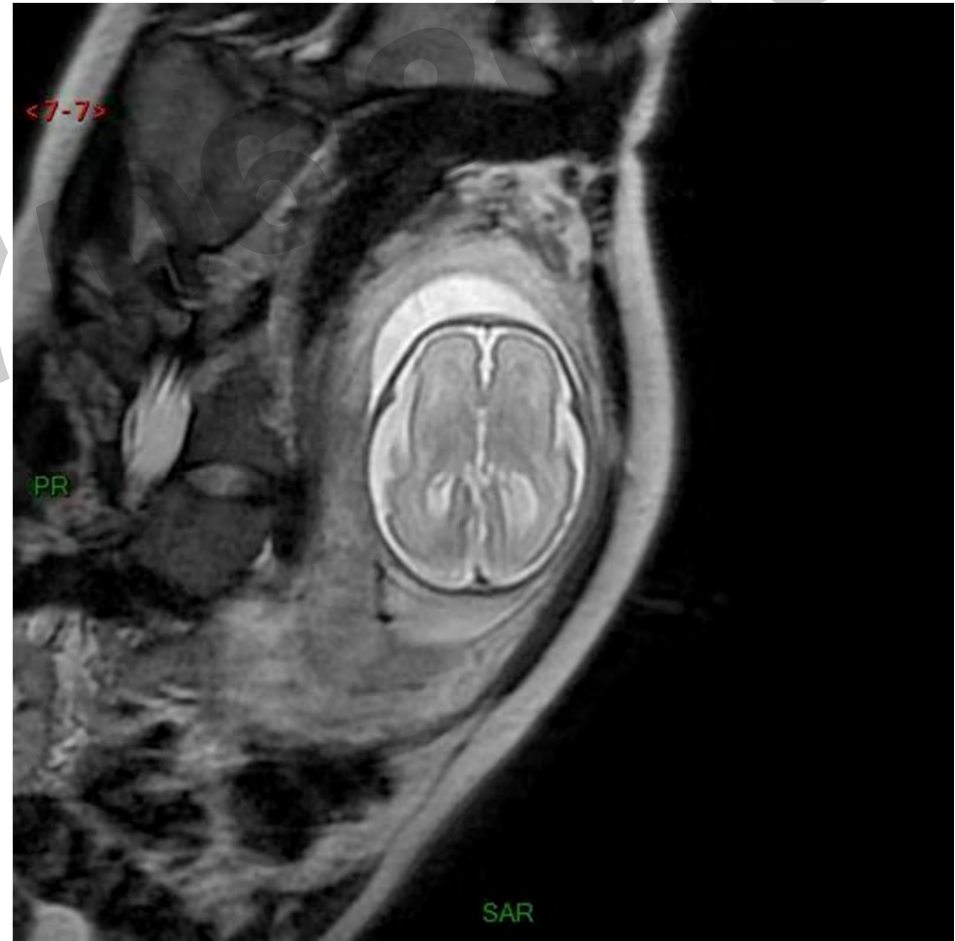


EFP1000248

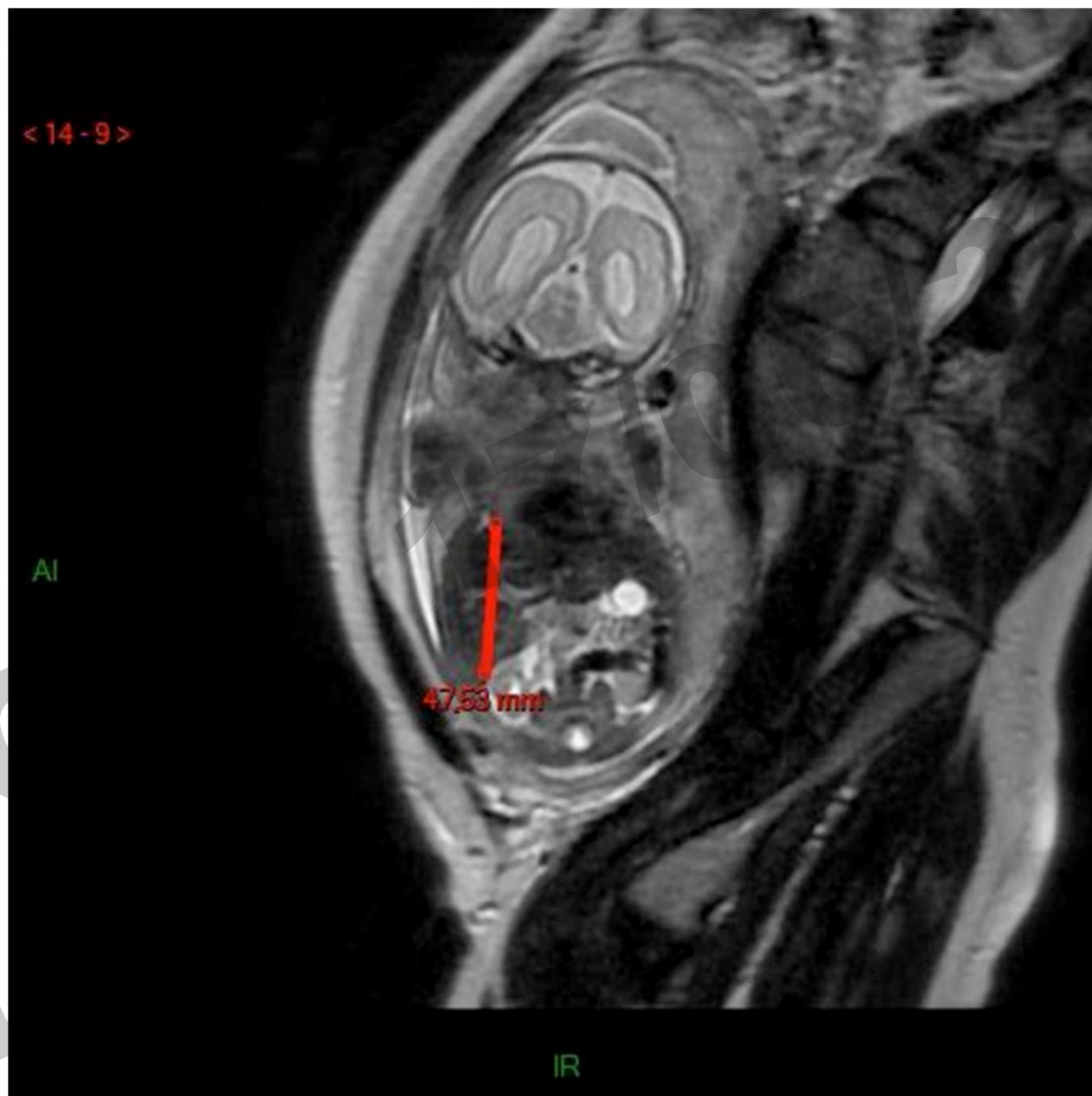
IMG à 30.1 SA pour CC dysmorphique et anomalies de la ligne médiane



CC fin



VL élargis



Hépatomégalie

Zellweger syndrome

Syndrome cérébro-hépato-rénal

▪ OMIM	214100
▪ Inheritance	AR
▪ Gene:	<i>PEX1,2,3,5,6,12,14,26</i>

Caracteristiques

- **Dysmorphie faciale**
- **Hypotonie**
- **Crises d'épilepsie**
- **Déficit intellectuel sévère**
- **Dysfonction rénale et hépatique**

Autres

- RCIU
- Hydronéphrose/Kystes corticaux
- Anomalies des OGE
- Anomalies squelettiques
- Polymicrogyrie/ Kystes sous épendymaires
- Surdité

Dosage AGTLC

MALADIES GENETIQUEMENT HETEROGENES

- + Hypoplasies ponto-cérébelleuses
- + Microcéphalies
- + Microlissencéphalies

1/ Hypoplasies ponto cérébelleuses

D.F.

Charlotte Mechler

IMG 31 SA anomalies cérébrales
consanguinité

Histoire clinique

- G1P0
- Couple consanguin : ½ frère et sœur
- Echographie T2: anomalie du corps calleux
- IRM: hypoplasie du CC, anomalies de la fosse postérieure, anomalie de gyration
- Caryotype, CGH normaux



Biométrie conforme

17/06/2016

EFP1300416

conclusion

- Garçon, issu de parent consanguin
- Anomalies cérébrales
 - Au niveau des hémisphères:
 - hypoplasie de la substance blanche par raréfaction des fibres cortico-spinales, gliose
 - hypoplasie des fibres calleuses.
 - Au niveau du tronc cérébral:
 - raréfaction des fibres pontiques transversales et longitudinales
 - olives atrophiques
 - absence des pyramides
 - Au niveau des hémisphères cérébelleux:
 - noyaux dentelés hypoplasiques
 - ½ inférieure du vermis hypoplasique, (foliation et lamination normale)

Exome: AMPD2

C.682G>T,p.Glu228X hmz exon 5

PCH9

EFP1300416, M
IMG à 31 sa pour
CCH et PCH
consanguinité

PCH
Hypoplasie du vermis inférieur
CCH
TSEN54: p.A307S *hétérozygotes*



F. Razavi

SOFFOET
C. ALBY

PCH: classification et bases génétiques

Classification	Phenotype	Locus	Inherit.	Gene	Chrom
PCH1	Anterior horn	PCH1A	AR	<i>VRK1</i>	14q32.2
		PCH1B	AR	<i>EXOSC3</i>	9p13.2
PCH2	No anterior horn Extrapyramidal syndrome Progressive microcephaly	PCH2A	AR	<i>TSEN54</i>	17q25.1
		PCH2B	AR	<i>TSEN2</i>	3p25.2
		PCH2C	AR	<i>TSEN34</i>	19q13.42
		PCH2D	AR	<i>SEPSECS</i>	4p15.2
		PCH2E	AR	<i>VPS53</i>	17p13.3
PCH4	Conserved vermis, severe, early death	PCH4	AR	<i>TSEN54</i>	17q25.1
PCH5	Vermis defect	PCH5	AR	<i>TSEN54</i>	17q25.1
PCH3	CLAM, optic atrophy	PCH3	AR	?	7q11-q21
	Mitochondrial	PCH6	AR	<i>RARS2</i>	6q15
	Early PCH with vanishing testes	PCH7	AR	?	?
	Spacisticité, MCPH, HCC	PCH8	AR	<i>CHMP1A</i>	16q24.3
	Spacisticité, MCPH, HCC	PCH9	AR	<i>AMPD2</i>	1p13.3
	Microcephaly, Epilepsy	PCH10	AR	<i>CLP1</i>	11q12.1
	Epileptic encephalopathy	EIEE14	AD	<i>KCNT1</i>	9q34.3
	Epileptic encephalopathy	EIEE5	AD	<i>SPTAN1</i>	9q34.1
	Microcephaly	MICPCH	DLX	<i>CASK</i>	Xp11.4

2/ Microcéphalies

EFP0800249



Microcéphalie -2 DS

Gyration de 20 SA pour 28 SA

Exome: RTTN

c.1526C>T; p.Ser509Phe Exon 12 mat
c.6273del; p.Gln2092Asnfsx3 Exon 46 pat

MSSP

Microcephaly
Short Stature
Polymicrogyria

- OMIM
- Hérité
- Gène

614833
AR
RTTN

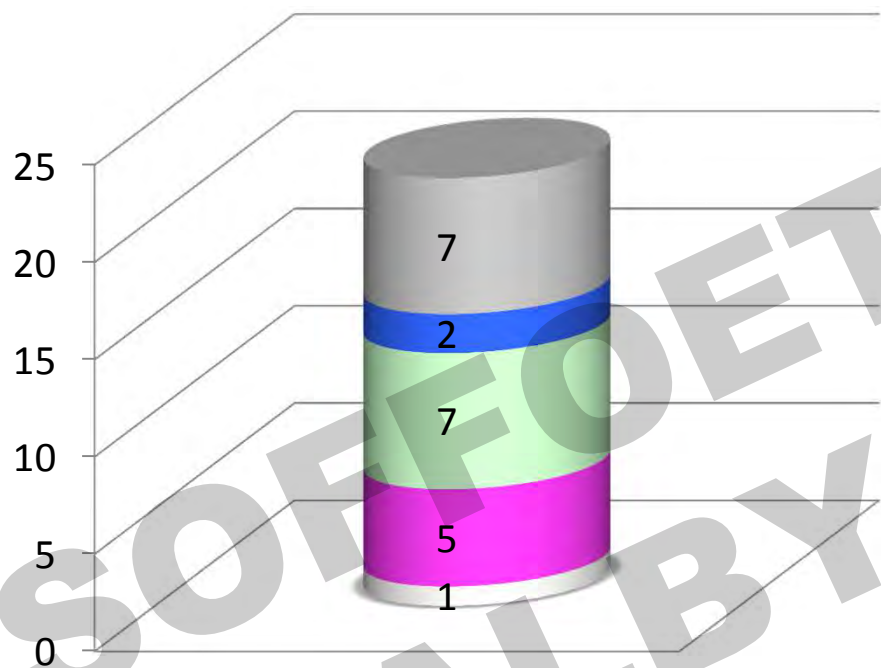
Caractéristiques

- PMGWS Polymicrogyrie
- PMCPD Nanisme primordial
- **Microcéphalie à gyration simplifiée**

Autres

- Anomalies du corps calleux
- Atrophie cérébelleuse
- Spasticité
- Syndrome pyramidal
- Déficit intellectuel de sévérité variable

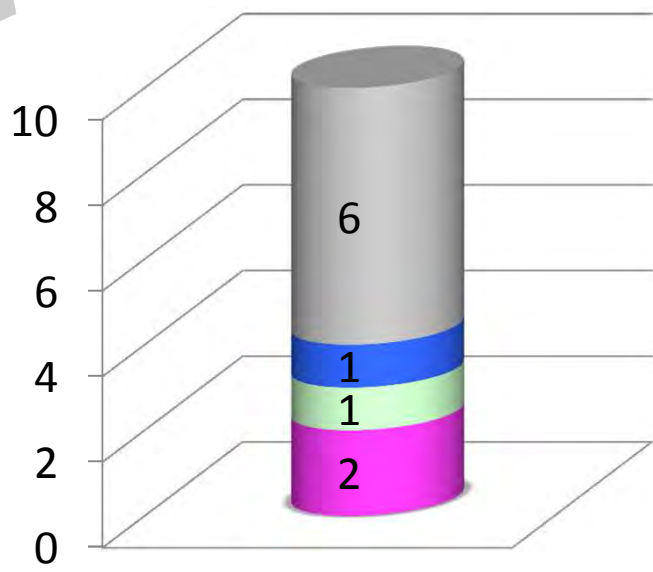
22 Microcéphalies



- 2 *TUBA1A*
- 1 *TUBB3*
- 1 *ASPM*
- 2 *DHCR7*
- 1 *KIF11*

13 diagnostics

10 Atrophies olivo-ponto-cérébelleuses



- 1 *AMPD2*

3 diagnostics

SCOFFOET 17/06/2016
C. ALBY

**SYNDROMES
POLYMERFORMATIFS**



Bébé QUE...

IMG à 21 SA

pour anomalies cérébrales et cardiaques

Journée SOFFOET du 17/06/2016

Anne-Claire BRÉHIN
Sophie PATRIER
Tania ATTIÉ-BITACH



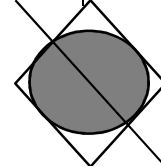
Anamnèse

Antécédent familial : néant

VAT... Kev...
Né le 17/08/1982
32 ans



QUE... Mar...
née le 24/03/1980
34 ans
77 kg pour 1m64 (IMC 26,8)



2008
grossesse : ras
naissance : ♂ de 3,2 kg

MT1 1/76
Caryotype standard : 46,XX
Anomalies cérébrales et cardiaques à l'échographie
=> IMG à 21 SA

A l'échographie....

Systeme nerveux central:

- hydrocéphalie bilatérale
- agénésie du corps calleux
- agénésie quasi complète du vermis
- probable holoprosencéphalie lobaire



Cœur:

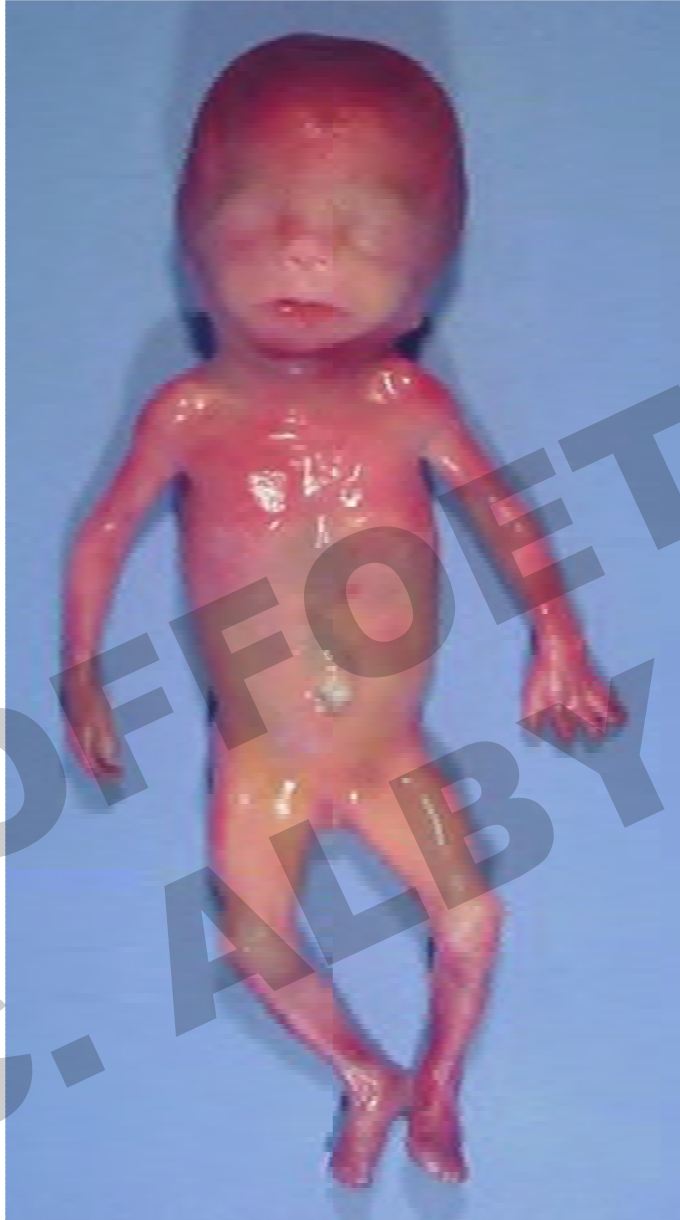
- veine supérieure gauche au sinus coronaire
- doute sur un CAV complet



Autre:

Vessie non vue

Macroscopie externe



**Mensurations compatibles avec un
terme de 21 SA**



Hypoplasie malaire
Nez court, narines antéversées
Philtrum long
Bouche à coins tombants

Oreilles basses implantées
mal ourlées
en rotation postérieure

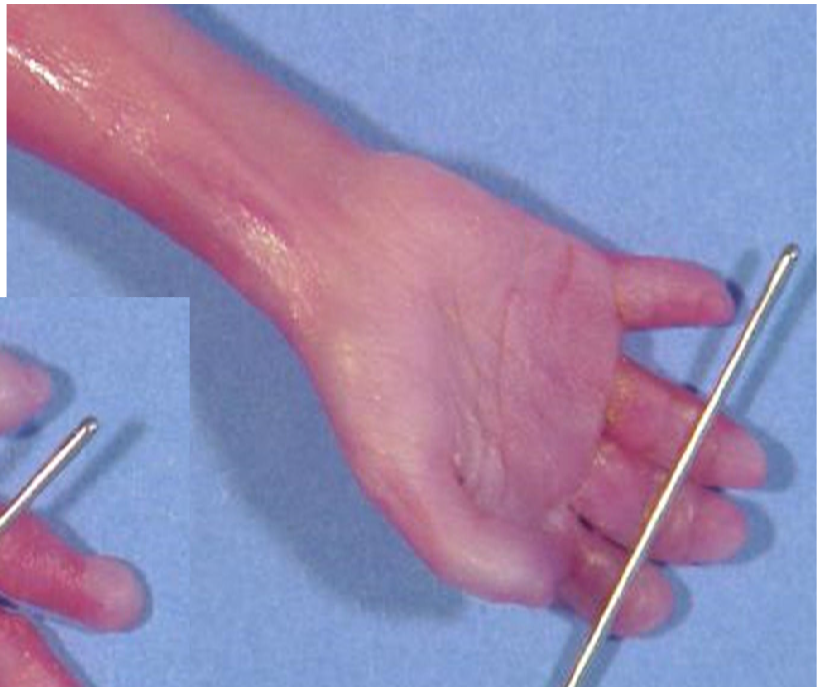


Fente palatine postérieure

SOFFOET 17/06/2016
C. ALBY



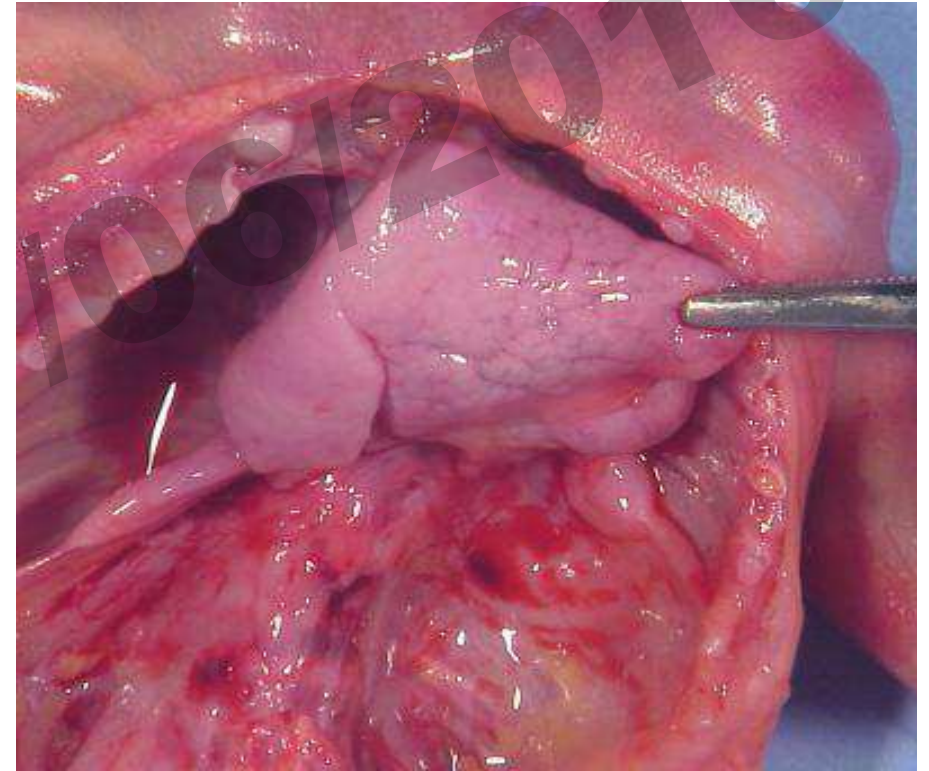
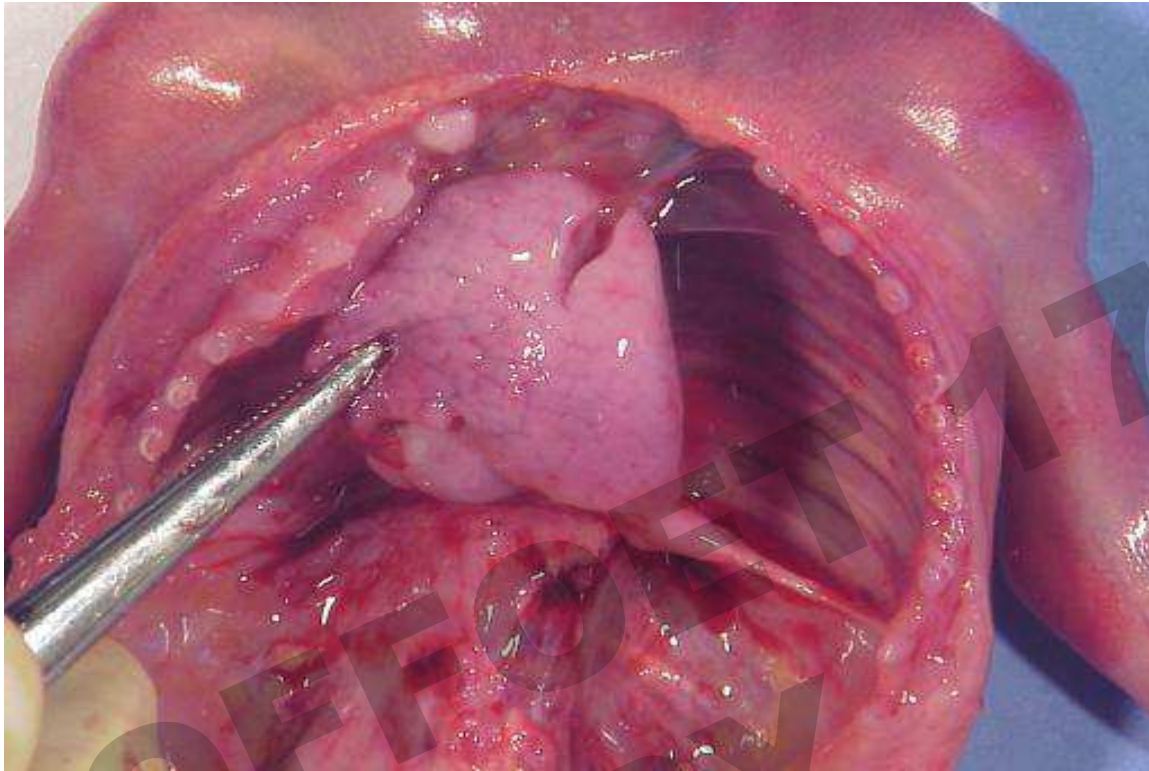
SOFFOET
C. ALBY





OGE de type féminin
Anus antéposé

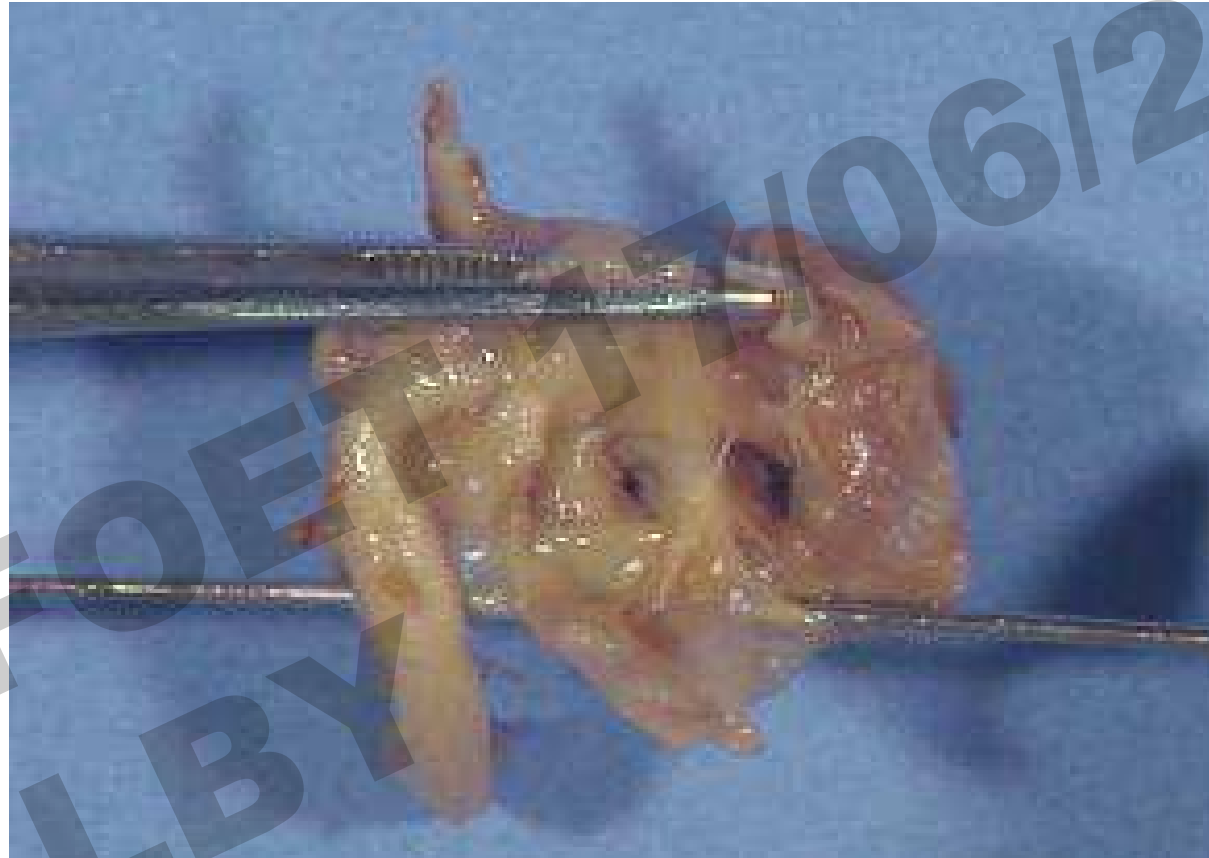
Macroscopie interne



- Anomalie de la lobulation pulmonaire
- Thymus non visualisé
- Veine cave supérieure gauche
- Artère ombilicale unique

Histologie:
retard de maturation pulmonaire

Le cœur



CAV complet avec CIV de petite taille
large CIA ostium primum
veine cave supérieure gauche au sinus coronaire

Le cœur



Cerveau



Données biométriques
conformes au terme de 21 SA

Confirmation Hydrocéphalie

*Absence d'argument en faveur d'une
holoprosencéphalie.*



Cerveau et cervelet



- Hypoplasie vermienne
- ACC avec bandelettes de Probst
- Dysplasie rétinienne Œil Droit

Au total

Dysmorphie:

petit nez, narines antéversées, hypoplasie malaire, philtrum long, bouche aux coins tombants, oreilles basses implantées en rotations postérieures et dysplasiques, fente palatine

Anomalies viscérales:

agénésie thymus, artère ombilicale unique, anomalie de la lobulation pulmonaire avec retard de maturation

Malformations cardiaques:

CIA, CIV et CAV, veine cave supérieure gauche

Malformations cérébrales:

hypoplasie vermienne, agénésie du corps calleux, hydrocéphalie et dysplasie rétinienne droite

Diagnostic moléculaire

Caryotype : 46,XX

CGH-array: pas d'anomalie déséquilibrée

Séquençage du callosome V1 (Necker):

Insertion *de novo* d'une paire de base hétérozygote située dans l'exon 18 du gène *ARID1A*
c.4886dup,p.Val1630Cysfs*18

Syndrome de Coffin-Siris par mutation du gène *ARID1A*



Syndrome de Coffin-Siris

Période anténatale :

Signes souvent discrets, croissance dans les limites de la normale

Plus rarement :

- Anomalies cardiaques (35%)
- Anomalies du SNC
- RCIU
- Microcéphalie

Phénotype variable



Kosho et al. (2014),
Santen et al. (2014)

Syndrome de Coffin-Siris

Enfance:

Signes majeurs :

- Atteinte du V^{ème} doigt/orteil
 - Hypoplasie de la phalange distale
 - Aplasie ou hypoplasie unguéale (80%)
 - Clinodactylie (65%)
- Déficience intellectuelle modérée à sévère
- Retard de développement

Phénotype variable

Signes associés:

Hypotonie (75%)

Microcéphalie

Zones d'hypertrichose/hirsutisme (95%)

Cheveux épars (60%)

Retard de croissance pré- et post-natal

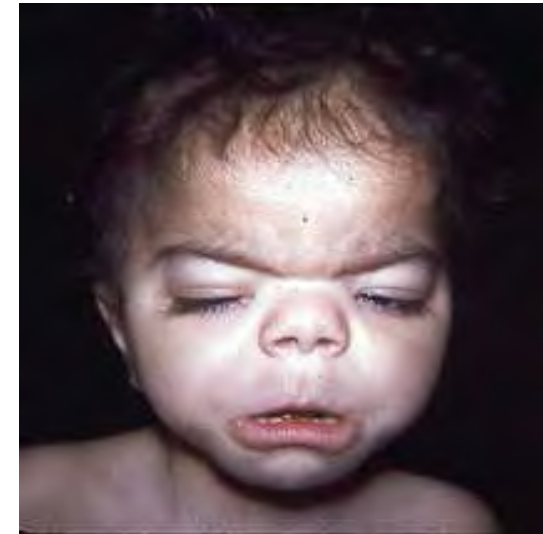
Faciès grossier/traits épais

Difficultés d'alimentation (90%)

infections respiratoires récurrentes (60%)

Convulsions (50%)

Déficit neurosensoriel (auditif / visuel) (40 %)



Kosho et al. (2014),
Santen et al. (2014)

Signes cliniques

Genes	SMARCB1	SMARCA4	SMARCE1	ARID1A	Total
Growth and feeding					
Prenatal growth					
Birth weight (mean SD score)	-1.5 (n = 11)	-1.2 (n = 11)	-1.8 (n = 3)	-0.8 (n = 6)	-1.3 (n = 31)
Birth length (mean SD score)	-1.5 (n = 6)	-1.9 (n = 6)	-2.1 (n = 3)	-1.3 (n = 2)	-1.7 (n = 17)
Birth OFC (mean SD score)	-0.8 (n = 6)	-1.1 (n = 6)	-2.1 (n = 2)	2.2 (n = 1)	-0.9 (n = 15)
Postnatal growth at the last observation					
Weight (mean SD score)	-2.4 (n = 9)	-1.9 (n = 12)	-3.3 (n = 2)	-2.9 (n = 5)	-2.3 (n = 28)
Height (mean SD score)	-4.1 (n = 11)	-2.4 (n = 12)	-3.8 (n = 3)	-3.3 (n = 2)	-3.3 (n = 33)
OFC (mean SD score)	-3.1 (n = 10)	-2.9 (n = 11)	-4.6 (n = 1)	-1.2 (n = 6)	-2.6 (n = 28)
Suckling/feeding difficulty	100% (11/11)	82% (11/12)	100% (3/3)	100% (7/7)	99% (32/33)
Tube feeding	86% (6/7)	100% (5/5)	100% (2/2)	100% (6/6)	95% (19/20)
Weaned off tube feeding	17% (1/6)	67% (2/3)	100% (2/2)	20% (1/5)	38% (6/16)
Craniofacial features					
Sparse scalp hair	91% (10/11)	42% (5/12)	67% (2/3)	60% (3/5)	65% (20/31)
Hypertrichosis	73% (8/11)	100% (12/12)	100% (2/2)	100% (7/7)	91% (29/32)
Thick eyebrows	100% (11/11)	75% (9/12)	67% (2/3)	75% (6/8)	82% (28/34)
Long eyelashes	100% (11/11)	83% (10/12)	50% (1/2)	100% (6/6)	90% (28/31)
Prosis	55% (6/11)	75% (9/12)	33% (1/3)	43% (3/7)	58% (19/33)
Nasal bridge					
Wide	55% (6/11)	0% (0/1)	0% (0/3)	80% (4/5)	60% (18/30)
Flat	18% (2/11)	65% (5/1)	33% (1/3)	0% (0/5)	
Normal	18% (2/11)	36% (4/1)	33% (1/3)	20% (1/5)	27% (8/30)
Narrow	9% (1/11)	18% (2/1)	33% (1/3)	0% (0/5)	13% (4/30)
Philtrum					
Long	40% (4/10)	27% (3/1)	50% (1/2)	14% (1/7)	30% (9/30)
Short	0% (0/10)	45% (5/1)	50% (1/2)	29% (2/7)	27% (8/30)
Normal	20% (2/10)	18% (2/1)	0% (0/2)	14% (1/7)	17% (5/30)
Broad/long	10% (1/10)	9% (1/1)	0% (0/2)	43% (3/7)	17% (5/30)
Broad	20% (2/10)	0% (0/1)	0% (0/2)	0% (0/7)	7% (2/30)
Broad/short	10% (1/10)	0% (0/1)	0% (0/2)	0% (0/7)	3% (1/30)
Upper lip vermilion					
Thin	80% (8/10)	27% (3/1)	67% (2/3)	50% (3/6)	53% (16/30)
Normal	10% (1/10)	65% (4/1)	33% (1/3)	50% (3/6)	30% (9/30)
Everted	0% (0/10)	6% (4/1)	0% (0/3)	0% (0/6)	13% (4/30)
Thick	10% (1/10)	0% (0/1)	0% (0/3)	0% (0/6)	3% (1/30)
Lower lip vermilion					
Thick	73% (8/11)	63% (10/12)	100% (3/3)	86% (6/7)	82% (27/33)
Normal	27% (3/11)	17% (2/1)	0% (0/3)	14% (1/7)	18% (6/33)
Palatal abnormalities					
Cleft palate	20% (2/10)	33% (4/12) ^a	50% (1/2)	33% (2/6)	30% (9/30)
Skeletal limb features					
Hypoplastic 5th fingers or toes	73% (8/11)	100% (12/12)	100% (3/3)	86% (6/7)	88% (29/33)
Hypoplastic 5th fingernails or toenails	100% (11/11)	100% (12/12)	100% (3/3)	86% (7/8)	97% (33/34)
Hypoplastic other fingernails and toenails	70% (7/10)	50% (5/10)	67% (2/3)	75% (6/8)	65% (20/31)
Prominent interphalangeal joints	44% (4/9)	27% (3/1)	50% (1/2)	20% (1/5)	33% (9/27)
Prominent distal phalanges	75% (6/8)	50% (5/10)	33% (1/3)	20% (1/5)	50% (13/26)
Scoliosis	78% (7/9)	0% (1/10)	50% (1/2)	29% (2/7)	39% (11/28)

SD, standard deviation.

^aSubmucous cleft palate was observed in another patient.

Complications

Genes	<i>SMARCB1</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>SMARCE1</i>	<i>ARID1A</i>	Total
Internal complications					
Cardiovascular	45% (5/11)	42% (5/12)	67% (2/3)	38% (3/8)	44% (15/34)
Gastrointestinal	70% (7/10)	67% (8/12)	50% (1/2)	57% (4/7)	65% (20/31)
Genitourinary	45% (5/11)	25% (3/12)	0% (0/1)	29% (2/7)	32% (10/31)
Hernia	88% (7/8)	55% (6/11)	0% (0/2)	25% (1/4)	56% (14/25)
Hearing and vision					
Hearing impairment	75% (6/8)	33% (4/12)	50% (1/2)	33% (2/6)	46% (13/28)
Visual impairment	56% (5/9)	45% (5/11)	100% (1/1)	75% (3/4)	56% (14/25)
Immunology					
Frequent infection	89% (8/9)	67% (8/12)	67% (2/3)	60% (3/5)	72% (21/29)
Neurology					
Hypotonia	73% (8/11)	73% (8/11)	33% (1/3)	88% (7/8)	73% (24/33)
Seizures	80% (8/10)	17% (2/12)	67% (2/3)	29% (2/7)	44% (14/32)
Structural CNS abnormalities	100% (9/9)	86% (6/7)	100% (2/2)	88% (7/8)	92% (24/26)
Development and intelligence					
Developmental delay and ID					
Severe	73% (8/11)	55% (6/11)	33% (1/3)	57% (4/7)	59% (19/32)
Moderate to severe	9% (1/11)	0% (0/11)	0% (0/3)	14% (1/7)	6% (2/32)
Moderate	9% (1/11)	36% (4/11)	67% (2/3)	0% (0/7)	22% (7/32)
Mild	9% (1/11)	9% (1/11)	0% (0/3)	29% (2/7)	13% (4/32)
Speech impairment					
No words	80% (8/10)	36% (4/11)	67% (2/3)	83% (5/6)	63% (19/30)
Several words	10% (1/10)	18% (2/11)	0% (0/3)	0% (0/6)	10% (3/30)
Sentences	10% (1/10)	45% (5/11)	33% (1/3)	17% (1/6)	27% (8/30)
Behavior					
Behavioral abnormalities	50% (4/8)	88% (7/8)	50% (1/2)	60% (3/5)	65% (15/23)

CNS, central nervous system; ID, intellectual disability.

SMARCB1



SMARCA4



SMARCE1



ARID1A



SMARCB1



SMARCA4



SMARCE1



ARID1A





Kosho et al. (2014)

SOX11

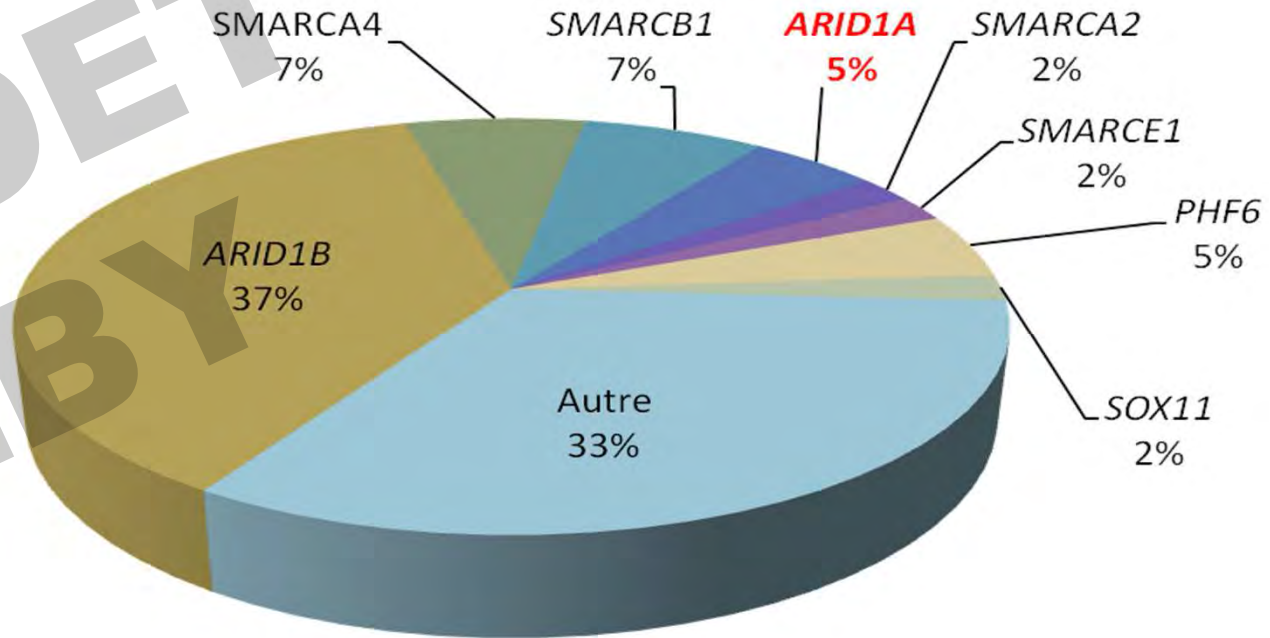


Syndrome de Coffin-Siris

8 gènes identifiés à l'heure actuelle

- *ARID1B* = *BAF250b*
- *SMARCA4* = *BAF190a*
- *SMARCB1* = *BAF47*
- ***ARID1A* = *BAF250a***
- *SMARCA2* = *BAF190b*
- *SMARCE1* = *BAF57*
- *PHF6*
- *SOX11*

~ 61 % des syndromes cliniques expliqués par des mutations du complexe BAF



Inspiré de Miyake et al. (2014) ; Tsurusaki et al. (2014)

Complexe BAF « SWI-SNF-like »

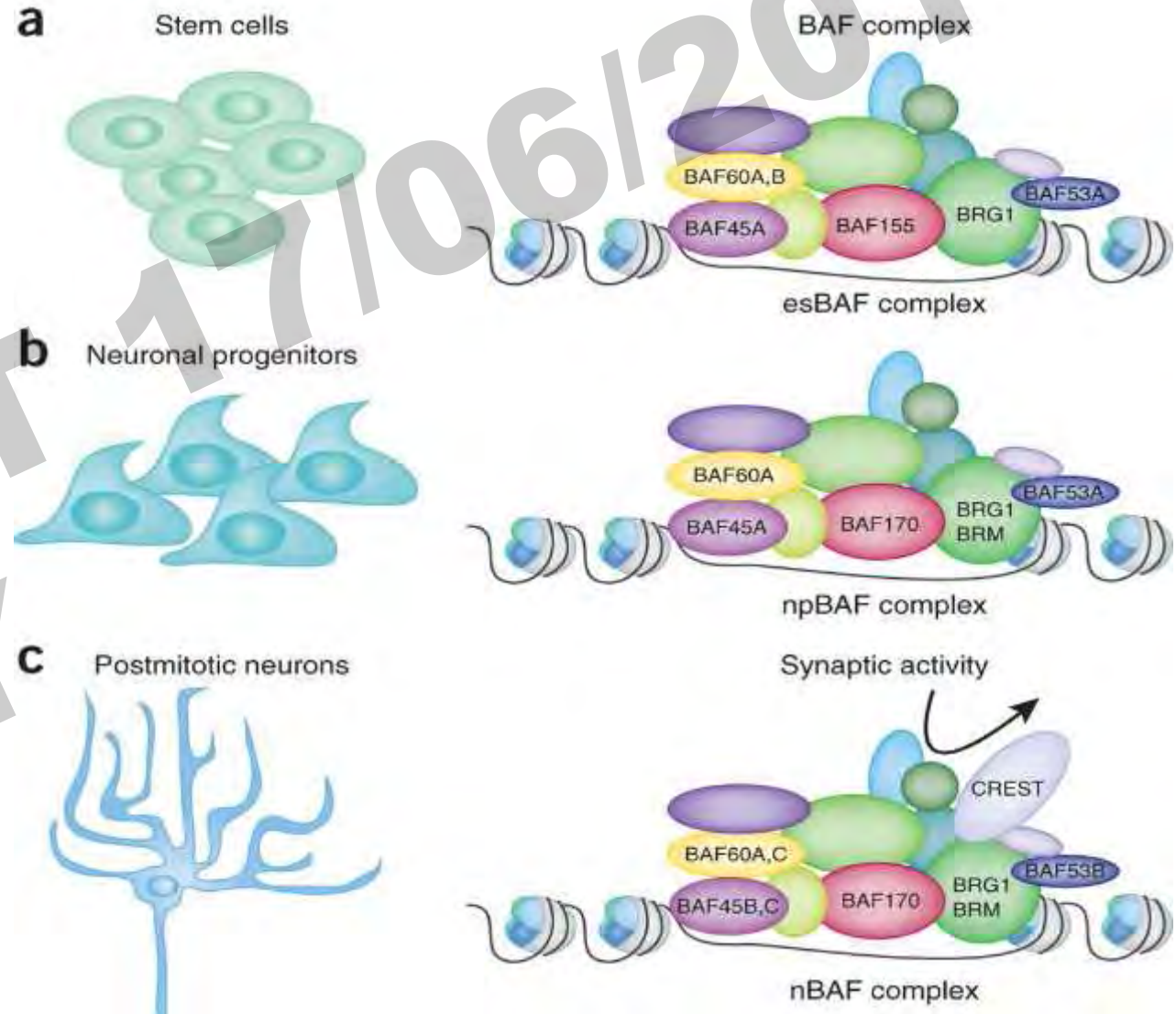
Rôle dans le remodelage de la chromatine

Plusieurs types de complexes

Fonctions critiques dépendantes des facteurs cellulaires présents

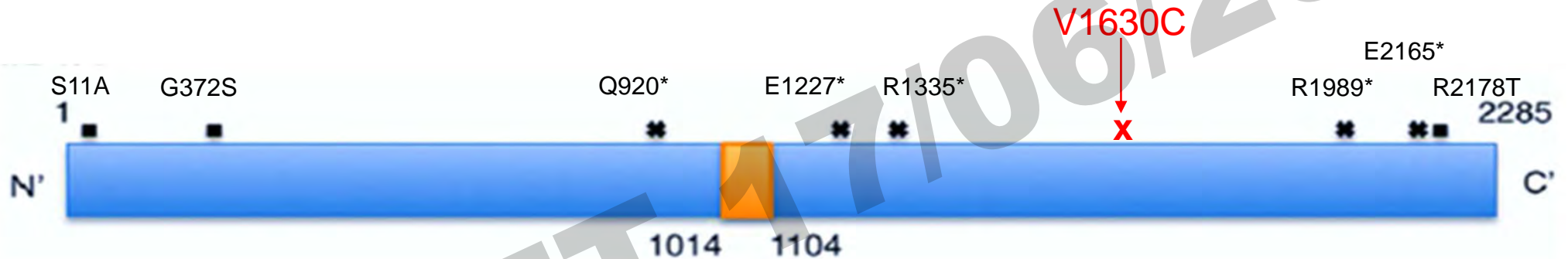
Activité ATPase pouvant déstabiliser les interactions histone-ADN

=> Peut altérer la position des nucléosomes sur l'ADN



Riccio (2010)

ARID1A



8 patients décrits dans la littérature avec mutation dans *ARID1A*
3/8 mutations non sens
5/8 mutations frameshift

- mutation non sens
- x mutation frameshift

CONCLUSION

Anomalies cérébrales
Anomalies cardiaques
Dysmorphie



Syndrome de Coffin-Siris !

La clef?
Le callosome!

Merci de votre attention

SOFFOLET 17/06/2016
C. ALBY

ARID1A (NM_006015.4) : c.2733-2A>C

MaxEnt: -100.0%, NNSPLICE: -100.0%, HSF: -100.0%

Coffin-Siris, AD

EFP0500034, M

IMG à 23 sa

ACC

Hernie diaphragmatique bilatérale

CAV

Incurvation fémorale

Dysmorphie faciale

Fente palatine

Clinodactyly du 5

13 côtes

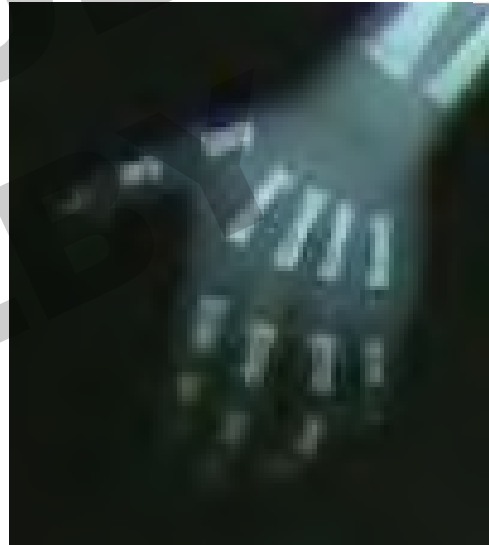
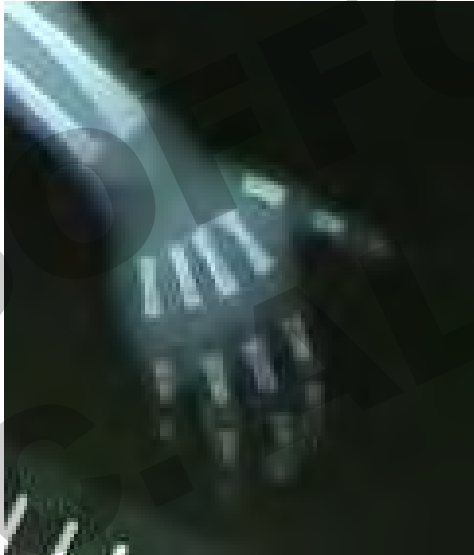
Hamartome hypothalamique



Soumaya ZRELLI



EFP0500034



Coffin Siris syndrome

#135900

COFFIN-SIRIS SYNDROME; CSS

Alternative titles; symbols

FIFTH DIGIT SYNDROME

▪ OMIM	135900
▪ Inheritance	AD
▪ Genes	<i>ARID1A</i> (1p36.1-p35) <i>ARID1B</i> (6q25.3) <i>SMARCA2</i> (9p24.3) <i>SMARCA4</i> (19p13.3) <i>SMARCB1</i> (22q11.23) <i>SMARCE1</i> (17q21.2) <i>PHF6</i> <i>SOX11</i>

**SWI/SNF
complex**

Caractéristiques

- **Retard mental**
- **Hypoplasie ou aplasie 5 ongle/phalange distale**
- **Facies grossier**
- **Hypertrichose**

Autres

- Petite taille, microcéphalie
- CCA / Dandy Walker / pachygyrie
- Epilepsie
- Surdité
- Ophthalmo (cataracte, ptosis, strabisme)
- Cardiaque : VSD/ASD/T4F/PDA
- Gastro intestinal (HCD)
- Génito-urinaire et rénal
- Retard de maturation osseuse
- Vertébral / scoliose
- Hyperlaxité

Chevauchement ou même syndrome?

SMARCA2 (9p24.3) : Nicolaidis-Baraitser syndrome

Prévalence et variabilité du Coffin-Siris

ARID1B (NM_017519.2),
de novo

Complete CCA
Hypertrichosis

c.4784_4785del,
p.Phe1595Serfs*27



EFP0700164 J. Martinovic

Complete CCA
Hypertrichose

Délétion des exons 5 à 19
de 380 kb

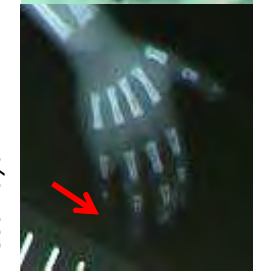


M. Bonnière

ARID1A (NM_006015.4),
de novo

CCA
Diaphragmatic hernia
Atrio ventricular canal
Palate cleft

c.2733-2A>C



Soumaya ZRELLI



>70 patients
Viable, 35%: CCM
Frequent deletion

Santen et al. AJMG, 2014

8 patients
lethal
Somatic mosaicism

Tsurusaki et al., 2012, 2014
Santen et al., 2013
Wieczorek et al., 2013

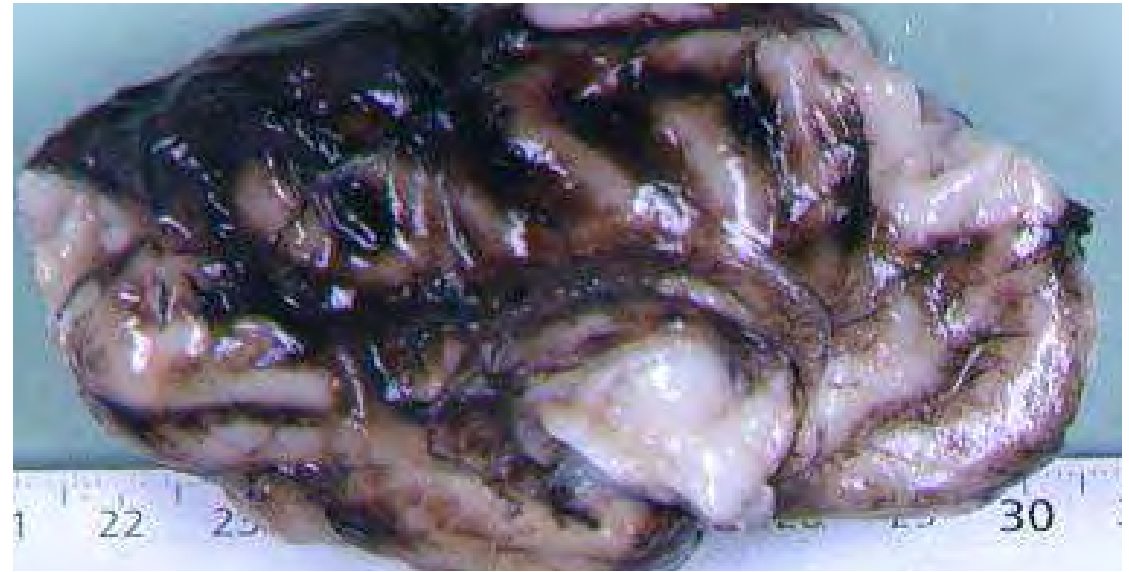
Exome : KAT6B

c.3788-3789del,p.Lys1263ArgfsX7 de novo

(Genitopatellar, AD)

EFP1200211, M
IMG à 29 sa pour
ACC, malposition des membres

ACC/PB
Gyration simplifiée, no
neuronal migration anomalies
Scrotum en châte
ARX: pas de mutation



Genitopatellar syndrome

▪ OMIM	606170
▪ Inheritance	AD
▪ Gene:	<i>KAT6B</i> (10q22)

Characteristic

- **Microcéphalie**
- **Retard psychomoteur sévère**
- **Dysmorphie**
- **Contracture des extrémités inférieures**
- **Absence ou hypoplasie rotules**
- **Anomalies urogénitales**

Other

- Brachydactylie
- Reins polykystiques
- Cardiopathies congénitales
- Anomalies anales
- Dysplasie ectodermique

- Agénésie du corpus callosum
- Hétérotopies périventriculaires

Absence de rotule ?

Fœtus G.A

Dr. F. Arbez-Gindre

M. Lefebvre

Fœtus 1

- Couple non consanguin bien portant
- G2P0
- 2 IMG pour SPM en 2013 et 2015 (Besançon)
- 1^{ère} écho 20 SA :
 - Hydrocéphalie
 - AOU
 - Rein denses
- Caryotype normal : 46, XX
- Décision d'IMG

Fœtus 1 : Foetopathologie (Dr Arbez-Gindre)



- Fœtus féminin 20 SA
- AOU
- Hydrocéphalie majeure sans sténose de l'AS
- Reins normaux
- Hypoplasie viscérale diffuse

Fœtus 2

- Echo T1 et T2 normales
- Echo T3 :
 - RCIU
 - Hypoplasie du corps calleux
 - FLP bilatérale
- Caryotype normal : 46, XY
- Décision d'IMG

Fœtus 2 : Foetopathologie (Dr Arbez-Gindre)



- Fœtus masculin 35 SA
- RCIU
- FLP bilatérale
- Hypoplasie du corps calleux

Examens

- Caryotypes normaux
- aCGH
 - Fœtus 1 : del 16p11.2 *dn*
 - Fœtus 2 : normale

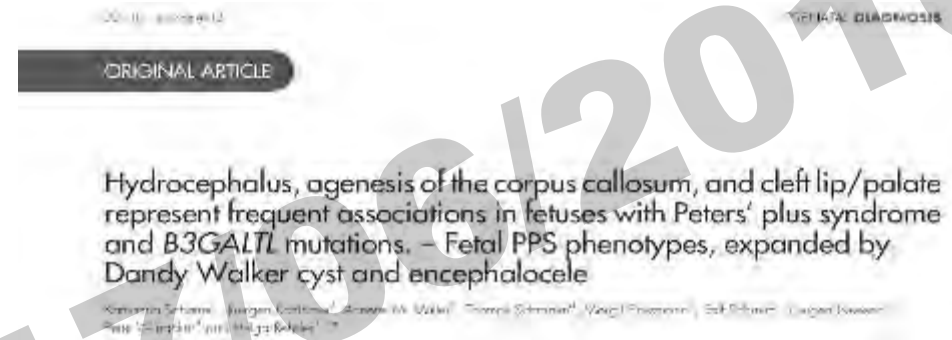
Hypothèse?

Exome (Dijon)

- Variation homozygote tronquante B3GLTC :
NM_194318.3:c.660+1G>A
- Absente Exac/EVS
- ClinVar : Pathogène
- Syndrome de Peters-Plus :
 - Anomalies chambre antérieure
 - Membres courts avec extrémités larges
 - DI
 - Dysmorphie avec FLP

Exome (Dijon)

- Variation homozygote tronquante B3GLTC :
NM_194318.3:c.660+1G>A
- Absente Exac/EVS
- ClinVar : Pathogène
- Syndrome de Peters-Plus :
 - Anomalies chambre antérieure
 - Membres courts avec extrémités larges
 - DI
 - Dymorphie avec FLP



Conclusion

- Phénotype atypique
- Diagnostic foetopath difficile sans anomalie oculaire
- Importance du phénotypage reverse

SOFFOET
C. ALBY

17/06/2016

Peters plus syndrome

▪ OMIM	261540
▪ Hérédité	AR
▪ Gène	B3GALTL

Caractéristiques

- **Glaucome congénital de Peters, le plus souvent bilatéral**
- **Nanisme**
- **Déficit intellectuel**
- **Anomalies auriculaires**
- **Fente palatine**

Autres

- Cataracte
- Dysmorphie faciale
- ACC, hydrocéphalie
- OGE: Hypospadias
- Cardiopathies: CIA, CIV, sténose pulmonaire
- Duplications rénales/urétérales
- Hydramnios

SOFFOET 17/06/2016
C. ALBY

**APPAREMMENT
ISOLÉS...SURDITÉ**

Exome, trio:

ZBTB20, c.1906T>C, p.Cys636Arg de novo

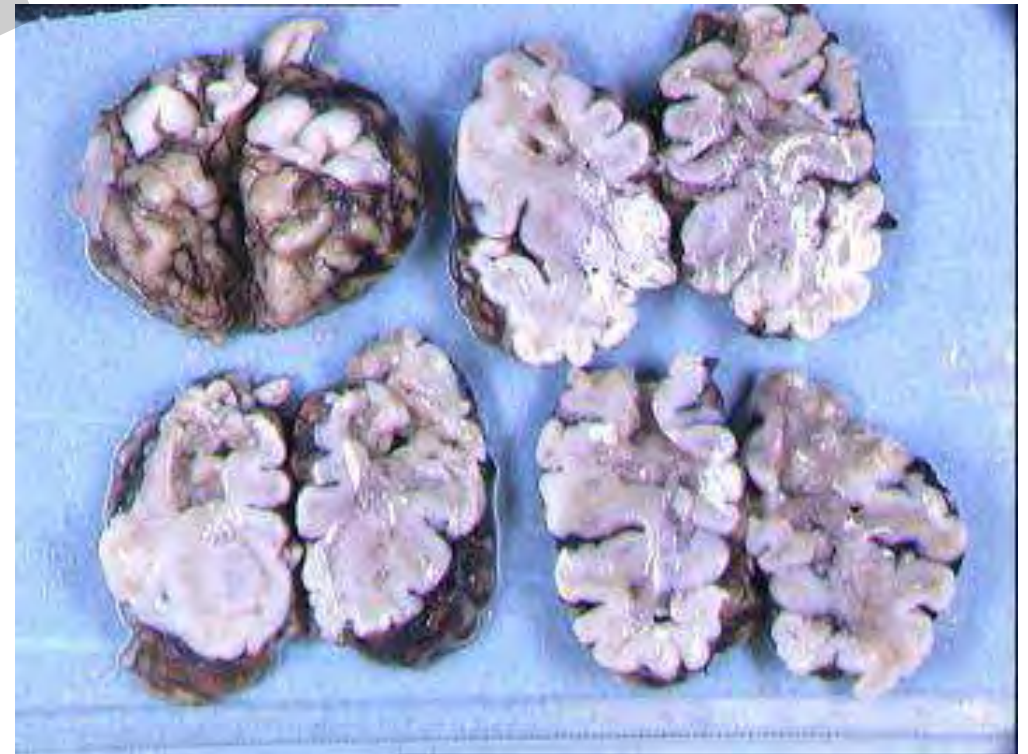
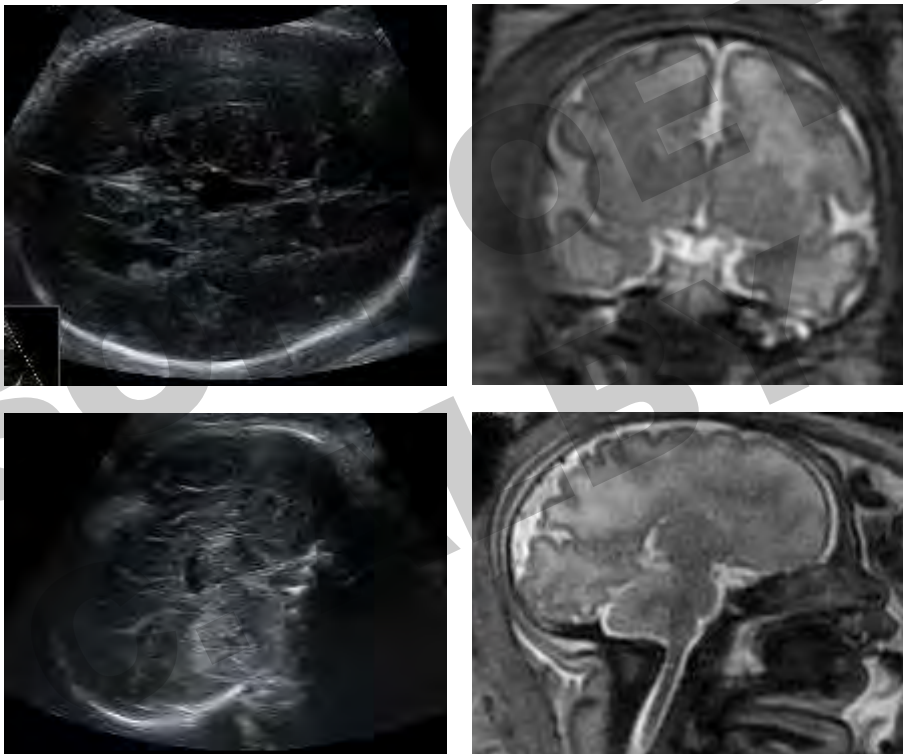
Primrose, AD

EFP1200451, F
IMG à 37 sa pour
CCA
Oligoamnios

Dysmorphie
Bosses Frontales, oreilles



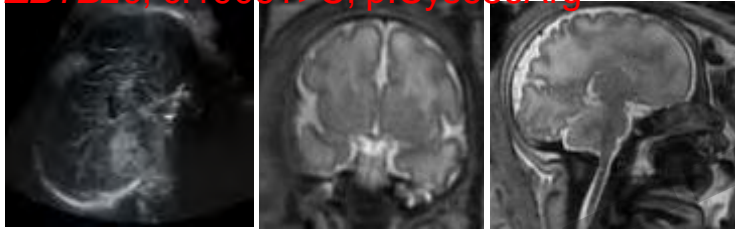
B. Bessières



Apparently isolated CCM & variability of Primrose (*ZBTB20*)

Complete CCA,
oligoamnios
Megalencephaly

ZBTB20, c.1906T>C, p.Cys636Arg



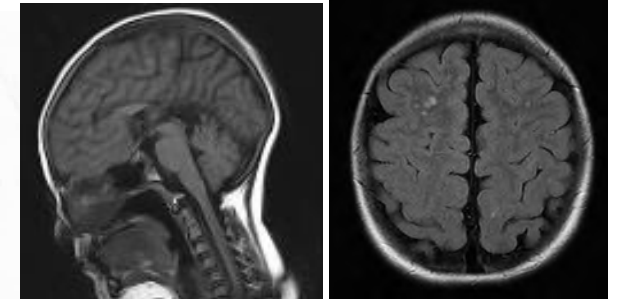
CCD III
Macrocephaly
Deafness, ID

c.1837C>T, p. Arg613Cys

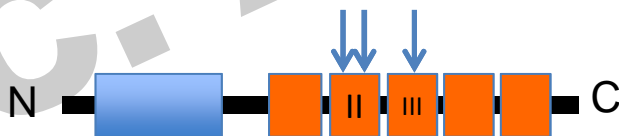


Partial CCA
Macrocephaly
Deafness, severe DI

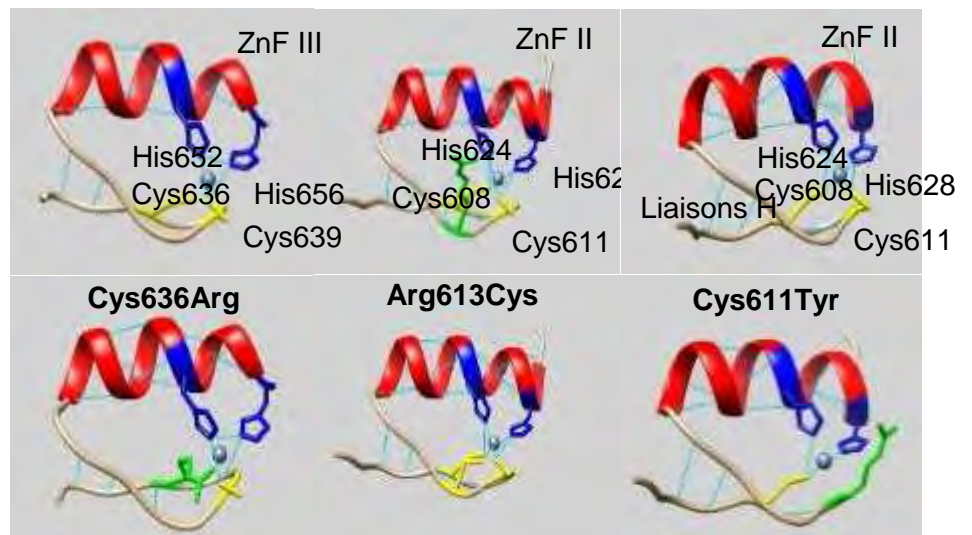
c.1832G>A; p.Cys611Tyr



Transcriptional repressor
Expressed in hippocampal neurones
Mouse model: partial CCA (post)



C2H2



C2H2 mut

Primrose syndrome

- **OMIM** 259050
- **Inheritance** AD
- **Gene:** *ZBTB20* (3q13)

Characteristic

- **Recognizable facial features**
- **Macrocephaly**
- **Intellectual deficiency**
- **Enlarged and calcified external ears**
- **Sparse body hair**
- **Distal muscle wasting**

Other

- Short stature
- Obesity
- Hearing loss
- Posterior polar cataracts
- Neurodegeneration
- Hypotonia
- Hypoplastic corpus callosum
- Intracerebral calcifications
- Autism, Behavior
- Abnormal glucose tolerance test
- Insulin-resistant diabetes (adult)

Mutations in *ZBTB20* cause Primrose syndrome
Cordeddu et al., Nature Genetics, 2014

Deletion / mutation ?

Chudley McCullough

▪ OMIM	604213
▪ Hérité	AR
▪ Gène	GPSM2
▪ Locus	1p13.3

Caractéristiques

- **Surdité neurosensorielle**
- **Anomalies cérébrales**
 - Hypoplasie du corps calleux, ACCp
 - Kystes arachnoïdiens
 - Mega-grande citerne
 - Dysplasie cérébelleuse focale
 - Hétérotopies nodulaires
 - Polymicrogyrie
- **Pas de déficit intellectuel ! (ou modéré)**

Autres

- Hydrocéphalie

IMG 33,5SA pour
Ventriculomégalie
bilatérale asymétrique
ACC
Verge coudée
46,XY

Foetopathologie:

- Macrocranie
- Dysmorphie
- Hypertrichose
- Hypospadias



*EFP1000202,
Maryse Bonnière*

Absence de CC
Dilatation biventriculaire
asymétrique (D>G)
Hypoplasie vermis inf



Absence de corps calleux
Piliers du septum conservés
Gyration désordonnée du mur interne
Aspect irrégulier du gyrus cingulaire
avec anomalies de la plaque corticale de type polymicrogyrie et foyers d'hétérotopies sous-jacentes





SOF FOET
C. ALBY
2016

Atrésie V3



EFP1000202, Maryse Bonnière, F. Razavi

- Séquençage callosome V1
- Mutation homozygote de *GPSM2*
c.453_454dup, p.Tyr152CysfsX17
-> Chudley McCullough

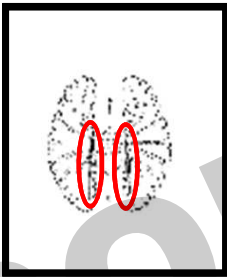
Foetus: résultats

NGS

3 ACC isolées imagerie



<i>AMPD2</i>	PCH9	c.682G>T,p.Glu228* hnz	récessive
<i>KIAA1279</i>	Goldberg-Schprinzen	deletion exons 2 and 3 hnz	récessive
<i>KIF11</i>	MCLMR	c.157C>T,p.Arg53* hnz	<i>de novo</i>
<i>TUBB3</i>	Tubulinopathie	c.817C>T,p.Leu273Phe hnz	<i>de novo</i>
<i>TUBA1A</i>	Tubulinopathie	c.5G>A,p.Arg2His hnz	<i>de novo</i>
<i>ARID1A</i>	Coffin Siris	c.2733-2A>C hnz	<i>de novo</i>
<i>ARID1B</i>	Coffin Siris	c.4784_4785del,p.Phe1595Serfs*27 hnz	<i>de novo</i>
<i>ARID1B</i>	Coffin Siris	380 kb deletion from exon 5 to 19 hnz	<i>de novo</i>
<i>ZBTB20</i>	Primrose	c.1906T>C,p.Cys636Arg hnz	<i>de novo</i>
<i>PDHA1</i>	Leigh	c.934_940del,p.Ser312Valfs*12 hnz	<i>de novo</i>
<i>PDHA1</i>	Leigh	c.910C>T,p.Arg304*	<i>de novo</i>
<i>KAT6B</i>	Génito-patellaire	c.3788_3789del,p.Lys1263Argfs*7	<i>de novo</i>
<i>GPSM2</i>	Chudley Mac Cullough	c.453_454dup,p.Tyr152Cysfs*17 hnz	<i>en cours</i>



8 défauts de décussation

Conclusion et perspectives

Originalités de la génétique Mendélienne

Hétérogénéité génétique

- Prolifération : Microcéphalie
- Migration : Tubulinopathies

Nouveaux mécanismes génétiques

- *ARID1A* mosaïque / germinale

Extension du phénotype

Phénocopies

- Déficits en PDH *L1CAM-like*

Phénotypes incomplets

- | | |
|------------------------|---------------------|
| • Primrose | <i>surdité</i> |
| • Coffin Siris | <i>hirsutisme</i> |
| • Génitopatellaire | <i>patella</i> |
| • Chudley Mac Cullough | <i>surdité</i> |
| • Goldberg-Schprintzen | <i>Hirschsprung</i> |

Nouveaux gènes

TALPID3



imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES



Genomique & Bioinformatique

Patrick Nistchke
Christine Bole-Feysot

INSERM U-781

Caroline Alby
Sophie Thomas

Lucile Boutaud
Linda Mouthon
Nadia Bahi-Buisson
Nadia El Khartoufi
Amale Ichkou
Kevin Piquand
Stanislas Lyonnet
Michel Vekemans

Cytogénétique, Necker

Valérie Malan
Serge Romana

Foetopathologie, Necker

Bettina Bessières
Maryse Bonnière
Charlotte Mechler
Jelena Martinovic
Ferechté Razavi

Agence de la
biomédecine



SoFFoet
Société Française de Foetopathologie

Delphine Heron
Christelle Despienne
Marie-Laure Moutard
Boris Keren
Bénédicte Durand

Cliniciens

M. Rio
J. Amiel
S. Lyonnet
C. Thauvin